

**Modifizierte Flavonoide als neuartige UVA-Schutzmittel -  
Synthese, Untersuchungen zur Photostabilität und zum  
Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten**

Inaugural-Dissertation

zur

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



vorgelegt von

**Diplom-Chemiker Thomas Hoffmann**  
aus Meerbusch

Düsseldorf 2003

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

Referent: Univ.-Prof. Dr. H.-D. Martin

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. W. Stahl

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2004

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 Hilfsbereitschaft.



Für meine Eltern,  
Christoph und Heike



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 Herold 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  $\beta$ -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, R. Walsh;  
*J. Sci. Food Agric.* **2001**; 81; 559-568.
- *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. Hernández Blanco, N. Kiesendahl, B. Mayer, P. Noack, C. Ruck, R. Scherrers, M. Schmidt, I. Schuelke, H.-D. Martin;  
*Advances in Colour Science and Technology* **2002**; 5; 103-112.
- *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;

*Strategies for Safe Food* (Ed. T. Eklund, H. De Brabander, E. Daeseleire, I. Dirinck, W. Ooghe); KVCV **2003** (ISBN 90-804957-2-7); *I*; 288-291.

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>1.1 Lichtschutz-Historische Entwicklungen</b>	1
<b>1.2 Wechselwirkung von UV-Licht und Haut</b>	2
<b>1.3 Lichtschutzmittel</b>	7
<b>1.4 Problemstellung</b>	10
<b>2. Hauptteil</b>	13
<b>2.1 Flavonoide</b>	13
<b>2.1.1 Allgemeines</b>	13
<b>2.1.2 Natürliche Vorkommen und Funktion</b>	14
2.1.2.1 Anthocyanine	14
2.1.2.2 Flavanole	17
<b>2.1.2.3 Die selteneren Flavonoide-Chalkone, Flavanone und Aurone</b>	19
2.1.2.3.1 Chalkone	19
2.1.2.3.2 Flavanone	21
2.1.2.3.3 Aurone	22
2.1.2.4 Flavonole	23
2.1.2.5 Flavone	26
2.1.2.6 Isoflavonoide	27
<b>2.1.3 Zur Biosynthese von Flavonoiden</b>	30
<b>2.2 Synthetischer Teil</b>	33
<b>2.2.1 Flavonsynthesen</b>	33
<b>2.2.2 Beschreibung der Versuche</b>	36
2.2.2.1 Darstellung von 5-Hydroxy-2-styrylchromon <u>14a</u>	36
2.2.2.2 Darstellung der Aldehyde	37
2.2.2.3 Darstellung der Phenone	39
2.2.2.4 Darstellung der vinylogenen Chalkone	42
2.2.2.5 Oxidative Zyklisierung der vinylogenen Chalkone	43
2.2.2.6 Freisetzung der Hydroxygruppen	46
<b>2.3 Farbe-Struktur-Zusammenhänge</b>	48

2.3.1 Allgemeines	48
2.3.2 Vergleich der UV-Vis-Spektren der synthetisierten Flavone	49
<b>2.4 Untersuchung der Photostabilität</b>	<b>55</b>
2.4.1 Theoretische Grundlagen zur Quantifizierung der Photostabilität	55
2.4.2 Meßapparatur und Verfahren	57
2.4.2.1 Methode	57
2.4.2.2 Absorbanz als Meßgröße	59
2.4.2.3 Auswertung	60
2.4.2.3.1 Absorbanz-Differenzen-Diagramme	60
2.4.2.3.2 Einheitlicher Photoabbau ohne langwellig absorbierende Photoprodukte	61
2.4.2.3.3 Einheitlicher Photoabbau mit langwellig absorbierenden Photoprodukten	63
2.4.2.3.4 Photoabbau mit vorgelagerter schneller Photoreaktion	66
2.4.2.3.5 Nicht einheitlicher Photoabbau	70
2.4.2.3.6 Reproduzierbarkeit und Referenzsubstanz	74
2.4.3 Ergebnisse und Diskussion	79
2.4.3.1 Styryl- und $\beta$ -Phenylstyrylchromone	79
2.4.3.2 Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent	81
2.4.3.3 Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent	83
2.4.3.4 Lösungsmittelabhängigkeit der Photostabilität	84
2.4.3.5 Abbauprodukte	84
<b>2.5 Untersuchung des Singulett-Sauerstoff-Quenchverhaltens</b>	<b>86</b>
2.5.1 Singulett-Sauerstoff	86
2.5.2 Meßapparatur und Verfahren	89
2.5.2.1 Methode	89
2.5.2.2 Wahl des Lösungsmittels	90

2.5.2.3 Durchführung	91
2.5.3 Auswertung	94
2.5.4 Statistische Betrachtungen	97
2.5.5 Angeregte Zustände von Flavonoiden	100
2.5.6 Ergebnisse	102
2.5.6.1 Indigoide Farbstoffe	102
2.5.6.2 Styryl- und $\beta$ -Phenylstyrylchromone	104
2.5.6.3 Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))- Substituent	105
2.5.6.4 Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent	107
2.5.6.5 5-Hydroxy-2'-phenylflavon <u>14p</u>	108
2.6 Schlussfolgerungen	109
3. Zusammenfassung	113
4. Experimentaltteil	121
4.1 Allgemeiner Teil	121
4.2 Danksagung	122
4.3 Synthesen	123
4.3.1 Synthese der Aldehyde	123
4.3.1.1 <u>Versuch 1</u> : 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbonsäurenitril <u>81</u>	123
4.3.1.2 <u>Versuch 2</u> : 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbaldehyd <u>77c</u>	123
4.3.1.3 <u>Versuch 3</u> : 2-Bismethylthiomethylen-6-methoxy-1-te- tralon <u>83</u>	124
4.3.1.4 <u>Versuch 4</u> : 1,2,3,4-Tetrahydro-2-bismethylthiomethyl-6-me- thoxy-1-naphthol <u>84</u>	125
4.3.1.5 <u>Versuch 5</u> : 3,4-Dihydronaphthalin-6-methoxy-2-carbal- dehyd <u>77e</u>	126
4.3.1.6 <u>Versuch 6</u> : 1-Phenylcyclohex-1-en-2-carbaldehyd <u>77f</u>	127
4.3.2 Synthese der Phenone	128
4.3.2.1 <u>Versuch 7</u> : 2'-Benzyloxy-6'-hydroxyacetophenon <u>67c</u>	128
4.3.2.2 <u>Versuch 8</u> : 6'-Hydroxy-2'-methoxyacetophenon <u>67b</u>	129
4.3.2.3 <u>Versuch 9</u> : 5'-Benzyloxy-2'-hydroxyacetophenon <u>67e</u>	130
4.3.2.4 <u>Versuch 10</u> : 7-Hydroxy-4-methylcumarin <u>89</u>	131

4.3.2.5 <b><u>Versuch 11:</u></b> 4-Methyl-7-propionyloxycumarin <b><u>91</u></b>	133
4.3.2.6 <b><u>Versuch 12:</u></b> 7-Hydroxy-4-methyl-8-propionylcumarin <b><u>92</u></b>	133
4.3.2.7 <b><u>Versuch 13:</u></b> 2',6'-Dihydroxypropiophenon <b><u>67h</u></b>	134
4.3.2.8 <b><u>Versuch 14:</u></b> 6'-Hydroxy-2'-methoxypropiophenon <b><u>67i</u></b>	135
<b>4.3.3 Synthese der Chalkone</b>	136
4.3.3.1 <b><u>Versuch 15:</u></b> 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadien <b><u>78a</u></b>	136
4.3.3.2 <b><u>Versuch 16:</u></b> 1-(2'-Benzyloxy-6'-hydroxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien <b><u>78b</u></b>	137
4.3.3.3 <b><u>Versuch 17:</u></b> 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien <b><u>78c</u></b>	138
4.3.3.4 <b><u>Versuch 18:</u></b> 1-(5'-Benzyloxy-2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien <b><u>78d</u></b>	139
4.3.3.5 <b><u>Versuch 19:</u></b> 1-(2'-Hydroxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien <b><u>78e</u></b>	139
4.3.3.6 <b><u>Versuch 20:</u></b> 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien <b><u>78f</u></b>	141
4.3.3.7 <b><u>Versuch 21:</u></b> 1-(2'-Hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien <b><u>78g</u></b>	142
4.3.3.8 <b><u>Versuch 22:</u></b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-2-propen <b><u>78h</u></b>	142
4.3.3.9 <b><u>Versuch 23:</u></b> 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-3-(2''-naphthyl)-1-oxo-2-propen <b><u>78i</u></b>	144
4.3.3.10 <b><u>Versuch 24:</u></b> 1-(5'-Benzyloxy-2'-hydroxyphenyl)-3-(2''-(3'',4''-dihydronaphthyl))-1-oxo-2-propen <b><u>78j</u></b>	145
4.3.3.11 <b><u>Versuch 25:</u></b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen <b><u>78k</u></b>	146
4.3.3.12 <b><u>Versuch 26:</u></b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propen <b><u>78l</u></b>	148
4.3.3.13 <b><u>Versuch 27:</u></b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen <b><u>78m</u></b>	149
4.3.3.14 <b><u>Versuch 28:</u></b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-2-propen <b><u>78n</u></b>	151
4.3.3.15 <b><u>Versuch 29:</u></b> 1-(5'-Benzyloxy-2'-hydroxyphenyl)-3-(2''-(3'',4''-dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-oxo-2-propen <b><u>78o</u></b>	152

<b>4.3.3.16 Versuch 30:</b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen <b>78p</b>	153
<b>4.3.3.17 Versuch 31:</b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propen <b>78q</b>	155
<b>4.3.3.18 Versuch 32:</b> 3-(2''-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propen <b>78r</b>	155
<b>4.3.3.19 Versuch 33:</b> 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-3-(2''-phenylcyclo-hexenyl)-2-propen <b>78s</b>	157
<b>4.3.4 Oxidative Zyklisierung der Chalkone</b>	158
<b>4.3.4.1 Allgemeine Versuchsvorschrift</b>	158
<b>4.3.4.2 Versuch 34:</b> 5-Methoxy-2-styrylchromon <b>79a</b>	158
<b>4.3.4.3 Versuch 35:</b> 5-Benzyloxy-2-(β-phenylstyryl)chromon <b>79b</b>	160
<b>4.3.4.4 Versuch 36:</b> 5-Methoxy-2-(β-phenylstyryl)chromon <b>79c</b>	162
<b>4.3.4.5 Versuch 37:</b> 6-Benzyloxy-2-(β-phenylstyryl)chromon <b>79d</b>	163
<b>4.3.4.6 Versuch 38:</b> 2-(β-phenylstyryl)chromon <b>79e</b>	164
<b>4.3.4.7 Versuch 39:</b> 5-Methoxy-3-methyl-2-(β-phenylstyryl)-chromon <b>79f</b>	166
<b>4.3.4.8 Versuch 40:</b> 3-Methyl-2-(β-phenylstyryl)chromon <b>79g</b>	167
<b>4.3.4.9 Versuch 41:</b> 2-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-5-methoxychromon <b>79h</b>	169
<b>4.3.4.10 Versuch 42:</b> 5-Methoxy-3-(2'-naphthyl)chromon <b>79i</b>	170
<b>4.3.4.11 Versuch 43:</b> 6-Benzyloxy-2-(2''-(3'',4''-dihydronaphthyl))chromon <b>79j</b>	172
<b>4.3.4.12 Versuch 44:</b> 2-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))chromon <b>79k</b>	173
<b>4.3.4.13 Versuch 45:</b> 2-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-5-methoxy-3-methylchromon <b>79l</b>	175
<b>4.3.4.14 Versuch 46:</b> 2-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-3-methylchromon <b>79m</b>	177
<b>4.3.4.15 Versuch 47:</b> 2-(2''-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-5-methoxychromon <b>79n</b>	179
<b>4.3.4.16 Versuch 48:</b> 5-Methoxy-2-(2''-(6''-methoxynaphthyl))-chromon <b>79o</b>	181
<b>4.3.4.17 Versuch 49:</b> 6-Benzyloxy-2-(2''-(3'',4''-dihydro-6''-methoxynaphthyl))chromon <b>79p</b>	183

<b>4.3.4.18 Versuch 50:</b> 6-Benzyl-oxy-2-(2'-(6'-methoxynaphthyl))-chromon <b>79q</b>	185
<b>4.3.4.19 Versuch 51:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-methoxynaphthyl))-chromon <b>79r</b>	186
<b>4.3.4.20 Versuch 52:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-methoxynaphthyl))-5-methoxy-3-methyl-chromon <b>79s</b>	188
<b>4.3.4.21 Versuch 53:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-methoxynaphthyl))-3-methylchromon <b>79t</b>	189
<b>4.3.4.22 Versuch 54:</b> 5-Methoxy-2'-phenylflavon <b>79u</b>	191
<b>4.3.5 Versuche zur Freisetzung der Hydroxyfunktionen</b>	191
<b>4.3.5.1 Allgemeine Versuchsvorschrift</b>	191
<b>4.3.5.2 Versuch 55:</b> 5-Hydroxy-2-styrylchromon <b>14a</b>	191
<b>4.3.5.3 Versuch 56:</b> 5-Hydroxy-2-(β-phenylstyryl)chromon <b>14b</b>	193
<b>4.3.5.4 Versuch 57:</b> 6-Hydroxy-2-(β-phenylstyryl)chromon <b>14c</b>	194
<b>4.3.5.5 Versuch 58:</b> 5-Hydroxy-3-methyl-2-(β-phenylstyryl)-chromon <b>14d</b>	196
<b>4.3.5.6 Versuch 59:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-hydroxy-chromon <b>14e</b>	198
<b>4.3.5.7 Versuch 60:</b> 5-Hydroxy-2-(2'-naphthyl)chromon <b>14f</b>	199
<b>4.3.5.8 Versuch 61:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-6-hydroxy-chromon <b>14g</b>	201
<b>4.3.5.9 Versuch 62:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-hydroxy-3-methylchromon <b>14h</b>	203
<b>4.3.5.10 Versuch 63:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxychromon <b>14i</b>	204
<b>4.3.5.11 Versuch 64:</b> 5-Hydroxy-2-(2'-(6'-hydroxynaphthyl))chromon <b>14j</b>	206
<b>4.3.5.12 Versuch 65:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-6-hydroxychromon <b>14k</b>	208
<b>4.3.5.13 Versuch 66:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-6-hydroxychromon <b>14l</b>	210
<b>4.3.5.14 Versuch 67:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-chromon <b>14m</b>	212
<b>4.3.5.15 Versuch 68:</b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxy-3-methyl-chromon <b>14n</b>	213

<b>4.3.5.16 <u>Versuch 69:</u></b> 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))- 3-methylchromon <b><u>14o</u></b>	215
<b>4.3.5.17 <u>Versuch 70:</u></b> 5-Hydroxy-2'-phenylflavon <b><u>14p</u></b>	217

<b>5. Literatur</b>	221
---------------------	-----



# 1. Einleitung

Lichtschutz im weitesten Sinne ist von Bedeutung für technische Produkte oder Organismen, die vor der schädigenden Einwirkung von Licht geschützt werden müssen. Beispielsweise sind außer der menschlichen Haut Kunststoffe, Kautschukprodukte, Textilien und Anstrichmittel besonders schutzbedürftig. Da sich diese Arbeit mit dem Schutz der menschlichen Haut vor der schädigenden UV-Strahlung der Sonne beschäftigt, beziehen sich die Worte Licht- und Sonnenschutz im folgenden ausschließlich auf den dermatologischen Schutz vor Sonneneinstrahlung beim Menschen.

## 1.1 Lichtschutz–Historische Entwicklungen<sup>[1]</sup>

Die Bedeutung des Lichtschutzes hat sich seit Anfang des letzten Jahrhunderts gewandelt. Hierfür spielen im wesentlichen folgende Faktoren eine Rolle:

Früher erschien die helle ungetönte Haut als Statussymbol begehrenswert, während braune Haut ein Zeichen für körperliche Landarbeit war. Doch nach dem 2. Weltkrieg hatte sich das Schönheitsideal langsam geändert: Bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts hinein signalisierte Hautbräune Aktivität, Gesundheit, Sportlichkeit und Erfolg. An Sonnenschutzmittel wurden bis dahin nur die Anforderung gestellt, eine schnelle und tiefe Bräunung zuzulassen, und gleichzeitig einen Sonnenbrand zu verhindern. Um diesem Ziel bei der unterschiedlichen individuellen Empfindlichkeit gegen Sonneneinstrahlung und den vielfältigen klimatischen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, wurden Lichtschutzmittel mit unterschiedlicher Wirksamkeit entwickelt. Um sie zu klassifizieren, wurde in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts der **Lichtschutzfaktor** (LSF, int. SPF, **sun protection factor**) eingeführt (Gleichung 1). Er wird ausgedrückt als Quotient der Erythemschwelldosis (**minimal erythema dose**, MED) von durch Lichtschutzmittel geschützter Haut zu ungeschützter Haut. Die MED ist hierbei die Zeit, die Haut der Sonne ausgesetzt werden kann, bis gerade eine sichtbare Rötung (ein Erythem) zu erkennen ist.

$$LSF = \frac{MED_{\text{geschützte Haut}}}{MED_{\text{ungeschützte Haut}}} \quad \text{Gl. 1}$$

Standardtestmethoden definieren die Sonnenschutzmitteldosis auf  $2 \text{ mg/cm}^2$ .<sup>[2],[3]</sup> Trotzdem sind die Methoden für die Bestimmung des Lichtschutzfaktors weltweit nicht standardisiert. So liegen die auf amerikanischen Sonnenschutzmitteln angegebenen Schutzfaktoren bei glei-

cher Wirksamkeit des Präparats bei dem ca.  $1\frac{1}{2}$ - bis 2fachen Wert der deutschen Faktoren.<sup>[4]</sup>

Im Zuge der „kürzer“ werdenden Entfernungen durch schnellere Verkehrsmittel und immer längere Urlaubszeiten stieg auch die Zeit, die der durchschnittliche hellhäutige Westeuropäer der Sonne ausgesetzt ist. Lichtschutz nahm einen immer höheren Stellenwert ein.

Seit dem Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts begannen die Langzeitschäden der vermehrten Sonnenexposition deutlich zu werden. Das Thema Hautkrebs gewann an Bedeutung. Verstärkt wurde die Diskussion um die Schädlichkeit des Sonnenlichtes noch zusätzlich durch die zunehmende Ausdünnung der Ozonschicht. Als Folge davon begann ein Umdenken in der Bevölkerung: Die tiefe dunkle Bräune verlor ihren modischen Aspekt zugunsten einer sanften leichten Bräune. Es wurde versucht, die negativen Aspekte der Sonnenstrahlung durch stärker wirkenden Lichtschutz und kontrollierte Exposition auszuschalten und nur die positiven Aspekte des Sonnenlichts auf sich wirken zu lassen. Bei richtiger Dosierung steigert die Sonnenbestrahlung nämlich das körperliche Wohlbefinden und die Leistung (Förderung der Vitamin-D-Synthese, Ausbildung des Eigenschutzes der Haut). Zu hohe Dosierung löst zunächst einen Sonnenbrand aus, der je nach Dosis und Empfindlichkeit der Haut von einer Rötung (Erythem) bis hin zur stärkeren Verbrennung mit Blasenbildung reichen kann. Chronische Schäden sind nach lang andauernder Einwirkung die vorzeitige Hautalterung in Form struktureller Veränderungen im Bindegewebe und im Extremfall die Entstehung von Hautkrebs. Verantwortlich für die positiven als auch die negativen Wirkungen des Sonnenlichtes ist allerdings hauptsächlich der UV-Bereich des Sonnenspektrums.

## 1.2 Wechselwirkung von UV-Licht und Haut

Der UV-Bereich des Sonnenspektrums schließt sich zu kleinen Wellenlängen an den Bereich des sichtbaren Lichtes an und hat einen Anteil von etwa 6% an der Gesamtstrahlungsleistung der Sonne, die die Meereshöhe erreicht.<sup>[3]</sup> Das UV-Licht wird aufgrund seiner wellenlängenabhängigen physiologischen Wirkung in drei Abschnitte unterteilt:

Von diesen drei Bereichen ist der kurzwelligste und somit energiereichste Anteil der UVC-Bereich. Er erstreckt sich über einen Wellenlängenbereich von 200 bis 280 nm. Allerdings wird die UVC-Strahlung in der Ozonschicht der Erdatmosphäre vollständig absorbiert und hat somit zumindest in unseren Breiten für den dermatologischen Sonnenschutz keine Bedeutung.<sup>[1]</sup> Da das UVC-Licht mit Energien von etwa 150 kcal/mol in der Lage ist,  $\sigma$ -Bindungen zu brechen, führt UVC-Absorption zur Ionisation und Fragmentierung der absorbierenden Biomoleküle. Personen, die unter der Einwirkung von künstlich erzeugtem UVC-Licht, das z. B. zur Desinfektion von Räumen und Geräten eingesetzt wird, arbeiten, müssen sich daher

wirksam schützen (UV-undurchlässige Kleidung, UV-absorbierende Brille).<sup>[1],[5]</sup>

Der UVB-Bereich (280-320 nm) hat einen Anteil von 0,4% an der Gesamtstrahlungsleistung der Sonne. Das entspricht einer Lichtleistung von ca. 0,36 mW/cm<sup>2</sup>.<sup>[3]</sup> Die UVB-Strahlung ist verantwortlich für die indirekte, erst nach ca. 72 Stunden sichtbare, dunkelbraune Pigmentierung der Haut, die auf einer Neubildung der beiden Formen des Melanins (von gr. *melano*, schwarz), dem schwarz-braunen Eumelanin und dem gelb-roten Phäomelanin beruht. Das UV-Licht dringt dabei in die Basalschicht der Epidermis ein, die neben den Basalzellen einzelne pigmentbildende Zellen, die Melanocyten, enthält und initiiert dabei die Bildung von Eumelanin, ausgehend von Tyrosin, unter Einwirkung des Enzyms Tyrosinase (= Phenyloxidase). Eine wesentliche Rolle hierbei spielen Hydroxylierungen (von Tyrosin zu *L*-Dopa), Oxidationen (von *L*-Dopa zu *L*-Dopachinon) und Zyklisierungen. (siehe Abbildung 1).

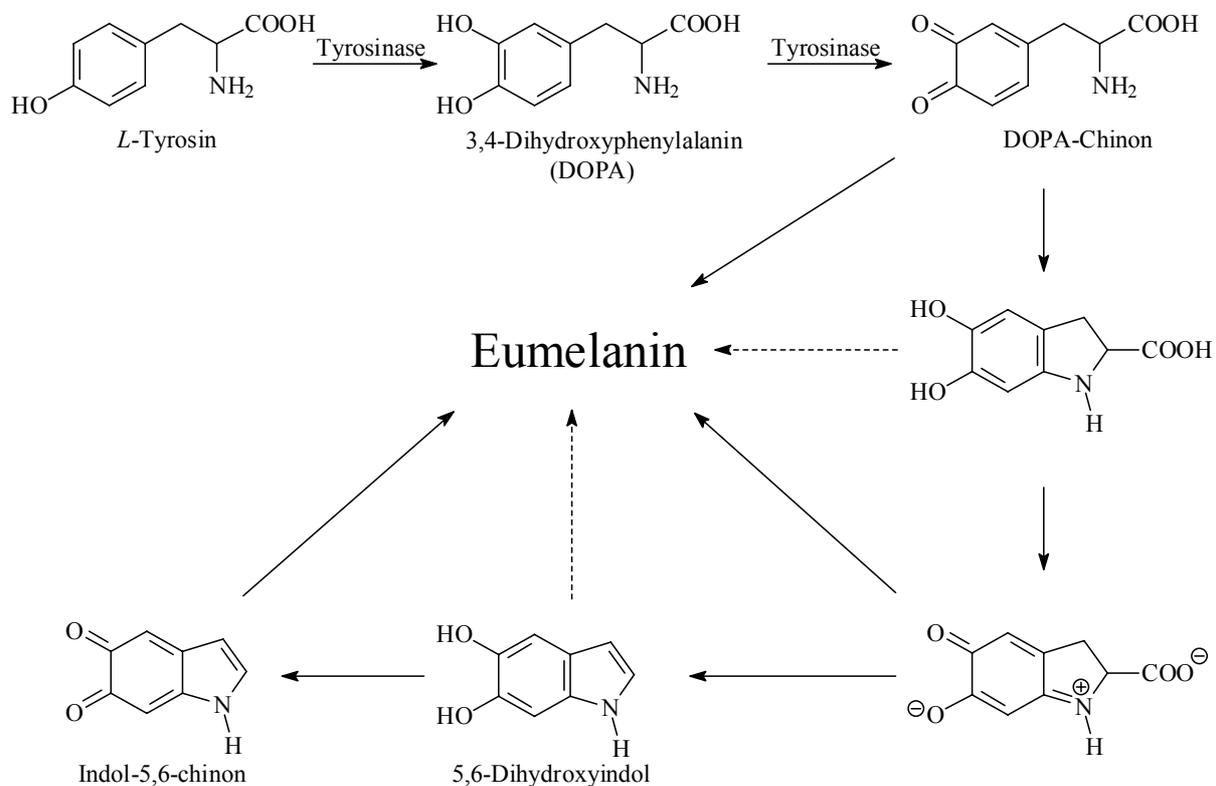


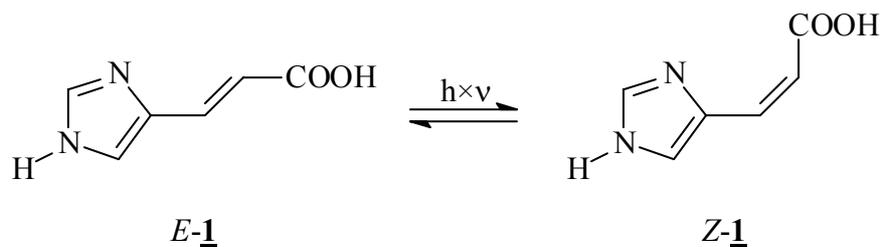
Abb. 1: Reaktionsablauf der Melaninbiosynthese<sup>[5]</sup>

Die Phäomelanine, die nur schwachen Schutz vor UVB-Strahlung bieten, sind dagegen noch wenig untersucht. Ihre Entstehung stellt eine Abweichung vom Syntheseweg des Eumelanins dar. Es handelt sich um einen nicht enzymatischen Prozeß, bei dem sich DOPA-Chinon mit Cystein zu Cysteinyl-DOPA verbindet. Die weiteren Schritte bis zur Bildung des Phäomelanins sind nicht geklärt. Die Struktur des Melanins besteht aus den verschiedenen Indolgrundkörpern, die über DOPA-Chinon-Einheiten miteinander verknüpft sind.

Das Melanin ist in der Lage, freie Radikale zu desaktivieren, die aufgrund der Einwirkung

von ultravioletter Strahlung in der Haut gebildet werden (s. u.). Außerdem vermindert es die Strahlenenergie durch Streuung an der Körnchenoberfläche und absorbiert Strahlung oberhalb von 400 nm, also im sichtbaren Bereich. Bei der „Direkt-Pigmentierung“, die unmittelbar mit der Sonnenbestrahlung einsetzt, werden vorwiegend farblose Melanin-Vorstufen durch UVA-Strahlung zu dunkel gefärbtem Melanin oxidiert. Dieser Oxidationsprozeß ist reversibel. Daher führt die direkte Pigmentierung zu einer Hautbräunung von nur kurzer Dauer, die bei nachlassender Strahlung schnell wieder verschwindet.

Neben der Pigmentierung besitzt die Haut aber noch weitere Schutzmechanismen gegen UV-Strahlung: Zu nennen sind hier z. B. die Verdickung der Hornschicht (Lichtschwiele) unter Einwirkung von UV-Strahlung und die Bildung von Urocaninsäure 1, eines starken UV-Absorbers im Schweiß, der durch Desaminierung von Histidin gebildet wird. Das längstwellige Absorptionsmaximum der Urocaninsäure unter physiologischen Bedingungen liegt bei 265 nm, die Absorption reicht aber bis ca. 300 nm. UV-Strahlung induziert eine *E/Z*-Isomerisierung der aliphatische Doppelbindung der Urocaninsäure:<sup>[5]</sup>



Die Schutzmechanismen der Haut sind jedoch nicht in der Lage, die mutagene und cancerogene Wirkung der UVB-Strahlung auf die in der DNA vorhandenen UV-absorbierenden Aromaten vollständig zu unterbinden. UVB-Strahlung induziert zwei der gefährlichsten mutagenen und cytotoxischen DNA-Schädigungen: Zum einen die Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren (CPD) in DNA-Strängen mit zwei benachbarten Pyrimidin-Basen (siehe Abbildung 2) und zweitens die Bildung von 6-4-Photoprodukten (6-4PP) an derselben Stelle.<sup>[6],[7],[8],[9]</sup>

Treten diese fehlerhaften Stellen in der DNA auf, ist die wichtigste Funktion des Zellkerns, die identische Informationsweitergabe, gestört. Der Organismus besitzt für diese Fälle eine Vielzahl von Reparaturmechanismen, die im wesentlichen durch Herausschneiden des fehlerhaften Nukleotids und den Einsatz einer korrekten Kopie den Schaden reparieren. Diese Aufgabe übernehmen verschiedene Enzyme: So öffnet bei der Excisionsreparatur (Dark-Repair-Mechanismus) das Enzym Endonuklease in der Nähe des Dimers eine Phosphatbindung am DNA-Strang und das Enzym Endonuklease schneidet das Cyclobutandimer mit einigen daran hängenden Nukleotiden heraus. Durch enzymatische Synthese wird das entstandene Loch mit

einem intakten Zwischenstück geschlossen, der DNA-Strang ist wieder komplett und reproduzierfähig.

