



Hydroxy-Flavo-Carotinoide: Synthese und antioxidatives Verhalten

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Peter Noack

aus Mettmann

Düsseldorf 2009

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Univ.-Prof. Dr. M. Braun

Korreferent: HD Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung:

Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin danke ich für die Vergabe des Themas, für den mir gewährten Freiraum zur Gestaltung dieser Arbeit sowie seine Anregungen und stete Diskussionsbereitschaft. Möge er in Frieden ruhen. Herrn Prof. Dr. M. Braun danke ich für die Übernahme der Betreuung meiner Arbeit.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

"Quantitative Assessment of Antioxidant Properties of Natural Colorants and Related Compounds: Carotenoids, Flavonoids and Indigoids"

S. Beutner, B. Bloedorn, S. Frixel, I. Hernández Blanco, Th. Hoffmann, H.-D. Martin, B. Mayer, P. Noack, C. Ruck, M. Schmidt, I. Schülke, S. Sell, H. Bettermann, H. Ernst, S. Haremza, J. Paust, F. Prechtel, G. Seybold, H. Sies, W. Stahl, R. Walsh *Application of Natural Colorants for Foods, Nutraceuticals, Confectionery, Beverages, Cosmetics (INF/COL)*, The Hereld Organization, Hamden, CT, **2000**.

"Quantitative Assessment of Antioxidant Properties of Natural Colorants and Related Compounds: Carotenoids, Flavonoids and Indigoids"

S. Beutner, B. Bloedorn, S. Frixel, I. Hernández Blanco, Th. Hoffmann, H.-D. Martin, B. Mayer, P. Noack, C. Ruck, M. Schmidt, I. Schülke, S. Sell, H. Bettermann, H. Ernst, S. Haremza, J. Paust, F. Prechtel, G. Seybold, H. Sies, W. Stahl, R. Walsh *Colorchem*, **2000**, 23.

"Quantitative Assessment of Antioxidant Properties of Natural Colorants and Phytochemicals: Carotenoids, Flavonoids, Phenols and Indigoids. The Role of β -Carotene in Antioxidant Functions"

S. Beutner, B. Bloedorn, S. Frixel, I. Hernández Blanco, Th. Hoffmann, H.-D. Martin, B. Mayer, P. Noack, C. Ruck, M. Schmidt, I. Schülke, S. Sell, H. Ernst, S. Haremza, G. Seybold, H. Sies, W. Stahl and R. Walsh *J. Sci. Food Agric.* 81,559-568 (**2001**)

"Modified Flavonoids as strong photoprotecting UV-Absorbers and Antioxidants"

S. Beutner, S. Frixel, H. Ernst, S. Haremza, Th. Hoffmann, I. Hernández Blanco, N. Kiesendahl, B. Mayer, P. Noack, R. Scherrers, I. Schuelke, H. D. Martin *Colorchem* **2002**, 21.

"Modified Flavonoids as Strong Photoprotecting UV-Absorbers and Antioxidants"

S. Beutner, S. Frixel, H. Ernst, S. Haremza, Th. Hoffmann, I. Hernandez-Blanco, N. Kiesendahl, B. Mayer, P. Noack, C. Ruck, R. Scherrers, M. Schmidt, I. Schuelke, H.-D. Martin, *Advances in Colour Science and Technology*, Vol. 5, 103-112 (2002).

"Modified Flavonoids as strong photoprotecting UV-Absorbers and Antioxidants"

H.-D. Martin, S. Beutner, S. Frixel, B. Bloedorn, I. Hernández Blanco, B. Mayer, A. Pérez Gálvez, C. Ruck, M. Schmidt, S. Sell, Th. Hoffmann, P. Noack, I. Schuelke, N. Kiesendahl, R. Scherrers, H. Sies, W. Stahl, H. Ernst, S. Haremza and R. Walsh, in *"Strategies for Safe Food"*, (Ed. T. Eklund, H. De Brabander, E. Daeseleire, I. Dirinck, W. Ooghe) Vol.1, p. 288, Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging 2003 (ISBN 90-804957-2-7)

"Carotenylflavonoids, a novel group of potent, dual-functional antioxidants"

Stefan Beutner, Susanne Frixel, Hansgeorg Ernst, Thomas Hoffmann, Ines Hernandez-Blanco, Claas Hundsdoerfer, Nicole Kiesendahl, Sebastian Kock, Hans-Dieter Martin, Bernhard Mayer, Peter Noack, Antonio Perez-Galvez, Grit Kock, Roger Scherrers, Wolfgang Schrader, Stefan Sell, and Wilhelm Stahl *in Issue in Honor of Prof. Waldemar Adam*, ARKIVOC 2007 (viii) 1-17.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Funktionelle Farbstoffe	2
1.2 Biologische Funktionen der Flavonoide	3
1.3 Biologische Funktionen der Carotinoide	11
2. Problemstellung	16
3. Hauptteil	19
3.1 Syntheseplanung	19
3.2 Beschreibung der Versuche	23
3.2.1 <i>Synthese der Methoxy-Flavone</i>	23
3.2.2 <i>Synthese der Methoxy-Flavon-Phosphonate</i>	32
3.2.3 <i>Kupplung von (4-Oxo-2-(4'-methoxy-phenyl)4H-chromen-6-yl-methyl) phosphonsäurediethylester mit β-Apo-12'-Carotinal (C₂₅-Aldehyd)</i>	38
3.2.4 <i>Synthese der Hydroxy-Flavone</i>	41
3.2.5 <i>Synthese der Benzoyl-Flavone</i>	43
3.2.6 <i>Synthese der Benzoyl-Flavon-Phosphonate</i>	45
3.2.7 <i>Kupplung von (4-Oxo-2-(benzoyl-phenyl)4H-chromen-6-yl-methyl) phosphonsäurediethylestern mit β-Apo-12'-Carotinal (C₂₅-Aldehyd) und β-Apo-8'-Carotinal (C₃₀-Aldehyd)</i>	48
3.2.8 <i>Synthese von unsubstituierten Flavo-Carotinoiden</i>	51
3.2.9 <i>Synthese von Carotinoiden mit Phenyl-Endgruppe</i>	54
3.3 Messteil	57
3.3.1 <i>Messverfahren</i>	57
3.3.2 <i>Kalibriermessung</i>	62
3.3.3 <i>Messung der Antioxidantien</i>	63
3.3.4 <i>Auswertung der Messungen</i>	70

3.3.4.1	4'-Hydroxy-FC25	71
3.3.4.2	4'-Hydroxy-FC30	74
3.3.4.3	FC25	76
3.3.4.4	REF25	78
3.3.4.5	REF30	80
3.3.4.6	4'-Hydroxy-6-Methylflavon	82
3.3.4.7	β -Carotin	84
3.3.5	Diskussion der Ergebnisse	86

4. Zusammenfassung **95**

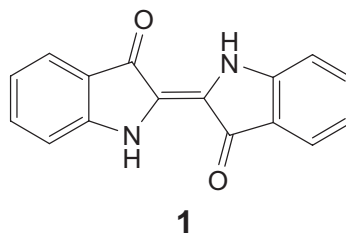
5. Experimentalteil **97**

5.1	Allgemeines	97
5.2	Darstellung der Methoxy-Flavone	98
5.3	Darstellung und Kupplung der Methoxy-Flavon-Phosphonate	130
5.3.1	<i>Darstellung der Methoxy-Flavon-Phosphonate</i>	130
5.3.2	<i>Kupplung der Methoxy-Flavon-Phosphonate</i>	139
5.4	Darstellung der Hydroxy-Flavone	141
5.5	Darstellung der Benzoyl-Flavone	150
5.6	Darstellung der Benzoyl-Flavon-Phosphonate	158
5.7	Kupplung der Benzoyl-Flavon-Phosphonate	167
5.8	Darstellung von unsubstituierten Flavo-Carotinoiden	172
5.9	Darstellung von Carotinoiden mit Phenyl-Endgruppen	185

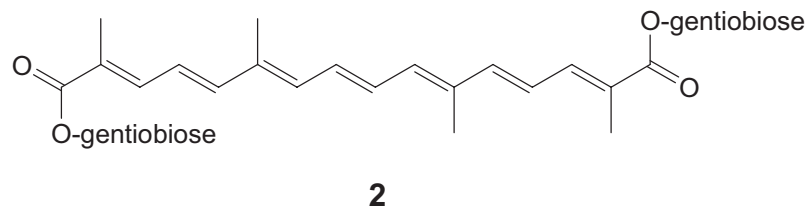
6. Literatur **193**

1. Einleitung

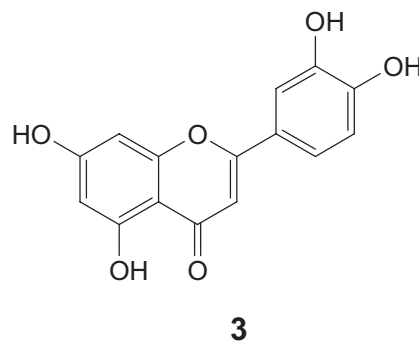
Schon seit dem Beginn der Menschheit ist diese von der Farbigkeit ihrer Umwelt fasziniert. So versuchten die Menschen seit jeher ihren Lebensraum und ihre Kleidung mit Hilfe von natürlichen Farbstoffen zu gestalten. Viele Kulturen entwickelten schon früh Techniken, mit denen ihnen solche Anwendungen möglich waren. Es ist dokumentiert, dass die Ägypter schon um 2000 v. Chr. die Küpenfärbung mit Indigo **1** beherrschten.^[1]



Schon früher wurden die Binden ägyptischer Mumien aus der 12. Dynastie (2500 v. Chr.) mit Safran (*Crocus sativus*) gelb gefärbt. Das Apo-Carotinoid Crocetin liegt im Safran als Digentiobioseester Crocin **2** vor und ist für dessen gelbe Farbe verantwortlich.^[1]



Auch die Römer kultivierten schon im klassischen Altertum Pflanzen, die ihnen eine Färbung ihrer Kleidung ermöglichte. So wurde von ihnen der Färberwau (*Reseda luteola*) angebaut, in dessen Blättern, Blüten und Stängeln das Flavonoid Luteolin **3** vorkommt.^[1]



Luteolin war lange Zeit der wichtigste Gelbfarbstoff. Er wurde allerdings mittlerweile, wie die meisten Naturfarbstoffe, durch synthetische Farbstoffe verdrängt.

Dies sind drei Beispiele für die rituelle und visuelle, ästhetische Anwendung von Farbstoffen. Bis weit ins zwanzigste Jahrhundert waren solche Anwendungen die Triebfedern für die Entwicklung neuer synthetischer Farbstoffe durch die chemische Industrie.

Heutzutage ist der Bedarf an neuen Farbstoffen mit derartig traditioneller Anwendung stark zurückgegangen, und die Farbstoffhersteller versuchen ihre Angebotspalette zu rationalisieren. Heute spielen bei der Entwicklung neuer Farbstoffe hauptsächlich ökonomische und ökologische Aspekte die Hauptrolle. Durch die geltenden gesetzlichen Auflagen bei der kommerziellen Einführung neuer Substanzen ist viel von dem Anreiz, neue Textilfarbstoffe zu entwickeln, verloren gegangen.

1.1. Funktionelle Farbstoffe

Neben den visuellen, ästhetischen Aspekten erfüllen natürliche Farbstoffe in der Pflanze noch eine Reihe weiterer Funktionen. Die Erforschung der Funktionalität solcher Farbstoffe in der Natur führte gezwungenermaßen zum Konzept des funktionellen Farbstoffs. Dieses beruht darauf, dass die Farbstoffe bei ihrer Anwendung eine Funktion erfüllen können, die nicht auf der rein ästhetischen Farbgebung beruht. Hierdurch entwickelten sich neue spezialisierte Technologiezweige mit einer ständig steigenden Nachfrage nach neuen Farbstoffen.

Neue Anwendungsgebiete für solche Farbstoffe finden sich z. B. bei der optischen Datenspeicherung, in der Lasertechnologie, in der chemischen und biologischen Analytik^[2], in der Photovoltaik, bei der Entwicklung von Photosensibilisatoren und in der photodynamischen Therapie (PDT).^{[3],[4]}

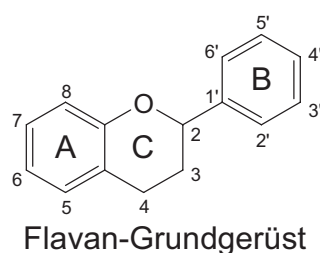
In der Natur, sei es in pflanzlichen oder tierischen Organismen, können derartige Farbstofffunktionen im photobiologischen, biochemischen und

physiologischen Sinne essentiell für die Aufrechterhaltung von Leben sein. Sie bestehen z. B. im Sammeln von Sonnenlicht und seine Umwandlung in chemische Energie oder Informationen, oder im Elektronen- und Gastransport.^[5]

Licht und dadurch gebildete reaktive Substanzen besitzen jedoch auch zerstörerische Eigenschaften. Im Laufe der Evolution haben sich in den Pflanzen Mechanismen entwickelt, die gegen derartige zerstörerische Einflüsse wirksam sind. Es ist nur konsequent, dass die Evolution hierzu ebenfalls Biochrome, wie z. B. Flavonoide und Carotinoide verwendet hat. Die Schutzwirkung dieser Farbstoffklassen sollen im Folgenden noch näher erläutert werden.

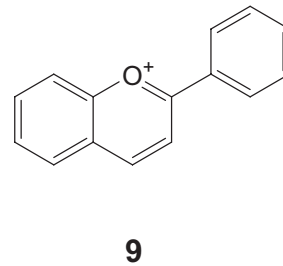
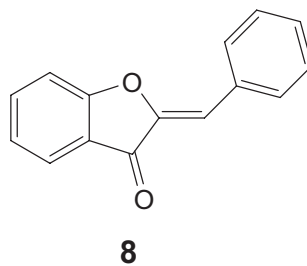
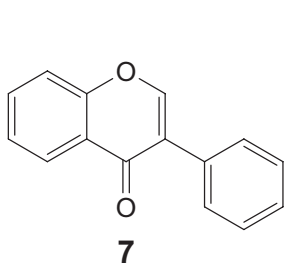
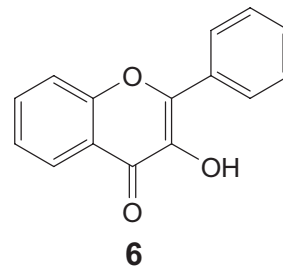
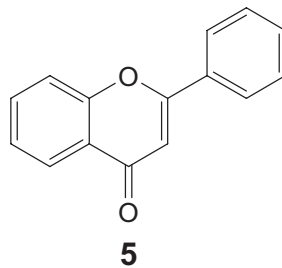
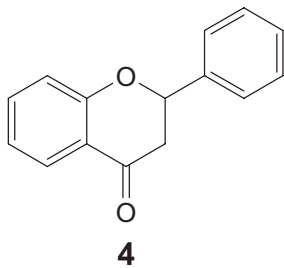
1.2. Biologische Funktionen der Flavonoide

Flavonoide sind in Pflanzen weit verbreitete Farbstoffe und gehören zu der Gruppe der pflanzlichen Phenole. Die Basis-Struktur ist das Flavan-Grundgerüst. Die 15 Kohlenstoffatome sind in drei Ringen ($C_6-C_3-C_6$) angeordnet, die als A, B und C-Ring bezeichnet werden^[6].



Ausgehend vom Flavan-Grundgerüst lassen sich die Flavonoidunterklassen, die in den Strukturen **4** – **9** abgebildet sind, ableiten. Diese Grundgerüste können zahlreiche Hydroxy- oder Glykosidyl-Substituenten tragen, so dass mittlerweile über 400 als Naturstoffe nachgewiesen wurden. Außerdem gibt es noch zahlreiche synthetisch dargestellte Flavonoide. Die natürlichen Flavonoide liegen meist als Glykoside von Flavanonen **4**, Flavonen **5**, Flavonolen **6**,

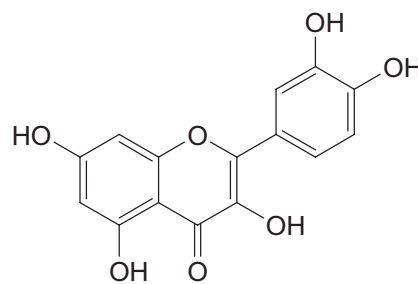
Isoflavonen **7**, Auronen **8** (Derivaten des 2-Benzyliden-3(2*H*)-benzofurans) vor. Die ebenfalls zu den Flavonoiden zählenden Anthocyanidine **9** liegen als Pyrylium-Salze (Flavylium-Salze) vor.



Flavonoide sind reichlich in den Blütenblättern enthalten und für die gelbe/weißgelbe Farbe (Flavone, *lat.* flavus = gelb) bzw. purpurrote bis blaue Farbe (Anthocyanidine) verantwortlich. Im europäischen Obst und Gemüse sind besonders Flavonole, aber auch Anthocyanidine vorhanden. Flavonoide befinden sich auch in Saat, Nüssen, Korn, Getreide und verschiedenen Gewürzen. Auch einige Getränke wie Wein (insbesondere Rotwein), Tee und Bier enthalten Flavonoide^[6]. Junge Organe von Pflanzen wie junge Blätter, Blütenknospen und unreife Früchte enthalten besonders viele Flavonoide. Ihr prozentualer Anteil in den einzelnen Pflanzenanteilen unterliegt im Verlauf der Vegetationsperiode größeren Schwankungen. Im toten Holz finden sich bevorzugt Catechine (o-Dihydroxybenzol)^[6]. In den Pflanzen kommen die Flavonoide nur selten in freier Form vor, meistens trifft man sie glycosidisch an Zucker gebunden an. Die Pflanzenfamilien, die Holz bilden, enthalten vorwiegend Flavonole und Proanthocyanine. Die Kräuter enthalten überwiegend Flavone und Flavanone.

Neben den visuell-effektiven Funktionen, wie Blütenfarben, Fruchtfarben und Blattfarben werden den Flavonoide noch eine Reihe weiterer Funktionen zugeschrieben^[5]:

- Antikoagulative Wirkung: Man weiß schon lange das z. B. Quercetin **10** (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon) oder auch Rutin (Quercetin-3-rutinosid) die Blutgerinnung verlangsamen und die Kapillarbeständigkeit erhöhen.^[7]

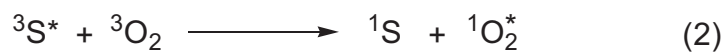


10

- Antiphlogistische Effekte: Flavonoide wie Quercetin **10**, Rutin oder auch Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavon) wirken entzündungshemmend indem sie Reaktionsschritte im Metabolismus der Arachidonsäure inhibieren.^[7]
- Photoprotektive Wirkung: Starke Absorptionen im UV-Bereich schützen Pflanzen vor schädlicher UV-B-Strahlung.^[8]
- Antimutagene Funktionen
- Induktoren für Knöllchenbildung bei Leguminosen
- Phytoalexinfunktion
- Antioxidative Effekte

Die antioxidative Wirkung von Flavonoiden wurde schon mehrfach in der Literatur diskutiert.^{[10],[12],[13],[38]} Hierbei wurden einige bemerkenswerte Ergebnisse gefunden. So sind Flavonoide in der Lage sehr viele radikalische Spezies oder auch Singulett-Sauerstoff effizient zu deaktivieren. Dies ist von sehr großer Bedeutung, da solche reaktiven Moleküle Zellschäden hervorrufen können. Dieses Desaktivierungsverhalten von Flavonoiden gegenüber derartigen Spezies soll im folgenden kurz verdeutlicht werden.

Beim Singulett-Sauerstoff handelt es sich um einen elektronisch angeregten Zustand des Sauerstoffs. Er entsteht, wenn die Lichtenergie mittels eines geeigneten Sensibilisators (S) auf Sauerstoff übertragen wird. Der Sensibilisator wird hierbei zunächst in seinen ersten angeregten Zustand angeregt ($^1S^*$), welcher dann unter intersystem-crossing (i.s.c.) in seinen Triplett-Zustand übergeht ($^3S^*$). Hieraus kann der Sensibilisator Energie und Spin auf den Sauerstoff im Triplettgrundzustand übertragen und es entsteht der sehr reaktive Singulett-Sauerstoff ($^1O_2^*$).



Da Sauerstoff im Triplettgrundzustand vorliegt, die meisten Moleküle aber einen Singulettgrundzustand besitzen, muss für die Reaktion zu einem Singulett-Oxidationsprodukt eine zusätzliche Elektronenspinbarriere überwunden werden. Dies erklärt die Reaktionsträgheit von Triplett-Sauerstoff. Erfolgt allerdings eine Anregung mit Hilfe von Licht und Sensibilisatormolekülen in den Singulettzustand, entfällt diese Elektronenspinbarriere und eine erhöhte Reaktivität ist die Folge.^[13] Auf Grund dessen ist Singulett-Sauerstoff in der Lage Zellen zu schädigen, mutagene Wirkung auszuüben und Enzyme zu inaktivieren. Er wird auch mit dem Auftreten von einigen Krebsarten in Verbindung gebracht.^[8]

Für die Desaktivierung solch aggressiver Moleküle, wie in diesem Fall Singulett-Sauerstoff, gibt es zwei mögliche Reaktionen. So kann in Anwesenheit eines Akzeptors (z. B. Flavonoid (F)) eine chemische Reaktion zwischen $^1O_2^*$ und F (Gleichung (3)), oder eine physikalische Desaktivierung von $^1O_2^*$ erfolgen (Gleichung (4)).



Ein Maß für die Geschwindigkeit dieses Vorganges stellen die Konstanten k_r , für die chemische Desaktivierung, und k_q , für die physikalische Desaktivierung, dar. In der Mehrzahl der Fälle kann allerdings nur die Summe der Geschwindigkeitskonstanten ($k_r + k_q$) angegeben werden, da meist beide Reaktionen bei einer Desaktivierung ablaufen. Typische Werte für die gesamte Desaktivierung in CD_3OD liegen im Bereich von 1×10^5 - 7×10^6 ($k_r + k_q$)/l mol⁻¹ cm⁻¹.^[9]

Wie in Abb. 1 zu sehen ist, nimmt man an, dass die chemische Desaktivierung des Singulett-Sauerstoff bei Flavonolen über eine [2+2]-Cycloaddition an die Doppelbindung zwischen dem zweiten und dritten C-Atom des Chromongerüsts, unter Bildung eines Dioxetans erfolgt, welches in den Folgeschritten unter Abspaltung von Kohlenmonoxid zu einem Dicarbonsäuremonoester zerfällt.

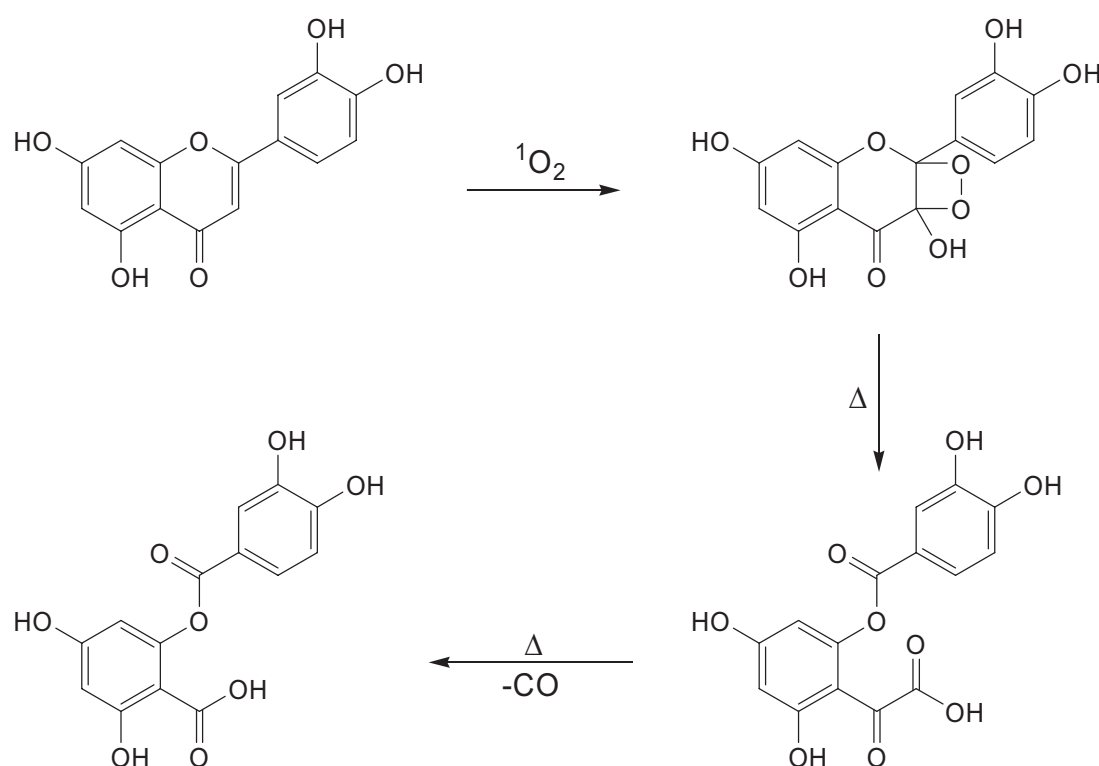


Abbildung 1: Vorschlag eines Mechanismus für die chemische Desaktivierung von Flavonolen mit Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) am Beispiel von Quercetin

Neben den Untersuchungen des Desaktivierungsverhaltens gegenüber Singulett-Sauerstoff wurde auch die Desaktivierung von Superoxid-Radikationen ($O_2^{\cdot-}$), einem starken Stoffwechselgift, untersucht. Hier erwiesen sich, wie beim Löschen des Singulett-Sauerstoff, unter anderem Quercetin **10** und Rutin als effizient.^[10]

Des Weiteren sind Studien über das Desaktivieren von Peroxyl-Radikalen ($RO_2^{\cdot}$) beschrieben. Man stellt sich die Reaktion von diesen Radikalen als eine zwei Elektronen-Oxidation vor. Hierbei wird der Vorteil der Flavonoide, als phenolische Verbindungen Phenoxy-Radikale bilden zu können, deutlich.

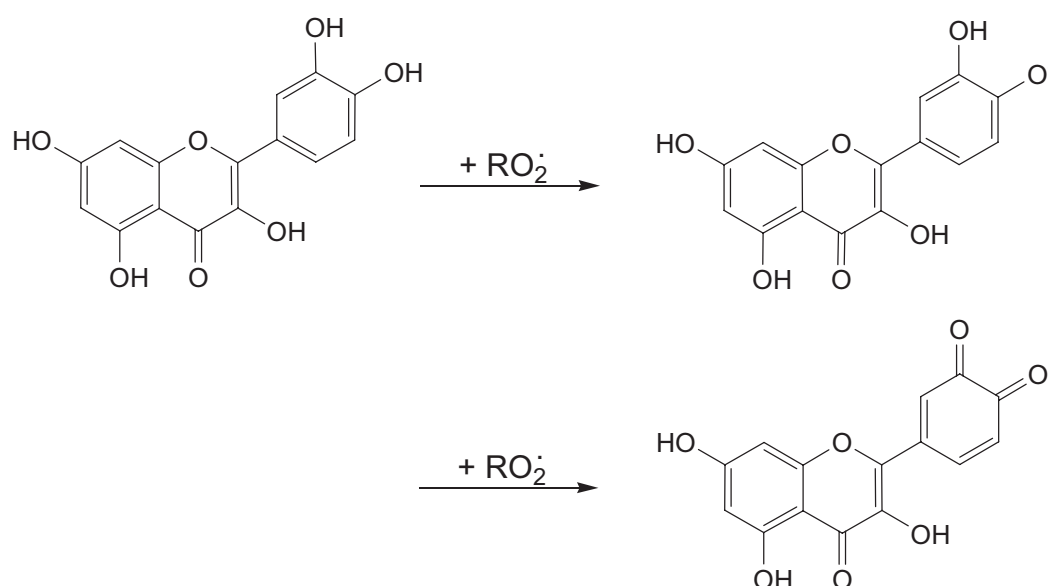
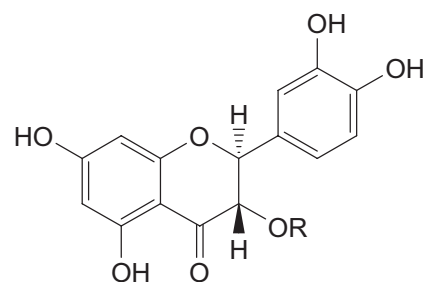


Abbildung 2: Zwei Elektronen-Oxidation von Flavonoiden am Beispiel von Quercetin

So bildet sich im ersten Schritt, wie in Abb. 2 zu sehen, ein Phenoxy-Radikal, welches im zweiten Schritt mit einem weiteren Peroxyl-Radikal reagiert. Bei den Untersuchungen wird deutlich das Peroxyl-Radikale selektiv die Hydroxy-Gruppen in 3',4'- bzw. 2',5'-Stellung oxidieren, wodurch dieser Phenylring chinoiden Charakter erhält.^[10]

Ein weiteres wichtiges Untersuchungsgebiet bei Flavonoiden betrifft den Schutz vor der Oxygenierung von Lipiden. Lipide sind wichtige integrale Bestandteile vieler biologischer Membranen. Membranlipide sind für Peroxidationen empfindlich. Dies nicht nur wegen ihrem hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, sondern auch wegen ihrer Assoziation in der Zellmembran mit enzymatischen und nicht-enzymatischen Systemen, welche fähig sind freie Radikale zu erzeugen. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Oxidation hängen vom Initiationsmechanismus ab, welcher beides, enzymatisch oder nicht-enzymatisch sein kann. Der degenerative Prozess der Lipidperoxygenierung steht mit vielen pathologischen Erscheinungen wie Entzündungen, Arteriosklerose, Tumorbildung, Krebs und dem Altern in Verbindung.^{[11],[15]}

Flavonoide wie Taxifolin **11a** und Astilbin **11b** sind in der Lage dieser Peroxidation vorzubeugen.^[11]



11a (R=H) / **11b** (R=Rhamnose)

Durch die angeführten Studien wird eine deutliche Struktur-Wirkungsbeziehung deutlich:

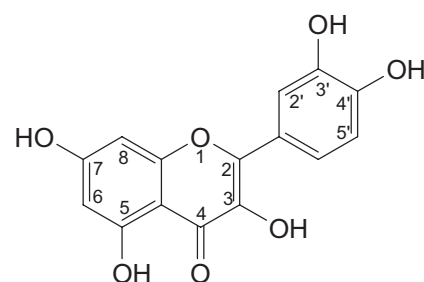


Abbildung 3: Nummerierung der Flavonoide

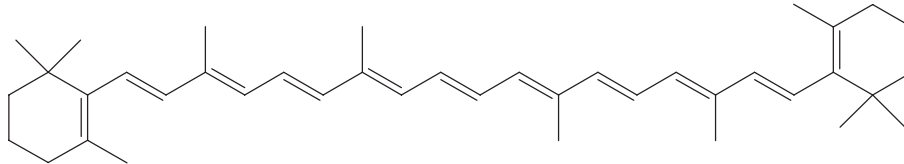
Bors et al.^[16] finden drei Gruppen struktureller Merkmale, die für die antioxidativen Eigenschaften von Flavonoiden, basierend auf ihrer Fähigkeit als Radikalfänger zu wirken, verantwortlich sind:

- ortho-Dihydroxy-Struktur im Ring B
- 2,3-Doppelbindung mit der 4-Ketogruppe im Ring C
- 3- und 5-Hydroxygruppe mit der 4-Ketofunktion im C-Ring

Die Struktur im B-Ring ist entscheidend für die antioxidativen Eigenschaften von Flavonoiden^[17]. Dies wurde durch quantenmechanische Rechnungen von van Acker et al.^[18] bestätigt. Danach ist die Anwesenheit von Hydroxygruppen im B-Ring essentiell für die antioxidative Aktivität.^[19] Die Anwesenheit einer Methoxygruppe in der C4'-Position führt zu einer Aktivierung der Hydroxygruppe in der C3'-Position. Wenn im B-Ring eine 3',4'-Dihydroxygruppe vorhanden ist, dann verstärkt eine Hydroxygruppe in 3-Position im C-Ring die antioxidative Wirkung. Trägt der B-Ring zwei meta-ständige Hydroxygruppen, dann ist der Einfluss einer Hydroxygruppe in der 3-Position nicht vorhanden.^[20] Nach Jovanovic et al.^[21] hat der A-Ring keinen Einfluss auf die antioxidativen Eigenschaften. Rice-Evans et al.^[22] finden, dass Hydroxygruppen im A-Ring nur dann zu den antioxidativen Eigenschaften beitragen, wenn Hydroxygruppen im B-Ring vorhanden sind. Eine Hydroxygruppe in der C5-Position wirkt nicht aktivierend^[23]. Um antioxidativ wirksame Systeme zu erhalten, sind im C-Ring die C2-C3-Doppelbindung und die Ketofunktion an C4 notwendig^[16]. Nach v. Acker^[18] steigert eine Hydroxygruppe an C3 zusammen mit der konjugierten C2-C3-Doppelbindung die Radikalfänger-Eigenschaften von Flavonoiden. Aus diesen Ergebnissen können folgende allgemeine Aussagen abgeleitet werden: Die Hydroxygruppen im Flavonoid sind entscheidend für die Radikalfänger-Eigenschaften.^{[10] [12] [16]} Je mehr Hydroxygruppen ein Flavonoid hat, desto stärker sind seine antioxidativen Effekte^[23]. Von allen oben genannten Autoren^{[16]-[23]} werden folgende strukturelle Eigenschaften hinsichtlich der optimalen antioxidativen Wirkung gefordert: 1) 3',4'- Dihydroxyfunktion im B-Ring, 2) eine Ketogruppe im C-Ring.

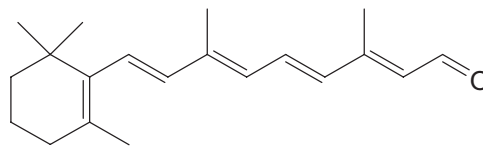
1.3. Biologische Funktionen der Carotinoide

Die Bezeichnung Carotinoide leitet sich vom ersten bekannten Derivat, dem β -Carotin **12** ab.



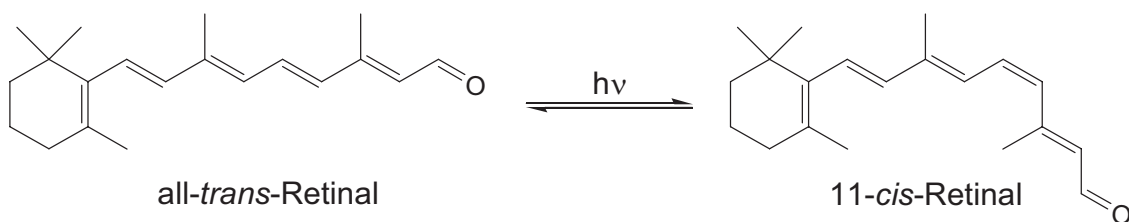
12

β -Carotin und einige andere Carotinoide können im Metabolismus vieler Tiere enzymatisch zu Vitamin-A-Aldehyd (Retinal **13**) umgewandelt werden, das für den Sehvorgang essentiell ist. Für den Menschen stellen sie die Hauptquelle für Vitamin A dar.



13

Das Retinal ist in den Sehzellen als prosthetische Gruppe im Chromoprotein Rhodopsin enthalten, indem das 11-*cis*-Retinal über eine Immoniumbindung mit dem Protein Opsin verbunden ist. Beim Sehvorgang kommt es zu einer Isomerisierung an der C11-C12- Doppelbindung.^[20]



Carotinoide haben aber noch eine Reihe anderer Funktionen in photo-biologischen und nicht-photo-biologischen Systemen des Organismus.

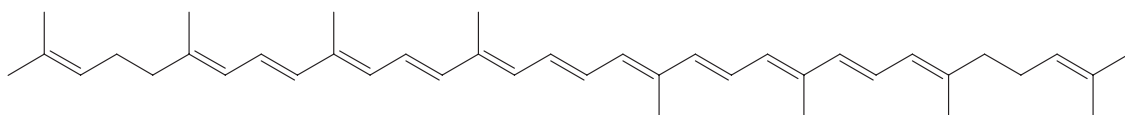
Die wichtigste Funktion der Carotinoide für Menschen ist, dass sie als Vorstufe für Vitamin A dienen. Als Bedingung für die Provitamin-A-Eigenschaften eines Carotinoids muss es mindestens einen nicht substituierten β -Ring (β -Ionon-Ring) besitzen. Wegen ihrer attraktiven Farben werden Carotinoide als Farbstoffe für Lebensmittel in der Industrie benutzt. Weitere Anwendungen sind

der Zusatz in Arzneimitteln und als Farbstoffe in kosmetischen Artikeln. Die Mehrheit der Carotinoide besitzt ein C_{40} -Grundgerüst, welches bei der Biosynthese aus zwei Molekülen mit 20 C-Atomen gebildet wird. Carotinoide sind meist unpolare Substanzen und daher in Wasser unlöslich, mit Ausnahme der Carotinoide die polare funktionelle Gruppen besitzen. Carotinoide werden danach in zwei Klassen eingeteilt:

- Carotine, apolare Verbindungen reine Kohlenwasserstoffe
- Xanthophylle, polare Carotinoide mit sauerstoffhaltigen Gruppen

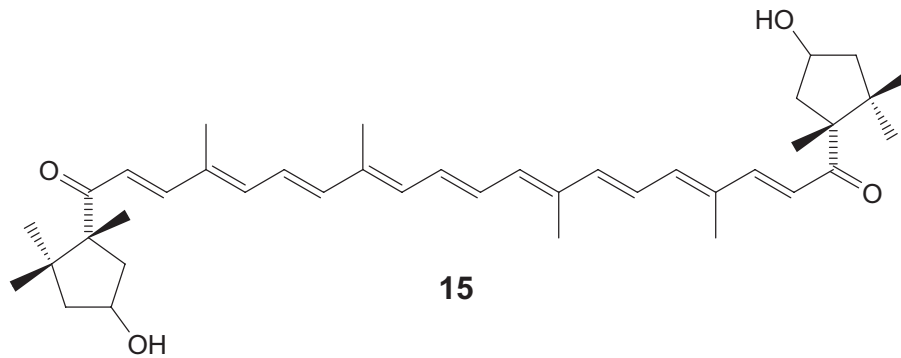
Beide Klassen besitzen konjugierte Doppelbindungen, die dem Carotinoid eine typische Farbe geben. Strukturell können Carotinoide des weiteren unterschieden werden in:

- Acyclische Carotinoide wie das Lycopin **14**,
- Cyclische Carotinoide mit einem Fünfring oder Sechsring am Ende des Moleküls.

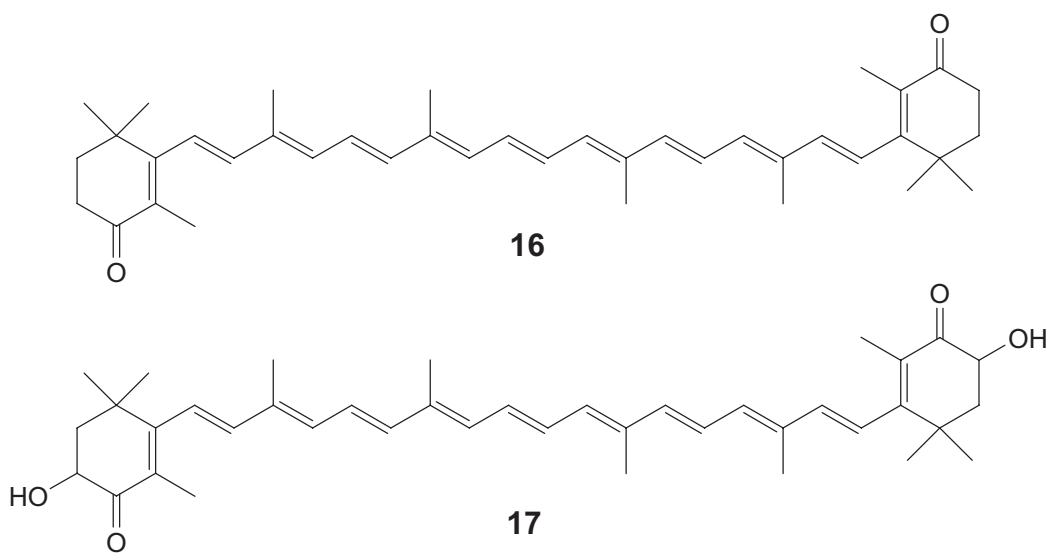


14

Traditionell basieren die Namen der Carotinoide auf der natürlichen Quelle in der sie gefunden wurden. Heutzutage hat die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) die Namen der Carotinoide systematisiert.^[25] Carotinoide befinden sich in lebenden Organismen und zwar in Pflanzen und Tiere in unterschiedlichen Konzentrationen. Capsorubin **15** befindet sich ausschließlich in reifen Früchten des *Generis Capsicum Annum* (rote Paprika) und ist für deren Farbe verantwortlich.



Im Gewebe grüner Pflanzen sind Xanthophylle in freier Form zu finden. Sie können auch mit Fettsäuren verestert sein. Im Tierreich werden die mit der Nahrung aufgenommenen Carotinoide in verschiedenen Geweben gespeichert. Das farbenprächtige Gefieder des Flamingos ist beispielsweise auf Astaxanthin **16** und/oder Canthaxanthin **17** in Abhängigkeit von Nahrung und Heimat zurückzuführen.^[26]



Manche Tiere, wie Vögel, Fische, Reptilien und Amphibien, können Carotinoide selbst modifizieren.

Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass Carotinoide oxidiert werden können und auf diese Weise andere Oxidationsreaktionen verhindern können.

Es ist bekannt, dass Carotinoide als Antioxidantien wirken, indem sie direkt mit aktiven Sauerstoff-Spezies reagieren. Durch ihre Fähigkeit $^1\text{O}_2$ zu quenchen können sie Schäden in photobiologischen Systemen verhindern.

Wie bereits beschrieben, gibt es eine chemische und eine physikalische Komponente dieses Schutzes. Über die Mechanismen der chemischen Desaktivierung ist nur wenig bekannt. Carotinoide können durch Addition von freien Radikalen an das Doppelbindungs-System und Wasserstoffatom-Abstraktion, besonders in der 4, bzw. 4'-Position andere Moleküle schützen. Die antioxidative Wirkung von Carotinoiden beruht auf dem Abfangen des Peroxylradikals. Das chemische Verhalten von Carotinoiden gegenüber freien Radikalen ist wichtig, um seine Fähigkeit als Radikalfänger zu bewerten. Peroxylradikale werden im Molekülzentrum addiert.^[27] Eine H-Abstraktion in der 4- bzw. 4'-Position ist in Canthaxanthin **17** mit Ketogruppen in diesen Positionen, unmöglich. Canthaxanthin **17** wird als effektiveres Antioxidanz als β -Carotin **12** in der durch Radikale initiierten Peroxidation beschrieben.^{[28],[29]} Die Ketogruppen in der 4,4'-Position sollen eine Rolle bei der Stabilisierung von Carotinoidradikalen spielen.^[30] Mehrere Berichte schlagen die Keto-Carotinoide als effektivere Antioxidantien gegen Lipidperoxidation vor.^{[28]-[32]} Über die Abbauprodukte bei der selbst initiierten Oxidation und in der radikalisch initiierten Oxidation von β -Carotin **12** wurde in verschiedenen Publikationen berichtet.^{[33]-[38]} Als Abbauprodukte von β -Carotin **12** werden in der Literatur Apo-Carotenale und verschiedene Epoxide genannt.^{[33]-[35],[39]} Beim physikalischen Desaktivieren überträgt der Singulett-Sauerstoff Energie und Spin auf das Carotinoid. Dadurch wird das Carotinoid in den Triplett-Zustand angeregt und der Sauerstoff fällt in seinen Grund-Zustand zurück (5). Die Anregungsenergie des Triplett-Carotinoids wird schließlich durch Rotations- und Schwingungswechselwirkungen schadfrei als Wärme abgegeben (6).



Die Wirksamkeit dieser Reaktion hängt allerdings von der Anzahl der konjugierten Doppelbindungen ab. So gibt es einen maximalen Schutz erst ab neun konjugierten Doppelbindungen. Dies gilt allerdings nur für unsubstituierte Carotinoide. Neun Doppelbindungen sind nötig, damit die Triplett-Energie des

Carotinoids unterhalb des $^1\Delta_g$ -Zustands des Sauerstoffs ($94.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) liegt, so dass ein effektiver Energietransfer vom Singulett-Sauerstoff auf das Carotinoid stattfinden kann. ^{[40],[41]}

Die Desaktivierungsgeschwindigkeiten von einigen Carotinoiden liegen, mit Geschwindigkeitskonstanten von $10^{10} \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, um vier Zehnerpotenzen höher als die der Flavonoide und somit nah am Diffusionslimit. ^[42]

Diese außerordentlich hohe Wirksamkeit der Carotinoide als Antioxidantien und Radikalfänger ist in den Photosyntheseprozessen höherer Pflanzen, Moose und Farne von Bedeutung, da sie den Grad der Zerstörung in den Pflanzenzellen, durch die Anwesenheit von Singulett-Sauerstoff minimieren.

In der Pflanzenzelle wird der für die Photosynthese wichtige, grüne Blattfarbstoff Chlorophyll (CHL) durch Lichtabsorption in den ersten angeregten Singulettzustand überführt, von wo aus er die Photosynthese einleitet. Ein bestimmter Teil der angeregten Moleküle kann aber auch mittels intersystem-crossing in den Triplett-Zustand übergehen. Dieses angeregte Chlorophyll ist nun in der Lage, wie in Gleichung (1) und (2) beschrieben, als Triplett-Sensibilisator für den Sauerstoff zu wirken und diesen anzuregen. Der so entstandene Singulett-Sauerstoff kann nun wiederum das Chlorophyll oder andere Teile der Pflanze angreifen und irreversibel zerstören. ^[43]

Die in der Pflanzenzelle vorkommenden Carotinoide sind allerdings in der Lage, wie schon in Gleichung (5) und (6) beschrieben, den Singulett-Sauerstoff zu desaktivieren und die aufgenommene Energie in Form von Wärme abzugeben. Außerdem können die in den Triplett-Zustand angeregten Chlorophyllmoleküle mittels Energietransfer auf die Carotinoide desaktiviert werden (7).



Carotinoide sind in der Lage verschiedene radikalische Spezies zu desaktivieren und zeigen, ebenso wie die Flavonoide, eine inhibierende Wirkung auf die Peroxidation von Lipiden. ^{[40],[41]} Über die Mechanismen der Reaktion zwischen Radikalen und Carotinoiden ist wenig bekannt.

2. Problemstellung

Bei den Farbstoffklassen der Flavonoide und der Carotinoide handelt es sich um funktionelle Farbstoffe, die eine vielfältige Anwendung, gerade auch aus pharmakologischer Sicht, erlauben. Flavonoide liefern als phenolische Verbindungen sehr gute Ergebnisse bei der chemischen Desaktivierung von Radikalen oder Singulett-Sauerstoff.^[12] Carotinoide zeichnen ihre hohe Effizienz bei der physikalischen Desaktivierung derartiger Spezies aus.^[40] Von Interesse ist nun, wie sich ein Bichromophor, welcher aus einem Flavonoid und einem Carotinoid aufgebaut ist, in Hinsicht auf das Desaktivierungsverhalten gegenüber Singulett-Sauerstoff und freien Radikalen verhält. Abbildung 4 zeigt das Schema, wie ein solcher Bichromophor aufgebaut sein könnte.

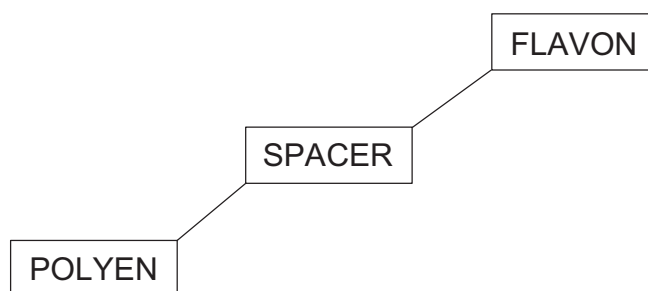


Abbildung 4: Schema eines Flavon-Polyen-Bichromophors

Eine Möglichkeit ein Polyensystem mit einem Flavonsystem zu verknüpfen stellt die Wittig-Horner-Emmons Reaktion dar.^{[45],[46],[47]} Die angestrebten Bichromophore sollten durch die Umsetzung von Flavonphosphonaten mit geeigneten Polyenen, unter Einwirkung einer Base, zugänglich sein. (Abbildung 5) Wie in meiner Diplomarbeit^[48] gezeigt, lassen sich unsubstituierte Flavon-Phosphonate mit Carotinaldehyden unter Mitwirkung von Basen zu Flavon-Polyen-Bichromophoren umsetzen.

Einfache Bichromophore, also Flavo-Carotinoide ohne weitere funktionelle Gruppen, sind so bereits dargestellt worden. (z. B. **18**, **19**)

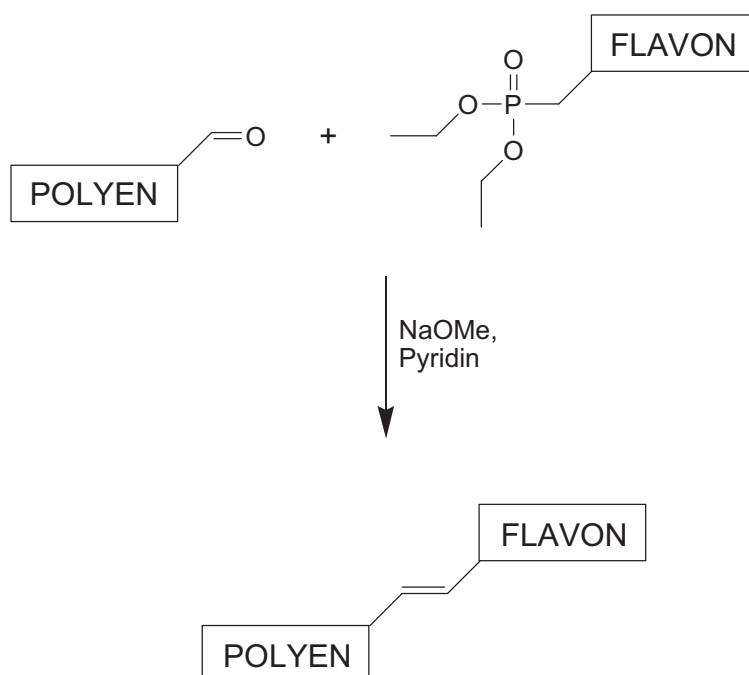
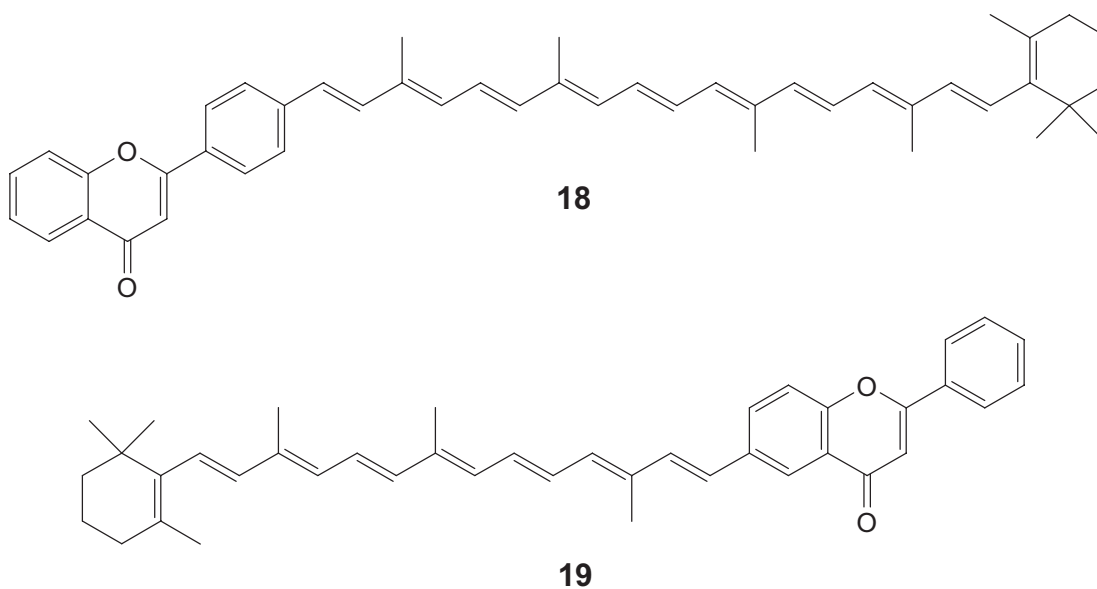


Abbildung 5: Blockschema der Wittig-Horner-Emmons-Reaktion



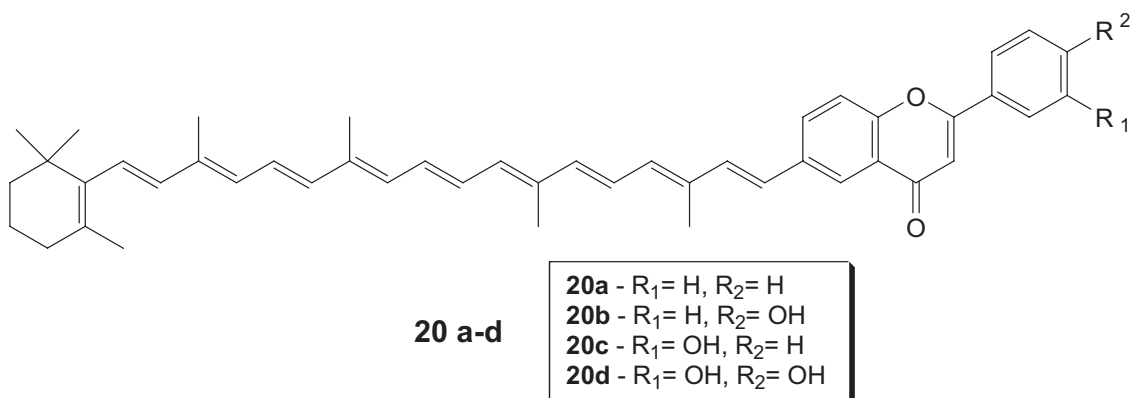
Hinsichtlich Untersuchungen der Bichromophore auf ihre antioxidativen Eigenschaften, sind sicherlich die Verbindungen mit einer möglichst hohen Anzahl an konjugierten Doppelbindungen einerseits, und die Einführung von Hydroxy-Gruppen in den Flavonteilchromophor andererseits von Interesse.

Um verschiedene Bichromophore darzustellen, ist eine Variation in der Kettenlänge der Aldehyde sinnvoll. Die entsprechenden Aldehyde sind im Institut der Organischen Chemie I vorrätig.

3. Hauptteil

3.1. Syntheseplanung

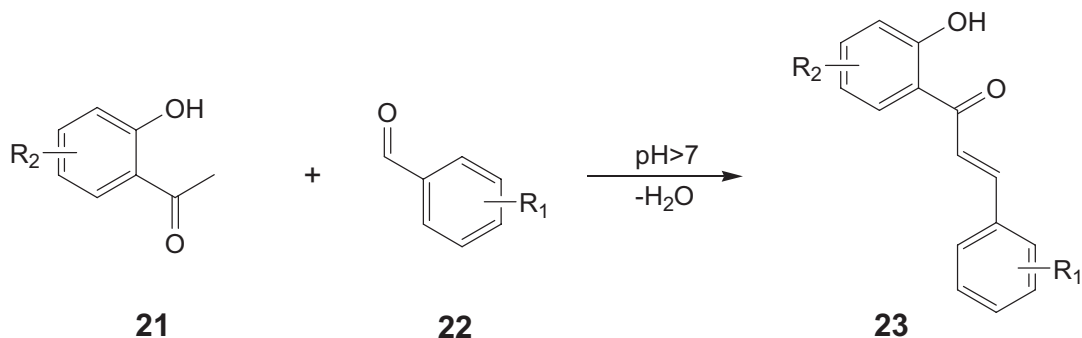
Die Einführung von Hydroxy-Gruppen, die ja für das antioxidative Verhalten der Flavonoide essentiell sind, muss sicherlich bei der Synthese des Flavongerüstes erfolgen. Anschließend muss dann untersucht werden, welchen Einfluss diese auf das Kopplungspotential der entsprechenden Phosphonsäureester haben. Da die Hydroxy-Substituenten im B-Ring entscheidend für die antioxidativen Eigenschaften der Flavonoide^[17] sind, sollen Phosphonsäureester dargestellt werden, die in 3' und/oder 4' Position substituiert sind. Folglich bietet es sich an die Phosphonsäureester-Gruppe an den A-Ring des Flavonoids zu substituieren. Basierend auf den Ergebnissen meiner Diplomarbeit^[48] sollte es möglich sein solche Zielverbindungen **20** zu synthetisieren.



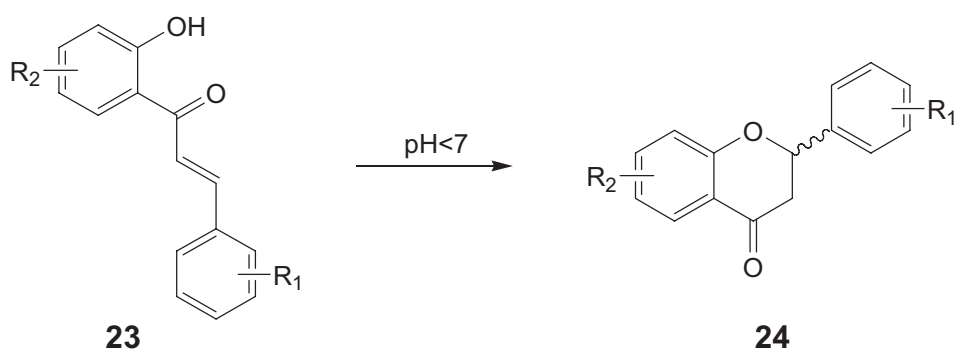
Zur Synthese des Flavongerüstes **5** gibt es verschiedene Methoden. Die meisten gehen von einem entsprechend substituierten 2'-Hydroxyacetophenonderivat **21** aus.

1. Die Flavanon-Route.

Hierbei wird das Acetophenonderivat mit einem Benzaldehyd-Derivat **22** in einer Claisen-Schmidt-Reaktion zum Chalkon **23** kondensiert.

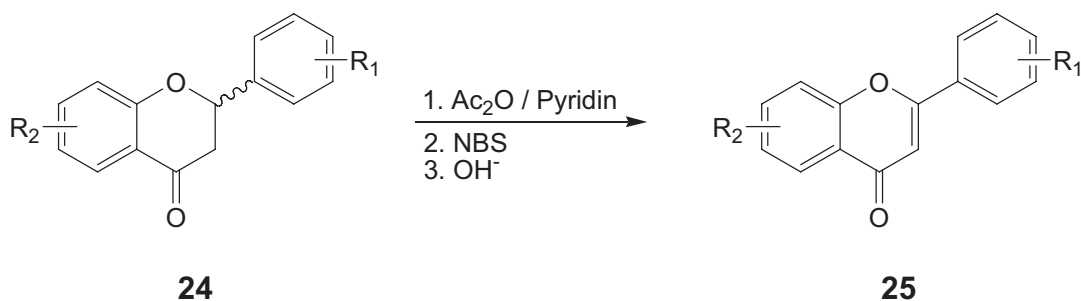


Der basische pH-Wert kann hierbei durch Zusatz starker Basen, z. B. Natriumhydroxid^[49], aber auch durch Puffersysteme wie Borsäure/Natriumhydroxid/Kaliumchlorid^[50] oder Borsäure/Siliziumdioxid/Piperidin^[51] erreicht werden. In letzteren Fällen wird bei schwach basischem pH-Wert teilweise auch direkt die Zyklisierung zum Flavanon **24** beobachtet. Ist das Chalkon isoliert worden, so kann es im nächsten Schritt im Säuren zum Flavanon **24** zyklisiert werden:



Für die Dehydrierung zum Flavon **25** gibt es mehrere Reaktionswege: Zum einen sind oxidative Methoden bekannt, wobei Thallium-III-Salze^[52], bzw. 2,3-

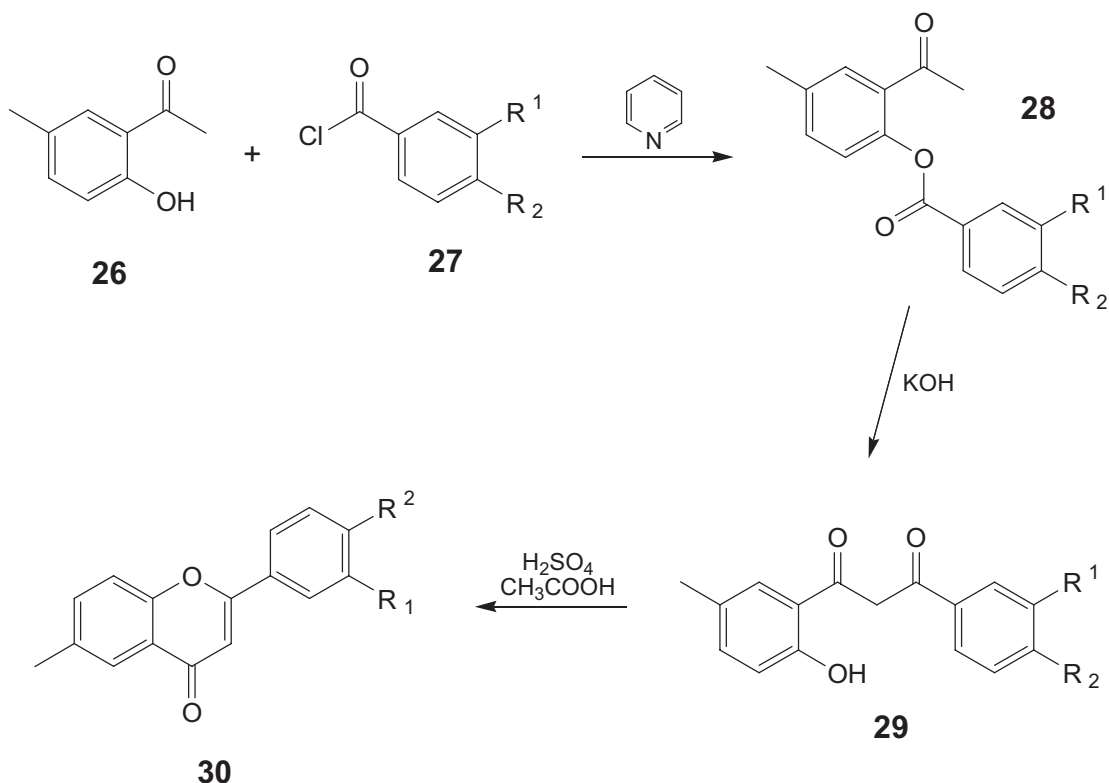
Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ)^[53], als Oxidationsmittel gebräuchlich sind. Ebenso führt die radikalische Bromierung mit N-Bromsuccinimid (NBS) mit anschließender Elimination von HBr (s. u.) zu dem selben Ergebnis.^[54]



2. *Die DMSO-Route.* Hierbei werden, wie bei der Flavanon-Route, Benzaldehyd-Derivate **22** basenkatalysiert mit 2'-Hydroxyacetophenon-Derivaten **21** zu einem Chalkon **23** umgesetzt. Die oxidative Cyclisierung gelingt abschließend durch Erhitzen in DMSO unter Zusatz von katalytischen Mengen Iod.



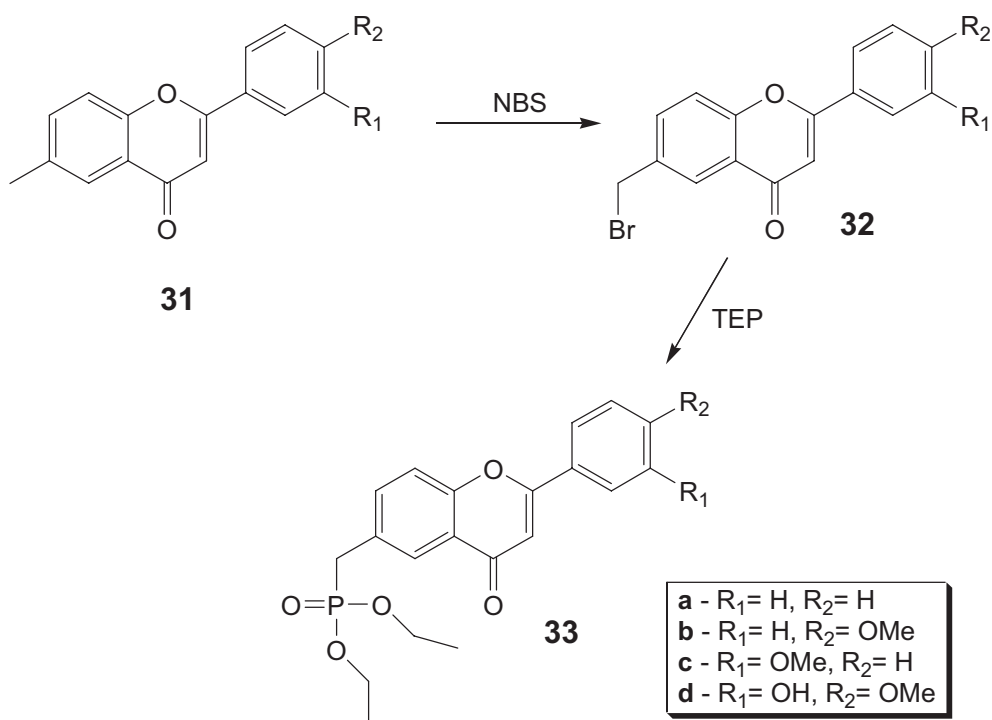
3. *Die Baker-Venkataraman-Route.* Diese sehr effiziente Route wurde von Wheeler^[55] entwickelt. Die Darstellung des Flavons erfolgt über eine dreistufige Synthese und verläuft mit einer Gesamtausbeute von mehr als 60 % befriedigend. ($R_1, R_2 = \text{H}$ oder Methoxy-)



Bei dieser Variante wird ein Acetophenon **26** mit einem aromatischen Acylchlorid **27** zum korrespondierenden Ester **28** umgesetzt. Die basenkatalysierte Baker-Venkataraman-Umlagerung ergibt daraus die 1,3-Dicarbonylverbindung **29**, welche schließlich im Säuren unter Elimination von Wasser zum Flavon **30** zyklisiert wird.^{[56],[57],[58],[59]} Diese Syntheseroute hat den Vorteil, dass sie auch bei großen Ansätzen gut handhabbar ist.^[60]

Außerdem lassen sich Hydroxy-Gruppen über entsprechend substituierte Benzoessäurechloride in das Flavongerüst einführen. Da diese aber durch ihren phenolischen Charakter die Reaktionsstufen, die zur Bildung des Flavongerüsts führen, stören oder inhibieren würden, müssen sie mittels einer Schutzgruppe maskiert werden. In der Vergangenheit^[48] hat sich die Methoxy-Gruppe als sehr gute Schutzgruppe bei der Synthese von Flavonoid-Gerüsten nach der Methode von Wheeler erwiesen.

Die weiteren Schritte bei dieser Synthese stellt die Bromierung der 6-Methylflavone **31a-d** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) zu den 6-Brommethylflavonen **32a-d**, gefolgt von einer Michaelis-Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit (TEP) zu den gewünschten Phosphonsäureestern **33a-d**, dar.



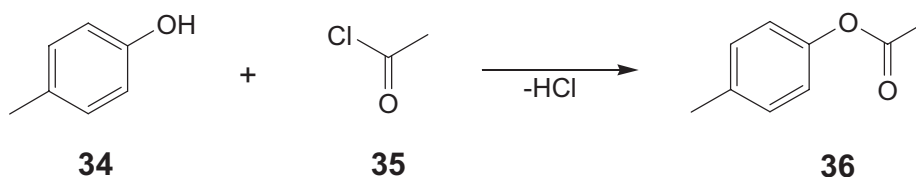
Die so erhaltenen Phosphonsäureester **33** sollten dann über eine Wittig-Horner-Emmons Reaktion mit den entsprechenden Carotinaldehyden gekuppelt werden können.

3.2. Beschreibung der Versuche

3.2.1 Synthese der Methoxy-Flavone

Der erste Schritt bei der Synthese der angestrebten Methoxy-Flavone **31** (R₁, R₂ = H oder Methoxy-), welche über die Baker-Venkataraman-Route erfolgen soll, ist die Darstellung des 2-Hydroxy-5-methylacetophenons **26**. Dessen Darstellung erfolgt über eine 2-stufige Reaktion ausgehend von 4-Methylphenol **34** (*p*-Kresol), welches mit Acetylchlorid **35** zu *p*-Toluylessigsäure **36** verestert wird.

V1



Die Veresterung mit Säurechloriden (Abb. 6) ist schon lange bekannt und stellt eine sehr effiziente Methode dar, da der bei der Reaktion entstehende Chlorwasserstoff gasförmig ist. Er entweicht aus dem Reaktionsgemisch, steht nicht mehr für die Rückreaktion zur Verfügung und verschiebt somit das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite.

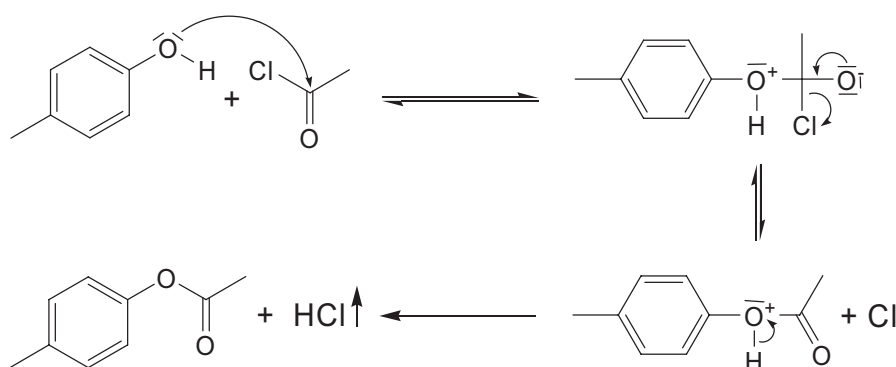
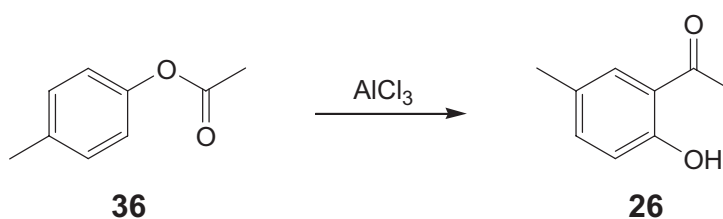


Abbildung 6: Veresterung mit Säurechloriden

Im zweiten Schritt wird der *p*-Toluylessigsäure **36** mit Aluminiumtrichlorid über eine Fries-Umlagerung zum 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** umgesetzt. Die Reaktion erfolgt, ebenfalls wie die Bildung des Esters, in Substanz und führt zu besseren Ausbeuten (85%) als die in der Literatur^[61] beschriebenen Verfahren in Lösungsmitteln, wie z. B. Nitrobenzol.

V2



Auch die Fries-Umlagerung ist schon lange bekannt.^[61] Ihr Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. So wurden in Kreuzexperimenten sowohl Hinweise für intra- als auch intermolekulare Abläufe gefunden. Der Ablauf der Reaktion ist sowohl vom Lösemittel als auch dem Substrat abhängig. Allgemein jedoch wird der untenstehende Mechanismus als bislang beste Erklärung akzeptiert. (Abb. 7) In einem ersten Schritt aktiviert das Aluminiumtrichlorid die Carbonylgruppe des Esters. Durch Spaltung der Esterbindung bildet sich ein Acylium-Ion, welches dann über eine elektrophile Substitution am Aromaten zum entsprechenden Acetophenon reagiert.