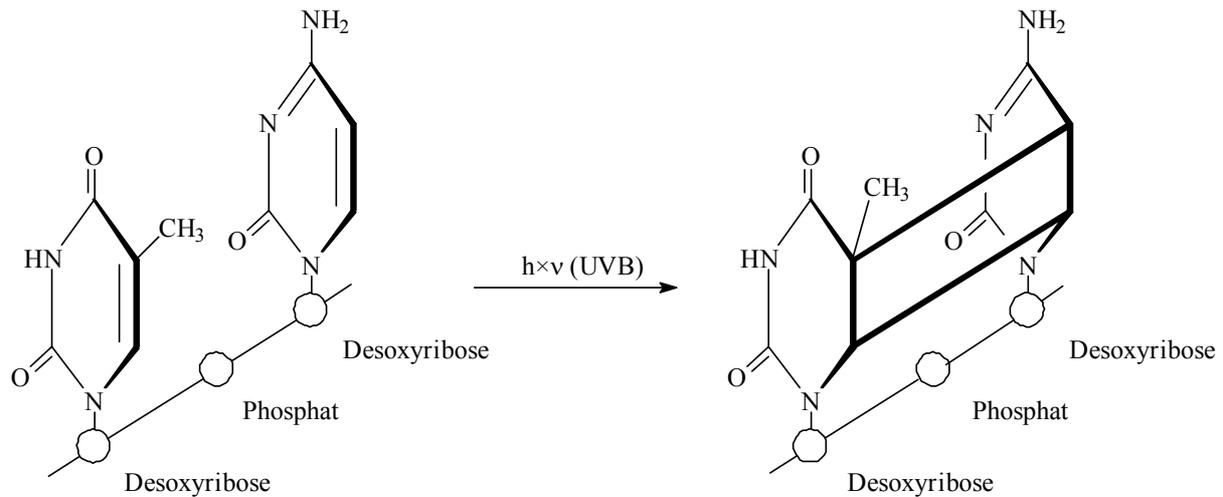


Abb. 2: Schematische Darstellung der UVB-induzierten Bildung einer DNA-Schädigung, eines Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren (CPD). Dargestellt ist hier die  $[2+2]\pi$ -Cycloaddition zwischen einer Thymin- und einer Cytosin-Base. Ebenfalls möglich ist die Reaktion zwischen 2 Thymin-Basen.

Neben dieser Dunkelreparatur gibt es aber auch einen lichtinduzierten Reparaturmechanismus (Photoreaktivierung). Hierbei handelt es sich um einen zweischrittigen, enzymatischen Vorgang, wobei ein photoreaktivierendes Enzym die Pyrimidin-Dimere wieder in Monomere spaltet und so die Schäden an der DNA beseitigt. Die nötige Energie erhält das Enzym durch Absorption im UVA- und sichtbaren Bereich von 340-430 nm.<sup>[5]</sup> Gelingt eine DNA-Korrektur nicht, kann ein programmierter Zelltod (**programmed cell death**, PCD) herbeigeführt werden (Apoptose). Anderenfalls, wenn nämlich die Schäden aufgrund zu starker UV-Belastung zu vielfältig werden, kommt es zu Mutationen und somit z. B. zur Bildung von Hautkrebs. Entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, daß schon bei einer Dosis von mehr als 60% der MED die Wahrscheinlichkeit, an Hautkrebs zu erkranken, signifikant ansteigt.<sup>[5],[6],[10]</sup>

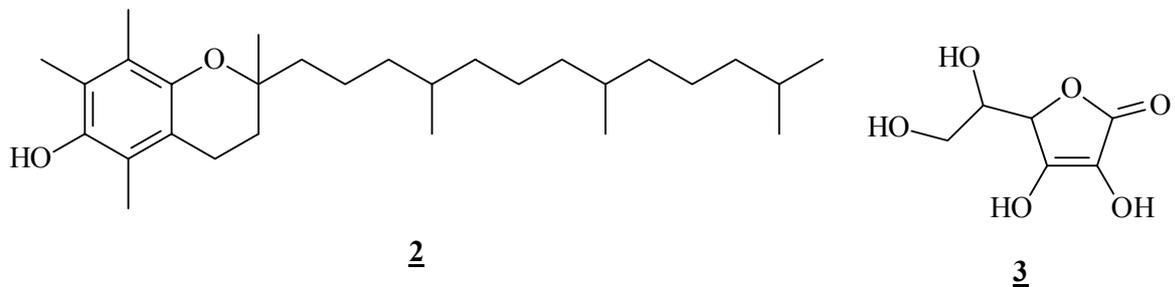
Aufgrund der geringen Eindringtiefe in die Haut, die über die Epidermis nicht hinausgeht, sind die durch UVB-Strahlung verursachten Schäden hauptsächlich an der Hautoberfläche zu suchen.

Da UVA-Strahlung (320-400 nm) nicht die geeignete Wellenlänge besitzt, um von der DNA in dem Maße wie UVB-Strahlung absorbiert zu werden, liegen hier andere Wirkmechanismen der Zellschädigung zu Grunde. So ist UVA-Strahlung in der Lage, reaktive Sauerstoff-Species (ROS) zu bilden, die zu oxidativem Stress führen können, wenn sich die Balance zwischen prooxidativen und antioxidativen Prozessen zugunsten des ersten Falls verschiebt.<sup>[6],[11],[12],[13]</sup>

Zu den ROS gehören z. B. Peroxidradikalanionen ( $O_2^{\cdot-}$ ), Hydroxylradikale ( $HO^{\cdot}$ ), Lipid- und andere Peroxidradikale ( $LOO^{\cdot}$  und  $XOO^{\cdot}$ ), Nitrosoradikale ( $NO^{\cdot}$ ), Peroxonitrat ( $^{\cdot}OONO_2$ ),

Peroxonitrit ( $\text{OONO}$ ), Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), Lipidperoxide ( $\text{LOOH}$ ), Hypochlorige Säure ( $\text{HOCl}$ ) und Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ). Unter normalen physiologischen Bedingungen ist der Organismus pro Tag und Zelle ca.  $10^{10}$  ROS ausgesetzt.<sup>[14]</sup> Im Fall des Singulett-Sauerstoffs fungieren Biomoleküle der Haut als Photosensibilisatoren, d. h. sie werden durch UVA-Strahlung in einen Triplett-Zustand angeregt und regen von dort ihrerseits Sauerstoffmoleküle in den Singulett-Zustand an (Typ II-Reaktion). Im Fall einer Typ I-Reaktion würde der Sensibilisator in einer Elektronenübertragungsreaktion direkt mit dem Zielmolekül, z. B. der DNA reagieren.<sup>[7],[8],[15]</sup>

Zur Abwehr der ROS halten biologische Systeme antioxidativ wirkende Substanzen (Radikalfänger, reduzierende Stoffe, Enzyme, Chelatbildner) bereit, die den oxidativen Stress kontrollieren. Beispiele hierfür sind die Superoxid-Dismutase, Tocopherole (z. B. Vitamin E **2**) und Ascorbinsäure **3** (Vitamin C).



Für Vitamin E und C stellt man sich den Wirkmechanismus folgendermaßen vor: Unter Einwirkung der energiereichen UV-Bestrahlung entstehen freie Sauerstoff-Radikale, die insbesondere die Lipidmembranen der lebenden Zellen angreifen (Lipidperoxidation). Vitamin E wird als bevorzugter Reaktionspartner der Radikale an Stelle der Lipidmembran oxidiert. Vitamin C wirkt nicht nur selbst als Antioxidans, sondern auch als Synergist für Vitamin E, da es die oxidierte Form des Vitamin E reduzieren und somit dieses regenerieren kann.<sup>[1],[3],[14],[16],[17]</sup>

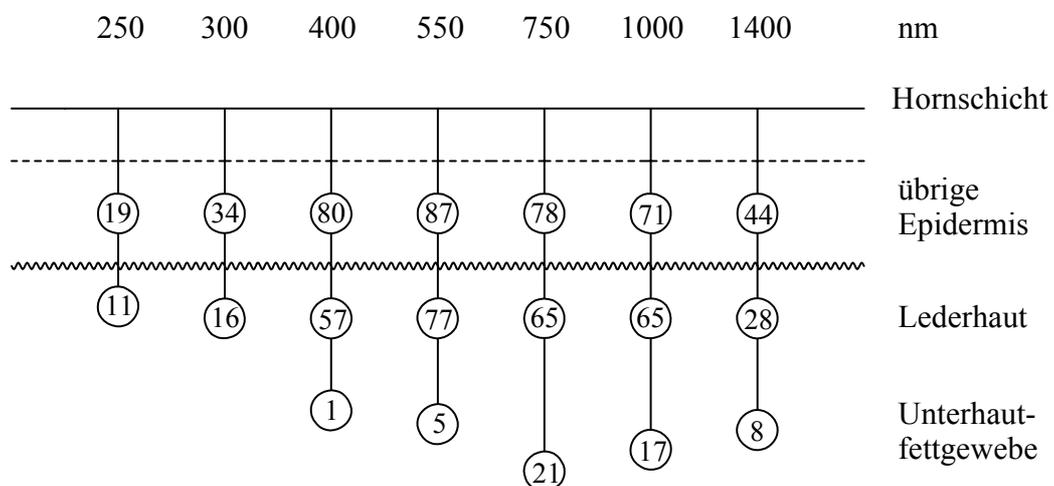


Abb. 3: Schematische Darstellung der prozentualen Durchlässigkeit der Haut für Licht verschiedener Wellenlängen.<sup>[5],[11]</sup> Die Zahlen stehen für die Anzahl von Quanten, die in der jeweiligen Hauttiefe noch gefunden werden, wenn man die Hautoberfläche mit 100 Quanten der jeweiligen Wellenlänge bestrahlt.

Aufgrund ihrer Wellenlänge wirkt UVA-Strahlung nicht nur an der Hautoberfläche, sondern ist in der Lage seine Energie bis in die Lederhaut zu transportieren (siehe Abbildung 3). Wegen der mit durchschnittlich  $6,4 \text{ mW/cm}^2$  ungefähr 18 mal höheren Lichtleistung (5,6% der Gesamtleistung der Sonne in Meereshöhe) im Vergleich zur UVB-Strahlung dringen bei Sonnenexposition signifikant mehr UVA- als UVB-Quanten in die Haut ein.

Nach Kelfgens und de Gruij[18] ist für 10-20% der durch UV-Licht verursachten Sonnenbrände und carcinogenen Schädigungen UVA-Strahlung verantwortlich. Entgegen früherer Meinungen ist UVA-Licht daher ein nicht zu unterschätzender toxischer Faktor in unserer natürlichen Umgebung.

### 1.3 Dermatologische Lichtschutzmittel<sup>[1],[5]</sup>

Als Licht- oder Sonnenschutzmittel werden im folgenden Formulierungen von Lichtschutzstoffen bezeichnet, wie sie zu Beginn von Kapitel 1 definiert worden sind. Die Formulierungen als Cremes oder Lotionen dienen dazu, eine optimale Applikation auf die Haut und die gewünschte Penetration in die Haut zu gewährleisten.

Lichtschutzstoffe, wie sie in handelsüblichen Lichtschutzmitteln Verwendung finden, lassen sich aufgrund ihrer Wirkung in zwei Kategorien einteilen, den primären und sekundären Lichtschutz. Primäre Lichtschutzstoffe schützen aufgrund ihres Absorptions- (UV-Filter), Reflektions- oder Streuverhaltens (Pigmente, Mikropigmente), während sekundäre Lichtschutzstoffe die photochemische Reaktionskette unterbrechen, die nach dem Eindringen der UV-Strahlung in die Haut ausgelöst wird. Hierbei handelt es sich um Antioxidantien, wie z. B. Acetylsalicylsäure, Tocopherole (Vitamin E 2, s.o.) oder  $\beta$ -Carotin.

Herkömmliche Sonnenschutzmittel bestehen meist aus Kombinationen: So enthält ein Sonnenschutzmittel einen oder zwei UV-Filter, ein reflektierendes und streuendes Pigment und Antioxidantien, die in der Regel in einer Emulsion auf die Haut aufgetragen werden.

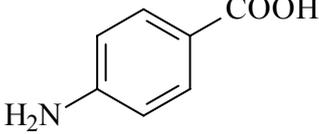
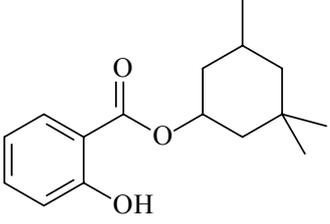
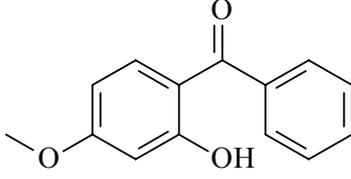
Die Pigmente bzw. Mikropigmente bestehen aus feinen Suspensionszubereitungen anorganischer Substanzen wie z. B. Zinkoxid, Titandioxid, Eisenoxid, Calciumcarbonat, Kaolin oder Magnesiumoxid, die, wenn sie in einer Teilchengröße von 10-50 nm (Mikropigmente) auf die Haut aufgetragen werden, praktisch einen unsichtbaren UV-Lichtschutz ergeben, wobei hauptsächlich der UVA- und UVB-Bereich abgedeckt wird. Leider beruht auch bei den Pigmenten ein mehr oder weniger großer Anteil der Wirkung auf Absorption. Deshalb sind Pigmente wie Titandioxid keineswegs photochemisch völlig inert, sondern sie sind auch durchaus in der Lage, ROS zu bilden. Dies gilt insbesondere für die feinteiligen Mikropigmente mit besonders großer spezifischer Oberfläche. Erst eine spezielle Behandlung der Kristalloberflä-

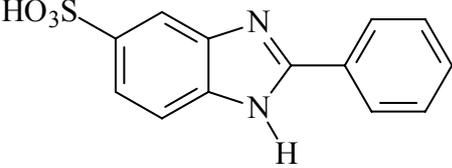
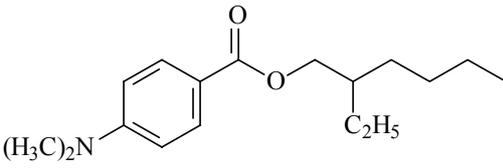
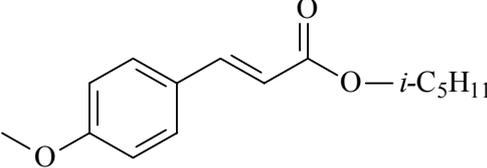
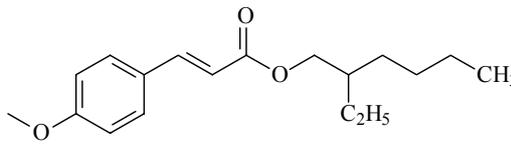
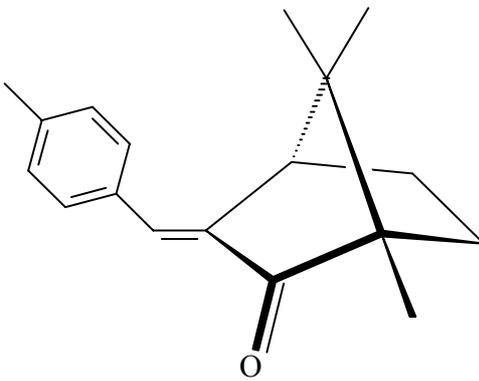
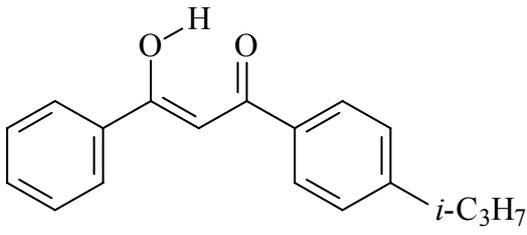
che (Coating) der Pigmente führt zu Materialien, die für kosmetischen Lichtschutz geeignet sind.

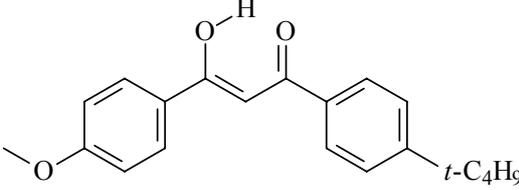
Der wesentliche Bestandteil eines Sonnenschutzmittels ist jedoch die UV-Filtersubstanz. Chemisch handelt es sich hierbei meist um organische aromatische Verbindungen der unterschiedlichsten Substanzklassen. Man unterscheidet je nach Absorptionsverhalten UVA-, UVB- und Breitbandfilter (Absorption von 290 bis ca. 380 nm). Neben der Lage ihres Absorptionsmaximums müssen diese Filtersubstanzen folgende Eigenschaften besitzen:

- Einen möglichst hohen molaren Extinktionskoeffizient, um eine hohe Wirksamkeit bei möglichst geringer Konzentration zu gewährleisten.
- Eine gute Löslichkeit in der entsprechenden Formulierung.
- Eine hohe Photostabilität.
- Ein geringes Penetrationsvermögen in die Haut, da die schädliche UV-Strahlung möglichst schon an der Hautoberfläche absorbiert werden soll.
- Eine gute Hautverträglichkeit.
- Physiologisch unbedenkliche Photoabbauprodukte.

Tabelle 1 gibt einige der gängigsten Lichtfiltersubstanzen mit der Angabe des Lösungsverhaltens und der Lage ihrer Absorptionsbereiche wieder.

Chem. Name	Strukturformel	UV-Absorption	Löslichkeit
4-Aminobenzoesäure	 <chem>NC1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem> <u>4</u>	UVB	wasserlöslich
Homomenthylsalicylat	 <chem>CC1(C)CC(C)CC1OC(=O)c2cc(O)ccc2</chem> <u>5</u>	UVB	öllöslich
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon	 <chem>COc1ccc(O)c(c1)C(=O)c2ccccc2</chem> <u>6</u>	Breitband	öllöslich

Chem. Name	Strukturformel	UV-Absorption	Löslichkeit
2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure		UVB	wasserlöslich
<b><u>7</u></b>			
4-dimethylamino- benzoesäure-2-ethylhexylester		UVB	öllöslich
<b><u>8</u></b>			
4-methoxyzimtsäureisoamlester		UVB	öllöslich
<b><u>9</u></b>			
4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester		UVB	öllöslich
<b><u>10</u></b>			
3-(4-Methylbenzyliden)campher		UVB	öllöslich
<b><u>11</u></b>			
1-(4'-Isopropylphenyl)-3-phenyl-1-propan-1,3-dion		UVA	öllöslich
<b><u>12</u></b>			

Chem. Name	Strukturformel	UV-Absorption	Löslichkeit
1-(4- <i>tert.</i> -Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion		UVA	öllöslich
ZnO, TiO <sub>2</sub>		UVA, UVB	unlöslich

Tab. 1: Übersicht über die gebräuchlichsten Lichtschutzfilter.

## 1.4 Problemstellung

Die oben aufgeführten Verbindungen können aufgrund der Komplexizität der an sie gestellten Anforderungen immer nur Kompromisse sein. Einige Filtersubstanzen, z. B. Homomenthylsallylat **5** und 3-(4-Methylbenzyliden)campher **11**, stehen auch im Verdacht, gesundheitsschädlich zu sein. Diese UVB-Filter zeigen im Laborversuch östrogene Wirkung und führen zum schnelleren Wachstum von Krebszellen.<sup>[19]</sup> Mit der Erkenntnis der Gefährlichkeit von UVA-Strahlung (s. o.) steigt nun auch der Bedarf an Filtersubstanzen, die eine starke Absorption in diesem Wellenlängenbereich zeigen. Außerdem ist es nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen wünschenswert, Substanzen zu finden, die die Eigenschaften primärer und sekundärer Lichtschutzstoffe in sich vereinen. Die Suche nach optimierten Verbindungen zum Schutz vor der schädlichen UVA- und UVB-Strahlung ist also von großem Interesse.

Die in der Pflanzenwelt weit verbreitete Substanzklasse der Flavonoide vereinigt die Eigenschaften primärer und sekundärer Lichtschutzstoffe in sich. Die Flavonoide können sogar als pflanzliches Melanin-Analogon<sup>[20]</sup> angesehen werden, da sie zum großen Teil in den dem Sonnenlicht ausgesetzten Pflanzenteilen vorkommen und einige sogar durch UV-induzierte Biosynthese gebildet werden.<sup>[21],[22],[23],[24]</sup>

UV-Spektroskopische Untersuchungen an 2-Styrylchromon **14** (Kapitel 4.3.5.2, Versuch 55) im Vergleich zu Flavon **15** (Aldrich) haben gezeigt, daß eine zusätzliche Doppelbindung zwischen B und C-Ring der Flavonoide einen deutlichen batho- und hyperchromen Effekt auf die längstwelligen Absorptionsbande hat (siehe Abbildung 4).

Durch eine derartige Verlängerung des Flavonoid-Chromophors sind somit Substanzen zugänglich, deren Absorptionseigenschaften sie als neuartige UVA-Lichtschutzstoffe interessant erscheinen lassen. Ziel dieser Arbeit war es, den Chromophor von **14** so zu substituieren, daß die neuartigen vinylog flavonoiden Substanzen nicht nur mit ihren Absorptionseigenschaften

sondern auch im Hinblick auf ihre Photostabilität und ihre Fähigkeit zur Desaktivierung von ROS optimale Lichtschutzstoffe für den UVA-Bereich werden.

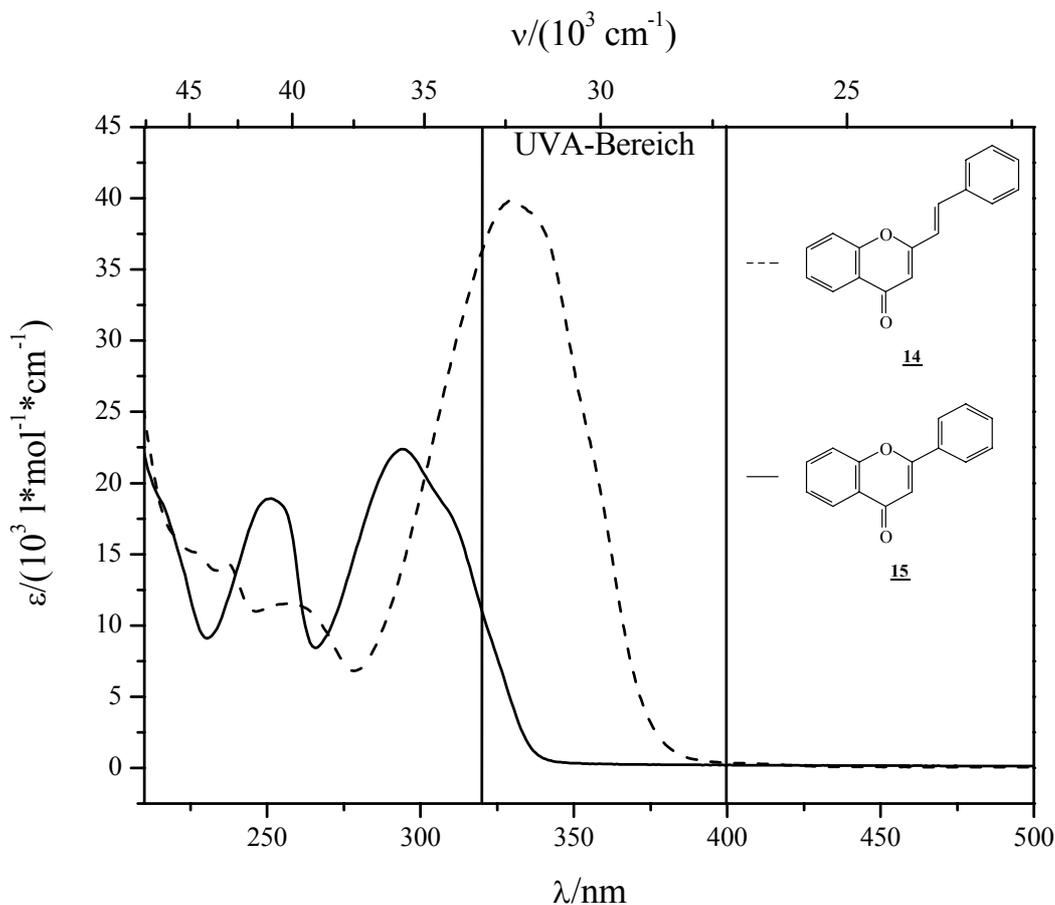


Abb. 4: UV-Vis-Spektren von 2-Styrylchromon **14** (---,  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 330 \text{ nm} (4,60)$ ) und Flavon **15** (—,  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 294 \text{ nm} (4,34)$ ) in Methanol.

Um den Syntheseaufwand zu optimieren, soll im Rahmen dieser Zielsetzung für beide Eigenschaften eine Struktur-Wirkungsbeziehung aufgestellt werden. Ausgangspunkt für diese Wirkungsbeziehung sollen die Erfahrungen sein, die andere Arbeitsgruppen bei den Flavonoiden gesammelt haben. Eine Vielzahl von Literaturquellen beschäftigt sich nämlich mit der Synthese, Photostabilität und antioxidativer Wirkung von Flavonoiden. Kapitel 2.1 versucht, einen Überblick über die unterschiedlichen Flavonoid-Stoffklassen mit ihren natürlichen Funktionen und Anwendungen zu geben.



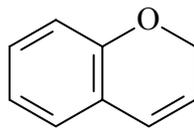
## 2. Hauptteil

### 2.1 Flavonoide

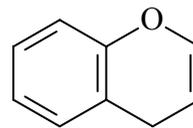
Vorbemerkung: In diesem Kapitel wird versucht, einen knappen aber möglichst umfassenden Überblick über die Substanzklasse der Flavonoide zu geben. Aufgrund der Fülle von Untersuchungen zu Flavonoiden kann dieser Überblick aber keinesfalls vollständig sein.

#### 2.1.1 Allgemeines<sup>[25]</sup>

Die Flavonoide (lat. Flavus = gelb) sind eine in der Flora weit verbreitete Donor-Akzeptor-Farbstoffklasse, deren Strukturen sich von den beiden Konstitutionsisomeren des Chromens **16** ableitet.

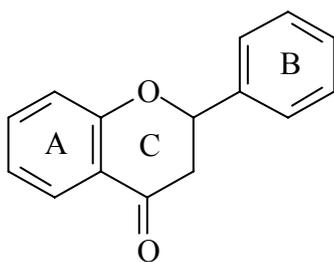


**16a**  
2*H*-Chromen

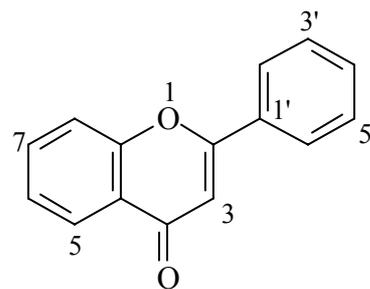


**16b**  
4*H*-Chromen

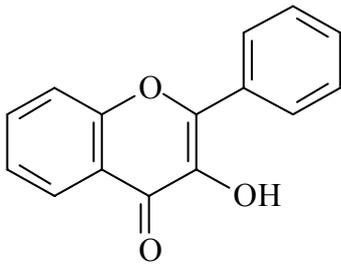
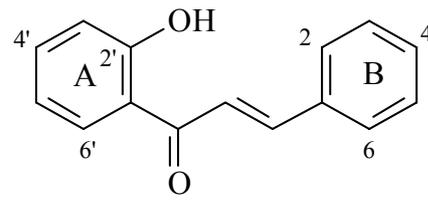
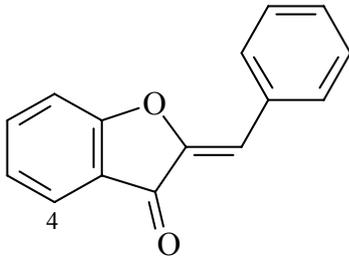
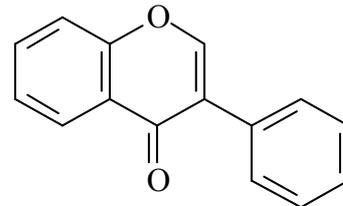
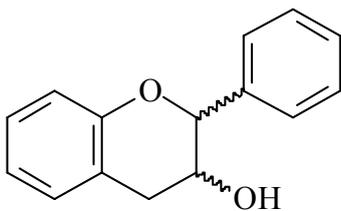
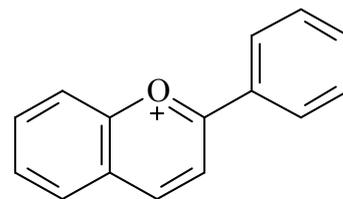
Es sind bis heute ca. 4000 natürliche Flavonoide bekannt. Die Klasse der Flavonoide umfaßt die Glycoside von Flavanonen **17**, Flavonen **15**, 3-Hydroxyflavonen (Flavonolen) **18**, Chalkonen **19**, Auronen **20** (Derivate des 2-Benzyliden-3(2*H*)-benzofuranons), Isoflavonen **21** und Flavanolen **22** (Catechine). Letztere besitzen aufgrund der fehlenden Doppelbindung in 2-Position 2 Asymmetriezentren. Es kommen bis auf wenige Ausnahmen jedoch nur Flavanole mit 2*R*-Konfiguration in der Natur vor.<sup>[26]</sup> Ebenfalls zu den Flavonoiden zählt man die Anthocyanidine **23**, die oft als Pyrylium-Salze (Flavylium-Salze) vorliegen. Durch unterschiedliche Hydroxylierungen, bzw. Veretherungen und Glycosidierungen entsteht eine Vielzahl von Verbindungen.