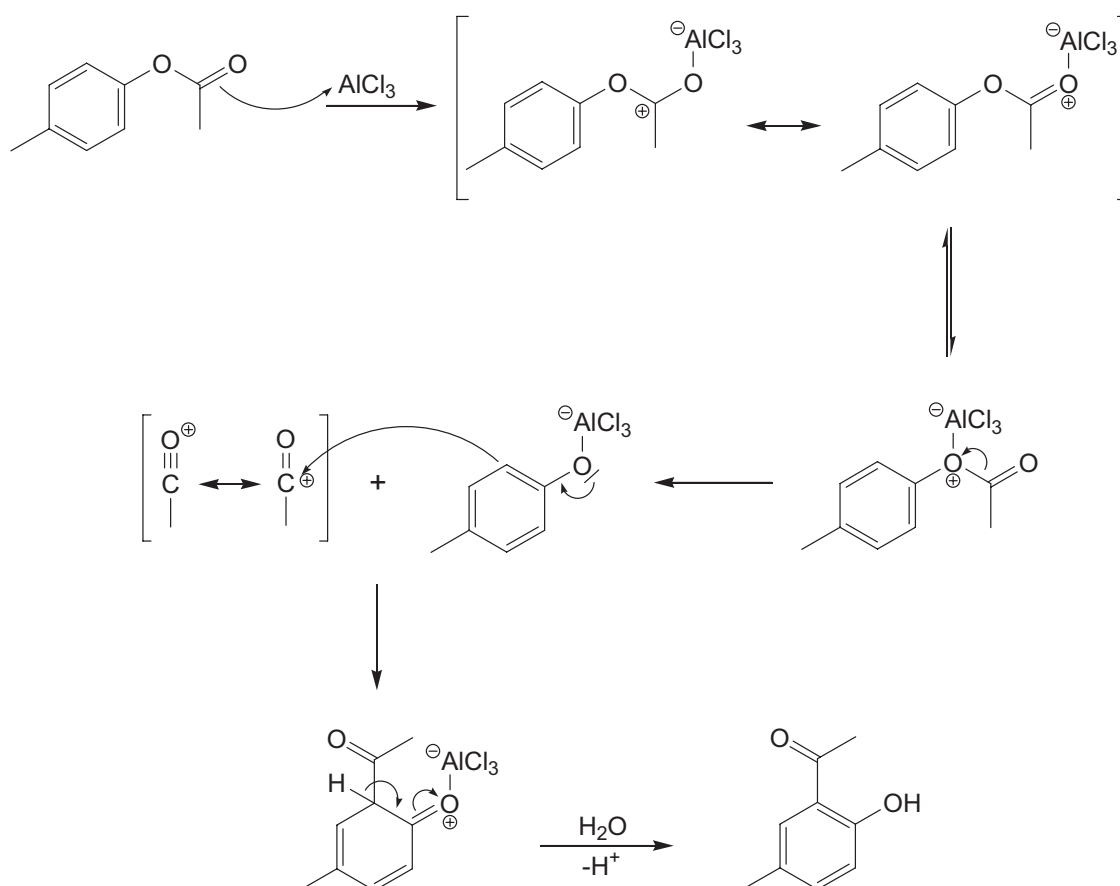
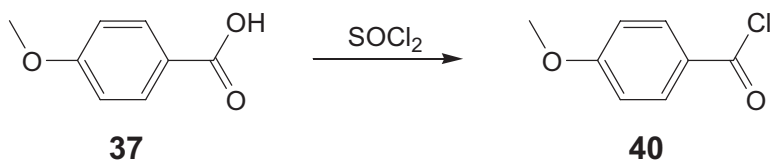


Abbildung 7: Mechanismus der Fries-Umlagerung

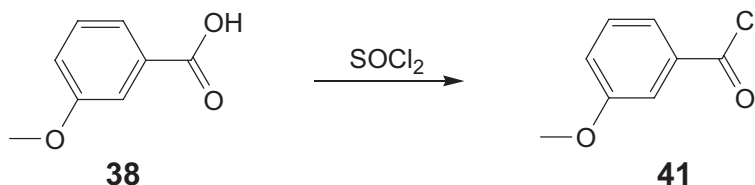
Als zweiter Baustein für die angestrebten Methoxy-Flavone werden, den Zielverbindungen analog methoxylierte Benzoesäurechloride benötigt. Diese

werden aus der 4-Methoxybenzoesäure **37**, 3-Methoxybenzoesäure **38** und der 3,4-Dimethoxybenzoesäure **39** durch Umsetzung mit Thionylchlorid erhalten.

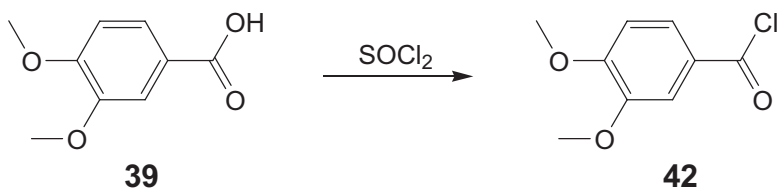
Darstellung von 4-Methoxybenzoesäurechlorid **40** mit einer Ausbeute von 95 %:

V3

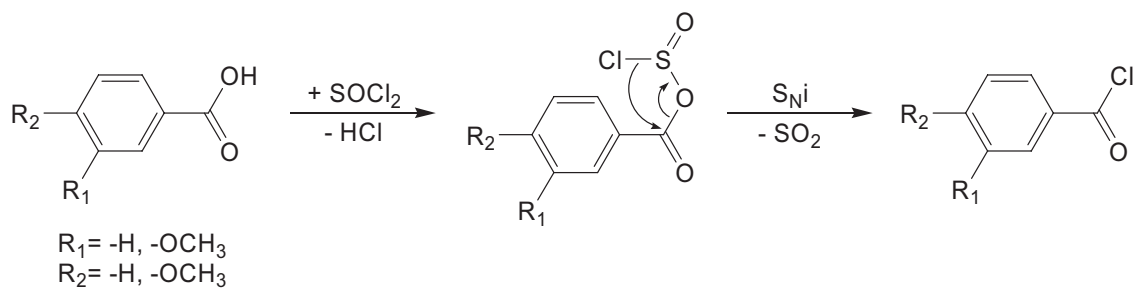
Darstellung von 3-Methoxybenzoesäurechlorid **41** mit einer Ausbeute von 91%:

V4

Darstellung von 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid **42** mit einer Ausbeute von 89 %:

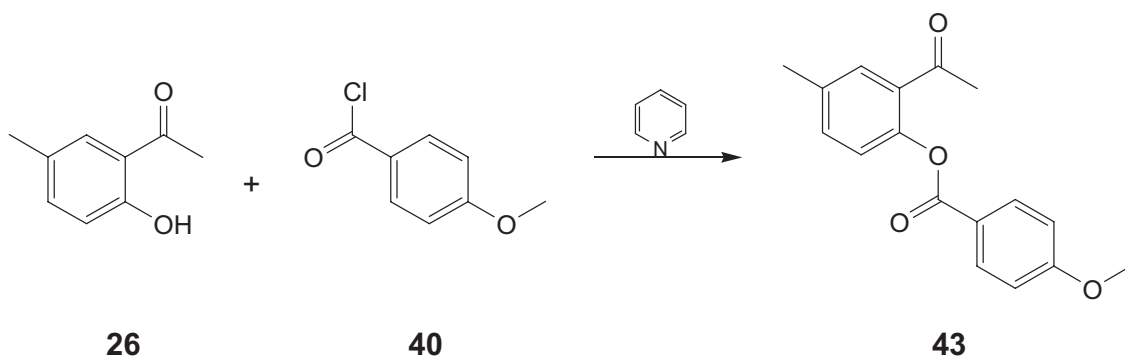
V5

Thionylchlorid ist als Reagens besonders gut geeignet, weil nur gasförmige Nebenprodukte (HCl und SO_2) gebildet werden, die direkt aus dem Reaktionsgemisch abgeleitet werden können. Die Reaktion verläuft über einen Chlorsulfinsäureester, der anschließend durch eine „innere“ nucleophile Substitution das Chlorid liefert. (Abb. 8)

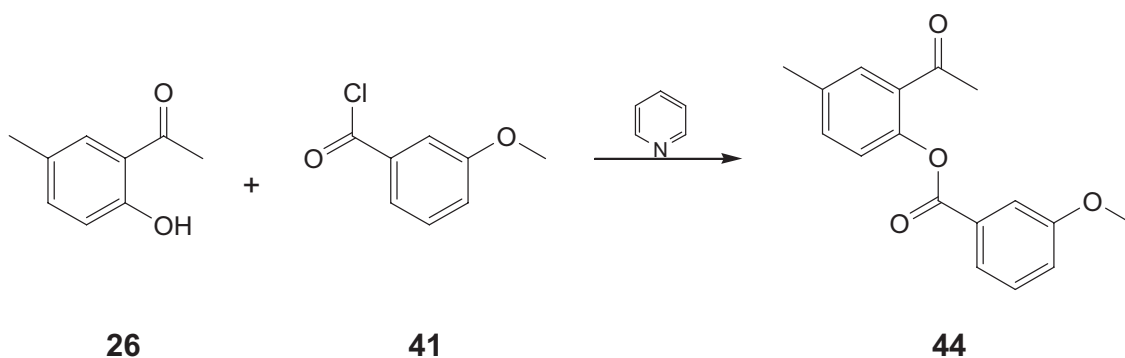
Abbildung 8: S_Ni -Reaktion bei der Bildung von Säurechloriden

Die Methoxybenzoesäurechloride **40**, **41** und **42** werden anschließend mit dem 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** in Pyridin umgesetzt.

Man erhält den 4-Methoxybenzoesäure-(2-acetyl-4-methylphenyl)ester **43** in einer Ausbeute von 81 %.

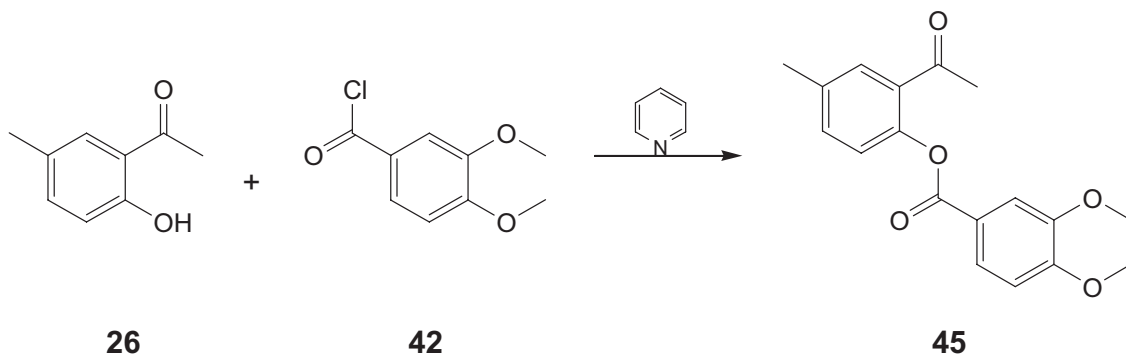
**V6**

Man erhält den 3-Methoxybenzoesäure-(2-acetyl-4-methylphenyl)ester **44** in einer Ausbeute von 82 %:

**V7**

Man erhält den 3,4-Dimethoxybenzoesäure-(2-acetyl-4-methylphenyl)ester **45** in einer Ausbeute von 81 %:

V8



In Abb. 9 ist der Mechanismus der Einhorn-Reaktion dargestellt. Das Pyridin dient hier nicht nur als schwache Base, um den gebildeten Chlorwasserstoff abzufangen, sondern wirkt auch reaktionsbeschleunigend.

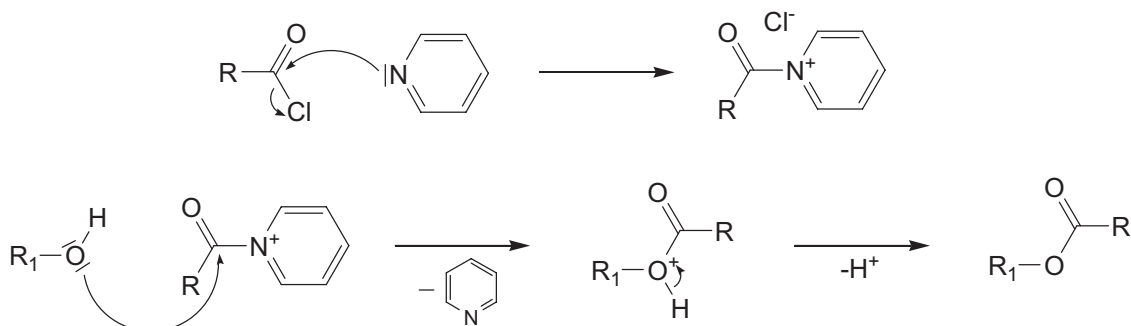
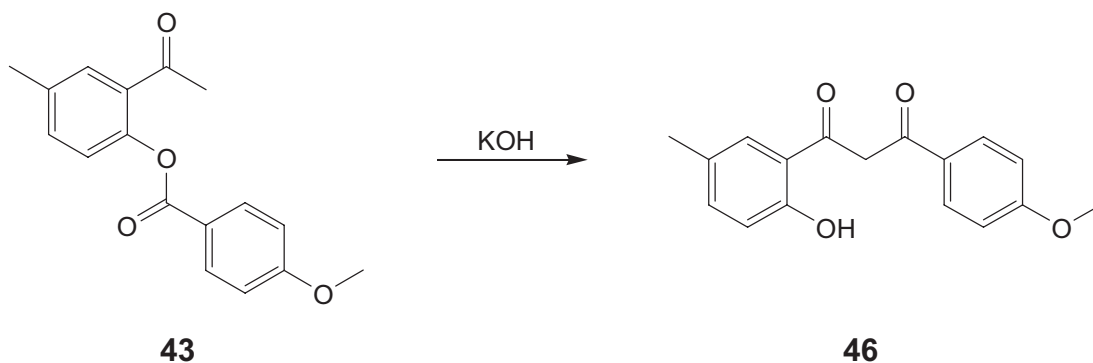
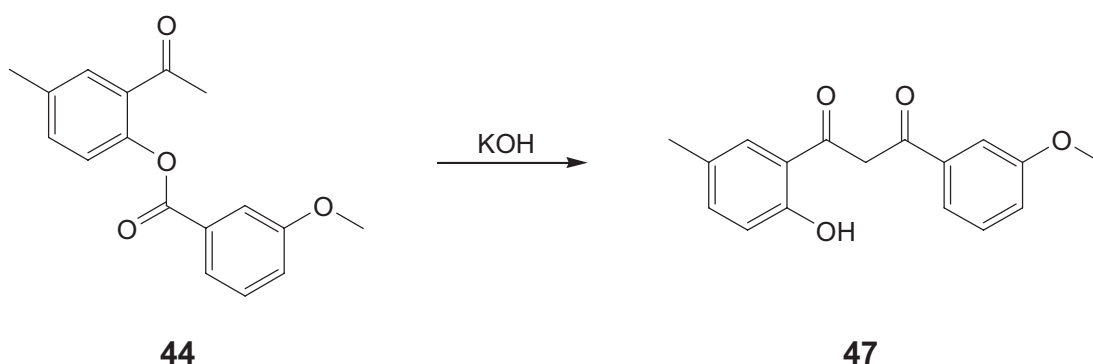


Abbildung 9: Einhorn Reaktion

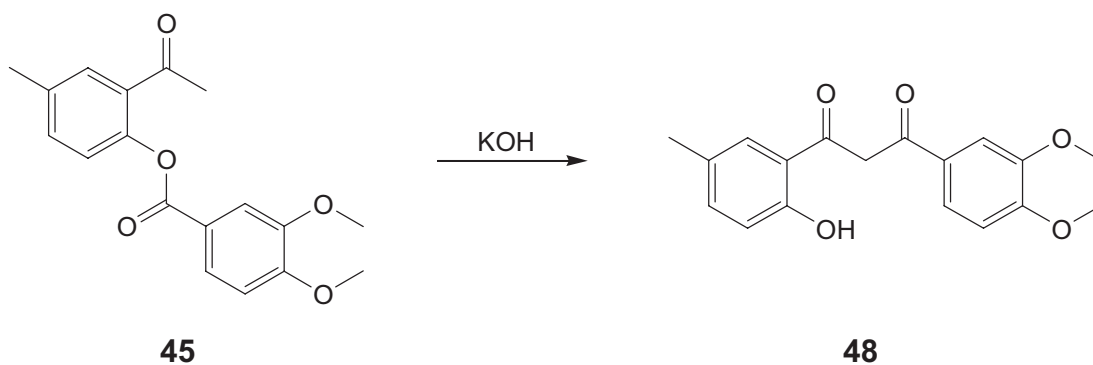
Die nächsten Reaktionsstufen erfolgen durch Umlagerung der Carbonsäureester **43**, **44** und **45** unter Zugabe von Kaliumhydroxid in Pyridin. Man erhält das 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion **46** mit einer Ausbeute von 73 %.



Das 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)propan-1,3-dion **47** wird mit einer Ausbeute von 79 % gebildet.



Das 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-1,3-dion **48** wird mit einer Ausbeute von 68 % gebildet.



Diese Reaktionen verlaufen über eine kationotrope Baker-Venkataraman-Umlagerung.^{[62],[63]} (Abb. 10) Im ersten Schritt der Reaktion wird ein acides

Proton am α -C-Atom zur Keto-Gruppe durch die starke Base entfernt, wodurch ein Enolat entsteht. Nun kann die Umlagerung erfolgen, wobei das Kaliumsalz des Dions **46** - **48** ausfällt, welches durch anschließende Hydrolyse mit Essigsäure zum gewünschten Produkt **46** - **48** führt.

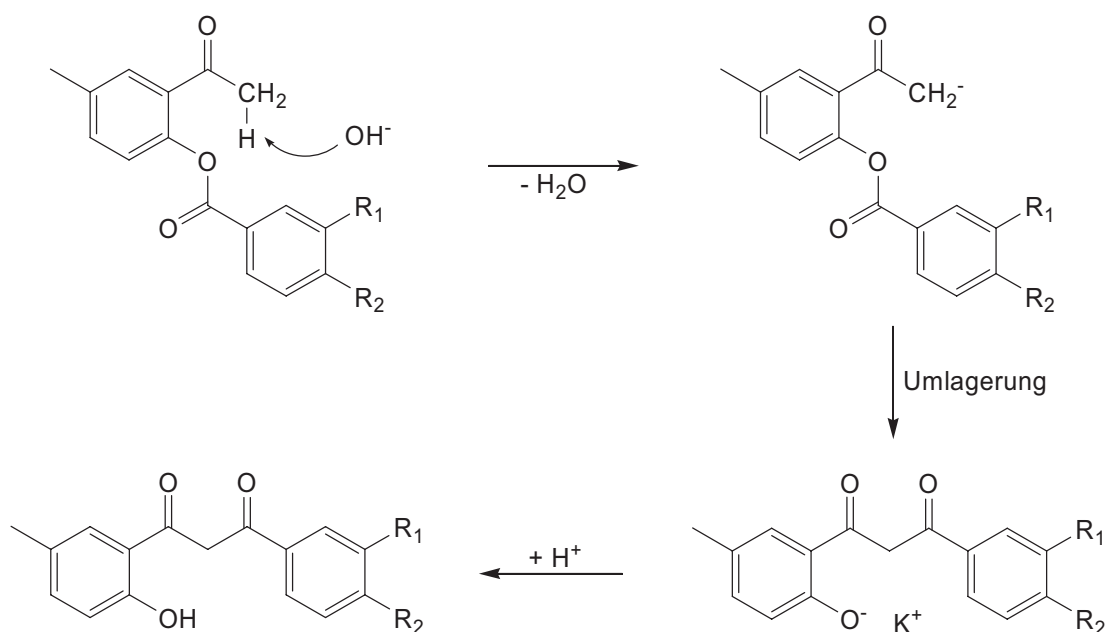
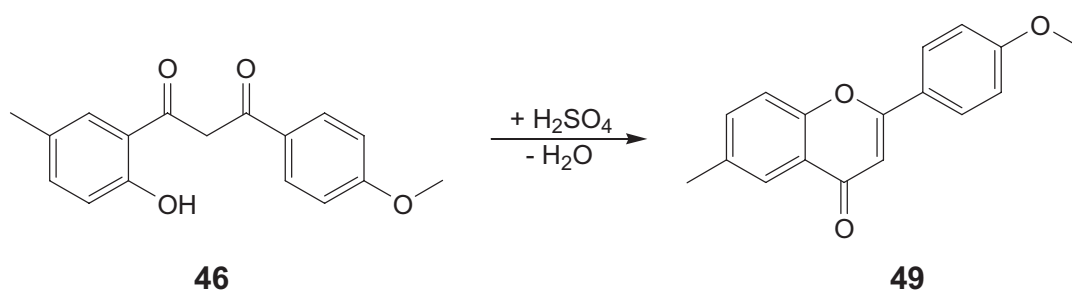
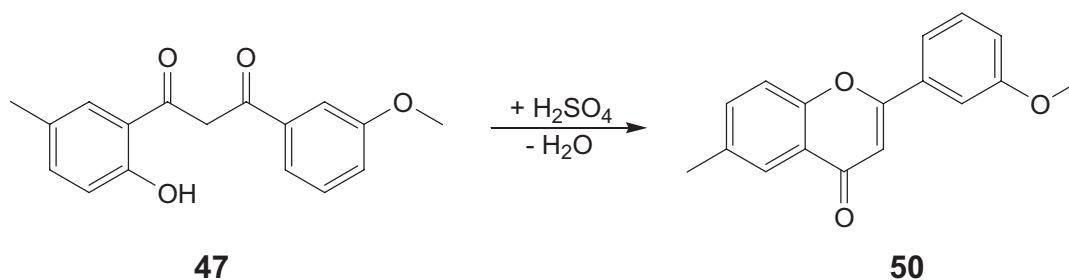


Abbildung 10: Baker-Venkataraman-Umlagerung^{[62],[63]}

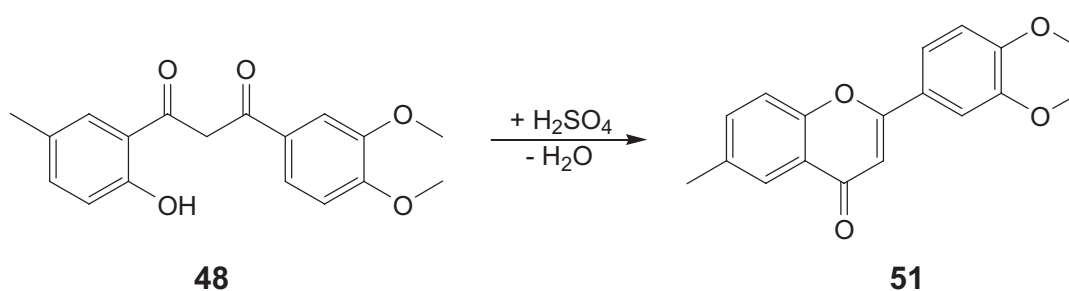
Die so dargestellten Dione **46-48** werden durch Lösen in Eisessig unter Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure säurekatalytisch zu den angestrebten Verbindungen 4'-Methoxy-6-methylflavon **49**, 3'-Methoxy-6-methylflavon **50** und 3',4'-Dimethoxy-6-methylflavon **51** kondensiert.



Man erhält das 4'-Methoxy-6-methylflavon **49** mit einer Ausbeute von 88 %.

**V13**

Das 3'-Methoxy-6-methylflavon **50** wird mit einer Ausbeute von 84 % erhalten.

**V14**

Das 3',4'-Dimethoxy-6-methylflavon **51** wird mit einer Ausbeute von 81 % erhalten.

Man kann sich den Mechanismus der Reaktion so vorstellen, dass sich vermutlich im ersten Schritt ein Halbacetal bildet, aus dem sich daraufhin Wasser abspaltet. Die Bildung des Halbacetals verläuft säurekatalytisch, wobei zuerst die Carbonylgruppe des Dions protoniert wird. Anschließend kann die Alkoholgruppe als Nucleophil an dem positiv polarisierten C-Atom angreifen. Hierbei wird das Kohlenstoffatom angegriffen, welches die Bildung des stabileren 6-Rings ermöglicht. (Abb. 11)

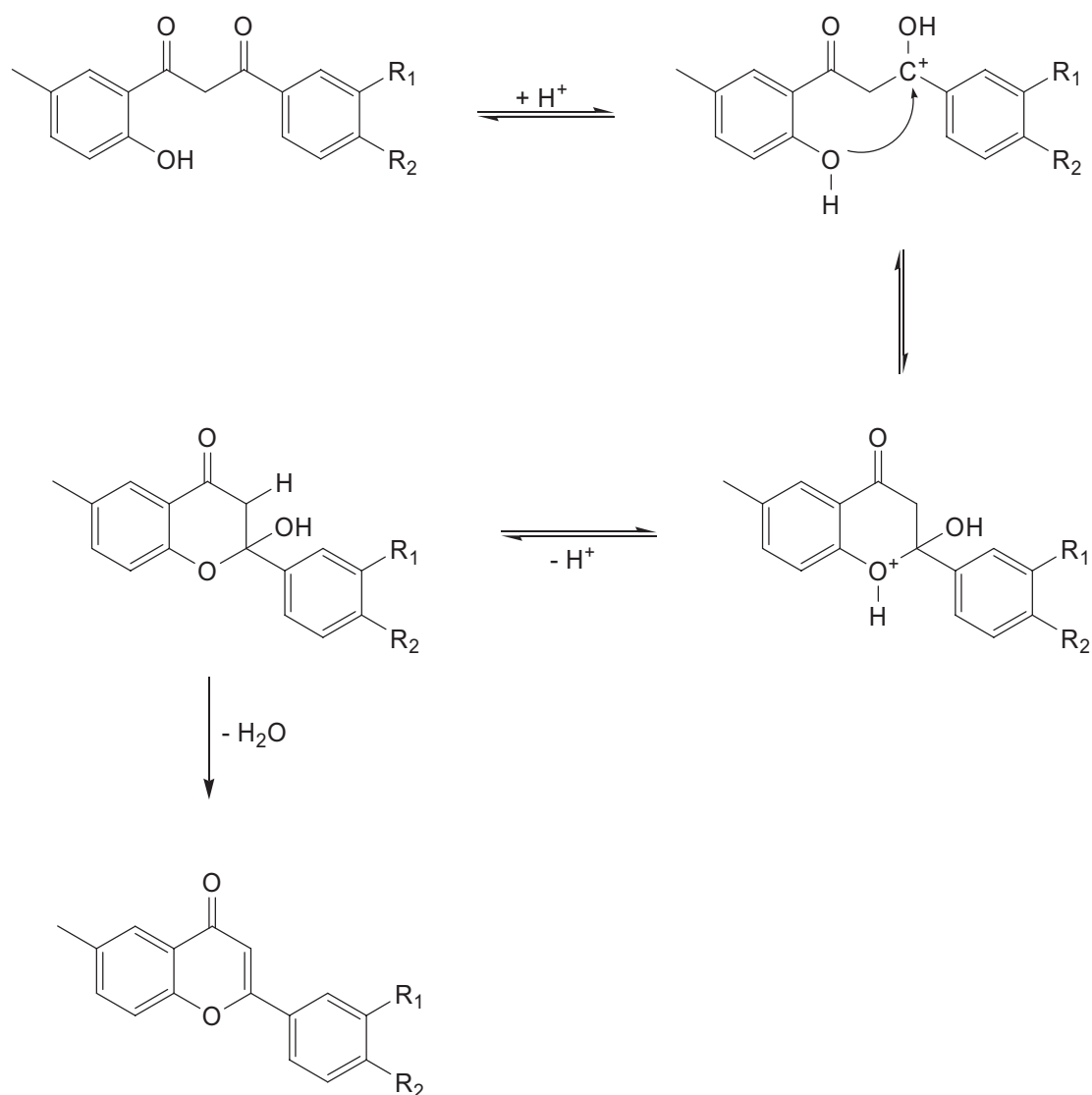
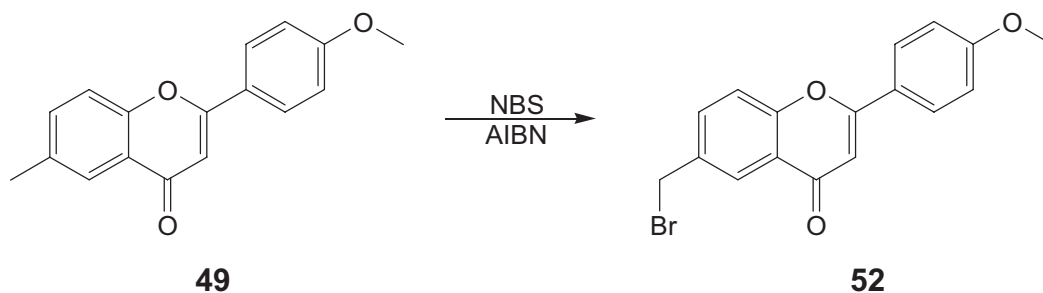


Abbildung 11: Säurekatalytischer Ringschluß des Dions

3.2.2 Synthese der Methoxy-Flavon-Phosphonate

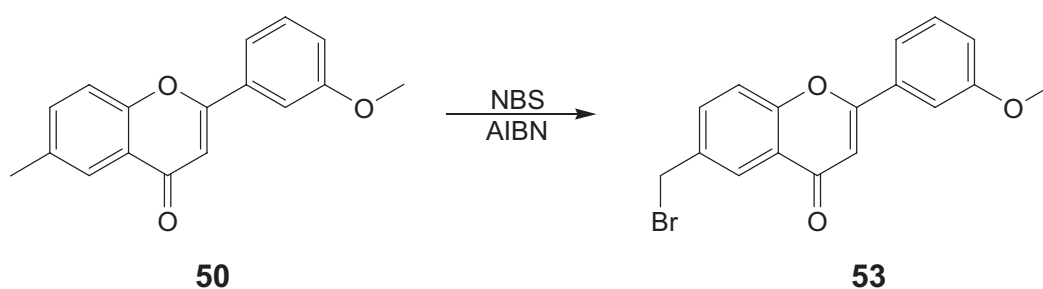
Die benötigten 6-Brommethylflavone können nun über eine Bromierung der Seitenkette mit *N*-Bromsuccinimid erhalten werden.

Das 4'-Methoxy-6-(brommethyl)flavon **52** wird wie folgt dargestellt.



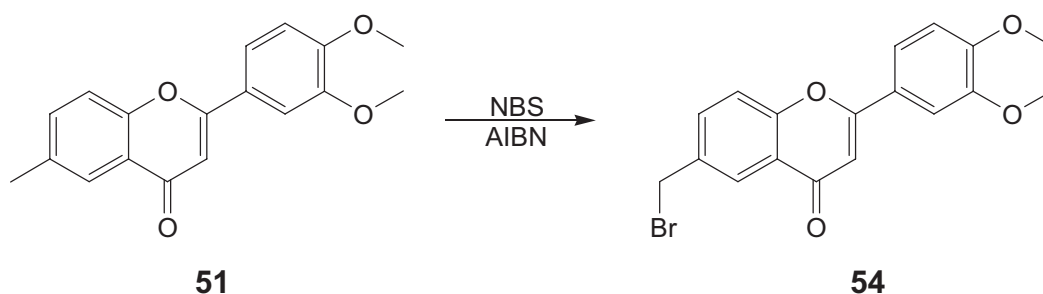
V15

Auf gleichem Wege erhält man das 3'-Methoxy-6-(brommethyl)flavon **53**.



V16

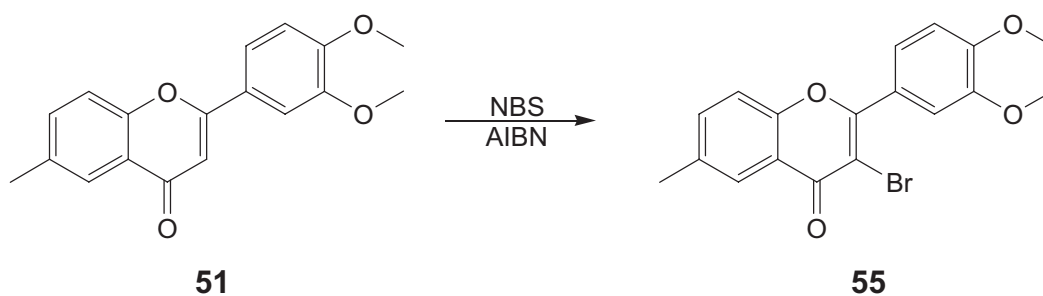
Ebenso das 3',4'-Dimethoxy-6-(brommethyl)flavon **54**.



V17

Mit Hilfe des NBS sollten ausschließlich und in guter Ausbeute die H-Atome in α -Stellung zum aromatischen Ring spezifisch durch Brom substituiert werden. Die Reaktion ist sehr empfindlich auf Inhibitoren und tritt nur ein wenn Radikalbildner wenigstens in Spuren vorhanden sind. Aus diesem Grund wird dem Reaktionsgemisch eine katalytische Menge von Azo-*bis*-isobutyronitril (AIBN) zugesetzt. Die Wirkung des NBS besteht darin, die Brommoleküle in niedriger, stationärer Konzentration zu liefern, so dass keine Addition an die Doppelbindung eintritt.

So liefert diese Reaktion auch sehr gute Ausbeuten bei methyl-substituierten Flavonen die nicht weiter am B-Ring substituiert sind. Sind aber Substituenten mit einem +M-Effekt am B-Ring, so tritt eine Konkurrenzreaktion auf. Unterstützt von nur bedingt reproduzierbaren Faktoren findet eine Bromierung an der Doppelbindung in 3-Position statt. Als störend erwies sich z. B. die Anwesenheit von Spuren von Essigsäure, die bei nicht ausreichender Aufreinigung nach der säurekatalytischen Bildung der Flavone als Verunreinigung im Edukt **51** zu finden sind.



Diese Konkurrenzreaktion lieferte Ausbeuten des 3-Brom-3',4'-dimethoxy-6-methylflavon **55** von bis zu 95%.

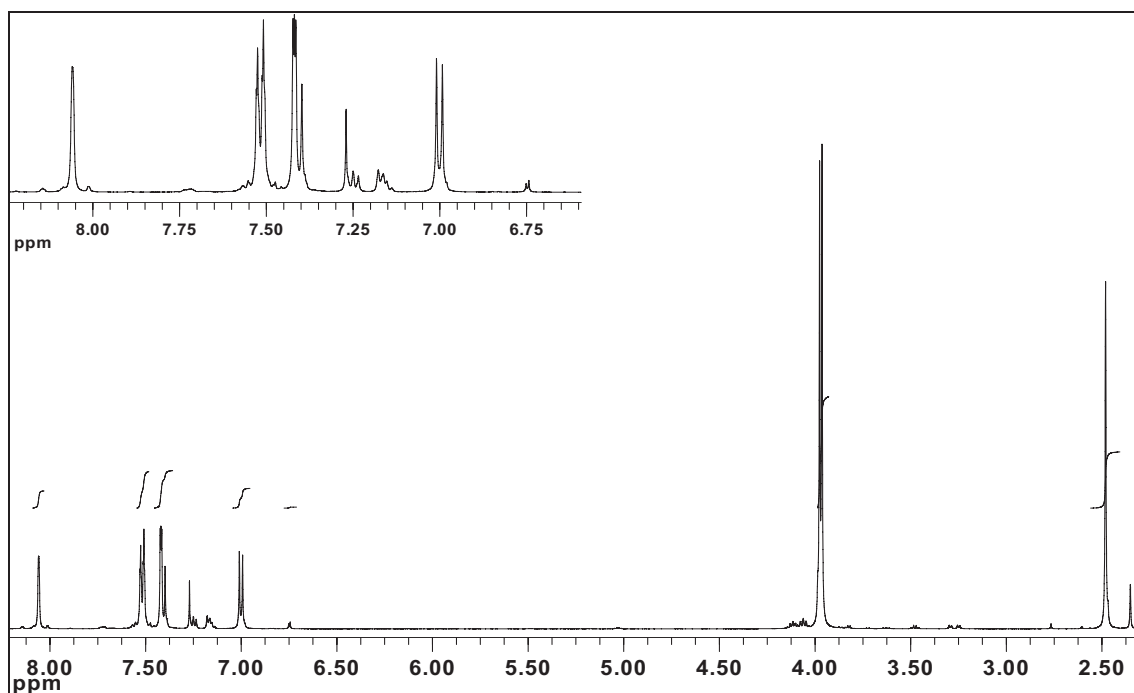
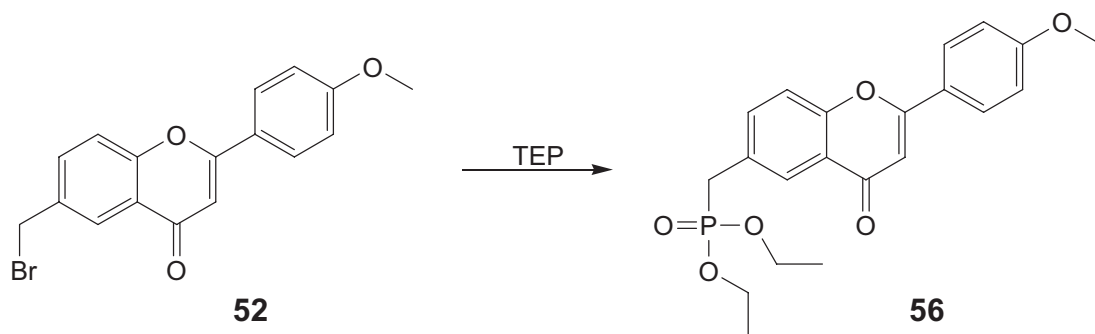


Abbildung 12: ¹H-NMR von 3-Brom-3',4'-dimethoxy-6-methylflavon **55**

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.06	s	1	-H (arom.)
7.52	m	2	-H (arom.)
7.41	m	2	-H (arom.)
7.00	m	1	-H (arom.)
3.98	s	3	-O-CH ₃
3.96	s	3	-O-CH ₃
2.48	s	3	-CH ₃

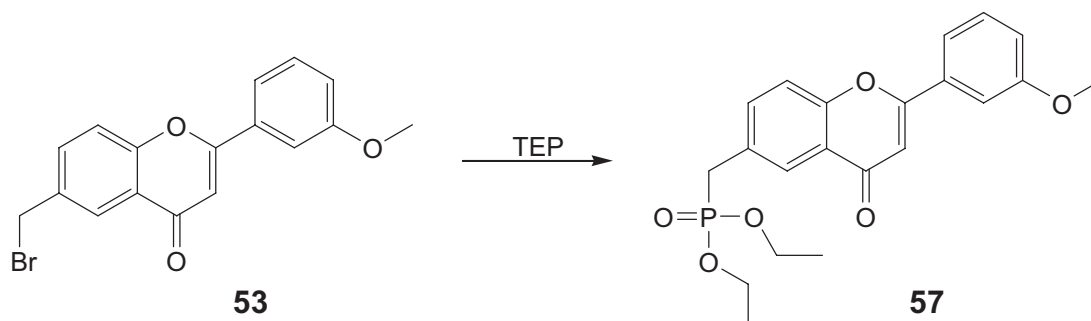
Durch sorgfältige Aufreinigung der Edukte und NBS-Bromierungen bei geringen Ölbadtemperaturen von maximal 100° C lassen sich die Ausbeuten auf bis zu 50 % der gewünschten Methoxy-(brommethyl)flavone erhöhen.

Die Synthese der für die Kupplung mit Carotinaldehyden benötigten Phosphonsäureesters erfolgt nun über eine Michaelis-Arbusov-Reaktion aus den Methoxy-6-(brommethyl)flavonen **52** - **54** mit Triethylphosphit (TEP).

**V18**

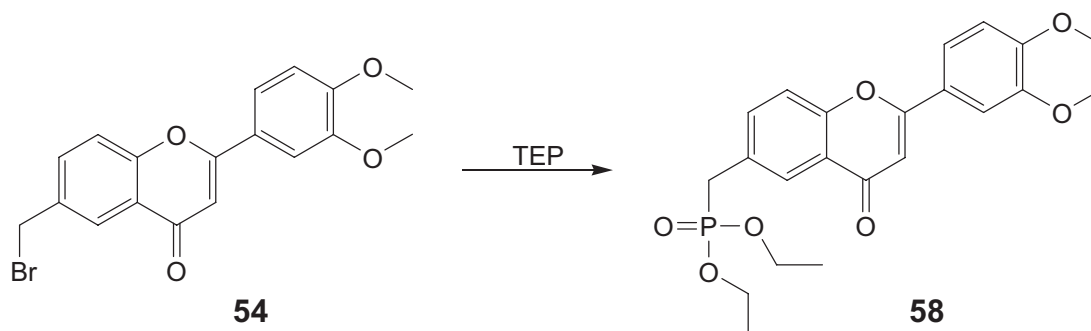
So erhält man aus 4'-Methoxy-6-(brommethyl)flavon **52** den (4-Oxo-2-(4'-methoxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **56**.

V19



Aus 3'-Methoxy-6-(bromomethyl)flavon **53** erhält man den (4-Oxo-2-(3'-methoxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **57**.

V20



Und aus 3',4'-Dimethoxy-6-(bromomethyl)flavon **54** erhält man den (4-Oxo-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **58**.

Die Michaelis-Arbusov-Reaktion ist eine wichtige Reaktion zur Herstellung phosphororganischer Verbindungen. Dazu werden Alkylester dreiwertiger Phosphor-Verbindungen mit Alkylhalogeniden bei erhöhter Temperatur umgesetzt, wobei Derivate des fünfwertigen Phosphors entstehen. (Abb. 13)

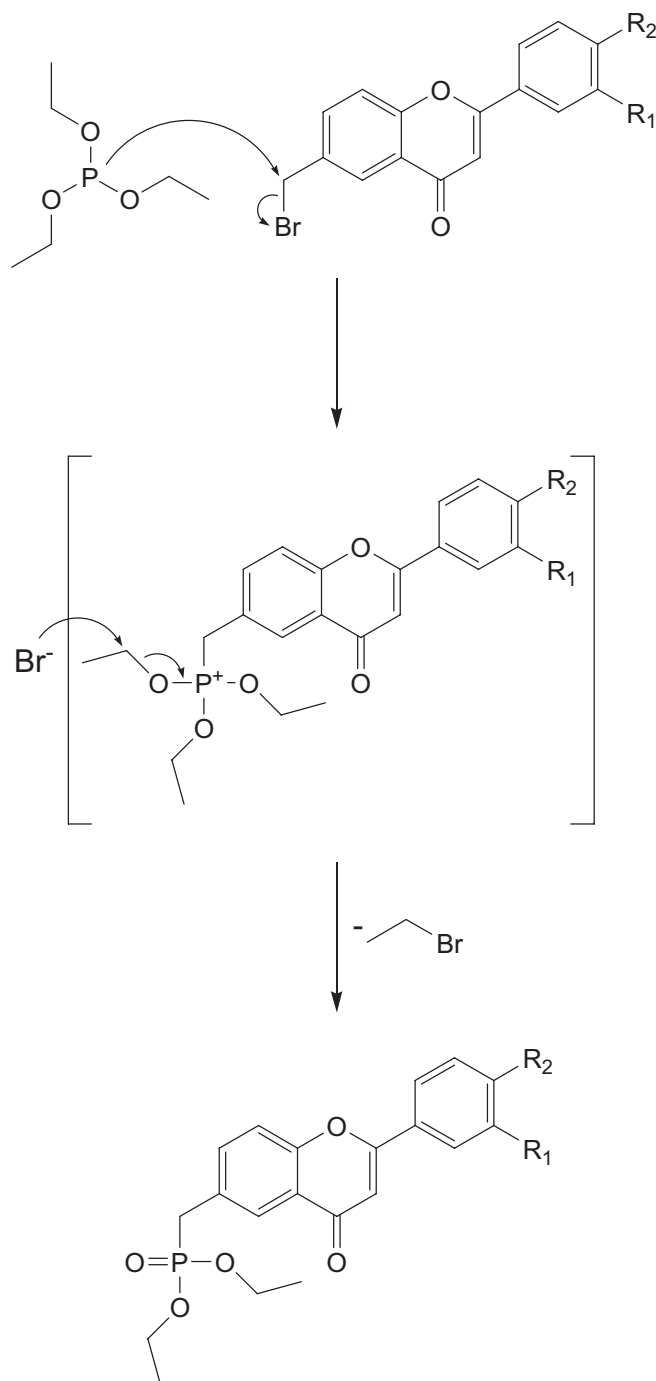


Abbildung 13: Michaelis-Arbusov-Reaktion von 6-Brommethylflavonen mit Triethylphosphit ($R_1, R_2 = \text{H}$ oder Methoxy-)

3.2.3 Kupplung von (4-Oxo-2-(4'-methoxyphenyl)4*H*-chromen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester **56** mit β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59**

Die Kupplung der Phosphonsäureester mit Carotinaldehyden soll über eine Wittig-Horner-Emmons Reaktion erfolgen. Diese Reaktion ist die wichtigste Modifikation der Wittig Reaktion im Bereich der Carotinoidsynthese. Bei der Wittig-Reaktion reagieren Aldehyde oder Ketone mit Phosphoryliden unter Ausbildung einer Doppelbindung. Der prinzipielle Nachteil der Wittig-Reaktion ist ihre Empfindlichkeit gegenüber sterischer Hinderung. So ist die Ausbeute trisubstituierter Olefine meist gering. Bei der Synthese tetrasubstituierter Olefine versagt sie völlig.^[64] Ein weiterer Nachteil der Wittig-Reaktion gegenüber der Horner-Emmons-Variante kann die geringere Nucleophilie der Phosphorylide gegenüber den dort benutzten Phosphonat-Carbanionen sein.

Die Wittig-Horner-Emmons Olefinierung ist allerdings auf Phosphonate beschränkt die einen α -Substituenten besitzen, der in der Lage ist das entstehende Carbanion zu stabilisieren. Der prinzipielle Verlauf der Reaktion ist in Abb. 14 zu sehen.

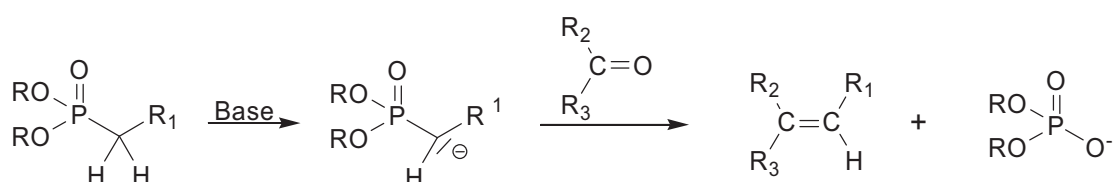
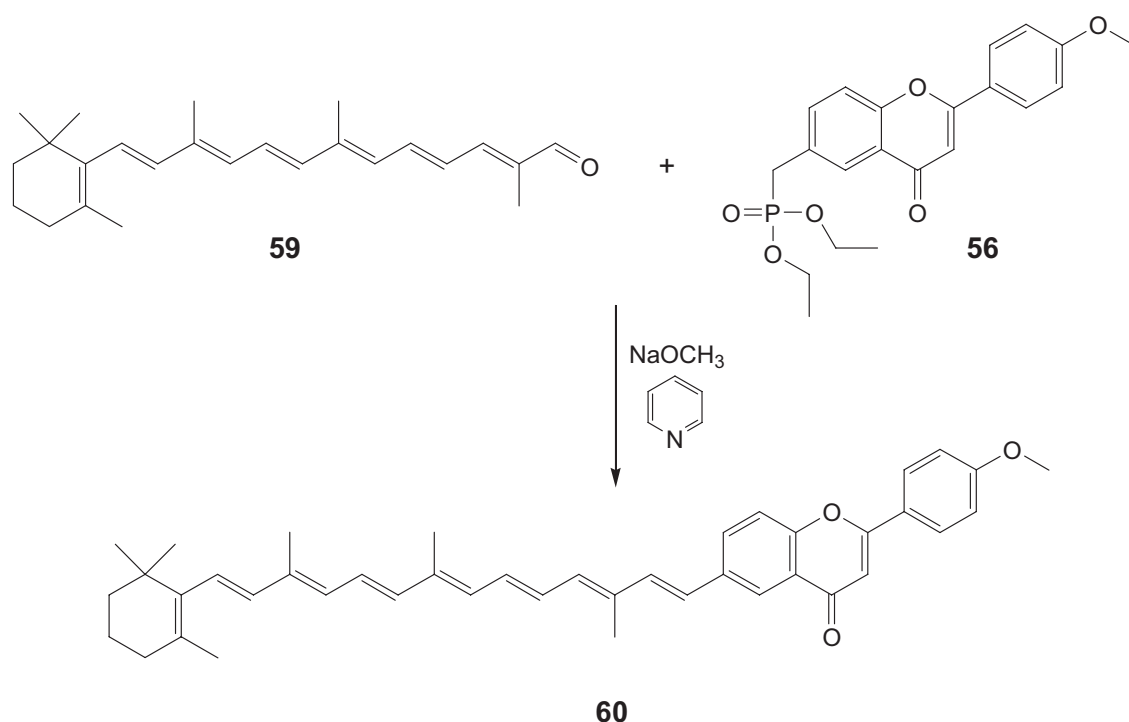


Abbildung 14: Wittig-Horner-Emmons Reaktion

Im ersten Schritt wird das Phosphonat deprotoniert und ein Phosphonat-Carbanion entsteht, welches dann mit dem entsprechenden Aldehyd oder Keton, unter Eliminierung des Dialkylphosphatanions, zum Olefin reagiert.

Als erstes soll eine Kupplung von (4-Oxo-2-(4'-methoxyphenyl)4*H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **56** mit β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59** erfolgen. Der C_{25} -Aldehyd wird beim ersten Kupplungsversuch dem C_{30} -Aldehyd vorgezogen, da dieser durch die höhere Anzahl an Doppelbindungen

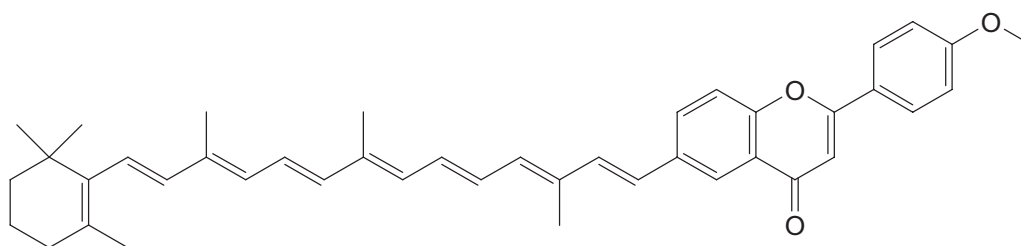
empfindlicher gegenüber Oxidationen ist. Auch ist eine Überprüfung der Durchführbarkeit dieser Syntheseroute über die Kupplung des C₂₅-Aldehyd leichter zu erzielen, da eine kürzere Reaktionszeit und eine höhere Ausbeute hierbei gegenüber dem C₃₀-Aldehyd zu erwarten ist.^[48] Als Base wird Natriummethanolat verwendet, weil sich das Phosphonat relativ leicht deprotonieren lässt, da der Phenylring in α -Stellung das entstehende Carbanion gut stabilisiert. Als Lösungsmittel wird absolutes Pyridin verwendet, das sich zwar in der Aufarbeitung relativ schlecht entfernen lässt, aber durch seinen basischen Charakter die Reaktion unterstützt. Die Reaktion ist bei Raumtemperatur durchführbar.



V21

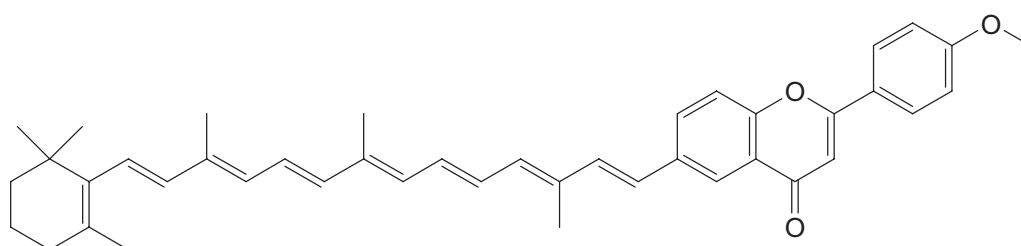
Die Umsetzung der Edukte erfolgt relativ schnell. Da bei der Kupplung das Phosphonat im leichten Überschuss eingesetzt wird, ist die Reaktion als beendet anzusehen, wenn kein β -Apo-12'-Carotinal (C₂₅-Aldehyd) **59** mehr im Reaktionsgemisch vorhanden ist (dünnschicht-chromatographische-Kontrolle). Dies ist nach 6 h der Fall. Es entsteht 4'-Methoxy-6-[3,8,12-trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl]flavon **60**. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Die Ausbeute

ist mit 23 % eher schlecht, liegt aber in dem zu erwartenden Bereich zwischen 20 % und 30 %.^[48]

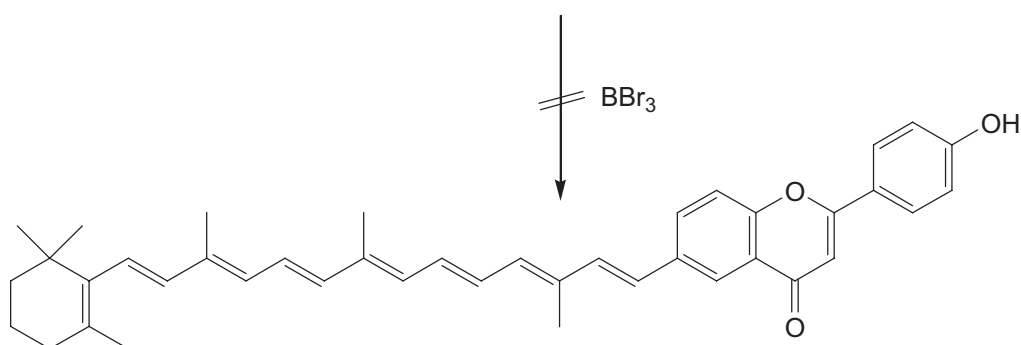


60

Im letzten Schritt der Synthese zu einem hydroxylierten Flavo-Carotenoid muss nun die Methoxy-Gruppe (als Schutzgruppe) abgespalten werden um eine freie Hydroxy-Gruppe am Flavon-Teilchromophor zu erhalten. Gute Ergebnisse bei der Spaltung von Methylethern erhält man laut Ares et al.^[65] durch mehrtägiges Rühren mit der doppelten bis dreifachen molaren Menge Bortribromid in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.



60



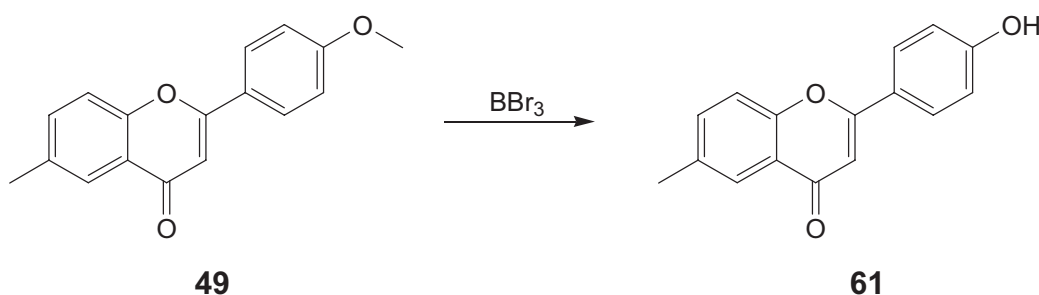
Leider lässt sich bei dieser Methode nicht das gewünschte Produkt isolieren. Bei der Reaktion scheint eine komplette Zersetzung des Edukts die Folge zu

sein. Der Mechanismus der Etherspaltung mit Bortribromid ist nicht geklärt. Es liegt aber die Vermutung nah, dass bei dieser Reaktion entstehender Bromwasserstoff zu einer Zerstörung des Polyen-Teilchromophors führt.

Da eine Spaltung der Methylether-Bindung nicht ohne Zerstörung des Flavocarotinoids praktikabel ist, muss diese zu einem früheren Zeitpunkt in der Synthese erfolgen. Die Methoxy-Gruppe hat sich als sehr gute Schutzgruppe bei der Flavon-Synthese erwiesen. So sollte diese erst nach Bildung der Methoxy-Flavonoide erfolgen. Das Entschützen von Flavonoiden, vinylog verlängerten Flavonoiden und Chromonen mit Bortribromid wurde schon von mehreren Mitarbeitern des Instituts für organische Chemie I der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf praktiziert.^{[66],[67]} Hierbei sind keine Probleme zu erwarten.

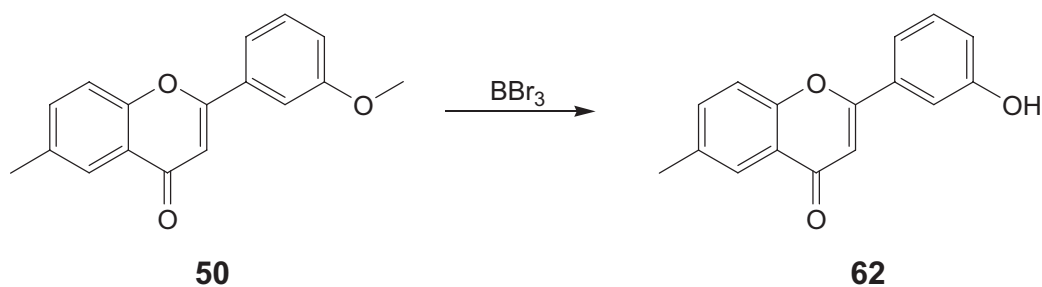
3.2.4 Synthese der Hydroxy-Flavone

Die Darstellung der Hydroxy-Flavone erfolgt durch mehrtägiges Rühren der Methoxy-Flavone mit der doppelten molaren Menge Bortribromid bei Raumtemperatur mit anschließender Hydrolyse. Man erhält so aus dem 4'-Methoxy-6-methylflavon **49** das 4'-Hydroxy-6-methylflavon **61** mit einer Ausbeute von 48 %.

**V22**

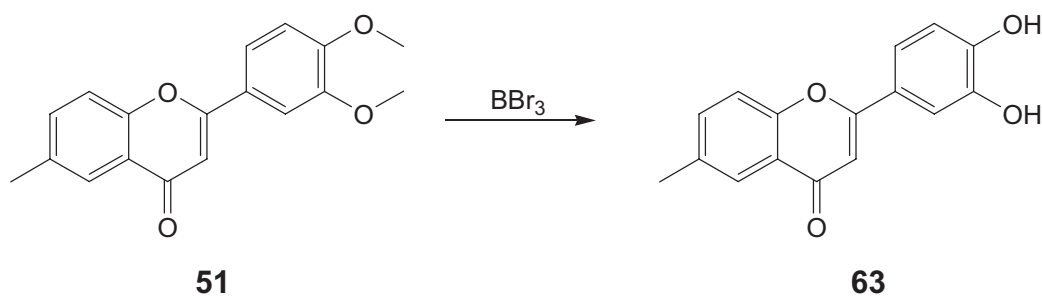
Des Weiteren erhält man aus 3'-Methoxy-6-methylflavon **50** das 3'-Hydroxy-6-methylflavon **62** mit einer Ausbeute von 53 %.

V23



Um das 3',4'-Dimethoxy-6-methylflavon **51** komplett zu entschützen benötigt man die dreifache molare Menge von Bortribromid. Nach einer Rührzeit von 72 h bei Raumtemperatur erhält man das 3',4'-Dihydroxy-6-methylflavon **63** mit einer Ausbeute von 41 %.

V24



Der nächste Schritt in der Synthese der Flavo-Carotinoide stellt die radikalische Bromierung der Methyl-Gruppe mittels NBS dar. Da nun aber phenolische Hydroxy-Gruppen im Flavongerüst vorhanden sind, die ja gerade wegen ihrer Fähigkeit freie Radikale zu deaktivieren dort eingeführt werden sollten, kann die Bromierung erst erfolgen wenn diese durch ein erneutes Einführen einer Schutzgruppe ihren phenolischen Charakter verlieren.

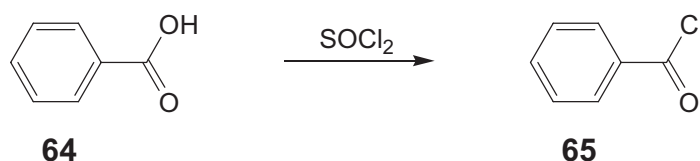
Es stellt sich also die Frage welche Schutzgruppe bei der weiteren Synthese in der Lage ist die Hydroxy-Gruppen stabil zu maskieren. Andererseits müssen die Reaktionsbedingungen für das Entschützen der Hydroxy-Gruppen so mild sein, dass sie das Flavo-Carotenoid nicht, wie bei der Reaktion mit Bortribromid, zerstören. Es dürfen auch keine Methyl-Gruppen in der Schutzgruppe vorkommen die durch *N*-Bromsuccinimid bromiert werden könnten.

Die Benzoyl-Schutzgruppe erweist sich für diese Aufgabe als geeignet.

3.2.5 Synthese der Benzoyl-Flavone

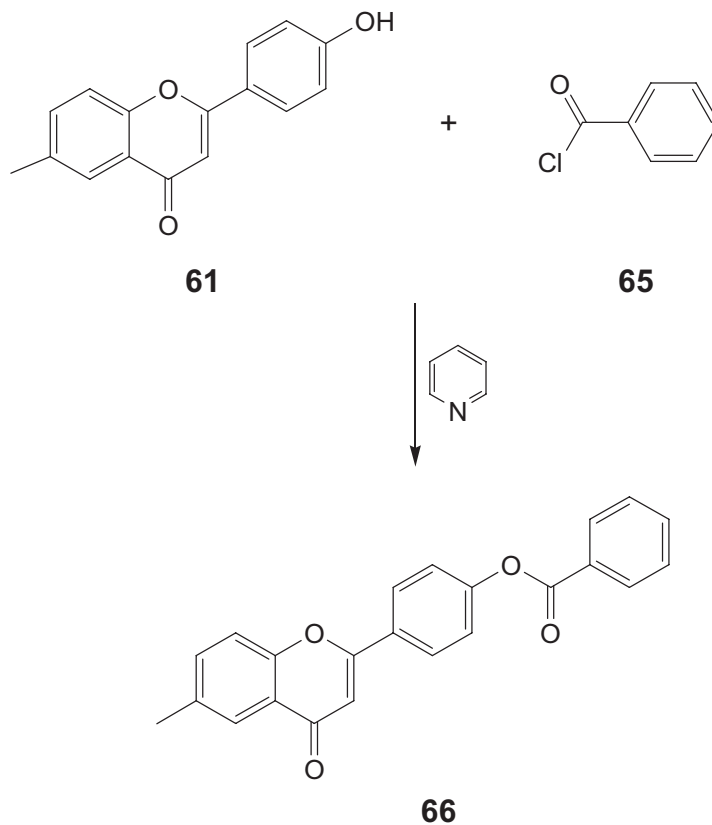
Die Benzoyl-Flavone lassen sich aus den Hydroxy-Flavonen durch Veresterung mit Benzoylchlorid **65** synthetisieren. Dies lässt sich ebenfalls als Einhorn-Reaktion in Pyridin durchführen.

Im ersten Schritt wird allerdings erst das Benzoylchlorid **65** aus Benzoesäure **64** durch Erhitzen mit Thionylchlorid dargestellt.



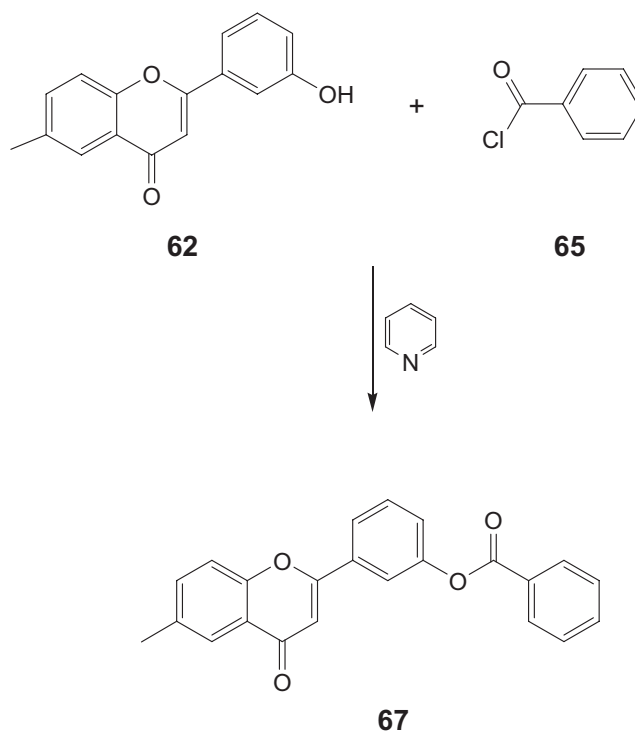
V25

Nun wird das 4'-Hydroxy-6-methylflavon **61** in Pyridin gelöst und mit Benzoylchlorid **65** bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält das 4'-Benzoyloxy-6-methylflavon **66** mit einer Ausbeute von 88 %.



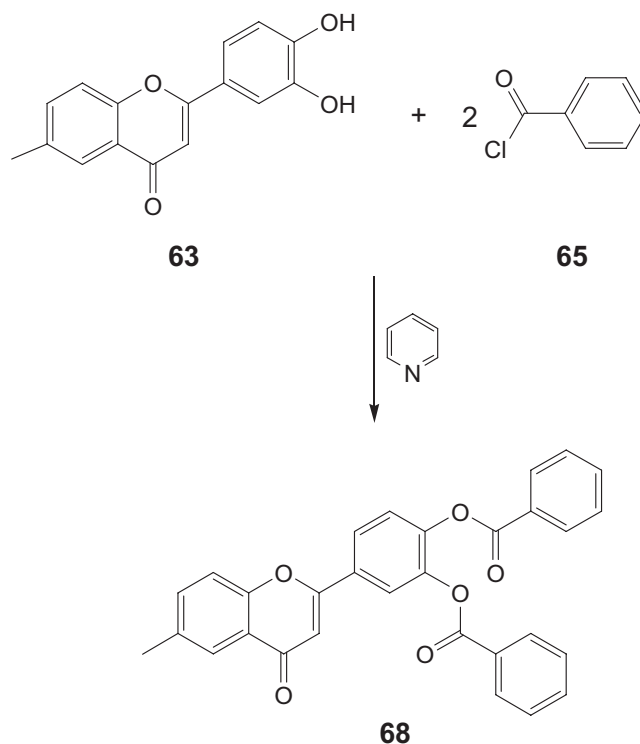
V26

Das 3'-Hydroxy-6-methylflavon **62** wird in Pyridin gelöst und mit Benzoylchlorid **65** bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält das 3'-Benzoyloxy-6-methylflavon **67** mit einer Ausbeute von 91 %.



V27

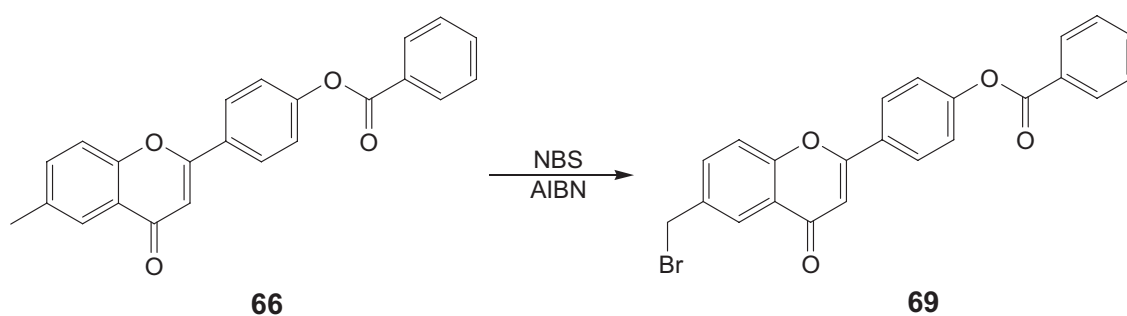
Das 3',4'-Dihydroxy-6-methylflavon **63** wird in Pyridin gelöst und mit doppelt molarer Menge Benzoylchlorid **65** bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält das 3',4'-Dibenzoyloxy-6-methylflavon **68** mit einer Ausbeute von 78 %.

**V28**

3.2.6 Synthese der Benzoyl-Flavon-Phosphonate

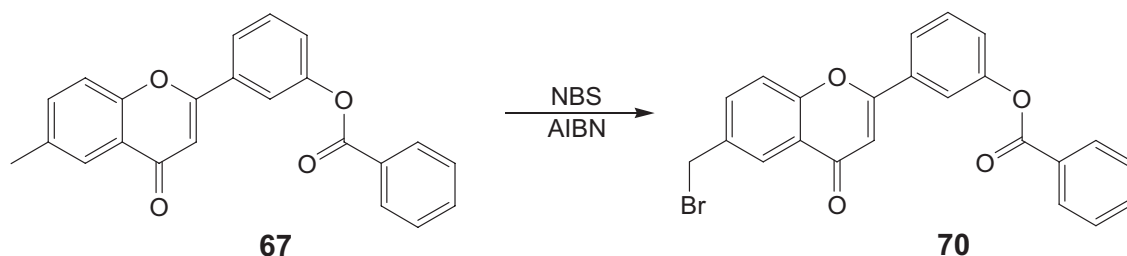
Die nun geschützten Flavonoide können über eine Seitenkettenbromierung mittels *N*-Bromsuccinimid zu den entsprechenden Benzoyloxy-6-brommethylflavonen umgesetzt werden. Hierbei tritt auch die schon erwähnte Konkurrenzreaktion (Bromierung an der Doppelbindung in 3-Position) auf, die aber ebenfalls durch arbeiten bei niedrigen Ölbadtemperaturen zu minimieren ist und zu akzeptablen Ausbeuten führt.

Man erhält auf diesem Wege das 4'-Benzoyloxy-6-brommethylflavon **69** aus dem 4'-Benzoyloxy-6-methylflavon **66** mit einer Ausbeute von 43 %.

**V29**

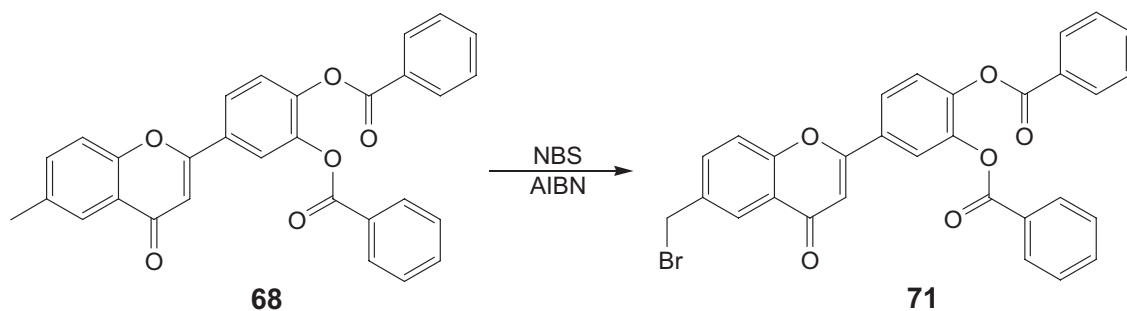
Das 3'-Benzoyloxy-6-methylflavon **67** wird zu 3'-Benzoyloxy-6-brommethylflavon **70** mit einer Ausbeute von 45 % umgesetzt.

V30

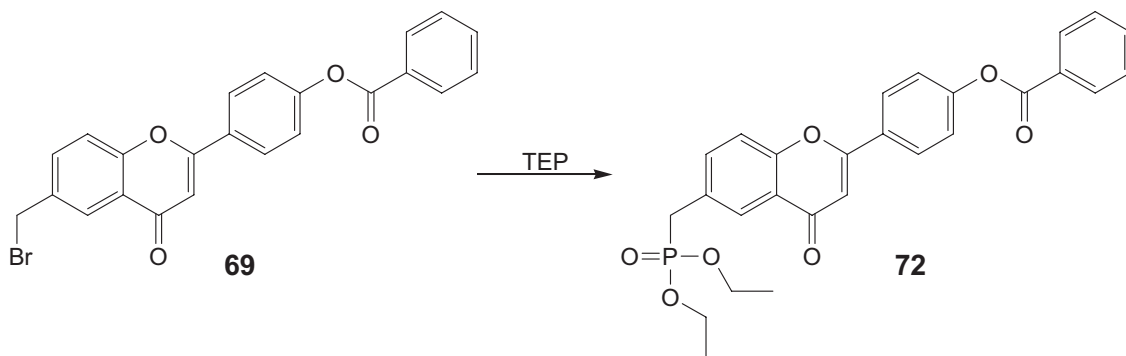


Ebenso erhält man das 3',4'-Dibenzoyloxy-6-bromomethylflavon **71** aus 3',4'-Dibenzoyloxy-6-methylflavon **68** mit einer Ausbeute von 38 %

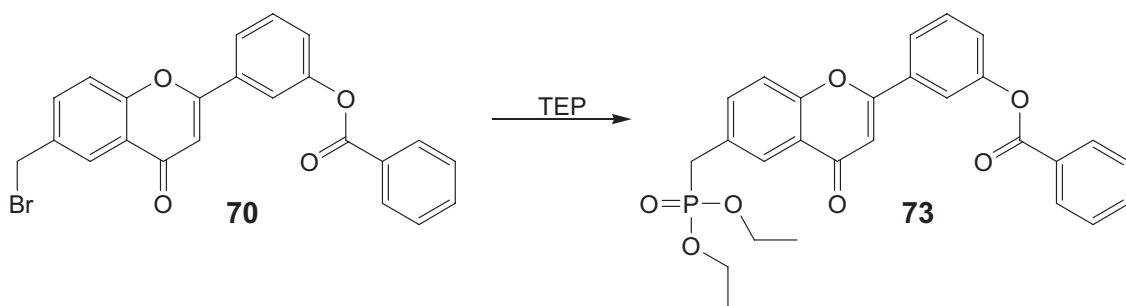
V31



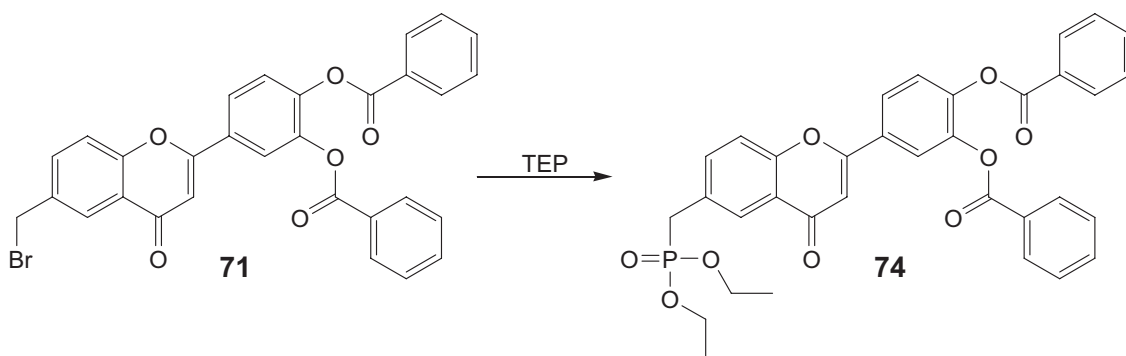
Die Synthese der benötigten Phosphonsäureester erfolgt nun über eine Michaelis-Arbusov-Reaktion aus den Benzoyloxy-6-bromomethylflavonen **69** - **71** durch umsetzen mit Triethylphosphit (TEP).



So erhält man aus 4'-Benzoyloxy-6-bromomethylflavon **69** den [4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **72**.



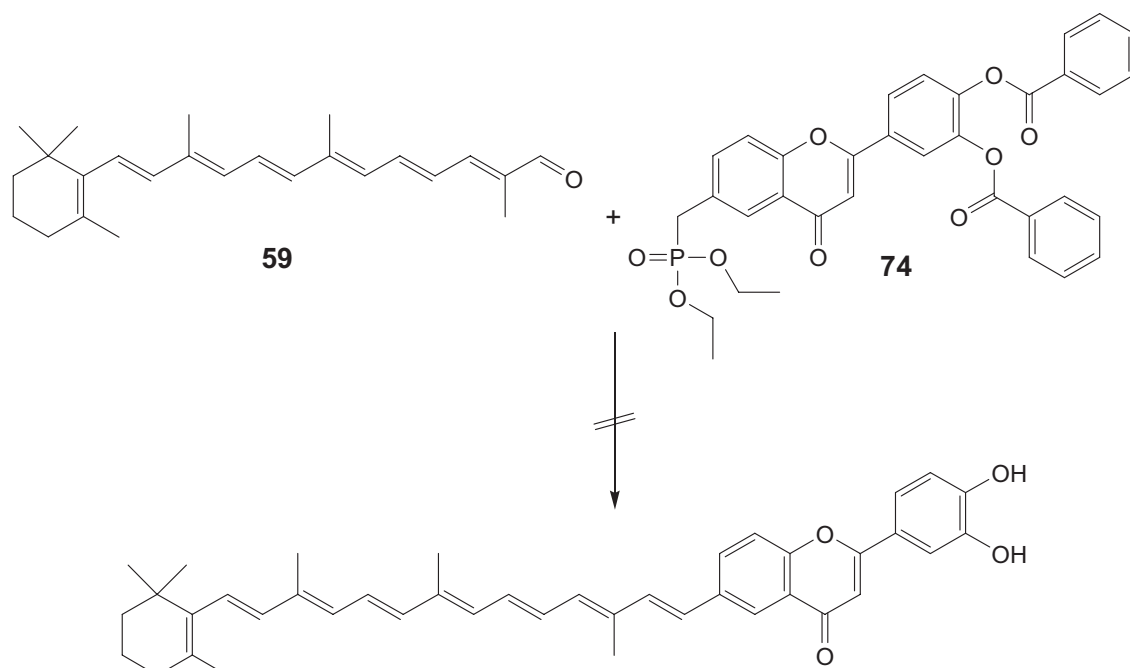
Aus 3'-Benzoyloxy-6-bromomethylflavon **70** erhält man den [4-Oxo-2-(3'-benzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **73**.



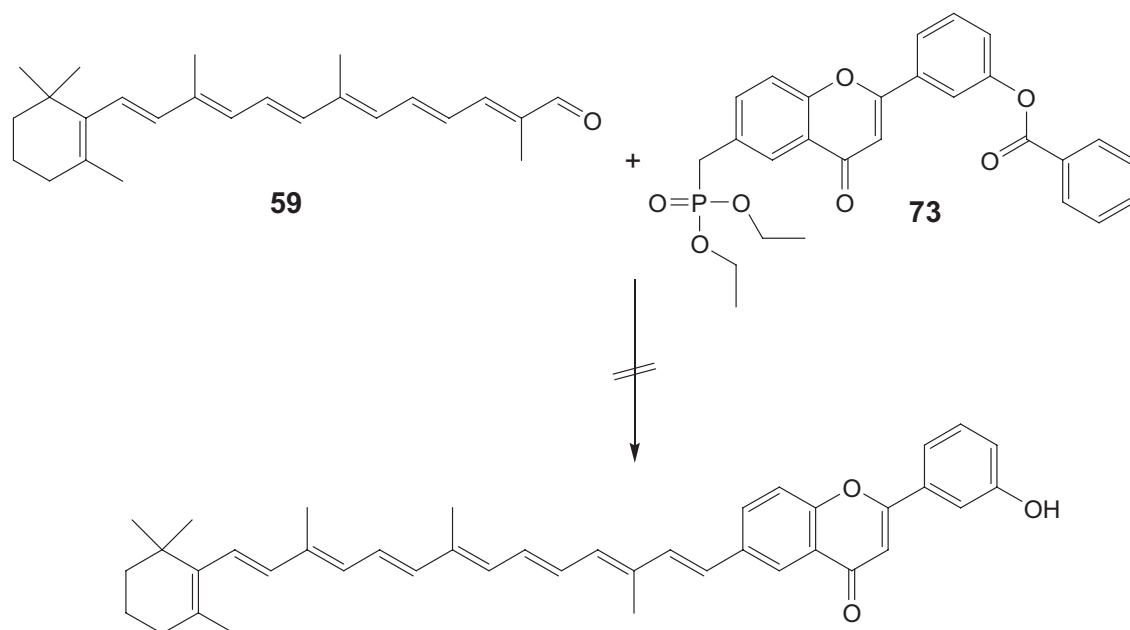
Und aus 3',4'-Dibenzoyloxy-6-bromomethylflavon **71** erhält man den [4-Oxo-2-(3',4'-dibenzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **74**.

3.2.7 Kupplung von verschiedenen benzoyloxyphenyl substituierten (4-Oxo-4*H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylestern **72** - **74** mit β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59** und β -Apo-8'-Carotinal **75** (C_{30} -Aldehyd)

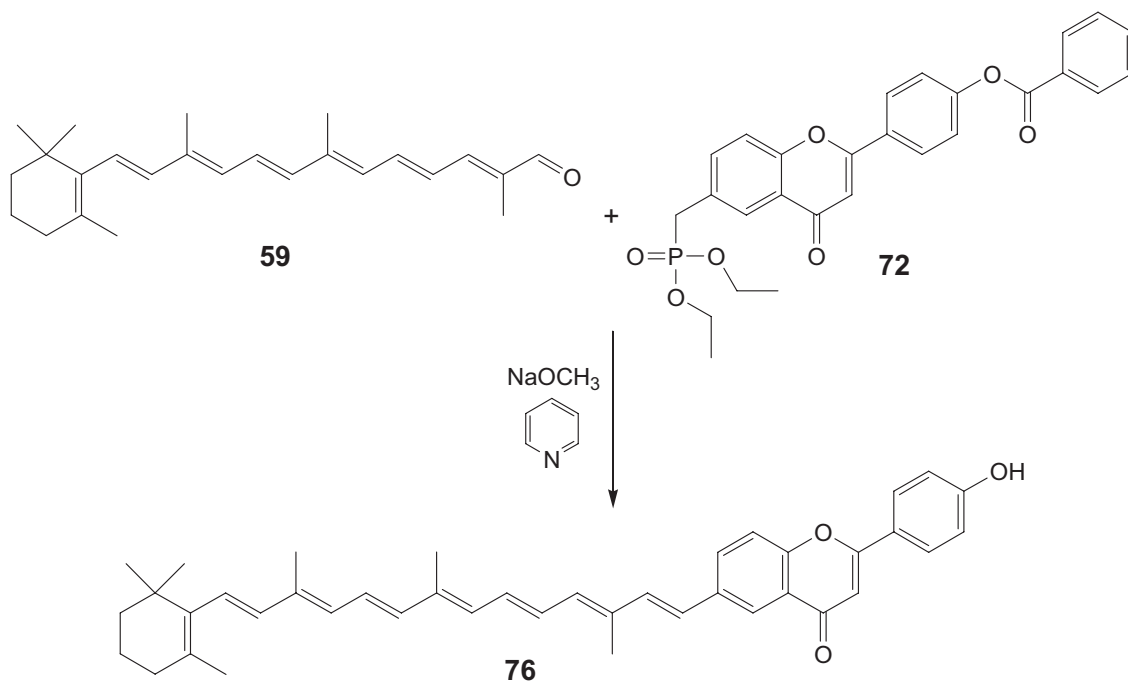
Die Kupplung der Phosphonsäureester mit Carotinaldehyden erfolgt über eine Wittig-Horner-Emmons Reaktion. Dies stellt sich wesentlich schwieriger dar als die Kupplung von un- oder methoxy- substituierten Flavon-Phosphonaten mit Carotinaldehyden^[48] (**V21**). Während bei den oben beschriebenen Versuchen die Reaktion nach maximal 6 h beendet ist, ist bei mit Benzoyl-Gruppen geschützten Flavon-Phosphonaten nach dieser Zeit kein Umsatz zu erkennen (DC-Kontrolle). Die Kupplung verläuft bei Zimmertemperatur so langsam, dass z. B. bei der Umsetzung von [4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)4*H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **72** mit β -Apo-8'-Carotinal **75** (**V36**) erst nach 120 Stunden keine weitere Produktbildung mehr zu erkennen ist. Des Weiteren spielt die Konzentration von Natriummethanolat in Pyridin eine entscheidende Rolle. Ist die Konzentration zu niedrig findet keine Reaktion statt. Ist sie zu hoch erfolgt eine Zersetzung der Edukte bzw. des entstandenen Produkts. Die starke Konzentrationsabhängigkeit der Reaktion ist durch die Benzoyl-Schutzgruppe zu erklären. So kann die Reaktion des Benzoessäureesters mit dem Natriummethanolat zu einer Umesterung führen, welche eine Konkurrenzreaktion zur Deprotonierung des Flavonphosphonats darstellt. Es muss also eine höhere Konzentration Methanolat vorliegen als bei der Kupplung der unsubstituierten Flavon-Phosphonate. Die Konzentration von Natriummethanolat in Pyridin muss bei dem Vorhandensein von mehr als einer Benzoyl-Schutzgruppe schon so hoch sein, dass eine Zersetzung der Reaktanden überwiegt und kein Produkt isoliert werden kann. Es war also nicht möglich Flavo-Carotinoide mit mehr als einer freien Hydroxy-Gruppe zu synthetisieren.



Da die Kupplung der mit der Benzoyl-Gruppe geschützten Flavon-Phosphonate nur mit sehr schlechten Ausbeuten verläuft war es auch nicht möglich bei der Umsetzung vom [4-Oxo-2-(3'-benzoyloxyphenyl)4*H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **73** mit β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59** soviel Produkt zu erhalten, dass eine Charakterisierung des Produktes oder seiner antioxidativen Eigenschaften möglich war.



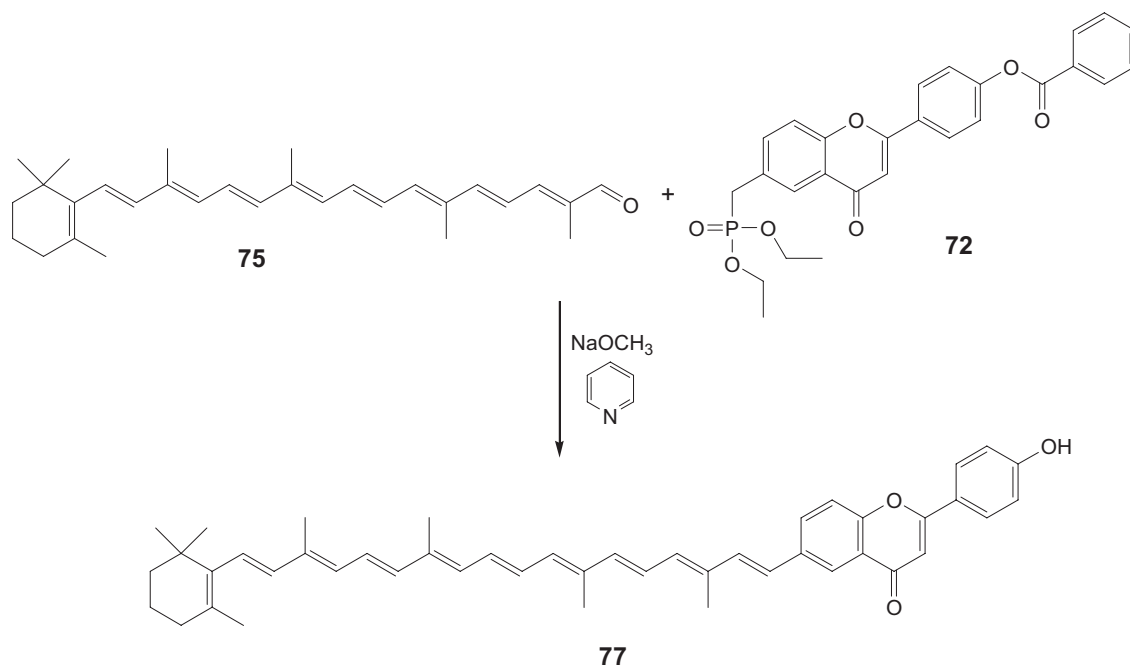
Besser gelingt die Kupplung von [4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **72** mit β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59**.



Man erhält das 4'-Hydroxy-6-[3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl]flavon **76** mit Ausbeuten von 21 %.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Darstellung der Hydroxy-Flavo-Carotinoide stellt ihre begrenzte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln dar.

Es ist auch möglich [4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **72** mit β -Apo-8'-Carotinal (C_{30} -Aldehyd) **75** umzusetzen.



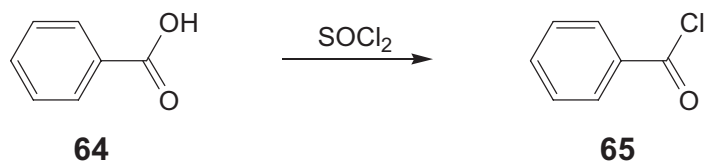
Hierbei entsteht das 4'-Hydroxy-6-[3,7,12,16-Tetramethyl-18-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]flavon **77** mit einer Ausbeute von 19 %.

3.2.8 Synthese von unsubstituierten Flavo-Carotinoiden

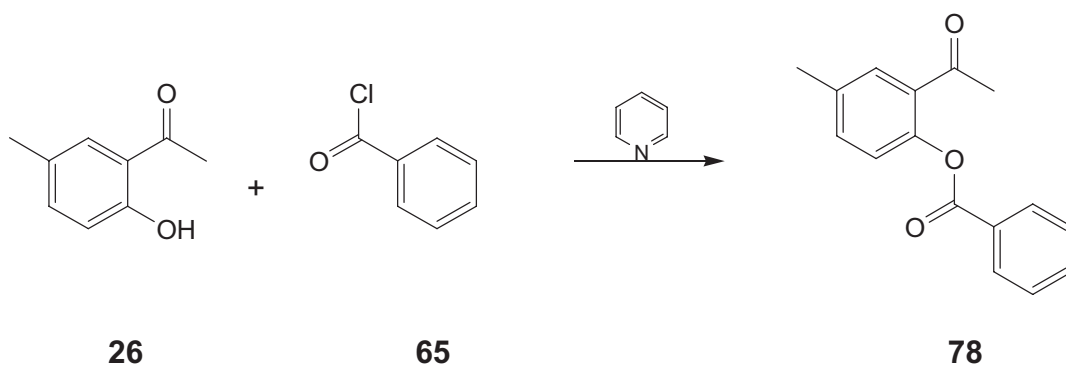
Um bei den nachfolgenden Messungen des antioxidativen Verhaltens der 4'-Hydroxy-Flavo-Carotinoide den Einfluß der Hydroxy-Gruppe besser einschätzen zu können wurde auch ein unsubstituiertes Flavo-Carotinoid mit gleicher Kettenlänge (durch Kupplung mit C₂₅-Aldehyd) synthetisiert.

Der für die Kupplung benötigte unsubstituierte [4-Oxo-2-(phenyl)4*H*-chromen-6-ylmethyl]phosphonsäurediethylester **82** wurde ebenfalls nach der Baker-Venkataraman Route dargestellt.

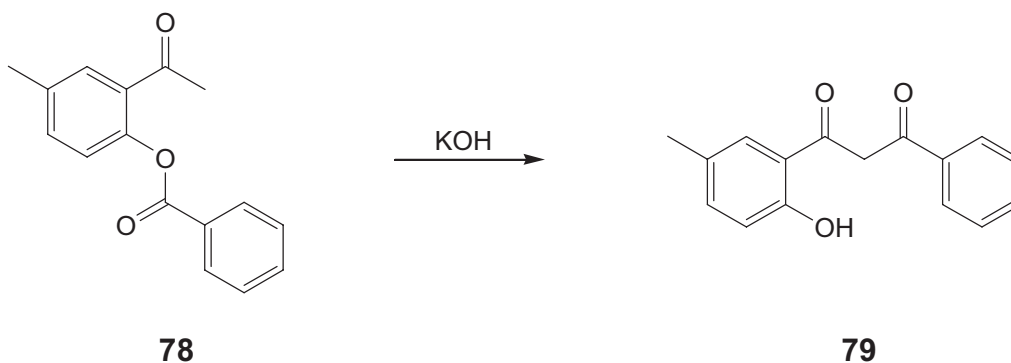
Im ersten Schritt wird das Benzoesäurechlorid **65** durch Umsetzung von Benzoesäure **64** mit Thionylchlorid erhalten. (**V25**)



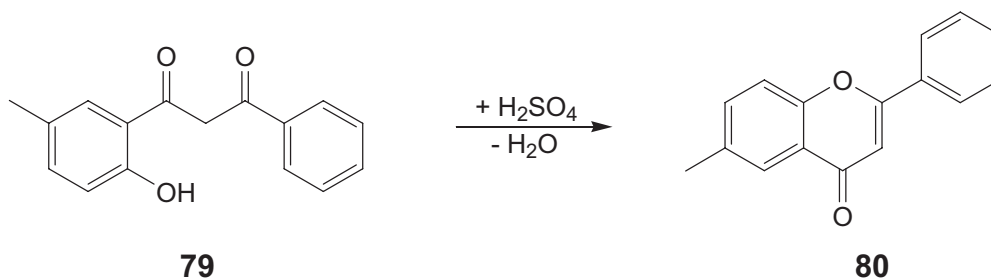
Im nächsten Schritt wird Benzoessäure-2-acetyl-4-methylphenylester **78**, durch die Reaktion von 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** mit Benzoessäurechlorid **65** in Pyridin gewonnen.



Der Benzoessäure-2-acetyl-4-methylphenylester **78** wird dann über die kationotrope Baker-Venkataraman⁻ Umlagerung^{[62],[63]} zum 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-phenylpropan-1,3-dion **79** umgesetzt.

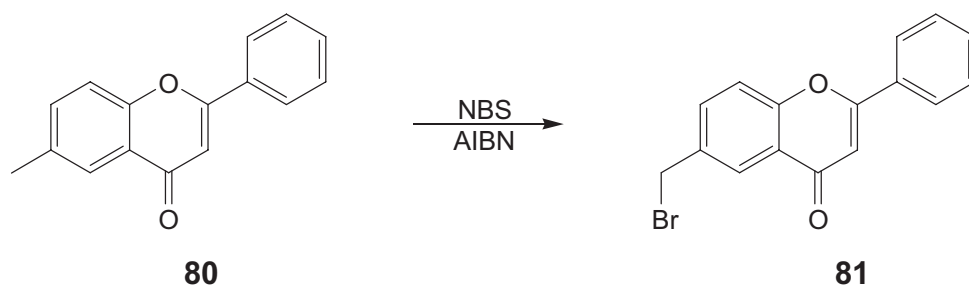


Das gewünschte 6-Methylflavon **80** wird über einen säurekatalysierten Ringschluß aus dem Dion **79** gewonnen.



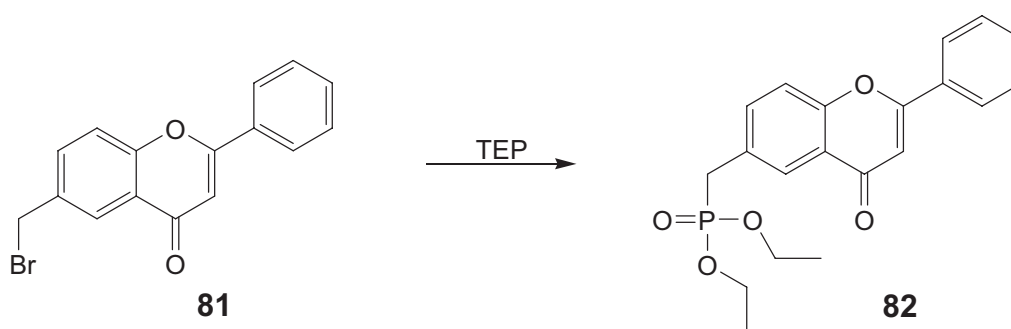
V39

Aus dem 6-Methylflavon **80** wird über eine NBS-Bromierung das 6-Brommethylflavon **81** dargestellt. Die bereits erwähnte Konkurrenzreaktion (Bromierung des Flavons in 3-Position) spielt bei dieser Umsetzung keine Rolle.



V40

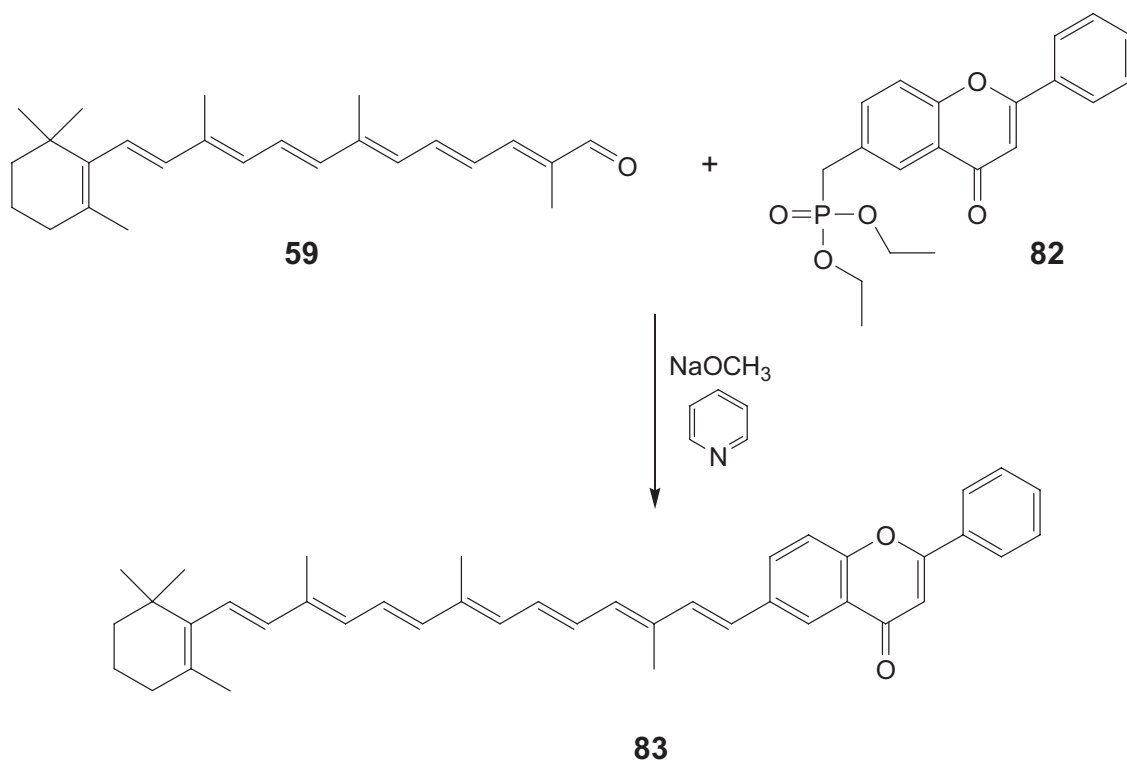
Die Umsetzung des 6-Brommethylflavon **81** zum (4-Oxo-2-phenyl-4*H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **82** erfolgt über die Michaelis-Arbusov-Reaktion.



V41

Die Synthese des Phosphonsäureester **82** verläuft über alle sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 35 % zufrieden stellend.

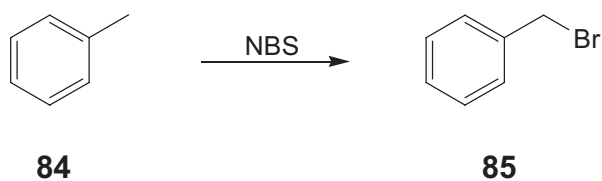
Der (4-Oxo-2-phenyl-4*H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **82** wird nun über die Wittig-Horner-Emmons Reaktion mit β -Apo-12'-Carotinal (C₂₅-Aldehyd) **59** in Pyridin mit Natriummethanolat umgesetzt.



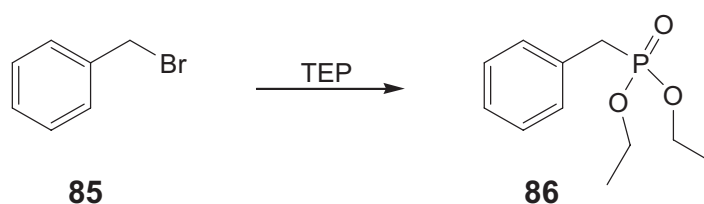
Es entsteht das 6-[3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl]flavon **83** mit einer Ausbeute von 25 %.

3.2.9 Synthese von Carotinoiden mit Phenyl-Endgruppe

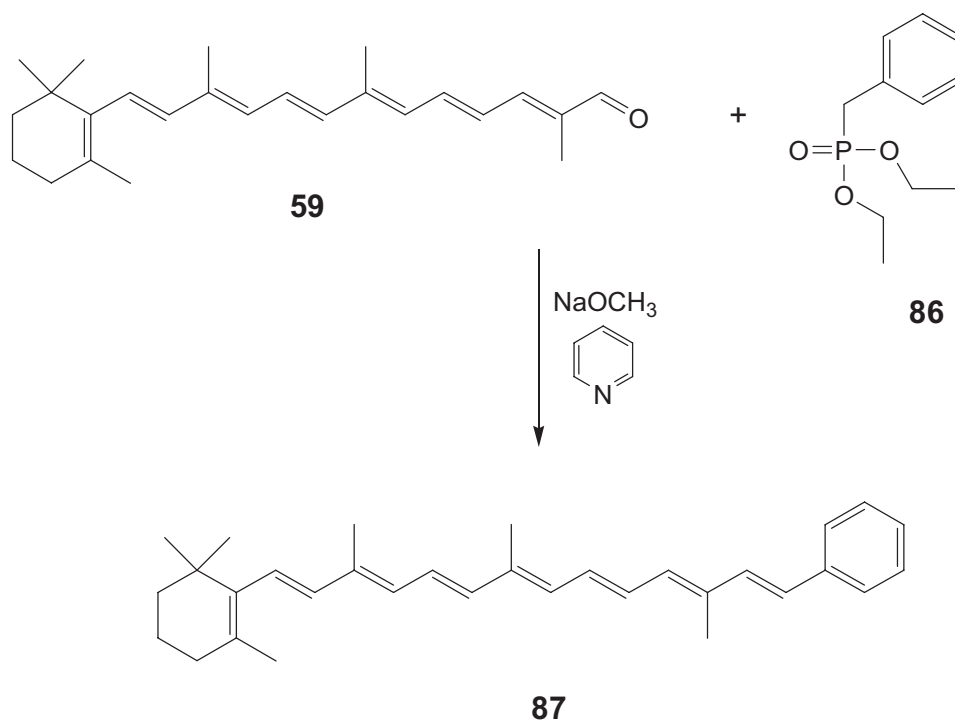
Um den Einfluss des Flavongerüsts auf das antioxidative Verhalten der Flavo-Carotinoide zu untersuchen wurden unsymmetrische Carotinoide, die auf einer Seite die β -Carotinendgruppe und auf der anderen Seite der Polyen-Kette eine Phenylendgruppe tragen, synthetisiert. Diese Verbindungen entsprechen einem Flavo-Carotenoid dessen Flavon-Teilchromophor auf den C-Ring minimiert ist. Um diese Polyenverbindungen darzustellen wird im ersten Schritt Toluol **84** mit NBS an der Methyl-Gruppe bromiert.

**V43**

Es entsteht Brommethylbenzol **85**, das über eine Michaelis-Arbusov-Reaktion zum Benzylphosphonsäurediethylester **86** umgesetzt wird.

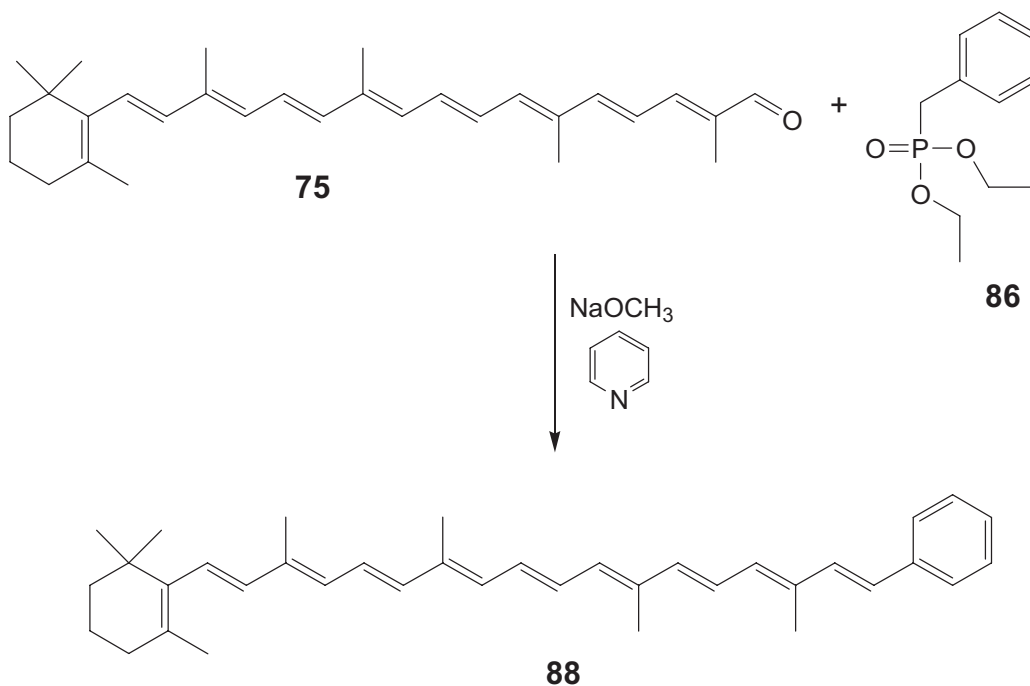
**V44**

Der Phosphonsäureester **86** wird dann über eine Wittig-Horner-Emmons-Reaktion mit dem β -Apo-12'-Carotenal (C_{25} -Aldehyd) **59** gekoppelt. Es werden die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Darstellung der Flavocarotinoide gewählt.

**V45**

Die Darstellung von 3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)1-phenyltetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaen **87** verläuft mit einer Ausbeute von 53 % nach säulenchromatographischer Aufarbeitung zufrieden stellend.

Ebenso wird der Phosphonsäureester **86** dann über eine Wittig-Horner-Emmons-Reaktion mit β -Apo-8'-Carotinal (C_{30} -Aldehyd) **75** gekuppelt.



V46

Die Darstellung von 3,7,12,16-Tetramethyl-18-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)1-phenyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaen **88** verläuft mit einer Ausbeute von 47 % nach säulenchromatographischer Aufarbeitung zufrieden stellend.

3.3 Bestimmung der antioxidativen Eigenschaften

3.3.1 Messverfahren

In dieser Arbeit werden die antioxidativen Eigenschaften verschiedener modifizierter Flavonoide in Bezug auf die Hemmung der Bildung von Cumolhydroperoxid nach der von Terao^[28] für Carotinoide vorgestellten Messmethode untersucht, die von M. Schmidt^[68] modifiziert wurde.

In zwei zur Unterdrückung von Photoreaktion aus Braunglas gefertigten Reaktionsgefäßen findet die Autoxidation des Substrats Cumol in Gegenwart von Sauerstoff und einem Radikalstarter statt. Der Sauerstoffpartialdruck beträgt 150 Torr (200 mbar).

Die Reaktionsgefäße haben ein Innenvolumen von ca. 500 ml und werden mittels Wassermantel auf die physiologische Temperatur von 37 °C eingestellt. Jede Messung wird stets in beiden Reaktionsgefäßen zeitgleich angesetzt. Die Messproben werden abwechselnd aus den zwei Reaktionsgefäßen entnommen. Dies erlaubt es, zufällige Fehler von vorneherein zu erkennen. Bei zwei Reaktionsgefäßen kann pro Ansatz nur alle 20-30 min eine Einzelmessung entnommen werden. Dies liegt an der Mindestlaufzeit der Chromatogramme. Alle 10-15 min. werden, abwechselnd aus beiden Gefäßen, Proben gezogen und die Proben mittels HPLC vermessen. Das Reaktionsgemisch wird in der HPLC in seine Einzelkomponenten getrennt. Als Laufmittel wird n-Hexan/Isopropanol im Verhältnis 99:1 benutzt. Die Detektion jeder Komponente erfolgt UV-spektroskopisch mittels eines Dioden Array Detectors (DAD). Das Signal von Cumolhydroperoxid wird bei 254 nm detektiert (Laufzeit: 2.285 min.) und integriert. Die Zunahme der Menge an Cumolhydroperoxid wird gegen die Zeit aufgetragen.

In Gegenwart eines Wirkstoffs im Reaktionsgefäß variiert die Menge des gebildeten Cumolhydroperoxids. Wenn die gebildete Menge Cumolhydro-

peroxid geringer ist als bei Abwesenheit des Wirkstoffs, agiert der Wirkstoff antioxidativ, wird sie größer agiert der Wirkstoff prooxidativ. Keine der nach dieser Methode gemessenen Verbindungen zeigte einen prooxidativen Effekt.

Ein Wirkstoff ist ein gutes Antioxidanz, wenn die Unterdrückung der Bildung von Cumolhydroperoxid groß ist. Die Darstellung der Cumolhydroperoxidbildung in Abhängigkeit von der Zeit ergibt in der Regel eine Kurve, welche Auskunft über das Verhalten eines Antioxidanz gibt.

Die antioxidative Wirkung der Verbindungen wurde in drei Konzentrationen untersucht: $1 \cdot 10^{-3}$ M, $5 \cdot 10^{-4}$ M und $1 \cdot 10^{-4}$ M.

Das Reaktionsgefäß (s. o.)

Das von M. Schmidt^[68] entwickelte Reaktionsgefäß ist ein Standzylinder von 40 cm Höhe und 4 cm Durchmesser mit einem ca. 1 cm dicken Thermostatisierungsmantel. Die Probenentnahme erfolgt über ein Septum.

Chemikalien

Cumol **89** (zur Synthese, > 99%) wird als Substrat benutzt. Das Cumol ist dabei in Gegenwart von Sauerstoff sehr oxidationsempfindlich (Abb. 15).

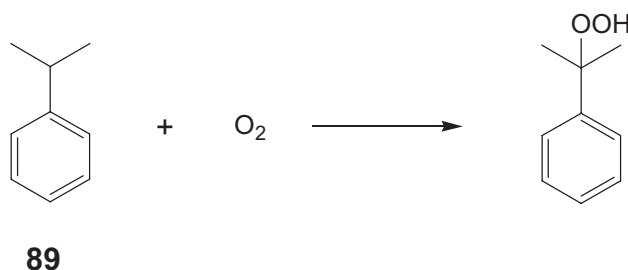


Abbildung 15: Cumolperoxidation

AMVN 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) **90** (Wako Pure Chemicals, Ltd., Japan) wird als Starter benutzt.

Es ist bekannt, dass Azoverbindungen bei Raumtemperatur durch Abspaltung eines Stickstoffmoleküls (N_2) Radikale erzeugen.

AMVN zerfällt unter den Reaktionsbedingungen nur langsam, so dass über die gesamte Reaktionsdauer die Bildung der Radikale erfolgt mit nahezu konstanter Geschwindigkeit.

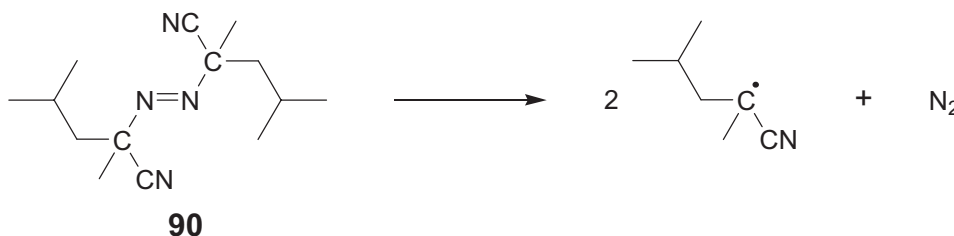


Abbildung 16: Thermische Homolyse des AMVNs

Chlorbenzol (Spezialqualität zur Synthese, > 99.5 %) dient als Lösungsmittel aufgrund seiner folgenden guten Eigenschaften:

- es ist oxidationsstabil,
- es löst sowohl polare als auch nicht polare Verbindungen, und
- es besitzt einen hohen Siedepunkt.

Die verwendeten Konzentrationen der untersuchten Verbindungen basieren auf den Ergebnissen von Terao^[28], Burton und Ingold^[69] und M. Schmidt^[68].

Der Konzentrationsbereich wurde so gewählt, dass große Unterschiede im antioxidativen Verhalten (von unwirksam bis hoch wirksam) beobachtet werden konnten.

Als günstig erwies sich ein Konzentrationsbereich zwischen $1 \cdot 10^{-4}$ M und $1 \cdot 10^{-3}$ M. Die antioxidative Wirkung der Verbindungen wurden hauptsächlich bei den folgenden drei Konzentrationen gemessen: $1 \cdot 10^{-4}$ M, $5 \cdot 10^{-4}$ M und $1 \cdot 10^{-3}$ M. Die Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ M wurde als Referenz für den Vergleich von verschiedenen Antioxidantien ausgewählt. Bei der einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ M konnten die Hydroxy-Flavo-Carotinoide nur unzureichend gelöst werden. Zur Herstellung dieser Konzentration musste die Lösung einige Minuten im Ultraschallbad behandelt werden.

Die Reaktionsmischung setzt sich wie folgt zusammen:

- 5 ml Cumol,
- 1 ml von einer 0.45 M-Lösung AMVN in Chlorbenzol als Starter,
- und 4 ml der untersuchten Verbindung in den Konzentrationen $2.5 \cdot 10^{-3}$ M, $1.25 \cdot 10^{-4}$ M und $2.5 \cdot 10^{-4}$ M in Chlorbenzol.

Das ergibt eine Endkonzentration im Reaktionsgefäß von:

- 3.6 M Cumol,
- 45 mM AMVN,
- und $1 \cdot 10^{-3}$ M, $5 \cdot 10^{-4}$ M und $1 \cdot 10^{-4}$ M der als Antioxidanz untersuchten Verbindung.

Reaktionsschema

Azoverbindungen erweisen sich als gute Initiatoren. Durch thermische Homolyse spaltet sich ein Stickstoffmolekül ab.

Die homolytische Bindungsspaltung C-N- und N=N-Bindungen besitzt eine Bindungsenergie von $46^{[70]}$ und $100^{[71],[72]}$ kcal/mol. Die Dissoziationsenergie für Stickstoff (N_2) ist sehr hoch ($225 \text{ kcal/mol}^{[71],[72]}$). Dies ist die Triebkraft für eine Stickstoffabspaltung unter Bildung von zwei Radikalen.

Das Stickstoffmolekül (N_2) ist schon im Übergangszustand partiell vorgebildet.

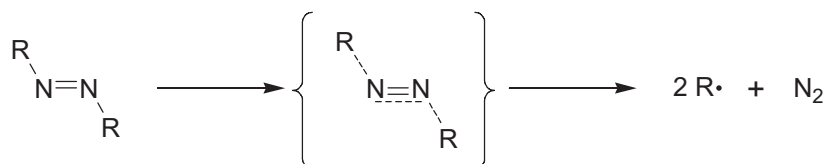


Abbildung 17: N_2 -Abspaltung einer beliebigen Azoverbindung

Das Stickstoffmolekül wird nicht von Radikalen angegriffen. Durch Zerfall des AMVN wird die radikalische Peroxidation des Cumols **89** initiiert. (Abb. 19)

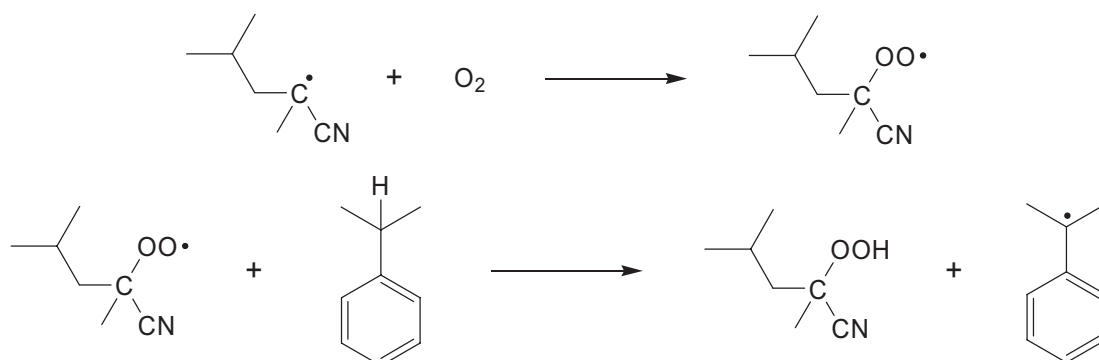


Abbildung 18: Radikalischer Angriff an Cumol mit Cumylradikalbildung und Quenchen des Dimethylvaleronitrilperoxyradikales

In Gegenwart von Sauerstoff (O_2) startet eine Kettenreaktion:

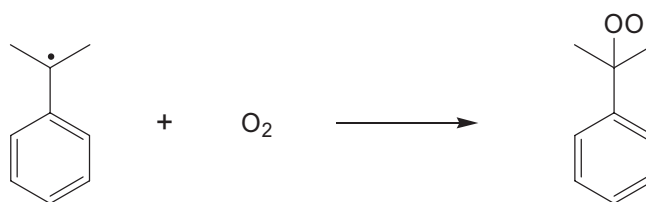


Abbildung 19: Peroxyradikalerzeugung

Das instabile Peroxyl-Radikal reagiert mit einem anderen Cumolmolekül und bildet ein neues Cumylradikal.

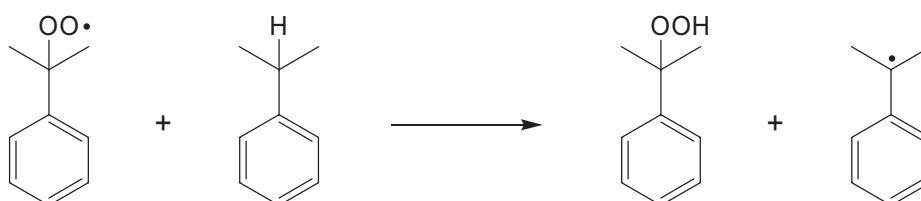


Abbildung 20: Ablauf der Cumolhydroperoxidation

Bei Anwesenheit eines Antioxidanz im Reaktionsgefäß tritt eine Konkurrenzreaktion ein. Diese verändert die Menge des sich bildenden Cumolhydroperoxids, wenn eine antioxidative oder prooxidative Wirkung

ausgeübt wird. Antioxidantien wirken indem sie die beschriebene Radikalkettenreaktion unterbrechen. Der wichtigste Mechanismus ist dabei eine Wasserstoffatom-Abstraktion aus der Antioxidanz.

3.3.2 Kalibriermessung

Bei der Kalibriermessung wird die Bildung von Cumolhydroperoxid, ohne die Zugabe einer Antioxidanz, gegen die Zeit aufgetragen.

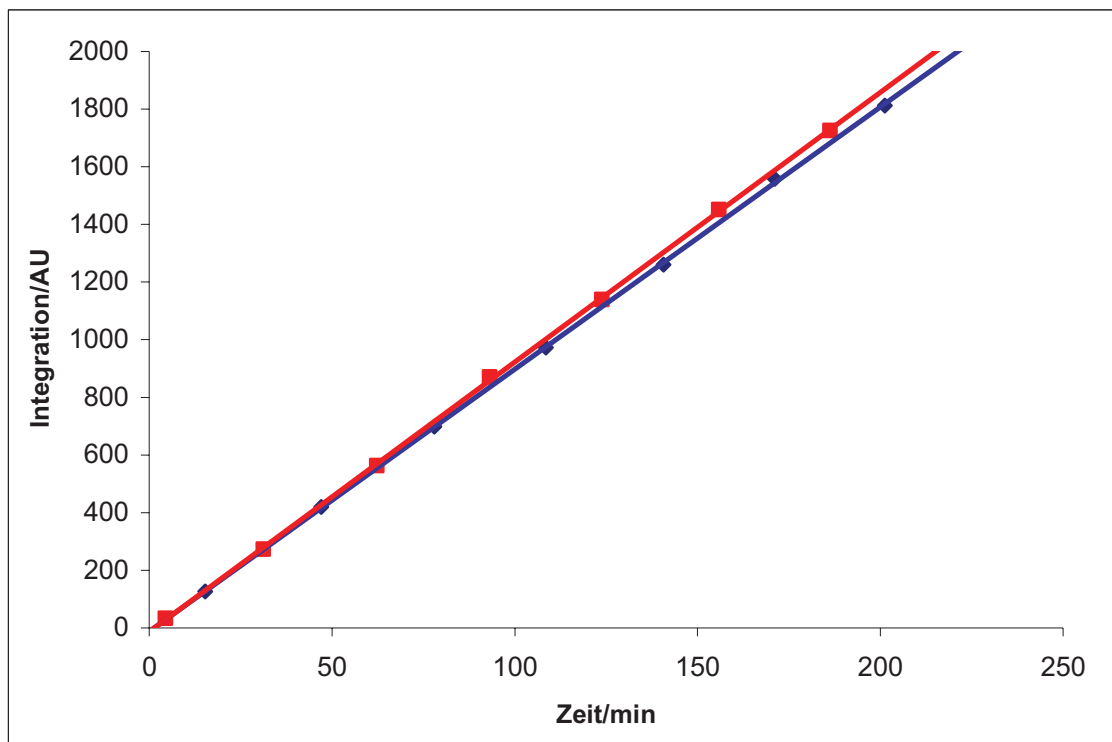


Abbildung 21: Messung von Cumolhydroperoxid ohne Antioxidanz mit 45 mmol/l AMVN

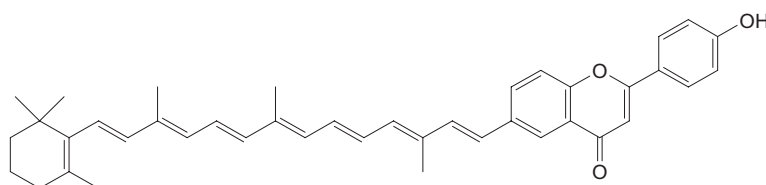
Die Messwerte ergeben eine Gerade. Als Geradengleichung ergibt sich: $y = (9.36 \pm 0.05 \text{ AU/min})x - (13 \pm 6 \text{ AU})$ für die erste Messung. Für die zweite Messung erhält man: $y = (9.09 \pm 0.04 \text{ AU/min})x - (11 \pm 6 \text{ AU})$. Die Steigung von $9.36 \pm 0.05 \text{ AU/min}$ bzw. $9.09 \pm 0.04 \text{ AU/min}$ ist ein Maß für die Reaktions-

geschwindigkeit. Die Cumoloxidation findet also unter diesen Bedingungen immer mit konstanter Reaktionsgeschwindigkeit statt. AMVN muss also unter diesen Reaktionsbedingungen so langsam zerfallen, dass über die gesamte Reaktionsdauer die Anzahl der erzeugten Radikale pro Zeit näherungsweise konstant ist. Die Steigung der Geraden kann mit den Graphen aus den Messungen mit Antioxidanz verglichen werden. Daraus lassen sich Aussagen darüber treffen, ob die zu untersuchende Substanz die Bildung von Cumolhydroperoxid verlangsamt oder beschleunigt.

Der negative Achsenabschnitt -11 ± 6 AU lässt sich dadurch erklären, dass die Probe erst aufheizen muss und die Reaktion verzögert startet.

3.3.3 Messung der Antioxidantien

Es folgt eine Aufstellung aller Substanzen die auf ihr antioxidatives Verhalten untersucht wurden. Alle wurden in den Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l, $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l und $1 \cdot 10^{-4}$ mol/l im Reaktionsgefäß angesetzt und unter den schon beschriebenen Bedingungen vermessen. Es werden alle Messungen einer Verbindung bei allen Konzentrationen und die Kalibrierung als Gerade in einem Diagramm aufgetragen, um eine qualitative Aussage über ihre Güte als Antioxidanz zu treffen. Ein quantitativer Vergleich der verschiedenen Messungen und eine Untersuchung des Abbaus der einzelnen Verbindungen erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit.



4'-Hydroxy-6-[3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl]flavon 76 (4'-Hydroxy-FC25)

Bei dem Ansetzen der Lösungen für das 4'-Hydroxy-FC25 **76** ergaben sich Schwierigkeiten bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Da die Flavocarotinoide schwer in organischen Lösungsmitteln löslich sind musste die Lösung 30 min im Ultraschallbad behandelt werden.

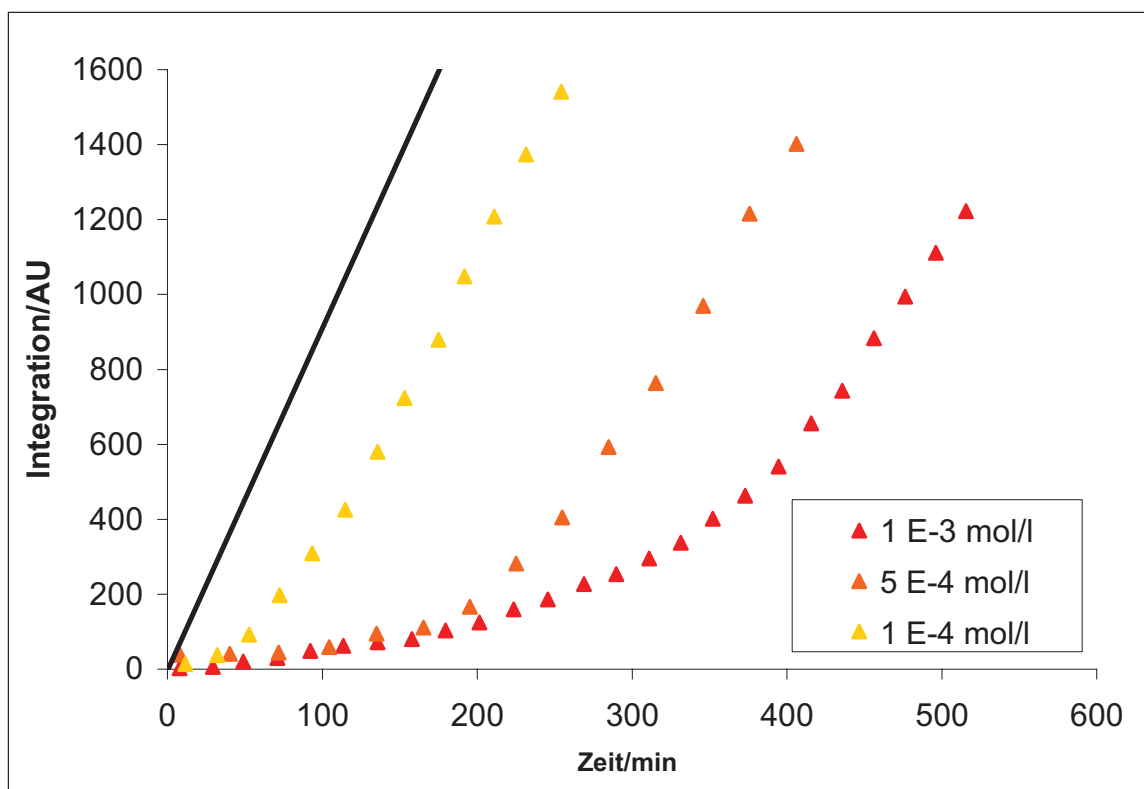
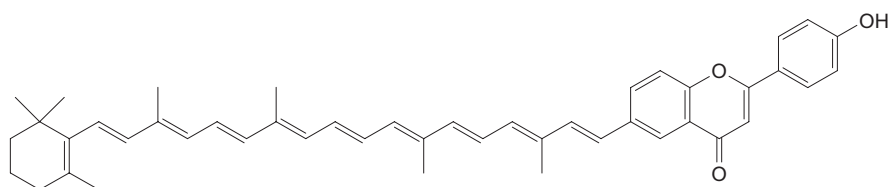


Abbildung 22: Alle Messungen von 4'-Hydroxy-FC25 **76** im Cumolsystem

Je höher die Konzentration des Flavo-Carotinoids desto wirksamer die Unterdrückung der Cumolhydroperoxidation. Selbst bei der kleinsten Konzentration von 4'-Hydroxy-FC25 **76** im Reaktionsgemisch findet zumindest kurzzeitig eine fast vollständige Unterdrückung der Oxidation statt, bevor die Kurve sich der Steigung der Kalibriergeraden annähert.



4'-Hydroxy-6-[3,7,12,16-Tetramethyl-18-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]flavon 77 (4'-Hydroxy-FC30)

Auch das 4'-Hydroxy-FC30 **77** ist schwer löslich. Die Lösung musste ebenfalls 30 min im Ultraschallbad behandelt werden.

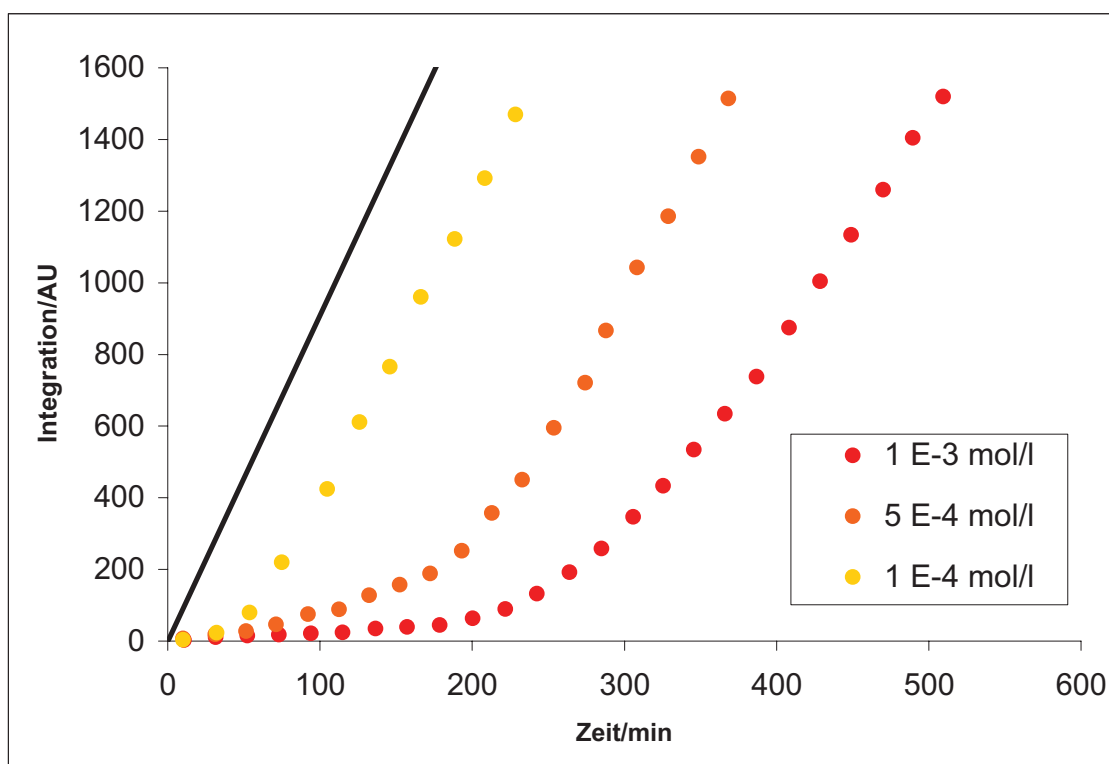
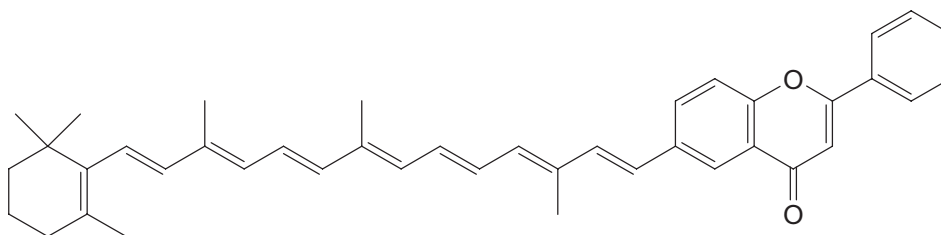


Abbildung 23: Alle Messungen von 4'-Hydroxy-FC30 **77** im Cumolsystem

Wie beim 4'-Hydroxy-FC25 **76** ist eine Konzentrationsabhängigkeit der Reaktion zu erkennen. Auch hier findet selbst bei der kleinsten Konzentration von 4'-Hydroxy-FC30 **77** kurzzeitig eine fast vollständige Unterdrückung der Oxidation des Cumols statt.

Um eine genauere Schlussfolgerung über die Güte der Flavo-Carotenoide als Antioxidantien treffen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen für diese Substanzklasse aufstellen zu können wurden auch, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Referenzverbindungen, nach der oben beschriebenen Methode vermessen.



6-[3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl]flavon 83 (FC25)

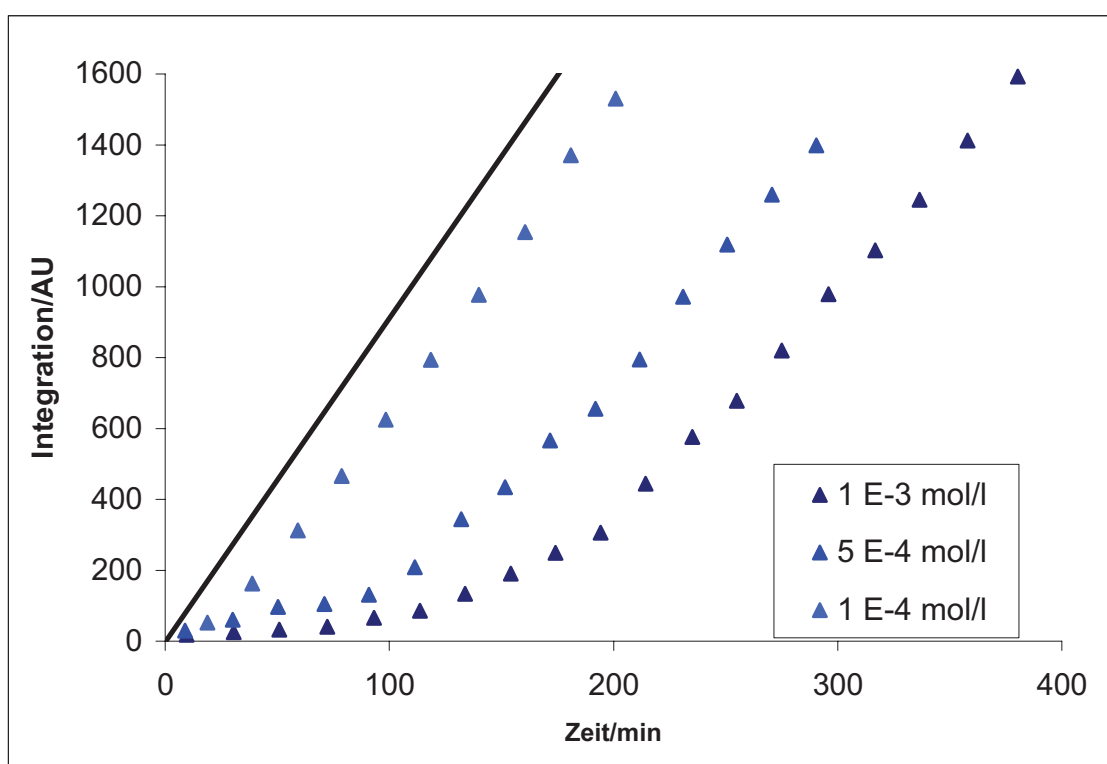
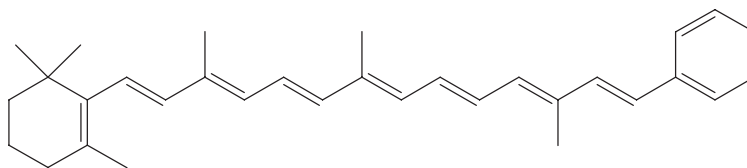


Abbildung 24: Alle Messungen von FC25 **73** im Cumolsystem

Das FC25 **83** wirkt als Antioxidanz in Abhängigkeit von seiner Konzentration. Diese Messungen sollen zeigen welchen Einfluß die 4'-Hydroxy-Gruppe auf das antioxidative Verhalten der Flavo-Carotinoide hat.



3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)1-phenyltetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaen 87 (REF25)

Diese Verbindung wurde synthetisiert um einen Einfluß des Flavongerüsts auf das antioxidative Verhalten der Flavo-Carotinoide zu untersuchen. Die Messungen erfolgten unter den genannten Bedingungen.

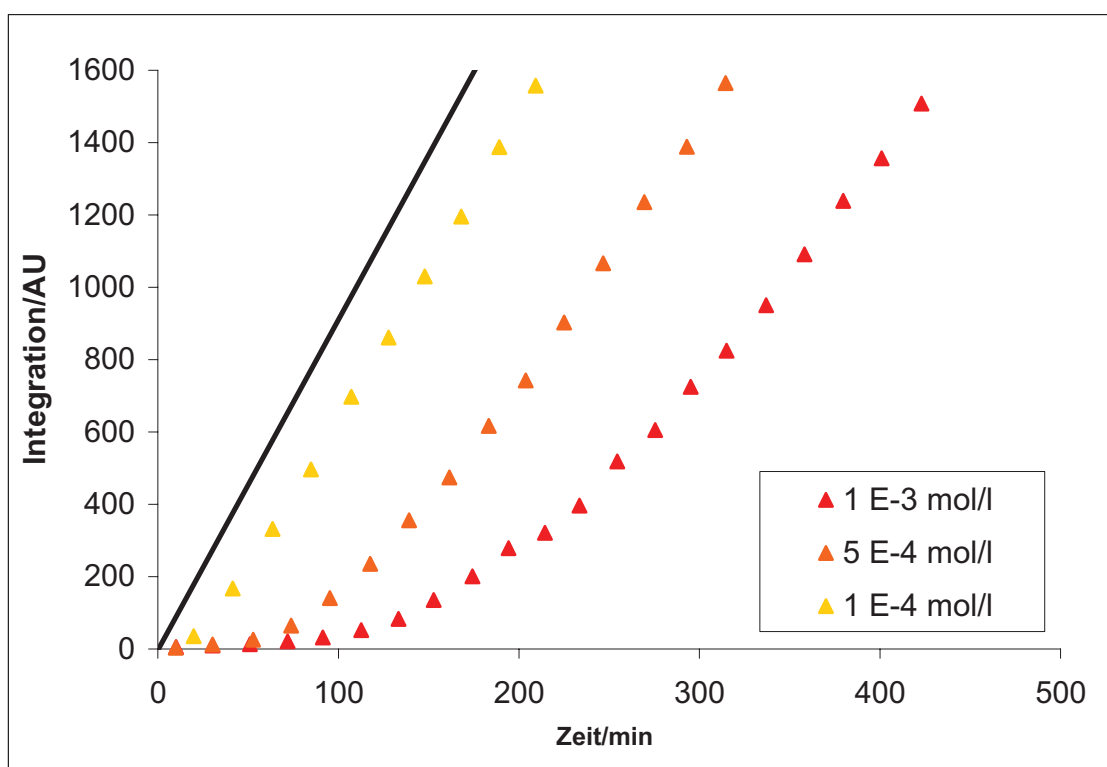
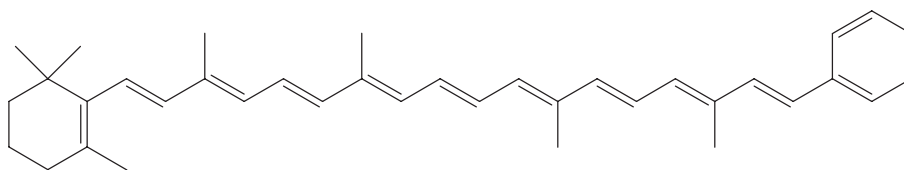


Abbildung 25: Alle Messungen von REF25 **87** im Cumolsystem

Auch beim REF25 **87** findet man eine konzentrationsabhängige Unterdrückung der Cumolhydroperoxidation.



3,7,12,16-Tetramethyl-18-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)-1-phenylocta-deca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaen 88 (REF30)

Die Synthese von REF30 **88** erfolgte um den Einfluß der Kettenlänge des Polyen-Subchromophors zu untersuchen.

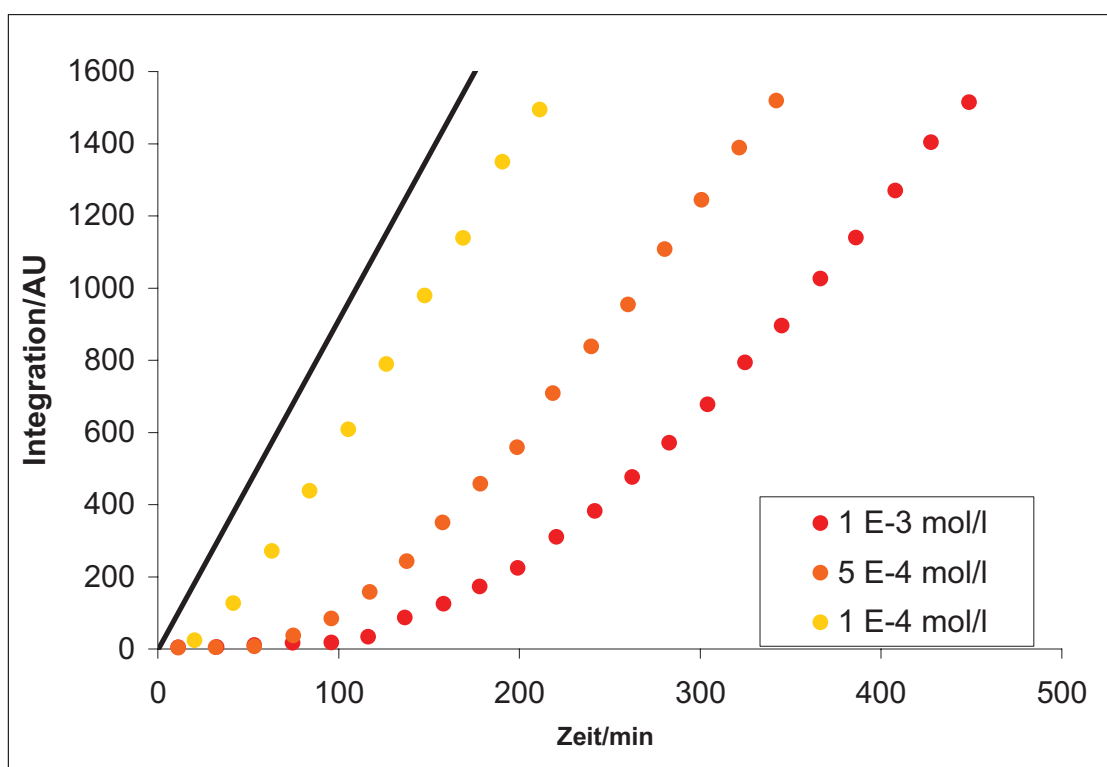
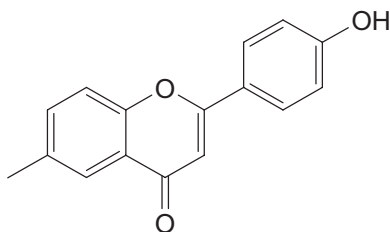


Abbildung 26: Alle Messungen von REF30 **88** im Cumolsystem

Es zeigt sich die zu erwartende Konzentrationsabhängigkeit des antioxidativen Verhaltens von REF30 **88**.



4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61**

Um zu untersuchen welche Bedeutung für das antioxidative Verhalten der Flavo-Carotinoide der Polyen-Teilchromophor hat wurde auch das 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** den antioxidativen Messungen unterzogen.

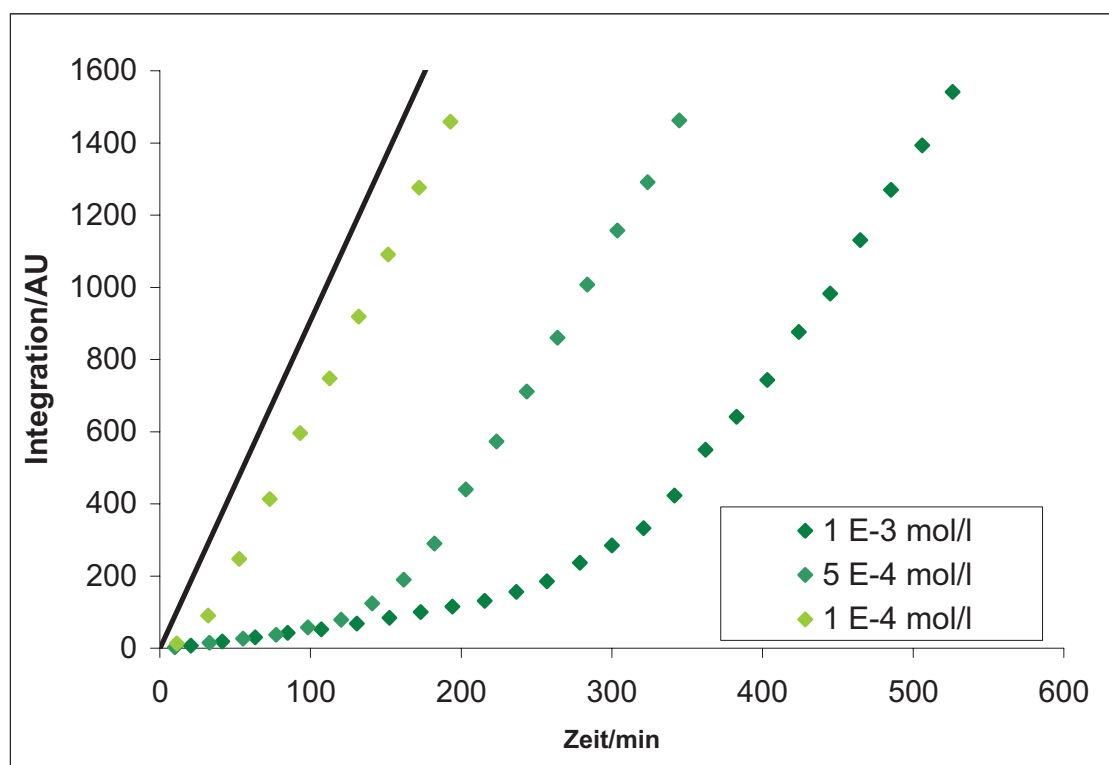
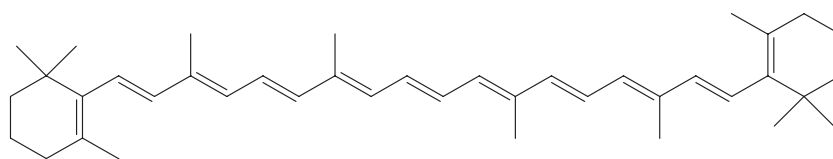


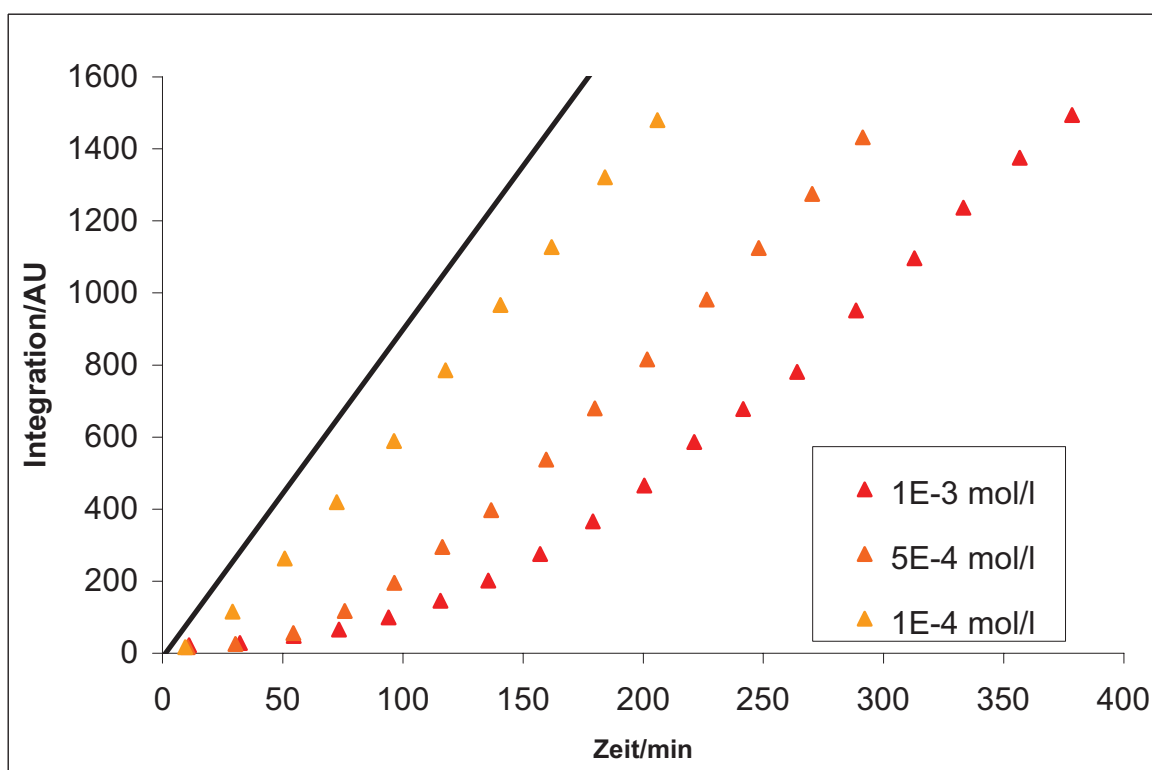
Abbildung 27: Alle Messungen von 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** im Cumolsystem

Es zeigt sich das auch das 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** eine gute Antioxidanz darstellt.