**17**



**15**

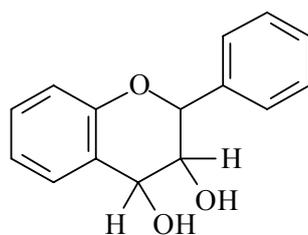
**18****19****20****21****22****23**

Über die Vorkommen der Flavonoide **15** und **17** bis **23** wird im folgenden Kapitel ein Überblick gegeben.

## 2.1.2 Natürliche Vorkommen und Funktion

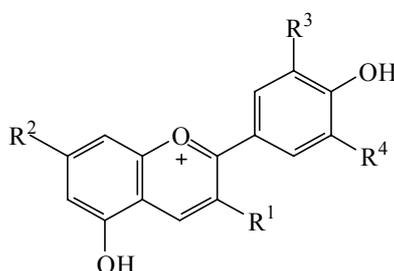
### 2.1.2.1 Anthocyanine

Die Anthocyanine (griech. anthos = Blüte, kyanos = blau) gelten als die wichtigste Gruppe wasserlöslicher pflanzlicher Farbstoffe, die für das menschliche Auge sichtbar sind. Sie sind verantwortlich für die rosa, scharlachrote, rote, violette und blaue Farbe von Blütenblättern und Früchten, wo sie in den Vakuolen epidermaler und subepidermaler Zellen akkumuliert sind. Ihr Vorkommen erstreckt sich aber auch auf Wurzel, Stengel und grüne Blätter. Hier sind sie jedoch in weit geringeren Konzentrationen vorhanden, so daß sie meist durch andere Farbstoffe in höheren Konzentrationen überdeckt werden (z. B. Chlorophyll).<sup>[27]</sup> Die Anthocyanine kommen auch als farblose Leukoanthocyanine vor, deren Grundstruktur, das Leukoanthocyanidin **24** ist.

**24**

Der Name „Leucoanthocyanidin“ ist jedoch etwas irreführend, da das Präfix „leuko“ in der Regel für die reduzierte Form eines Farbstoffes Anwendung findet. Tatsächlich besteht zwischen **24** und den Anthocyanidinen jedoch kein Unterschied in der Oxidationsstufe. Daher hat sich für **24** auch der Name „Proanthocyanidin“ etabliert, da die Anthocyanidine durch Behandlung mit Mineralsäuren aus ihnen hervorgehen. Mit „Proanthocyanidin“ im engeren Sinne sind jedoch heute alle Di-, Tri- und Oligomeren der Leucoanthocyanine gemeint. Die Leucoanthocyanine sind dabei meist über die C-Atome 4 und 6 bzw. 8 C-C-verknüpft.<sup>[28]</sup>

Chemisch sind die Anthocyanine polyhydroxilierte Derivate des Pyryliumions **23**, wobei die Hydroxygruppen meist methyliert oder glycosidisch gebunden vorliegen. Am häufigsten sind 3,5-Diglycoside und etwas seltener 3,7-Diglycoside, in denen die Zucker Glucose, Galactose, Ramnose, Arabinose und Xylose vorkommen können. Die Zucker können auch als Di- und Trisaccharide vorliegen. Des weiteren können phenolische (z. B. Kaffeesäure) oder aliphatische Säuren (z. B. Essigsäure) am Grundgerüst gebunden sein. Die Farbe der Anthocyanine variiert mit der Anzahl der Hydroxygruppen. Die Aglycone der Anthocyanine werden Anthocyanidine genannt. Sie können durch saure Hydrolyse aus den entsprechenden Pflanzenteilen isoliert werden und sind unlöslich in Wasser und nicht photostabil.<sup>[29]</sup> Tabelle 2 gibt einen Überblick über einige in der Natur weit verbreitete Anthocyanidinfarbstoffe **25** mit ihrer Farbgebung und ihrem natürlichen Vorkommen.

**25**

Trivialname	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Farbe <sup>[29]</sup>	Natürliches Vorkommen
Cyanidin <b>25a</b>	OH	OH	OH	H	magenta	Rote Geranien, Rosen, Mohn, Kornblumen, Amaryllis, Orchidee, Kirsche, Erdbeere, Himbeere, Brombeere, Pflaume, Pfirsich, Apfelsine, Feige, Birne, Apfel, roter Wein

Trivialname	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Farbe <sup>[29]</sup>	Natürliches Vorkommen
Delphinidin <b>25b</b>	OH	OH	OH	OH	purpur	Rittersporn, Aubergine (Hülle), Heidelbeere, Passionsfrucht, Lavendel
Pelargonidin <b>25c</b>	OH	OH	H	H	rot	Erdbeere, Salbei, Dahlien, Kapuzinerkresse, Sommeraster, Kartoffelblüte
Apigenidin <b>25e</b>	H	OH	H	H	gelb	rote Hirse, Schalen von Zitrusfrüchten, rote Reiskleie
Petunidin <b>25f</b>	OH	OH	OMe	OH	purpur	Petunie, Schwarzbeere, Banane, Wein
Malvidin <b>25g</b>	OH	OH	OMe	OMe	purpur	Malvenblüte, roter Wein, Geranien
Päonidin <b>25h</b>	OH	OH	OMe	H	magenta	Pfingstrose, Pflaume, roter Wein
Hirsutidin <b>25i</b>	OH	OMe	OMe	OMe	purpur	Geranien
Tricetinidin <b>25j</b>	H	OH	OH	OH	orange-rot	schwarzer Tee

Tab. 2: Wichtige Anthocyanidinfarbstoffe mit ihren Farbeigenschaften und natürlichen Vorkommen

Der Gehalt an Anthocyanen in Früchten und Gemüse ist oft sehr hoch. So enthalten Brombeeren bis zu 115 mg pro 100 g Frischgewicht, Johannisbeeren und Heidelbeeren bis zu 400 mg und Auberginen sogar bis zu 750 mg.<sup>[30]</sup> Für die unterschiedliche Farbe gleicher Anthocyanine in Pflanzen sind weniger die unterschiedlichen pH-Werte (in der Regel liegen die pH-Werte unterschiedlicher Pflanzenpressäfte zwischen 3,8 und 5), als vielmehr ihre Eigenschaften als Chelatbildner mit Spurenelementen wie Eisen und Aluminium von Bedeutung.<sup>[31]</sup> Außerdem spielen andere Flavonoid-Spezies als Copigmente eine Rolle.<sup>[32]</sup>

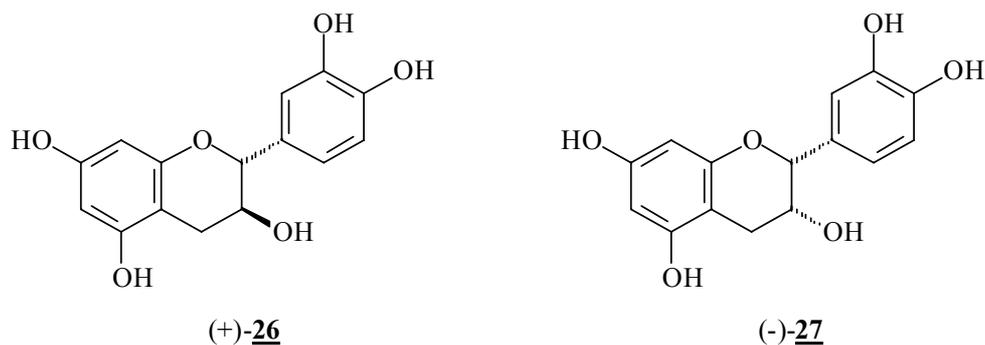
Die tägliche Aufnahme von Anthocyanen, d.h. Anthocyanidine und Anthocyanine, in Deutschland wird auf 2,7 mg pro Person geschätzt. Mit einem Glas Rotwein werden allerdings bereits 24-35 mg aufgenommen, so daß täglicher Rotweinkonsum die Anthocyanaufnahme stark erhöht. Die Anthocyanine spielen eine definierte Rolle in der Natur. Durch ihre auffällige Farbgebung in Blüten sind sie zuständig für die Attraktion von Insekten zur Bestäubung. Im Gegensatz zur Blütenfarbgebung ist die Erklärung für das Vorhandensein von Anthocyaninen in Samen, grünen Blättern, Stengeln und Wurzeln nicht ganz so offensichtlich. Nicholson et al.<sup>[33]</sup> konnten zeigen, daß einige Anthocyanine verstärkt gebildet werden, wenn die Pflanze mikrobiologischen Attacken ausgesetzt ist. Das läßt vermuten, daß Anthocyanine ebenfalls als Phytoalexine Anwendung finden.<sup>[30]</sup>

Die Anthocyane sind aber auch für den Menschen von Bedeutung. Neben ihrem Einsatz als Lebensmittelfarbstoff (E163) haben die Anthocyane auch antioxidative Eigenschaften. Sie sind effektive Fänger von reaktiven Sauerstoff- (ROS) und Stickstoff-Spezies, die oxidative Schädigungen von DNA, Proteinen und Lipiden verursachen können.<sup>[34],[35]</sup> Außerdem kön-

nen sie die Blutgerinnung verlangsamen und die Thrombozytenaggregation verringern. Sie können Sehvorgänge beeinflussen und zeigen eine gefäßschützende und entzündungshemmende Wirkung. Diese Effekte können auch eine Erklärung für die beobachtete inverse Korrelation der Flavonoidaufnahme mit dem Sterblichkeitsrisiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten sein.<sup>[30]</sup>

### 2.1.2.2 Flavanole

Die Flavanole **22**, zu denen auch die Leuko- und Proanthocyanidine gehören (siehe Kap. 2.1.2.1), sind ebenfalls eine sehr weitverbreitete, aber aufgrund der fehlenden Doppelbindung in 2-Position farblose Untergruppe der Flavonoide. Die Endung „ol“ bezieht sich dabei auf die Hydroxygruppe in 3-Position. In einigen Literaturquellen werden die Flavanole allerdings auch als Flavane bezeichnet. Da sich die meisten Flavanole vom in der Natur weit verbreiteten (+)-Catechin **26** ableiten, werden sie auch Catechine genannt.



(+)-Catechin hat *2R,3S*-Konfiguration. Sein 3-Epimeres, das (-)-Epicatechin **27** ist ebenfalls weitverbreitet. Löst man (+)-**26** in heißem Wasser, so stellt sich über **28** ein Gleichgewicht mit (+)-**27** (siehe Abbildung 5) ein.<sup>[28]</sup>

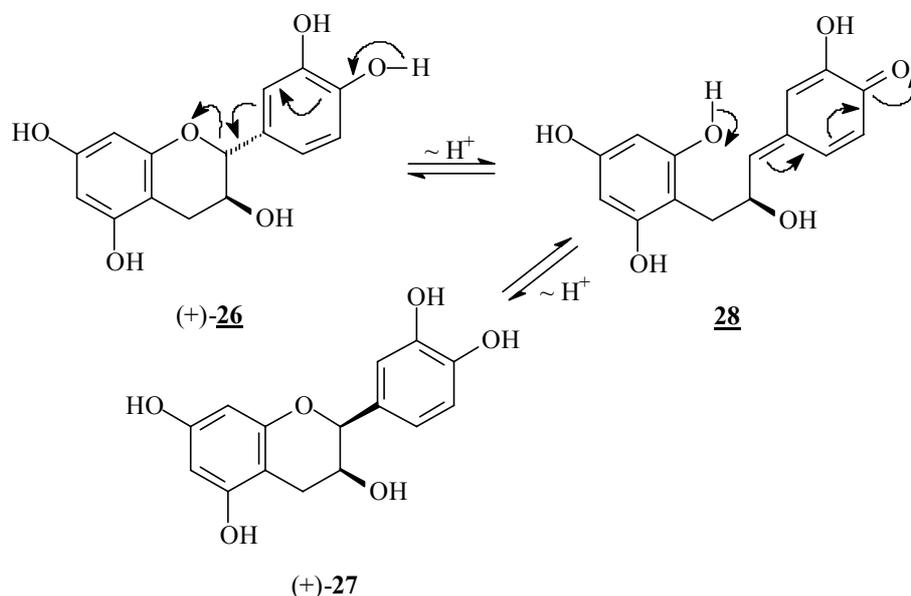
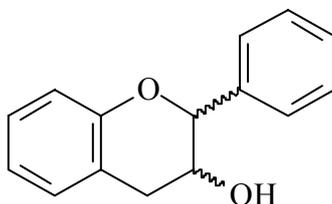


Abb. 5.: Isomerisierung von (+)-Catechin **26** und (+)-Epicatechin **27** in heißer wässriger Lösung.<sup>[28]</sup>

Die Catechine haben ihren Namen von Catechu, einem eingedickten, beim Abkühlen erstarrenden Extrakt aus dem Kernholz der zu den Mimosengewächsen zählenden vorder- und hinterindischen Gerberakazie (*Acacia catechu*). Catechu enthält 2-10% Catechine. Es gibt aber noch eine Vielzahl weiterer natürlicher Flavanole. Einen Überblick über einige weit verbreitete Flavanole 23 gibt Tabelle 3.

22

Trivialname	Hydroxy- substituenten	Absolute Konfiguration	Natürliches Vorkommen
(+)-Afzelechin <u>22a</u>	4', 5, 7	2R,3S	<i>Eucalyptus calophylla</i>
(-)-Epiafzelechin <u>22b</u>	4', 5, 7	2R,3R	<i>Azalia sp.</i>
(+)-Epiafzelechin <u>22c</u>	4', 5, 7	2S,3S	<i>Palmae sp.</i>
(-)-Fisitimidol <u>22d</u>	3', 4', 7	2R,3S	<i>Acacia mollissima</i>
(-)-Robinetimidol <u>22e</u>	3', 4', 5', 7	2R,3S	<i>Robinia pseudoacacia</i> (Scheinakazie) <i>Acacia sp.</i>
(+)-Catechin <u>22f</u>	3', 4', 5, 7	2R,3S	<i>Uncaria gambir</i> <i>Camellia sp.</i> (Teegewächse) <i>Acacia catechu</i> (Gerberakazie) <i>Quercus sp.</i> , <i>Castanea sp.</i> (Buchengewächse)
(-)-Epicatechin <u>22g</u>	3', 4', 5, 7	2R,3R	<i>Acacia catechu</i> (Gerberakazie) <i>Aescullus sp.</i> <i>Camellia sp.</i> (Teegewächse)
(+)-Epicatechin <u>22h</u>	3', 4', 5, 7	2S,3S	<i>Palmae sp.</i>

Trivialname	Hydroxy- substituenten	Absolute Konfiguration	Natürliches Vorkommen
(+)-Galocatechin <b>22i</b>	3', 4', 5, 5', 7	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	<i>Camellia sp.</i> (Tee- gewächse) <i>Acacia sp.</i> <i>Quercus sp.</i> , <i>Castanea sp.</i> (Buchengewächse)
(-)-Epigallocatechin <b>22j</b>	3', 4', 5, 5', 7	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	<i>Camellia sp.</i> (Tee- gewächse) <i>Acacia sp.</i>
(-)-Epigallocatechin-4'- methlether <b>22k</b>	3', 5, 5', 7, 4'-OMe	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	<i>Ouratea sp.</i>

Tab. 3: Absolute Konfiguration und Vorkommen natürlicher Flavanoide.<sup>[28]</sup>

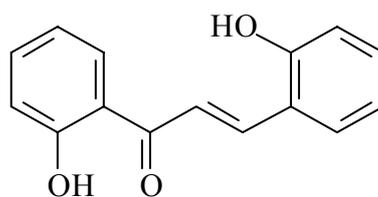
Es hat sich gezeigt, daß durch die Nahrung aufgenommene Catechine eine wichtige Rolle bei der Prävention von Krebserkrankungen spielen.<sup>[36],[37],[38]</sup> Eine große Bedeutung wird dabei grünem Tee beigemessen, in dem 4 Catechine (**22g**, **22j** und die entsprechenden 3-Gallate) mit einem Anteil von bis zu 10% am Trockengewicht vorkommen.<sup>[39]</sup> Aber auch in Obst (Apfel, Aprikose, Süßkirsche), Rotwein und dunkler Schokolade sind Catechine nachweisbar.<sup>[40]</sup> Tournaire et al.<sup>[41]</sup> haben bei der Untersuchung von (+)-Catechin eine ausgeprägte Fähigkeit zur Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff quantifiziert.

### 2.1.2.3 Die selteneren Flavonoide-Chalkone, Flavanone und Aurone

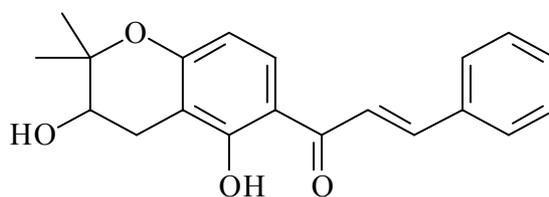
#### 2.1.2.3.1 Chalkone<sup>[27]</sup>

Die Chalkone sind neben den eng mit ihnen verwandten Dihydrochalkonen ( $\alpha,\beta$ -gesättigte Chalkone) und Retrochalkonen (Chalkone mit vertauschtem A- und B-Ring) die einzigen Flavonoide denen der C-Ring fehlt. Die Chalkone werden gemäß ihres Substitutionsmusters am A-Ring in 3 Gruppen eingeteilt:

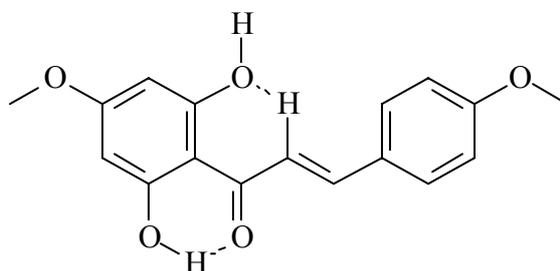
1. *Chalkone mit nur einer Hydroxyfunktion am A-Ring.* Von diesem Typ ist bisher nur eine natürliche Verbindung, das 2,2'-Dihydroxychalkon **29**, bekannt, das aus einer Primelart (*Primula denticulata*) isoliert werden konnte.

**29**

2. *Chalkone mit Resorcinol-Substitutionsmuster am A-Ring.* Von diesem Typ sind in der Natur nur die 2',4'-hydroxylierten und Verbindungen gefunden worden. Der B-Ring kann dabei in 4-Position, in 3- und 4-Position oder überhaupt nicht hydroxyliert sein. Neben ausschließlich hydroxysubstituierten Verbindungen sind auch Methoxy-Substituenten an den entsprechenden C-Atomen bekannt. Es gibt aber auch C-alkylierte Derivate, wie z. B. das Helikrausichalkone **30**, das aus *Helichrysum Krausii* isoliert werden konnte.

**30**

3. *Chalkone mit Phloroglucin(1,3,5-Trihydroxybenzol)-Substitutionsmuster.* Diese Gruppe der Chalkone ist im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen in der Natur relativ weit verbreitet. Die 2',4',6'-Trihydroxychalkone kommen in vielen Pappel- Linden und Asternarten vor. Neben Hydroxygruppen liegen auch hier Alkylether (hauptsächlich Methyl- und Prenylether) als Substituenten vor. Röntgenstrukturanalytische Untersuchungen an 2',6'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxychalkon **31** haben gezeigt, daß bei den Chalkonen die Carbonyl-Funktion *s-cis* zur *E*-konfigurierten exozyklischen Doppelbindung steht und gleichzeitig mit einer phenolischen Hydroxyfunktion eine Wasserstoffbrückenbindung eingeht.

**31**

Gleichermaßen geht das H-Atom in  $\alpha$ -Position ebenfalls eine Wechselwirkung mit der Hydroxygruppe in 6'-Position ein.

Das seltene Vorkommen der Chalkone im Vergleich zu anderen Flavonoid-Spezies wird damit erklärt, daß sie im sauren Medium sehr leicht in die entsprechenden Flavanone isomerisie-

ren. Daher sind Chalkone in der Nahrung von eher untergeordneter Bedeutung. Das zum Flavanon Naringenin korrespondierende Chalkon 2',4,4',6'-Tetrahydroxychalkon ist Bestandteil der Tomatenhaut. In Tomatenerzeugnissen wie Ketchup ist es jedoch nur noch in Spuren vorhanden, da es während der sauren Verarbeitung der Tomaten in das Flavanon Naringenin **17c** (s. auch Kap. 2.1.2.3.2) umgewandelt wird.

Retrochalkone und Dihydrochalkone sind dagegen etwas häufiger in Nahrungsmitteln anzutreffen. So kommen Retrochalkone z. B. in Hopfen und damit im Bier vor, während Dihydrochalkone in Äpfeln und Apfelerzeugnissen zu finden sind. Einige Dihydrochalkone eignen sich auch als Süßstoffe.

Die tägliche Chalkonaufnahme durch den Menschen ist aber so gering, daß es keine Untersuchungen über deren Metabolismus gibt. Vermutlich werden die Chalkone bei ihrer Aufnahme im sauren Milieu des Magens direkt in ihre korrespondierende Flavanone umgewandelt.<sup>[42]</sup> Dennoch scheint auch den Chalkonen bei der Desaktivierung reaktiver Sauerstoff-Spezies, insbesondere dem Singulett-Sauerstoff, ein hohes Potential zuzukommen.<sup>[43]</sup>

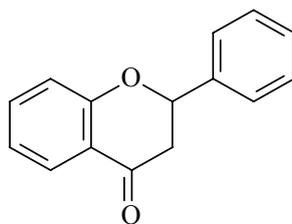
### 2.1.2.3.2 Flavanone

Aufgrund ihrer Nichtfarbigkeit wegen der fehlenden Doppelbindung in 2-Position sind die Flavanone (Dihydroflavone) **17** eine weniger beachtete Gruppe innerhalb der Klasse der Flavonoide. Sie sind jedoch Bestandteil einiger Pflanzen, die für den Menschen von großer Bedeutung sind. So kommen sie zum Beispiel in den Fruchtsäften von Citrusfrüchten vor, wo sie aufgrund ihres bitteren Geschmacks zum Aroma beitragen.<sup>[29]</sup>

Natürlich vorkommende Flavanone haben 2*S*-Konfiguration. Die ebenfalls zu den Flavanonen zählenden Flavanonole, die in 3-Position eine Hydroxygruppe tragen und somit ein zusätzliches Chiralitätszentrum enthalten, treten in der Natur hauptsächlich 2*R*,3*R*-konfiguriert auf. Es sind jedoch auch einige Verbindungen mit 2*S*,3*S*- und 2*R*,3*S*-Konfiguration bekannt.<sup>[42]</sup>

Analog zu den Chalkonen, aus denen sie ja hervorgehen, werden auch die Flavanone in die entsprechenden drei Gruppen eingeteilt. Es gibt aber auch Flavanone, die andere Substitutionsmuster am A-Ring besitzen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über einige wichtige Flavanone **17** mit ihren natürlichen Vorkommen.

Die Hydroxygruppen der hier aufgeführten Flavanone können dabei als Methylether oder glycosidisch (meist in 7-Position) maskiert sein. Außerdem kommen auch Methyl- und Prenylsubstituenten in 6- oder 8-Position vor. Auch zyklische C-C-Verknüpfungen wie Dimethylpyranosubstituenten wurden gefunden. Dabei sind 2 benachbarte C-Atome (7, 8; 4', 3'; 4', 5') des Grundchromophors Bestandteil des Pyranrings.

17

Trivialname	Substituentenmuster	Vorkommen <sup>[25],[27],[42]</sup>
Naringin <u>17a</u>	4'-OH, 5-OH, 7-Gly	Grapefruit, Blüte und Rinde des Pampelmusenbaumes, unreife Orangen,
Narirutin <u>17b</u>	4'-OH, 5-OH, 7-Gly	Grapefruit, Mandarine
Naringenin <u>17c</u>	4'-OH, 5-OH, 7-OH	<i>S</i> -Form: Pfirsichblüte, Akazie; <i>R</i> -Form: <i>Helichrysum</i> (Strohblume)
Hesperidin <u>17d</u>	3'-OH, 5-OH, 7-Gly, 4'-OMe	unreife Orange, Zitrone
Neohesperidin <u>17e</u>	3'-OH, 5-OH, 7-Gly, 4'-OMe	Grapefruit, bittere Sevilla Orange, Pomeranze
Farrerol <u>17f</u>	4'-OH, 6-Me, 5-OH, 7-OH, 8-Me	Karaya-Baum ( <i>Sterculia urens</i> )
Glabranin <u>17g</u>	5-OH, 7-OH, 8-Prenyl	Strohblume ( <i>Helichrysum cymosum</i> )
Isobavachin <u>17h</u>	4'-OH, 7-OH, 8-Prenyl	Korallenstrauch ( <i>Erythrina variegata</i> )

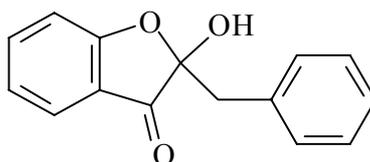
Tab. 4: Natürliche Flavanone mit Vorkommen und Substituentenmuster (gly=Glycosid). Sowohl Naringin und Narirutin als auch Hesperidin und Neohesperidin unterscheiden sich nur durch die Art des Glycosids in 7-Position. Das zu Hesperidin und Neohesperidin gehörige Aglycon heißt Hesperitin.

Die Flavanone des Grapefruitsaftes (17a, 17b, 17e) sind für seinen bitteren Geschmack verantwortlich, während die entsprechenden Dihydrochalkone, die aus den Flavanonen durch Hydrierung erhalten werden können, Süßstoffeigenschaften besitzen. So schmeckt das Dihydrochalkon des Naringins ca. 300mal süßer als Saccharose, das Neohesperidin-Dihydrochalkon sogar bis zu 2000mal. Hesperidin wird ebenso wie Rutin 36 (s. Kap. 2.1.2.4) wegen seiner gefäßfestigenden Wirkung in Venenmitteln eingesetzt und besitzt außerdem antivirale Eigenschaften bei Grippeerkrankungen.<sup>[25]</sup>

### 2.1.2.3.3 Aurone

Obwohl der Grundkörper der Aurone 20, das 2-Benzylidencumaranon, synthetisch schon länger bekannt ist, konnte erst 1943 das erste Auron aus Pflanzen isoliert werden.<sup>[44]</sup> Bis 1967

waren lediglich 7 verschiedene natürlich vorkommende Auronstrukturen bekannt. Wie der Name impliziert, sind die Aurone gold-gelb gefärbte Pflanzenfarbstoffe. Die Aurone kommen in der Natur meist als 4-, bzw. 4'-Glycoside vor. Die Hydroxygruppen liegen meist frei vor, können aber auch als Methylether maskiert sein. Seit 1989 sind auch acetylierte Strukturen bekannt.<sup>[27]</sup> Eine Untergruppe der Aurone bilden die Auronole **32**, die chemisch als an der exozyklischen Doppelbindung hydratisierte Aurone angesehen werden können. Die zusätzliche Hydroxygruppe sitzt dabei in 2-Position am Heterozyklus.

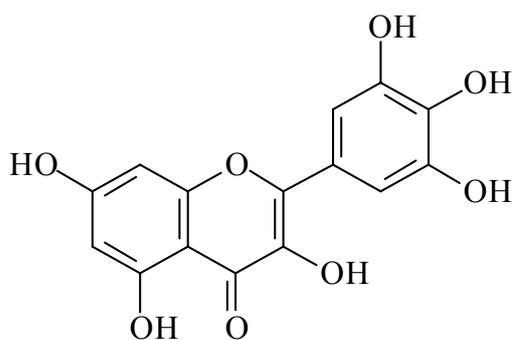
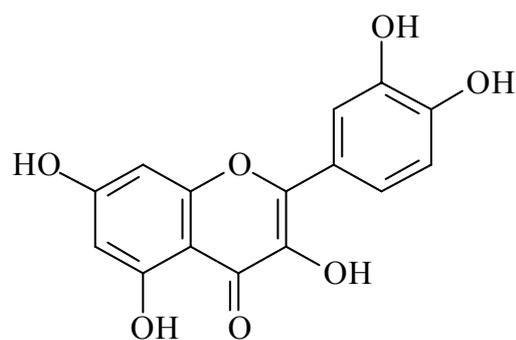
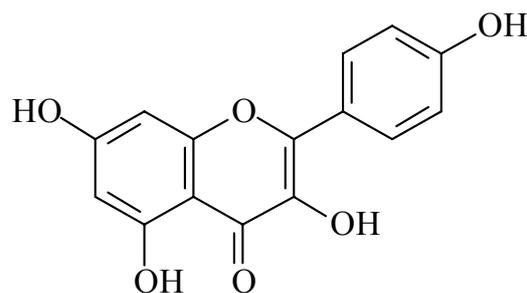


**32**

Über die pflanzenphysiologischen und medizinischen Wirkungen der Aurone ist recht wenig bekannt. Einige Auronole zeigen fungizide Wirkung.<sup>[27]</sup> Neuere Untersuchungen an Auronen haben auch antioxidative Eigenschaften nachgewiesen.<sup>[45]</sup> Von größerer Bedeutung ist aber sicherlich die Wirkung von 4',6-Dihydroxyauron und 6-Methoxyauron gegen *Leishmania*-Parasiten, die Verursacher der weit verbreiteten Tropenkrankheit Leishmaniose, auch Orient-Beule genannt.<sup>[46]</sup>

#### 2.1.2.4 Flavonole

Die Klasse der Flavonole, deren Grundstruktur Verbindung **18** entspricht, sind ebenfalls sehr weit verbreitet in der Natur. Die Endung „ol“ bezieht sich hierbei auf die Hydroxygruppe in 3-Position. Wichtige Vertreter sind Myricetin **33**, Quercetin **34** und Kaempferol **35**. Ihre Farbigekeit variiert dabei mit der Anzahl der Hydroxygruppen (siehe Tabelle 5). Allerdings kommen **33**, **34** und **35** in der Natur nicht frei vor, sondern sind in Anzahl und Position variabel methyliert. Glycosidische Strukturen sind bei den Flavonolen jedoch eher selten.<sup>[27],[29]</sup> Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Variationen der drei Flavonole und zeigt wichtige natürliche Ressourcen auf.

**33****34****35**

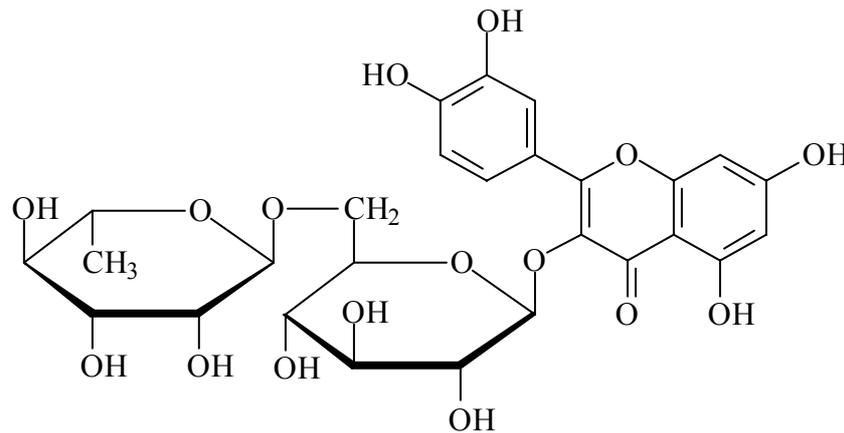
Trivialname	Methylierte Positionen	$\lambda_{\max}$ (EtOH) <sup>[29]</sup>	Natürliches Vorkommen <sup>[25],[26],[40]</sup>
MYRICETIN <b>33</b>	--	378	Blaue Trauben, schwarze Johannisbeeren, Bohnen
Europetin <b>33a</b>	7,	379	
Syringetin <b>33b</b>	3', 5'	374	
Combretol <b>33c</b>	3, 7, 3', 4', 5'	335	
QUERCETIN <b>34</b>	--	374	Zwiebeln, Grünkohl, grüne Bohnen, Brokkoli, Äpfel, Birnen, Aprikosen, Quitten, blaue Trauben, Kirschen, Tomaten, Paprika, Kopfsalat, Rotkohl, Grünkohl
Azaleatin <b>34a</b>	5	369	
Rhamnetin <b>34b</b>	7	371	
Isorhamnetin <b>34c</b>	3'	369	
Tamarixetin <b>34d</b>	4'	376	
Caryatin <b>34e</b>	3, 5	347	
Rhamnazin <b>34f</b>	7, 3'	375	
Ombuin <b>34g</b>	7, 4'	369	
Ayanin <b>34h</b>	3, 7, 4'	338	
KAEMPFEROL <b>35</b>	--	368	Endivien, Grünkohl, Brokkoli, grüne Bohnen, Tomaten, Rosenkohl
Kaempferide <b>35a</b>	4'	367	

Tab. 5: Längstwelliges Absorptionsmaximum  $\lambda_{\max}$  in Ethanol und Vorkommen einiger natürliche Flavonole.

Neben Flavonolen mit Kaempferol-, Myricetin- und Quercetin-Substitutionsmuster sind noch

6- und 8-hydroxylierte Strukturen bekannt. Ebenfalls gefunden wurden C-alkylierte Derivate.<sup>[27],[28],[29]</sup>

Die Wirkungen der Flavonole auf den menschlichen Organismus sind sehr vielfältig. So wird Rutin **36** pharmakologisch ähnlich wie Hesperidin gegen kapillare Blutungen und alle mit gesteigerter Kapillarbrüchigkeit und Membrandurchlässigkeit einhergehenden Zustände eingesetzt. Aus diesem Grund wird **36** oft auch als sogenannter Antipermeabilitätsfaktor oder als Vitamin P bezeichnet.<sup>[25]</sup>

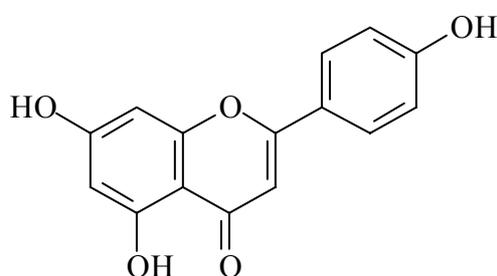


**36**

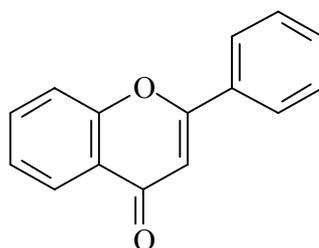
Desweiteren können Flavonole in direkte Wechselwirkung mit der DNA treten. Da sie strukturelle Ähnlichkeit mit Nukleotiden aufweisen, können sie sich an die DNA anlagern, ohne zu einer Schädigung zu führen. Sie maskieren lediglich die Bindungsstellen für Cancerogene und schützen auf diese Weise die DNA. Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die Quercetin unter aeroben Bedingungen und in der Gegenwart von Cu-II- und Fe-III-Salzen eine DNA-schädigende Wirkung aufgrund der Bildung von Hydroxylradikalen nachweisen. *In vitro* wurde für Quercetin eine dosisabhängige Induktion der Apoptose (s. Kap. 1.2) nachgewiesen. Durch sie könnten somit präkanzeröse Zellen wirksam eliminiert werden. Ebenfalls *in vitro* wurde für Quercetin ein Schutzwirkung vor Lipidperoxidation nachgewiesen.<sup>[40]</sup> Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die Quercetin prooxidative Eigenschaften unterstellen. Unstrittig ist jedoch, daß die Aufnahme von Quercetin das Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen mindert und antivirale Eigenschaften zeigt. Außerdem ist Quercetin in der Lage, in die Prostaglandinbiosynthese einzugreifen und somit Einfluß auf die Blutplättchenaggregation zu nehmen.<sup>[47]</sup> Über die vielfältigen aber auch recht widersprüchlichen Untersuchungen zu Quercetin geben Formica und Regelson<sup>[47]</sup> einen umfassenden Überblick.

2.1.2.5 Flavone<sup>[29]</sup>

Die Flavone **15** werden in der Literatur meist zusammen mit den Flavonolen **18** (s. Kap. 2.1.2.4) erwähnt. Sie unterscheiden sich strukturell von den Flavonolen nur durch das Fehlen der Hydroxygruppe in 3-Position. Sie sind mit den Flavonolen die größte natürlich vorkommende Gruppe der Flavonoide. Im Unterschied zu den meisten anderen Flavonoid-Spezies kommen die Flavone nicht nur O-glycosidisch gebunden vor, es sind auch C-Glycosyl-Derivate bekannt. Bei den O-Glycosiden wird die 7-Position, sofern hydroxyliert, vermutlich aufgrund ihrer höheren Acidität von den Zuckern bevorzugt. Vom Apigenin **37** sind alle Monoglucoside und das 4',7-Diglucosid bekannt. Das 7-Glucosid ist weit verbreitet, während das 5-Glucosid nur in den Blättern von *Amorpha fruticosa*, einem in Nordamerika heimischen Schmetterlingsblütler, vorkommt.

**37**

Die übrigen Hydroxygruppen der Flavone können vollständig oder teilweise methyliert sein. Außerdem wurden auch Dimere, sog. Biflavonyle und C-methylierte Verbindungen gefunden. Bei den C-glykolisierten Verbindungen handelt es sich meist um Glykolisierungen an Position 6 oder 8. Tabelle 6 gibt einen Überblick über einige Aglykone natürlich vorkommender Flavone mit der Grundstruktur **15**.

**15**

Trivialname	Substitutionsmuster	Natürliches Vorkommen
Flavon <b>15</b>	--	<i>Primula farinose</i> (Mehlprimel)
Apigenin <b>37</b>	4'-OH, 5-OH, 7-OH	Petersilie (Saatgut), <i>Apium graveolens</i> (Sellerie)

Trivialname	Substitutionsmuster	Natürliches Vorkommen
Luteolin <b>15a</b>	3'-OH, 4'-OH, 5-OH, 7-OH	<i>Reseda luteola</i> (Färberwau)
Tricin <b>15b</b>	3'-OMe, 4'-OH, 5-OH, 5'-OMe 7-OH	<i>Orobanche ramosa</i> (Ästige Sommerwurz)
Primetin <b>15c</b>	5-OH, 8-OH	<i>Primula modesta</i>
Chrysin <b>15d</b>	5-OH, 7-OH	<i>Pinus</i> (Kiefer)
Baicalein <b>15e</b>	5-OH, 6-OH, 7-OH	<i>Scutellaria baicalensis</i> (Helmkraut)
Wogonin <b>15f</b>	5-OH, 7-OH, 8-OMe	<i>Scutellaria baicalensis</i> (Helmkraut)
Echioidinin <b>15g</b>	2'-OH, 5-OH, 7-OMe	<i>Andrographis echioidis</i>
Xanthomicrol <b>15h</b>	4'-OH, 5-OH, 6-OMe, 7-OMe, 8-OMe	<i>Satureia douglasii</i> (Bohnenkraut)
Tangeretin <b>15i</b>	4'-OMe, 5-OMe, 6-OMe, 7-OMe, 8-OMe	<i>Citrus deliciosa</i> (Mandarine)

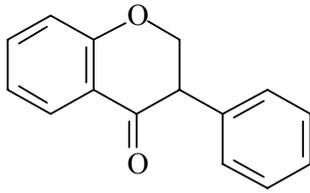
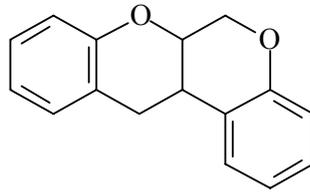
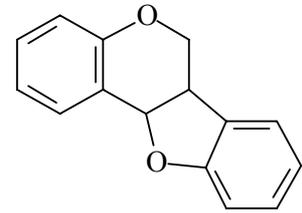
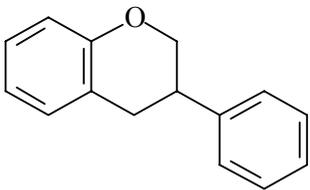
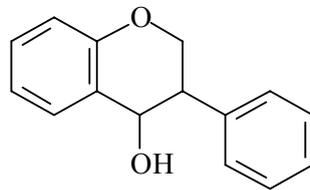
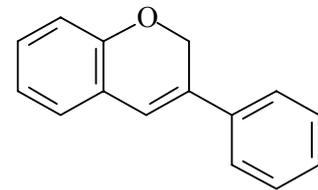
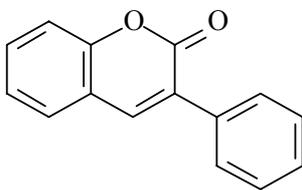
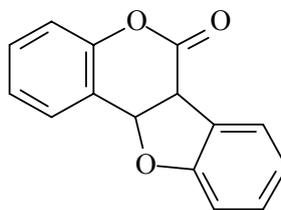
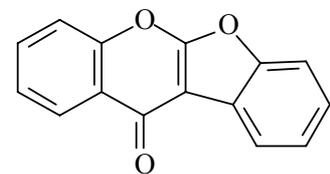
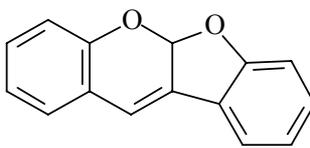
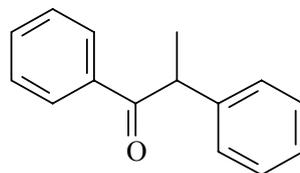
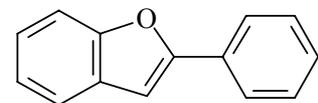
Tab. 6: Aglykone natürlich vorkommender Flavone.<sup>[29]</sup>

Die medizinische Bedeutung der Flavone ähnelt der der übrigen Flavonoidgruppen. Apigenin **37** wird eine wichtige Rolle bei der Prävention verschiedener Arten von Krebs beigemessen. Es konnte gezeigt werden, daß es in der Lage ist, das Wachstum von Hautkrebszellen bei Mäusen zu inhibieren.<sup>[48],[49]</sup> Eine Vielzahl von Artikeln beschäftigt sich ebenfalls mit der antioxidativen Wirkung<sup>[50],[51]</sup> und dem <sup>1</sup>O<sub>2</sub>-Quenchverhalten<sup>[41]</sup> von Flavonen. Die dabei gefundenen Ergebnisse weisen den Flavonen eine schwächere antioxidative Wirkung nach, als den Flavonolen. Außerdem scheint die antioxidative Wirkung mit der Anzahl der Hydroxygruppen im Molekül zu korrelieren.<sup>[52]</sup>

### 2.1.2.6 Isoflavonoide<sup>[25],[27]</sup>

Die Isoflavonoide bilden eine weitere Untergruppe der Flavonoide. Sie unterscheiden sich von den Flavonoiden dadurch, daß der C-Ring sich nicht in 2-, sondern in 3-Position am Chroman- bzw. Chromen-Heterozyklus befindet. Da auch hier wieder die C-Atome des B-Rings in unterschiedlichen Oxidationsstufen vorliegen können und außerdem komplexere Variationen des Kohlenstoffskeletts möglich sind, muß die Klasse der Isoflavonoide weiter unterteilt werden. Folgende Unterklassen werden zu den Isoflavonoiden gezählt: Die Isoflavone **21**, die Isoflavanone **38**, die Rotenoide **39**, die Pterocarpane **40**, die auch als in 3-

Position ungesättigte Pterocarpene vorkommen, die Isoflavane **41**, die Isoflavanole **42**, die Isoflav-3-ene **43**, die 3-Arylcoumarine **44**, die Coumestane **45**, die Coumaronochromone **46** und -chromene **47**, die  $\alpha$ -Methyldeoxybenzoine **48** und die 2-Arylbenzofurane **49**.

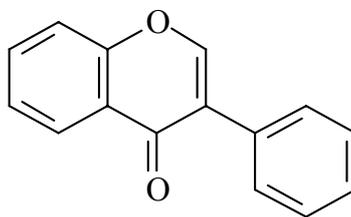
**38****39****40****41****42****43****44****45****46****47****48****49**

Den Isoflavonoiden verwandt sind die aus zwei Phenylpropen-Einheiten bestehenden Lignane. Bekannte Vertreter dieser Gruppe sind die im Sesamöl vorkommenden Sesamin und Sesamol.

Obwohl die Isoflavonoide eine mindestens ebensgroße Strukturvielfalt besitzen wie die Flavonoide, beschränkt sich ihr Vorkommen auf einen wesentlich kleineren Teil der Pflanzenwelt. Zu finden sind die Isoflavonoide hauptsächlich in der Pflanzenfamilie der Leguminosae.

Aus Gründen der Ökonomie wird hier nur auf die größte Gruppe, die Isoflavone **21** eingegangen:

In der Natur weit verbreitete Vertreter der Isoflavone und ihre Vorkommen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

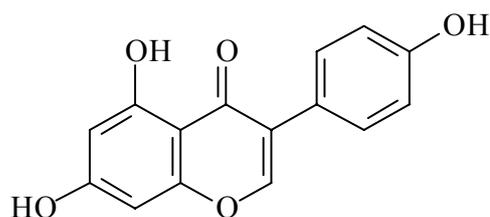
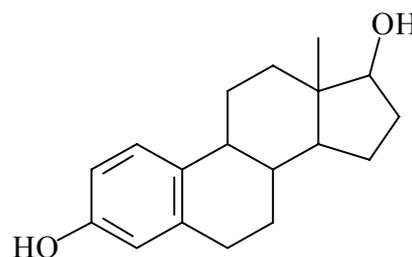
**21**

Trivialname	Substitutionsmuster	Natürliches Vorkommen <sup>[25],[29]</sup>
Genistein <b>21a</b>	4'-OH, 5-OH, 7-OH	<i>Genista tinctoria</i> (Färberginster), <i>Lupinus</i> sp., <i>Sarothamnus</i> sp., <i>Sophora</i> sp., <i>Soya</i> sp., <i>Trifolium</i> sp. (Klee), <i>Ulex</i> sp. (Stechginster)
Orobol <b>21b</b>	3'-OH, 4'-OH, 5-OH, 7-OH	<i>Lathyrus montanus</i> (Berg-Platterbse)
Daidzein <b>21c</b>	4'-OH, 7-OH	<i>Cicer</i> sp., <i>Genista</i> sp. (Ginster), <i>Trifolium</i> sp. (Klee), <i>Pueraria</i> sp., Soja Bohnen
Prunetin <b>21d</b>	4'-OH, 5-OH, 7-OMe	Rinde von Pflaumenbäumen
Biochanin A <b>21e</b>	4'-OMe, 5-OH, 7-OH	<i>Trifolium</i> sp. (Klee), <i>Cicer arietinum</i> (Kichererbsen)
Santal <b>21f</b>	3'-OH, 4'-OH, 5-OH, 7-OH	Sandel- und Rotholzwäucher
Pratensein <b>21g</b>	3'-OH, 4'-OH, 5-OH, 7-OMe	<i>Trifolium pratense</i> (Wiesenklee)
Baptigenin <b>21h</b>	3'-OH, 4'-OH, 5'-OH, 7-OH	<i>Baptisia</i> sp.
Irigenin <b>21i</b>	3'-OH, 4'-OMe, 5-OH, 5'-OMe, 5-OH, 6-OMe, 7-OH	<i>Iris germanica</i> (deutsche Schwertli- lie)
Afrormosin <b>21j</b>	4'-OMe, 6-OMe, 7-OH	<i>Afrormosia elata</i> , <i>Wistaria floribun- da</i>

Tab. 7: Natürlich vorkommende Isoflavone.<sup>[29]</sup>

Die meisten Isoflavone haben das auch bei den Flavonen übliche 4', 5, 7- bzw. 3', 4', 5, 7-Substitutionsmuster. Daher hat in der Regel jedes Isoflavon auch ein korrespondierendes Flavon mit dem gleichen Substitutionsmuster. Beispielsweise sind die zu den beiden Isoflavonen Genistein **21a** und Orobol **21b** korrespondierenden Flavone Apigenin **37** und Luteolin **15a**.

Neben den für Flavonoide charakteristischen antioxidativen Eigenschaften<sup>[53],[54],[55],[56],[57]</sup> zeigen Isoflavonoide östrogene Wirkung<sup>[58]</sup>. Ein Vergleich der antioxidativen Eigenschaften der Isoflavone mit ihren korrespondierenden Flavonen zeigt, daß die Isoflavone ein deutlich schwächeres antioxidatives Potential aufweisen.<sup>[50]</sup> Aufgrund ihrer östrogenen Wirkung werden die Isoflavone auch Phytoöstrogene genannt. Es konnte gezeigt werden, daß Genistein **21a** wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit zu 17 $\beta$ -Östradiol **50** (s. u.) in der Lage ist, es an dessen Rezeptoren zu ersetzen und somit eine Vielzahl von postmenopausalen Erkrankungen mindert.

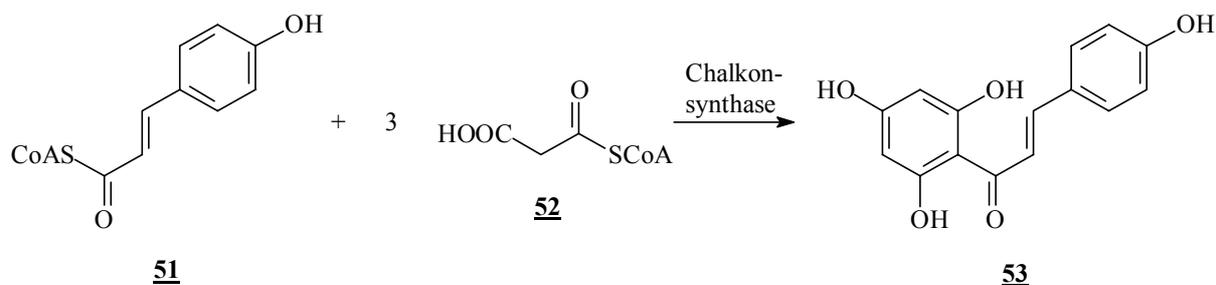
**21a****50**

Zu diesen Erkrankungen gehören zum Beispiel Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen und mehrere durch das Fehlen von Östrogenen im weiblichen Körper ausgelöste Krebserkrankungen. Besonders stark macht sich dieser Effekt im asiatischen Raum bemerkbar, wo die Isoflavonkonzentration im Körper aufgrund der vermehrten Aufnahme von Sojaprodukten besonders hoch ist.<sup>[59],[60]</sup>

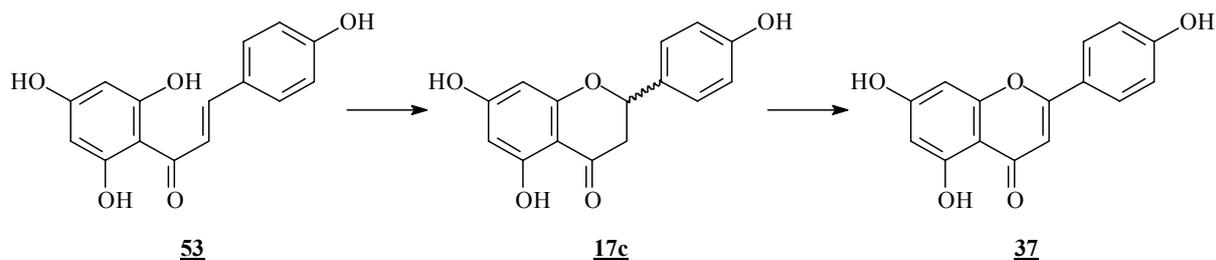
### 2.1.3 Zur Biosynthese von Flavonoiden<sup>[27]</sup>

Aufgrund gleicher Substituentenmuster in allen Flavonoid-Unterklassen liegt die Annahme nahe, daß diese aus Zwischenschritten oder Abzweigen innerhalb derselben Biosynthese entstehen. Schlüsselschritt dieser Biosynthese ist der Aufbau der entsprechend substituierten Chalkone, aus denen dann durch enzymatische Reaktionsabfolgen alle Flavonoid-Unterklassen gebildet werden. Exemplarisch soll hier jedoch nur die Biogenese der Flavone beschrieben werden. Eine weiterführenden detaillierte Beschreibung der Biogenese der meisten in Kap. 2.1.2 beschriebenen Unterklassen gibt Harborne<sup>[27a]</sup>.

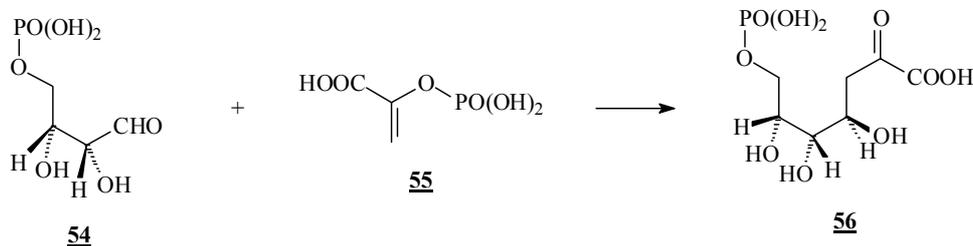
Der Aufbau der Chalkone, z. B. Apigeninchalon **53**, verläuft über den sogenannten Phenylpropanoid-Metabolismus, bei dem eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Komponente, Cumaroyl-CoA **51**, mit Malonyl-CoA **52** unter Einwirkung des Enzyms Chalkonsynthase umgesetzt wird.



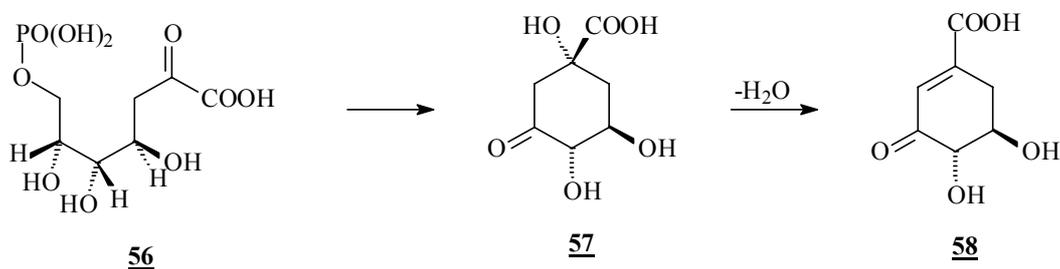
Das Chalkon **53** wird durch das Enzym Chalkonisomerase in sein korrespondierendes Flavanon **17c** umgewandelt und schließlich durch die Flavonsynthese I zum Flavon **37** dehydriert.



Ausgangsverbindungen der nur in pflanzlichen Organismen ablaufenden Biogenese der Phenylpropanderivate, wie Cumaroyl-CoA **51**, sind D-Erythrose-4-phosphat **54** und Phosphoenolpyruvat **55**. Der erste Schritt der Biogenese besteht in der Reaktion der Aldehydgruppe von **54** mit der Methylengruppe des Pyruvats **55** zum 3-Desoxy-D-arabinoheptulonsäure-7-phosphat **56**.