Um die Ergebnisse der Messungen zu einer in der Literatur besprochenen Verbindung in Relation zu setzen, wurde ebenfalls β -Carotin **12** nach dieser Methode untersucht. Das β -Carotin **12** wurde von der BASF AG zur Verfügung gestellt.

Es ergibt sich für das β -Carotin **12** folgendes Diagramm:



3.3.4 Auswertung der Messungen

Wie aus den Diagrammen hervorgeht sind alle untersuchten Verbindungen in der Lage die Cumolperoxidation effektiv zu unterdrücken. Um eine quantitative

Aussage über die Güte einer Verbindung als Antioxidanz im Vergleich zu einer anderen Verbindung zu treffen muss eine mathematische Auswertung der Messungen erfolgen. In dieser Arbeit werden die einzelnen Antioxidantien bei der Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l nach der Methode von Dr. Roger Scherrers^[73] ausgewertet. Die mittlere Konzentration wurde zum Vergleich der einzelnen Substanzen gewählt, da bei ihr alle Verbindungen komplett in Chlorbenzol gelöst werden konnten und so ein Konzentrationsfehler minimiert werden kann. Nach der Scherrers-Methode bestimmt man die durchschnittliche Inhibitionszeit einer Antioxidanz, in der kein Cumolhydroperoxid gebildet wird.

3.3.4.1 4'-Hydroxy-FC25

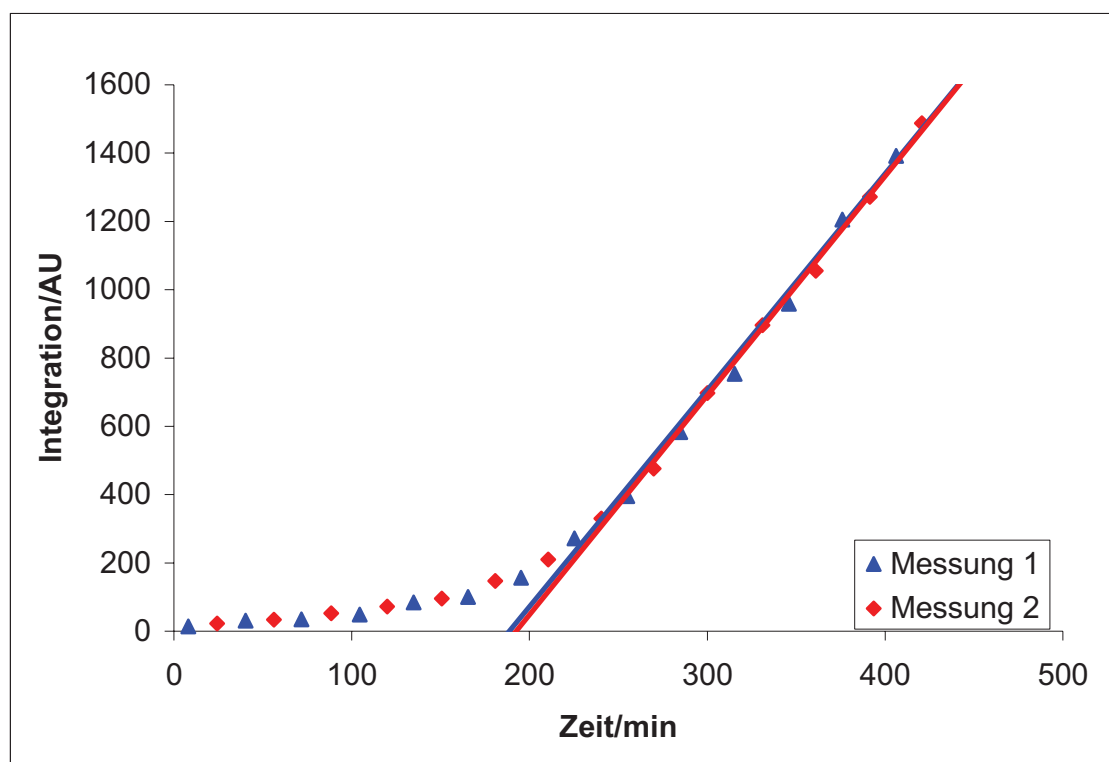


Abbildung 28: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC25 **76** im Cumolsystem

In Abbildung 28 erkennt man zunächst eine sehr kleine Zunahme an Cumolhydroperoxid bis etwa 175 min. Der Verlauf des Graphen ist annähernd linear. Dann nimmt die Steigung der Kurve zu um bei Werten über 220 min in

eine zweite Gerade zu münden. Dieser Kurvenverlauf ist prinzipiell bei allen Substanzen die vermessen wurden zu beobachten. Nach Scherrers^[73] erhält man die Inhibitionszeit t_i aus dem Schnittpunkt der zweiten Geraden mit der x-Achse. Dieser beschreibt die Zeit, in der kein Cumolhydroperoxid gebildet wird. Da die erste Gerade eine sehr kleine Steigung hat und fast parallel zur x-Achse verläuft, wird diese vernachlässigt. Als Geradengleichung für Messung 1 ergibt sich: $y = (6.34 \pm 0.22 \text{ AU/min})x - (1195 \pm 73 \text{ AU})$. Als Geradengleichung für Messung 2 ergibt sich: $y = (6.42 \pm 0.14 \text{ AU/min})x - (1234 \pm 45 \text{ AU})$. Der x-Achsenabschnitt der Geradengleichung ergibt sich aus:

$$y = mx + b, \text{ mit } y = 0$$

$$\Leftrightarrow x = \frac{-b}{m} = t_i$$

Man erhält so als Achsenabschnitt für die erste Messung $t_{i1} = 188.5 \text{ min}$ und für die zweite Messung $t_{i2} = 192.3 \text{ min}$. Als Inhibitionszeit ergibt sich somit für die Unterdrückung der Oxidation von Cumol zu Cumolhydroperoxid ein durchschnittlicher Wert von $t_i = 190 \text{ min}$. Auf Grund der Genauigkeit der bestimmten Geradengleichungen wird die Inhibitionszeit gerundet in Stunden angegeben. Somit ergibt sich für das 4'-Hydroxy-FC25 **76** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ eine Inhibitionszeit $t_i = 3.2 \text{ h}$.

Die Steigungen der Geraden, mit im Durchschnitt 6.38 AU/min , liegen deutlich unter der Steigung der Kalibriermessungen (9.36 AU/min). Das bedeutet, dass auch nach der Inhibitionszeit Cumolhydroperoxid mit deutlich geringerer Geschwindigkeit gebildet wird als im Referenzexperiment. Um das zu verstehen muss man den Abbau des Flavo-Carotinoids betrachten. Der Abbau wurde bei einer Wellenlänge von 440 nm während der Messung mit der HPLC ebenfalls verfolgt.

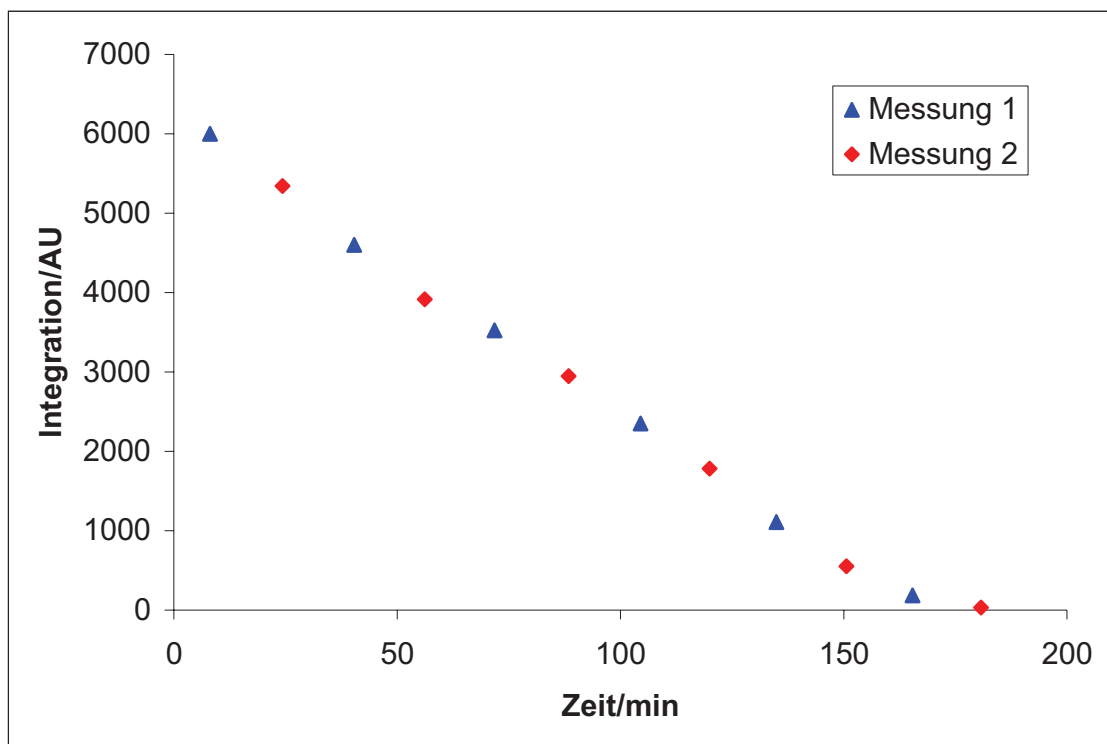
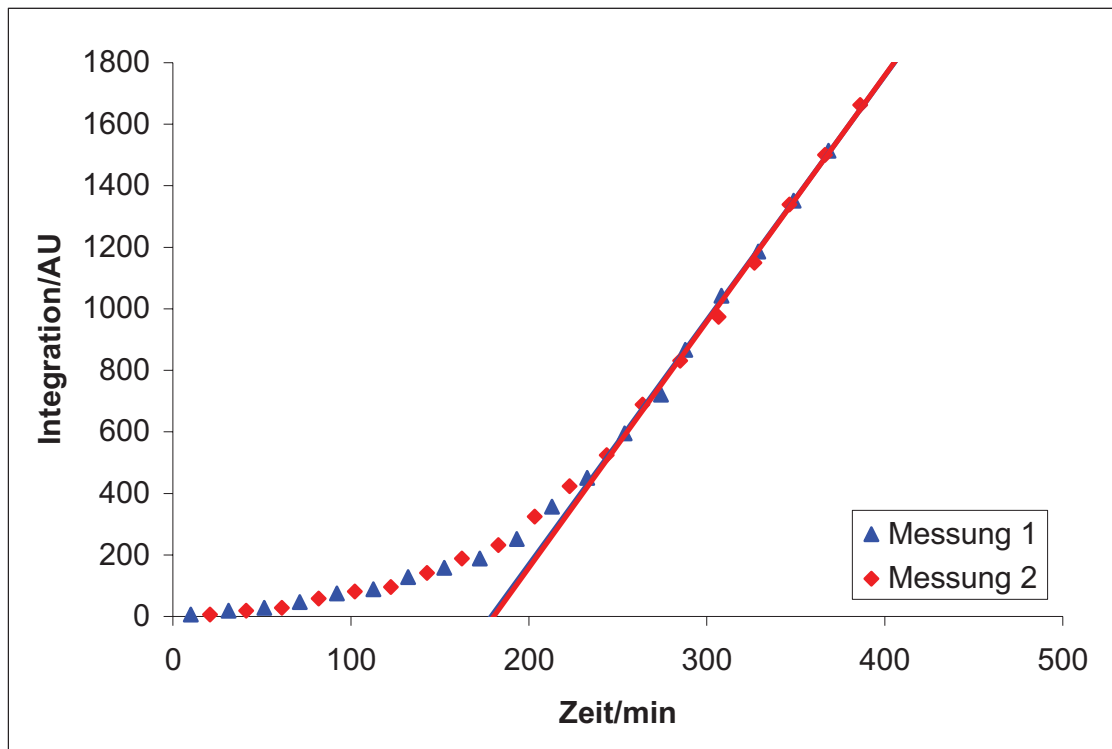


Abbildung 29: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC25 **76**

Die Konzentration von 4'-Hydroxy-FC25 **76** nimmt im Laufe der Reaktion nahezu linear ab, bis bei etwa 175 min kein Polyen-Teilchromophor (welcher bei 440 nm absorbiert) mehr detektiert werden kann. Nach 175 min ist also kein Flavo-Carotenoid im Reaktionsgemisch nachzuweisen. Es wurde aber eine Inhibitionszeit $t_i = 3.2$ h berechnet. Die Steigung der Geraden, welche die Bildung des Cumolhydroperoxids beschreibt, bleibt auch unter der, wie oben bereits erwähnt, der Kalibrierungsmessung. Dies lässt sich nur erklären, wenn die Abbau-Produkte des 4'-Hydroxy-FC25 **76** die während der Reaktion entstehen, ebenfalls in der Lage sind die Bildung des Cumolhydroperoxids zu unterdrücken. Der lineare Abbau des Flavo-Carotinoids ist für Carotinoide ungewöhnlich. Ein Erklärungsansatz hierfür wird später geliefert.

3.3.4.2 4'-Hydroxy-FC30

Abbildung 30: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC30 **77** im Cumolsystem

Der Verlauf des Graphen entspricht im Prinzip dem des 4'-Hydroxy-FC25. Zu Beginn bildet sich sehr wenig Cumolhydroperoxid. Ab 175 min nimmt die Steigung des Graphen zu. Als Geradengleichung für die erste Messung ergibt sich: $y = (7.95 \pm 0.15 \text{ AU/min})x - (1421 \pm 46 \text{ AU})$. Für die zweite Messung lautet die Gleichung: $y = (8.00 \pm 0.17 \text{ AU/min})x - (1441 \pm 53 \text{ AU})$. Damit erhält man als Achsenabschnitt für die erste Messung $t_{i1} = 179 \text{ min}$ und für die zweite Messung $t_{i2} = 180 \text{ min}$. Somit ergibt sich als durchschnittliche Inhibitionszeit $t_i = 180 \text{ min}$. Daraus erhält man für das 4'-Hydroxy-FC30 **77** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l eine Inhibitionszeit $t_i = 3.0 \text{ h}$.

Die Steigung der Geraden liegt mit 7.95 AU/min bzw. 8.00 AU/min leicht unter der der Kalibrierungsmessung. Es müssen also auch hier Abbauprodukte bei der Zersetzung des Flavo-Carotinoids entstehen, welche die Bildung des Cumolhydroperoxids verlangsamen.

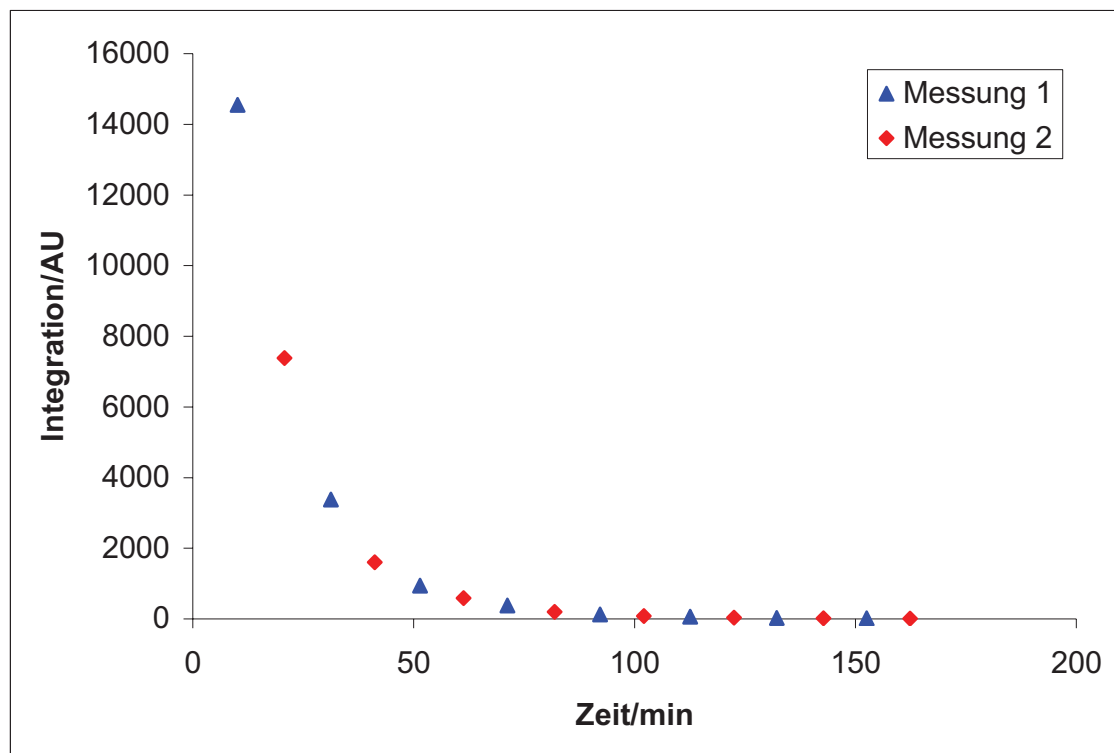
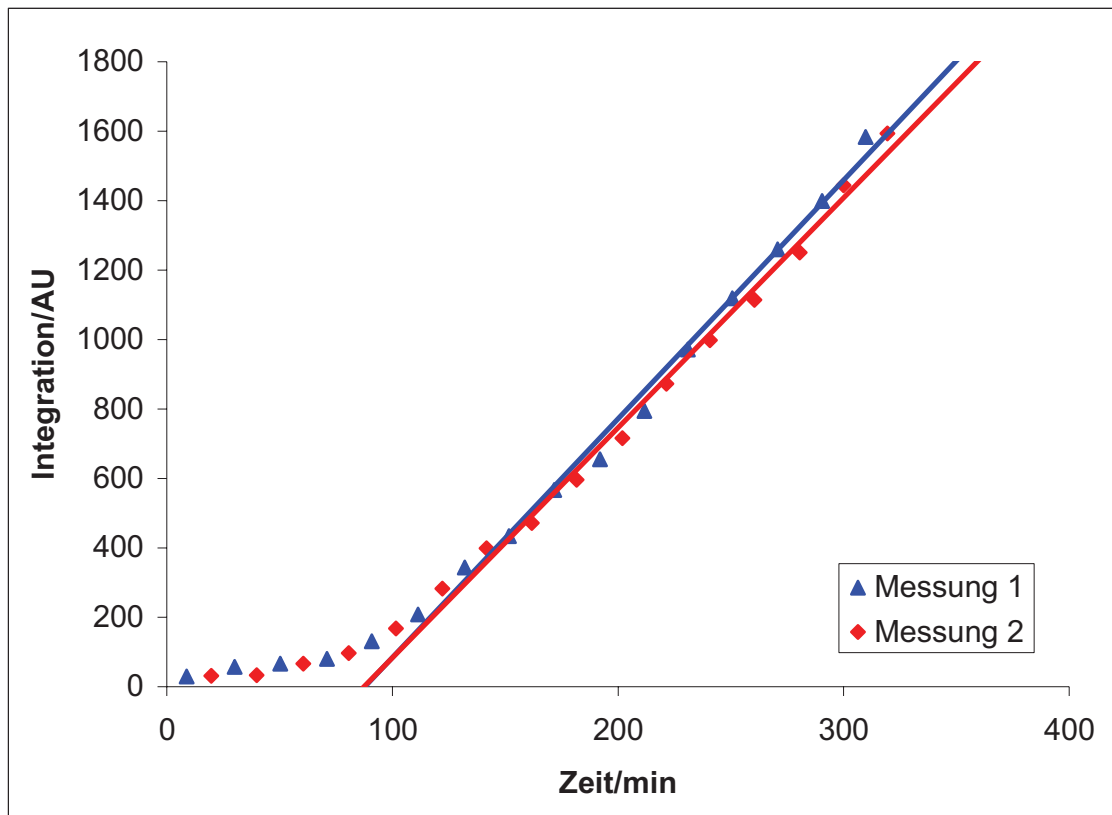


Abbildung 31: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC30 **77**

Der Abbau des 4'-Hydroxy-FC30 wurde bei einer Wellenlänge von 460 nm detektiert. Die Kurve zeigt einen exponentiellen Verlauf, welcher für Carotinoide zu erwarten ist. Auffällig ist, dass schon nach 100 min kaum noch Flavo-Carotenoid im Reaktionsgemisch zu finden ist. Die Inhibitionszeit liegt aber mit 3.0 h deutlich über dieser Zeitspanne. Da durch eine Messung bei 460 nm nur der Carotinoid-Subchromophor detektiert werden kann, muss dem Flavon-Teilchromophor beim antioxidativen Verhalten der Flavo-Carotinoide eine größere Bedeutung zugeschrieben werden.

3.3.4.3 FC25

Abbildung 32: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l FC25 **83** im Cumolsystem

Die ersten 80 min nimmt die Bildung des Cumolhydroperoxids kaum zu. Dann wächst die Steigung der Kurve deutlich. Als Geradengleichung für die erste Messung erhält man: $y = (6.87 \pm 0.19 \text{ AU/min})x - (603 \pm 42 \text{ AU})$. Für die zweite Messung ergibt sich: $y = (6.62 \pm 0.19 \text{ AU/min})x - (579 \pm 44 \text{ AU})$. Somit erhält man eine Inhibitionszeit $t_{i1} = 88 \text{ min}$ für die erste Messung und $t_{i2} = 87 \text{ min}$ für die zweite Messung. Das ergibt eine durchschnittliche Inhibitionszeit $t_i = 88 \text{ min}$. Dadurch erhält man für das FC25 **83** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ eine Inhibitionszeit $t_i = 1.5 \text{ h}$. Die Steigungen der Ausgleichsgeraden sind mit 6.87 AU/min und 6.62 AU/min deutlich unter der der Kalibrierung. Auch hier entstehen Zersetzungsprodukte die ebenfalls antioxidativ wirksam sind.

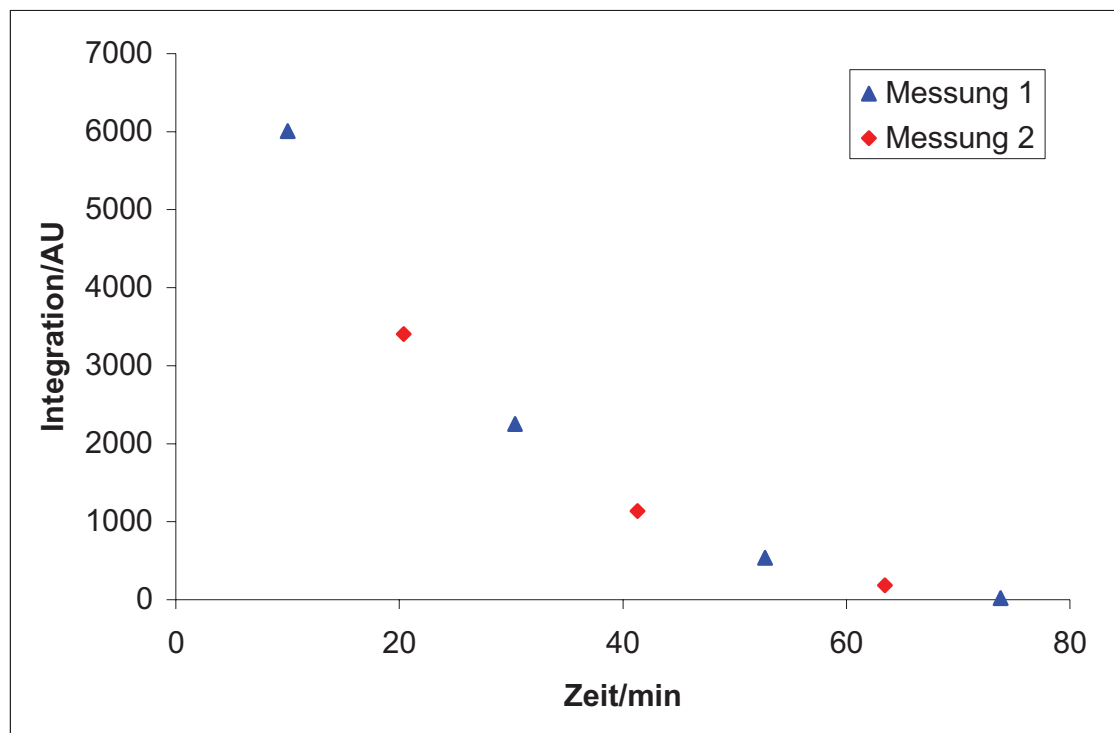


Abbildung 33: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l FC25 **83**

Die Detektion des Abbaus des FC25 **83** erfolgt bei 440 nm. Der Abbau erfolgt exponentiell. Nach 75 min kann kein Flavo-Carotenoid mehr im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden.

3.3.4.4 REF25

Das Carotinoid REF25 **87** wurde synthetisiert und auf sein antioxidatives Verhalten bei der Inhibierung der Cumolperoxidation untersucht um festzustellen ob und welchen Einfluß der Flavon-Subchromophor im Flavo-Carotinoid auf dieses Verhalten ausübt.

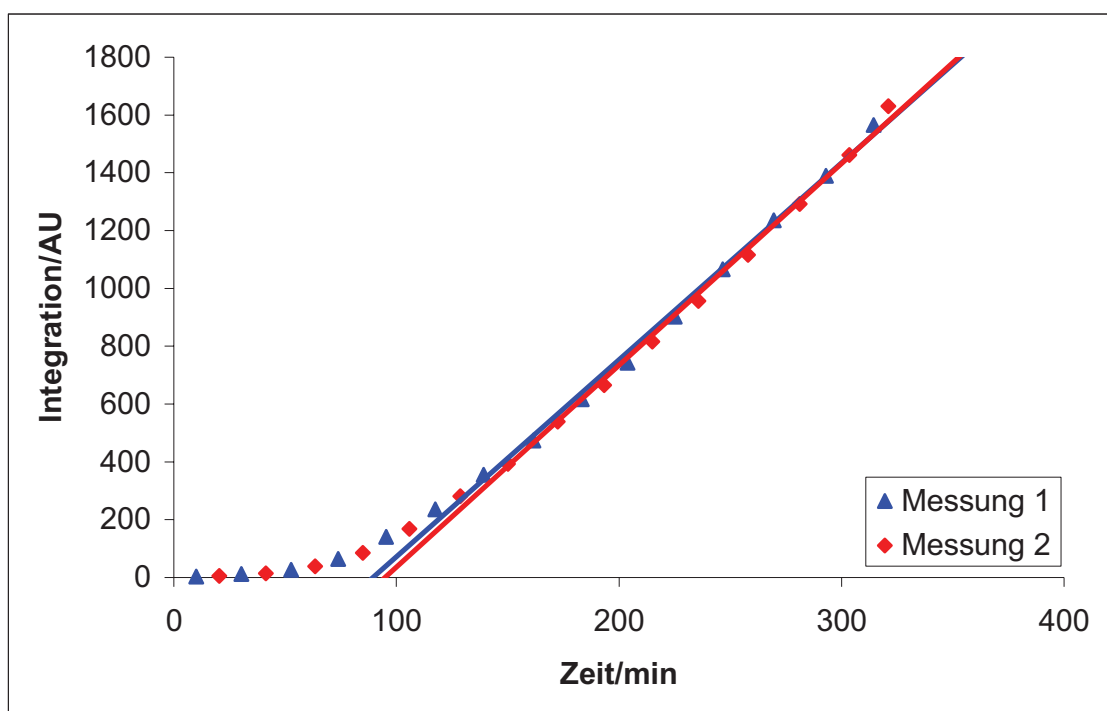


Abbildung 34: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l REF25 **86** im Cumolsystem

Die ersten 80 min nimmt die Konzentration an Cumolhydroperoxid kaum zu. Danach geht die Kurve in eine Gerade über. Für die erste Messung ergibt sich folgende Geradengleichung: $y = (6.81 \pm 0.13 \text{ AU/min})x - (609 \pm 31 \text{ AU})$. Für die zweite Messung folgt: $y = (6.98 \pm 0.15 \text{ AU/min})x - (662 \pm 35 \text{ AU})$. Man erhält so als Achsenabschnitt für die erste Messung $t_{i1} = 89 \text{ min}$ und für die zweite Messung $t_{i2} = 95 \text{ min}$. Als Inhibitionszeit ergibt sich somit für die Unterdrückung der Oxidation von Cumol zu Cumolhydroperoxid ein durchschnittlicher Wert von $t_i = 92 \text{ min}$. Somit ergibt sich für das REF25 **86** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ eine Inhibitionszeit $t_i = 1.5 \text{ h}$. Die Steigungen der

Ausgleichsgeraden sind mit 6.81 AU/min und 6.98 AU/min deutlich unter der der Kalibriermessung. Es entstehen Zersetzungsprodukte die ebenfalls antioxidativ wirksam sind.

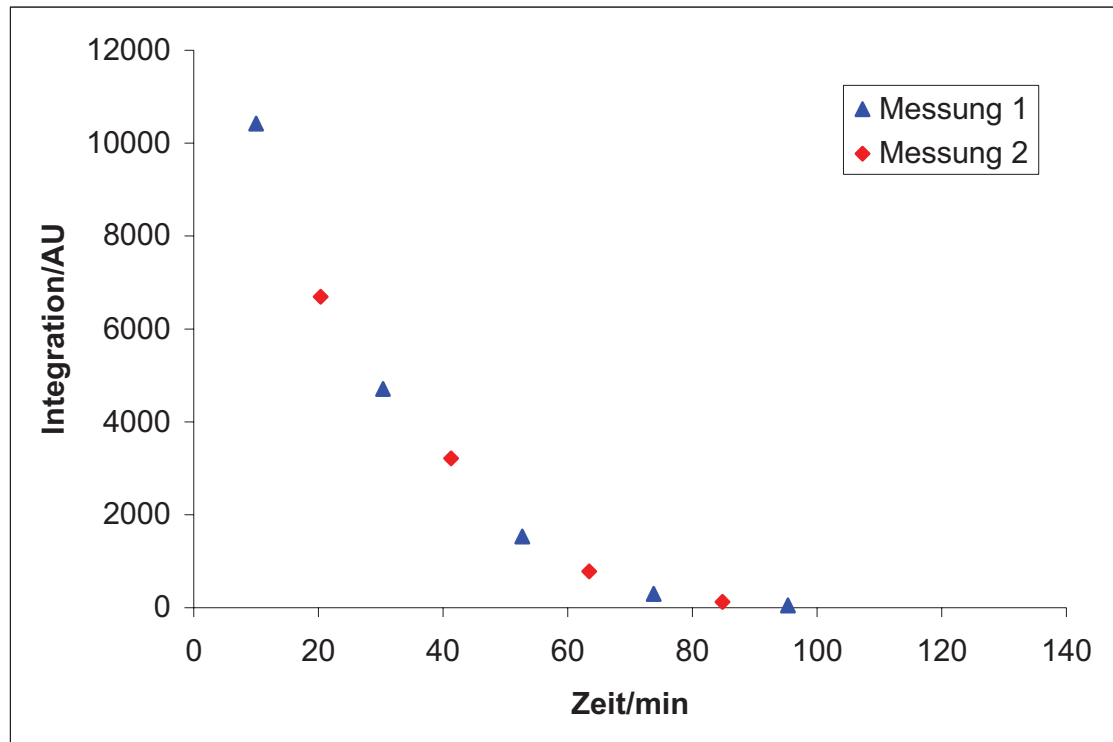


Abbildung 35: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l REF25 **86**

Die Detektion des Abbaus des REF25 **86** erfolgt bei 440 nm. Der Abbau erfolgt exponentiell. Nach 90 min kann kein Carotinoid mehr im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden.

3.3.4.5 REF30

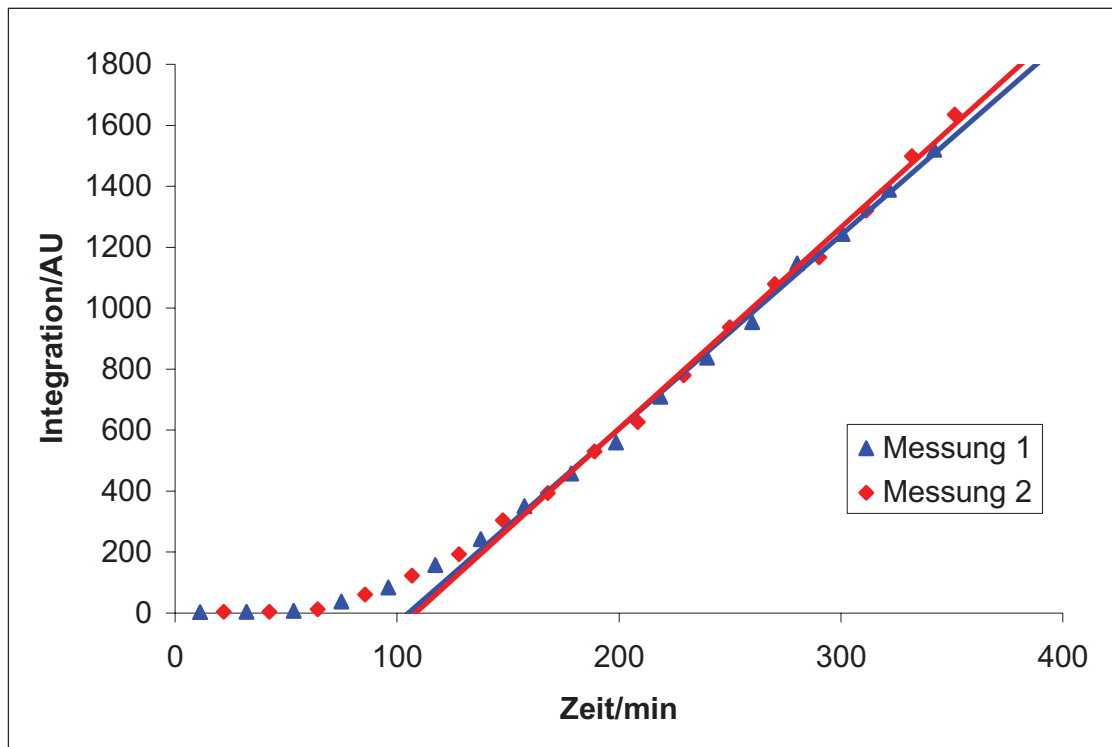


Abbildung 36: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l REF30 **87** im Cumolsystem

Die Konzentration des Cumolhydroperoxid steigt erst sehr langsam an. Ab 80 min nimmt die Steigung der Kurven zu, bis sie ab 120 min ihre maximale Steigung erreicht. Als Geradengleichung für die erste Messung ergibt sich: $y = (6.36 \pm 0.11 \text{ AU/min})x - (668 \pm 29 \text{ AU})$. Für die zweite Messung lautet die Gleichung: $y = (6.59 \pm 0.13 \text{ AU/min})x - (713 \pm 33 \text{ AU})$. Damit erhält man als Achsenabschnitt für die erste Messung $t_{i1} = 105.1 \text{ min}$ und für die zweite Messung $t_{i2} = 108 \text{ min}$. Somit ergibt sich als durchschnittliche Inhibitionszeit $t_i = 107 \text{ min}$. Somit ergibt sich für REF30 **87** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l eine Inhibitionszeit $t_i = 1.8 \text{ h}$. Die Steigungen der Ausgleichsgeraden sind mit 6.36 AU/min und 6.59 AU/min deutlich unter der der Kalibriermessung. Es müssen Zersetzungsprodukte entstehen die ebenfalls antioxidativ wirksam sind.

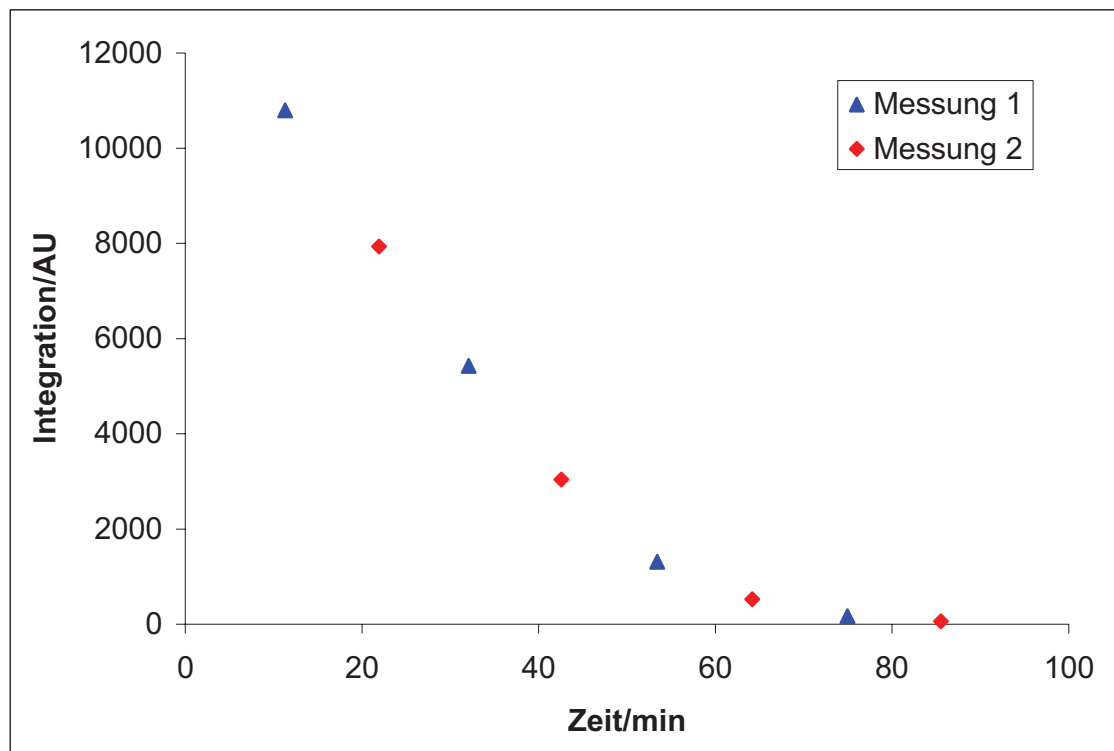


Abbildung 37: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l REF30 **87**

Die Detektion des Abbaus des REF30 **87** erfolgt bei 460 nm. Der Abbau erfolgt exponentiell. Nach 90 min kann kein Carotinoid mehr im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden.

3.3.4.6 4'-Hydroxy-6-Methylflavon

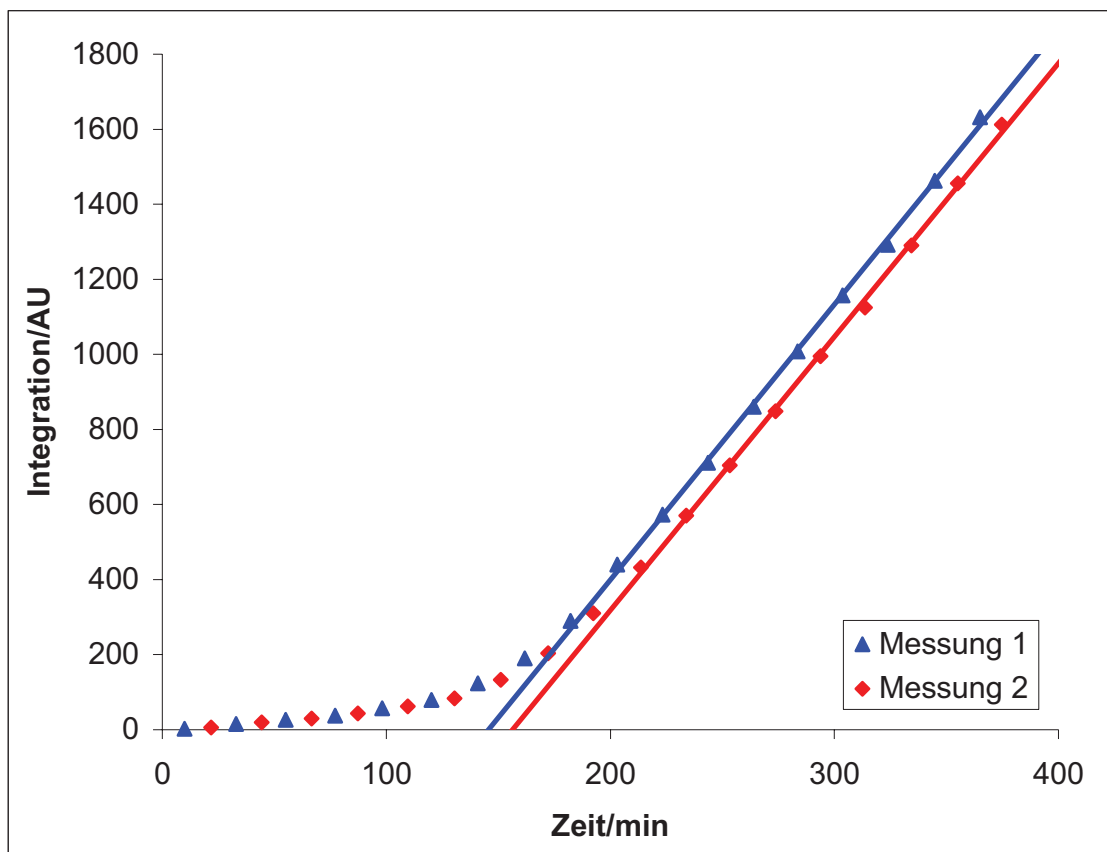


Abbildung 38: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** im Cumolsystem

Die ersten 150 min nimmt die Konzentration an Cumolhydroperoxid kaum zu. Danach geht die Kurve in eine Gerade über. Für die erste Messung ergibt sich folgende Geradengleichung: $y = (7.33 \pm 0.08 \text{ AU/min})x - (1068 \pm 24 \text{ AU})$. Für die zweite Messung folgt: $y = (7.28 \pm 0.09 \text{ AU/min})x - (1139 \pm 26 \text{ AU})$. Man erhält so als Achsenabschnitt für die erste Messung $t_{i1} = 146 \text{ min}$ und für die zweite Messung $t_{i2} = 156 \text{ min}$. Als Inhibitionszeit ergibt sich somit für die Unterdrückung der Oxidation von Cumol zu Cumolhydroperoxid ein durchschnittlicher Wert von $t_i = 151 \text{ min}$. Somit ergibt sich für das 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l eine Inhibitionszeit $t_i = 2.5 \text{ h}$. Die Steigungen der

Ausgleichsgeraden sind mit 7.33 AU/min und 7.28 AU/min unter der der Kalibriermessung. Es entstehen Zersetzungsprodukte die ebenfalls antioxidativ wirksam sind.

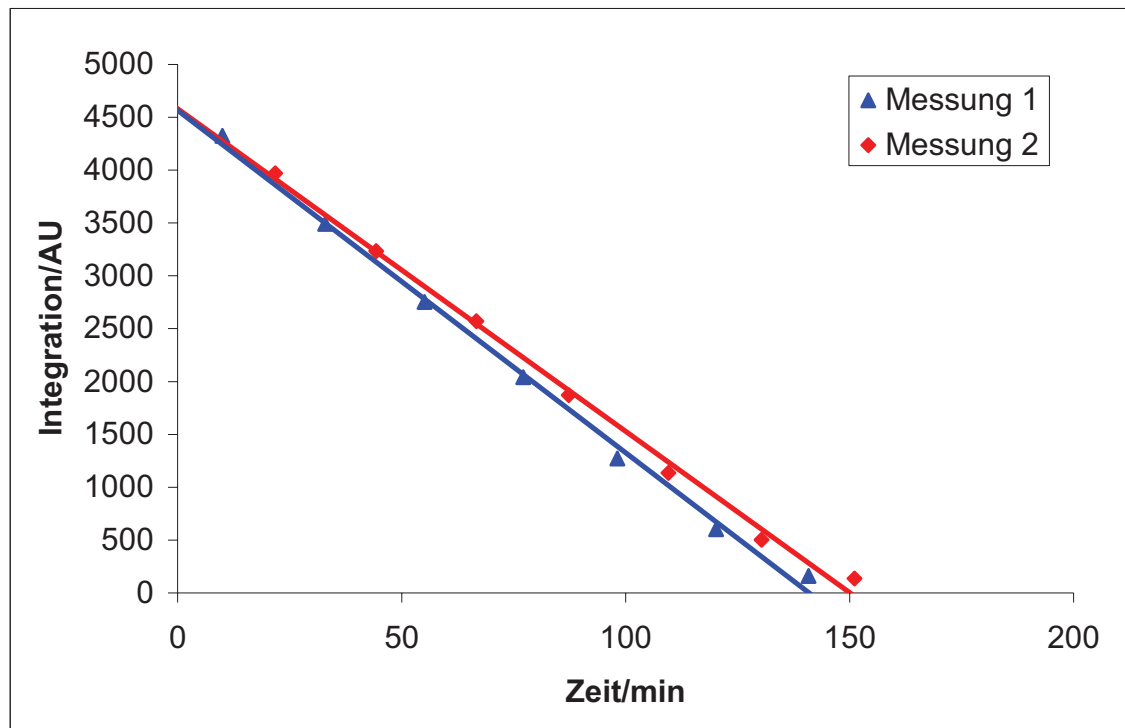
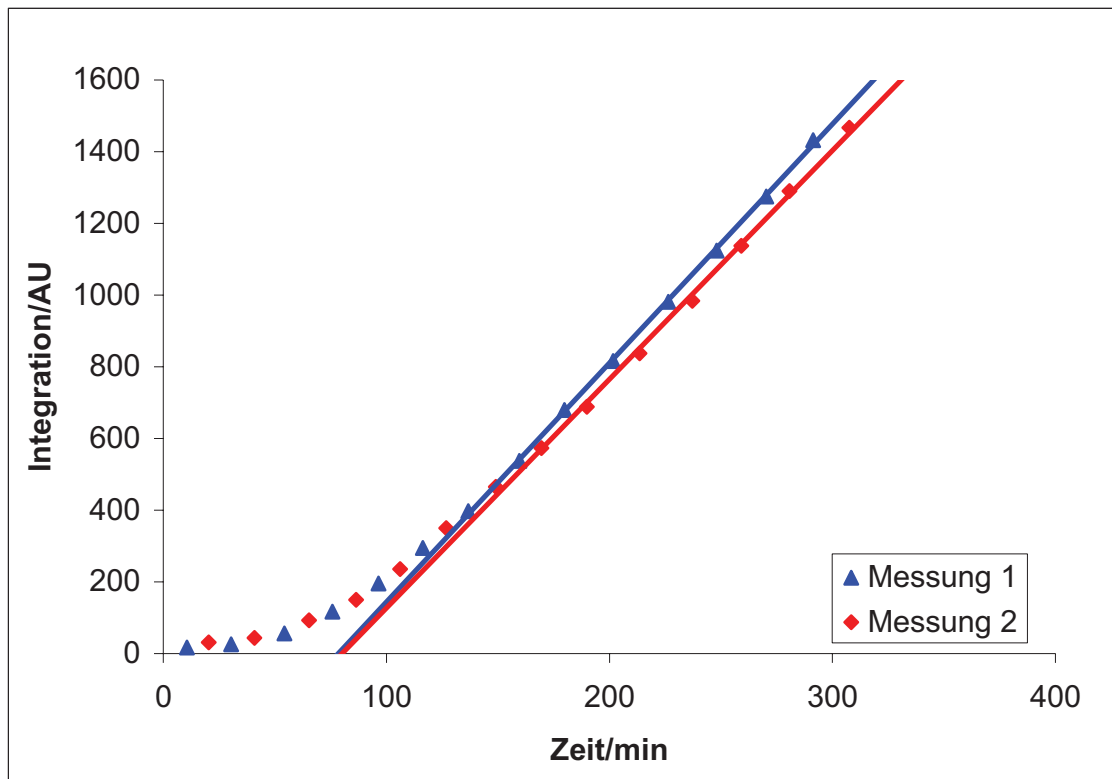


Abbildung 39: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61**

Die Detektion des Abbaus erfolgt bei 340 nm. Das 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** nimmt im Laufe der Reaktion nahezu linear ab. Nach 150 min ist kein Flavon mehr im Reaktionsgemisch zu detektieren.

3.3.4.7 β -CarotinAbbildung 40: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l β -Carotin **12** im Cumolsystem

Die Konzentration des Cumolhydroperoxid steigt schnell an. Ab 120 min erreicht sie ihre maximale Steigung. Als Geradengleichung für die erste Messung ergibt sich: $y = (6.67 \pm 0.06 \text{ AU/min})x - (532 \pm 12 \text{ AU})$. Für die zweite Messung lautet die Gleichung: $y = (6.38 \pm 0.11 \text{ AU/min})x - (511 \pm 27 \text{ AU})$. Damit erhält man als Achsenabschnitt für die erste Messung $t_{i1} = 79 \text{ min}$ und für die zweite Messung $t_{i2} = 80 \text{ min}$. Somit ergibt sich als durchschnittliche Inhibitionszeit $t_i = 80 \text{ min}$. Es ergibt sich für β -Carotin **12** mit einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ eine Inhibitionszeit $t_i = 1.3 \text{ h}$. Die Steigungen der Ausgleichsgeraden sind mit 6.67 AU/min und 6.38 AU/min deutlich unter der der Kalibrierung. Es entstehen Zersetzungsprodukte die ebenfalls antioxidativ wirksam sind.

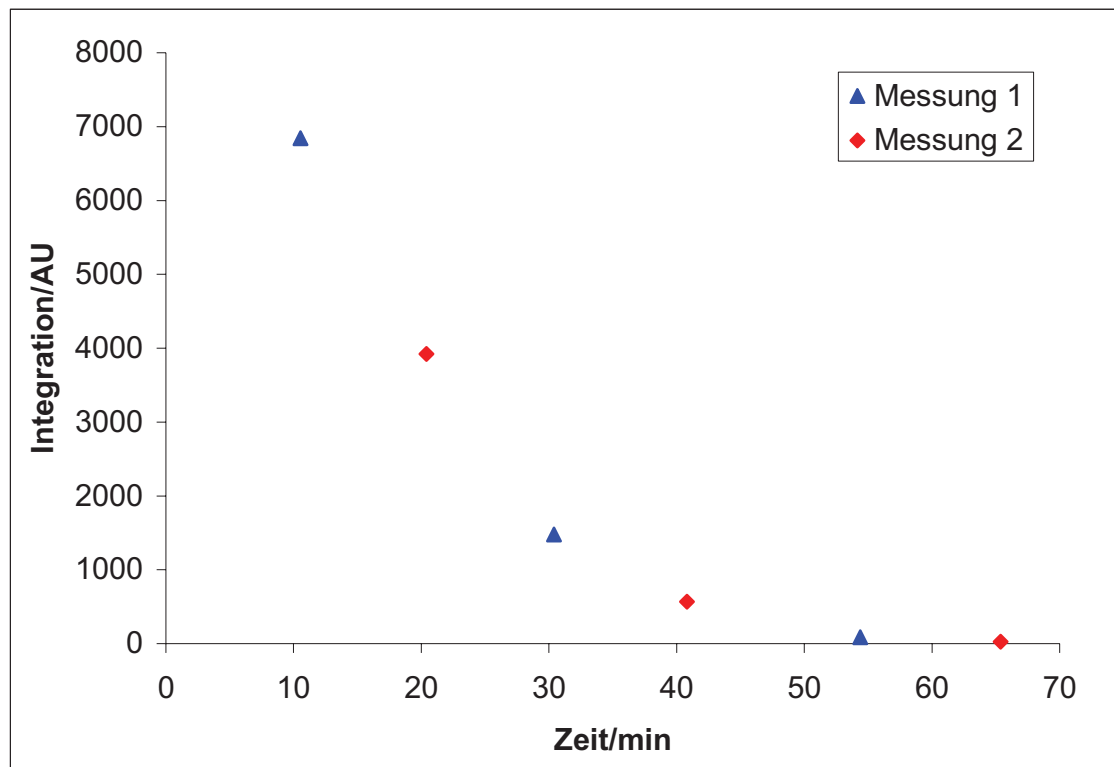


Abbildung 41: Abbau von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l β -Carotin **12**

Die Detektion des Abbaus des β -Carotin **12** erfolgt bei 460 nm. Der Abbau erfolgt typisch für Carotinoide exponentiell. Nach 65 min kann kein Carotinoid mehr im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden.

3.3.5 Diskussion der Ergebnisse

Zum Vergleich werden für alle gemessenen Verbindungen (Strukturformeln im Anhang) die errechneten Inhibitionszeiten bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l aufgetragen. Man erhält folgendes Balkendiagramm.

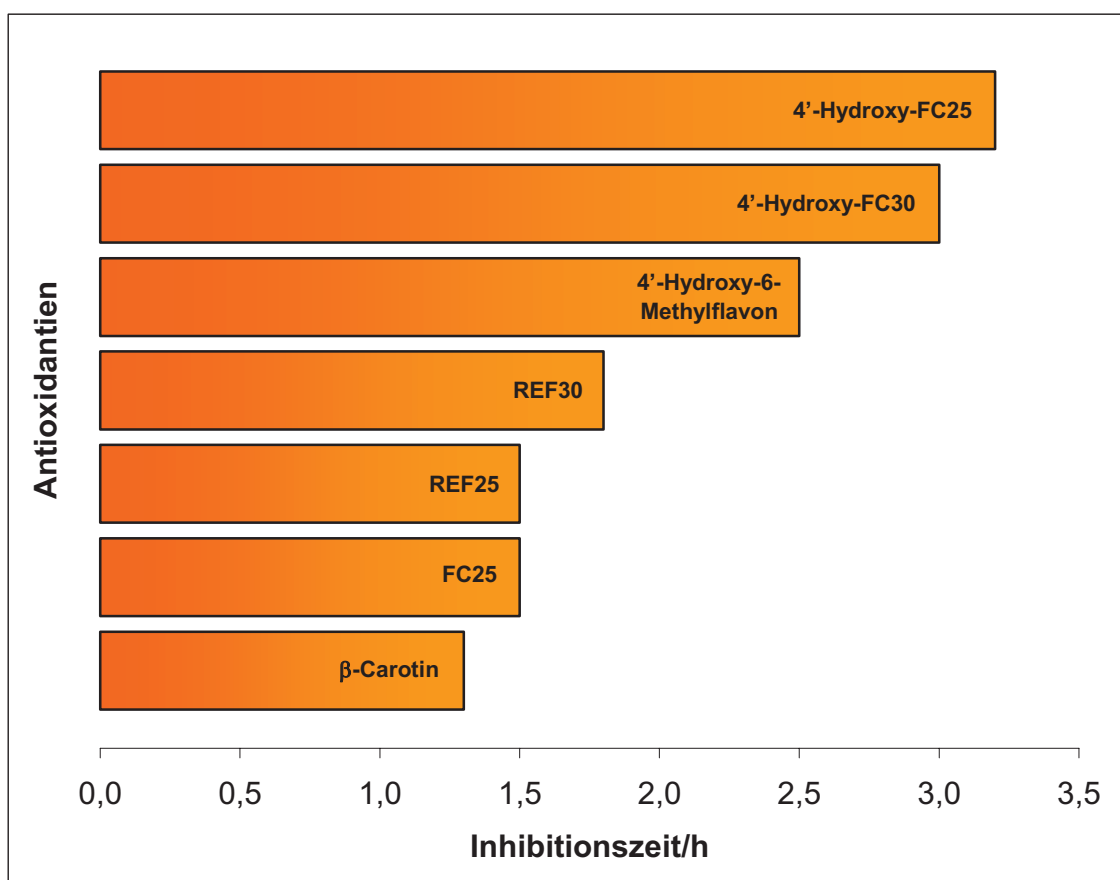


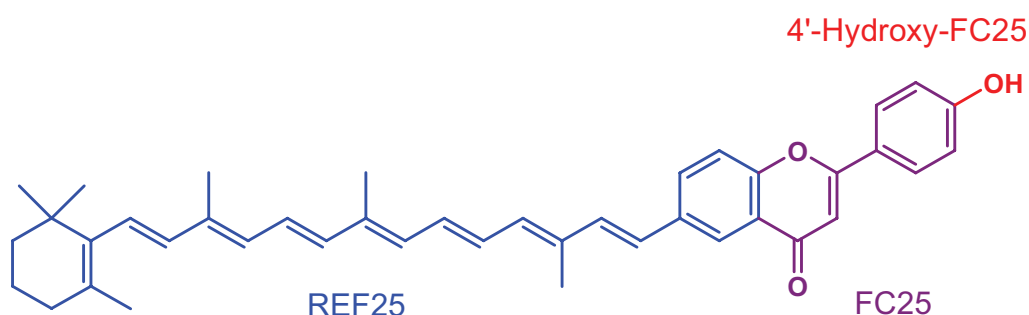
Abbildung 42: Inhibitionszeiten aller Verbindungen bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l

Es zeigt sich, dass das 4'-Hydroxy-FC25 **76** mit 3.2 h die längste Inhibitionszeit hat. Es schützt das Cumol am längsten von allen gemessenen Verbindungen. Mit 3.0 h hat das 4'-Hydroxy-FC30 **77** die zweitlängste Zeit, gefolgt von dem 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** mit 2.5 h. Es folgen REF30 **88** mit 1.8 h und REF25

87 und FC25 **83** mit jeweils 1.5 h. Die kürzeste Inhibitionszeit weist das β -Carotin **12** mit 1.3 h auf.

Die Hydroxy-Flavo-Carotinoide stellen in dieser Reihe also die Antioxidantien mit dem größten Potential dar. Sie sind in der Lage Cumol effizienter als die Subchromophore aus denen sie aufgebaut sind vor einer Oxidation zu schützen.

Dennoch stellen sich bei den erhaltenen Inhibitionszeiten einige Fragen. Welche Struktur in den Hydroxy-Flavo-Carotinoiden ist für ihr hervorragendes antioxidatives Verhalten verantwortlich. Um das zu verstehen muss man das Messergebnis des 4'-Hydroxy-FC25 **76** mit dem des REF25 **87** und FC25 **83** vergleichen. Alle diese Verbindungen haben die gleiche Kettenlänge im Polyen-Subchromophors des Moleküls. 4'-Hydroxy-FC25 **76** und FC25 **83** unterscheiden sich nur durch die 4'-Hydroxy-Gruppe im Flavon-Subchromophor. Während REF25 **87** nur eine Phenyl-Endgruppe besitzt, besteht die Endgruppe bei FC25 **83** aus dem Flavon-Grundgerüst. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Diagramm jeweils nur eine Messung (Messung 1) der jeweiligen Verbindung dargestellt. Die Gerade im Diagramm entspricht der Kalibriermessung.



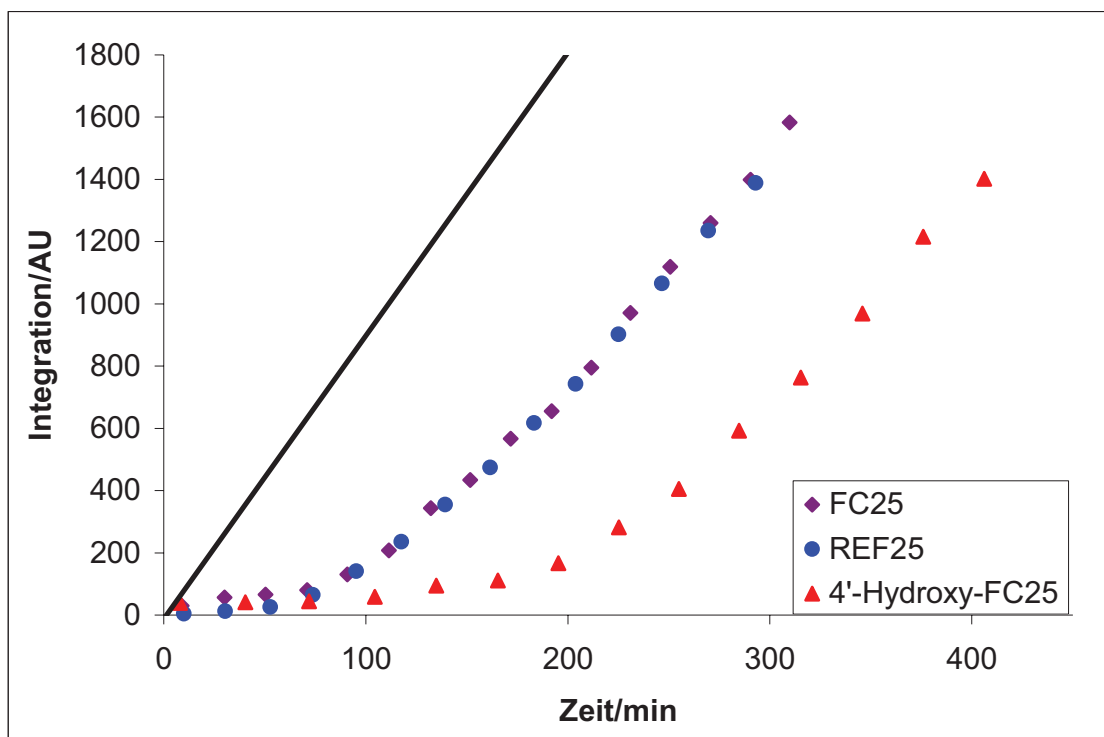


Abbildung 43: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC25 **76**, REF25 **87** und FC25 **83** im Cumolsystem

Wie aus dem Diagramm und auch aus den Inhibitionszeiten zu entnehmen ist, haben die Verbindungen REF25 und FC25 das gleiche antioxidative Potential. Wie zu erwarten hat also ein unsubstituiertes Flavon-Grundgerüst bei dieser Reaktion keinen Einfluß auf das antioxidative Potential der Verbindung. Unsubstituierte Flavo-Carotenoide stellen also keine bessere Antioxidanz dar, als vergleichbare Carotinoide mit Phenyl-Endgruppe. Führt man allerdings eine Hydroxy-Gruppe in 4'-Position des Flavon-Teilchromophors ein, läßt sich eine Steigerung des antioxidativen Potentials um etwa den Faktor 2 beobachten. Es stellt sich nun allerdings die Frage, ob sich das antioxidative Verhalten der 4'-Hydroxy-Flavo-Carotenoide additiv aus dem der einzelnen Subchromophore ergibt. Vergleicht man die Inhibitionszeiten der einzelnen Verbindungen, so ist dies nicht der Fall. REF25 **87** hat eine Inhibitionszeit von 1.5 h. 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** ist 2.5 h in der Lage Cumol vor Oxidation zu schützen. 4'-Hydroxy-FC25 **76** schützt allerdings nur 3.2 h, statt zu erwartenden 4 h bei einem additiven Effekt.

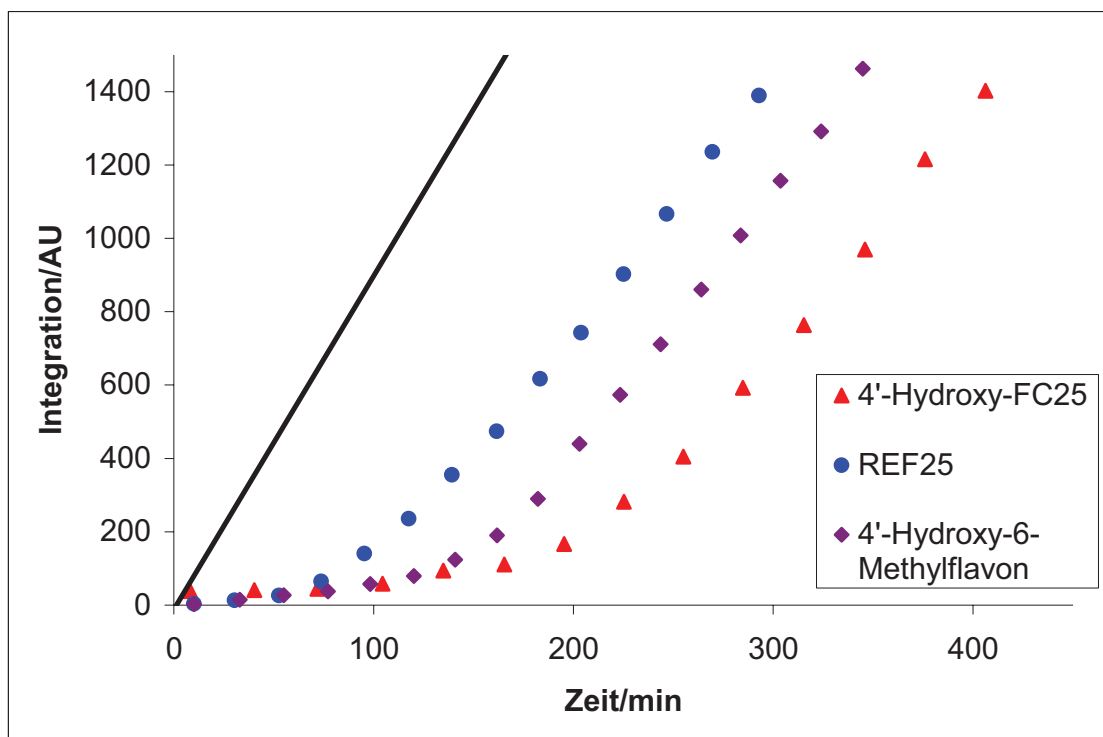
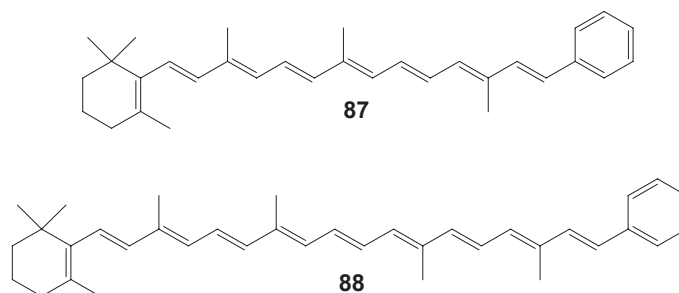


Abbildung 44: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC25 **76**, REF25 **87** und 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** im Cumolsystem

Die wichtigste Frage, die sich an Hand der errechneten Inhibitionszeiten stellt, ist der Unterschied zwischen dem 4'-Hydroxy-FC25 **76** und dem 4'-Hydroxy-FC30 **77**. Laut Theorie sollte ein Carotinoid mit gleichen Endgruppen mit neun Doppelbindungen im Polyen-Teil eine bessere Antioxidanz, also leichter oxidierbar sein, als ein Carotinoid mit sieben Doppelbindungen.^{[40],[41]} Dieses Ergebnis erhält man auch, wenn man die beiden Referenzsubstanzen REF25 **87** und REF30 **88** vergleicht.



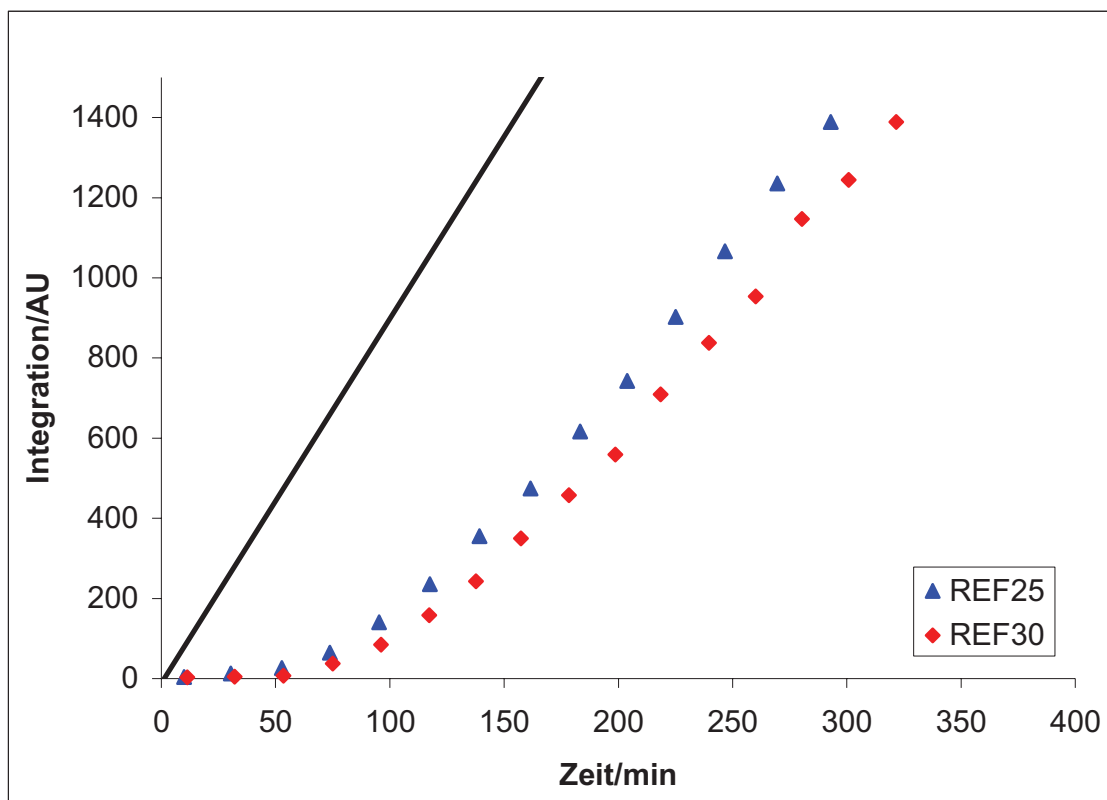
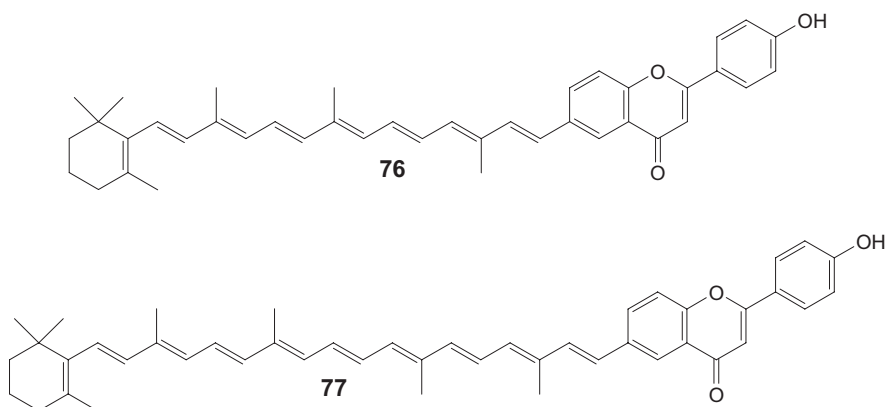


Abbildung 45: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l REF25 **87** und REF30 **88**

Das Carotinoid REF30 **88** hat eine Inhibitionszeit von 1.8 h gegenüber dem Carotinoid REF25 **87** mit 1.5 h. Wie man auch dem Diagramm entnehmen kann ist es bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l in der Lage Cumol besser (um 0.3 h länger) vor Oxidation zu schützen.