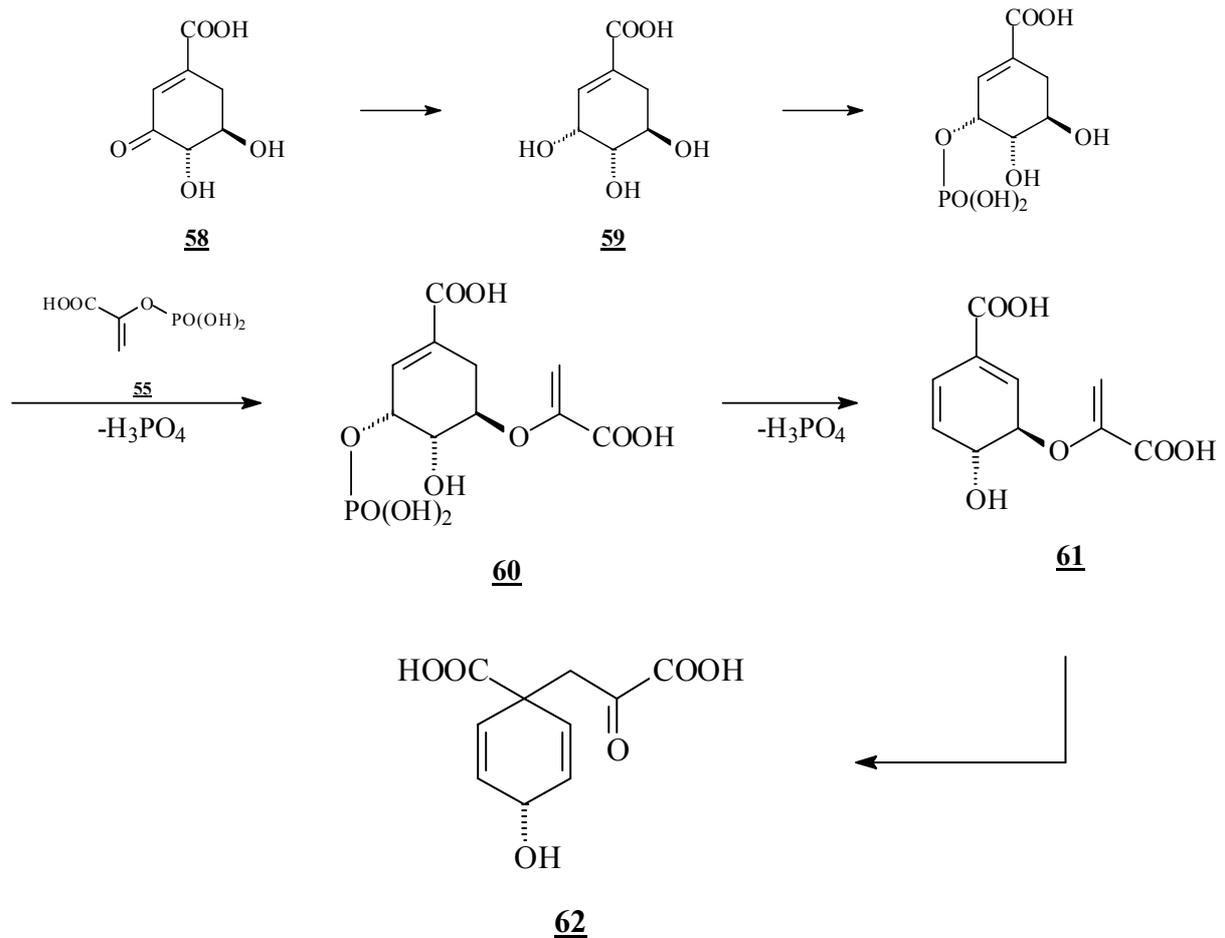


Dieses zyklisiert zur 5-Dehydrochinasäure **57**, aus der durch Wasserabspaltung 5-Dehydroshikimisäure **58** gebildet wird.

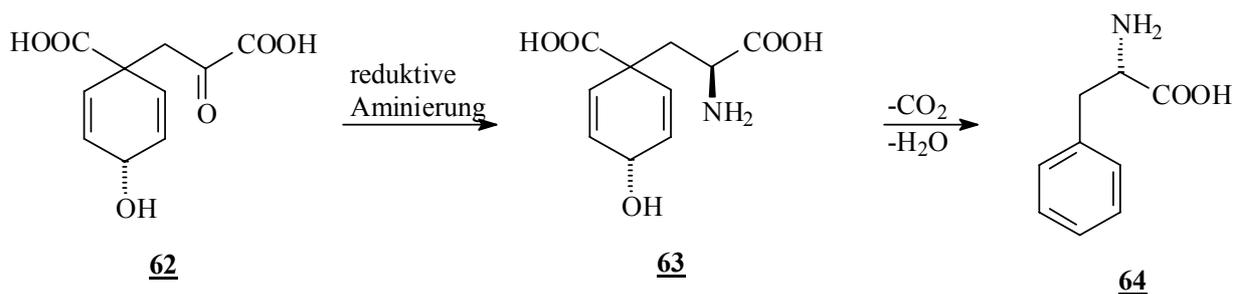


Eine Reduktion der Carbonylgruppe ergibt Shikimisäure **59**, das zentrale Zwischenprodukt der Biogenese (nach dieser Verbindung bezeichnet man den Biogeneseweg auch als Shikimisäureweg). Nach Phosphorylierung in 3-Position wird an die Hydroxygruppe in 5-Position Phosphoenolpyruvat gebunden, woraus das 3-Enolpyruvylshikimisäure-5-phosphat **60** hervorgeht. Durch die formale 1,4-Elimination von Phosphorsäure entsteht Chorisminsäure **61**,

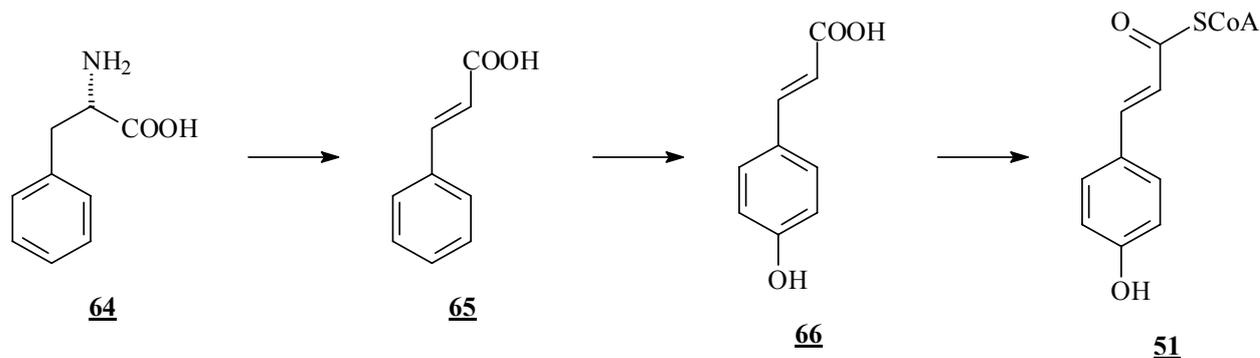
aus welcher durch Wanderung des Propen-2-olsäurerestes die Prehensäure **62** gebildet wird.



Durch reduktive Aminierung bildet sich Arogensäure **63**, die auch als *L*-Praetyrosin bezeichnet wird. Abspaltung der Carboxylgruppe und 1,4-Elimination von Wasser liefern *L*-Phenylalanin **64**.



Vom *L*-Phenylalanin **64** wird durch das Enzym Phenylalanin-Ammoniak-Lyase  $\text{NH}_3$  eliminiert. Die so entstandene Zimtsäure **65** wird mit Hilfe der Zimtsäure-4-hydroxylase in *para*-Stellung zur 4-Cumarsäure **66** hydroxyliert und schließlich durch eine Coenzym-A-Ligase in Cumaroyl-CoA **51** umgewandelt.

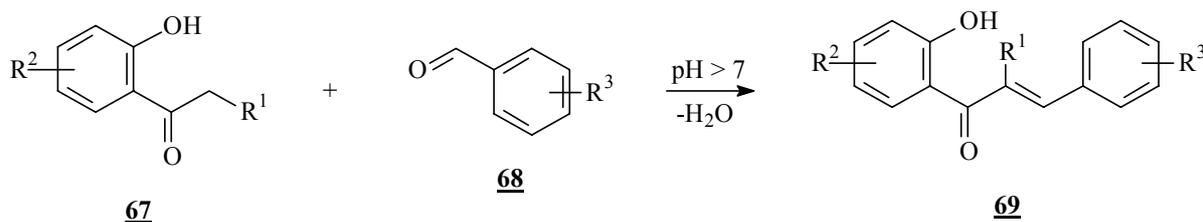


## 2.2 Synthetischer Teil

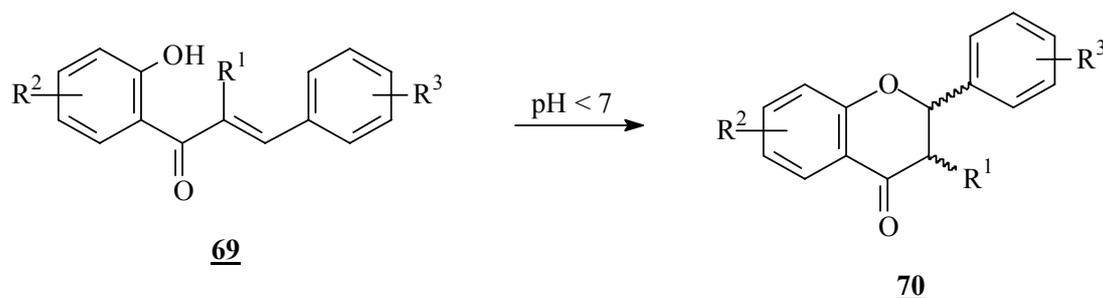
### 2.2.1. Flavonsynthesen

Bei der Laborsynthese von Flavonen haben sich im wesentlichen 3 Synthesewege etabliert, die alle von einem entsprechend substituierten 2'-Hydroxyacetophenonderivat **67** ausgehen:

1. Die Flavanon-Route. Hierbei wird das Acetophenonderivat mit einem Benzaldehyd-Derivat **68** in einer Claisen-Schmidt-Reaktion zum Chalkon **69** kondensiert.

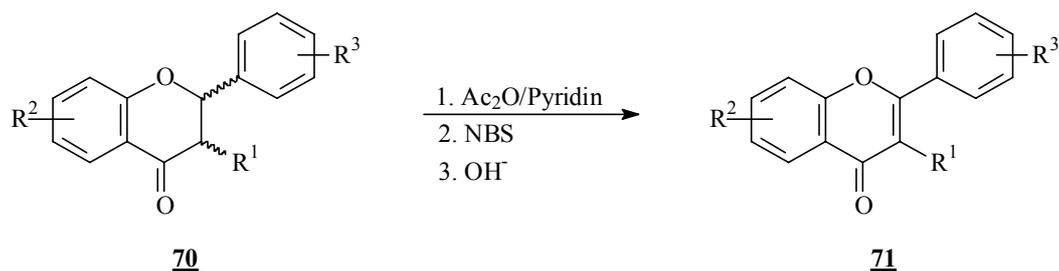


Der basische pH-Wert kann hierbei durch Zusatz starker Basen, z. B. Natriumhydroxid<sup>[61]</sup>, aber auch durch Puffersysteme wie Borsäure/Natriumhydroxid/Kaliumchlorid<sup>[62]</sup> oder Borsäure/Siliziumdioxid/Piperidin<sup>[63]</sup> erreicht werden. In letzteren Fällen wird bei schwach basischem pH-Wert teilweise auch direkt die Zyklisierung zum Flavanon **70** beobachtet. Ist das Chalkon isoliert worden, so kann es im nächsten Schritt im Säuren zum Flavanon **70** zyklisiert werden:

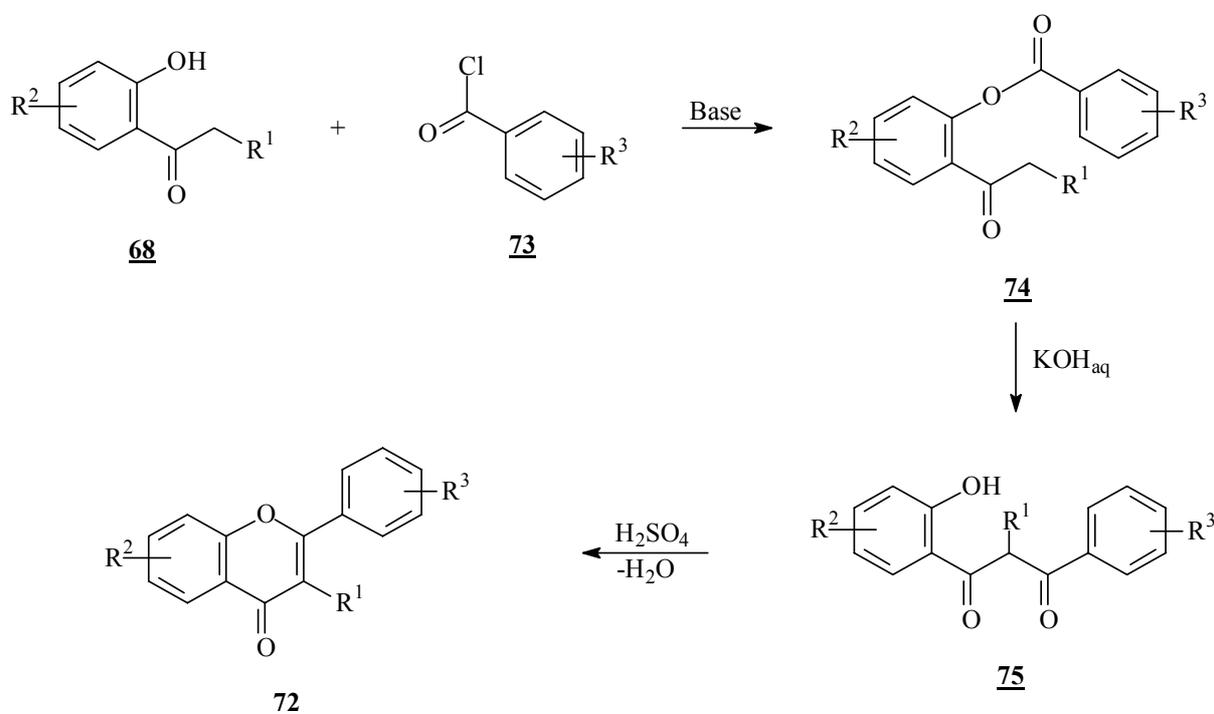


Für die Dehydrierung zum Flavon **71** gibt es mehrere Reaktionswege: Zum einen sind oxidative Methoden bekannt, wobei Thallium-III-Salze<sup>[64]</sup>, bzw. 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ)<sup>[65]</sup>, als Oxidationsmittel gebräuchlich sind. Ebenso führt die radikalische Bro-

mierung mit N-Bromsuccinimid (NBS) mit anschließender Elimination von HBr (s. u.) zu demselben Ergebnis.<sup>[66]</sup>

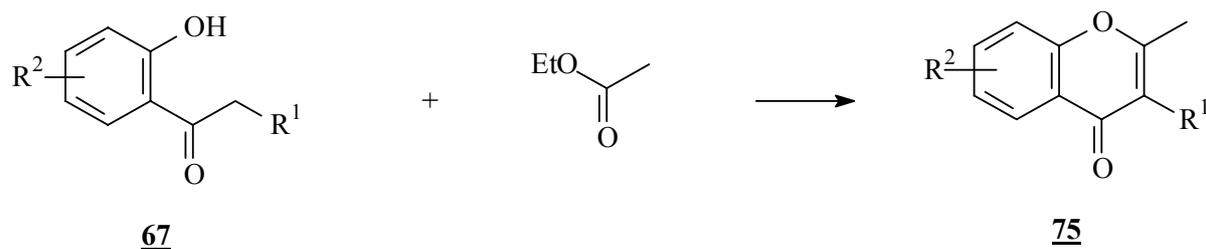


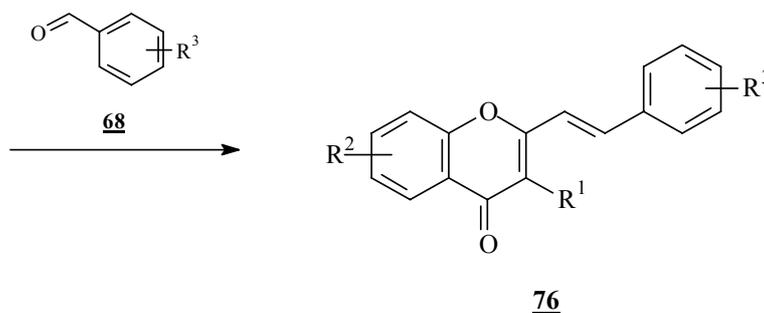
2. *Die Baker-Venkataraman-Route.* Bei dieser Variante wird **67** mit einem aromatischen Acylchlorid **72** zum korrespondierenden Ester **73** umgesetzt. Die basenkatalysierte Baker-Venkataraman-Umlagerung ergibt daraus die 1,3-Dicarbonylverbindung **74**, welche schließlich im Säuren unter Elimination von Wasser zum Flavon **71** cyclisiert wird.<sup>[67],[68],[69],[70]</sup>



Diese Syntheseroute hat den Vorteil, daß sie auch bei großen Ansätzen gut handhabbar ist.<sup>[71]</sup>

3. *Die Methylchromon-Route.* Diese Route ist besonders gut geeignet für vinylog verlängerte Verbindungen wie z.B. **76**. Die Synthese macht Gebrauch von der basenkatalysierten Aldolkondensation eines geeigneten Aldehyds **68** mit einem 2-Methylchromonderivat **75**.<sup>[72],[73]</sup>



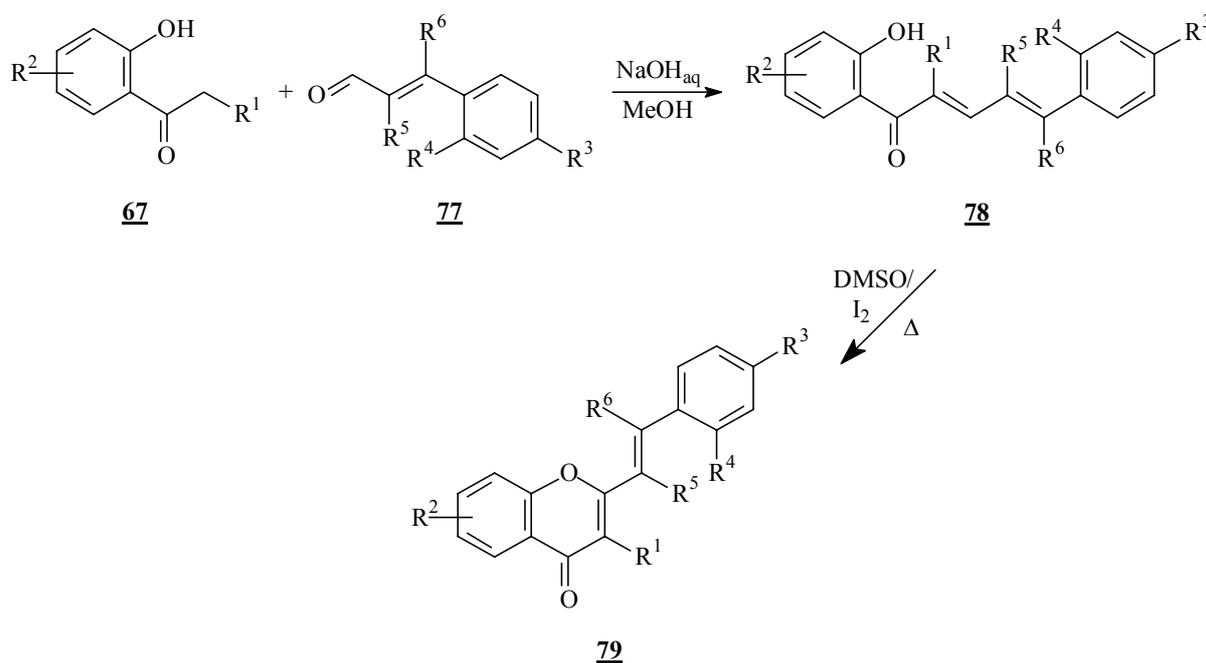


Die Kondensation von **75** mit Ketonen ist jedoch nicht möglich, wodurch die Variationsmöglichkeiten bei den angestrebten Verbindungen deutlich begrenzt werden.

Falls die angestrebten Flavonoide Hydroxygruppen tragen sollen, erfordern alle drei Methoden den Einsatz von Aldehyden und Phenonen, deren Hydroxygruppen als Alkylether geschützt sind. Durch eine abschließende Etherspaltung müssen die Hydroxygruppen in allen drei Methoden wieder freigesetzt werden.

Für die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Flavonoide hat sich eine 4. Syntheseroute als außerordentlich erfolgreich erwiesen. Das Ziel, vinylog verlängerte Verbindungen darzustellen, erfordert die Synthese vinylog verlängerter Chalkone **78** durch Kondensation der Phenone **67** mit den Zimtaldehyd-Derivaten **77**. Die Chalkone **78** werden in Dimethylsulfoxid unter Zusatz von katalytischen Mengen Jod zum Flavon **79** oxidativ zyklisiert.

Diese im folgenden *DMSO-Route* genannte Methode wurde auch gewählt, weil sie laut Cavaleiro et al.<sup>[74]</sup> den Vorteil haben soll, daß bei entsprechender Wahl der Reaktionsbedingungen nicht nur die oxidative Zyklisierung stattfindet, sondern daß ebenfalls die als Benzyl- bzw. Methylether geschützten Hydroxygruppen von der entstehenden Iodwasserstoffsäure wieder freigesetzt werden. Hierdurch würde gegenüber den anderen Routen eine Synthesestufe auf dem Weg zur ungeschützten Endverbindung gespart werden.

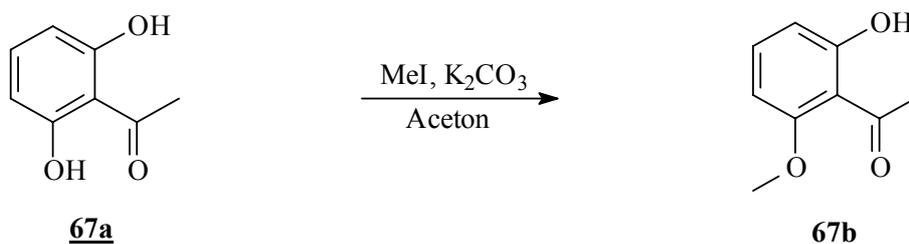


## 2.2.2. Beschreibung der Versuche

### 2.2.2.1. Darstellung von 5-Hydroxy-2-styrylchromon **14a**

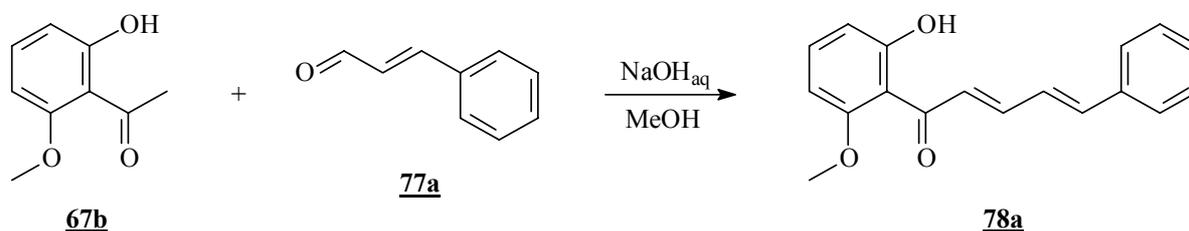
Für erste Photostabilitätsuntersuchungen wurde zunächst 5-Hydroxy-2-styrylchromon **14a** dargestellt. Hierzu mußte zunächst an 2,6-Dihydroxyacetophenon **67a** (Aldrich) eine der beiden aromatischen Hydroxygruppen in einer Williamson-Synthese mit Methyljodid und Kaliumcarbonat als Base methyliert werden. Dies konnte in Ausbeuten von fast 90% erreicht werden durch Einsatz äquimolarer Mengen Methyljodid.<sup>[75]</sup>

V8



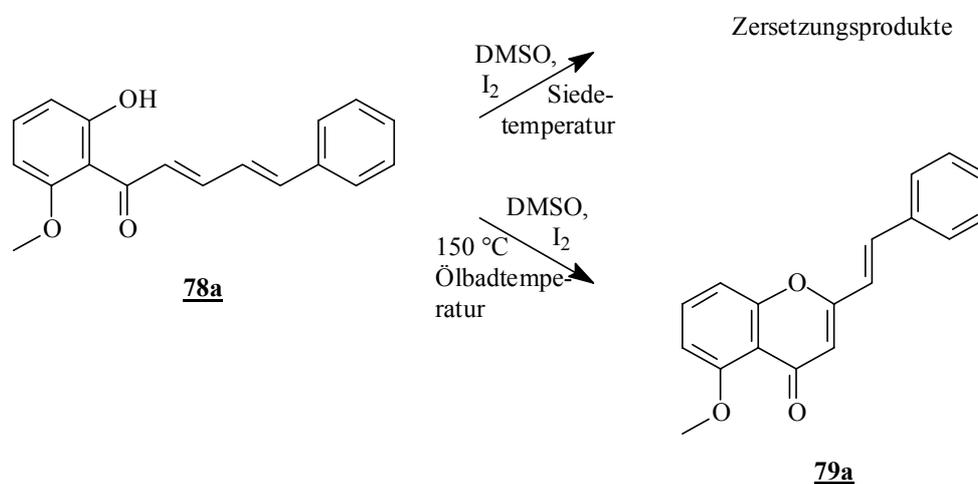
Die anschließende Kondensation mit Zimtaldehyd **77a** unter Einwirkung 60%iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung in Methanol bei Raumtemperatur ergibt 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadien **78a** (Versuch 15).<sup>[74a]</sup>

V15



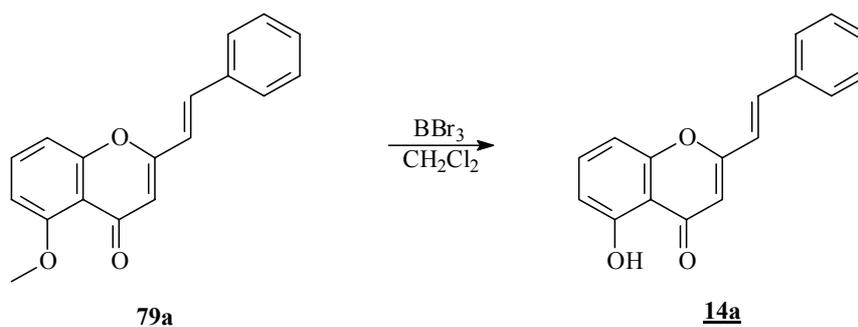
Der Versuch der oxidativen Zyklisierung mit gleichzeitiger Freisetzung der Hydroxygruppen, wie bei Cavaleiro et al.<sup>[74]</sup> beschrieben, konnte nicht nachvollzogen werden. Nach zweistündiger Reaktionszeit in siedendem Dimethylsulfoxid konnten weder **79a** noch die korrespondierende Hydroxyverbindung isoliert werden.

V34



Erst bei einer Milderung der Reaktionsbedingungen (Reduzierung der Ölbadtemperatur auf 150 °C und Verkürzung der Reaktionszeit auf 45 min) konnte **79a** mit mindestens 40%iger Ausbeute isoliert werden. Eine gleichzeitige Spaltung des Ethers konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Zur Freisetzung der Hydroxygruppen wurde nun **79a** in Methylchlorid gelöst und mit ungefähr der doppelten Menge 1M Lösung von Bortribromid in Methylchlorid 72 h bei Raumtemperatur gerührt.<sup>[76]</sup>

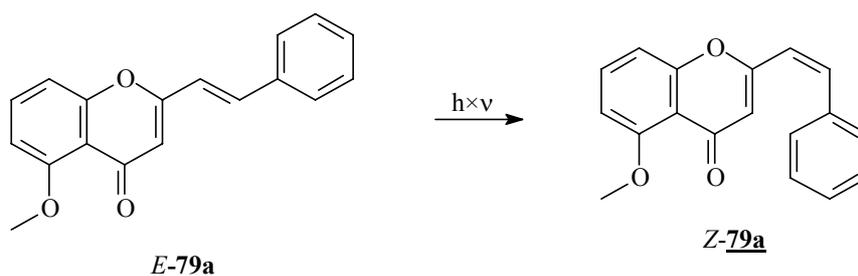


V55

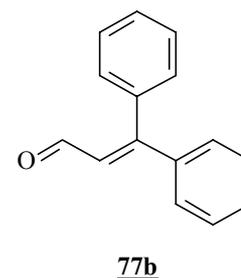
<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen an **79a** und **14a** haben gezeigt, daß diese Verbindungen bei der Synthese zu 100% de *E*-konfiguriert anfallen (die entsprechenden Kopplungskonstanten in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **80a** und **14a** liegen bei 16,1 und 16,2 Hz).

### 2.2.2.2 Darstellung der Aldehyde

Wie das allgemeine Reaktionsschema der *DMSO-Route* (siehe Kapitel 2.2.1) zeigt, werden als Edukte Aldehyde benötigt. Diese Aldehyde sollten so aufgebaut sein, daß eine eventuelle photochemisch induzierte *E/Z*-Isomerisierung verhindert oder maskiert wird.