Betrachtet man aber die Inhibitionszeiten von 4'-Hydroxy-FC25 **76** und dem 4'-Hydroxy-FC30 **77** fällt auf, dass das kürzerkettige Hydroxy-Flavo-Carotinoid die längere Inhibitionszeit besitzt. (3.2 h gegenüber 3.0 h)



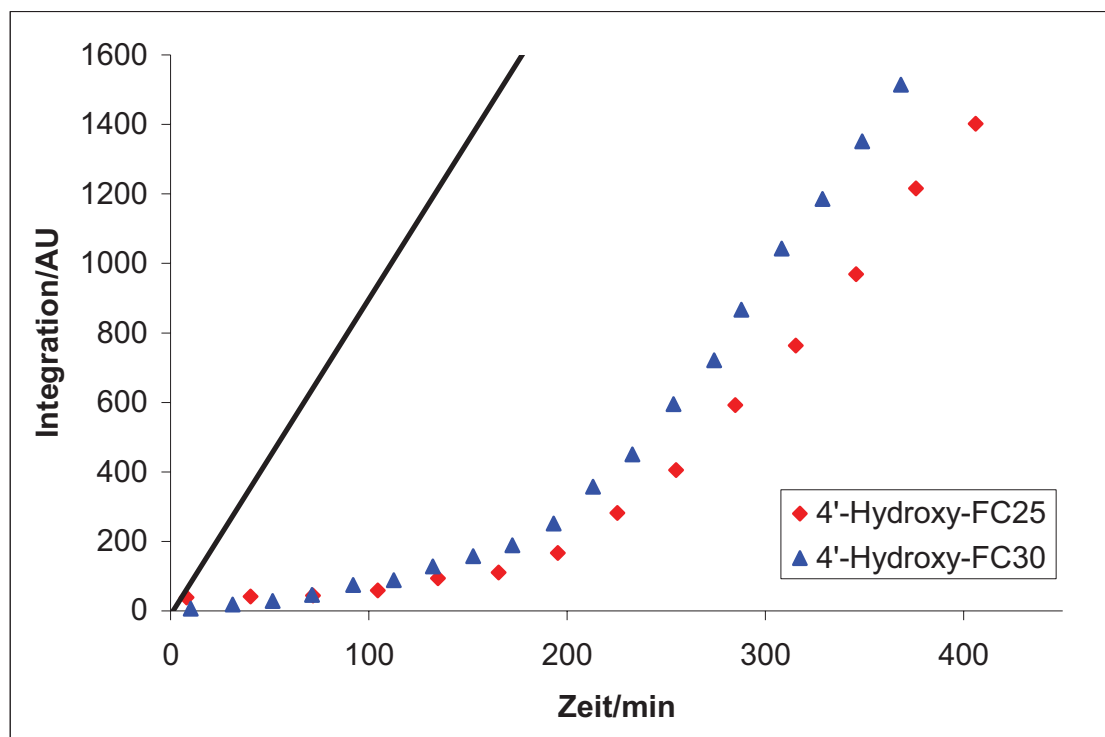


Abbildung 46: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l 4'-Hydroxy-FC25 **76** und 4'-Hydroxy-FC30 **77**

Ein möglicher Erklärungsansatz erschließt sich dann, wenn man den Abbau der Verbindungen betrachtet. Während das 4'-Hydroxy-FC30 **77** typisch für ein Carotinoid einen exponentiellen Abbau zeigt, baut das 4'-Hydroxy-FC25 **76** fast linear ab. (Abb. 47) Der Abbau von Verbindung **77** wurde bei 460 nm detektiert und der Abbau von Verbindung **76** bei 440 nm. Das Diagramm gibt also an wie lange der Polyen-Teilchromophor unzerstört im Reaktionsgemisch vorliegt. Es fällt sofort auf, dass von Verbindung **77** schon nach 100 min kaum noch Flavo-Carotenoid vorliegt, während Verbindung **76** ähnliche Werte erst nach 175 min erreicht. Das 4'-Hydroxy-FC25 **76** bleibt also länger im Reaktionsgemisch vorhanden.

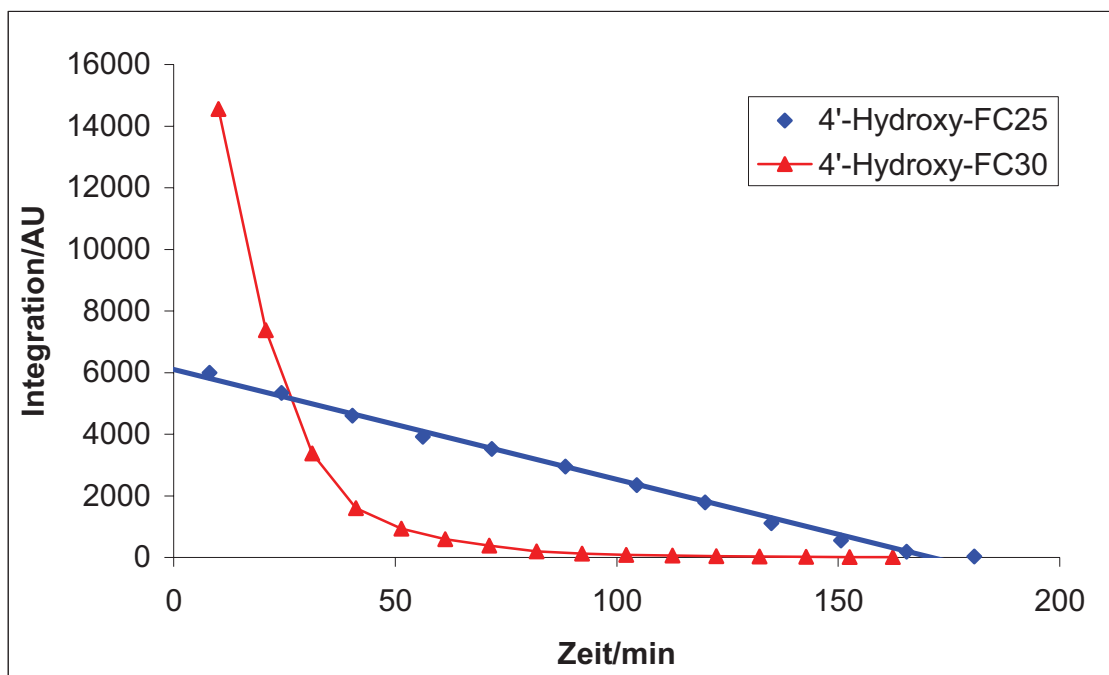


Abbildung 47: Abbau von 4'-Hydroxy-FC25 **76** und 4'-Hydroxy-FC30 **77**

Vergleicht man nun den Abbau des 4'-Hydroxy-FC25 **76** mit dem des unsubstituierten Flavo-Carotinoids gleicher Kettenlänge (Abb. 48) fällt auf, dass das FC25 **83** wesentlich schneller zerfällt. Außerdem hat die Kurve des Zerfalls von Verbindung FC25 **83** deutlich exponentiellen Charakter. Schon nach 75 min ist keine Antioxidanz mehr im Reaktionsgemisch zu finden. Die Langlebigkeit von Verbindung 4'-Hydroxy-FC25 **76** im Vergleich zu Verbindung FC25 **83** ist nur durch die phenolische OH-Gruppe zu erklären. Diese schützt den Polyen-Subchromophor des 4'-Hydroxy-FC25 **76** vor der Zersetzung. Dies wird noch deutlicher wenn man sich den Abbau des 4'-Hydroxy-6-Methylflavon **61** dazu im Vergleich betrachtet. Auch diese Verbindung baut nahezu linear ab.

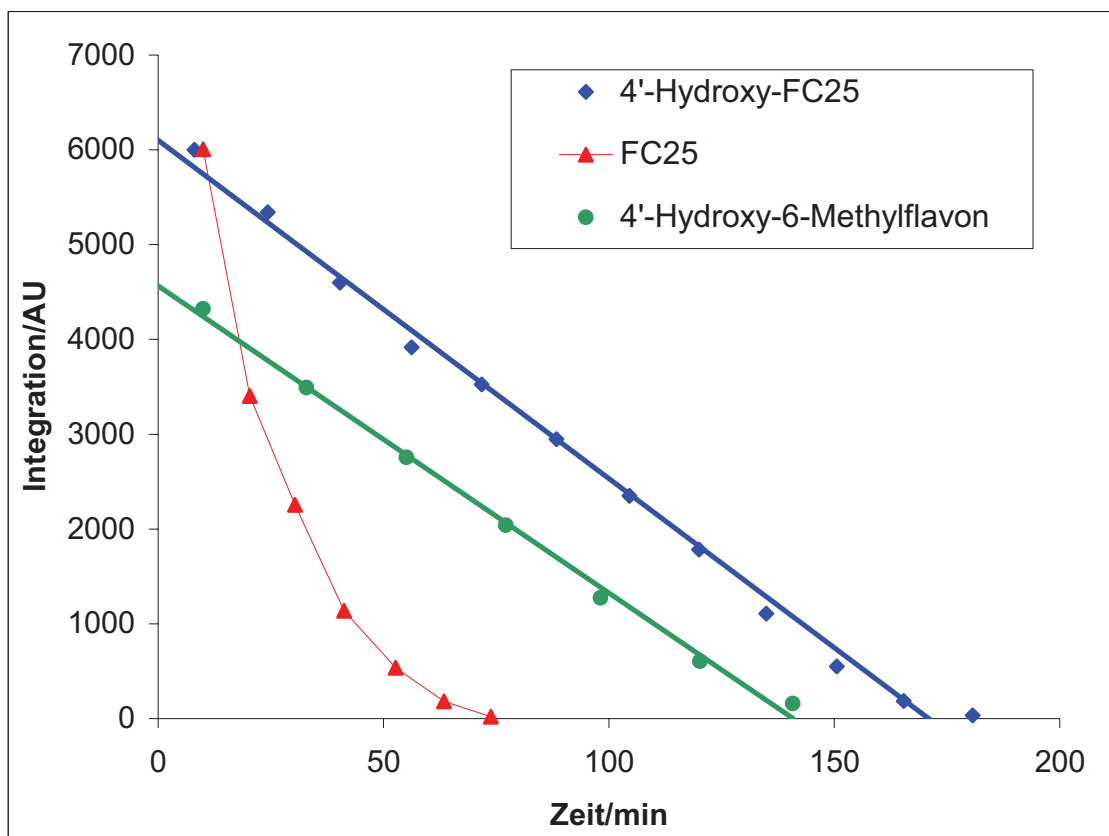


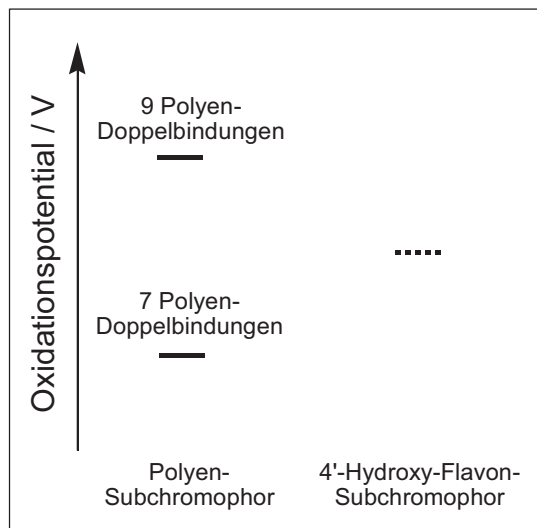
Abbildung 48: Abbau von 4'-Hydroxy-FC25 **76** und FC25 **83**

4'-Hydroxy-FC25 **76** zeigt beim Abbau also eher den Charakter einer phenolischen Verbindung als den eines Carotinoids gleicher Kettenlänge. 4'-Hydroxy-FC30 **77** zeigt hingegen einen Abbau der für ein Carotinoid typisch ist. Während also beim längerkettigen Flavo-Carotenoid der Carotinoid-Subchromophor sehr schnell zerstört wird, ist der Carotinoid-Subchromophor des kürzerkettigen Flavo-Carotenoid deutlich stabiler. Da sich dieses Ergebnis, aber nicht allein über die Oxidierbarkeit (Oxidationspotentiale) der unterschiedlichen Kettenlängen erklären lässt (FC25 **83** baut ebenfalls exponentiell ab), muss auch hier der phenolischen OH-Gruppe eine wichtige Bedeutung zugeschrieben werden.

Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass das Oxidationspotential des 4'-Hydroxy-Flavon-Subchromophors zwischen den Oxidationspotentialen der beiden Polyen-Subchromophore liegt. (Abb. 49) Eine getrennte Betrachtung der

Oxidationspotentiale der Subchromophore ist möglich da diese nicht durch eine Konjugation miteinander verbunden sind.

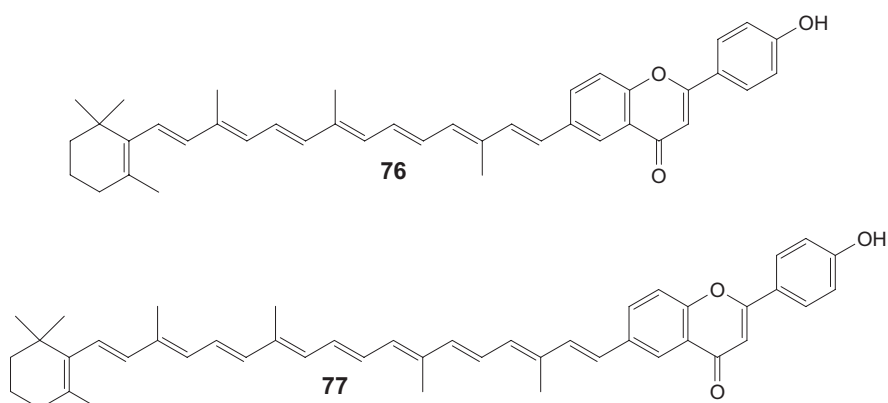
Abbildung 49: Hypothese über die energetische Lage der Oxidationspotentiale der Subchromophore der Flavo-Carotenoide



Dies würde bedeuten, dass im Falle des 4'-Hydroxy-FC30 **77** der Polyen-Subchromophor des Moleküls schneller oxidiert wird als der phenolische Teil. Im Falle des 4'-Hydroxy-FC25 **76** genau umgekehrt. So wird hier der Polyen-Subchromophor durch die phenolische Hydroxy-Gruppe geschützt und die Verbindung ist unter gleichen Bedingungen stabiler. Da sich die antioxidativen Mechanismen der Carotinoide und Phenole unterscheiden (exponentieller Abbau der Carotinoide, linearer Abbau des 4'-Hydroxy-Flavons), scheint es so zu sein, dass die phenolische Hydroxy-Gruppe deutlich besser regenerierbar ist. Leider findet man in der Literatur keine Daten zu den Oxidationspotentialen der entsprechenden Subchromophore, so dass nur eine elektrochemische Untersuchung diese Klarheit bringen würde.

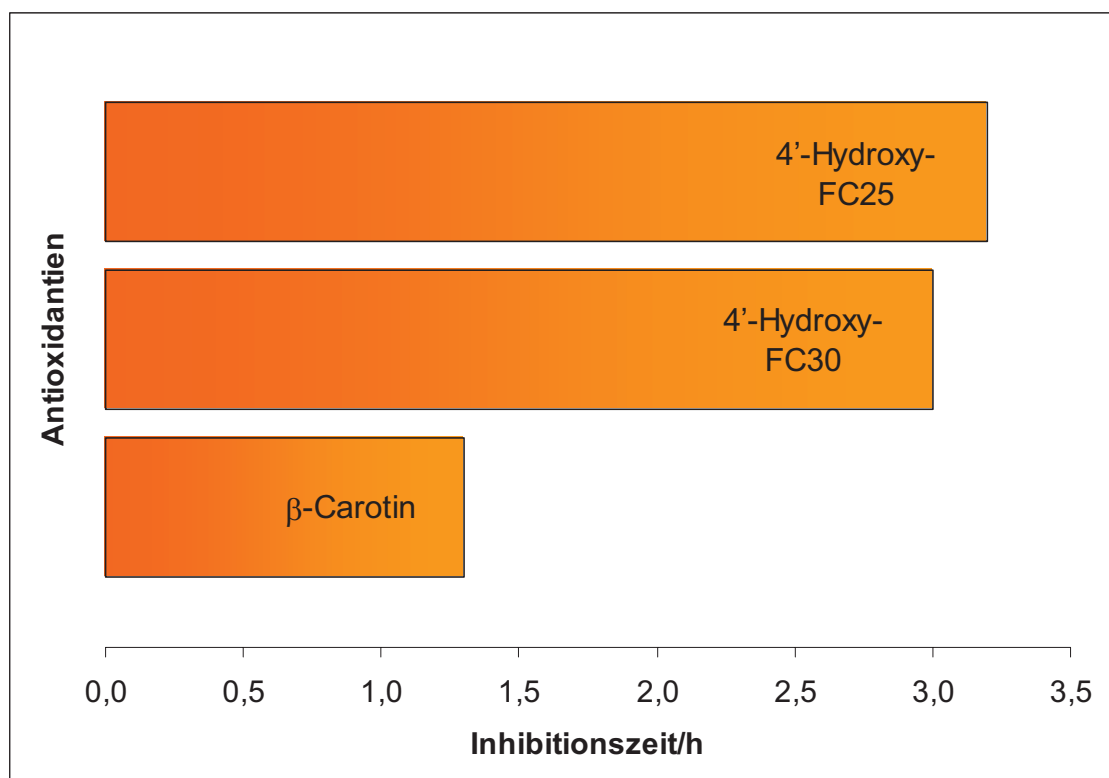
4. Zusammenfassung

Thema dieser Arbeit war die Synthese von hydroxylierten Flavo-Carotinoiden, sowie die Untersuchung ihres antioxidativen Potentials. Es wurden die noch nicht beschriebenen Verbindungen **76** und **77** dargestellt.



Die Synthese dieser Verbindungen stellte sich als schwierig heraus. Durch die Einführung der Hydroxy-Gruppen in das Flavon-Gerüst entstanden einige Probleme in die überwunden wurden. So stellte sich die NBS-Bromierung der substituierten Flavonoide als schwierig heraus. (Bromierung in 3-Position als Konkurrenzreaktion) Des Weiteren musste eine Schutzgruppe gefunden werden, welche abgespalten werden kann, ohne dass das Flavo-Carotenoid zerstört wird. Außerdem traten Schwierigkeiten bei der Kupplung der Flavon-Phosphonate und der Carotin-Aldehyde auf. So musste die richtige Konzentration von Natriummethanolat in Pyridin eingestellt werden und die Reaktionszeit lag bei bis zu 72 h. Alles in allem ist auch eine Gesamtausbeute von 0.25 % für Verbindung **76** und 0.20 % für Verbindung **77** über alle 12 Reaktionsstufen sehr unbefriedigend. Außerdem erschwerte die geringe Löslichkeit der 4'-Hydroxy-Flavo-Carotenoide in organischen Lösungsmitteln ihre weiteren Untersuchungen.

Das antioxidative Potential der Verbindungen ist sehr hoch einzuschätzen. So sind diese in der Lage Cumol vor der Cumolperoxidation um den Faktor 2.5 (Verbindung **76**) bzw. 2.3 (Verbindung **77**) länger zu schützen als β -Carotin.



Außerdem zeigte sich, dass eine Verlängerung der Polyen-Kette bei dieser Substanzklasse nicht mit einer Verbesserung des antioxidativen Verhaltens einhergeht. Es scheint also für das antioxidative Potential dieser Verbindungen so etwas, wie eine „optimale Kettenlänge“ zu gebe. Um diese Aussage zu bestätigen müssten allerdings noch kürzer- und evtl. auch länger-kettige 4'-Hydroxy-Flavo-Carotenoide untersucht werden.

5. Experimentalteil

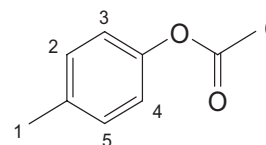
5.1. Allgemeines

Folgende Geräte und Hilfsmittel wurden zur Reaktionskontrolle und Charakterisierung benutzt:

- Schmelzpunkte (unkorrigiert): Buechi SMP-20.
- UV/Vis Spektroskopie: Perkin Elmer Lambda 19.
- NMR-Spektroskopie: ^1H -NMR (Bruker AM 500), ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR (Varian VXR 300, Bruker AM 500), ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR (Varian VXR 300, Bruker AM 500). Referenz: TMS, 85% H_3PO_4 .
- FT-IR-Spektroskopie: Bruker Vector 22.
- UV/Vis-Spektroskopie: Perkin Elmer Lambda 19. HRMS: Max-Planck-Institut Muelheim, MAT 95 Finnigan.
- Massenspektroskopie: EI, CI, GCMS, GC: Thermo Finnigan Trace GC Ultra; MS: Trace DSQ. FAB: Finnigan MAT 8200, MALDI: Bruker Ultra Flex.
- Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien Kieselgel 60 mit UV-Indikator F₂₅₄, Fa. Merck

5.2. Darstellung der Methoxy-Flavone

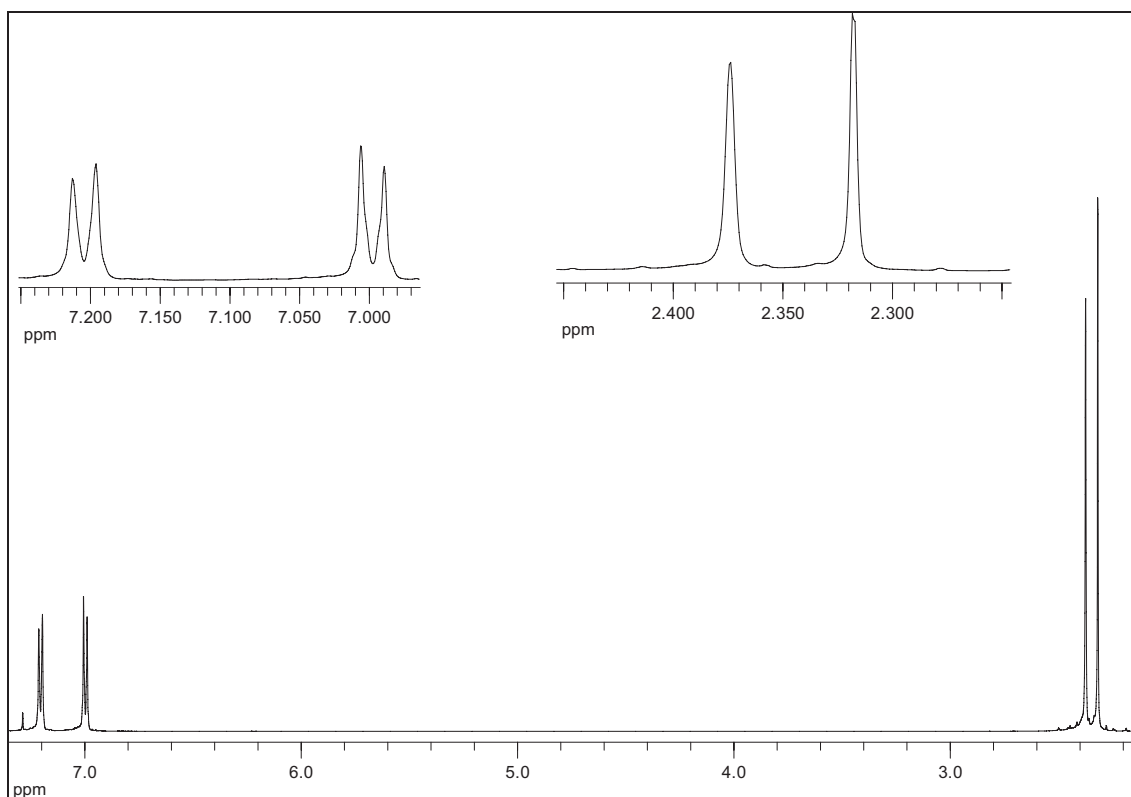
Versuch 1: *p*-Toluylessigsäure **36**



In einem 250 ml Rundkolben werden 24.8 g (0.230 mol) *p*-Kresol mit 22.5 g (0.240 mol) Acetylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Anschließend erhitzt man 1 h unter Rückfluss. Man unterzieht den Rückstand einer Vakuumdestillation.

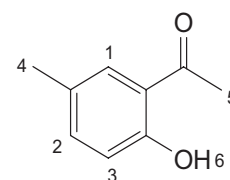
Ausbeute: 31.5 g (0.210 mol) **36**, C₉H₁₀O₂, M = 150.17, 90 % (der Theorie)

Sdp.: 38 °C (0,1 Torr) / Lit.^[82] 97 °C (13 Torr)



δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.20	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz	2	-H (3,4) [AB] ₂
7.00	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz	2	-H (2,5) [AB] ₂
2.37	s	3	-CH ₃ (6)
2.31	s	3	-CH ₃ (1)

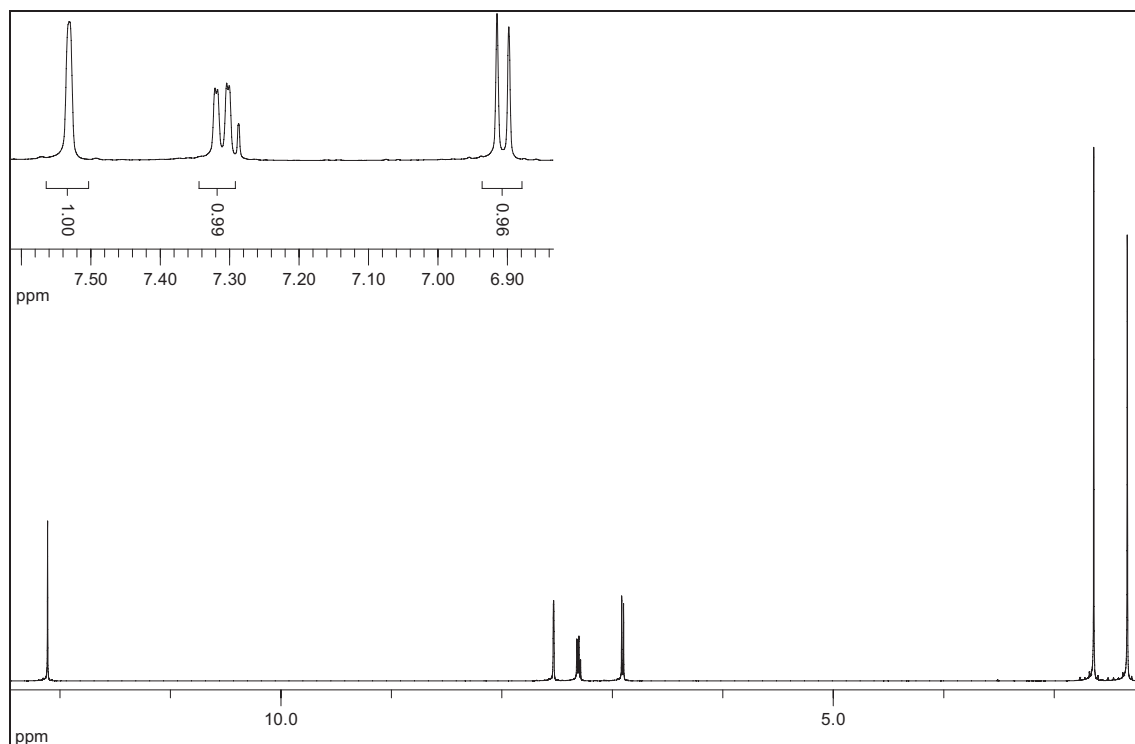
Versuch 2: 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26**



In einem 500 ml Rundkolben werden 51.9 g (0.350 mol) *p*-Toluylessigsäure **36** mit 106 g (0.800 mol) Aluminiumtrichlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 30 min auf 120-130 °C erhitzt. Es entsteht ein gelber, glasiger Feststoff. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur hydrolisiert man mit 105 ml konz. Salzsäure und 210 g Eis. Das entstandene gelbe Öl wird mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen. Umkristallisation erfolgt aus Methanol.

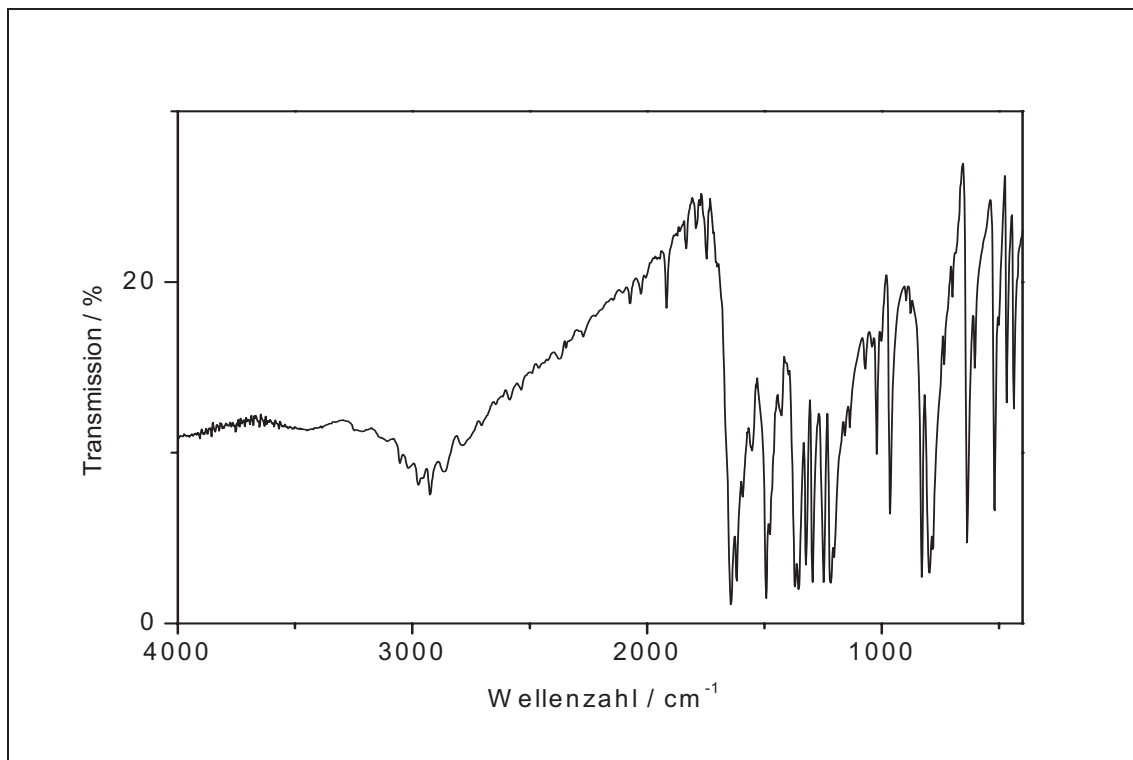
Ausbeute: 45.1 g (0.300 mol) **26**, C₉H₁₀O₂, M = 150.17, 85 % (der Theorie)

Smp.: 50 °C / Lit.^[83] 50 °C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

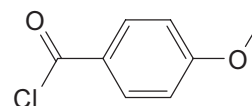
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
12.11	s	1	-OH (6)
7.53	m	1	-H (1)
7.31	d + d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz $^4J_{HH} = 1.8$ Hz	1	-H (2)
6.91	d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz	1	-H (3)
2.64	s	3	-CH ₃ (5)
2.34	s	3	-CH ₃ (4)

IR-Spektrum (KBr)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
2975	CH ₃ - Valenzschwingung
2924	CH ₂ - Valenzschwingung
1644, 1618	C=O, C=C Valenzschwingung
1295	OH - Deformationsschwingung
1375	CH ₃ - Deformationsschwingung
829, 636	C-H – out of plane Deformationsschwingung

Versuch 3: 4-Methoxybenzoesäurechlorid **40**

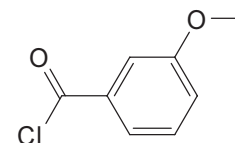


In einem 250 ml Rundkolben werden 34.0 g (0.253 mol) 4-Methoxybenzoesäure mit 44.6 g (0.381 mol) Thionylchlorid versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird solange unter Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. (ca. 3 h)

Man destilliert das überflüssige Thionylchlorid ab und unterzieht den Rückstand einer Vakuumdestillation.

Ausbeute: 40.9 g (0.240 mol) **40**, $C_8H_7ClO_2$, $M = 170.59$, 95 % (der Theorie)

Sdp.: 100 °C (14 mm/Hg) / Lit.^[84] 136 °C (12 Torr)



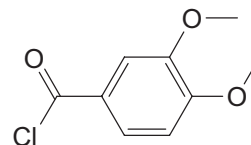
Versuch 4: 3-Methoxybenzoesäurechlorid **41**

In einem 250 ml Rundkolben werden 34.0 g (0.253 mol) 3-Methoxybenzoesäure mit 44.6 g (0.381 mol) Thionylchlorid versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird solange unter Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. (ca. 3 h)

Man destilliert das überflüssige Thionylchlorid ab und unterzieht den Rückstand einer Vakuumdestillation.

Ausbeute: 39.2 g (0.232 mol) **41**, $C_8H_7ClO_2$, $M = 170.59$, 90 % (der Theorie)

Sdp.: 81 °C (1 Torr) / Lit.^[85] 82 °C (1 Torr)

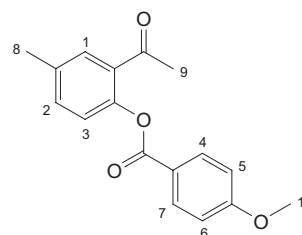
Versuch 5: 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid **42**

In einem 250 ml Rundkolben werden 45.5 g (0.251 mol) 3,4-Dimethoxybenzoesäure mit 44.6 g (0.381 mol) Thionylchlorid versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird solange unter Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. (ca. 3 h)

Man destilliert das überflüssige Thionylchlorid ab und unterzieht den Rückstand einer Vakuumdestillation.

Ausbeute: 44.8 g (0.220 mol) **42**, $C_9H_9ClO_3$, $M = 200.62$, 89 % (der Theorie)

Smp.: 68 °C / Lit.^[86] 69 °C

Versuch 6: 4-Methoxybenzoesäure-2-acetyl-4-methylphenylester **43**

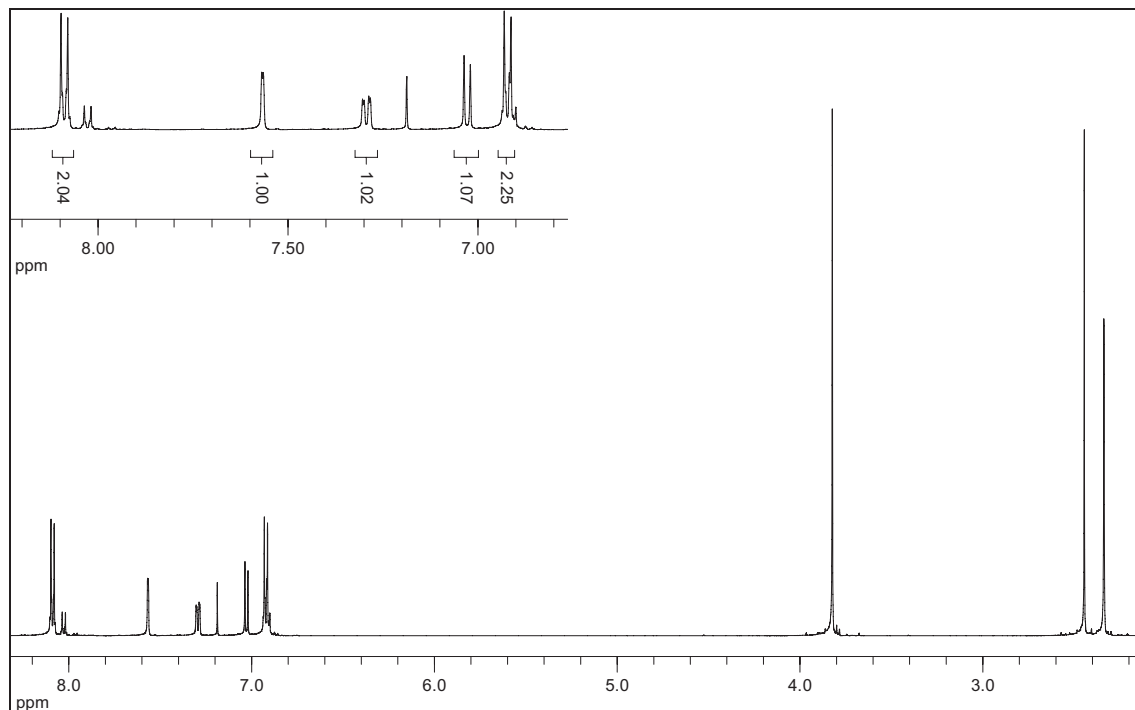
In einem 100 ml Rundkolben werden 15.0 g (0.102 mol) 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** mit 22.2g (0.131 mol) 4-Methoxybenzoesäurechlorid **40** in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen sehr schnell weiße Kristalle aus.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 600 ml 3%ige Salzsäure und 200 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 20 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus Methanol um.

Ausbeute: 23.1 g, (0.081 mol) **43**, C₁₇H₁₆O₄, M = 284.3, 81 % (der Theorie)

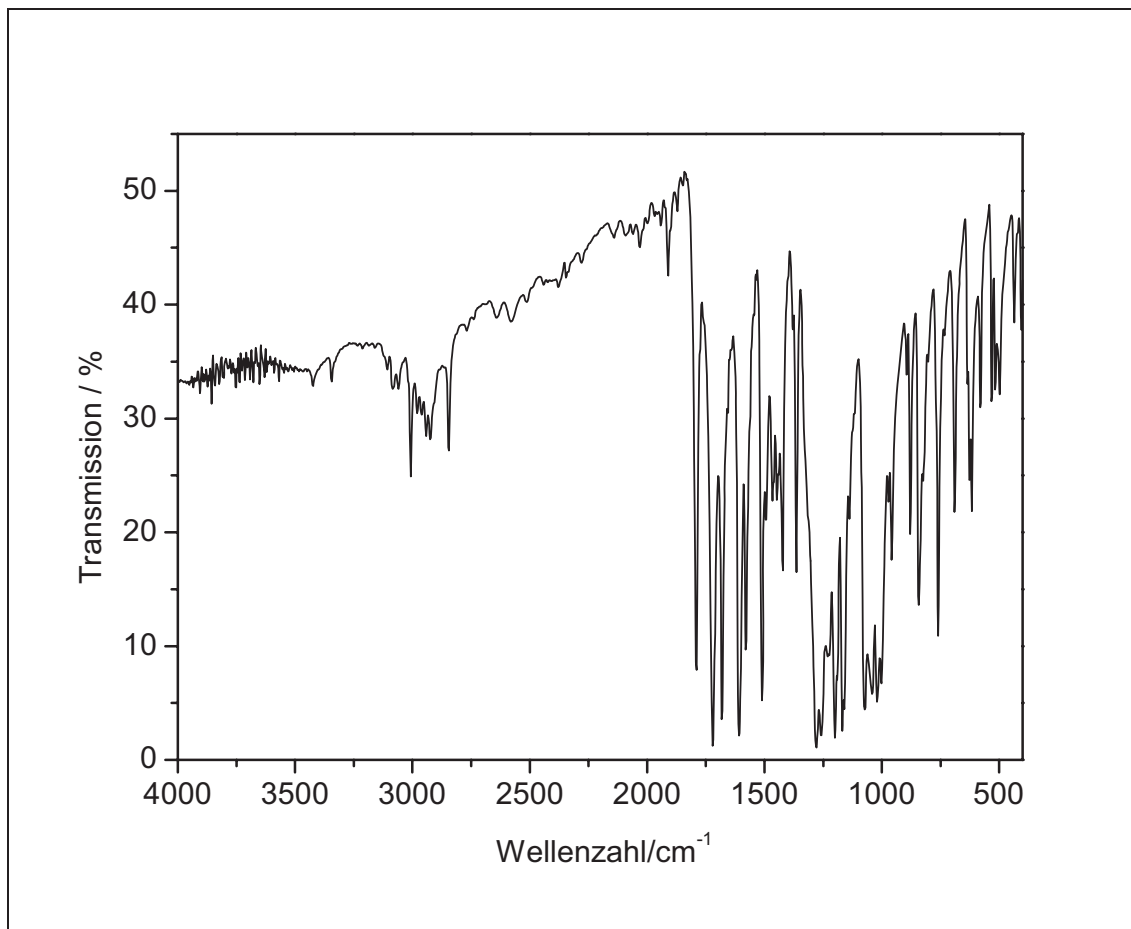
Smp.: 115 °C / Lit.^[87] 116 °C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

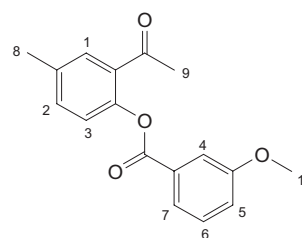


δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.09	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.57	d, ⁴ J _{HH} = 1.9 Hz	1	-H (1)
7.29	d + d, ³ J _{HH} = 8.2 Hz ⁴ J _{HH} = 2.1 Hz	1	-H (2)
7.03	d, ³ J _{HH} = 8.2 Hz	1	-H (3)
6.92	m	2	-H (4,7) [AB] ₂
3.82	s	3	-O-CH ₃ (10)
2.44	s	3	-CH ₃ (9)
2.34	s	3	-CH ₃ (8)

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
3007	CH-Aryl - Valenzschwingung
2924	CH ₂ - Valenzschwingung
1790	Ester - Valenzschwingung
1644, 1618	C=O, C=C Valenzschwingung
1364	CH ₃ - Deformationsschwingung
1279	(C-O-C) - Valenzschwingung
1200	Ester, C=O - Valenzschwingung
843, 879	C-H – out of plane Deformationsschwingung



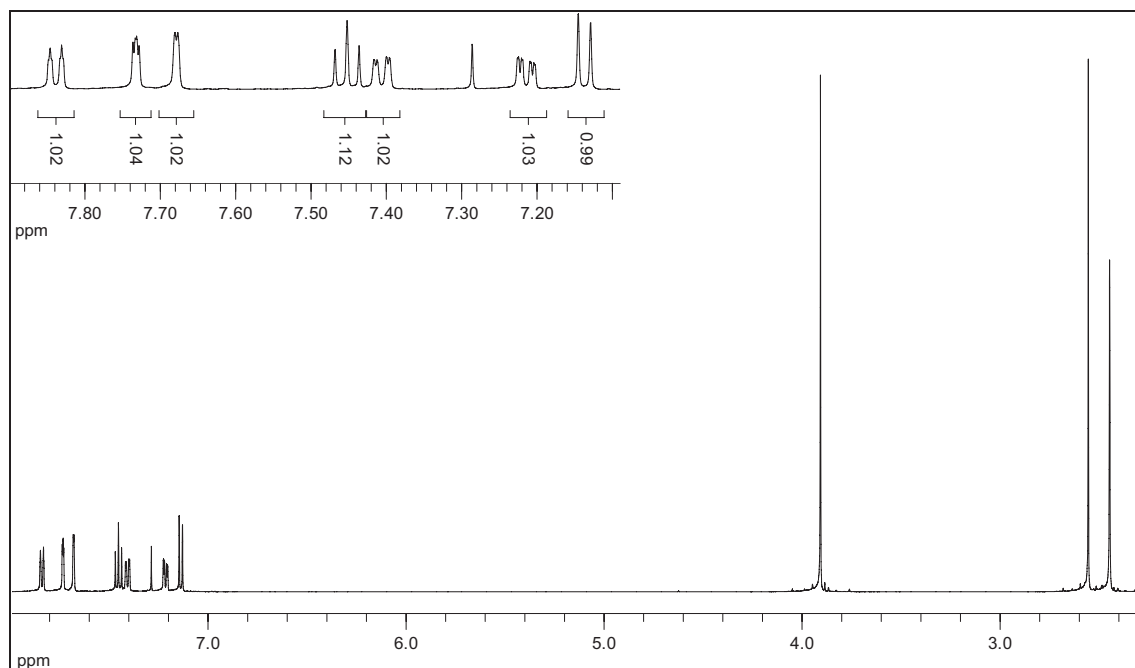
Versuch 7: 3-Methoxybenzoesäure-2-acetyl-4-methylphenylester **44**

In einem 100 ml Rundkolben werden 15.0 g (0.102 mol) 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** mit 22.2g (0.131 mol) 3-Methoxybenzoesäurechlorid **41** in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen sehr schnell weiße Kristalle aus.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 600 ml 3%ige Salzsäure und 200 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 20 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus Methanol um.

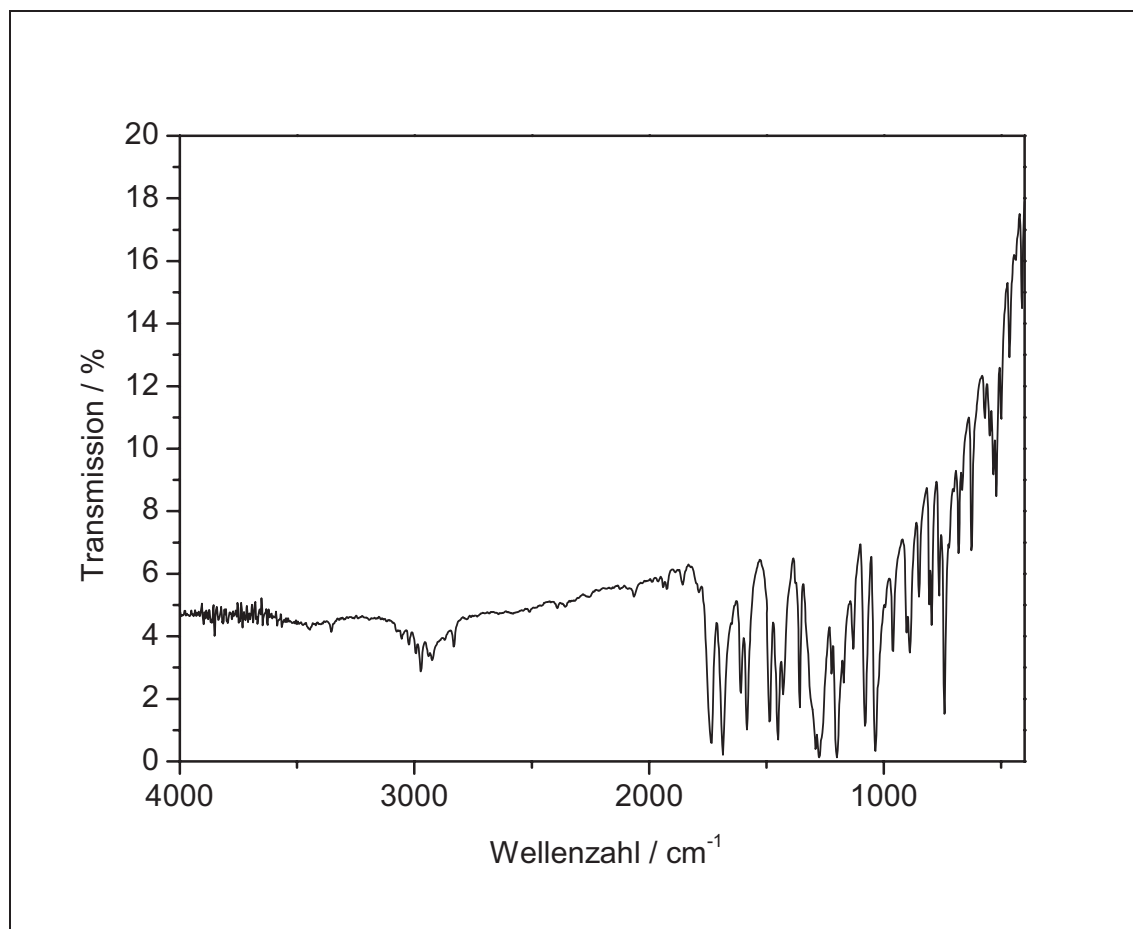
Ausbeute: 23.3 g, (0.082 mol) **44**, C₁₇H₁₆O₄, M = 284.3, 82 % (der Theorie)

Smp.: 73 °C / Lit.^[88] 71 °C

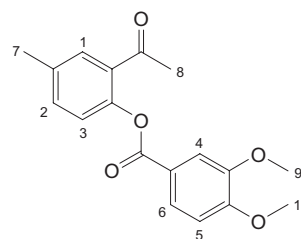
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.84	m	1	-H (7)
7.73	m	1	-H (4)
7.68	d, $^4J_{HH} = 1.9$ Hz	1	-H (1)
7.45	t, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz	1	-H (5)
7.41	d + d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz $^4J_{HH} = 2.1$ Hz	1	-H (2)
7.21	d + d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz $^4J_{HH} = 2.6$ Hz	1	-H (6)
7.14	d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz	1	-H (3)
3.91	s	3	-O-CH ₃ (10)
2.55	s	3	-CH ₃ (9)
2.44	s	3	-CH ₃ (8)

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
3023	CH-Aryl - Valenzschwingung
2924	CH ₂ - Valenzschwingung
1734	Ester - Valenzschwingung
1686, 1609	C=O, C=C Valenzschwingung
1358	CH ₃ - Deformationsschwingung
1275	(C-O-C) - Valenzschwingung
1200	Ester, C=O - Valenzschwingung
850, 889	C-H – out of plane Deformationsschwingung



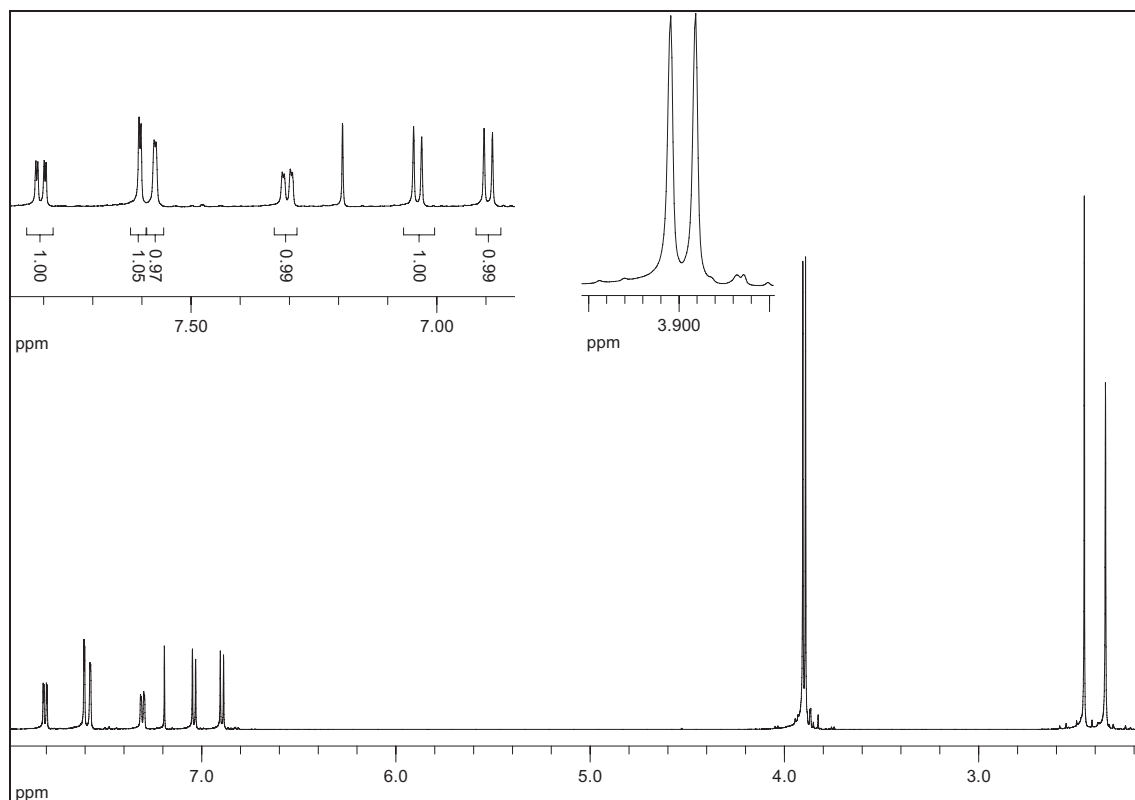
Versuch 8: 3,4-Dimethoxybenzoesäure-2-acetyl-4-methylphenylester **45**

In einem 100 ml Rundkolben werden 13.6 g (0.101 mol) 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** mit 26.1 g (0.132 mol) 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid **42** in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen weiße Kristalle aus, die sich nach kurzer Zeit leicht violett färben.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 600 ml 3%ige Salzsäure und 200 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 20 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus Methanol um.

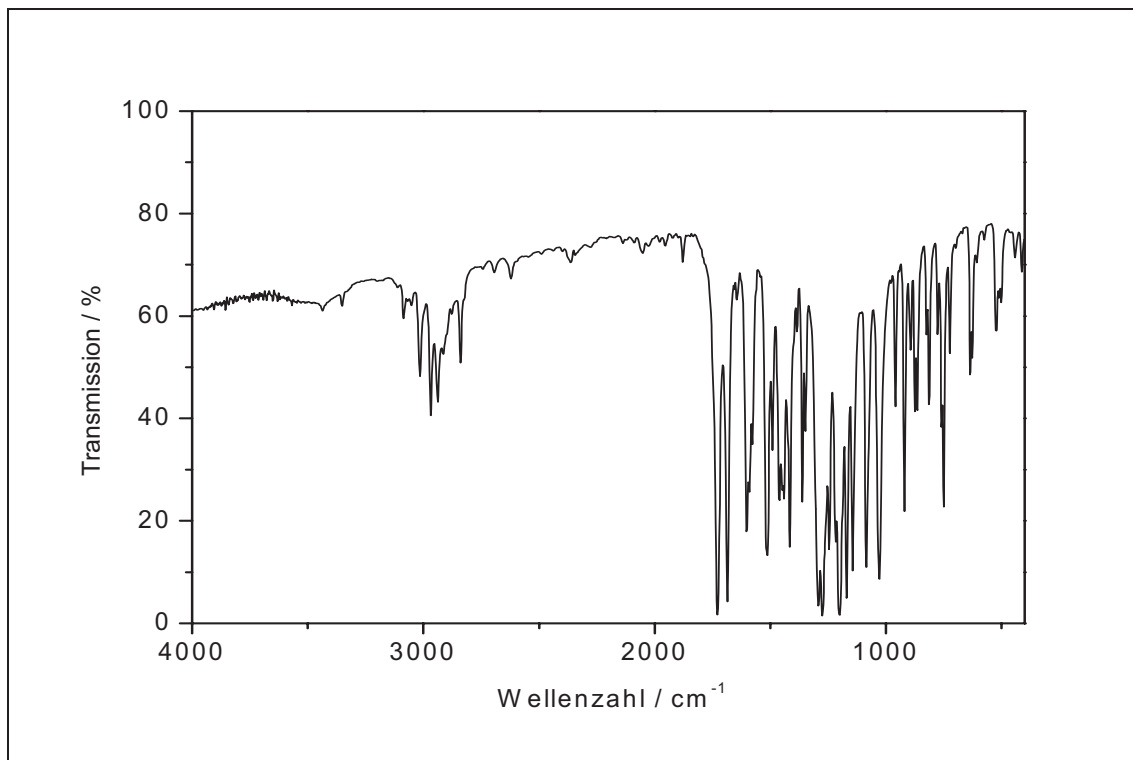
Ausbeute: 25.5 g, (0.081 mol) **45**, $C_{18}H_{18}O_5$, $M = 314.3$, 81 % (der Theorie)

Smp.: 119 °C / Lit.^[87] 119 °C (Methanol)

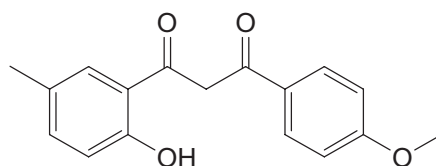
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.80	dd, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz $^4J_{HH} = 2.0$ Hz	1	-H (6)
7.60	d, $^4J_{HH} = 1.9$ Hz	1	-H (4)
7.57	d, $^4J_{HH} = 1.9$ Hz	1	-H (1)
7.30	dd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz $^4J_{HH} = 2.0$ Hz	1	-H (2)
7.04	d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz	1	-H (5)
6.90	d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz	1	-H (3)
3.91	s	3	-O-CH ₃ (10)
3.89	s	3	-O-CH ₃ (9)
2.46	s	3	-CH ₃ (8)
2.35	s	3	-CH ₃ (7)

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
3014	CH-Aryl - Valenzschwingung
2937	CH ₃ - Valenzschwingung
1728	Ester - Valenzschwingung
1685, 1602	C=O, C=C Valenzschwingung
1361	CH ₃ - Deformationsschwingung
1275	(C-O-C) - Valenzschwingung
1200	Ester, C=O - Valenzschwingung
864, 875	C-H – out of plane Deformationsschwingung



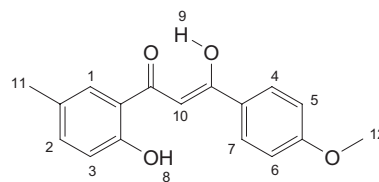
Versuch 9: 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion

46

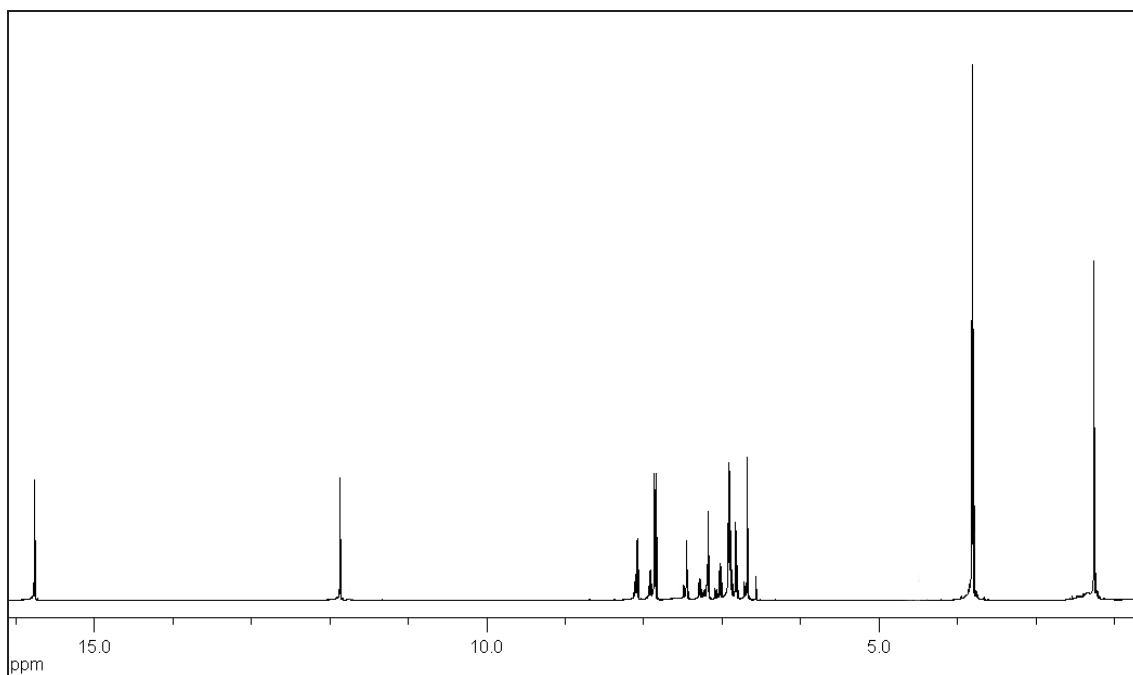
In einem 250 ml Kolben mit Trockenrohr legt man eine Lösung von 23.6 g (0.0831 mol) 4-Methoxybenzoesäure-2-acetyl-4-methylphenylester **43** in 75 ml absolutem Pyridin vor und erhitzt diese auf 50 °C. Dazu gibt man 7 g (0.125 mol) bei 100 °C heiß gepulvertem Kaliumhydroxid und rührt 15 min. Es bildet sich ein gelbbrauner Niederschlag. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 ml Essigsäure (10%) angesäuert. Es fällt ein gelber Niederschlag aus den man abfiltriert und trocknet.

Ausbeute: 17.3 g, (0.0613 mol) **46**, C₁₇H₁₆O₄, M = 284.3, 73 % (der Theorie)

Smp.: 132 °C / Lit.^[89] 134 °C

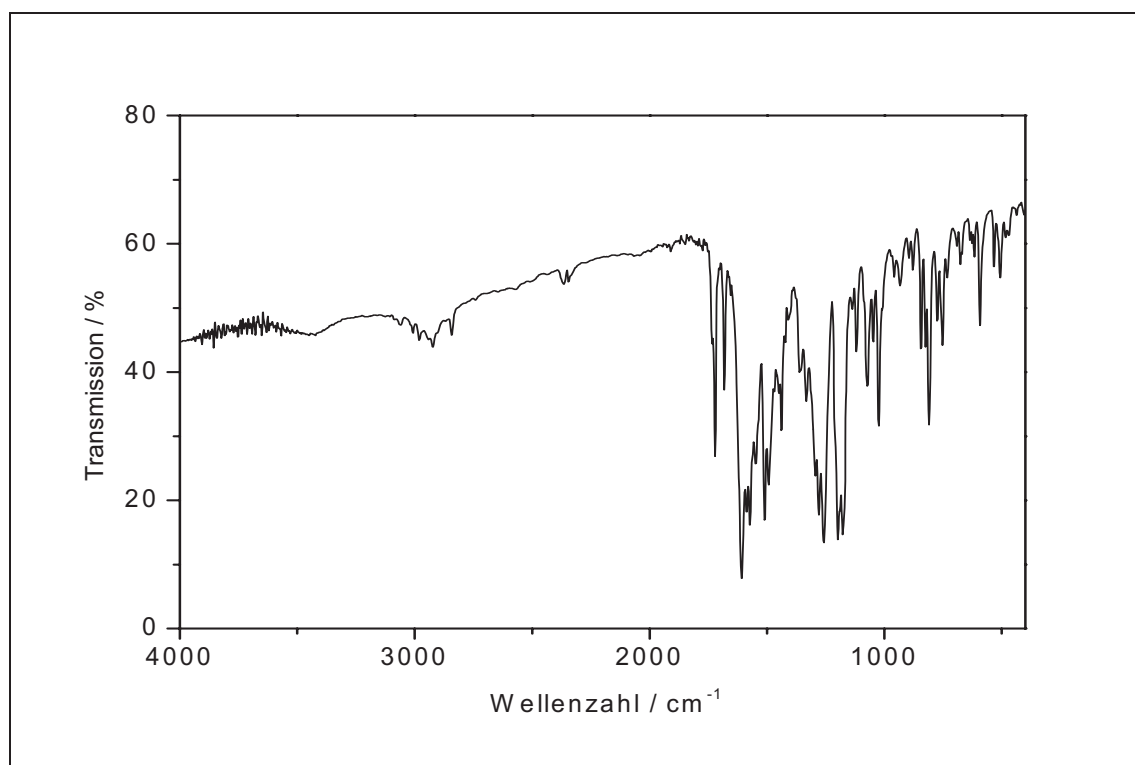


¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

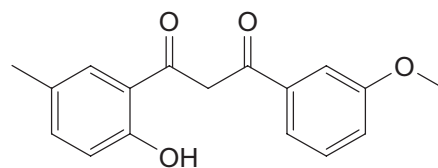


δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
15.77	s	1	-OH (9)
11.87	s	1	-OH (8)
7.86	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.45	m	1	-H (1)
7.19	dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$ $^4J_{\text{HH}} = 2.0 \text{ Hz}$	1	-H (2)
6.91	m	2	-H (4,7) [AB] ₂
6.82	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$	1	-H (3)
6.68	s	1	-CH (10)
3.81	s	3	O-CH ₃ (12)
2.26	s	3	-CH ₃ (11)

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3014	CH-Aryl - Valenzschwingung
2922	CH_3 - Valenzschwingung
1720	1,3-Dion - Valenzschwingung
1682, 1607	$\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ Valenzschwingung
1362	CH_3 - Deformationsschwingung
1279	(C-O-C) - Valenzschwingung
844, 879	C-H – out of plane Deformationsschwingung



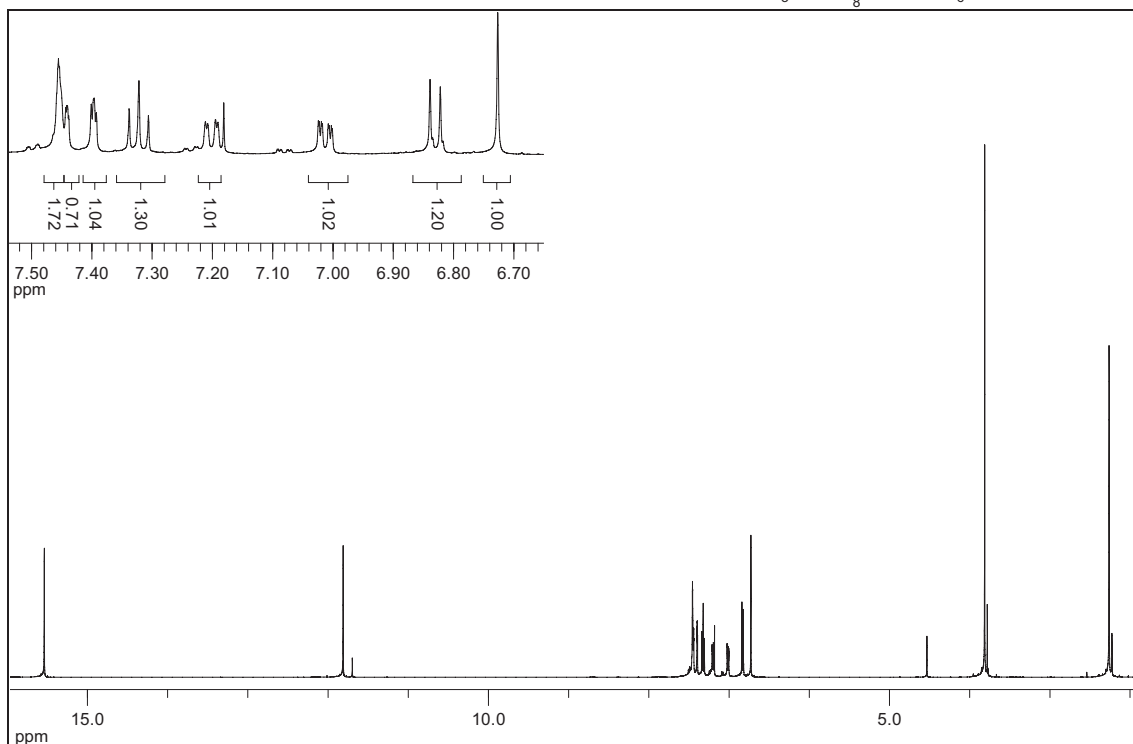
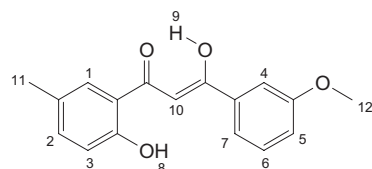
Versuch 10: 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-(3-methoxyphenyl)propan-1,3-dion

47

In einem 250 ml Kolben mit Trockenrohr legt man eine Lösung von 23.6 g (0.083 mol) 3-Methoxybenzoesäure-2-acetyl-4-methylphenylester **44** in 75 ml absolutem Pyridin vor und erhitzt diese auf 50 °C. Dazu gibt man 7 g (0.125 mol) bei 100 °C heiß gepulvertem Kaliumhydroxid und rührt 15 min. Es bildet sich ein gelbbrauner Niederschlag. Das Gemisch wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 100 ml Essigsäure (10%) angesäuert. Es fällt ein gelber Niederschlag aus den man abfiltriert und trocknet.

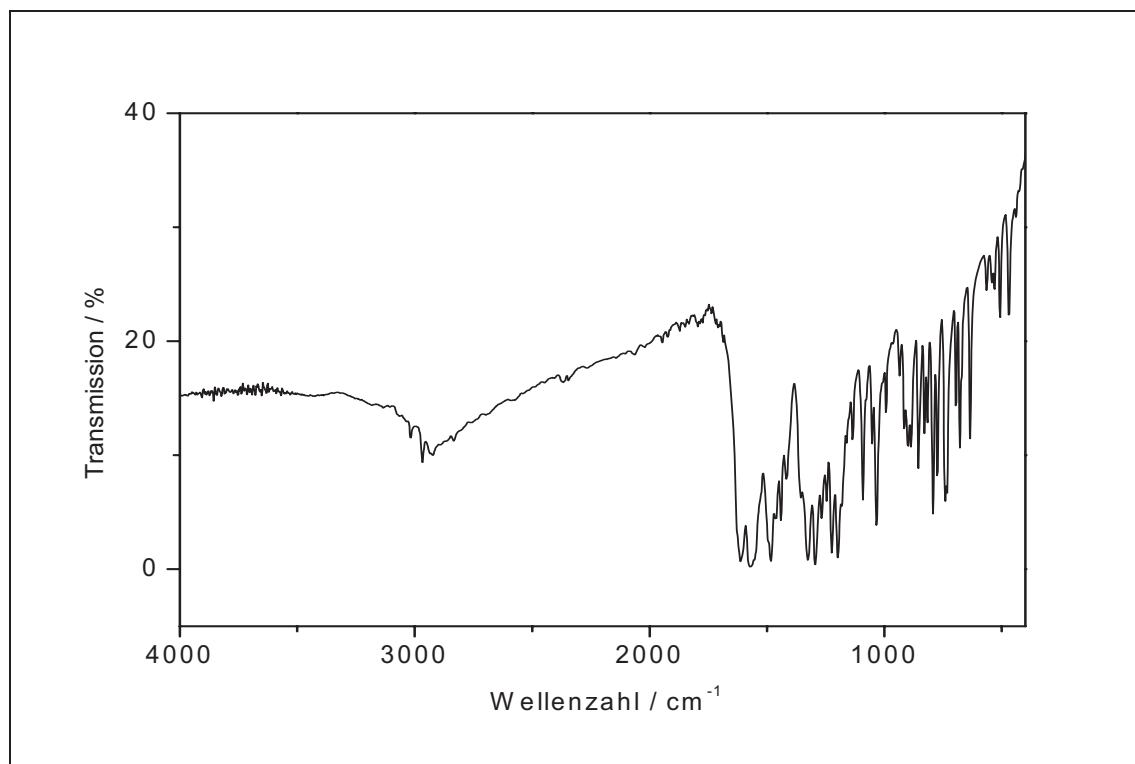
Ausbeute: 18.6 g, (0.065 mol) **47**, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$, $M = 284.3$, 78.8 % der Theorie

Smp.: 106 °C / Lit.^[90] 107 °C (Ethanol)

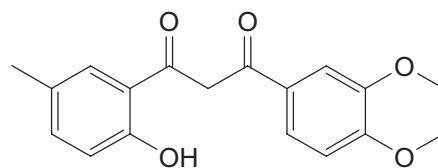
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
15.54	s	1	-OH (9)
11.81	s	1	-OH (8)
7.45	m	2	-H (4,7)
7.40	dd, $^4J_{HH} = 2.3$ Hz $^4J_{HH} = 1.8$ Hz	1	-H (1)
7.32	t, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz	1	-H (5)
7.20	dd, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz $^4J_{HH} = 2.0$ Hz	1	-H (2)
7.01	m	1	-H (6)
6.83	d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz	1	-H (3)
6.73	s	1	-CH (10)
3.81	s	3	O-CH ₃ (12)
2.26	s	3	-CH ₃ (11)

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
3017	CH-Aryl - Valenzschwingung
2922	CH ₃ - Valenzschwingung
1719	1,3-Dion - Valenzschwingung
1612, 1572	C=O, C=C Valenzschwingung
1326	CH ₃ - Deformationsschwingung
1295	(C-O-C) - Valenzschwingung
855, 886	C-H – out of plane Deformationsschwingung

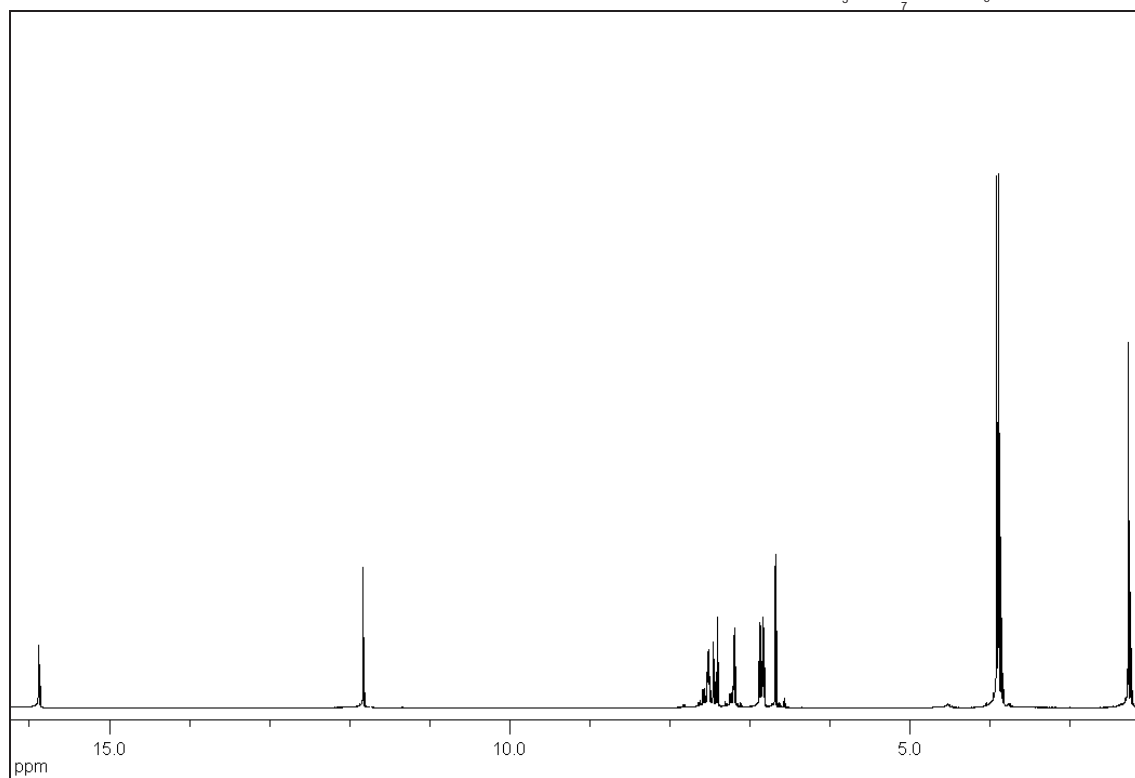
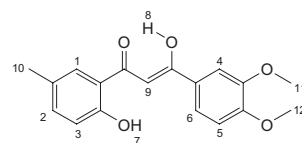


Versuch 11: 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-1,3-dion **48**

In einem 250 ml Kolben mit Trockenrohr legt man eine Lösung von 26.1 g (0.0831 mol) 3,4-Dimethoxybenzoesäure-2-acetyl-4-acetylphenylester **45** in 75 ml absolutem Pyridin vor und erhitzt diese auf 50 °C. Dazu gibt man 7 g (0.125 mol) bei 100 °C heiß gepulvertem Kaliumhydroxid und rührt 15 min. Es bildet sich ein gelbbrauner Niederschlag. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 ml Essigsäure (10%) angesäuert. Es fällt ein gelber Niederschlag aus den man abfiltriert und trocknet.

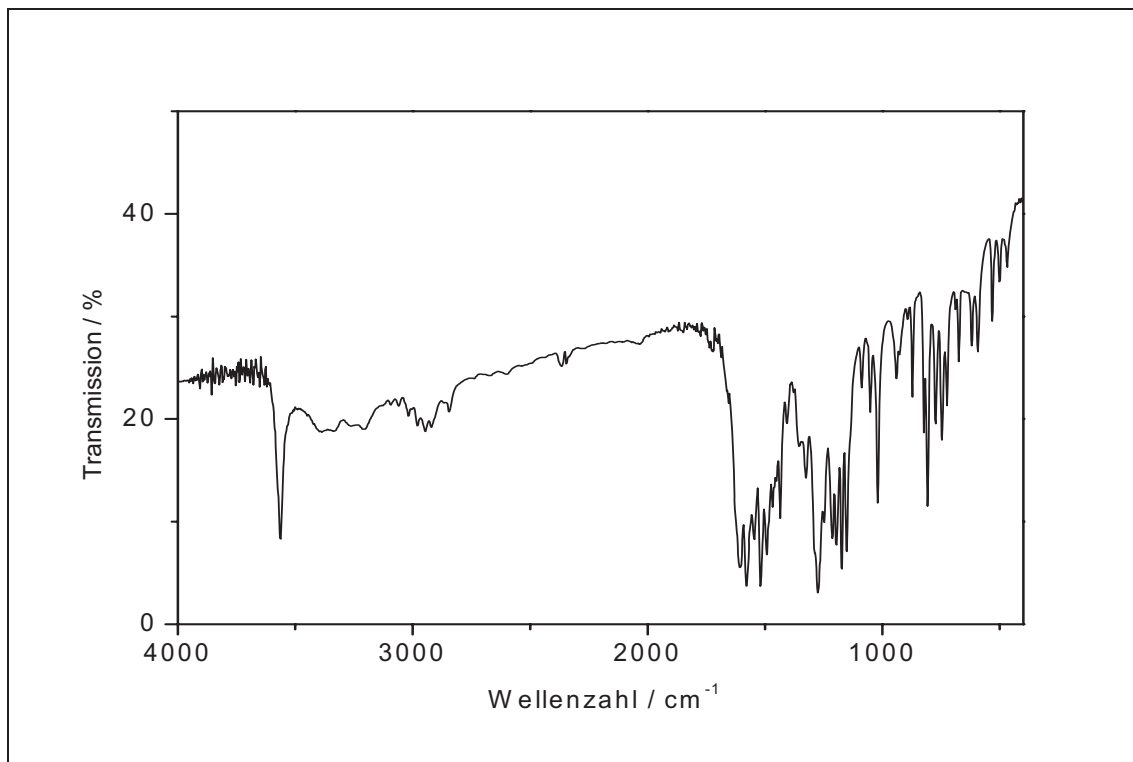
Ausbeute: 17.8 g, (0.0571 mol) **48**, $C_{18}H_{18}O_5$, $M = 314.3$, 68 % (der Theorie)

Smp.: 111 °C

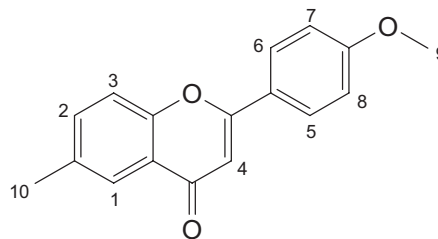
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
15.88	s	1	-OH (8)
11.82	s	1	-OH (7)
7.52	dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz	1	-H (6)
7.45	d, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz	1	-H (4)
7.40	d, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz	1	-H (1)
7.19	dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz	1	-H (2)
6.87	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz	1	-H (5)
6.83	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz	1	-H (3)
6.68	s	1	-CH (9)
3.91	s	3	-O-CH ₃ (12)
3.89	s	3	-O-CH ₃ (11)
2.27	s	3	-CH ₃ (10)

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
3017	CH-Aryl - Valenzschwingung
2946	CH ₃ - Valenzschwingung
1719	1,3-Dion - Valenzschwingung
1607, 1578	C=O, C=C Valenzschwingung
1326	CH ₃ - Deformationsschwingung
1274	(C-O-C) - Valenzschwingung
823, 872	C-H – out of plane Deformationsschwingung



Versuch 12: 4'-Methoxy-6-methylflavon **49**

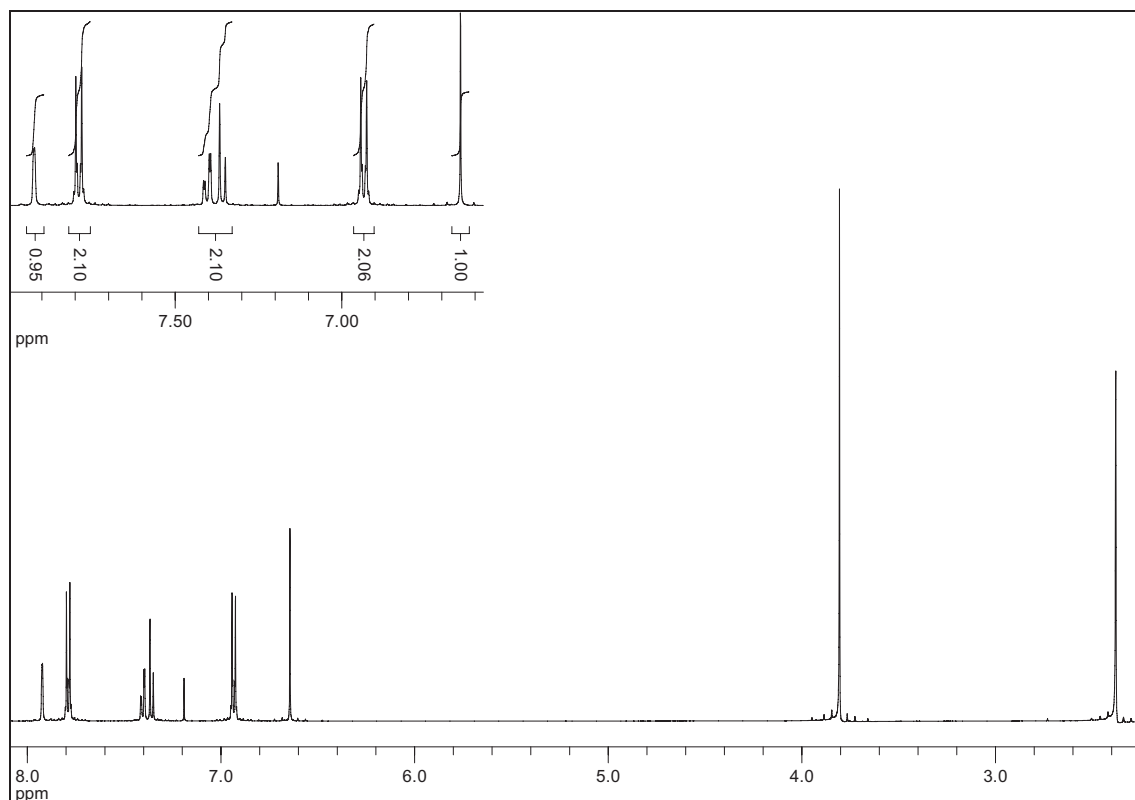
In einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 5.7 g (0.020 mol) 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion **46** in 30 ml Eisessig gelöst. Dann gibt man unter Rühren 1.5 ml Schwefelsäure (konz.) hinzu und erhitzt 1 h bei 100 °C. Anschließend gießt man die Lösung unter heftigem Rühren auf 200 g Eis. Es bildet sich ein weißgrauer Niederschlag, welcher abfiltriert und mit ungefähr 400 ml Wasser gewaschen wird.

Ausbeute: 4.7 g, (0.018 mol) **49**, C₁₇H₁₄O₃, M = 266.29, 88 % (der Theorie)

Smp.: 167 °C / Lit.^[91] 170 °C (Ethanol)

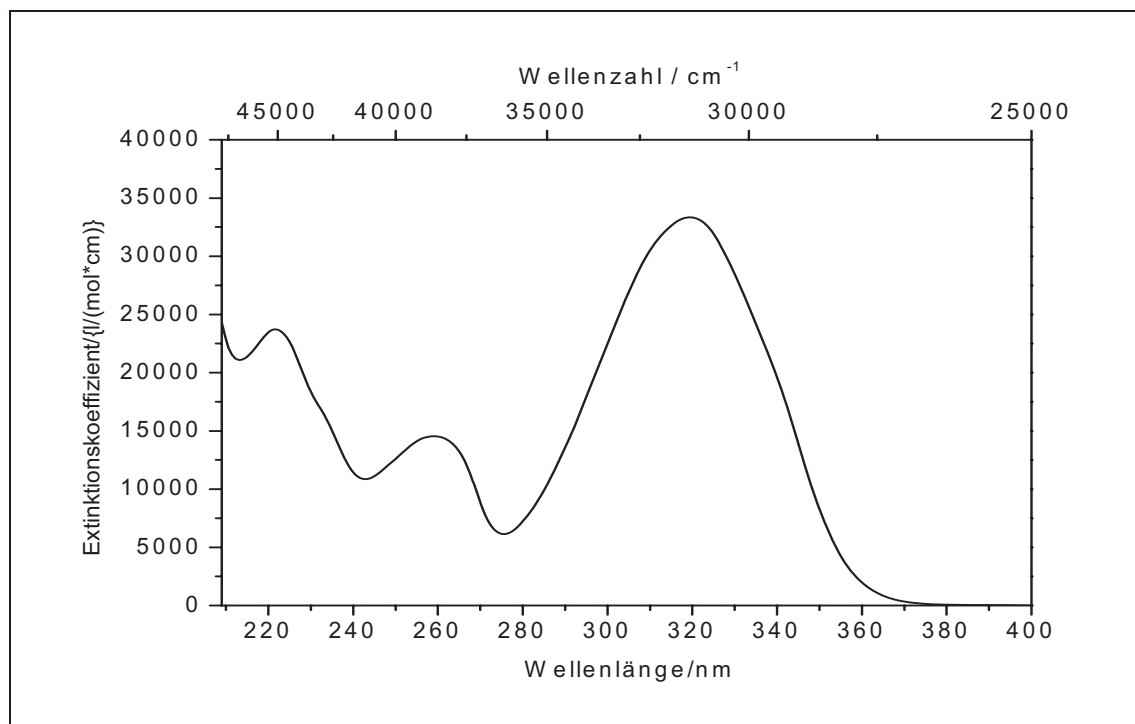
Massenspektrum (Low-Res/ Centroid / T: 90 °C / Peaks > 10 %):

m/z [%]: 267.2 (19.3) [M⁺+1], 266.2 (100) [M⁺], 265.2 (10.9) [M⁺-1], 238.1 (10.0), 134.0 (53.0), 132.1 (12.2),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

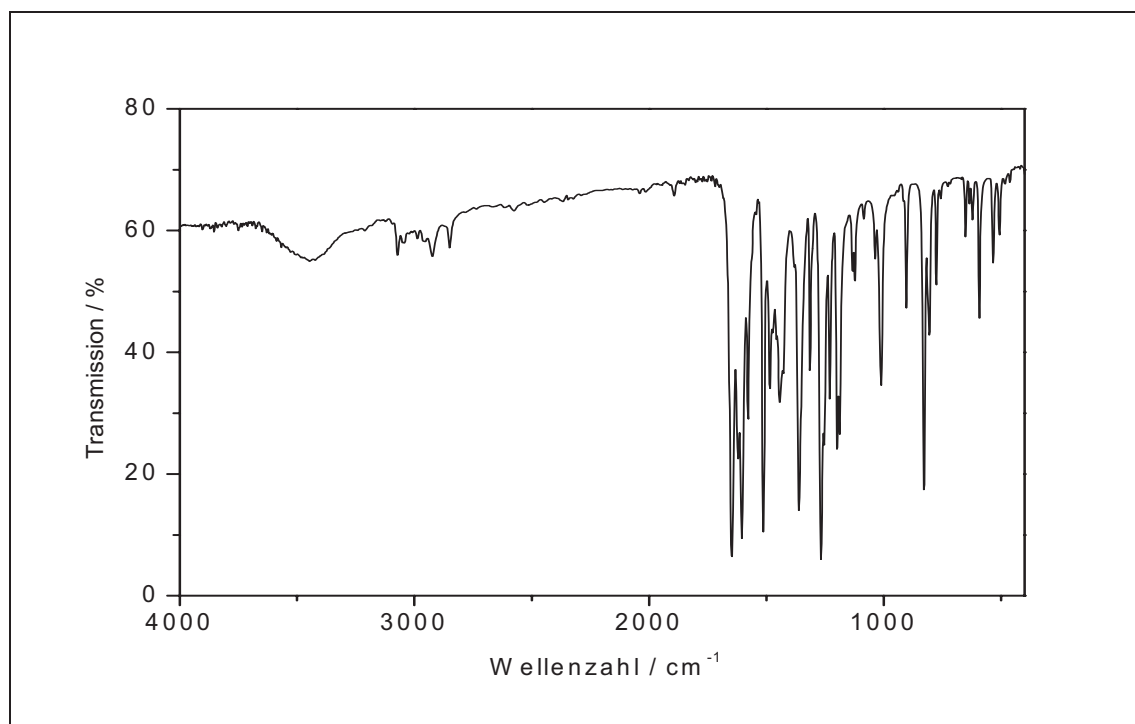
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.98	d, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz	1	-H (1)
7.85	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.44	m	2	-H (2,3)
6.99	m	2	-H (7,8) [AB] ₂
6.71	s	1	-H (4)
3.87	s	3	-O-CH ₃ (9)
2.44	s	3	-CH ₃ (10)

UV-Vis-Spektrum (Methanol)

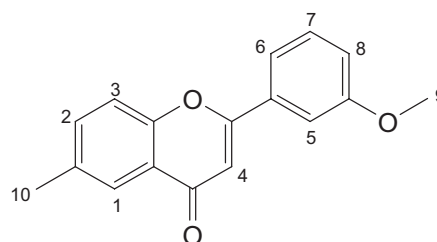


$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 319.4 (33351 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 258.6 (14546 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3017	CH-Aryl - Valenzschwingung
2946	CH_3 - Valenzschwingung
1648, 1578	$\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ Valenzschwingung
1361	CH_3 - Deformationsschwingung
1268	(C-O-C) - Valenzschwingung
828	C-H – out of plane Deformationsschwingung

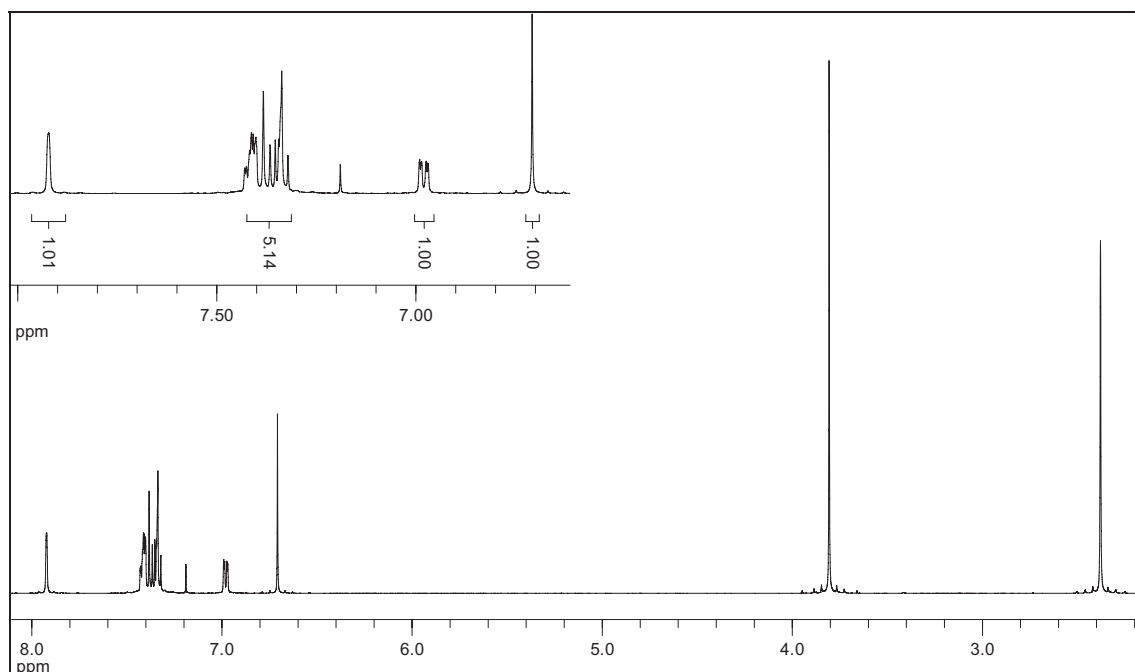


Versuch 13: 3'-Methoxy-6-methylflavon **50**

In einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 5.7 g (0.020 mol) 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)propan-1,3-dion **47** in 30 ml Eisessig gelöst. Dann gibt man unter Rühren 1.5 ml Schwefelsäure (konz.) hinzu und erhitzt 1 h bei 100 °C. Anschließend gießt man die Lösung unter heftigem Rühren auf 200 g Eis. Es bildet sich ein weißgrauer Niederschlag, welcher abfiltriert und mit ungefähr 400 ml Wasser gewaschen wird.

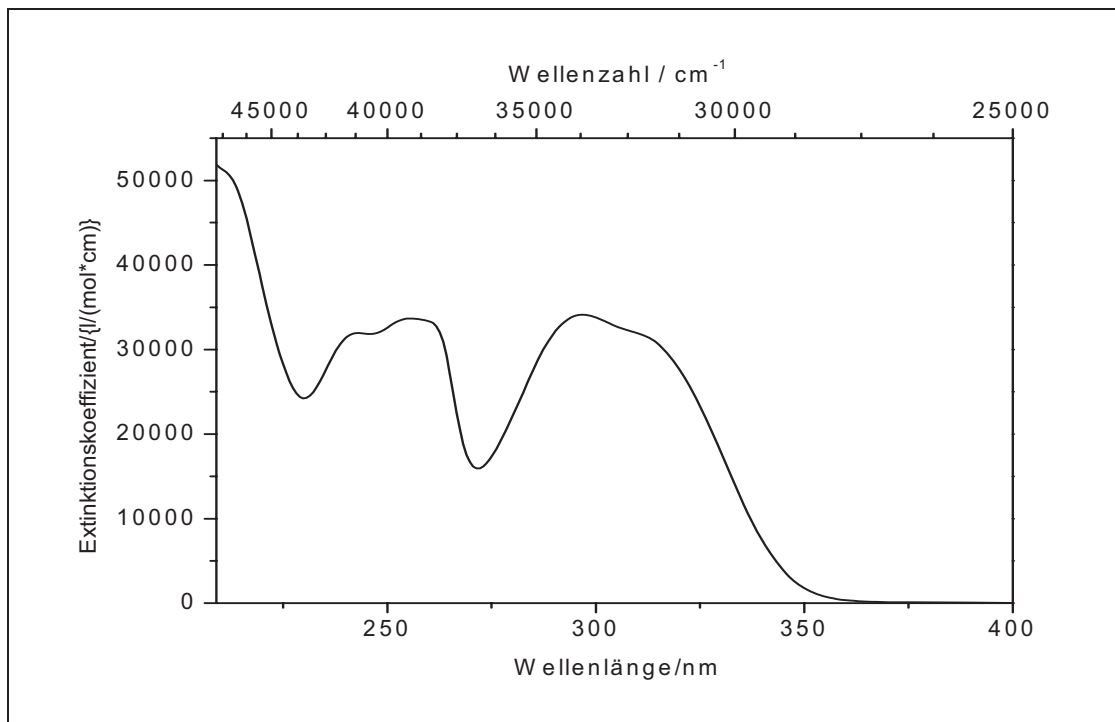
Ausbeute: 4.5 g, (0.017 mol) **50**, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$, $M = 266.29$, 84 % (der Theorie)

Smp.: 126 °C / Lit.^[90] 128 °C (Ethanol)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

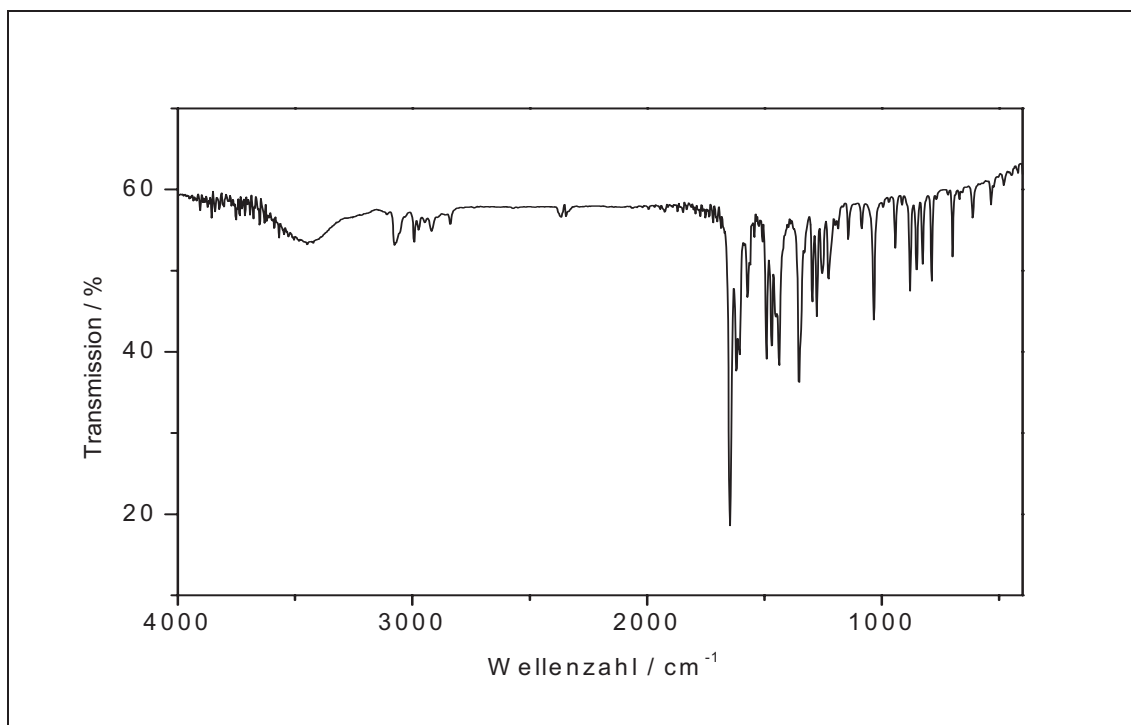
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.99	d, $^4J_{HH} = 0.6$ Hz	1	-H (5)
7.50 - 7.38	m	5	-H (1,2,3,6,8)
7.05	dd, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz $^4J_{HH} = 2.3$ Hz	1	-H (7)
6.78	s	1	-H (4)
3.88	s	3	-O-CH ₃ (9)
2.45	s	3	-CH ₃ (10)

UV-Vis-Spektrum (Methanol)

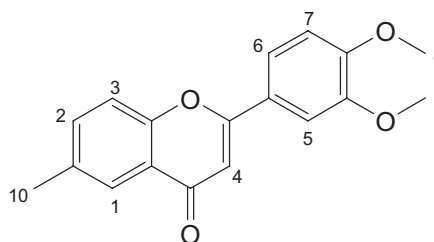


$$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 298,6 (34012 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 254,6 (33654 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$$

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3017	CH-Aryl - Valenzschwingung
2936	CH_3 - Valenzschwingung
1647, 1572	$\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ Valenzschwingung
1353	CH_3 - Deformationsschwingung
1254	(C-O-C) - Valenzschwingung
825, 879	C-H – out of plane Deformationsschwingung

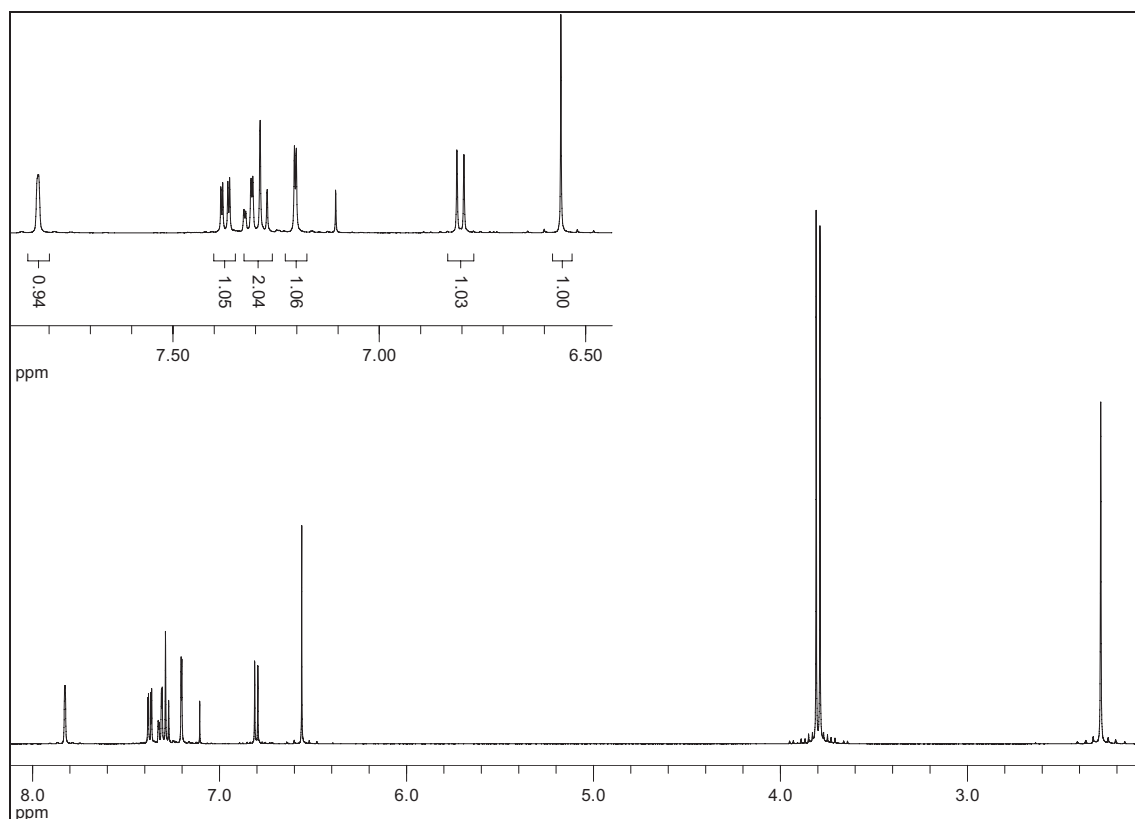


Versuch 14: 3',4'-Dimethoxy-6-methylflavon **51**

In einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 6.3 g (0.020 mol) 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-1,3-dion **48** in 30 ml Eisessig gelöst. Dann gibt man unter Rühren 1.5 ml Schwefelsäure (konz.) hinzu und erhitzt 1 h bei 100 °C. Anschließend gießt man die Lösung unter heftigem Rühren auf 200 g Eis. Es bildet sich ein weißgrauer Niederschlag, welcher abfiltriert und mit ungefähr 400 ml Wasser gewaschen wird.

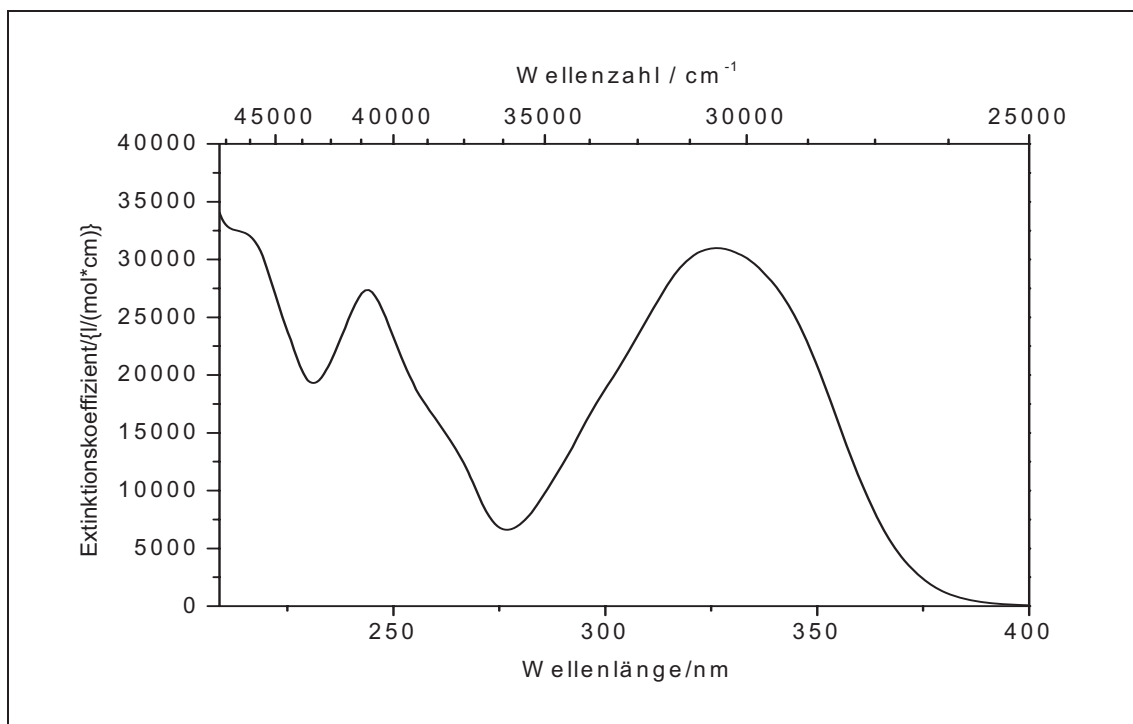
Ausbeute: 4.7 g, (0.016 mol) **51**, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$, $M = 296.3$, 81 % (der Theorie)

Smp.: 189 °C/ Lit.^[92] 189 °C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

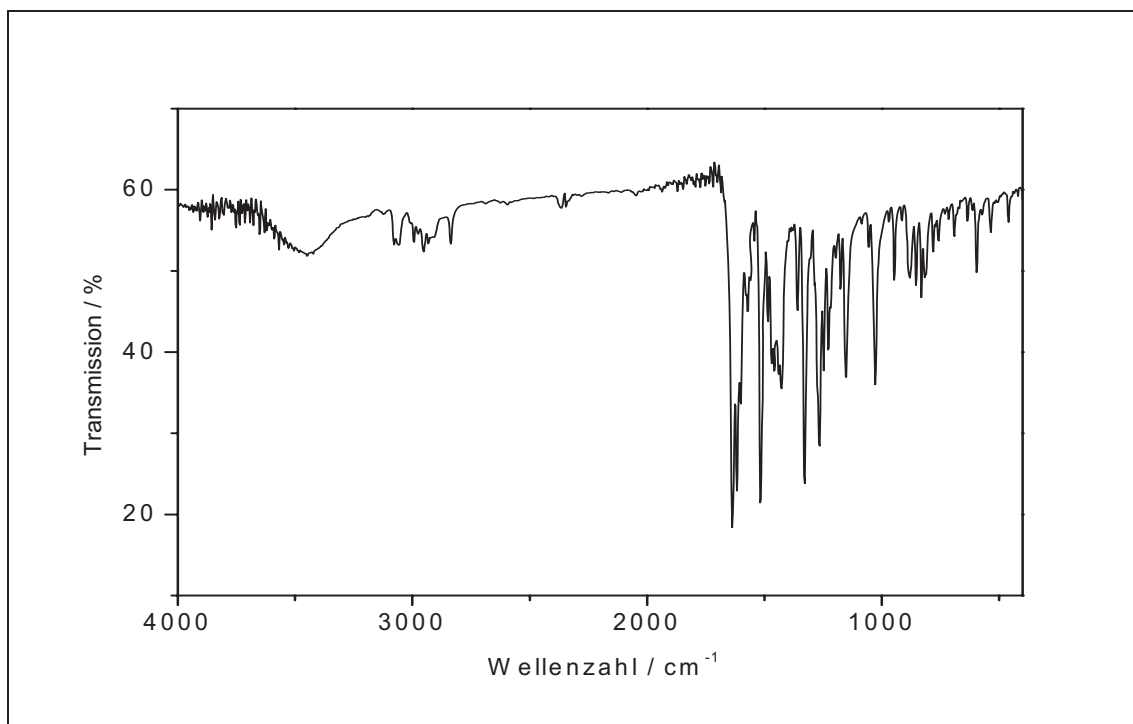
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.98	d, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz	1	-H (5)
7.53	dd, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz $^4J_{HH} = 2.1$ Hz	1	-H (6)
7.49 - 7.42	m	2	-H (1,2)
7.36	d, $^4J_{HH} = 2.1$ Hz	1	-H (7)
6.96	d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz	1	-H (3)
6.71	s	1	-H (4)
3.96	s	3	-O-CH ₃ (8)
3.94	s	3	-O-CH ₃ (9)
2.44	s	3	-CH ₃ (10)

UV-Vis (Methanol)



$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 326.6 (30996 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 244.2 (27351 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

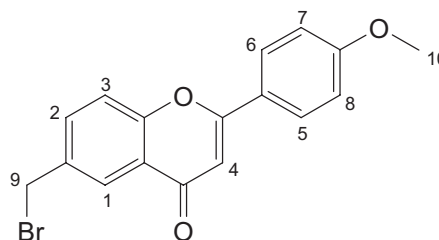
IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3019	CH-Aryl - Valenzschwingung
2952	CH ₃ - Valenzschwingung
1636, 1571	C=O, C=C Valenzschwingung
1359	CH ₃ - Deformationsschwingung
1248	(C-O-C) - Valenzschwingung
831, 880	C-H – out of plane Deformationsschwingung

5.3. Darstellung und Kupplung der Methoxy-Flavon-Phosphonate

5.3.1. Darstellung der Methoxy-Flavon-Phosphonate

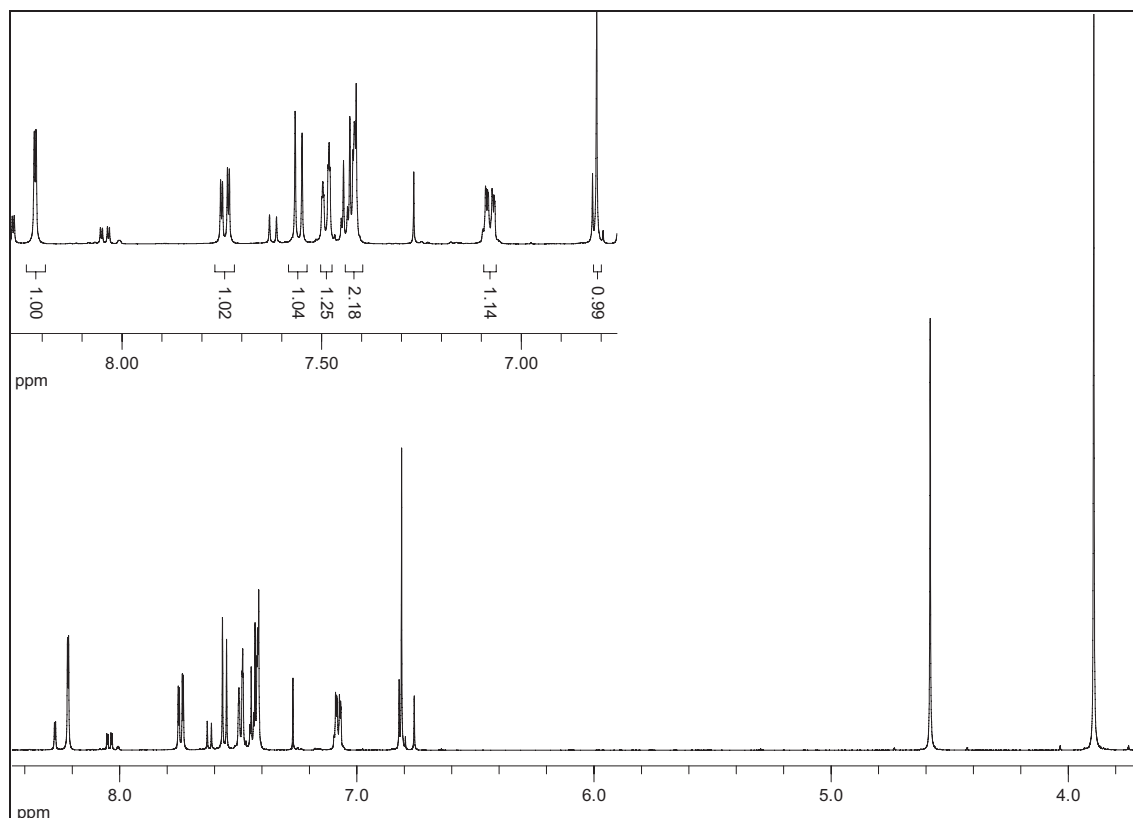


Versuch 15: 4'-Methoxy-6-bromomethylflavon **52**

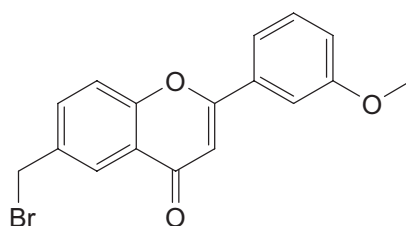
In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 14.9 g (0.056 mol) 4'-Methoxy-6-methylflavon **49** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 11.1 g (0.063 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) (1.5 bis 2 g) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss bei maximal 100 °C Badtemperatur und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 4'-Methoxy-6-bromomethylflavon dann auskristallisiert.

Ausbeute: 9.3 g, (0.027 mol) **52**, C₁₇H₁₃BrO₃, M = 345.2, 48 % (der Theorie)

Smp.: 135 °C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.22	d, $^4J_{HH} = 2.2$ Hz	1	-H (1)
7.74	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.56	d, $^4J_{HH} = 8.4$ Hz	1	-H (3)
7.51 - 7.40	m	2	-H (7,8) [AB] ₂
6.96	dd, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz $^4J_{HH} = 2.6$ Hz	1	-H (2)
6.81	s	1	-H (4)
4.58	s	2	-CH ₂ -Br (9)
3.89	s	3	-O-CH ₃ (10)

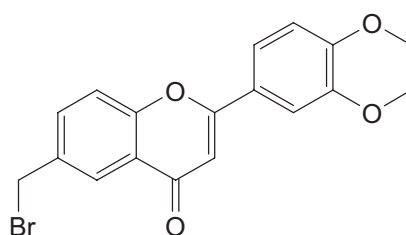


Versuch 16: 3'-Methoxy-6-bromomethylflavon **53**

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 14.9 g (0.056 mol) 3'-Methoxy-6-methylflavon **50** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 11.1 g (0.063 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) (1.5 bis 2 g) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss bei maximal 100 °C Badtemperatur und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 4'-Methoxy-6-bromomethylflavon dann auskristallisiert.

Ausbeute: 8.1 g, (0.024 mol) **53**, C₁₇H₁₃BrO₃, M = 345.2, 42 % (der Theorie)

Smp.: 124 °C



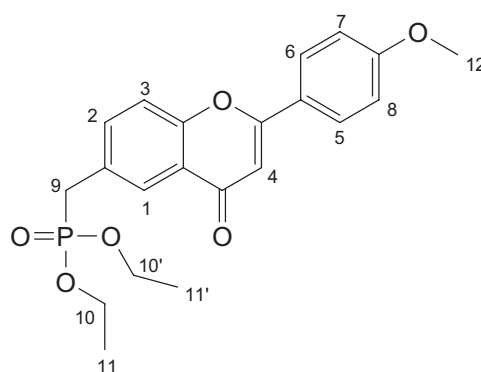
Versuch 17: 3',4'-Dimethoxy-6-bromomethylflavon **54**

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 16.6 g (0.056 mol) 3',4'-Dimethoxy-6-methylflavon **51** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 11.1 g (0.063 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) (1.5 bis 2 g) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss bei maximal 100 °C Badtemperatur und filtriert nach

leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 4'-Methoxy-6-brommethylflavon dann auskristallisiert.

Ausbeute: 8.4 g, (0.022 mol) **54**, $C_{18}H_{15}BrO_4$, $M = 375.2$, 40 % der Theorie

Smp.: 145 °C



Versuch 18: (4-Oxo-2-(4'-methoxyphenyl)-4H-chromen-6-ylmethyl)phosphon-
säurediethylester **56**

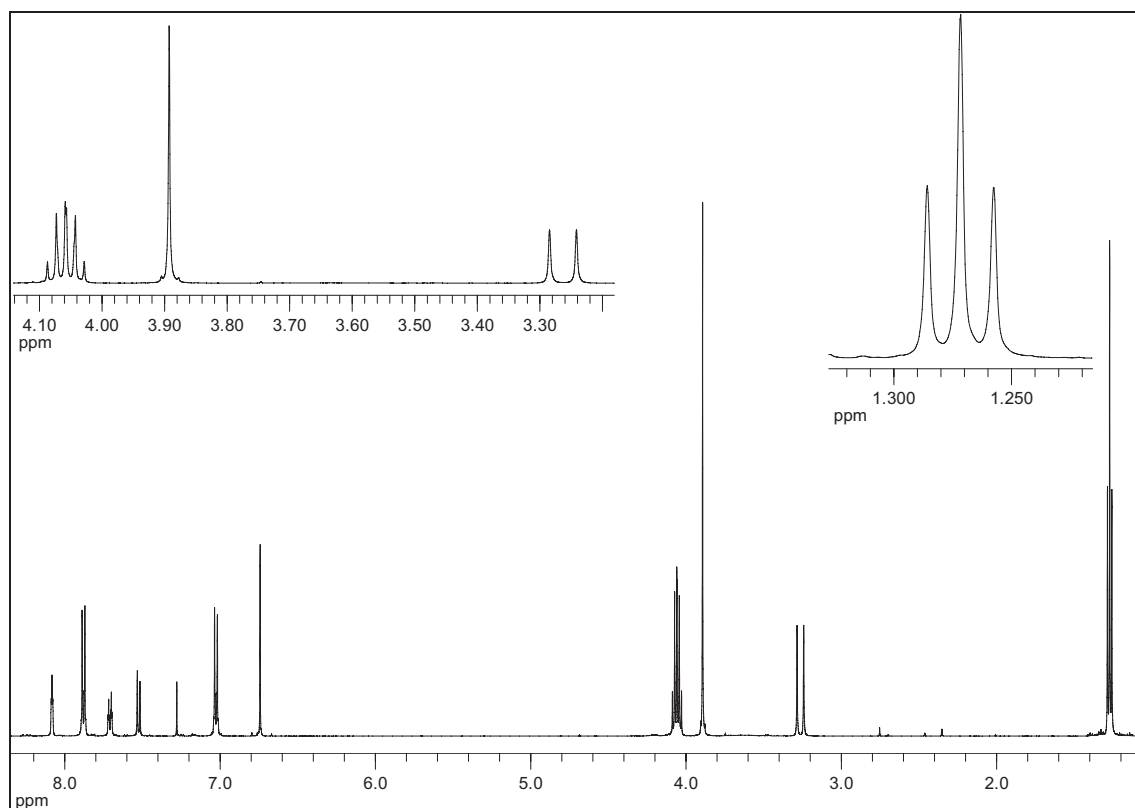
In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 13.5 g (0.039 mol) 4'-Methoxy-6-brommethylflavon **52** in 8.1 g (0.049 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 12.2 g, (0.030 mol) **56**, $C_{21}H_{23}O_6P$, $M = 402.4$, 78 % (der Theorie)

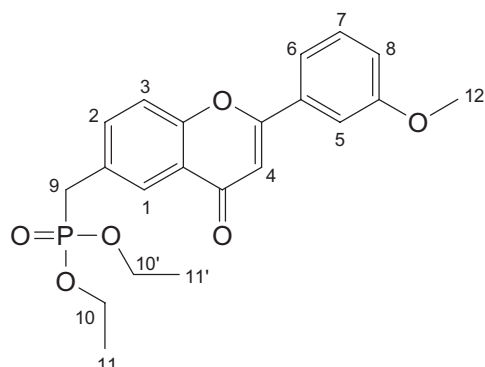
Smp.: 145 °C

^{31}P -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ : 26.46 (s)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.08	t, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz	1	-H (1)
7.88	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.71	td, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz $^4J_{HP} = 2.2$ Hz	1	-H (2)
7.52	d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz	1	-H (3)
7.03	m	2	-H (7,8) [AB] ₂
6.74	s	1	-H (4)
4.06	m, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz	4	-CH ₂ -O- (10,10')
3.89	s	3	-O-CH ₃ (12)
3.26	d, $^2J_{HP} = 21.5$ Hz	2	-CH ₂ -P (9)
1.27	t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz	6	-CH ₃ (11,11')



Versuch 19: (4-Oxo-2-(3'-methoxyphenyl)4H-chromen-6-ylmethyl)phosphon
säurediethylester **57**

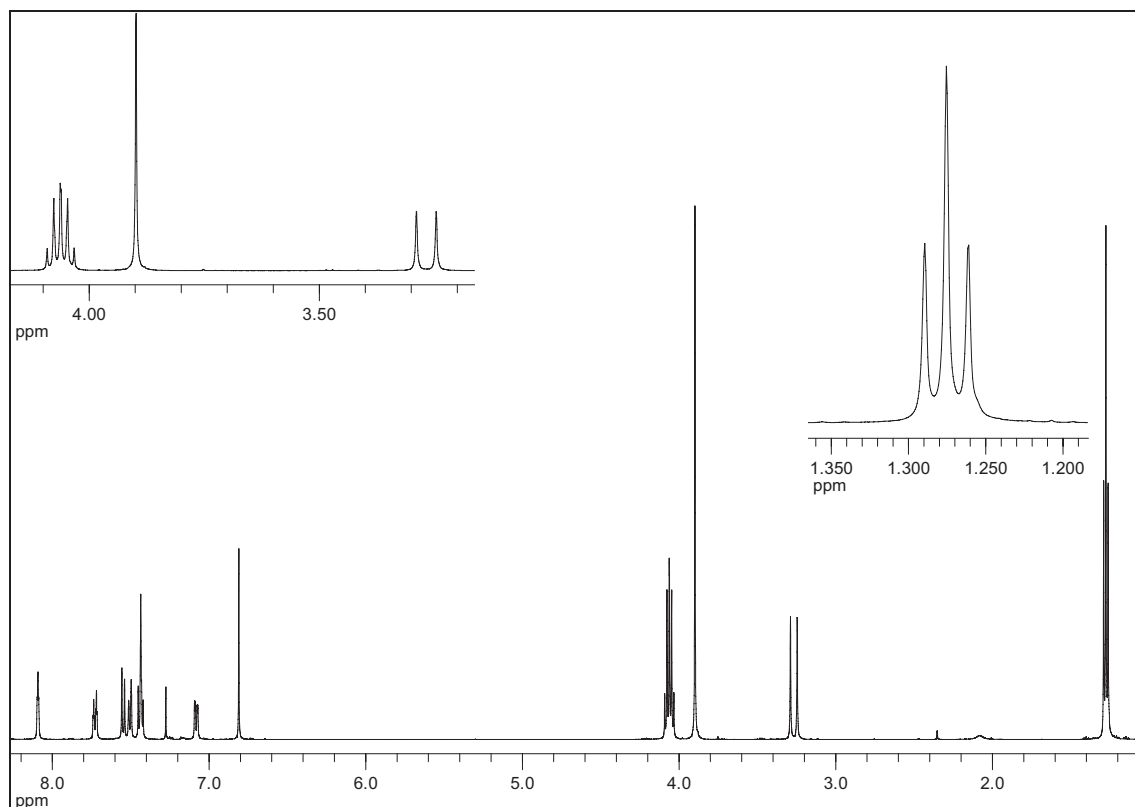
In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 13.5 g (0.039 mol) 3'-Methoxy-6-brommethylflavon **53** in 8.1 g (0.049 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 12.5 g, (0.031 mol) **57**, C₂₁H₂₃O₆P, M = 402.4, 80 % (der Theorie)

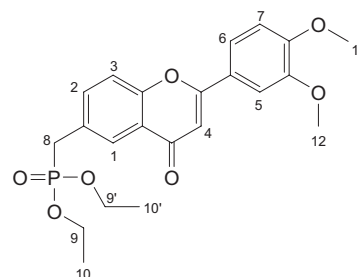
Smp.: 134 °C

³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ: 26.48 (s)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.09	t, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz	1	-H (1)
7.73	td, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz $^4J_{\text{HP}} = 2.1$ Hz	1	-H (2)
7.55	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz	1	-H (5)
7.50	d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz	1	-H (3)
7.44	m	2	-H (7,8)
7.08	dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz	1	-H (6)
6.81	s	1	-H (4)
4.06	m, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz	4	$-\text{CH}_2\text{-O-}$ (10,10')
3.89	s	3	$-\text{O-CH}_3$ (12)
3.27	d, $^2J_{\text{HP}} = 21.5$ Hz	2	$-\text{CH}_2\text{-P}$ (9)
1.28	t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz	6	$-\text{CH}_3$ (11,11')



Versuch 20: (4-Oxo-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-6-ylmethyl)phosphon
säurediethylester **58**

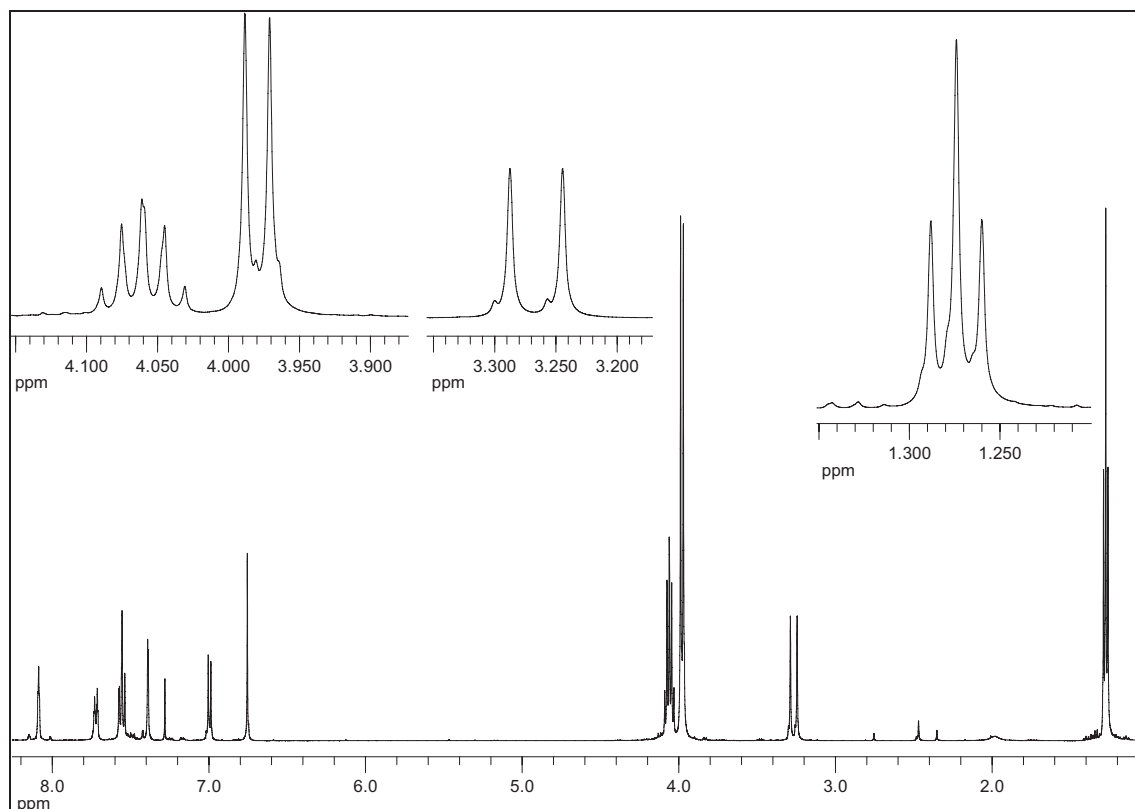
In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 14.6 g (0.039 mol) 3',4'-Dimethoxy-6-brommethylflavon **54** in 8.1 g (0.049 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 13.8 g, (0.032 mol) **58**, C₂₂H₂₅O₇P, M = 432.4, 82 % (der Theorie)

Smp.: 142 °C

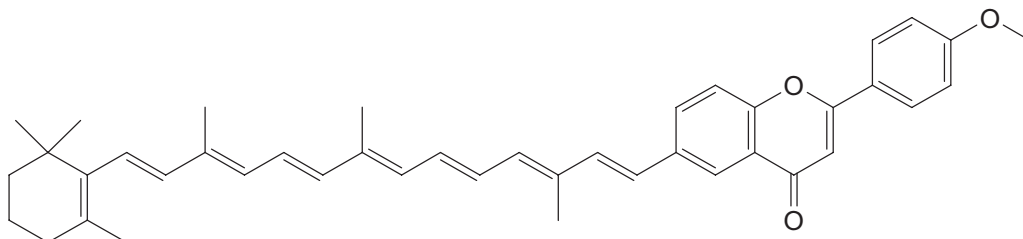
³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ: 26.279 (s)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.09	t, $^4J_{\text{HH}} = 2.4 \text{ Hz}$	1	-H (1)
7.72	td, $^3J_{\text{HH}} = 8.6 \text{ Hz}$ $^4J_{\text{HP}} = 2.1 \text{ Hz}$	1	-H (2)
7.55	m	2	-H (3,7)
7.39	d, $^4J_{\text{HH}} = 2.0 \text{ Hz}$	1	-H (5)
7.00	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5 \text{ Hz}$	1	-H (6)
6.75	s	1	-H (4)
4.06	m, $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$	4	$-\text{CH}_2\text{-O-}$ (9,9')
3.99	s	3	$-\text{O-CH}_3$ (11)
3.97	s	3	$-\text{O-CH}_3$ (12)
3.27	d, $^2J_{\text{HP}} = 21.5 \text{ Hz}$	2	$-\text{CH}_2\text{-P}$ (8)
1.27	t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$	6	$-\text{CH}_3$ (10,10')

5.3.2. Kupplung der Methoxy-Flavon-Phosphonate



Versuch 21: 4'-Methoxy-6-(3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl)flavon **60**

In einem 100 ml Rundkolben mit Trockenrohr werden 1 g (2.86 mmol) β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59** zusammen mit 1.2 g (2.86 mmol) (4-Oxo-2-(4'-methoxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **56** in 35 ml absolutem Pyridin gelöst. Dann gibt man bei 0 °C portionsweise über 1.5 h 0.3 g (0.05 mol) Natriummethanolat hinzu und rührt noch weitere 1.5 h, bis die Reaktion abgeschlossen ist (DC-Kontrolle).

Anschließend hydrolisiert man und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die Lösung des Rohprodukts in Chloroform wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen orangen Feststoff.

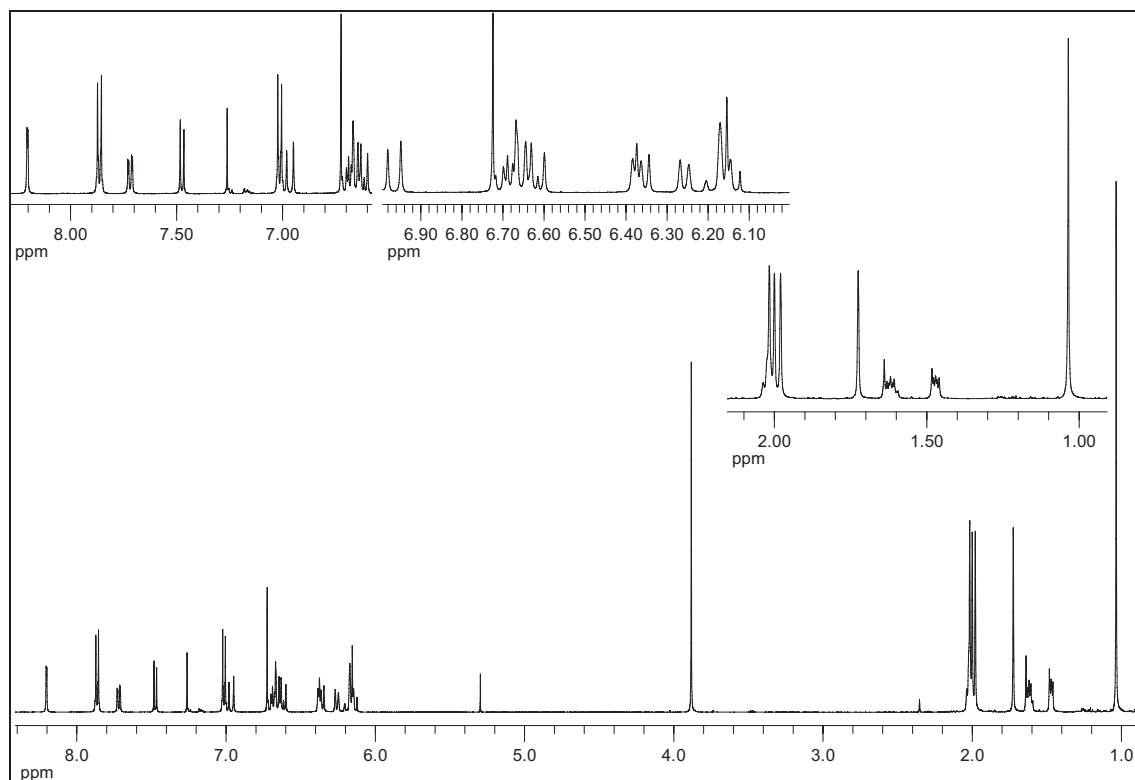
Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt über säulenchromatographische Reinigung, mit einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan und Ether (20:1).

Ausbeute: 395 mg, (0.661 mmol) **60**, $C_{42}H_{46}O_3$, $M = 598.8$, 23 % (der Theorie)

Zers.-P.: 208 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 250 °C/Peaks > 15 %):

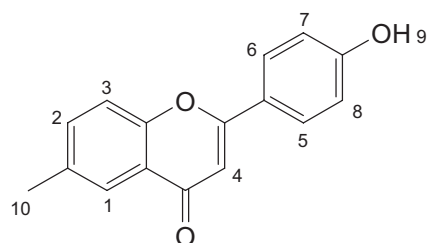
m/z [%]: 598.4 (17.6) [M^+], 159.0 (44.9), 133.0 (30.6), 119.1 (27.6), 107.0 (16.7), 105.0 (39.3), 95.1 (17.2), 93.0 (15.7), 92.0 (64.3), 91.1 (100), 69.0 (38.1), 64.9 (17.3), 55.0 (26.0), 43.0 (16.4), 41.0 (24.3)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.20	d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz	1	-H (arom.)
7.86	m	2	-H (arom.) [AB] ₂
7.72	dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz	1	-H (arom.)
7.47	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz	4	-H (arom.)
7.01	m	2	-H (arom.) [AB] ₂
6.95 - 6.10	m	11	-H (Polyen)
6.72	s	1	-H (H3)
3.88	s	3	O-CH ₃
2.03	m	5	-CH ₂ - -CH ₃

2.00	s	3	-CH ₃
1.98	s	3	-CH ₃
1.72	s	3	-CH ₃
1.61	m	2	-CH ₂ -
1.47	m	2	-CH ₂ -
1.03	s	6	-CH ₃

5.4. Darstellung der Hydroxy-Flavone



Versuch 22: 4'-Hydroxy-6-methylflavon **61**

In einem 100 ml Kolben werden 5.3 g (0.020 mol) 4'-Methoxy-6-methylflavon **49** in 25 ml Dichlormethan (p. a.) unter Eiskühlung gelöst. Über ein Septum werden nun 40 ml (0.040 mol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan innerhalb von 10-15 min zugegeben. Man lässt noch weitere 15 min auf dem Eisbad und danach 72 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung gibt man auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan oder Essigsäureethylester bis die wässrige Phase farblos ist. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60/Dichlormethan und anschließende Umkristallisation aus Ethanol.

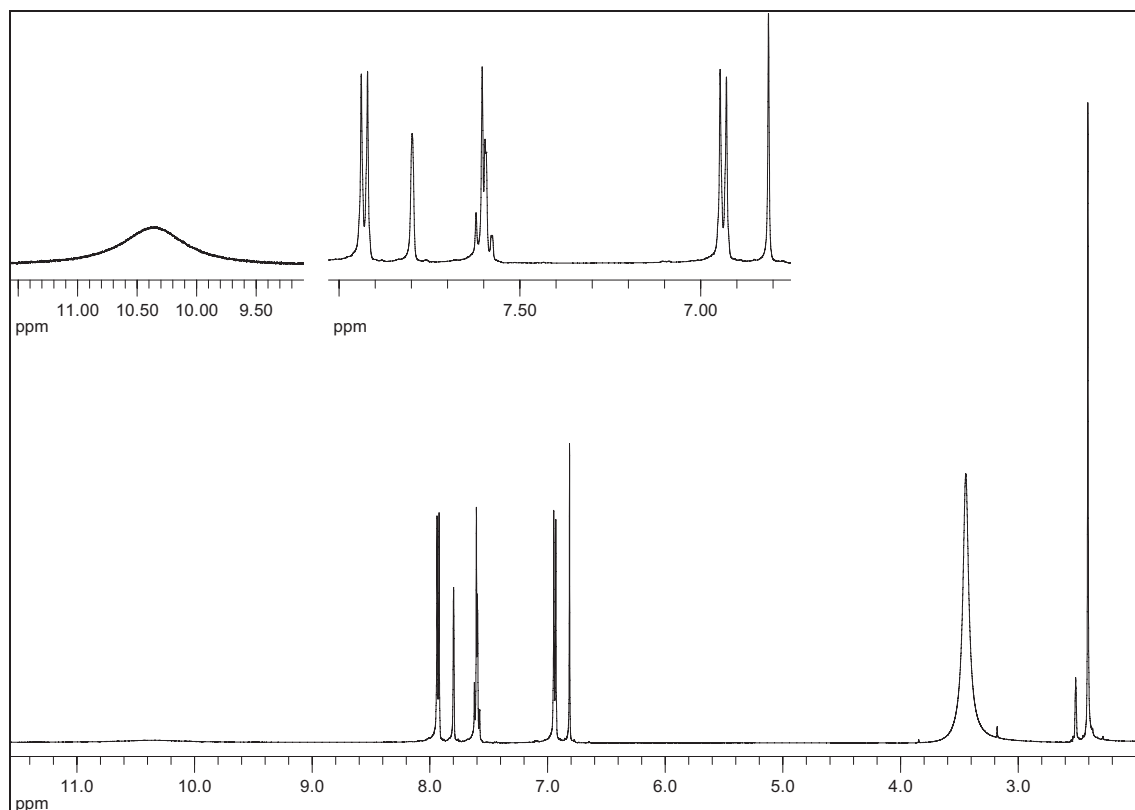
Ausbeute: 2.4 g, (0.011 mol) **61**, C₁₆H₁₂O₃, M = 252.3, 48 % (der Theorie)

Smp.: 188 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 100 °C/Peaks > 10 %):

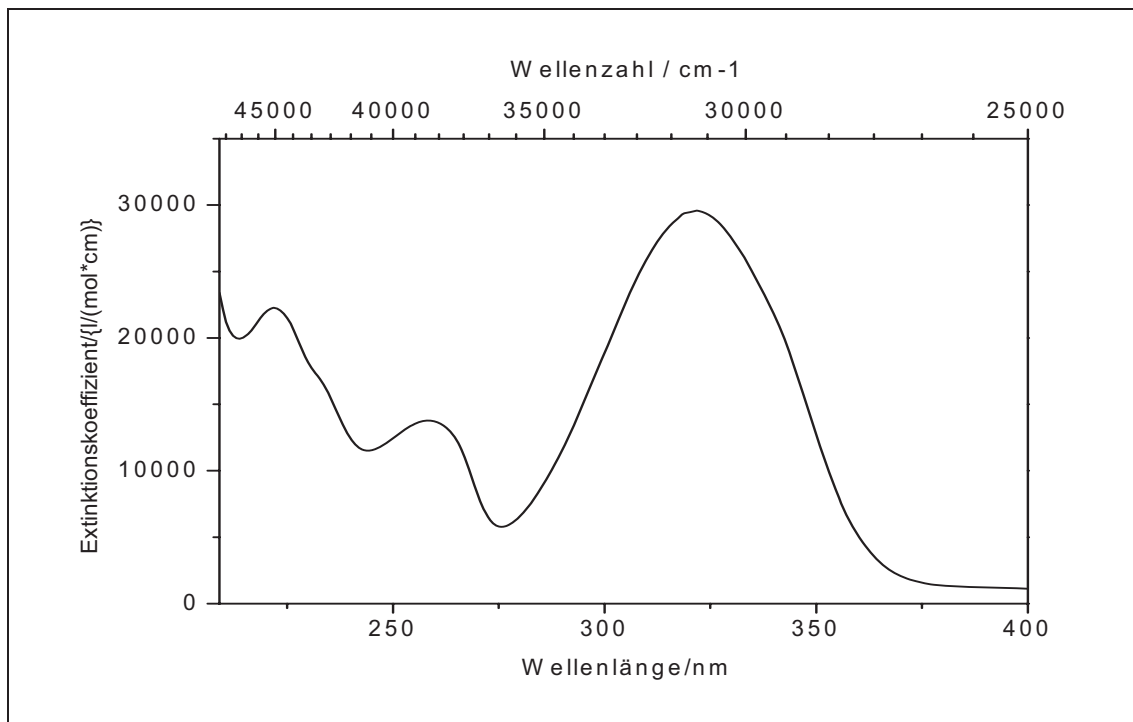
m/z [%]: 253.2 (19.3) [$M^+ + 1$], 252.2 (100) [M^+], 224.2 (13.4), 135.2 (26.8),
134.2 (63.9), 106.3 (11.3), 105.3 (10.4), 78.3 (13.8), 77.3 (10.4)

^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6)



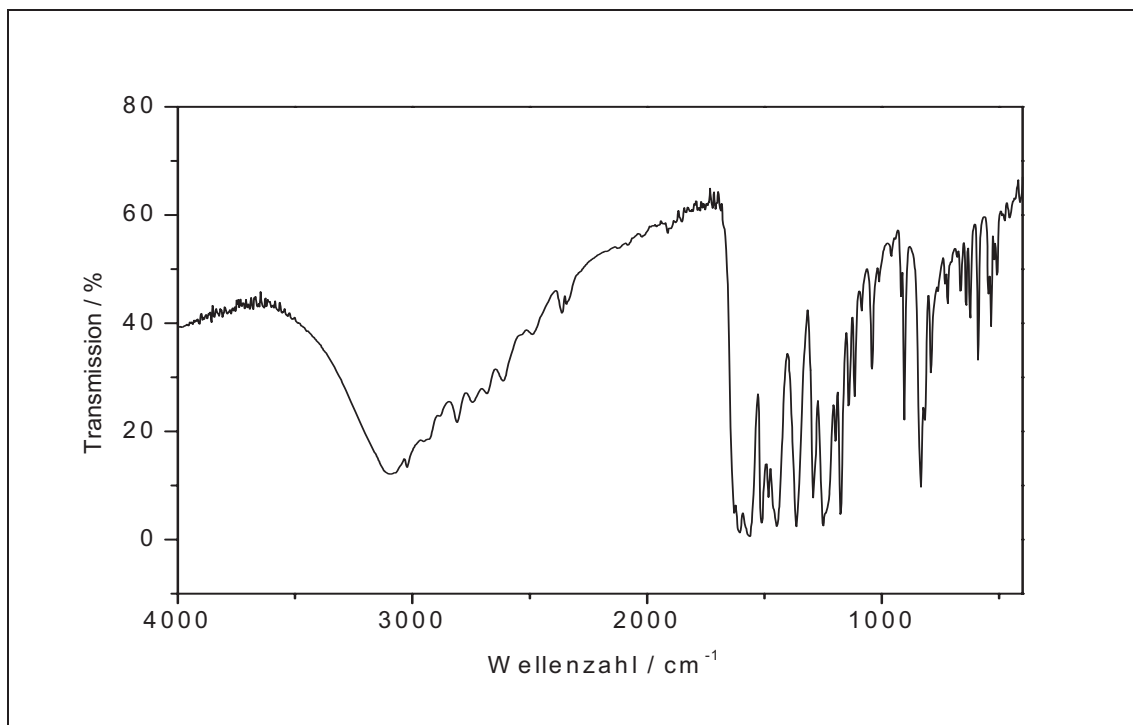
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
10.41	s (breit)	1	-OH (9)
7.93	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.80	s	1	-H (1)
7.63 - 7.57	m	2	-H (2,3)
6.94	m	2	-H (7,8) [AB] ₂
6.81	s	1	-H (4)
2.41	s	3	-CH ₃ (10)

UV-Vis (Methanol)

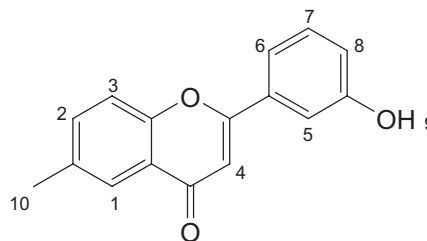


$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 321.8 (29576 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 258.6 (13777 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

IR-Spektrum (KBr)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3096	OH - Valenzschwingung
3019	CH-Aryl - Valenzschwingung
1636, 1562	C=O, C=C Valenzschwingung
1364	CH ₃ - Deformationsschwingung
1250	(C-O-C) - Valenzschwingung
833, 904	C-H – out of plane Deformationsschwingung



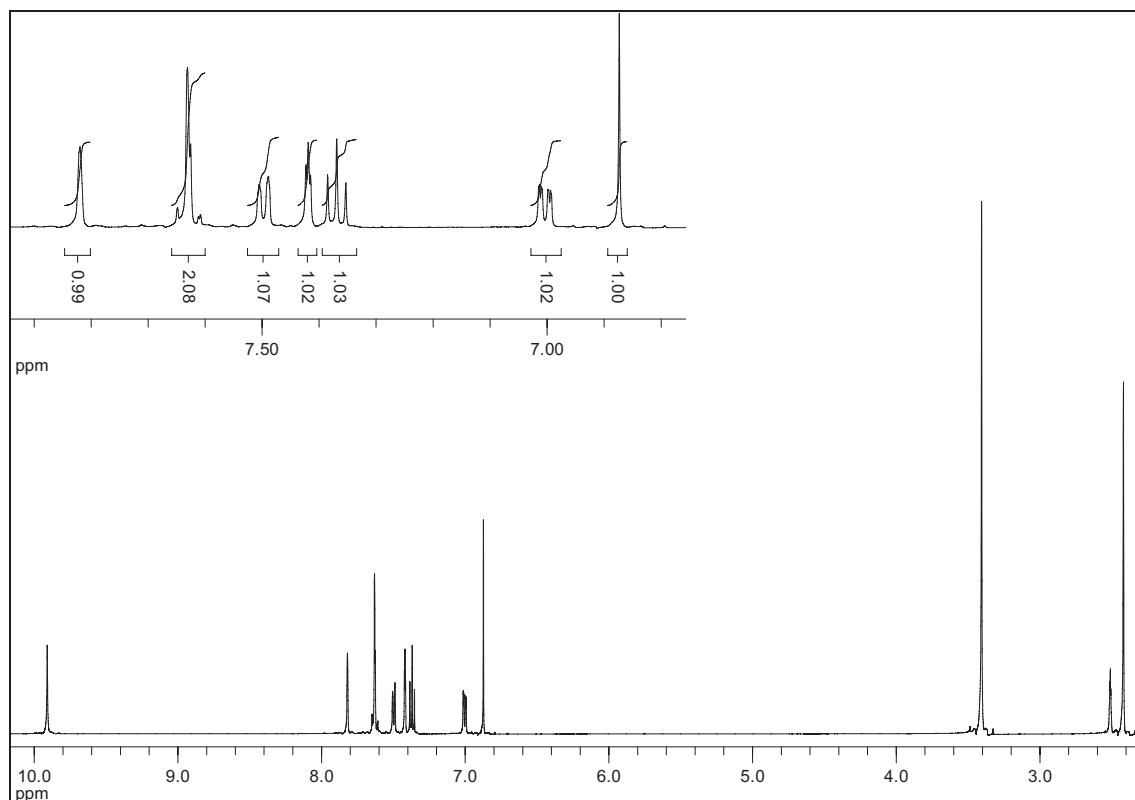
Versuch 23: 3'-Hydroxy-6-methylflavon **62**

In einem 100 ml Kolben werden 5.3 g (0.020 mol) 3'-Methoxy-6-methylflavon **50** in 25 ml Dichlormethan (p. a.) unter Eiskühlung gelöst. Über ein Septum werden nun 40 ml (0.040 mol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan innerhalb von 10 - 15 min zugegeben. Man lässt noch weitere 15 min auf dem Eisbad und danach 72 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung gibt man auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan oder Essigsäureethylester bis die wässrige Phase farblos ist. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60/ Dichlormethan und anschließende Umkristallisation aus Ethanol.