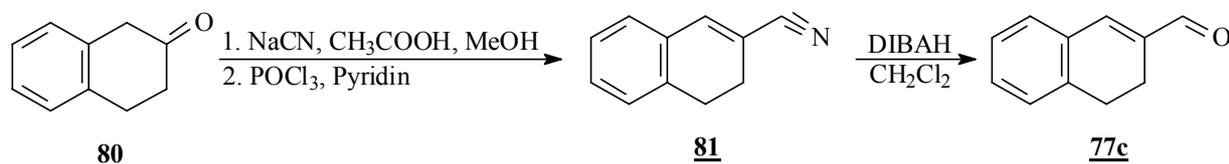


Zum einen wurde hierfür an Stelle von Zimtaldehyd sein  $\beta$ -Phenyl-Derivat **77b** (BASF) eingesetzt, zum anderen konnte über eine dreistufige Reaktionssequenz 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbaldehyd **77c** dargestellt werden, ein Zimtsäurechromophor, dessen  $\alpha$ -C-Atom mit der 2'-Position des aromatischen Rings verbrückt ist und so eine *E/Z*-Isomerisierung verhindert. Ausgehend von  $\beta$ -Tetralon **80** wurde erstens in Methanol unter Einwirkung von Natriumcyanid und Eisessig das entsprechende Cyanhydrin dargestellt.



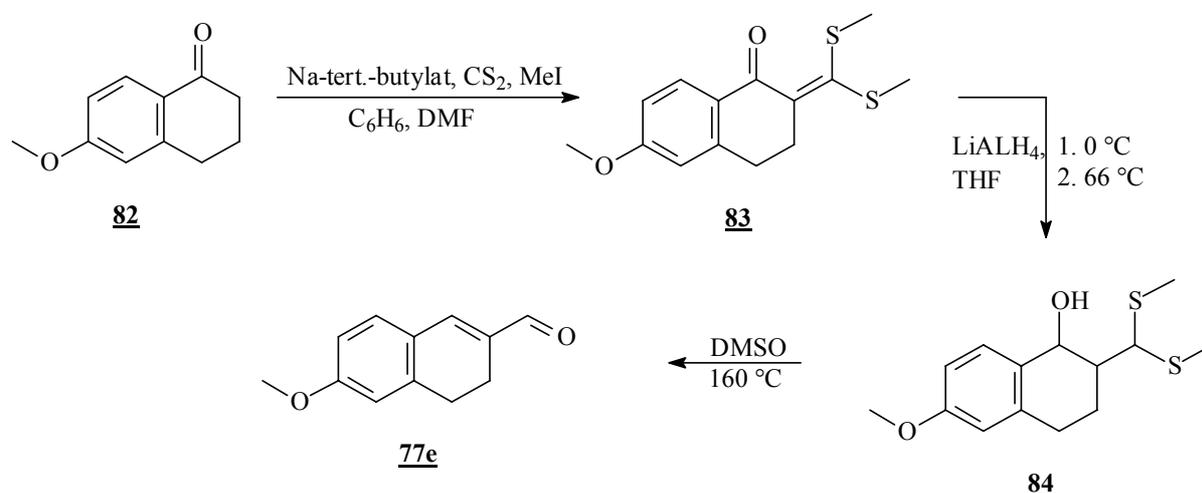
Dieses wurde allerdings nicht isoliert, sondern in Pyridin und Phosphorylchlorid zu 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbonsäurenitril **81** umgesetzt, welches anschließend unter Isopropanol/Trockeneis-Kühlung in einem Überschuß von 1M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (DIBAH) in Methylenchlorid zum 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbaldehyd **77c** reduziert wurde.<sup>[77],[78]</sup>

V1,  
V2



Als weiteres Edukt für eine Flavon-Synthese wurde auch 2-Naphthylaldehyd **77d** (Aldrich) verwendet. Außerdem ergab sich die Möglichkeit den Einfluß einer zusätzlichen Hydroxygruppe in 6-Position auf Photostabilität und Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten zu testen. Allerdings mußte hierfür der als Edukt benötigte entsprechende Aldehyd neu aufgebaut werden. Dafür wurde 6-Methoxy-1-tetralon **82** mit CS<sub>2</sub> und Methyljodid in Dimethylformamid und Benzol unter Einwirkung von Natrium-*tert.*-butylat als Base mit guten Ausbeuten zu 2-Bismethylthiomethylen-6-methoxy-1-tetralon **83** umgesetzt.<sup>[79]</sup> Dieses wurde mit der äquimolaren Menge Lithiumaluminiumhydrid zum 1,2,3,4-Tetrahydro-2-bismethyl-thiomethyl-6-methoxy-1-naphthol **84** reduziert.<sup>[80],[81]</sup> Hierbei war es wichtig, die Reaktion dünn-schicht-chromatographisch zu verfolgen. Wenn sich nämlich nach zweistündiger Reaktionszeit das Dünnschichtchromatogramm immer noch rot verfärbte (s. Versuchsvorschrift), war entweder das Lösungsmittel nicht trocken genug, oder das Lithiumaluminiumhydrid nicht mehr ausreichend reaktiv. Nach Abkühlung und Zugabe eines weiteren Äquivalentes Lithiumaluminiumhydrid mußte dann erneut eine Stunde zum Sieden erhitzt werden. Aufgrund der literaturbeschriebenen Instabilität der  $\beta$ -Hydroxythioacetale wurde das honigartige Produkt noch am selben Tag durch Erhitzen in Dimethylsulfoxid auf 160 °C direkt in den gewünschten Aldehyd 3,4-Dihydronaphthalin-6-methoxy-2-carbaldehyd **77e** umgewandelt.<sup>[82]</sup>

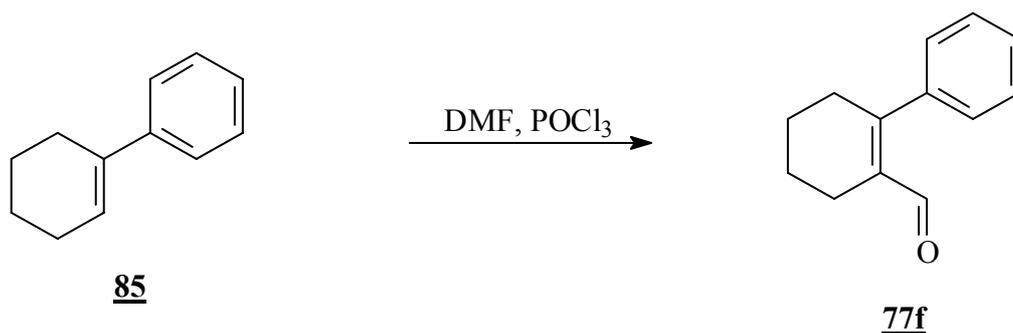
V3-  
V5



Leider mußte bei dieser Umsetzung aufgrund der hohen Temperatur ein sehr hoher Anteil an

Zersetzungsprodukten in Kauf genommen werden. Allerdings ließ sich der Aldehyd sehr gut durch Bisulfidaddukt-Trennung isolieren. Eine anschließende säulenchromatische Aufarbeitung mit Methylenechlorid als Laufmittel ergab schließlich sogar das elementaranalyse-reine Produkt (Ausbeute mindestens 38%). Ebenfalls möglich war eine Umkristallisation aus wenig Diethylether.

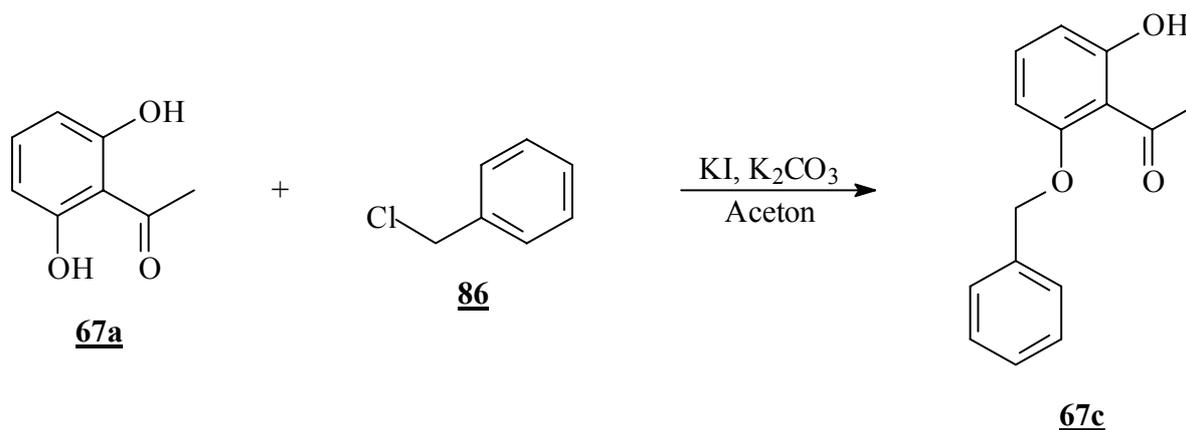
Schließlich wurde noch ein Aldehyd dargestellt, bei dem der Zimtaldehyd-Chromophor Z-ständig fixiert ist: Aus 1-Phenylcyclohex-1-en **85** wurde mittels einer Vilsmeier-Formylierung 1-Phenylcyclohex-1-en-2-carbaldehyd **77f** synthetisiert.<sup>[83]</sup>



V6

### 2.2.2.3 Darstellung der Phenone

Um den Einfluß der Schutzgruppe an der Hydroxygruppe auf die Ausbeute der oxidativen Zyklisierung zu testen, wurde neben dem Methylether **67b** ebenfalls das entsprechende Benzoyloxyderivat **67c** dargestellt. Hierzu wurde **67a** mit Benzylchlorid **86** und Kaliumiodid unter der basischen Wirkung von Kaliumcarbonat in Aceton 12 Stunden zum Sieden erhitzt.<sup>[84]</sup>

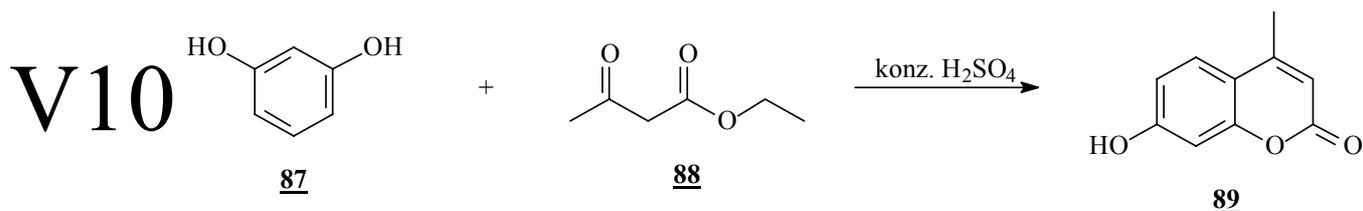


V7

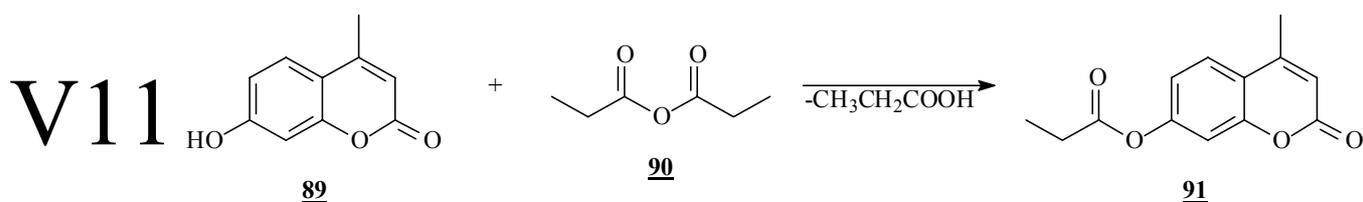
Allerdings ist die Ausbeute hierbei deutlich geringer als bei der Methylierung (48% vs. 85%). Nach derselben Methode wurde aus 2',5'-Dihydroxyacetophenon **67d** 5'-Benzyloxy-2'-hydroxyacetophenon **67e** dargestellt (Versuch 9).<sup>[84]</sup> Mit diesem Acetophenon können Flavonoide dargestellt werden, die in 6-Position hydroxyliert sind. Desweiteren wurde noch das käufliche 2'-Hydroxyacetophenon **67f** verwendet, das die Synthese von Flavonoiden ohne

Hydroxygruppe am A-Ring ermöglicht.

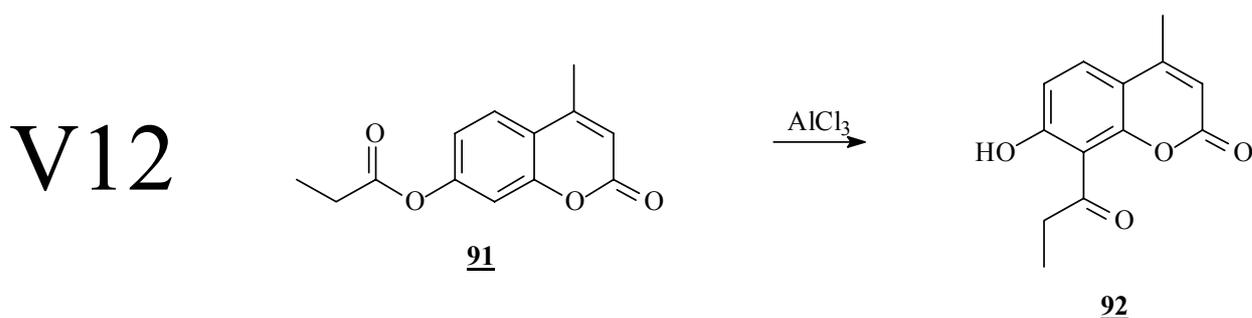
Außerdem sollte der Einfluß einer Methylgruppe in 3-Position untersucht werden. Zum einen wurde das ebenfalls käuflich erwerbbar 2'-Hydroxypropiophenon **67g** verwendet. Um aber außerdem 3-Methylflavonoide mit Hydroxyfunktion am A-Ring darstellen zu können, wurde in einer fünfstufigen Reaktionssequenz 6'-Hydroxy-2'-methoxypropiophenon **67i** synthetisiert.<sup>[85]</sup> Es wurde dabei von Resorcin **87** ausgegangen, das in einer Pechmann-Reaktion mit Acetessigester **88** in konzentrierter Schwefelsäure zu 7-Hydroxy-4-methylcumarin **89** umgesetzt wurde.



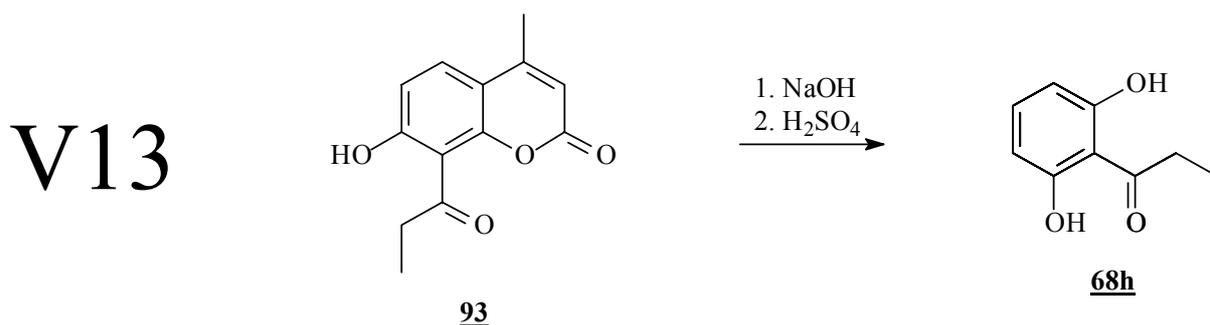
Im nächsten Schritt wurde die noch verbliebene freie Hydroxygruppe mit Propionsäureanhydrid **90** verestert (Versuch 11).



In einer Fries-Umlagerung, die in Substanz mit Aluminiumchlorid durchgeführt wurde, wurde 4-Methyl-7-propionyloxycumarin **91** in 7-Hydroxy-4-methyl-8-propionylcumarin **92** umgewandelt.



Dieses wurde durch Ringöffnung mit Natronlauge und nachfolgender Kohlendioxid- und Acetonabspaltung mit Schwefelsäure in 2,6-Dihydroxypropiophenon **67h** überführt.<sup>[85]</sup>



Der Mechanismus dieser Ringöffnung stellt sich wie folgt dar (Abbildung 6): Zunächst findet in einer basischen Acylspaltung zweiter Ordnung ( $B_{Ac}2$ ) die Verseifung der Lactonfunktion statt. Nach der säurekatalysierten Umlagerung des But-2-ensäurerestes in einen But-3-ensäuresubstituenten wird über einen Retro-En-Reaktion  $CO_2$  eliminiert. Die nachfolgende sauer katalysierte Wasseraddition und anschließende Acetonabspaltung ergibt das gewünscht Propiophenon **67h**.

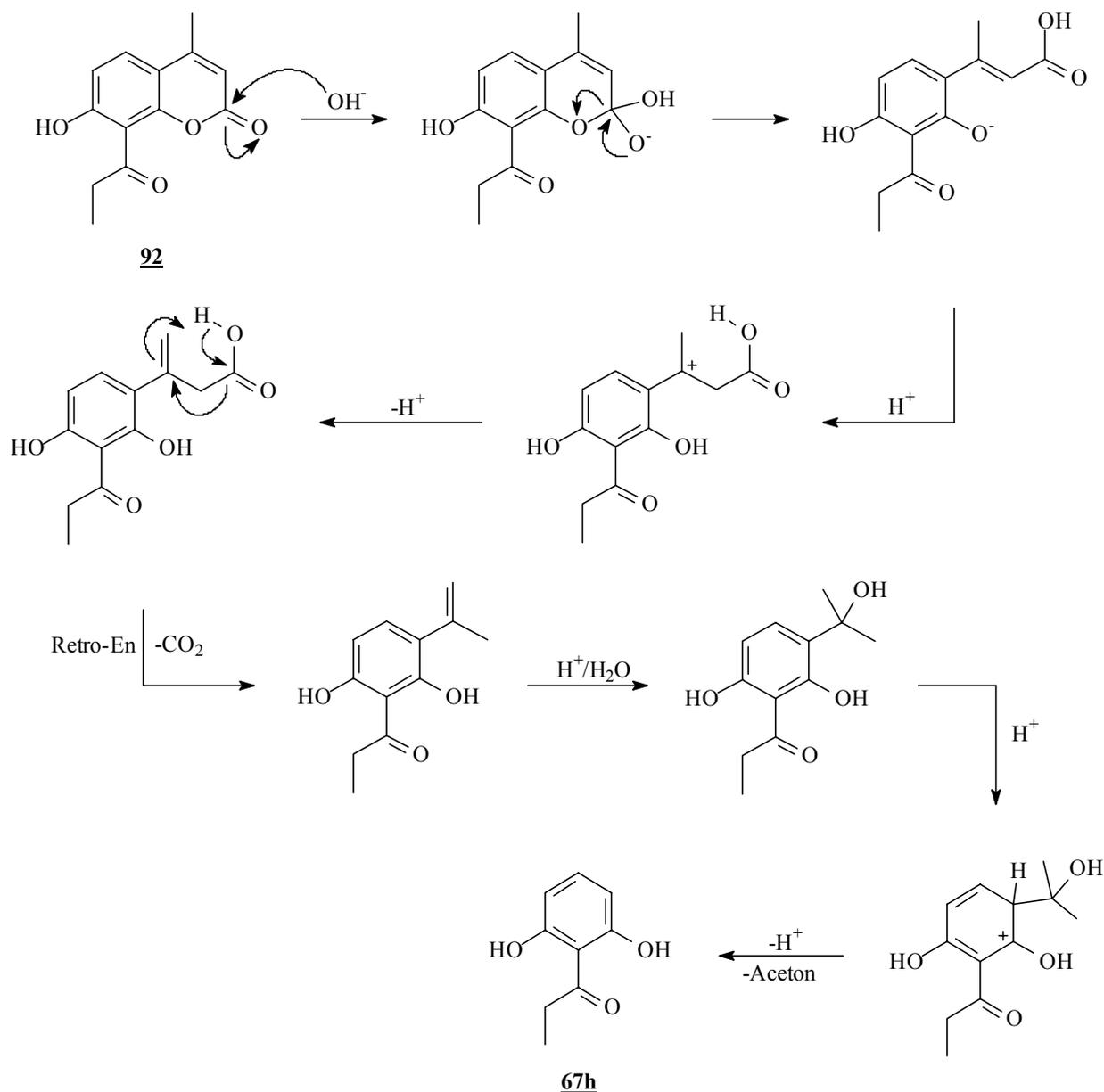
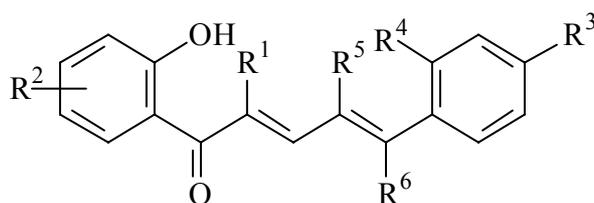


Abb. 6: Mechanismus der Ringöffnung bei der 2,6-Dihydroxypropiophenon-Synthese (Versuch 13).<sup>[85]</sup>

Schließlich wurde analog zu Versuch 8 (s. o.) aus **68h** in noch besserer Ausbeute der entsprechende Monomethylether **68i** dargestellt (Versuch 14).

## 2.2.2.4 Darstellung der vinylogenen Chalkone

Die Synthese der Chalkone **78** aus den beschriebenen Phenonen und Aldehyden erfolgt wie schon in Kap. 2.2.2.1 dargestellt nach der bei Pinto, Silva und Cavaleiro<sup>[74a]</sup> beschriebenen Vorschrift. Es wurden jedoch nicht alle Kombinationen von Aldehyden und Phenonen umgesetzt. So wurde Zimtaldehyd wegen der schon erwähnten Photoinstabilität von **14** nur für die in Kap. 2.2.2.1 beschriebene Synthese verwendet. Ebenfalls als unpraktikabel erwies sich 1-Phenylcyclohex-1-en-2-carbaldehyd **77f** als Edukt der Flavonsynthese, da bei der oxidativen Zyklisierung der Cyclohexenring auch bei niedrigeren Temperaturen zum Aromaten oxidiert wird (Versuch 54). Außerdem wurde 2-Naphthylaldehyd **77d** nur mit 6'-Hydroxy-2'-methoxyacetophenon **67b** gekuppelt (Versuch 23). Nur einmal verwendet wurde ebenfalls 2'-Benzyloxy-6'-hydroxyacetophenon **67c**, da das Methoxyderivat **67b** einfacher darzustellen ist und letztlich zu demselben Flavon führt. Alle Synthesen erfolgen in 60%iger wässriger Natriumhydroxid-Lösung und demselben Volumen Methanol bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeit beträgt zwischen 20 und 120 Stunden. Eine Übersicht über alle Synthesen der Chalkone **78** (Versuch 15-33) gibt Tabelle 8.

**78**

Ver- such	Edukte	Reak- tionszeit/h	Ausbeu- te/%	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Chal- kon
V15	<b>77a</b> <b>67b</b>	20	max. 90	H	2'-OMe	H	H	H	H	<b>78a</b>
V16	<b>77b</b> <b>67c</b>	22	74	H	2'-OBz	H	H	H	Ph	<b>78b</b>
V17	<b>77b</b> <b>67b</b>	120	40	H	2'-OMe	H	H	H	Ph	<b>78c</b>
V18	<b>77b</b> <b>67e</b>	72	81	H	5'-OBz	H	H	H	Ph	<b>78d</b>
V19	<b>77b</b> <b>67f</b>	72	92	H	H	H	H	H	Ph	<b>78e</b>
V20	<b>77b</b> <b>67i</b>	72	74	Me	2'-OMe	H	H	H	Ph	<b>78f</b>
V21	<b>77b</b> <b>67g</b>	72	70	Me	H	H	H	H	Ph	<b>78g</b>
V22	<b>77c</b> <b>67b</b>	20	64	H	2'-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79h</b>
V23	<b>77d</b> <b>67b</b>	20	58	H	2'-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>78i</b>
V24	<b>77c</b> <b>67e</b>	20	52	H	5'-OBz	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>78j</b>
V25	<b>77c</b> <b>67f</b>	20	72	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>78k</b>

Ver- such	Edukte	Reak- tionszeit/h	Ausbeu- te/%	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Chal- kon
V26	<u>77c</u> <u>67i</u>	20	53	Me	2'-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78l</u>
V27	<u>77c</u> <u>67g</u>	48	29	Me	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78m</u>
V28	<u>77e</u> <u>67b</u>	48	79	H	2'-OMe	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78n</u>
V29	<u>77e</u> <u>67e</u>	48	69	H	5'-OBz	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78o</u>
V30	<u>77e</u> <u>67f</u>	48	68	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78p</u>
V31	<u>77e</u> <u>67i</u>	48	max. 93	Me	2'-OMe	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78q</u>
V32	<u>77e</u> <u>67g</u>	96	22	Me	H	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>78r</u>
V33	<u>77f</u> <u>67b</u>	96	46	H	2'-OMe	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	<u>78s</u>

Tab. 8: Übersicht über die Chalkonsynthesen mit Angabe der Reaktionszeit und Ausbeute.

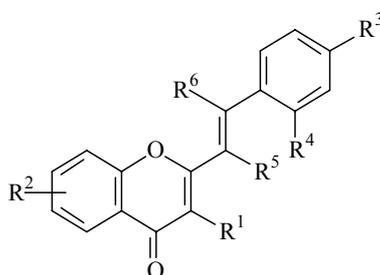
Alle Chalkone mit Ausnahme von und 78g fielen kristallin an. Daher wurde in diesem Fall die Ausbeute nicht bestimmt und das Rohprodukt ohne Charakterisierung direkt weiterverwendet. Die Synthese des resultierenden Flavons (Versuch 34) beweist jedoch das Vorliegen von 78q. Die meisten anderen Chalkone konnten entweder durch Umkristallisation aus Ethanol oder durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Kieselgel 60 und Methylenchlorid als Laufmittel oder durch Kombination beider Methoden elementaranalysenrein erhalten werden. Lediglich im Falle von 78a konnte kein Lösungsmittel zur Umkristallisation gefunden werden. Daher wurde auch hier das Rohprodukt ohne Aufarbeitung weiterverarbeitet. Durch die Darstellung des gewünschten Flavons 79a (Versuch 52) konnte hier ebenfalls das Vorliegen von 78a bestätigt werden. Die Farbe der Kristalle der Chalkone variiert von hellgelb (Propiophenone) über dunkelrot bis braun (3,4-Dihydronaphthyl-6-methoxy-2-carbaldehyd). Die Ausbeuten liegen mit Ausnahme von 4 Synthesen (78c, 78m, 78r, 78s) immer über 50%. Bei Umsetzungen mit geringer Ausbeute ist zweimal 2'-Hydroxypropiophenon 67g beteiligt, das offensichtlich eine geringere Reaktivität besitzt als die übrigen Phenone. In den Fällen, in denen <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch eine Aussage über die Konfiguration der olefinischen Doppelbindungen (78c-f, 78h, 78j, 78k, 78n-p und 78s) gemacht werden kann, hat sich gezeigt, daß diese Doppelbindungen immer *E*- bzw. *s-E*-konfiguriert anfallen. Die Kopplungskonstanten liegen im Bereich von 11,4-15,3 Hz, was für *E*-Kopplungen typisch ist.

#### 2.2.2.5 Oxidative Zyklisierung der Chalkone<sup>[74]</sup>

Bei der oxidativen Zyklisierung wurden die in Kap. 2.2.2.4 tabellierten Chalkone 78 (Tabelle 8) in Dimethylsulfoxid in Gegenwart katalytischer Mengen Jod zu den korrespondierenden,

V26-  
V33

vinylog verlängerten Flavonen **79** zyklisiert. Dabei wurde jedoch teilweise deutlich von der bei Cavaleiro<sup>[74]</sup> gewählten Siedetemperatur abgewichen, da bei diesen Bedingungen aufgrund thermischer Zersetzung die gewünschten Produkte nicht oder nur in sehr schlechten Ausbeuten isoliert werden konnten. Bei Ölbadtemperaturen von 120-180 °C ließen sie sich bei entsprechend gewählten Reaktionszeiten (DC-Kontrolle) jedoch in mäßigen bis guten Ausbeuten isolieren. In den Fällen mäßiger Ausbeuten (Versuch 35-38, Versuch 40) ist wahrscheinlich die Temperatur zu hoch gewählt worden. Da aber die erhaltenen Flavonmengen groß genug waren, wurde von einer Syntheseoptimierung abgesehen. In Tabelle 9 sind alle Versuche zur oxidativen Zyklisierung mit Angabe der Temperatur und der Reaktionszeit aufgelistet. In den Fällen einer nicht stimmigen Elementaranalyse sind die entsprechenden Flavone mit \* gekennzeichnet.

**79**

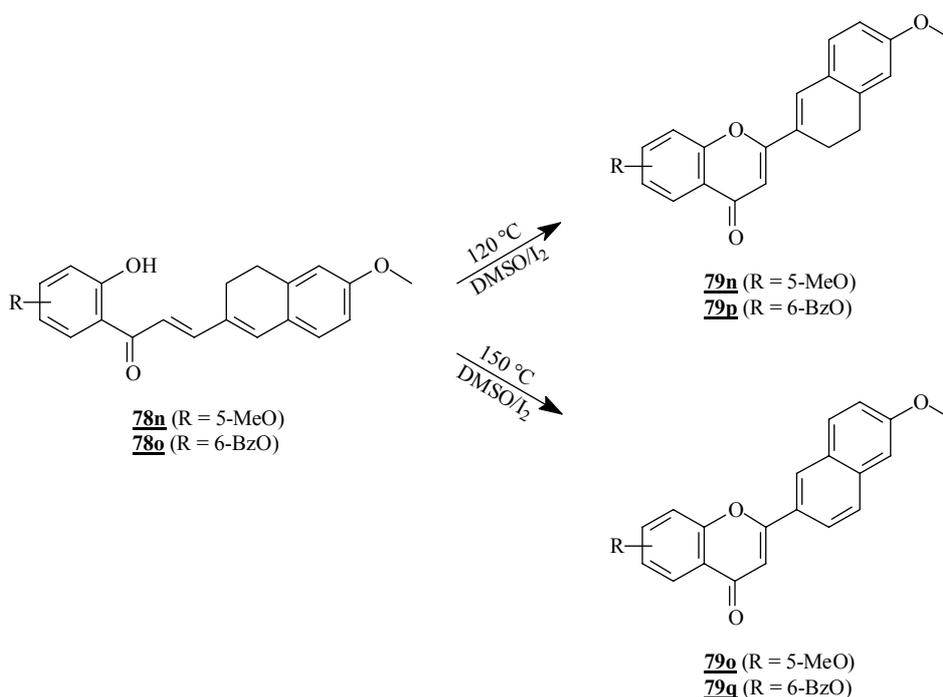
Ver- such	E- dukt	Reak- tionszeit/h	Tempe- ratur/ °C	Ausbeu- te/%	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fla- von
V34	<b>78a</b>	0,75	150	min. 40	H	5-OMe	H	H	H	H	<b>79a</b>
V35	<b>78b</b>	2	180	20	H	5-OBz	H	H	H	Ph	<b>79b</b>
V36	<b>78c</b>	3,5	180	29	H	5-OMe	H	H	H	Ph	<b>79c*</b>
V37	<b>78d</b>	1,75	180	31	H	6-OBz	H	H	H	Ph	<b>79d</b>
V38	<b>78e</b>	1	180	24	H	H	H	H	H	Ph	<b>79e</b>
V39	<b>78f</b>	4	180	49	Me	5-OMe	H	H	H	Ph	<b>79f</b>
V34- V48	V40 <b>78g</b>	4	180	34	Me	H	H	H	H	Ph	<b>79g</b>
	V41 <b>78h</b>	0,5	180	72	H	5-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79h</b>
	V42 <b>78i</b>	0,75	150	75	H	5-OMe	H	CHCH	H	H	<b>79i</b>
	V43 <b>78j</b>	2	140	65	H	6-OBz	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79j</b>
	V44 <b>78k</b>	0,5	190	45	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79k</b>
	V45 <b>78l</b>	2	140	73	Me	5-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79l</b>
	V46 <b>78m</b>	2	150	45	Me	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79m</b>
	V47 <b>78n</b>	1,5	120-130	44	H	5-OMe	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79n</b>
	V48 <b>78n</b>	0,5	180	24	H	5-OMe	OMe	CHCH	H	H	<b>79o</b>

Ver- such	E- dukt	Reak- tionszeit/h	Tempe- ratur/ °C	Ausbeu- te/%	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Fla- von von
V49	<b>78o</b>	2,5	120	75	H	6-OBz	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79p</b>
V50	<b>78o</b>	2,5	155	23	H	6-OBz	OMe	CHCH	H	H	<b>79q</b> *
V51	<b>78p</b>	1,25	155	75	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79r</b>
V52	<b>78q</b>	2	150	min. 45	Me	5-OMe	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79s</b>
V53	<b>78r</b>	2,5	130	58	Me	H	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<b>79t</b>
V54	<b>78s</b>	4	140	max. 77	H	5-OMe	H	H	(CH) <sub>4</sub>	H	<b>79u</b>

V49-  
V54

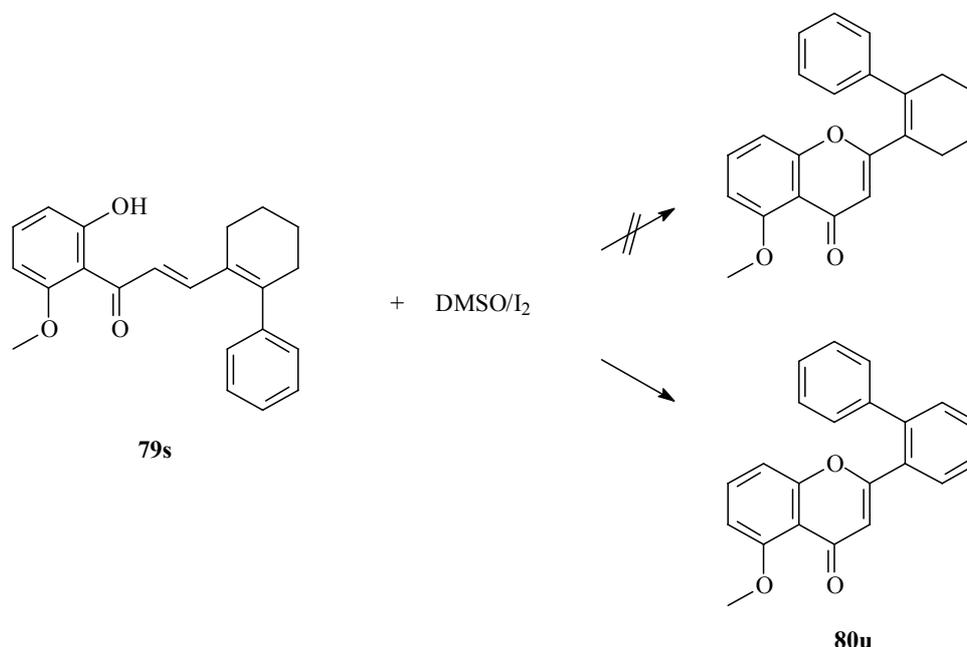
Tab. 9: Übersicht über die Produkte **79** der oxidativen Zyklisierung mit DMSO/I<sub>2</sub> mit Angabe der Reaktionszeit, Reaktionstemperatur und Ausbeute. Bei nicht stimmiger Elementaranalyse sind die entsprechenden Verbindungen mit \* gekennzeichnet.

Die bei Cavaleiro et al.<sup>[74]</sup> beschriebene Etherspaltung der als Benzyl- bzw. Methylether geschützten Hydroxyfunktionen bei langen Reaktionszeiten wurde in keinem Fall beobachtet. Allerdings wurde bei den Reaktionen der Chalkone **78n** und **78o** bei Temperaturen >150 °C (Versuche 48 und 50) neben der Zyklisierung auch eine H<sub>2</sub>-Eliminierung im Dihydro-naphthylrest beobachtet. Diese findet bei Ölbadtemperaturen unter 130 °C jedoch nicht statt. Es können also bei der Reaktion dieser beiden Chalkone temperaturabhängig zwei verschiedenen Produkte isoliert werden. Auf diese Weise wurden Flavonoide mit hydroxylierter Naphthylfunktion zugänglich, die sich sehr gut zum Vergleich in ihren Photostabilitäts- und Singulett-Sauerstoff-Quencheigenschaften mit den aus dem Chalkon **78i** hervorgehenden Flavonoiden **79i** und **14f** eignen, da alle diese Flavonoide einen vollständig durchkonjugierten Naphthylrest besitzen, sich aber in der Anzahl ihrer Hydroxy- bzw. Methoxyfunktionen unterscheiden.

V47,  
V49V48,  
V50

Mit Ausnahme von Verbindung **79u** (Versuch 54), für die keine Aufarbeitungsmethode gefunden wurde, konnten fast alle Verbindungen elementaranalysenrein dargestellt werden. Die Strukturen wurden außerdem durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestätigt. In den Fällen, in denen keine stimmige Elementaranalyse erhalten wurde, wurden zusätzlich Massenspektren angefertigt, wobei immer der jeweilige Molekülpeak detektiert wurde.

V54

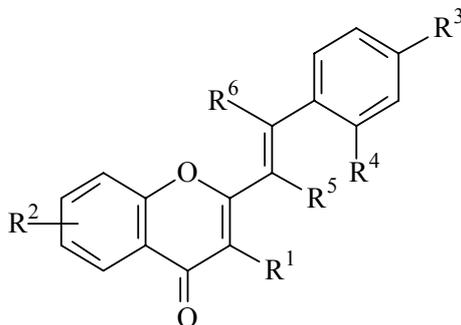


Bei der oxidativen Zyklisierung von **78s** wurde statt des erwünschten Produktes mit Tetramethylen-Brücke 5-Methoxy-2'-phenylflavon **79u** (Versuch 54) erhalten. Offenbar wurde in DMSO/Jod bei 140 °C Ölbadtemperatur ebenfalls die aliphatische Brücke oxidiert, so daß ein aromatischer Ring entstanden ist.

### 2.2.2.6 Freisetzung der Hydroxygruppen<sup>[76]</sup>

Die Freisetzung der Hydroxygruppen erfolgte ausnahmslos durch mehrtägiges Rühren mit der doppelten bis dreifachen molaren Menge Bortribromid in Methylenchlorid bei Raumtemperatur, wie bei Ares et al.<sup>[76]</sup> beschrieben. In den Versuchen 63-66 und in Versuch 68 wurde der fünf bis sechsfache Überschuß verwendet, da hier zwei Etherfunktionen gespalten werden mußten. Diese schonende Art der Etherspaltung gelingt bis auf drei Ausnahmen (Versuch 55, 67 und 69) in Ausbeuten von über 50%. Auch hier sind fast alle Verbindungen elementaranalysereinig zugänglich. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestätigen auch hier das Vorliegen der Verbindungen. Die Fälle einer nicht stimmigen Elementaranalyse sind in Tabelle 10 durch \* kenntlich gemacht. Hier wurden zusätzlich Massenspektren angefertigt, in denen der Molekülpeak immer vorhanden ist. Bei den Verbindungen, in denen R<sup>3</sup> eine Hydroxygruppe ist, sind die Elementaranalysen unter Einbeziehung von  $\frac{1}{2}$  -  $1\frac{1}{2}$  Molekülen Kristallwasser stimmig. Auch

hier wurden aber sicherheitshalber Massenspektren angefertigt. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Versuche mit Bortribromid zur Freisetzung der Hydroxyfunktionen mit Angabe der Ausbeute.

**14**

Versuch	Edukt	Ausbeute/%	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Flavon
V55	<u>79a</u>	41	H	5-OH	H	H	H	H	<u>14a</u>
V56	<u>79b</u>	63	H	5-OH	H	H	H	Ph	<u>14b</u>
V57	<u>79d</u>	64	H	6-OH	H	H	H	Ph	<u>14c</u>
V58	<u>79f</u>	83	Me	5-OH	H	H	H	Ph	<u>14d</u>
V59	<u>79h</u>	70	H	5-OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14e</u>
V60	<u>79i</u>	84	H	5-OH	H	CHCH	H	H	<u>14f*</u>
V61	<u>79j</u>	56	H	6-OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14g</u>
V62	<u>79l</u>	63	Me	5-OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14h</u>
V63	<u>79n</u>	87	H	5-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14i</u>
V64	<u>79o</u>	55	H	5-OH	OH	CHCH	H	H	<u>14j*</u>
V65	<u>79p</u>	67	H	6-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14k</u>
V66	<u>79q</u>	67	H	6-OH	OH	CHCH	H	H	<u>14l</u>
V67	<u>79r</u>	42	H	H	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14m</u>
V68	<u>79s</u>	91	Me	5-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14n</u>
V69	<u>79t</u>	32	Me	H	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	<u>14o</u>
V70	<u>79u</u>	min. 52	H	5-OH	H	H	(CH <sub>4</sub> )	H	<u>14p*</u>

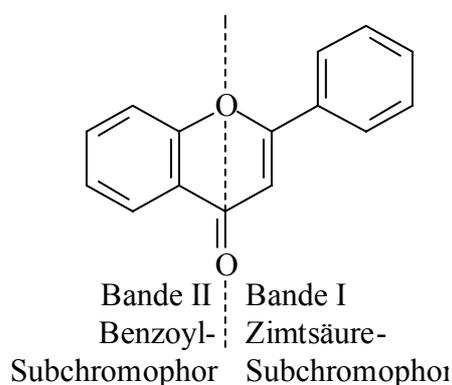
V55-  
V70

Tab. 10: Übersicht über die Versuche zur Freisetzung der Hydroxyfunktionen an den Verbindungen 79 mit Angabe der Ausbeute der resultierenden freien Flavonoide 14. Bei nicht stimmiger Elementaranalyse sind die entsprechenden Verbindungen mit \* gekennzeichnet.

## 2.3 Farbe-Struktur-Zusammenhänge

### 2.3.1 Allgemeines<sup>[28]</sup>

Die UV-Vis-Spektren der meisten Flavonoide bestehen im wesentlichen aus zwei Hauptabsorptionsmaxima, von denen das eine im Bereich von 240 bis 285 nm liegt (Bande II) und das andere zwischen 300 und 380 nm (Bande I). Diese beiden Banden können dabei nach dem MIM-Modell (**M**olecule **i**n **M**olecule) dem Benzoyl- (Bande II) und dem Zimtsäuresubchromophor (Bande I) zugeordnet werden, in die der Flavonoid-Chromophor formal unterteilt werden kann.



Durch die Einführung von Hydroxygruppen wird die Absorption generell bathochrom verschoben. Verdeutlicht wird das am Beispiel der Flavonole Galangin, Kaempferol, Quercetin und Myricetin (siehe Tabelle 11).

Flavonol	Substitutionsmuster	längstwelliges $\lambda_{\max}$ /nm (Methanol)
Galangin <b>93</b>	3,5,7,-trihydroxy	359
Kaempferol <b>35</b>	3,4',5,7-tetrahydroxy	367
Quercetin <b>34</b>	3,3',4',5,7-pentahydroxy	370
Myricetin <b>33</b>	3,3',4',5,5',7-hexahydroxy	374

Tab. 11: längstwelliges Absorptionsmaximum  $\lambda_{\max}$  in nm in Abhängigkeit der Anzahl an Hydroxygruppen der Flavonole Galangin **93**, Kaempferol **35**, Quercetin **34** und Myricetin **33**.

Bande II wird durch Veränderungen im B-Ring so gut wie nicht beeinflusst, dafür sind die Auswirkungen zusätzlicher Hydroxygruppen im A-Ring umso signifikanter. Tabelle 12 zeigt die bathochrome Verschiebung der Bande II bei Einführung einer oder mehrerer Hydroxygruppen im Benzoylsubchromophor.

Flavon	$\lambda_{\max}/\text{nm}$ in Methanol (Bande I)
Flavon <b>15</b>	250
7-Hydroxyflavon <b>94</b>	252
5-Hydroxyflavon <b>95</b>	258
5,7-Dihydroxyflavon <b>15d</b>	258
5,6,7-Trihydroxyflavon <b>15e</b>	274
5,7,8-Trihydroxyflavon <b>96</b>	281

Tab. 12: Absorptionsmaximum  $\lambda_{\max}$  (Bande II) in nm einiger Flavone mit unterschiedlichem Substitutionsmuster im A-Ring.

Offenbar hat eine 7-Hydroxyfunktion weniger Auswirkungen auf die Lage der längstwelligsten Absorption als Hydroxygruppen in anderen Positionen des A-Rings.

Methylierung oder Glykosylierung der 3-, 5- und 4'-Hydroxygruppen des Flavonoidkerns haben eine hypsochrome Verschiebung besonders in Bande I zur Folge. Diese hypsochrome Verschiebung erstreckt sich von 3 bis 10 nm (Bande I) bei der Substitution an einer 4'-Hydroxygruppe, von 5 bis 15 nm (Bande I und II) bei der Substitution an einer 5-Hydroxygruppe und 12 bis 17 nm bei der Substitution an einer 3-Hydroxygruppe. Bei 5-Desoxyflavonolen beträgt diese Verschiebung sogar 22 bis 25 nm. Vergleichbare Substitutionen an anderen Stellen des Moleküls haben einen wesentlich geringeren Effekt auf die Lage der längstwelligsten Absorption.

### 2.3.2 Vergleich der UV-Vis-Spektren der synthetisierten Flavonoide

Wie aus Abbildung 7 erkennbar ist, führt die Verlängerung des Zimtsäuresubchromophors um eine Doppelbindung in diesem Fall nicht zu einer bathochromen Verschiebung von Bande I, jedoch zu einer deutlichen Verstärkung ihrer Oszillatorstärke. Offensichtlich scheint der vinyllog verlängerte Zimtsäuresubchromophor in Verbindung **14a** eine deutlich planarere Struktur zu besitzen als der Zimtsäuresubchromophor in Verbindung **95**. Die Einführung eines weiteren  $\beta$ -Phenylsubstituenten (**14b**) bewirkt sowohl eine deutliche Verbreiterung der längstwelligsten Absorptionsbande als auch eine bathochrome Verschiebung um 8 nm. Der Extinktionskoeffizient nimmt bei den elementaranalysenreinen Verbindungen von  $33600 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$  (**14a**) auf  $23100 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$  (**14b**) ab. Diese Tatsache wird mit Ausnahme der 6-oxylierten Verbindungen (**79d**, **14c**) bei allen  $\beta$ -Phenylderivaten beobachtet.

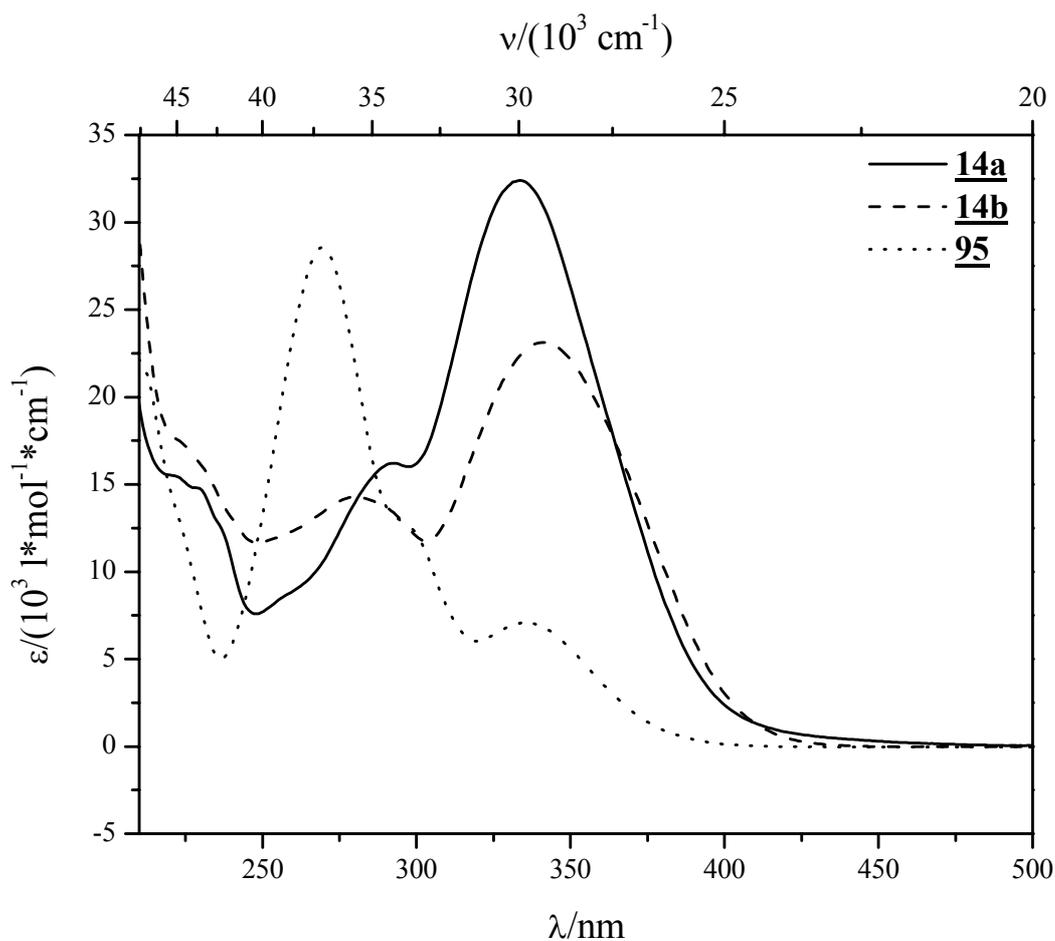
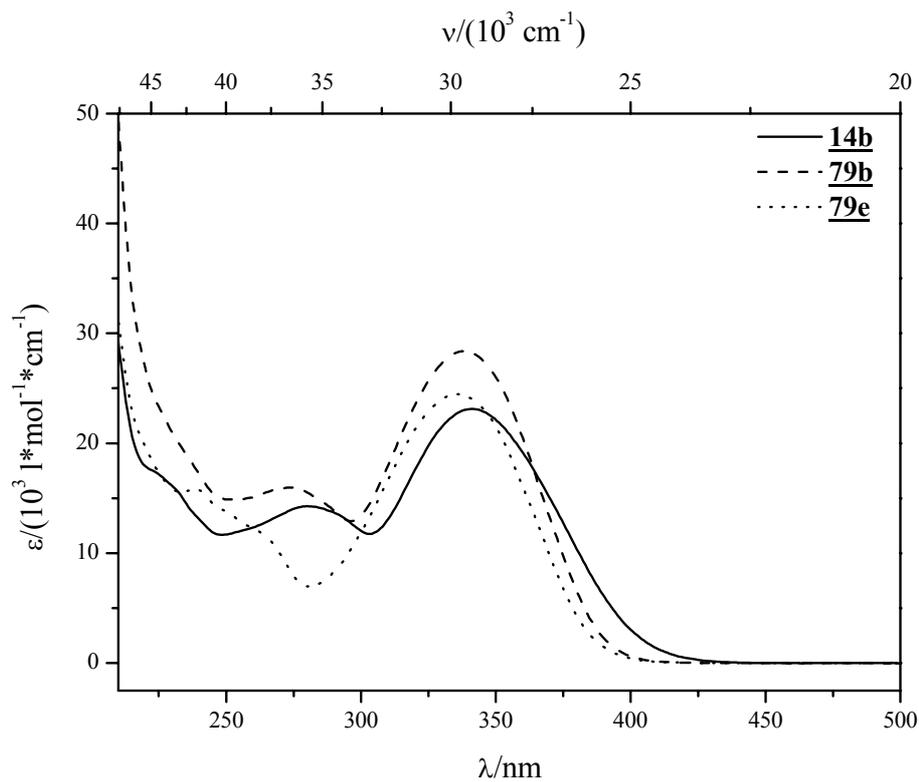
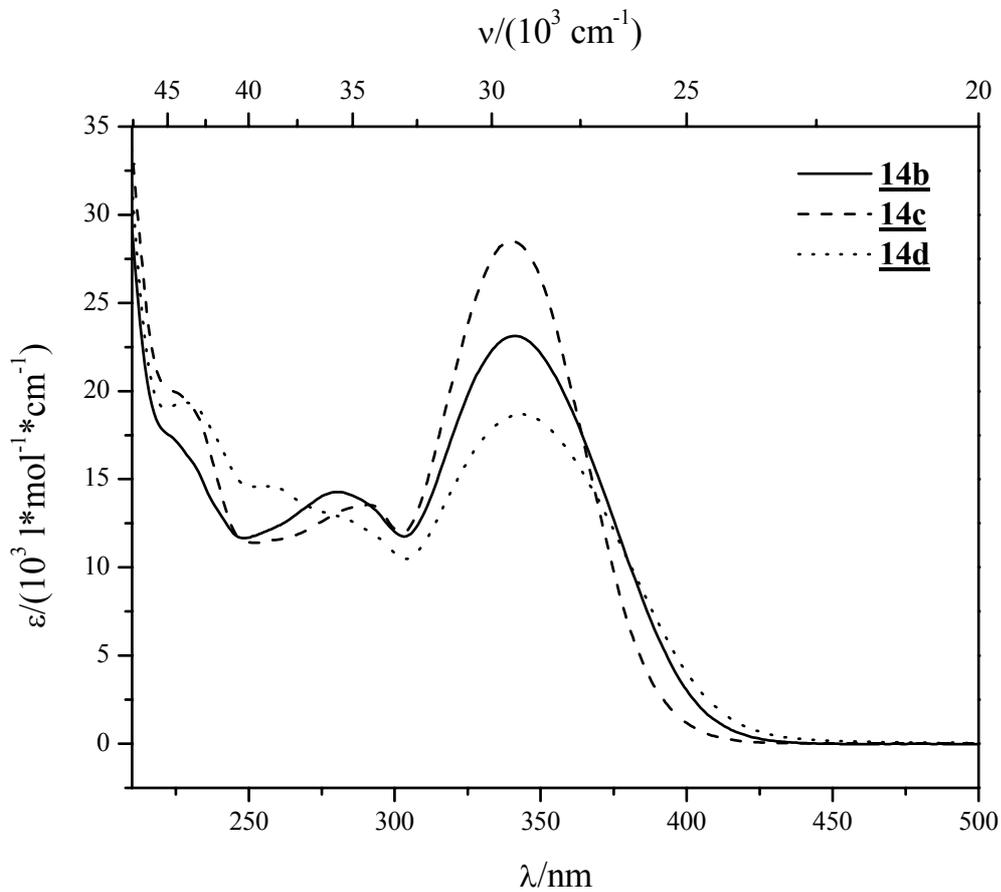


Abb. 7: UV-Vis-Spektren der Verbindungen **14a**, **14b** und 5-Hydroxyflavon **95** in Methanol

Wie schon für die natürlichen Verbindungen beschrieben (Kapitel 2.3.1) ergibt sich auch bei den  $\beta$ -phenylsubstituierten Verbindungen eine leichte hypsochrome Verschiebung für den Fall, daß die am A-Ring vorhandene Hydroxygruppe als Ether maskiert wird. In Abbildung 8 ist das am Beispiel von 5-Benzyloxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **79b** gezeigt.

Es ergibt sich eine hypsochrome Verschiebung von 4 nm in Bezug auf 5-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14b**. Die Auswirkungen auf die Bande II sind mit 6 nm nur unwesentlich größer. Vergleicht man **79b** und **14b** mit dem am A-Ring unsubstituierten Derivat **79e**, stellt man fest, daß hier Bande II so weit hypsochrom verschoben ist, daß sie nur noch als Schulter bei ca. 254 nm (Verschiebung von ca. 16 nm gegenüber **14b**) in der zu kleinen Wellenlängen ohnehin ansteigenden Absorption zu erkennen ist, während Bande I gegenüber **79b** nur um 3 nm bzw. gegenüber **14b** um 7 nm hypsochrom verschoben ist.

Abb. 8: UV-Vis-Spektren der Verbindungen **14b**, **79b** und **79e** in Methanol.Abb. 9: UV-Vis-Spektren der Verbindungen **14b**, **14c** und **14d** in Methanol.

Beim Übergang von einem 5-Hydroxy- (**14b**) zu einem 6-Hydroxysubstituenten (**14c**) ergibt sich keine nennenswerte Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbande, es ist jedoch eine relativ starke Hyperchromie zu beobachten. Allerdings verschiebt sich das Maximum der Bande II 10 nm bathochrom. Eine 3-Methylgruppe (**14d**) macht sich noch einmal in einer Verkleinerung von Bande I bemerkbar, auf die spektrale Lage der Bande hat sie jedoch keinen Einfluß (siehe Abbildung 9).

Ersetzt man den  $\beta$ -Phenylsubstituenten durch eine Ethylenbrücke ausgehend vom  $\alpha$ -C-Atom zum *ortho*-C-Atom des Phenylrings (**14e**), so hat das erhebliche Auswirkungen auf die UV-Spektren (Abbildung 10). Zum einen beobachtet man gegenüber **14b** wieder eine Zunahme des Absorptionskoeffizienten und außerdem verschiebt sich das längstwellige Absorptionsmaximum trotz Verkleinerung des  $\pi$ -Systems 12 nm bathochrom. Die Einführung einer weiteren Hydroxygruppe in 6'-Position am Zimtsäurechromophor (**14i**) führt sogar zu einer bathochromen Verschiebung von fast 30 nm. Das entspricht einer Energiedifferenz von  $2139\text{ cm}^{-1}$ . Diese starke Verschiebung ist mehr als dreimal so groß wie zum Beispiel der Übergang von Galangin **93** (3,5,7-Trihydroxyflavon) zum Kaempferol **35** (3,4',5,7-Tetrahydroxyflavon), wo die bathochrome Verschiebung nur 8 nm ( $607\text{ cm}^{-1}$ ) beträgt (siehe Tabelle 11, Kapitel 2.3.1).