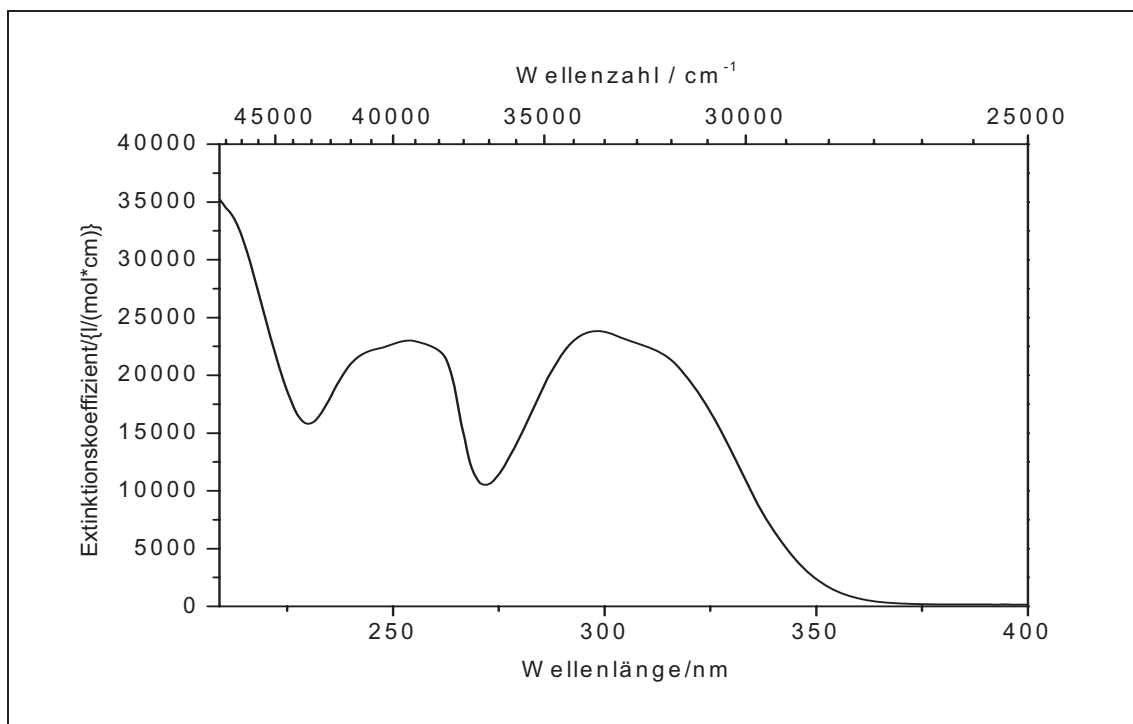
Ausbeute: 2.68 g, (0.011 mol) **62**, C₁₆H₁₂O₃, M = 252.3, 53 % (der Theorie)

Smp.: 196 °C / Lit.^[88] 196 - 198 °C

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆)

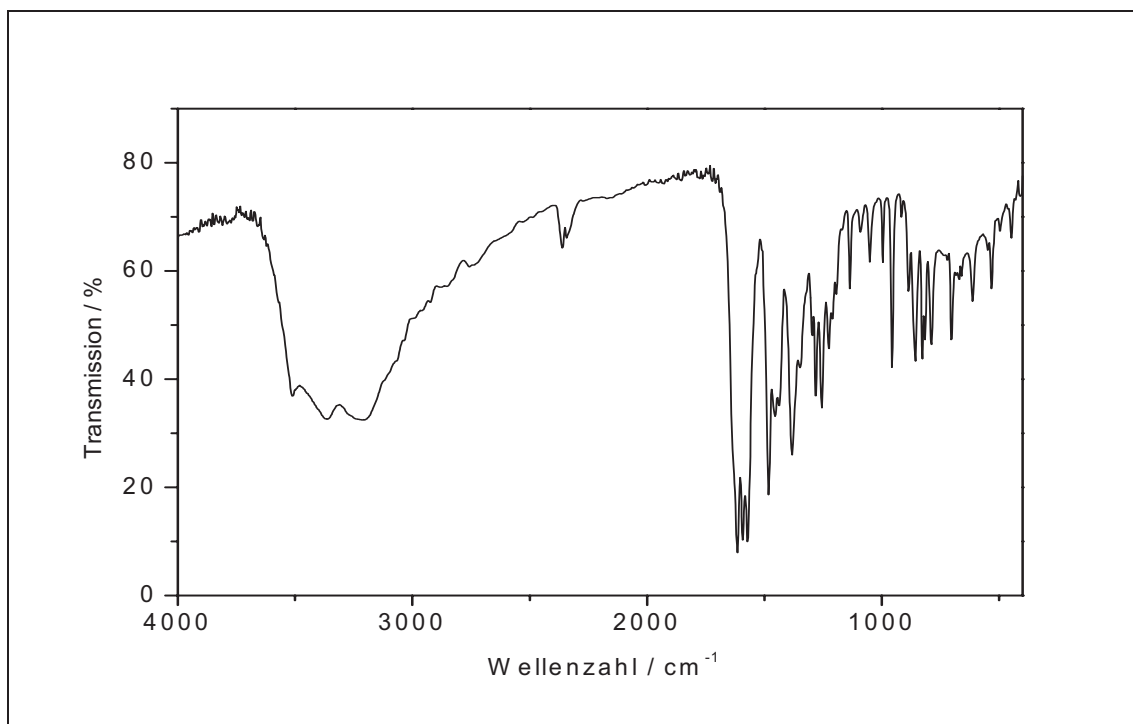
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
9.90	s	1	-OH (9)
7.82	s	1	-H (5)
7.62	m	2	-H (1,6)
7.50	d, $^3J_{HH} = 8.3$ Hz	1	-H (3)
7.42	m	1	-H (2)
7.37	t, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz	1	-H (8)
7.00	dd, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz $^4J_{HH} = 1.8$ Hz	1	-H (7)
6.87	s	1	-H (4)
2.42	s	3	-CH ₃ (10)

UV (Methanol)

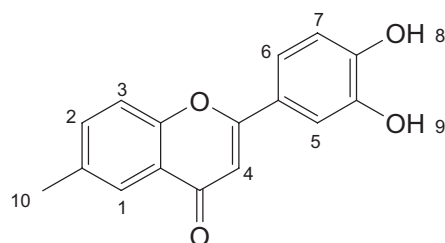


$\lambda_{\max} (\epsilon) = 298.6 (23824 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 253.8 (23006 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

IR



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3214	OH - Valenzschwingung
1615, 1592	C=O, C=C Valenzschwingung
1382	CH ₃ - Deformationsschwingung
1256	(C-O-C) - Valenzschwingung
815, 886	C-H – out of plane Deformationsschwingung

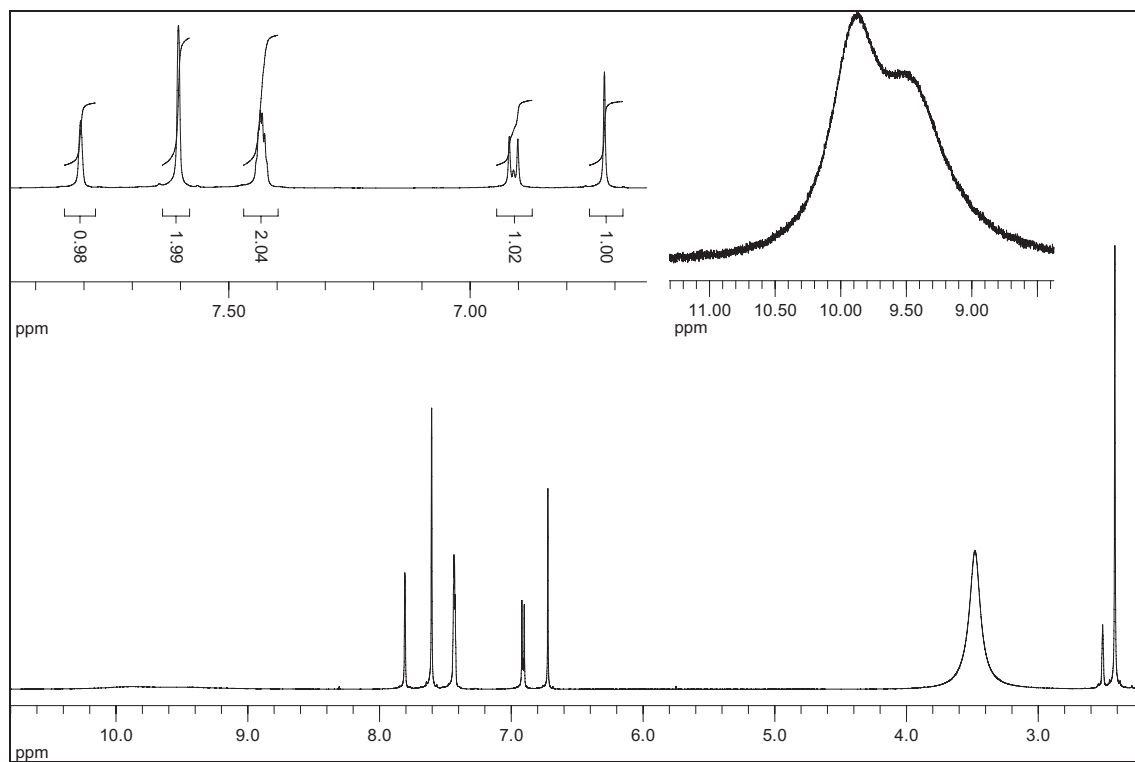


Versuch 24: 3',4'-Dihydroxy-6-methylflavon **63**

In einem 100 ml Kolben werden 5.9 g (0.020 mol) 3',4'-Dimethoxy-6-methylflavon **51** in 25 ml Dichlormethan (p. a.) unter Eiskühlung gelöst. Über ein Septum werden nun 60 ml (0.060 mol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan innerhalb von 10-15 min zugegeben. Man lässt noch weitere 15 min auf dem Eisbad und danach 72 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung gibt man auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan oder Essigsäureethylester bis die wässrige Phase farblos ist. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60/Dichlormethan und anschließende Umkristallisation aus Ethanol.

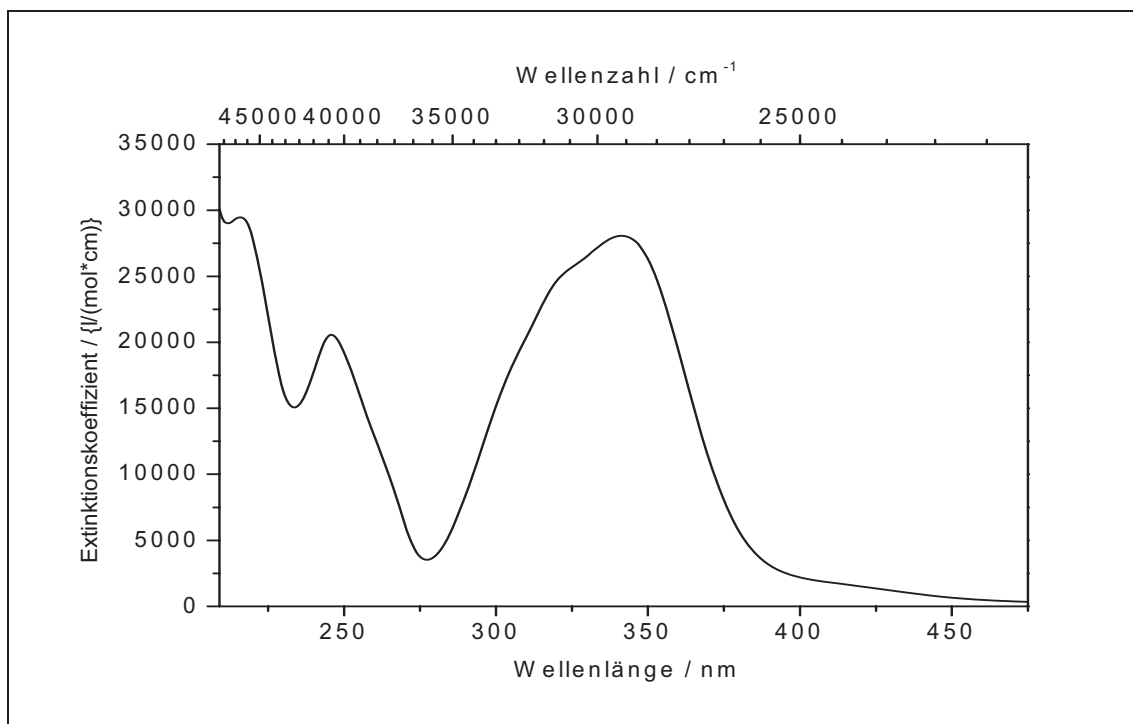
Ausbeute: 2.21 g, (0.008 mol) **63**, C₁₆H₁₂O₄, M = 268.3, 41 % (der Theorie)

Smp.: 203 °C

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆)

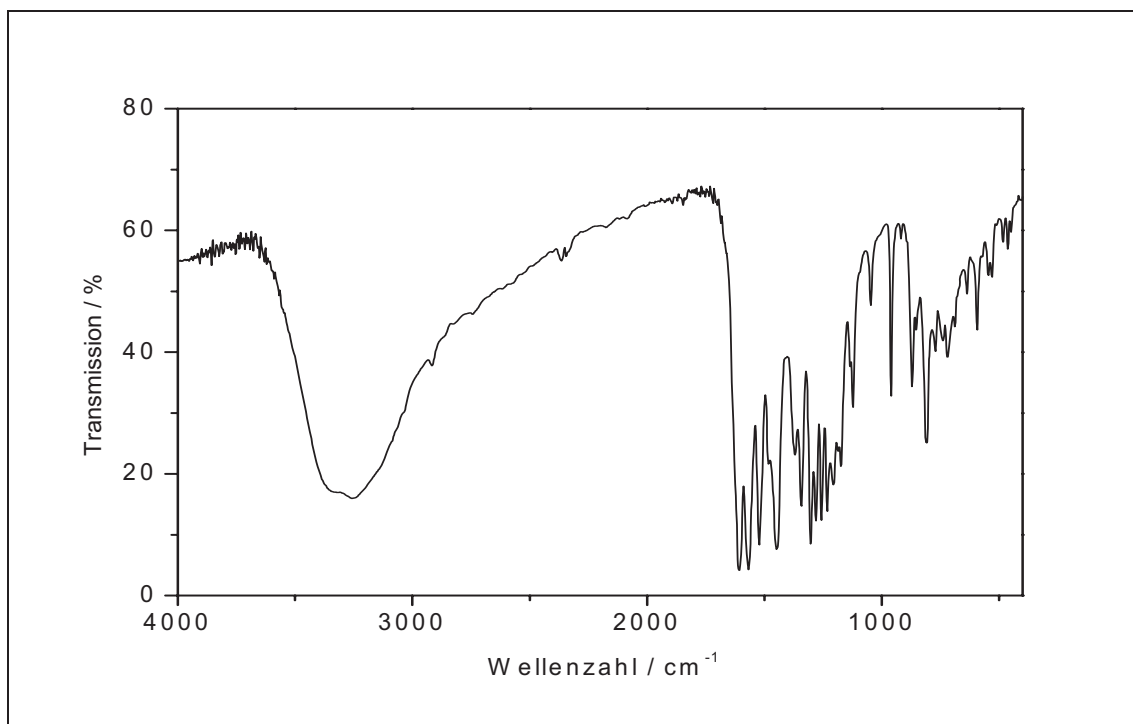
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
9.89	2 s (breit)	2	-OH (8,9)
7.81	s	1	-H (5)
7.60	s	2	-H (1,6)
7.43	m	2	-H (2,3)
6.91	m	1	-H (7)
6.72	s	1	-H (4)
2.42	s	3	-CH ₃ (10)

UV-Vis (Methanol)



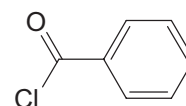
$\lambda_{\max} (\epsilon) = 341.0 (28064 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 245.8 (20583 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

IR (KBr-Pressling)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3257	OH - Valenzschwingung
1607, 1568	C=O, C=C Valenzschwingung
1379	CH ₃ - Deformationsschwingung
1257	(C-O-C) - Valenzschwingung
807, 871	C-H – out of plane Deformationsschwingung

5.5. Darstellung der Benzoyl-Flavone

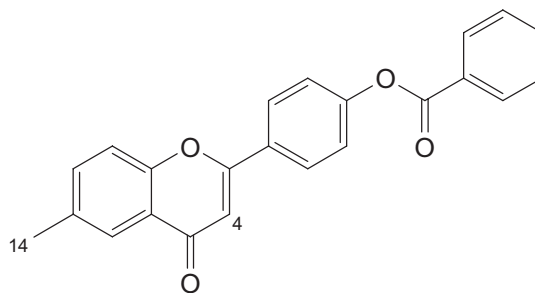


Versuch 25: Benzoesäurechlorid **65**

In einem 250 ml Rundkolben werden 30.5 g (0.252 mol) Benzoesäure **64** mit 44.6 g (0.381 mol) Thionylchlorid versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird solange unter Rückfluss gekocht, bis die Gasentwicklung beendet ist. (ca. 3 h)
Man destilliert das überflüssige Thionylchlorid ab und unterzieht den Rückstand einer Vakuumdestillation.

Ausbeute: 30.9 g (0.221 mol) **65**, C₇H₅ClO, M = 140.6, 88 % (der Theorie)

Sdp.: 77 °C (18 mm/Hg) (Lit.^[74] 67-68 °C / 7.5 Torr)



Versuch 26: 4'-Benzoyloxy-6-methylflavon **66**

In einem 100 ml Rundkolben werden 25.2 g (0.100 mol) 4'-Hydroxy-6-methylflavon **61** mit 18.3g (0.131 mol) Benzoesäurechlorid **65** in 50 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen weiße Kristalle aus.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 600 ml 3%ige Salzsäure und 200 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 20 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus Methanol um.

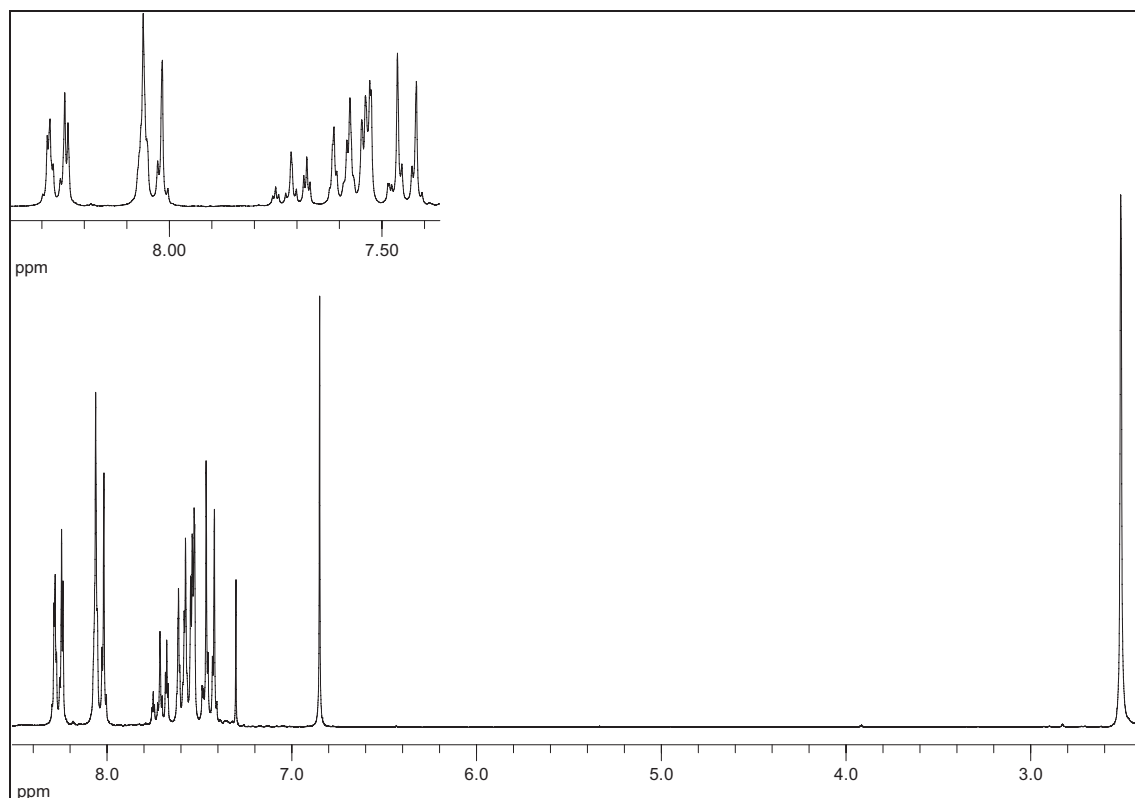
Ausbeute: 32.4 g, (0.091 mol) **66**, $C_{23}H_{16}O_4$, $M = 356.1$, 91 % (der Theorie)

Smp.: 177 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 140 °C/Peaks > 10 %):

m/z [%]: 356.0 (10.9) [M^+], 253.3 (17.6), 252.3 (100), 251.2 (12.5), 224.3 (15.3), 135.2 (26.6), 134.2 (66.5), 106.3 (14.6), 105.3 (74.3), 78.3 (13.1), 77.3 (22.6), (18), 92 (35), 91 (67)

Elementaranalyse:	Ber.	C 77.51	H 4.52
	Gef.	C 77.20	H 4.50

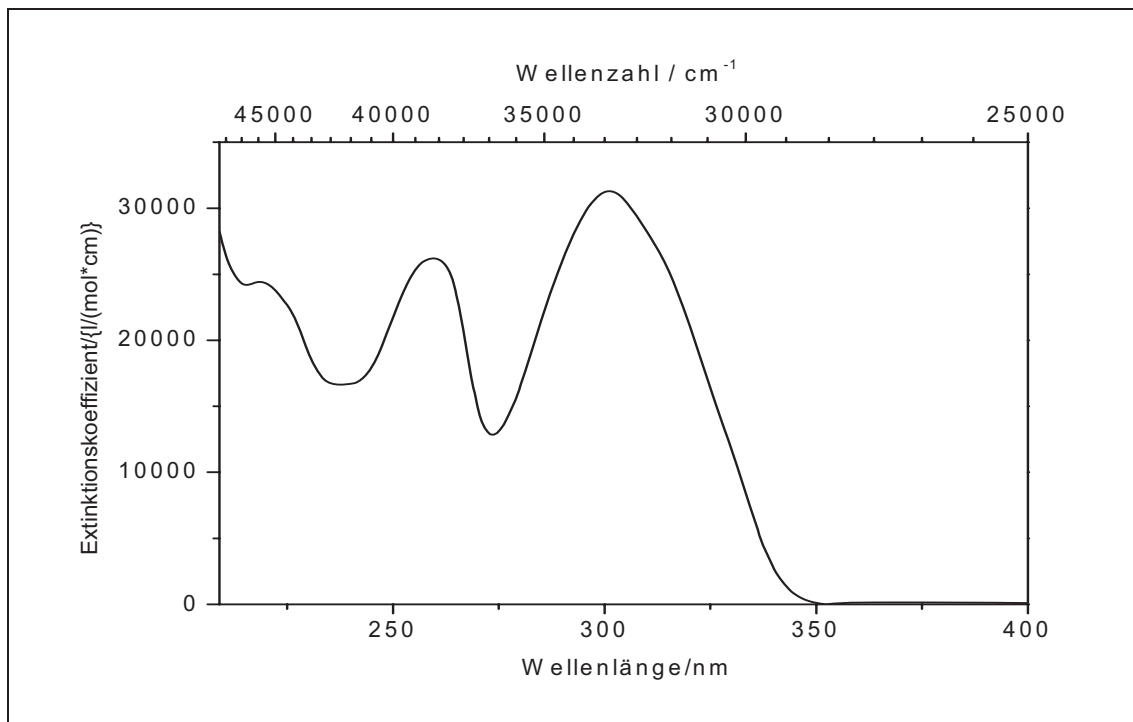
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.23	d	2	-H (arom.)
8.02	s	1	-H (arom.)
8.00	d	2	-H (arom.)
7.67	t	1	-H (arom.)
7.56 – 7.46	m	4	-H (arom.)
7.40	d	2	-H (arom.)
6.81	s	1	-H (4)
2.47	s	3	-CH ₃ (14)

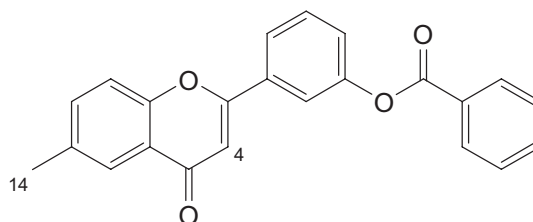
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 178.43, 164.69, 162.42, 154.49, 153.44, 135.27, 135.02, 133.91, 130.24, 129.52, 129.03, 128.67, 127.65, 125.06, 123.55, 122.45, 117.80, 107.42, 20.92

IR (KBr): 1736, 1650, 1262, 1059, 708 cm⁻¹.

UV-Vis (Methanol)



$\lambda_{\max} (\epsilon) = 301.0 (31302 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 259.4 (26203 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

Versuch 27: 3'-Benzoyloxy-6-methylflavon **67**

In einem 100 ml Rundkolben werden 25.2 g (0.100 mol) 3'-Hydroxy-6-methylflavon **62** mit 18.3g (0.131 mol) Benzoessäurechlorid **65** in 50 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei

Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen weiße Kristalle aus.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 600 ml 3%ige Salzsäure und 200 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 20 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus Methanol um.

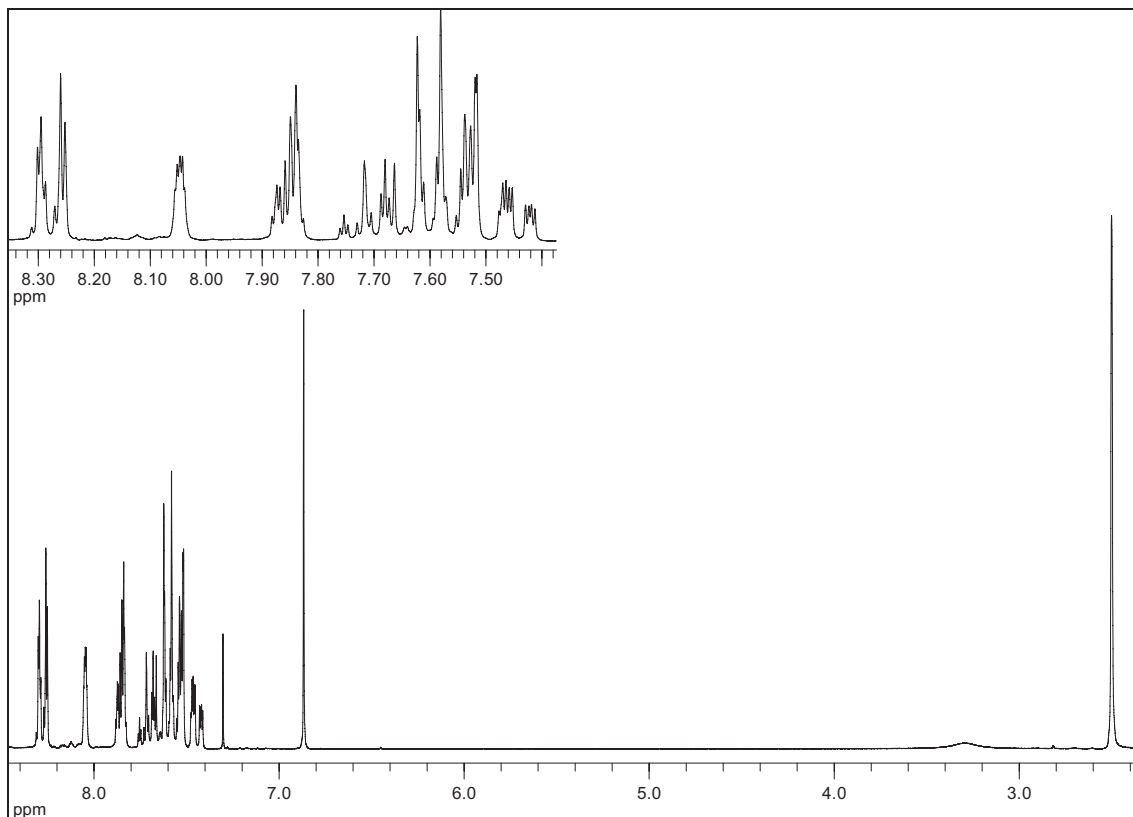
Ausbeute: 27.8 g, (0.078 mol) **67**, $C_{23}H_{16}O_4$, $M = 356.1$, 78 % (der Theorie)

Smp.: 171 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 120 °C/Peaks > 5 %):

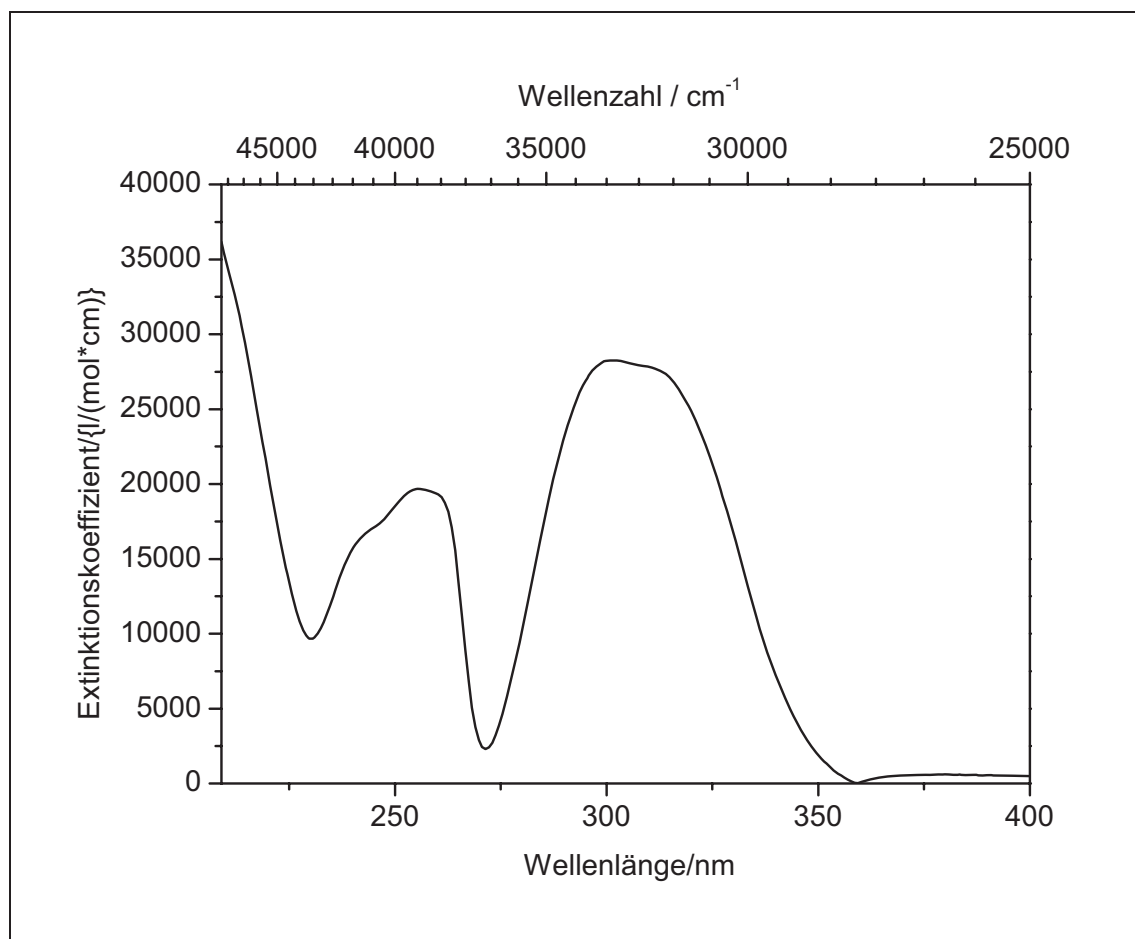
m/z [%]: 355.8 (17.6) [M^+], 106.0 (7.8), 105.0 (100.0), 78.6 (5.7), 76.6 (24.9)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS):

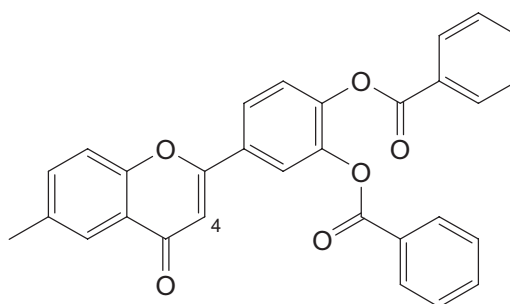


δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.23	m	2	-H (arom.)
8.00	m	1	-H (arom.)
7.86 - 7.34	m	9	-H (arom.)
6.82	s	1	-H (4)
2.46	s	3	-CH ₃ (14)

UV-Vis (Methanol)



$$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 302.6 (28232 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 255.4 (19680 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$$



Versuch 28: 3',4'-Dibenzoyloxy-6-methylflavon **68**

In einem 100 ml Rundkolben werden 25.2 g (0.100 mol) 3,4'-Dihydroxy-6-methylflavon **63** mit 18.3g (0.131 mol) Benzoessäurechlorid **65** in 50 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen weiße Kristalle aus.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 600 ml 3%ige Salzsäure und 200 g Eis. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 20 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus Methanol um.

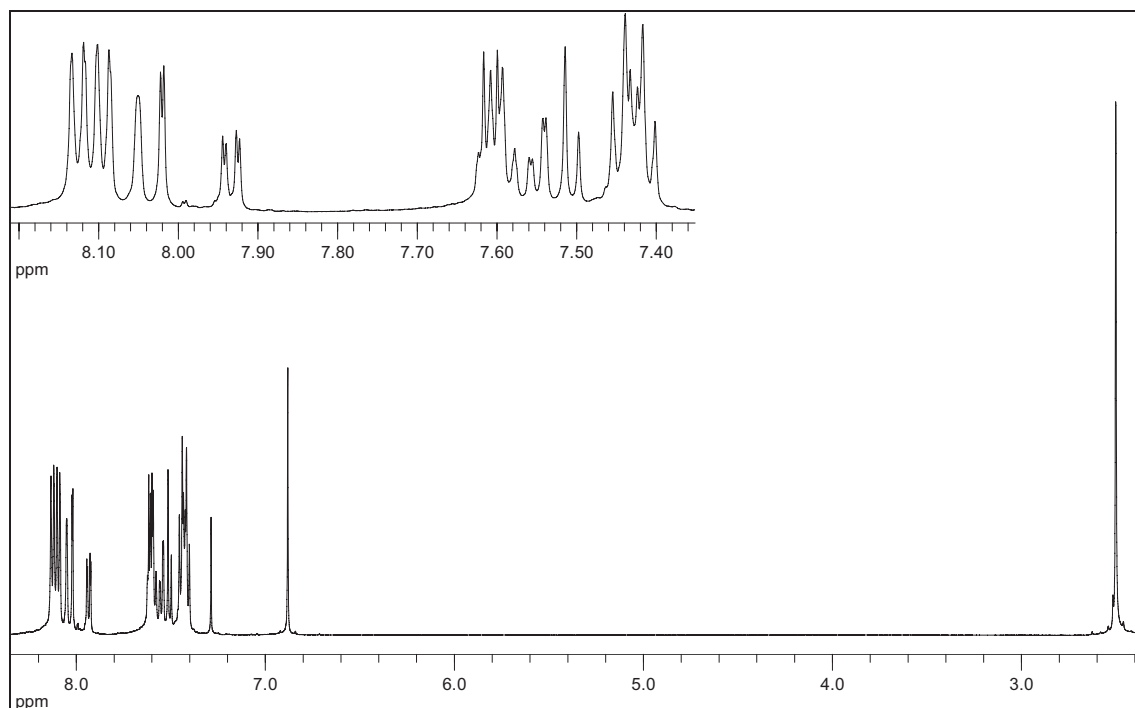
Ausbeute: 40.5 g, (0.085 mol) **68**, $C_{30}H_{20}O_6$, $M = 476.19$, 85 % (der Theorie)

Smp.: 185 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 180 °C/Peaks > 8 %):

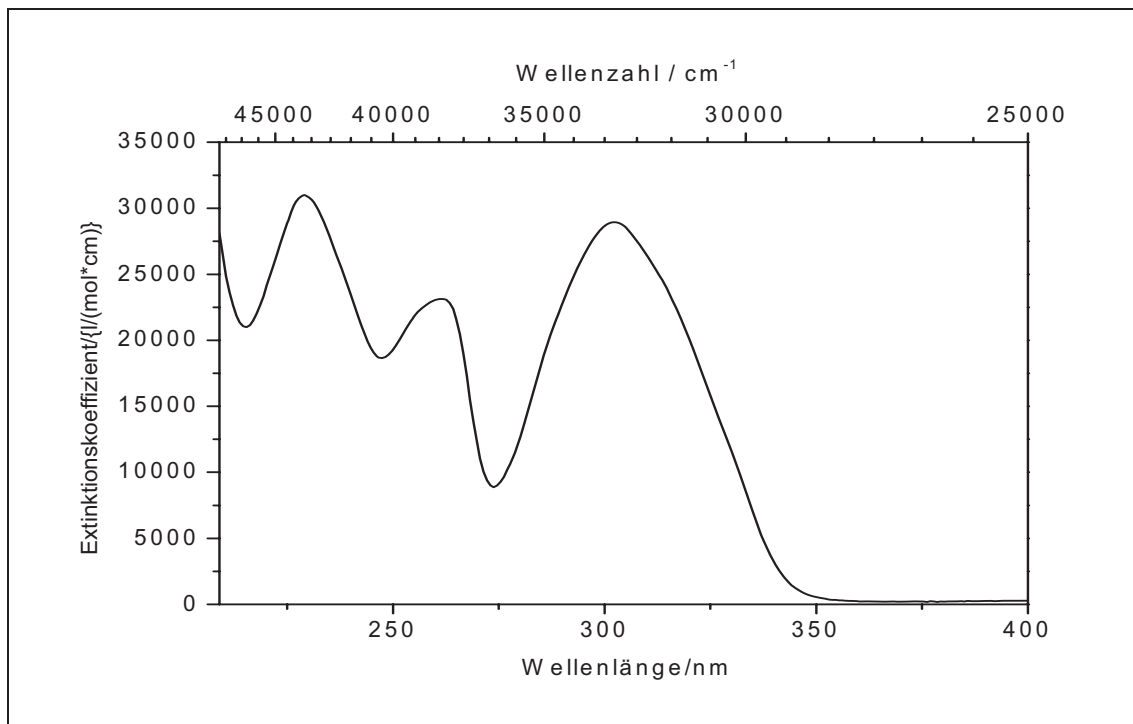
m/z [%]: 476.2 (8.7) [M^+], 149.0 (11.2), 104.9 (100), 79.0 (40.0), 77.0 (22.2), 52.0 (16.8), 51.0 (10.1)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS):



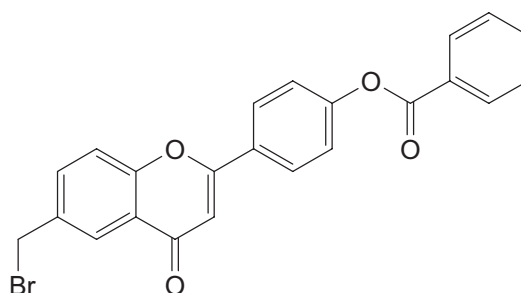
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.08 - 7.91	m	7	-H (arom.)
7.61 - 7.36	m	10	-H (arom.)
6.85	s	1	-H (4)
2.47	s	3	-CH ₃

UV-Vis (Methanol)



$\lambda_{\max} (\epsilon) = 302.6 (28956 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 261.0 (23127 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 229.0 (30993 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

5.6. Darstellung der Benzoyloxy-Flavon-Phosphonate



Versuch 29: 4'-Benzoyloxy-6-bromomethylflavon **69**

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 19.9 g (0.056 mol) 4'-Benzoyloxy-6-methylflavon **66** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30

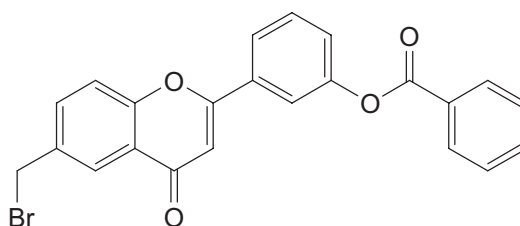
min erwärmt. Dann gibt man 11.1 g (0.063 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) (1.5 bis 2 g) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss bei maximal 100 °C Badtemperatur und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 4'-Benzoyloxy-6-brommethylflavon auskristallisiert.

Ausbeute: 10.5 g, (0.024 mol) **69**, C₂₃H₁₅BrO₄, M = 434.02, 43 % (der Theorie)

Smp.: 135 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 130 °C/Peaks > 4 %):

m/z [%]: 434.7 (4.0) [M⁺], 106.2 (7.3), 105.2 (100), 77.3 (21.4), 51.2 (4.2)

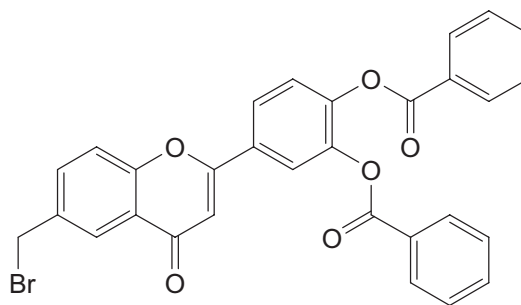


Versuch 30: 3'-Benzoyloxy-6-bromomethylflavon **70**

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 19.9 g (0.056 mol) 3'-Benzoyloxy-6-methylflavon **67** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 11.1 g (0.063 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) (1.5 bis 2 g) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss bei maximal 100 °C Badtemperatur und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 3'-Benzoyloxy-6-bromomethylflavon auskristallisiert.

Ausbeute: 10.8 g, (0.025 mol) **70**, C₂₃H₁₅BrO₄, M = 434.02, 45 % (der Theorie)

Smp.: 127 °C

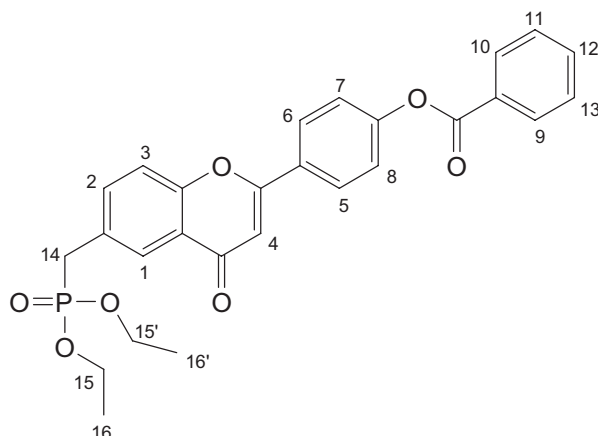


Versuch 31: 3',4'-Dibenzoyloxy-6-bromomethylflavon **71**

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 26.7 g (0.056 mol) 3',4'-Dibenzoyloxy-6-methylflavon **68** in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 11.1 g (0.063 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) (1.5 bis 2 g) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss bei maximal 100 °C Badtemperatur und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 3',4'-Dibenzoyloxy-6-bromomethylflavon auskristallisiert.

Ausbeute: 11.9 g, (0.021 mol) **71**, C₃₀H₁₉BrO₆, M = 555.37, 38 % (der Theorie)

Smp.: 122 °C



Versuch 32: (4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)4H-chromen-6-ylmethyl)phosphon
säurediethylester **72**

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 8.5 g (0.021 mol) 4'-Benzoyloxy-6-brommethylflavon **69** in 4.0 g (0.025 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 7.4 g, (0.015 mol) **72**, C₂₇H₂₅O₇P, M = 492.5, 77 % (der Theorie)

Smp.: 146 °C

Massenspektrum:

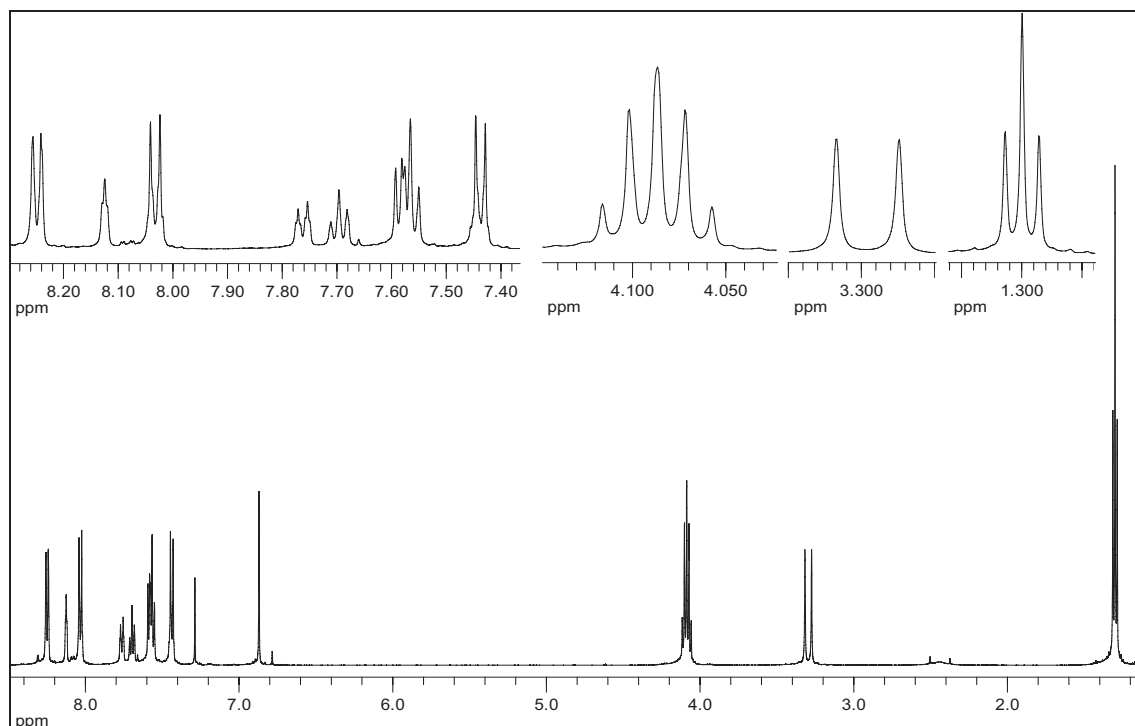
m/z (%): 492 (9.7) [M⁺], 356 (11.9), 104 (100.0), 91 (12.7), 77 (11.0)

Elementaranalyse:	Ber.	C 65.85	H 5.12
	Gef.	C 65.84	H 5.10

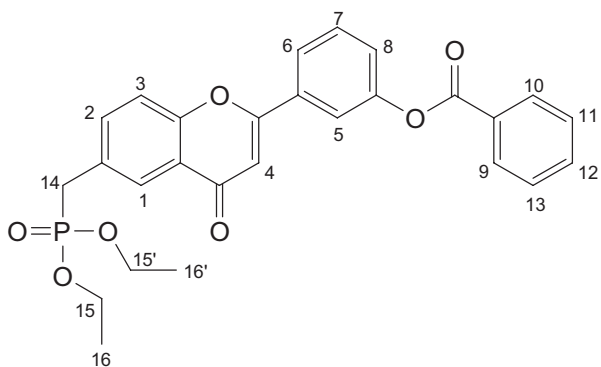
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.96, 164.65, 162.58, 155.20 (d), 153.52, 135.35 (d), 133.91, 130.21, 129.41 (d), 128.97, 128.65, 127.72, 127.67, 126.35, 126.29, 123.72 (d), 122.48, 118.37 (d), 107.53, 62.24 (d, ²J(³¹P-¹³C) = 6.6 Hz), 33.69 (d, ¹J(³¹P-¹³C) = 138.7 Hz), 16.35 (d, ³J(³¹P-¹³C) = 5.7 Hz)

³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ: 26.46 (s)

IR (KBr): 3070, 2985, 1731, 1645, 1451, 1268, 1262, 1062, 1025, 711 cm⁻¹.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.22	d, ³ J _{HH} = 7.3 Hz	2	-H (9,10)
8.10	m	1	-H (1)
8.05 – 7.96	m	2	-H (5,6) [AB] ₂
7.74 – 7.70	m	1	-H (2)
7.67	m	1	-H (3)
7.56 – 7.50	m	3	-H (11,12,13)
7.41	m	2	-H (7,8) [AB] ₂
6.84	s	1	-H (4)
4.06	m, ³ J _{HH} = 7.1 Hz	4	-CH ₂ -O- (15,15')
3.27	d, ² J _{HP} = 21.5 Hz	2	-CH ₂ -P (14)
1.27	t, ³ J _{HH} = 7.1 Hz	6	-CH ₃ (16,16')



Versuch 33: (4-Oxo-2-(3'-benzoyloxyphenyl)4H-chromen-6-ylmethyl)phosphon
säurediethylester **73**

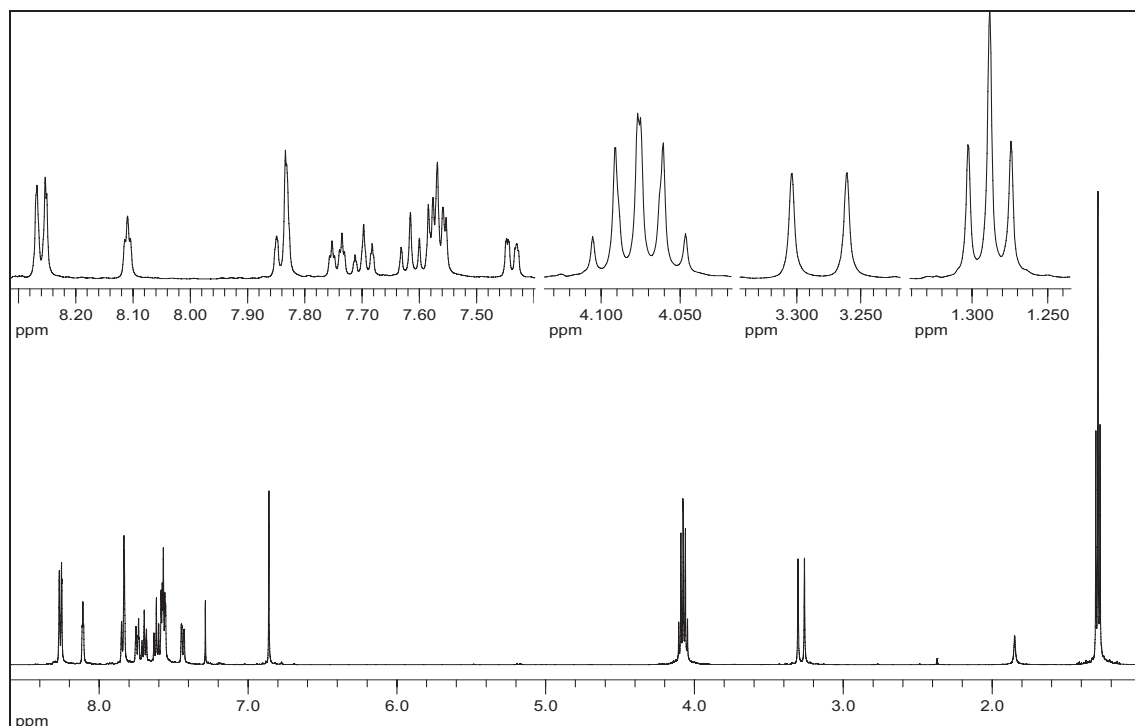
In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 8.5 g (0.021 mol) 3'-Benzoyloxy-6-Bromomethylflavon **70** in 4.0 g (0.025 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 7.4 g, (0.015 mol) **73**, C₂₇H₂₅O₇P, M = 492.5, 77 % (der Theorie)

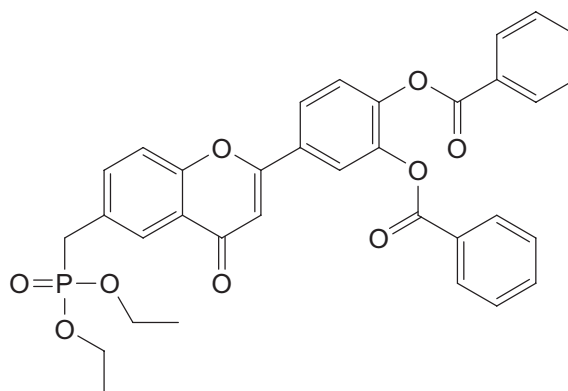
Smp.: 138 °C

³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ: 26.45 (s)



δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.23	d, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz	2	-H (9,10)
8.08	t, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz	1	-H (1)
7.81	m	2	-H (6,8)
7.72	td, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz $^4J_{\text{HP}} = 2.1$ Hz	1	-H (2.)
7.67	t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz	1	-H (3)
7.59	m	1	-H (5)
7.58 - 7.52	m	3	-H (11,12,13)
7.41	m	1	-H (7)
6.83	s	1	-H (4)
4.05	m, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz	4	-CH ₂ -O- (15,15')
3.26	d, $^2J_{\text{HP}} = 21.5$ Hz	2	-CH ₂ -P (14)
1.26	t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz	6	-CH ₃ (16,16')



Versuch 34: (4-Oxo-2-(3',4'-dibenzoyloxy-phenyl)-4H-chromen-6-yl-methyl)-
phosphonsäurediethylester **74**

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 11.1 g (0.021 mol) 3',4'-Dibenzoyloxy-6-Bromomethylflavon **71** in 4.0 g (0.025 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

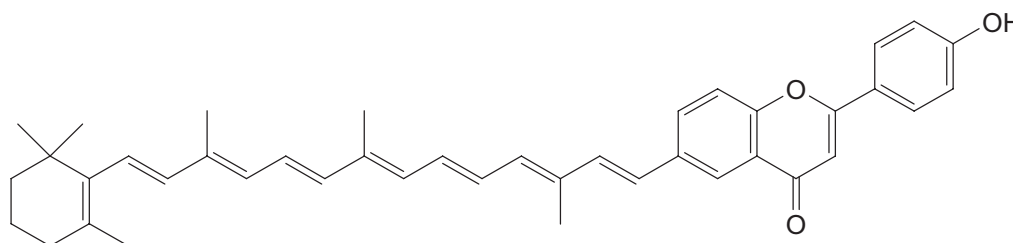
Ausbeute: 9.2 g, (0.015 mol) **74**, C₃₄H₂₉O₉P, M = 612.6, 75 % (der Theorie)

Smp.: 162 °C

³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ: 26.44 (s)

5.7. Kupplung der Benzoyl-Flavon-Phosphonate



Versuch 35: 4'-Hydroxy-6-(3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl)flavon **76**

In einem 100 ml Rundkolben mit Trockenrohr werden 1 g (2.86 mmol) β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59** zusammen mit 1.2 g (2.86 mmol) (4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **72** in 100 ml absolutem Pyridin gelöst. Dann gibt man bei 0 °C portionsweise über 1.5 h 0.7 g (0.013 mol) Natriummethanolat hinzu und rührt noch 72 h, bis die Reaktion abgeschlossen ist.

Anschließend hydrolisiert man und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die Lösung des Rohprodukts in Chloroform wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen orangen Feststoff.

Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt über säulenchromatographische Reinigung, mit einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan und Ether (2:1).

Ausbeute: 0.19 g, (0.32 mmol) **76**, $C_{41}H_{44}O_3$, $M = 584.3$, 11 % (der Theorie)

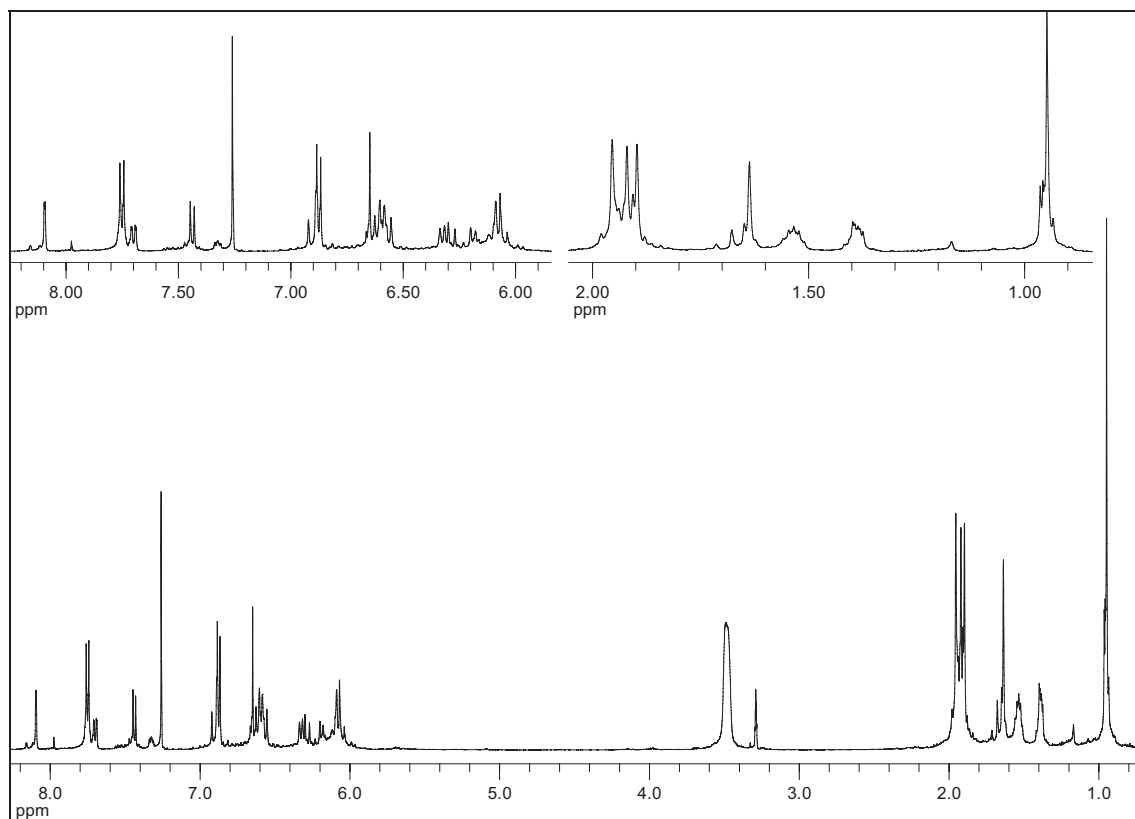
Smp.: 216 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 300 °C/Peaks > 15 %):

m/z [%]: 584.0 (13.8) [M^+], 569.1 (18.0), 328.9 (18.4), 328.0 (26.0), 251.8 (20.9), 209.9 (18.1), 159.0 (60.1), 145.0 (19.1), 133.0 (34.4), 121.0 (15.4), 119.0 (32.1), 115.0 (17.8), 106.9 (19.6), 106.0 (18.3), 105.0 (49.5), 93.0 (18.8), 92.0 (54.0), 91.0 (100), 68.2 (23.7), 38.2 (32.3)

Elementaranalyse:	Ber.	C 84.21	H 7.58
	Gef.	C 84.20	H 7.61

$^1\text{H}_{500}$ -NMR-Spektrum (CDCl_3 /Methanol/TMS):

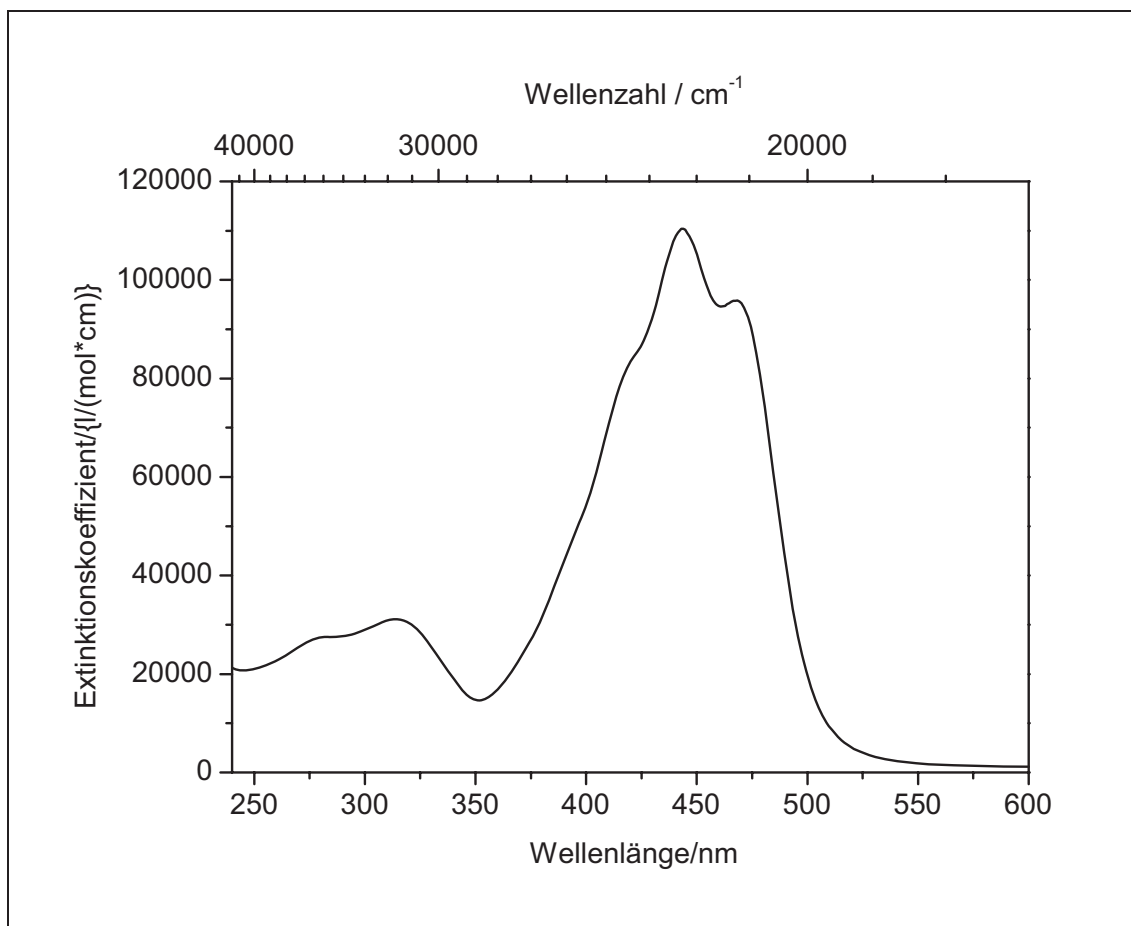


δ = 0.97 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.40-1.42 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ - ring); 1.53-1.58 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ - ring); 1.65 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.91 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.94 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.94-1.96 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 1.97 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 6.05-6.14 (m, 3H, CH - chain); 6.21 (d, 1H, CH-chain); 6.30 (d, 1H, $-\text{CH}$ - chain); 6.34 (d, 1H, $-\text{CH}$ - chain); 6.57-6.65 (m, 4H, $-\text{CH}$ - chain); 6.67 (s, 1H, CO-CH); 6.89 (d, 2H, $-\text{CH}$ - arom.); 6.92 (d, 1H, $-\text{CH}$ - chain); 7.45 (d, 1H, $-\text{CH}$ - arom.); 7.71 (dd, 1H, $-\text{CH}$ - arom.); 7.77 (d, 2H, $-\text{CH}$ - arom.); 8.12 (d, 1H, $-\text{CH}$ - arom.)

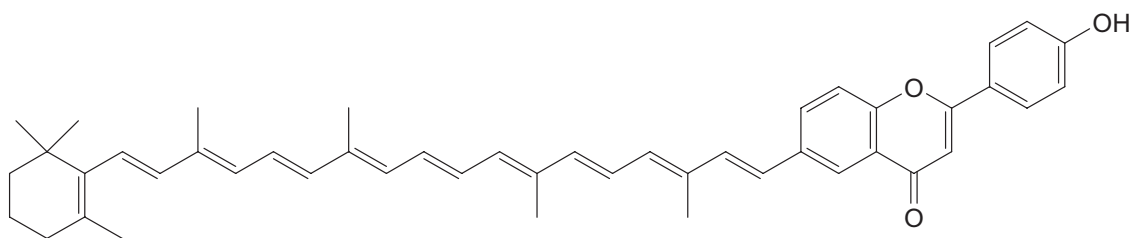
$^{13}\text{C}_{75}$ -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$): δ = 12.58, 12.61, 12.64 ($-\text{CH}_3$, chain); 19.13 ($-\text{CH}_2$, ring); 21.60 ($-\text{CH}_3$, ring); 28.82 ($2^* -\text{CH}_3$, ring); 32.99, 34.15, 39.53 ($-\text{CH}_2$, ring); 105.02 ($-\text{CO}-\text{CH}$); 115.93, 118.29, 125.5, 128.21, 137.01 ($-\text{CH}$, arom); 123.61, 125.29, 126.71, 129.32, 130.64, 130.88, 131.48, 132.04; 135.19, 135.23, ($-\text{CH}$, chain); 122.24, 122.41, 129.47, 133.96, 136.17, 137.05, 137.62, 137.79, 155.22 ($-\text{C}$); 160.68 ($\text{C}-\text{OH}$); 164.30 ($\text{O}-\text{C}-$, aryl); 179.01 ($-\text{C}=\text{O}$).

IR (KBr): 3030, 2920, 1605, 1561, 1445, 1365, 1175, 965 (all trans), 838 cm^{-1}

UV-Vis (Dichlormethan)



$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 443.9 (110410 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$



Versuch 36: 4'-Hydroxy-6-(3,7,12,16-Tetramethyl-18-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)flavon **77**

In einem 100 ml Rundkolben mit Trockenrohr werden 1.2 g (2.86 mmol) β -Apo-8'-Carotinal (C_{30} -Aldehyd) **75** zusammen mit 1.2 g (2.86 mmol) (4-Oxo-2-(4'-benzoyloxyphenyl)*4H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **72** in 100 ml absolutem Pyridin gelöst. Dann gibt man bei 0 °C portionsweise über 1.5 h 0.7 g (0.013 mol) Natriummethanolat hinzu und rührt noch 120 h, bis die Reaktion abgeschlossen ist.

Anschließend hydrolisiert man und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die Lösung des Rohprodukts in Chloroform wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen rot-violetten Feststoff.

Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt über säulenchromatographische Reinigung, mit einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan und Ether (2:1).

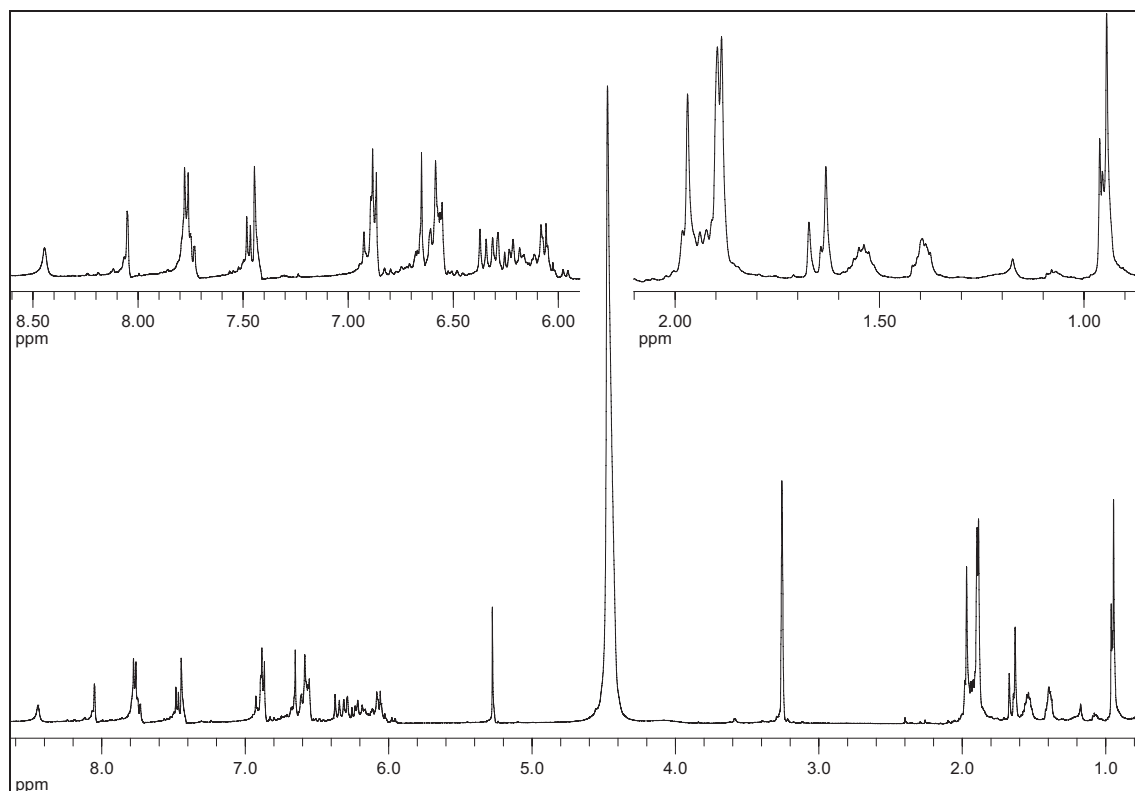
Ausbeute: 0.17 g, (0.271 mmol) **77**, $C_{46}H_{50}O_3$, $M = 650.38$, 9.3 % (der Theorie)

Smp.: 198 °C

Massenspektrum (Low-Res/Centroid/T: 300 °C/Peaks > 5 % /FAB+NBA):

m/z [%]: 650.2 (3.9) [M^+], 329.0 (30.3), 308.0 (24.9), 307.0 (100), 273.0 (8.6), 242.0 (7.9)

Elementaranalyse:	Ber.	C 84.88	H 7.74
	Gef.	C 84.76	H 7.77

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/Methanol-d₄):

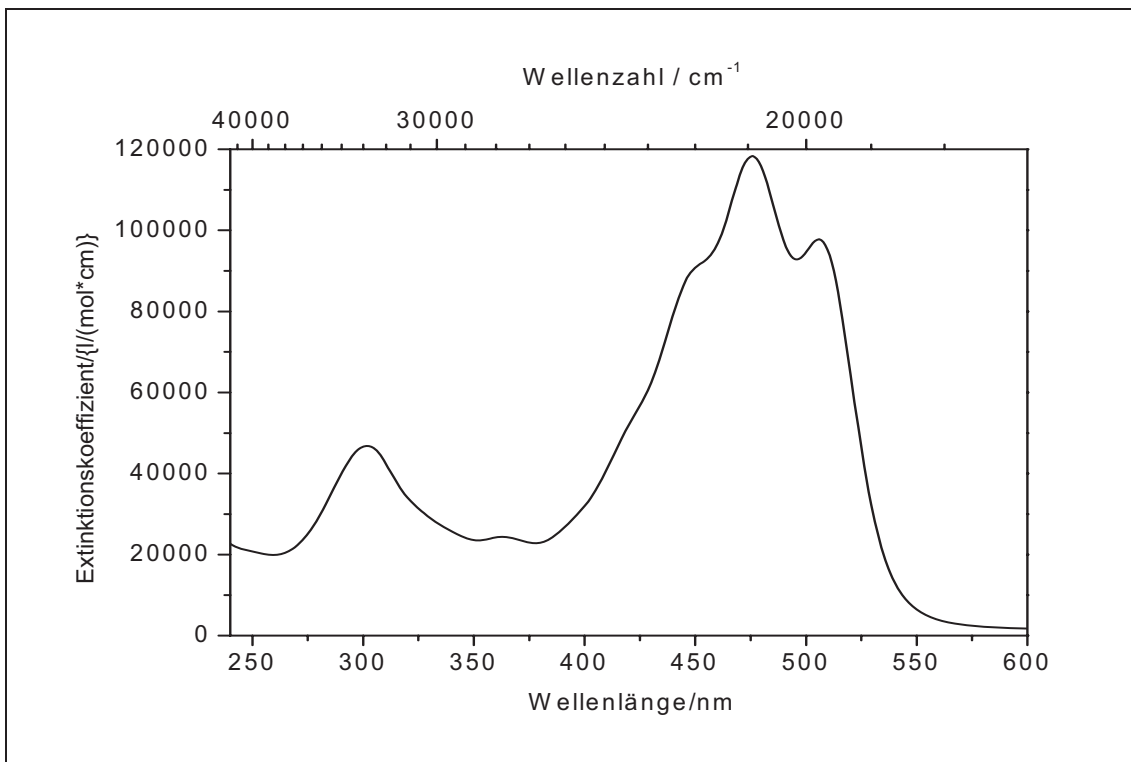
δ = 0.93 (d, 6H, -CH₃); 1.36-1.40 (m, 2H, -CH₂ - ring); 1.50-1.54 (m, 2H, -CH₂ - ring); 1.62-1.66 (m, 3H, -CH₃); 1.87 (s, 3H, -CH₃); 1.88-1.93 (m, 8H, -CH₂, 2* - CH₃), 1.95 (s, 3H, -CH₃); 6.02-6.12 (m, 3H, CH - chain); 6.16 (d, 1H, CH - chain); 6.21 (d, 1H, CH - chain); 6.24-6.29 (d, d, 2H, -CH - chain); 6.35 (d, 1H, -CH - chain); 6.53-6.59 (m, 5H, -CH - chain); 6.62 (s, 1H, CO-CH); 6.85 (d, 2H, -CH - aromatic); 6.88 (d, 1H, -CH - chain); 7.42 (d, 1H, -CH - arom.); 7.68 (dd, 1H, -CH - arom.); 7.72-7.74 (m, 2H, -CH - arom.); 8.06 (d, 1H, -CH - arom.);

¹³C₇₅- NMR (CDCl₃/ MeOD):

δ = 12.46, 12.48, 12.53, 12.58 (-CH₃, chain); 19.03 (-CH₂, ring); 21.47 (-CH₃); 28.75 (2* -CH₃, ring); 32.88, 34.04, 39.44 (-CH₂, ring); 104.80 (-CO-CH); 15.83, 118.20, 125.13, 128.13, 136.97 (-CH, arom.); 123.44, 124.48, 125.06, 126.57, 129.21, 130.42, 130.61, 131.4, 132.16; 133.33, 134.95, 135.26, 135.98, (-CH, chain); 122.07, 122.22, 129.67, 134.07, 134.8, 136.06, 137.54, 137.71, 138.76, 155.11 (-C); 160.68 (C-OH); 164.34 (O-C- aryl); 179.04 (-C=O).