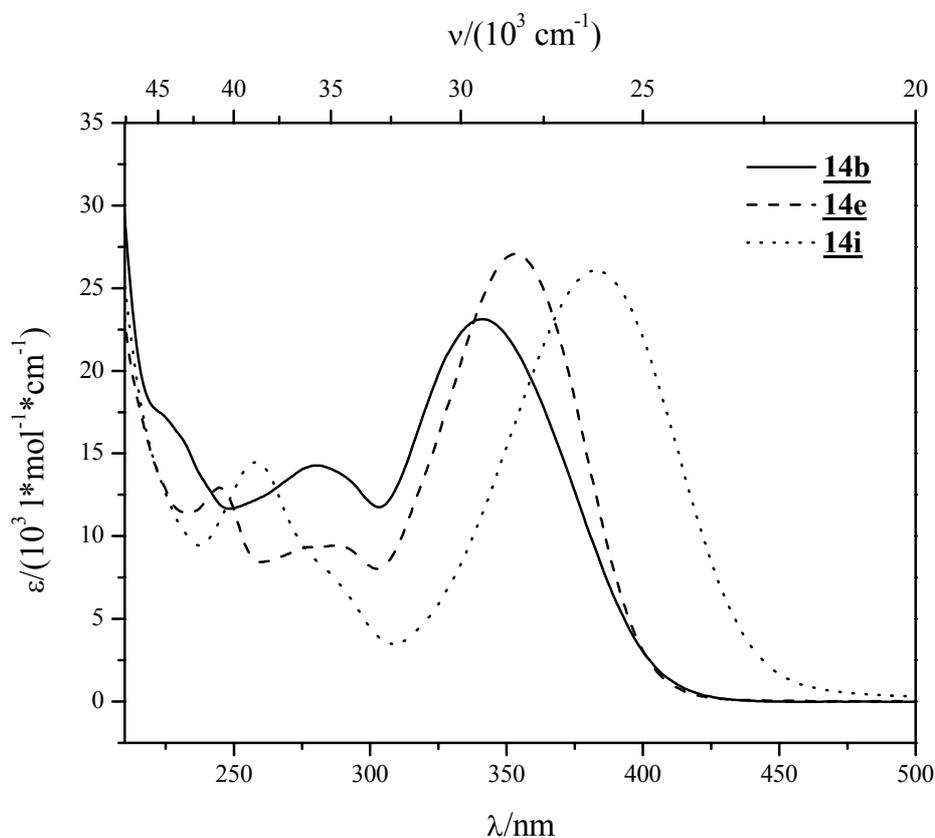


Abb. 10: UV-Vis-Spektren der Verbindungen **14b**, **14e** und **14i** in Methanol.

Ein Vergleich der hydroxylierten Verbindungen des überbrückten Typs mit den korrespondierenden Verbindungen, in denen die Hydroxygruppen als Methylether maskiert sind zeigt die erwartete hypsochrome Verschiebung. Die Einführung einer 3-Methylgruppe hat jedoch weit größere Auswirkungen als in den  $\beta$ -Phenylsystemen: Sowohl Hypochromie als auch Hypsochromie ist zu beobachten. Ein Vergleich von 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxychromon **14i** mit 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxy-3-methylchromon **14n** zeigt diesen Umstand exemplarisch (Abbildung 11). Der hypsochrome Shift beträgt hier sogar 22 nm. Die  $\pi$ -Systeme der Dihydronaphthylflavone sind offenbar derart planar, daß hier die Einführung einer 3-Methylgruppe einen wesentlich stärkeren sterischen Einfluß hat als in den ohnehin schon verdrillten  $\beta$ -Phenylflavonen. Der hypsochrome Effekt der 3-Methylgruppe wird ebenfalls bei den Flavonpaaren **14e/14h** (16nm), **14m/14o** (20 nm), **79h/79l** (16nm), **79k/79m** (32 nm), **79n/79s** (24 nm) und **79r/79t** (20 nm) beobachtet.

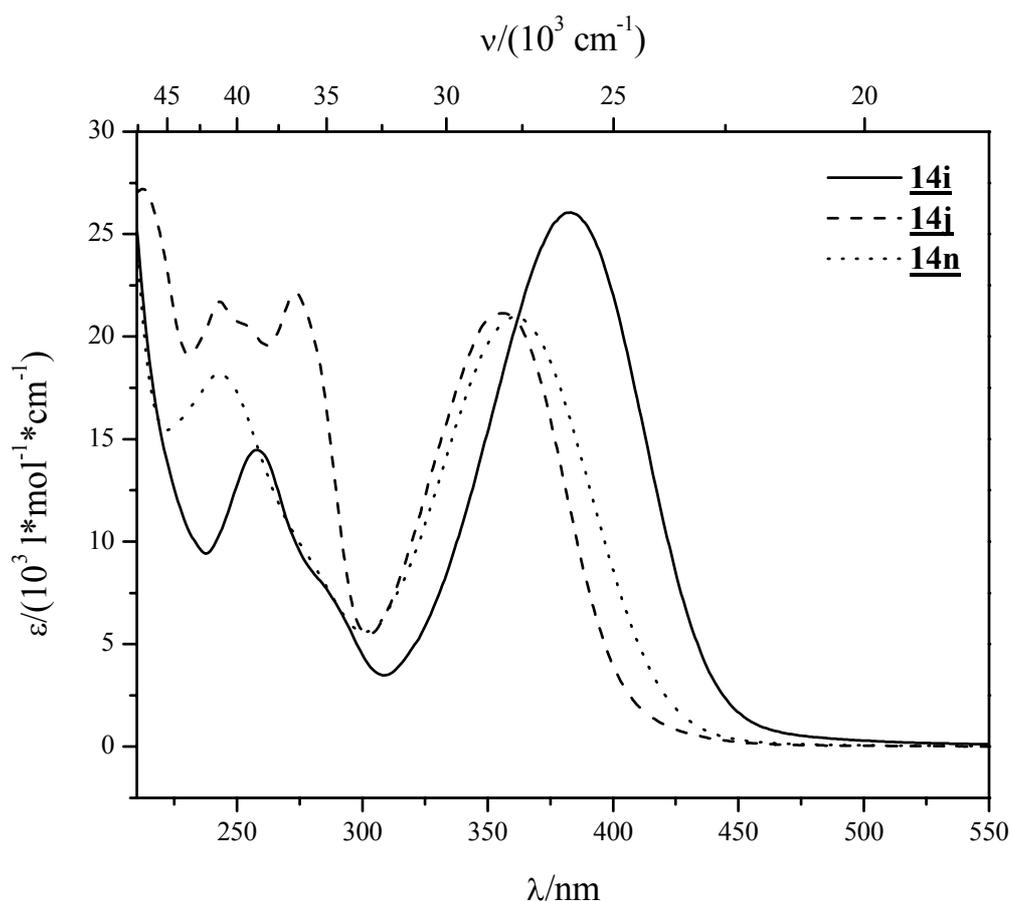


Abb. 11: UV-Vis-Spektren der Verbindungen **14i**, **14j** und **14n** in Methanol.

Wird die Ethenbrücke bei der oxidativen Zyklisierung mit oxidiert, so daß ein vollständig aromatisierter Naphthylsubstituent entsteht, hat das ebenfalls erhebliche Auswirkungen auf

die Lage der längstwelligsten Absorptionsbande gegenüber der vergleichbaren Verbindung mit Ethylenbrücke. Deutlich gemacht werden kann das am Farbstoffpaar **14i/14j** (siehe Abbildung 11): Der Übergang zur vollständig ungesättigten Verbindung hat wiederum einen hypsochromen Effekt von 27 nm zur Folge, was mit einer stärkeren Verdrillung des erweiterten Zimtsäuresubchromophors erklärt werden kann. Hin zu kleinen Wellenlängen ist eine deutliche Zunahme der Absorption zu beobachten, die für die Hydroxynaphthylchromone charakteristisch ist. Bei fehlender Hydroxygruppe in 6'-Position (**14f**, siehe Abbildung 12) nimmt die längstwellige Absorptionsbande gegenüber **14j** deutlich an Intensität ab und verschiebt sich wie erwartet hypsochrom. Das Spektrum ähnelt eher denen nicht verlängerter Flavonoide.

5-Hydroxy-2'-phenylflavon **14p** zeigt ein ähnliches UV-Vis-Spektrum wie 5-Hydroxyflavon **95**. Es ist lediglich etwas hypsochrom verschoben was mit dem elektronenziehenden Effekt des Phenylringes erklärt werden kann. **14p** ist allerdings als UVA-Lichtschutzsubstanz ebenso ungeeignet wie **95**, da sein Extinktionskoeffizient in diesem Bereich viel zu gering ist.

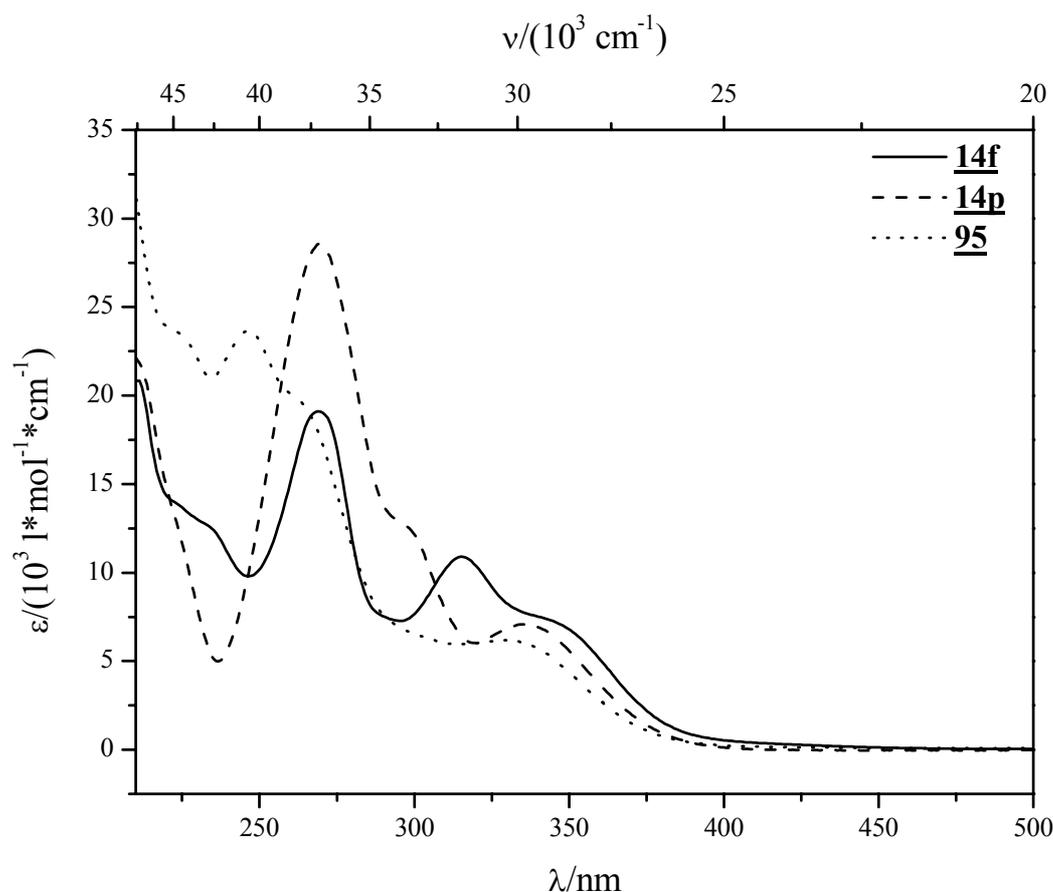


Abb. 12: UV-Vis-Spektren der Verbindungen **14f**, **14p** und 5-Hydroxyflavon **95** in Methanol.

## 2.4 Untersuchung der Photostabilität

### 2.4.1 Theoretische Grundlagen zur Quantifizierung der Photostabilität<sup>[86]</sup>

In diesem Kapitel sollen die mathematischen Grundlagen zur Bestimmung der Photostabilität hergeleitet werden. Diese Bestimmung erfolgt letztendlich durch die Untersuchung der Kinetik einer photochemischen Reaktion. Die mathematisch-physikalische Grundlage der Behandlung solcher photochemischer Reaktionen bildet das Bouguer-Lambert-Beersche Gesetz:

$$A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon \times c \times d. \quad \text{Gl. 2}$$

A ist hierbei die dimensionslose Absorbanz, die sich berechnet als dekadischer Logarithmus des Quotienten aus senkrecht auf die Probe auftreffender Lichtintensität  $I_0$  und durch die Probe durchgetretener Lichtintensität  $I$  bei einer Wellenlänge  $\lambda$ . Dieser Quotient ist abhängig von der Konzentration  $c$  des absorbierenden Stoffes und seiner Schichtdicke  $d$ . Stoff- und wellenlängenabhängiger Proportionalitätsfaktor zwischen dem Produkt aus  $c$  und  $d$  einerseits und der Absorbanz andererseits ist der Extinktionskoeffizient  $\varepsilon$ . Er ist eine Stoffkonstante und wird angegeben meist in  $\text{l} \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ . Damit das Bouguer-Lambert-Beersche Gesetz gilt, sollten folgende Randbedingungen erfüllt sein:

- Der absorbierende Stoff sollte in Konzentrationen  $c \leq 10^{-2} \text{ mol} \times \text{l}^{-1}$  vorliegen, anderenfalls gilt die Proportionalität zwischen Absorbanz und Konzentration nicht mehr.
- Die Reaktionsstrahlung sollte senkrecht auf eine der planparallelen Flächen des Reaktors auftreffen und monochromatisch sein.
- Die Intensität der Strahlung sollte über die ganze Eintrittsfläche gleich groß sein.

Sind diese Randbedingungen erfüllt und absorbiert nur ein Stoff bei einer bestimmten Wellenlänge, so ist die gemessene Absorbanz bei dieser Wellenlänge direkt proportional der Konzentration dieses Stoffes.

Um die Effektivität zu bestimmen, mit der Licht in der Lage ist, Stoffe ineinander umzuwandeln, wurde die Quantenausbeute  $\Phi$  eingeführt. Sie ist für eine Reaktion des Eduktes E zum Produkt P der negative Quotient der Anzahl umgesetzter Eduktmoleküle  $n_E$  und dafür benötigter, d. h. absorbierter Lichtquanten  $n_Q$  bzw. der Quotient aus der Anzahl entstandener Moleküle  $n_P$  und dafür benötigter Lichtquanten  $n_Q$ , für den Fall, dass aus einem Eduktmolekül ein Produktmolekül entsteht:

$$\Phi = -\frac{n_E}{n_Q} = \frac{n_P}{n_Q}. \quad \text{Gl. 3}$$

$\Phi$  stellt die summarische Quantenausbeute dar. Sie ist nur dann eine vergleichbare Größe, wenn sie über die gesamte Reaktionszeit konstant bleibt, was jedoch häufig nicht der Fall ist, z. B. wenn Folgereaktionen ins Spiel kommen oder wenn Reaktionsprodukte das Licht ebenfalls absorbieren und somit als innere Filter wirken.

Um diese Faktoren zu berücksichtigen, bedient man sich der differentiellen Quantenausbeute  $\varphi$ , in dem man Zähler und Nenner nach der Zeit differenziert:

$$\varphi = -\frac{dn_E/dt}{dn_Q/dt} = -\frac{dn_E/dt}{I_{abs}} = -\frac{dc_E/dt}{I_{abs}/V_R} = -\frac{dc_E/dt}{I_e}. \quad \text{Gl. 4}$$

Der im Nenner stehende Differenzenquotient  $dn_Q/dt$  ist auch definiert als Quantenstrom  $I_{abs}$ , also die pro Zeiteinheit absorbierten Photonen. Teilt man Zähler und Nenner durch das Reaktionsvolumen  $V_R$ , kommt man zu einer für Chemiker leichter verständlichen Form, da man mit Konzentrationen rechnen kann.  $I_{abs}/V_R$  ist hierbei die Quantenstromkonzentration, d. h. die pro Zeit- und Volumeneinheit absorbierten Photonen, auch  $I_e$  abgekürzt.

Durch Auflösen der Gleichung nach dem Differentialquotienten  $-dc/dt$  zeigt sich, daß die Abnahme eines Flavonoids bei Bestrahlung abhängig ist von dem Produkt aus differentieller Quantenausbeute  $\varphi_{Flav}$  und Quantenstromkonzentration  $I_{Flav}$  bei einer Bestrahlungswellenlänge  $\lambda$ :

$$-\frac{d[Flav]}{dt} = \varphi_{Flav}(\lambda) \times I_{Flav}(\lambda). \quad \text{Gl. 5}$$

Diese Bedingung gilt nur bei Einstrahlung mit monochromatischem Licht, da sowohl der Quantenstrom des Strahlers als auch die Absorption des Flavonoids eine Funktion der Wellenlänge sind.  $I_{Flav}$  ist genau der Anteil, um den das eingestrahlte Licht beim Küvetten-durchtritt reduziert wird. Daher läßt sich das Bouguer-Lambert-Beersche Gesetz auch folgendermaßen formulieren:

$$\log \frac{I_0 - I_{Flav}}{I_0} = -\varepsilon_{Flav} \times [Flav] \times d. \quad \text{Gl. 6}$$

Nach mehreren Äquivalenzumformungen ergibt sich folgende Beziehung für  $I_{Flav}$ :

$$I_{Flav} = I_0 \times \left(1 - e^{-\varepsilon_{Flav} \times [Flav] \times d \times \ln 10}\right). \quad \text{Gl. 7}$$

Mit  $A'(\lambda) = \varepsilon_{Flav} \times [Flav] \times d \times \ln 10$  und Einsetzen der Beziehung für  $I_{Flav}$  in Gleichung 5 ergibt sich:

$$-\frac{d[Flav]}{dt} = \varphi_{Flav} \times I_0 \times \left(1 - e^{-A'(\lambda)}\right). \quad \text{Gl. 8}$$

Ist die Absorbanz des Flavonoids bei der Bestrahlungswellenlänge groß, gilt:

$$(1 - e^{-A'(\lambda)}) \approx 1. \quad \text{Gl. 9}$$

Damit vereinfacht sich Gleichung 8 zu:

$$-\frac{d[Flav]}{dt} = \varphi_{Flav} \times I_0. \quad \text{Gl. 10}$$

Bei großen Absorbanzen im Bereich der Bestrahlungswellenlänge folgt der Flavonoidabbau also einem Zeitgesetz nullter Ordnung.

Bei sehr kleinen Absorbanzen im Bereich der Bestrahlungswellenlänge kann die Exponentialfunktion als Taylorreihe entwickelt werden, die nach dem ersten Glied abgebrochen wird:

$$(1 - e^{-A'(\lambda)}) = \left( 1 - 1 + \frac{A'(\lambda)}{1!} - \frac{A'^2(\lambda)}{2!} + \dots \right) \approx A'(\lambda). \quad \text{Gl. 11}$$

Mit  $A'(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \times [Flav] \times d \times \ln 10$  ergibt sich für Gleichung 8:

$$-\frac{d[Flav]}{dt} = \varphi_{Flav} \times I_0 \times \varepsilon_{Flav} \times [Flav] \times d \times \ln 10. \quad \text{Gl. 12}$$

Gleichung 12 entspricht einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung.

Im Überschneidungsgebiet zwischen diesen beiden Fällen ist eine differenziertere mathematische Betrachtung nötig. Alle bisher aufgestellten Gleichungen sind nur dann gültig, wenn davon ausgegangen werden kann, daß die Reaktionsstrahlung nur von dem Flavonoid absorbiert wird. Ist dies nicht der Fall ist eine quantitative Betrachtung des Photoabbaus nicht möglich.

## 2.4.2 Messapparatur und Verfahren

### 2.4.2.1. Methode

Die Bestimmung der Photostabilitäten erfolgt in einer sogenannten „Gränzel-Apparatur“. Sie besteht aus einem oben offenen ca. 25 cm langen Zylinder, in dessen Wand sich ein Kranz stabförmiger Quecksilberniederdrucklampen befindet. Die Lampen sind pressluftgekühlt und nach außen hin mit einem Sichtschutz umgeben, so daß kein Licht an die Umgebung abgegeben wird (siehe Abbildung 13). Sie emittieren hauptsächlich Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm. Allerdings können durch Zwischenschaltung von Phosphoreszenzfiltern zwischen Lampe und Reaktionsraum Einstrahlungswellenlängen von bis zu 615 nm erzeugt werden.

Für die Bestrahlung der hier untersuchten Flavonoide wurde ein Phosphoreszenzfilter gewählt, der hauptsächlich Licht der Wellenlängen  $\lambda = 320$  nm emittiert. Auf diese Weise kann direkt in die Bande I der Flavonoide eingestrahlt werden.

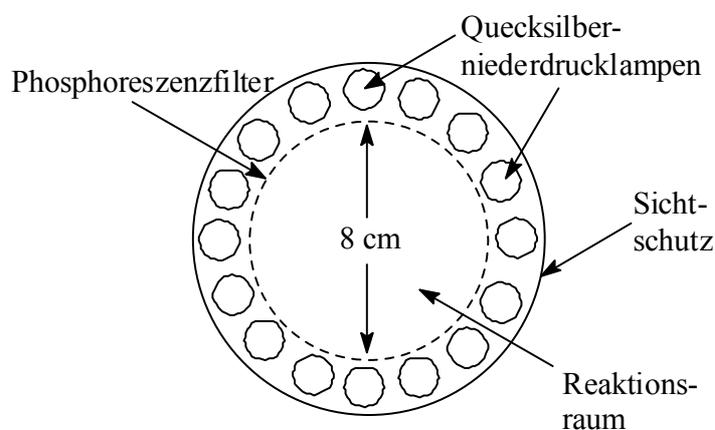


Abb. 13: Querschnitt durch die Gränzel-Apparatur.

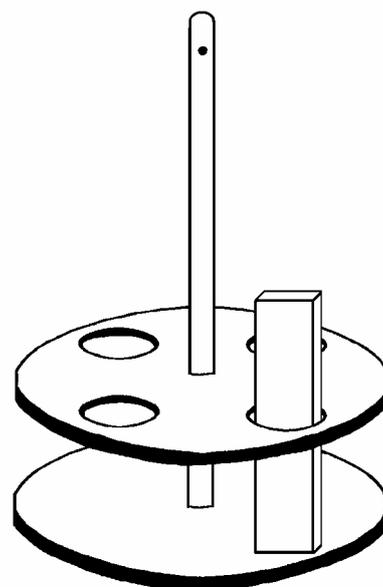


Abb. 14: Küvettenhalter mit Küvette.

In dem Photoreaktor können Ansätze mit einem Volumen von maximal 250 ml bestrahlt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird jedoch im analytischen Maßstab bestrahlt, d. h. es werden von allen Verbindungen methanolische Lösungen (Acros, spektrophotometric grade) angesetzt, deren Konzentration zwischen  $0,5 \times 10^{-5}$  und  $1,5 \times 10^{-4}$  M liegt. Die Konzentration für jeden Farbstoff wird so gewählt, daß die Absorbanz der längstwelligsten Absorptionsbande im UV-Spektrometer zwischen 1,8 und 2,2 liegt. Dies ist hilfreich, da es gewährleistet, daß auch bei einem starken Photoabbau ein Bereich nullter Ordnung für die Abbaureaktion zu erkennen ist. Hierdurch wird die Quantifizierung von Photostabilitäten deutlich verkürzt, da schon nach kurzen Reaktionszeiten ausreichend Messpunkte zur Bestimmung ermittelt werden können. Für jeden Farbstoff werden 3 ml in eine Quarz-Suprasil-Küvette (Hellma) von 10 mm Schichtdicke pipettiert. Vier Küvetten werden in einem Küvettenhalter (siehe Abbildung 14) gleichzeitig bestrahlt. Neben der hohen Zeitersparnis durch die Vierfachbestrahlung hat diese Methode den Vorteil, so hohe Quantenstromkonzentrationen zu erreichen, daß auch bei sehr photostabilen Substanzen ein Photoabbau in angemessener Zeit beobachtet werden kann. Außerdem kann durch die Bestrahlung in den Küvetten der Photoabbau leicht UV-Vis-spektroskopisch verfolgt werden. Hierzu wird vor der Bestrahlung zunächst ein Nullspektrum gemessen. Während der Reaktion wird die Bestrahlung der Küvetten zu definierten Zeiten unterbrochen und jeweils erneut ein UV-Spektrum aufgenommen. Die Zeitabstände der Spektrenaufnahme variieren dabei zwischen 15 Sekunden und 15 Minuten. Die maximale Bestrahlungszeit für photostabile Substanzen liegt bei ca. 100 Minuten.

### 2.4.2.2 Absorbanz als Meßgröße

Da die Abnahme der Flavonoid-Konzentration während des Bestrahlungsexperimentes UV-Vis-spektroskopisch verfolgt wird, die eigentliche Meßgröße also die Absorbanz ist, soll in diesem Kapitel die mathematische Beziehung zwischen der Absorbanz und der chemischen Kinetik deutlich gemacht werden. Wenn davon ausgegangen wird, daß am Photoabbau nur ein Flavonoidmolekül beteiligt ist, gilt:

$$1\text{Flav} \rightarrow \sum_i \nu_i \text{Prod}_i. \quad \text{Gl. 13}$$

Die zeitliche Konzentrationsänderung ist dann folgendermaßen mit der Absorbanzänderung verknüpft:

$$\frac{-d[\text{Flav}]}{dt} = \frac{1}{q(\lambda)} \times \frac{d(A_t(\lambda))}{dt} \quad \text{Gl. 14}$$

mit

$$q(\lambda) = d \times \left( -\varepsilon_{\text{Flav}}(\lambda) + \sum_i \nu_i \times \varepsilon_i(\lambda) \right). \quad \text{Gl. 15}$$

Gleichung 14 liegt das Bouger-Lambert-Beersche Gesetz zugrunde. In Gleichung 15 steht  $d$  somit für die Schichtdicke der durchstrahlten Lösung,  $\varepsilon_i(\lambda)$  für den Extinktionskoeffizienten der  $i$ -ten Komponente bei der Wellenlänge  $\lambda$  und  $\nu_i$  für die Molzahl der  $i$ -ten Komponente. Teilt man durch die Flavonkonzentration zu Beginn des Experiments und geht von der Annahme aus, daß keines der Abbauprodukte bei der Beobachtungswellenlänge  $\lambda$  absorbiert, ergibt sich aus Gleichung 14:

$$\frac{-1}{[\text{Flav}]_{t=0}} \times \frac{d[\text{Flav}]}{dt} = \frac{-1}{A_{t=0}} \times \frac{d(A_t(\lambda))}{dt}. \quad \text{Gl. 16}$$

Für den Fall, daß die Absorbanz des Flavonoids bei der Einstrahlungswellenlänge groß ist, läßt sich in Gleichung 16 die zeitliche Flavonabnahme durch die rechte Seite von Gleichung 10 ersetzen:

$$\frac{-1}{A_{t=0}} \times \frac{d(A_t(\lambda))}{dt} = \frac{1}{[\text{Flav}]_{t=0}} \times \varphi_{\text{Flav}}(\lambda^{\text{Ein}}) \times I_0(\lambda^{\text{Ein}}). \quad \text{Gl. 17}$$

Mit Gleichung 17 läßt sich nun aus der UV-Vis-spektroskopisch verfolgten Absorbanzänderung die differentielle Quantenausbeute  $\varphi_{\text{Flav}}(\lambda^{\text{Ein}})$  dann berechnen, wenn die Quantenstromkonzentration  $I_0(\lambda^{\text{Ein}})$  des Photoreaktors bekannt ist. Da diese jedoch nicht bekannt ist, kann nur eine relative Photostabilität  $\vartheta_{\text{Flav}}$  angegeben werden, in dem man  $\varphi_{\text{Flav}}(\lambda^{\text{Ein}})$  auf eine Referenzsubstanz bezieht, die unter den gleichen Versuchsbedingungen untersucht wurde. Auf diese Weise fällt die Quantenstromkonzentration  $I_0(\lambda^{\text{Ein}})$  durch Kürzung aus der Berechnung

heraus.  $\mathfrak{G}_{\text{Flav}}$  ist nur abhängig von  $A_{t=0}$  und der differentiellen Absorbanzänderung  $d(A_t(\lambda))/dt$  des zu untersuchenden Flavons und der Referenz sowie der Anfangskonzentrationen  $[\text{Flav}]_{t=0}$  und  $[\text{Referenz}]_{t=0}$  des zu untersuchenden Flavons und der Referenz.

$$\mathfrak{G}_{\text{Flav}} = \frac{\varphi_{\text{Referenz}}}{\varphi_{\text{Flav}}}. \quad \text{Gl. 18}$$

Je größer der Wert für die relative Photostabilität  $\mathfrak{G}_{\text{Flav}}$ , desto höher ist die Photostabilität des untersuchten Flavonoids.

### 2.4.2.3 Auswertung

#### 2.4.2.3.1 Absorbanz-