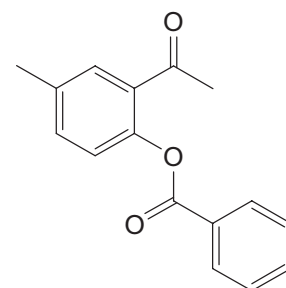
IR (KBr): 3028, 2922, 1605, 1561, 1448, 1365, 1174, 962 (all trans), 838 cm⁻¹

UV-Vis (Dichlormethan)



$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 475.9 (118000 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 305 \text{ nm} (49000 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

5.8. Darstellung von unsubstituierten Flavo-Carotinoiden



Versuch 37: Benzoesäure-2-acetyl-4-methylphenylester **78**

In einem 100 ml Rundkolben werden 5.0 g (0.033 mol) 2-Hydroxy-5-methylacetophenon **26** mit 7.0 g (0.050 mol) Benzoesäurechlorid **65** in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 min bei

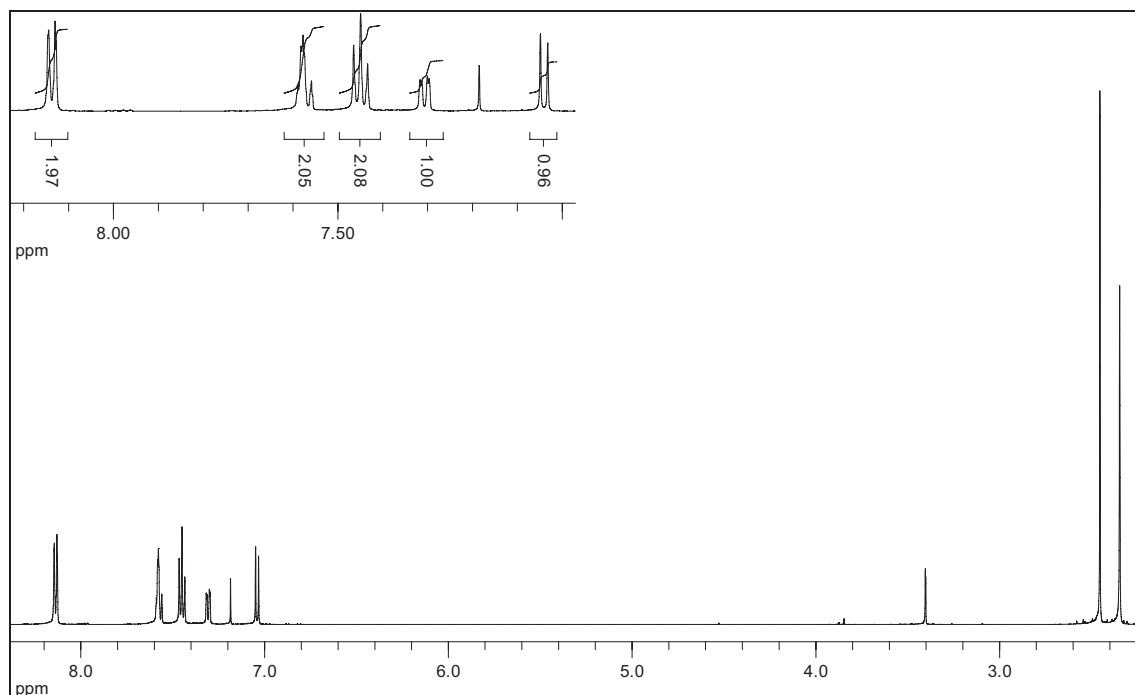
Zimmertemperatur gerührt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell an und es fallen weiße Kristalle aus.

Man gießt das Gemisch unter gutem Rühren auf 200 ml 3%ige Salzsäure und 40 g Eis. Der ausgefallene leicht violette Niederschlag wird abfiltriert und erst mit 5 ml Methanol, dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Man kristallisiert in Methanol um.

Ausbeute: 7.05 g, (0.028 mol) **37**, $C_{16}H_{14}O_3$, $M = 254.3$, 84 % (der Theorie)

Smp.: 64 °C (Lit.^[75] 65 °C)

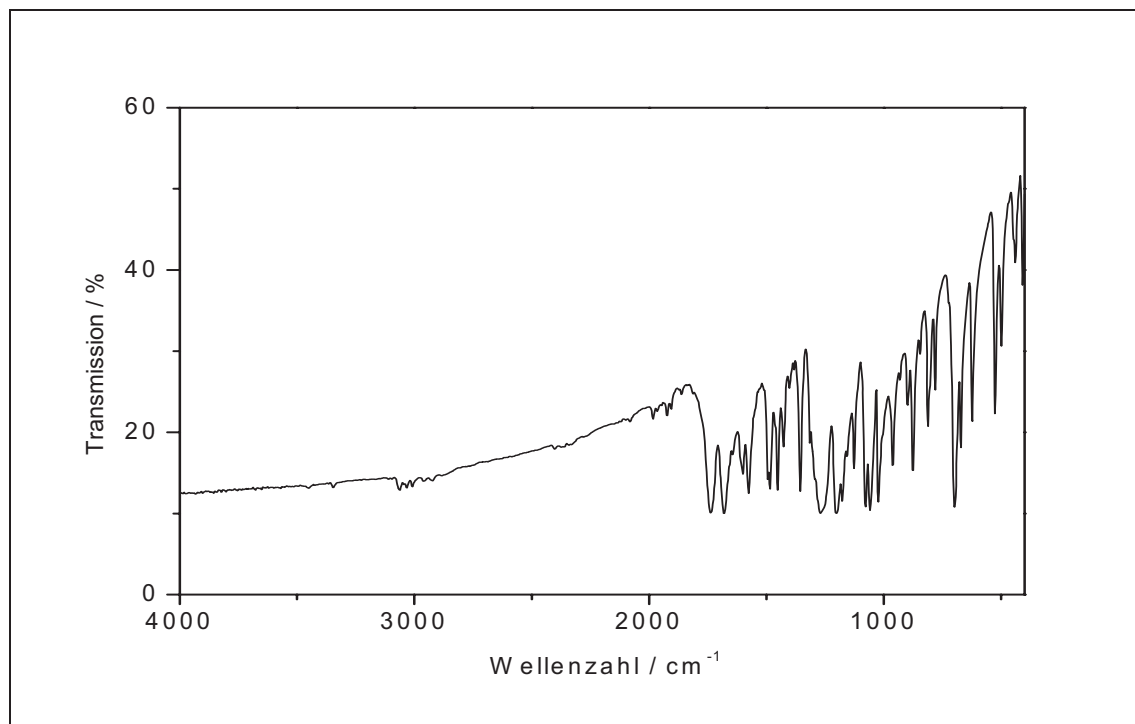
1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS):



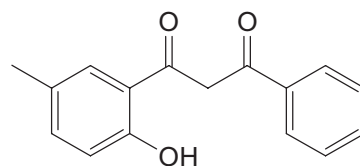
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.21	m	2	-H (arom.)
7.65	m	2	-H (arom.)
7.52	t, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz	2	-H (arom.)
7.38	dd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz $^4J_{HH} = 2.1$ Hz	1	-H (arom.)

7.12	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2 \text{ Hz}$	1	-H (arom.)
2.53	s	3	-CH ₃
2.42	s	3	-CH ₃

IR-Spektrum (KBr)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Zuordnung
3008	CH-Aryl - Valenzschwingung
2922	CH ₃ - Valenzschwingung
1738	Ester- Valenzschwingung
1681, 1600	C=O, C=C Valenzschwingung
1356	CH ₃ - Deformationsschwingung
1270	(C-O-C) - Valenzschwingung
1202	Ester, C=O - Valenzschwingung
845, 876	C-H – out of plane Deformationsschwingung



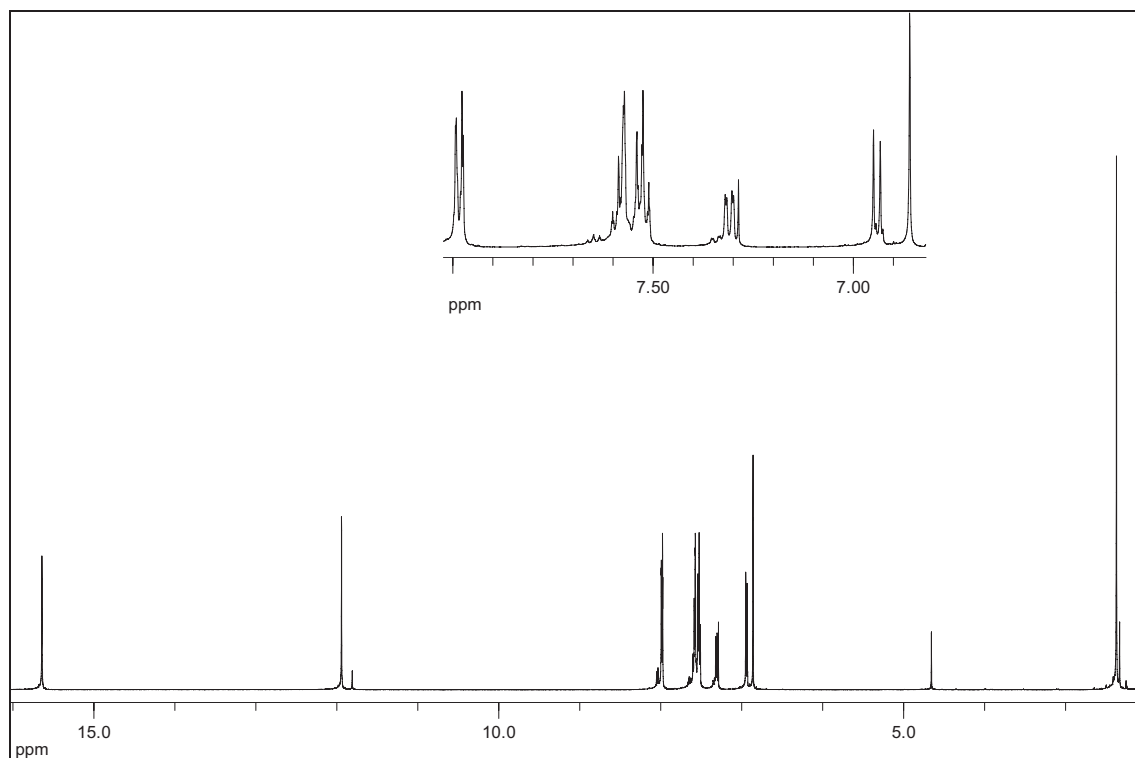
Versuch 38: 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-phenylpropan-1,3-dion **79**

In einem 100 ml Kolben mit Trockenrohr legt man eine Lösung von 6.7 g (0.026 mol) Benzoessäure-2-acetyl-4-methylphenylester **78** in 25 ml absolutem Pyridin vor und erhitzt diese auf 50 °C. Dazu gibt man 2.5 g (0.45 mol) bei 100 °C heiß gepulvertem Kaliumhydroxid und rührt 15 min. Es bildet sich ein gelbbrauner Niederschlag. Das Gemisch wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 40 ml Essigsäure (10%) angesäuert. Es fällt ein gelber Niederschlag aus den man abfiltriert und trocknet.

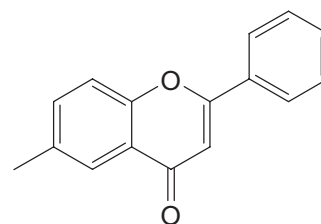
Ausbeute: 5.3 g, (0.021 mol) **79**, C₁₆H₁₄O₃, M = 254.3, 79 % (der Theorie)

Smp.: 91 °C (Lit.^[76] 90 °C)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):



δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
15.61	s	1	-OH (Enol)
11.91	s	1	-OH (phenol.)
7.96	m	2	-H (arom.)
7.52	m	4	-H (arom.)
7.28	dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$ $^4J_{\text{HH}} = 1.9 \text{ Hz}$	1	-H (arom.)
6.91	d, $^3J_{\text{HH}} = 8.5 \text{ Hz}$	1	-H (arom.)
6.83	s	1	-CH (Enol)
2.34	s	3	-CH ₃

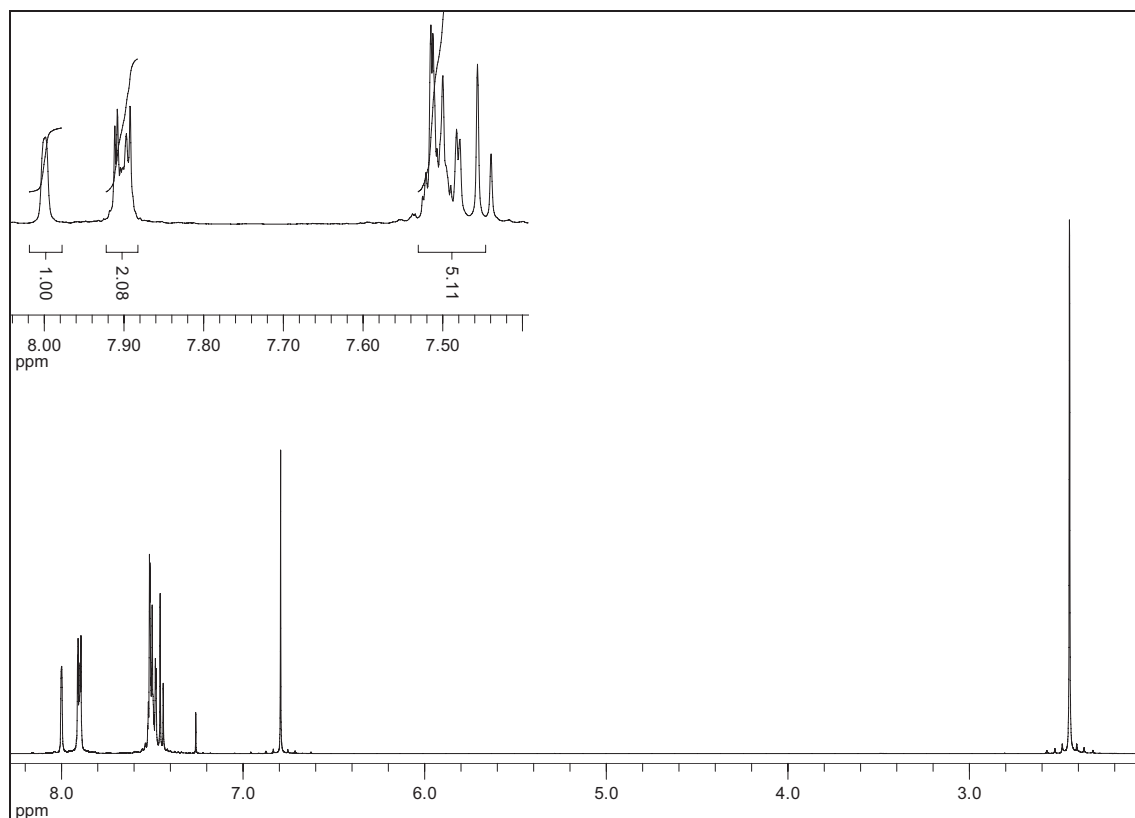


Versuch 39: 6-Methylflavon **80**

In einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 5.2 g (0.020 mol) 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)3-phenylpropan-1,3-dion **79** in 30 ml Eisessig gelöst. Dann gibt man unter Rühren 1.5 ml Schwefelsäure (konz.) hinzu und erhitzt eine Stunde bei 100 °C. Anschließend gießt man die Lösung unter heftigem Rühren auf 200 g Eis. Es bildet sich ein weißgrauer Niederschlag, welcher abfiltriert und mit ungefähr 400 ml Wasser gewaschen wird.

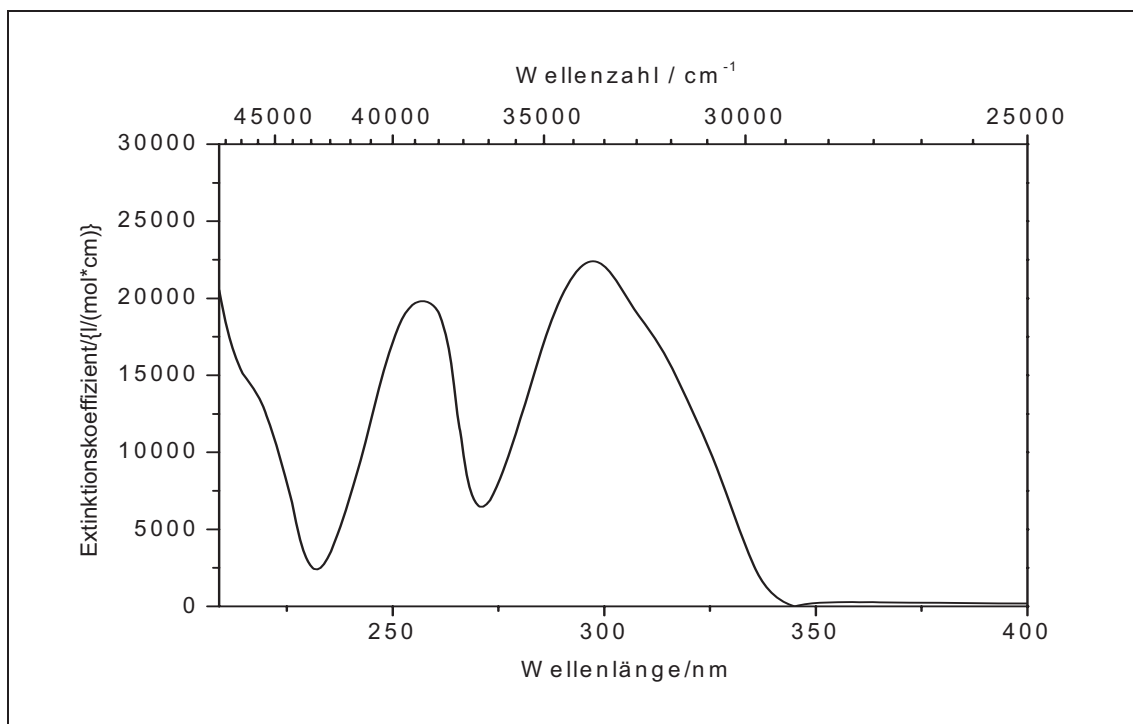
Ausbeute: 4.5 g, (0.019 mol) **80**, C₁₆H₁₂O₂, M = 236.3, 93 % (der Theorie)

Smp.: 122 °C (Lit.^[47] 120 °C)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

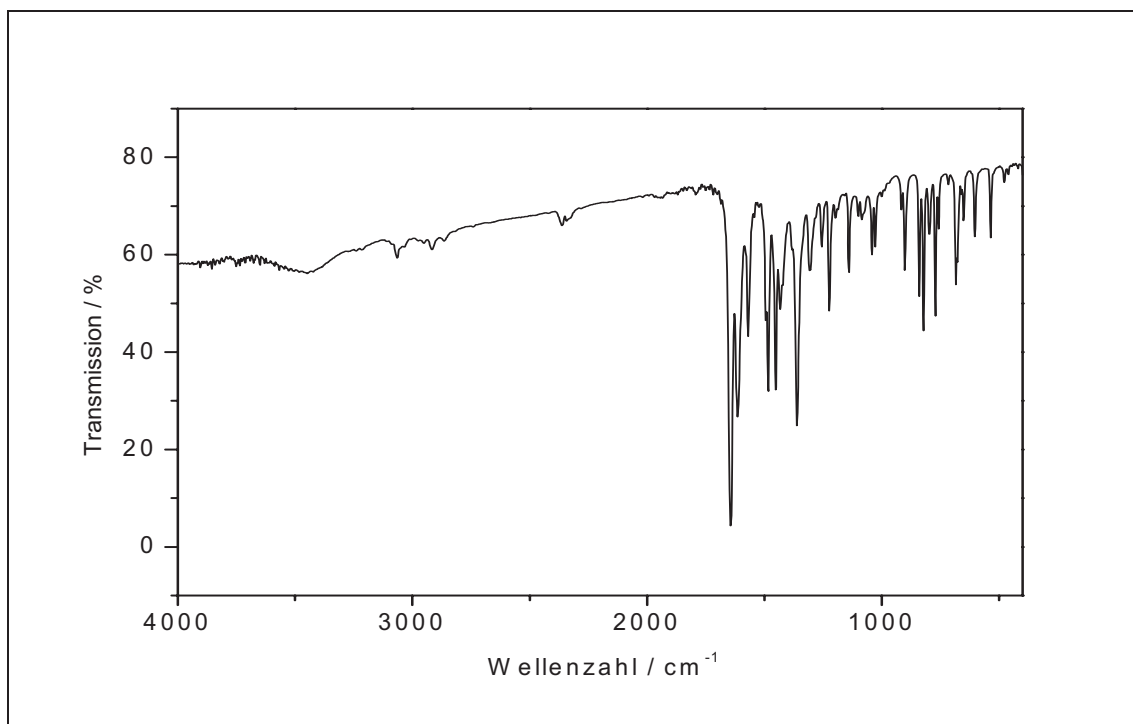
δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.00	d, $^4J_{\text{HH}} = 0.8 \text{ Hz}$	1	-H (arom.)
7.90	m	2	-H (arom.)
7.49	m	5	-H (arom.)
6.79	s	1	-H (H3)
2.45	s	3	-CH ₃

UV-Vis (Methanol)

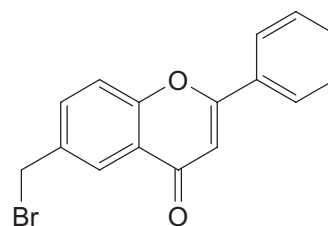


$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 297.8 (22404 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 257.6 (19820 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$

IR-Spektrum (KBr)



Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3017	CH-Aryl - Valenzschwingung
2946	CH_3 - Valenzschwingung
1644, 1615	$\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ Valenzschwingung
1361	CH_3 - Deformationsschwingung
1256	(C-O-C) - Valenzschwingung
822	C-H – out of plane Deformationsschwingung

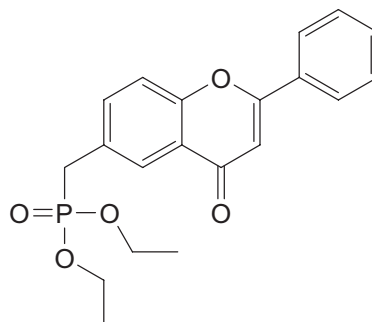


Versuch 40: 6-Bromomethylflavon **81**

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 4.2 g (0.018 mol) 6-Methylflavon **80** in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 3.52 g (0.020 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge (1 g) Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Filtrat wird dann abgekühlt wodurch das 6-Brommethylflavon dann auskristallisiert.

Ausbeute: 3.8 g, (0.012 mol) **81**, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$, $M = 315.2$, 67 % (der Theorie)

Smp.: 128 °C (Lit.^[25] 125 °C)



Versuch 41: (4-Oxo-2-phenyl-4H-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethyl
ester **82**

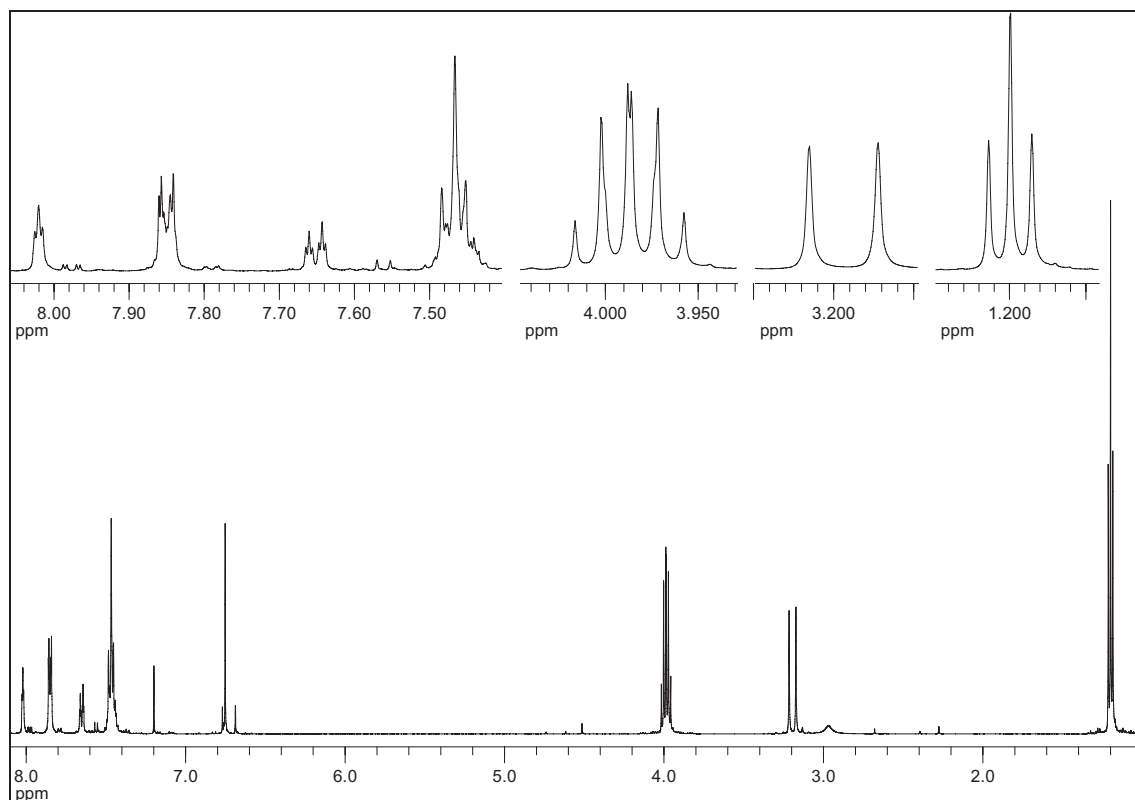
In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 3.7 g (0.012 mol) 6-Brommethylflavon **81** in 1.4 g (0.015 mol) Triethylphosphit (TEP) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 3.9 g, (0.010 mol) **81**, C₂₀H₂₁O₅P, M = 372.4, 87 % (der Theorie)

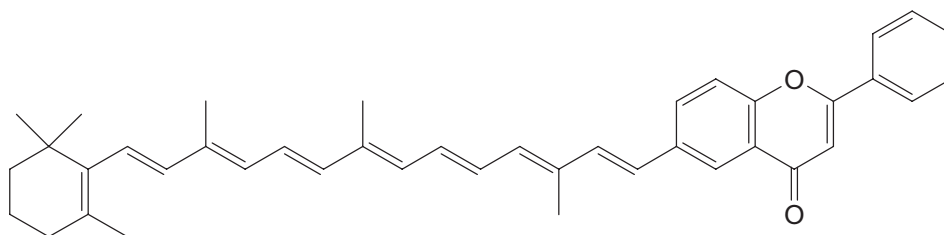
Smp.: 129 °C (Lit.^[34] 127 °C)

³¹P-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ: 26.55 (s)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
8.08	t, $^4J_{\text{HH}} = 2.5 \text{ Hz}$	1	-H (arom.)
7.91	m	2	-H (arom.)
7.71	td, $^3J_{\text{HH}} = 8.6 \text{ Hz}$ $^4J_{\text{HH}} = 2.2 \text{ Hz}$	1	-H (arom.)
7.53	m	4	-H (arom.)
6.81	s	1	-H (H3)
4.05	m, $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$	4	-CH ₂ -O-
3.26	d, $^2J_{\text{HP}} = 21.5 \text{ Hz}$	2	-CH ₂ -P
1.26	t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$	6	-CH ₃



Versuch 42: 6-(3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaenyl)flavon **83**

In einem 100 ml Rundkolben mit Trockenrohr werden 1.00 g (3.00 mmol) β -Apo-12'-Carotinal (C_{25} -Aldehyd) **59** zusammen mit 1.10 g (3.00 mmol) (4-Oxo-2-phenyl-4*H*-chromen-6-ylmethyl)phosphonsäurediethylester **82** in 30 ml absolutem Pyridin gelöst. Dann gibt man bei 0 °C portionsweise über 2 h 0.3 g (5.00 mmol) Natriummethanolat hinzu und rührt noch weitere 4 h, bis die Reaktion abgeschlossen ist (DC-Kontrolle).

Anschließend hydrolysiert man und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die Lösung des Rohprodukts in Chloroform wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen violetten Feststoff.

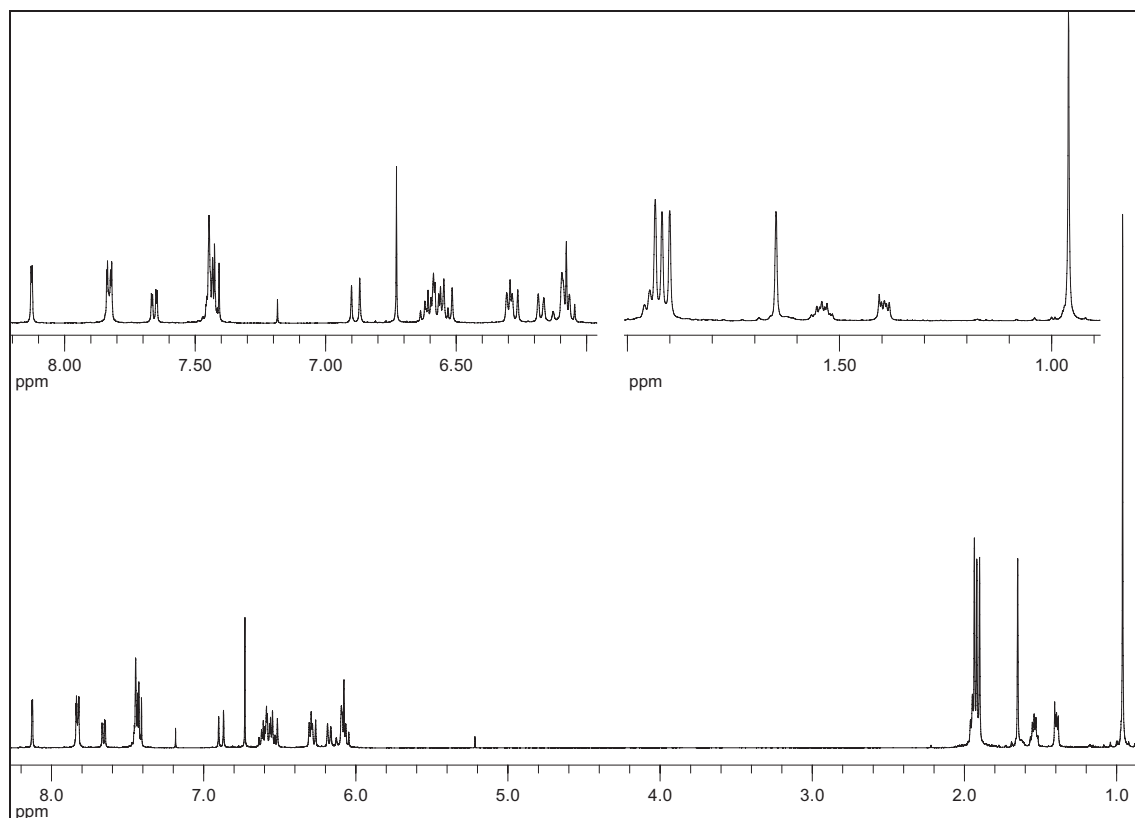
Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt über eine säulenchromatographische Reinigung, mit einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan und Ether (30:1).

Ausbeute: 0.42 g, (7.40 mmol) **41**, $C_{41}H_{44}O_2$, $M = 568.8$, 25 % (der Theorie)

Zers.-P.: 198 °C

HRMS (Finnigan MAT95/ 70eV, EI):
Berechnet für $(C_{41}H_{44}O_2)^+$: 568.3341, Gef.: 568.3349

MS, FAB+NBA:
 m/z (%): 569 (15.8) $[M+^{+1}]$, 568 (24.6) $[M+]$

$^1\text{H}_{500}$ -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS):

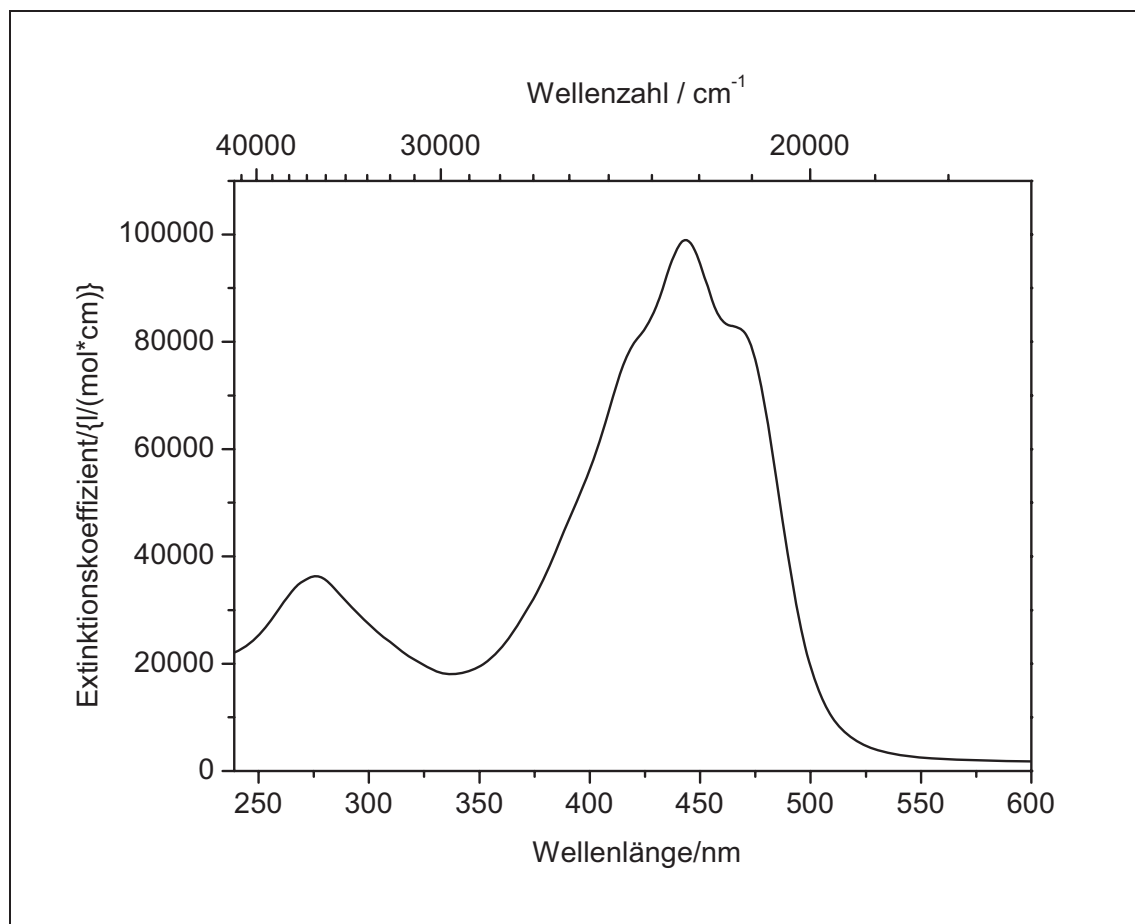
$\delta = 1.04$ (s, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.46-1.49 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ - ring); 1.61-1.65 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ - ring); 1.73 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.98-2.06 (m, 11H, $-\text{CH}_2$, 3* $-\text{CH}_3$ - chain), 6.12-6.21 (m, 3H, CH - chain); 6.26 (d, 1H, $-\text{CH}$ - chain); 6.35-6.41 (m, 2H, $-\text{CH}$ - chain); 6.62-6.67 (m, 4H, $-\text{CH}$ - chain); 6.82 (s, 1H, COCH); 6.99 (d, 1H, CH - chain); 7.51-7.54 (m, 4H, $-\text{CH}$ - arom.); 7.75 (dd, 1H, $-\text{CH}$ - arom.); 7.92 (d, 2H, $-\text{CH}$ - arom.); 8.23 (d, 1H, $-\text{CH}$ - arom.)

 $^{13}\text{C}_{75}$ -NMR (CDCl_3):

$\delta = 12.75, 12.76, 12.88$ ($-\text{CH}_3$, chain); 19.30 ($-\text{CH}_2$, ring); 21.74 ($-\text{CH}_3$, ring); 28.99 (2* $-\text{CH}_3$, ring); 33.14, 34.31, 39.73 ($-\text{CH}_2$, ring); 107.52 ($-\text{CO}-\text{CH}$); 118.42, 122.55, 125.6, 126.29, 129.05 ($-\text{CH}$, arom.); 125.43, 126.85, 129.57, 130.77, 131.03, 131.55, 131.62, 132.14, 135.28, 135.41, ($-\text{CH}$, chain); 131.88, 134.09, 135.08, 137.14 ($-\text{CH}$, arom.); 129.41, 134.09, 136.28, 137.18, 137.74, 137.96, 155.39 ($-\text{C}$); 163.28 (O-C-, aryl); 178.36 ($-\text{C}=\text{O}$).

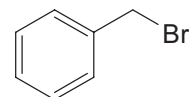
IR (KBr): 3028, 2926, 1637, 1453, 1362, 967 (all trans) cm^{-1}

UV-Vis Spektrum (Dichlormethan)



$$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 442.9 (98900 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 275.7 (36300 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$$

5.9. Darstellung von Carotinoiden mit Phenyl-Endgruppen

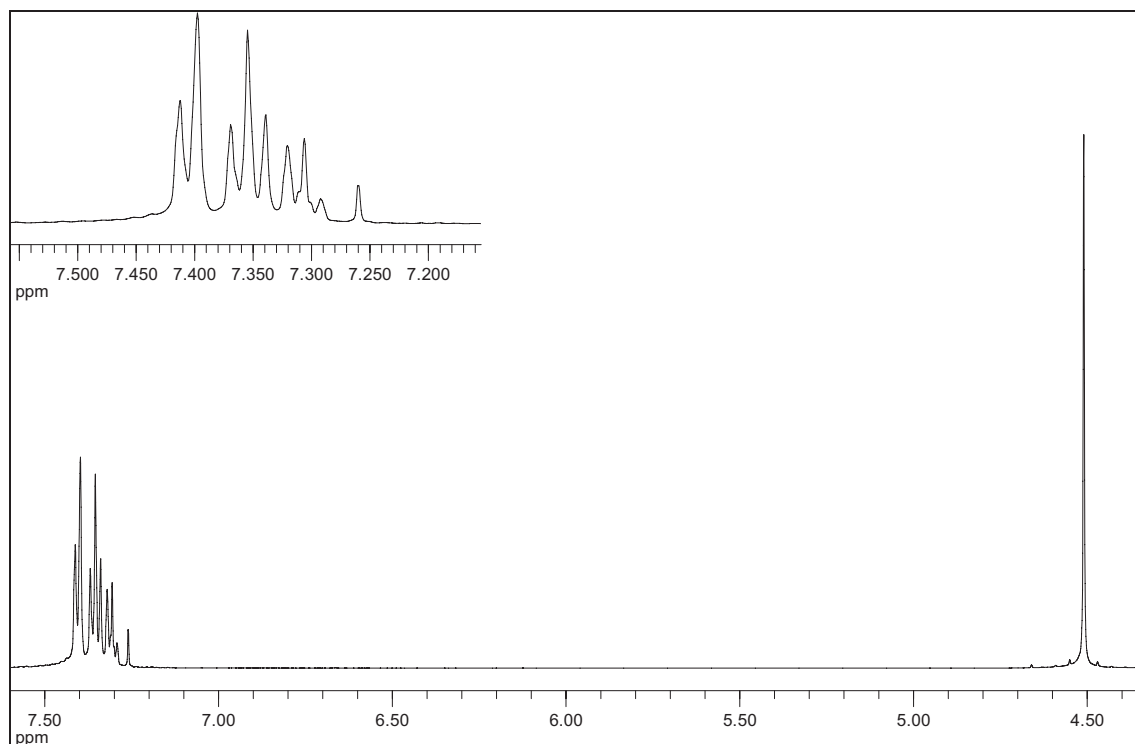


Versuch 43: Brommethylbenzol **85**

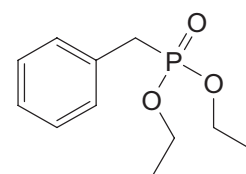
In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 20.0 g (0.217 mol) Toluol in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 30 min erwärmt. Dann gibt man 38.7 g (0.220 mol) *N*-Bromsuccinimid und eine katalytische Menge (1 g) Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) hinzu. Man kocht nun 6 h unter Rückfluss und filtriert nach leichtem abkühlen das Succinimid ab. Das Produkt wird durch fraktionierte Vakuumdestillation erhalten.

Ausbeute: 30.0 g, (0.175 mol) **85**, C₇H₇Br, M = 171.0, 81 % (der Theorie)

Sdp.: 91-92 °C (14mm/Hg) (Lit.^[48] 76 °C/ 10 Torr)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS):

δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.43 - 7.28	m	5	-H (arom.)
4.51	s	2	-CH ₂ -Br

Versuch 44: Benzylphosphonsäurediethylester **86**

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 29.0 g (0.170 mol) Brommethylbenzol **85** in 35.2 g (0.210 mol) Triethylphosphit gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Ölbad 6 h bei 140 °C unter Rückfluss gekocht. Das überflüssige TEP wird im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand fraktioniert destilliert.

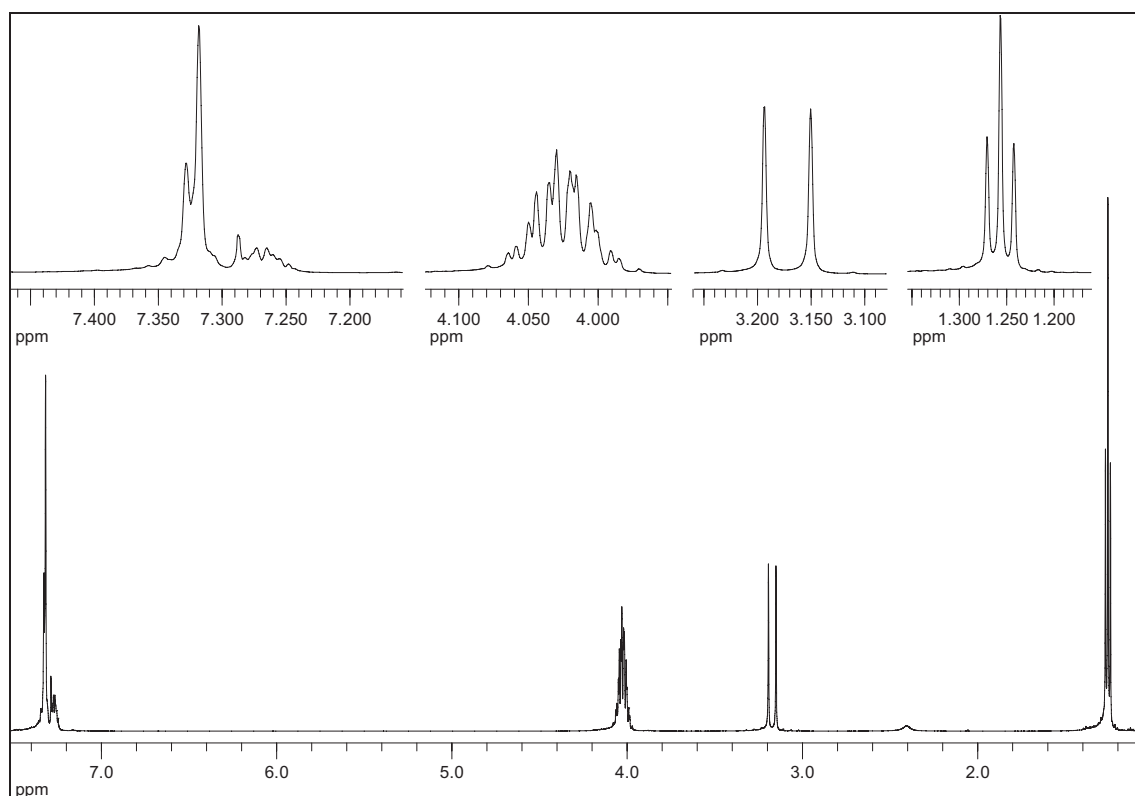
Ausbeute: 34.6 g, (0.150 mol) **86**, $C_{11}H_{17}O_3P$, $M = 228.2$, 89 % (der Theorie)

Sdp.: 162 °C (18mm/Hg) (Lit.^[49] 111 °C/ 3 Torr)

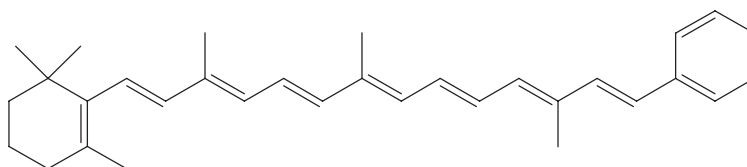
^{31}P -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ : 27.70 (s)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/TMS$):



δ [ppm]	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.37 - 7.23	m	5	-H (arom.)
4.03	m, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz	4	-CH ₂ -O-
3.17	d, $^2J_{HP} = 21.6$ Hz	2	-CH ₂ -P
1.26	t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz	6	-CH ₃



Versuch 45: 3,8,12-Trimethyl-14-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)-1-phenyl
tetradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaen **87**

In einem 100 ml Rundkolben mit Trockenrohr werden 1.00 g (3.00 mmol) β -Apo-12'-Carotinal zusammen mit 0.96 g (4.20 mmol) Benzylphosphonsäurediethylester **86** in 30 ml absolutem Pyridin gelöst. Dann gibt man portionsweise über 1 h 0.30 g (5.00 mmol) Natriummethanolat hinzu und rührt noch weitere 2.5 h, bis die Reaktion abgeschlossen ist (DC-Kontrolle).

Anschließend hydrolisiert man und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die Lösung des Rohprodukts in Chloroform wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen orangen Feststoff.

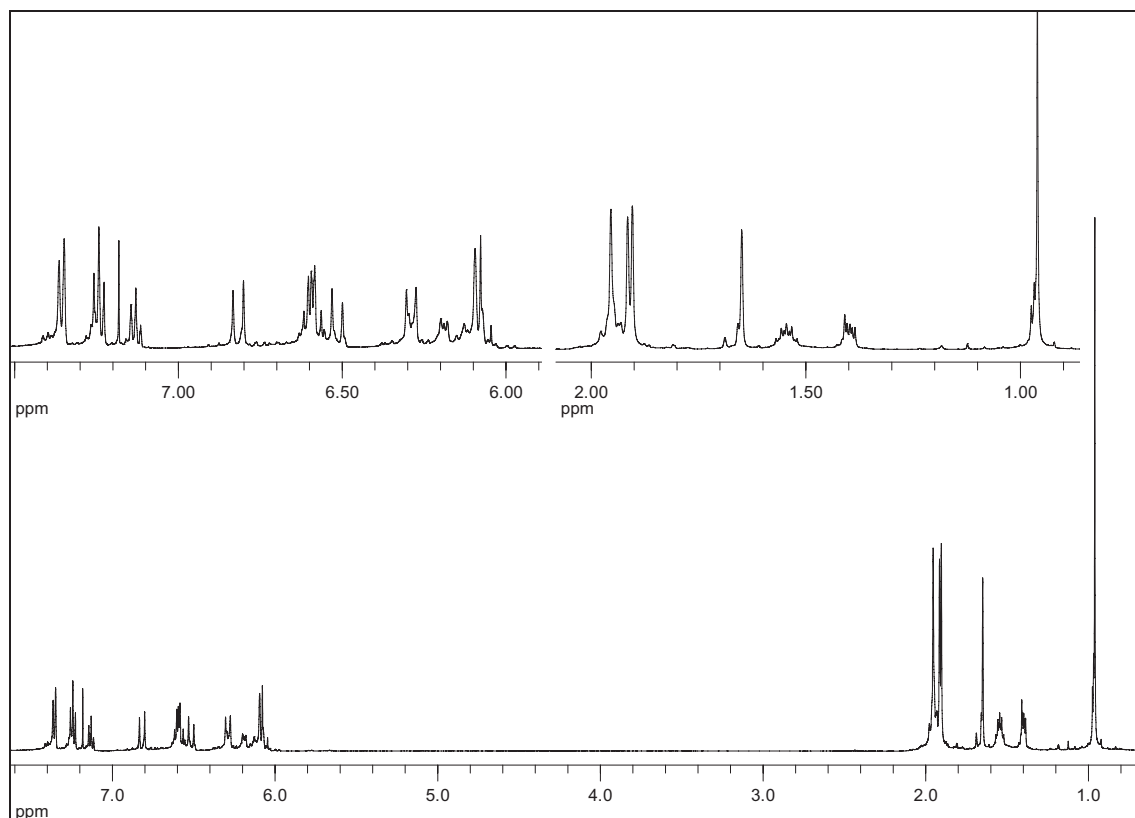
Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt über eine säulenchromatographische Reinigung, mit Chloroform als Laufmittel.

Ausbeute: 0.67 g, (1.60 mmol) **87**, $C_{32}H_{40}$, $M = 424.7$, 53 % (der Theorie)

Zers.-P.: 189 °C

HRMS (Finnigan MAT95, 70eV, EI):
Berechnet für $(C_{32}H_{40})^+$: 424.3130, Gef.: 424.3135

MS, FAB+NBA:
 m/z (%): 425 (38.3) $[M+^{+1}]$, 424 (100.0) $[M+]$

$^1\text{H}_{500}$ -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS):

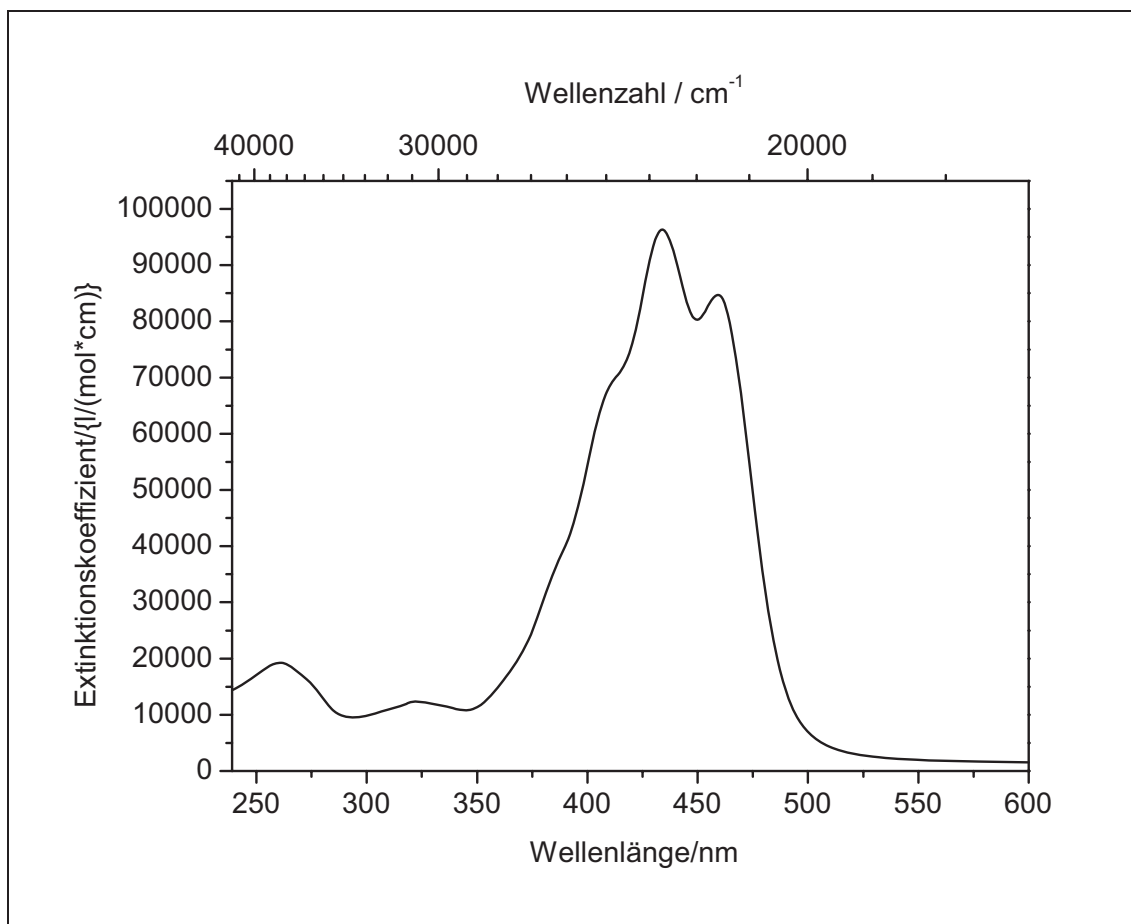
$\delta = 1.04$ (s, 6H, $-\text{CH}_3$); 1.45-1.49 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ - ring); 1.60-1.65 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ - ring); 1.73 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.98-2.03 (m, 11H, $-\text{CH}_2$, 3* $-\text{CH}_3$ - chain), 6.12-6.20 (m, 3H, CH - chain); 6.26-6.28 (m, 1H, CH - chain); 6.35-6.38 (m, 2H, $-\text{CH}$ - chain); 6.62 (d, 1H, CH - chain); 6.64-6.71 (m, 3H, CH - chain); 6.90 (d, 1H, CH - chain); 7.21 (t, 1H, arom.); 7.32 (t, 2H, $-\text{CH}$ arom.), 7.43 (d, 2H, $-\text{CH}$ arom.)

 $^{13}\text{C}_{75}$ -NMR (CDCl_3):

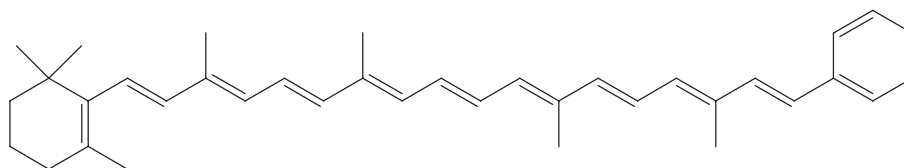
$\delta = 12.77$, 12.10, 12.40 ($-\text{CH}_3$, chain); 19.27 ($-\text{CH}_2$, ring); 21.77 ($-\text{CH}_3$, ring); 28.98 (2* $-\text{CH}_3$, ring); 33.12, 34.28, 39.66 ($-\text{CH}_2$, ring); 125.18, 126.73, 127.18, 129.73, 130.37, 130.78, 132.22, 133.54, 135.72, 136.73, 137.76 ($-\text{CH}$, chain); 126.32, 127.59, 128.63 ($-\text{CH}$, arom.); 129.40, 133.10, 136.13, 137.17, 137.78, 137.92 ($-\text{C}$).

IR (KBr): 3028, 2926, 965 (all trans), 749, 692 cm^{-1}

UV-Vis-Spektrum (Dichlormethan)



$\lambda_{\max} (\epsilon) = 433.6 (96304 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$



Versuch 46: 3,7,12,16-Tetramethyl-18-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)-1-phenyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaen **88**

In einem 100 ml Rundkolben mit Trockenrohr werden 1.25 g (3.00 mmol) β -Apo-8'-Carotinal (C_{30} -Aldehyd) **75** zusammen mit 0.96 g (4.20 mmol) Benzylphosphonsäurediethylester **86** in 30 ml absolutem Pyridin gelöst. Dann gibt man portionsweise über 1 h 0.3 g (5.00 mmol) Natriummethanolat hinzu und rührt noch weitere 2.5 h, bis die Reaktion abgeschlossen ist (DC-Kontrolle).

Anschließend hydrolisiert man und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die Lösung des Rohprodukts in Chloroform wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen rot-violetten Feststoff.

Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt über eine säulenchromatographische Reinigung, mit Chloroform als Laufmittel.

Ausbeute: 0.67 g, (1.37 mmol) **42**, $C_{37}H_{46}$, $M = 490.7$, 46 % (der Theorie)

Zers.-P.: 175 °C

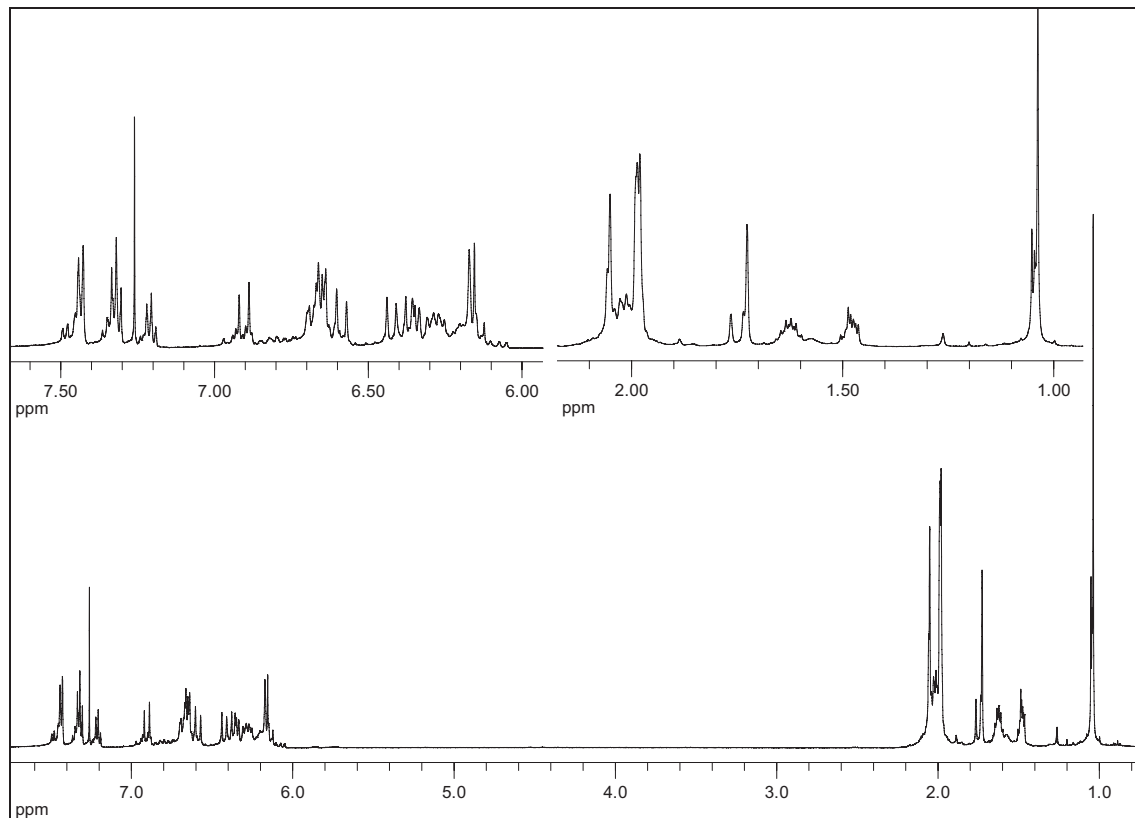
HRMS (Finnigan MAT95, 70eV, EI):

Berechnet für $(C_{37}H_{46})^+$: 490.3599, Gef.: 490.3606

MS, FAB + NBA:

m/z (%): 490 (100) $[M^+]$;

$^1H_{500}$ -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS):

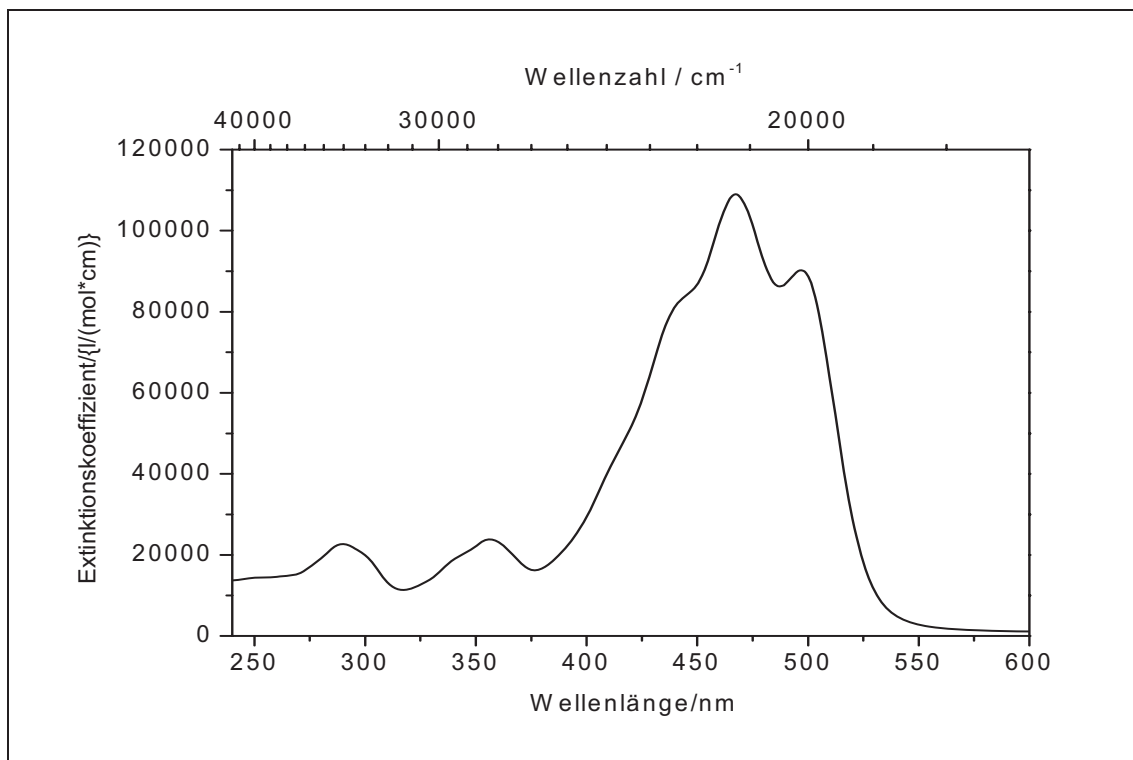


δ = 1.03 (s, 6H, -CH₃); 1.46-1.50 (m, 2H, -CH₂ - ring); 1.59-1.64 (m, 2H, -CH₂ - ring); 1.71-1.76 (m, 3H, -CH₃); 1.98-2.05 (m, 14H, -CH₂, 3* -CH₃ - chain); 6.12-6.20 (m, 3H, CH - chain); 6.25-6.39 (m, 4H, CH - chain); 6.41 (d, 1H, -CH - chain); 6.58 (d, 1H, CH - chain); 6.64-6.70 (m, 3H, CH - chain); 6.91 (d, 1H, CH - chain); 7.20 (t, 1H, arom.); 7.32 (t, 2H, -CH, arom.); 7.43 (d, 2H, -CH, arom.).

¹³C₇₅-NMR (CDCl₃): δ = 12.77, 12.80, 12.84, 12.89 (-CH₃, chain); 19.27 (-CH₂, ring); 21.77 (-CH₃, ring); 28.98 (2* -CH₃, ring); 33.12, 34.28, 39.66 (-CH₂, ring); 124.85, 125.20, 126.74, 127.13, 129.90, 130.40, 130.82, 132.37, 133.22, 133.65, 135.42, 136.32, 136.77, 137.81 (-CH, chain); 126.3, 127.36, 128.63 (-CH, arom.); 129.41, 133.14, 136.14, 137.19, 137.76, 137.92, 138.3 (-C).

IR (KBr): 3028, 2926, 965 (all trans), 748, 690 cm⁻¹

UV-Vis (Dichlormethan)



$\lambda_{\max} (\epsilon) = 467.4 (109000 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}), 356.5 (23800 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$ cis-Peak

6. Literatur

- [1] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), Römpp Chemie Lexikon, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1990**.
- [2] J. Griffiths, *Chem. in unserer Zeit* **1993**, 21-23.
- [3] M. R. Detty, P. B. Merkel, S. K. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5920-5922.
- [4] M. R. Detty, P. B. Merkel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3845-3855.
- [5] H.-D. Martin, *Chimia* **1995**, 45, 45-68.
- [6] K. Böhm, Die Flavonoide, **1967**, Ed.Cantor KG – Aulendorf i. Württ.
- [7] J. Spilková, J. Hubík, *Pharm. in unserer Zeit* **1988**, 17, 1-10.
- [8] P. A. Steerenberg *et al.*, *Photochem. Photobiol.*, **1998**, 67, 456-461.
- [9] C. Tournaire *et al.*, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **1993**, 19, 205.
- [10] S. V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tosic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4846-4851.
- [11] H. Haraguchi, Y. Mochida, S. Sakai, H. Matsuda, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1996**, 60, 945-948.
- [12] M. C. Montesinos *et al.*, *Z. Naturforsch.*, **1995**, 50c, 552-560.
- [13] W. Adam, *Chem. in unserer Zeit*, **1981**, 190-197.
- [14] R. G. Ziegler, *J. Nutr.*, **1989**, 119, 116-122.
- [15] J. B. Harborne, *The Flavonoids: Advances and research since 1986*, Chapman & Hall London, **1993**.
- [16] W. Bors, W. Heller, C. Michael, M. Saran, *Methods Enzymol.*, **1990**, 186, 343-355.
- [17] A. S. Pannala, T. S. Chan, P. J. O'Brian, C. A. Rice-Evans, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2001**, 282, 1162-1168.
- [18] S. v. Acker, M. J. de Groot, D.-J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, G. D.-O. den Kelder, W. J. F. van der Vijgh, A. Bast, *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 1305-1312.
- [19] G. Sichel, C. Corsaro, M. Scalia, A. J. Di Bilio, R. P. Bonomo, *Free Radical Biol. Med.*, **1991**, 11, 1-8.

- [20] H. Y. Zhang, *Science in China Serie B Chem.* Feb **1999**, 42, 106-112.
- [21] S. V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tasic, B. Marjanovic, M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4846-4851.
- [22] C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganda, *Free Radical Biol. Med.* **1996**, 20, 933-956.
- [23] G. Cao, E. Sofic, R. L. Prior, *Free Radical Biol. Med.* **1997**, 22, 749-760.
- [24] H. G. O. Becker, *Einführung in die Photochemie*, 3. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1991**, 410-412.
- [25] G. Britton, A. Young. *Carotenoids in Photosynthesis*, Eds. Chapman & Hall, London, **1993**.
- [26] Roche Symposium, *The Value of Vitamins in Animal Nutrition*, London, October **1988**.
- [27] R. Yamauchi, K. Kato, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 5066-5071.
- [28] J. Terao, *Lipids* **1989**, 24, 659-661.
- [29] P. Palozza, N. I. Krinsky, *Methods Enzymol.* **1992**, 213, 403-419.
- [30] A. Mortesen, L. H. Skibsted, J. Sampson, C. Rice-Evans, S. A. Everett, *FEBS Lett.* **1997**, 418, 91-97.
- [31] H. Tsuchihashi, M. Kigoshi, M. Iwatsuki, E. Niki, *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, 323, 137-47.
- [32] P. Palozza, C. Liberto, P. Ricci, E. Sgarlata, G. Calviello, G. M. Bartoli, *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, 325, 145-151.
- [33] T. A. Kennedy, D. C. Liebler, *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, 4, 290-295.
- [34] G. J. Handelsmann, F. J. G. M. van Kuijk, A. Chatterjee, N. I. Krinski, *Free Rad. Bio. Med.* **1991**, 10, 427-437.
- [35] R. C. Mordt, J. C. Walton, G. W. Burton, S. Hughes, K. U. Ingold, D. A. Lindsay, J. Moffat, *Tetrahedron* **1993**, 49, 911-928.
- [36] R. Yamauchi, N. Miyake, H. Inoue, K. Kato, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, 691, 20-31.
- [37] D. C. Liebler, T. C. McClure, *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 8-11.
- [38] A. A. Woodall, S. W.-M. Lee, R. J. Weesi, M. J. Jackson, G. Britton, *Biochim. Biophys. Acta*, **1997**, 1336, 33-42.

- [39] M. Sun, R. Yamauchi, H. Ashida, K. Kanazawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, 66, 363-72.
- [40] N. I. Krinsky, *Pure & Appl. Chem.*, **1979**, 51, 649-660.
- [41] N. I. Krinsky, *Free Radical Biology & Medicine*, **1989**, 7, 617-635.
- [42] D. Baltschun *et al.*, *Liebigs Ann. Rec.*, **1997**, 1887-1893.
- [43] A. Telfer, J. De Las Rivas, J. Barber, *Biochem. Biophys. Acta*, **1991**, 1060, 106-114.
- [44] P. D. Mascio, M. E. Murphy, H. Sies, *Am. J. Clin. Nutr.*, **1991**, 53, 194-200.
- [45] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 2499-2506.
- [46] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733-1738.
- [47] J. D. Surmatis, R. Thommen, *J. Org. Chem.*, **1968**, 34, 559-560.
- [48] P. Noack, *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1999**.
- [49] T. H. Simpson, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.* **1955**; 166-169.
- [50] L. Reichel, G. Hempel, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**; 625; 184-195.
- [51] W. H. Zhang, W. L. Chan, Y. H. Lin, Y. S. Szeto, Y. C. Lin, C. H. Yeung, *Heterocycles*, **1997**, 45, 1, 71-75.
- [52] M. S. Khanna, O. V. Singh, C. P. Garg, R. P. Kapoor; *Synth. Commun.*, **1993**; 23; 5; 585-590.
- [53] C. G. Shanker, B. V. Mallaiah, G. Srimannarayana; *Synthesis* **1983**; 4; 310.
- [54] A. D. Patil, V. H. Deshpande; *Indian J. Chem.* **1983**; 22B; 109-113.
- [55] T. S. Wheeler, *Org. Synthesis*, **1963**, 478-482.
- [56] W. Baker, N. C. Brown, J. A. Scott; *J. Chem. Soc.* **1939**, 1922-1927.
- [57] H. Schmid, K. Banholzer; *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 198, 1706-1716.
- [58] K. Bowden, M. Chehel-Amiran, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 2039-2043.
- [59] B. P. Reddy, G. L. D. Krupadanam, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1561-1565.

- [60] J. J. Ares, P. E. Outt, S. V. Kakodkar, R. C. Buss, J. C. Geiger, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7903-7905.
- [61] K. Fries, G. Finck, *Ber.*, **1908**, 41, 2447.
- [62] W. Baker, *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1386.
- [63] B. M. Venkataraman, *J. Chem. Soc.*, 1935, 868.
- [64] H. Ernst, *Carotenoids, Volume 2: Synthesis*, Birkhäuser Verlag, Basel, **1996**.
- [65] J. J. Ares, P. E. Outt, J. L. Randall, P. D. Murray, P. S. Weisshaar, L. M. O'Brien, B. L. Ems, S. V. Kakodkar, G. R. Kelm, W. C. Kershaw, K. M. Werchowski, A. Parkinson, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4937-4943.
- [66] Th. Hoffmann, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2003**.
- [67] I. Hernández Blanco, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2003**.
- [68] M. Schmidt, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2001**.
- [69] G. W. Burton, K. U. Ingold, *Science* **1984**, 224, 569-573.
- [70] W. J. Wedenejew, L. W. Gurwitsch, W. H. Kondratjew, W. A. Medwedew, E. L. Frankewitsch, *Energien chemischer Bindungen, Ionizationspotentiale und Elektronenaffinitäten*. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie Leipzig **1971**.
- [71] W. A. Pryor, *Free Radicals*, **1966**, McGraw-Hill Book Company.
- [72] H. A. Staab, *Einführung in die theoretische organische Chemie*. Verlag Chemie Weinheim / Bergstr. **1960**.
- [73] R. Scherrers, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2005**.
- [74] Thompson, Norris, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 1953.
- [75] Anschütz, Scholl, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1911**, 379.
- [76] K. T. Borkhade, M. G. Marathe, *Indian J. Chem.*, **1970**, 8, 796-800.
- [77] Robertson, Sandroock, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1180.
- [78] G. Baziard-Mouysset *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, 28, 539-546.
- [79] P. Rys, H. Zollinger, *Farbstoffchemie*, 3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**.
- [80] Hine, Lee, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 22.
- [81] Wetzel, Kenyon, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1531.
- [82] Ross *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, **1967**, 4088

- [83] Sen, Gupta, *Journal of the Indian Chemical Society*, 38, **1961**, 825
- [84] Marsh, Stephen, *Journal of the Chemical Society*, 127, **1925**, 1635
- [85] Norris, Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, **1935**, 1420
- [86] Ryan, Walsh, *Chem.Abstr.*, **1916**, 2210
- [87] Fitzgerald et al., *Journal of the Chemical Society*, **1955**, 860
- [88] Kahnberg, Lager, Rosenberg, *Journal of Medicinal Chemistry*, 19, **2002**, 4188 - 4201
- [87] Fitzgerald et al., *Journal of the Chemical Society*, **1955**, 860
- [89] Borkhade, K.T., Marathe, M.G., *Indian Journal of Chemistry*, 8, **1970**, 796 – 800
- [90] Thakar, K. A., Gill, C. H., *Journal of the Indian Chemical Society*, 60, **1983**, 668 – 670
- [91] v. Auwers, Anschuetz, *Chemische Berichte*, 54, **1921**, 1558
- [92] Kale, Arun V., Shivhare, Abha, Berge, Diwakar D., JICSAH, *Journal of the Indian Chemical Society*, 64, **1987**, 642 - 643

Verbindungen der antioxidativen Messungen:

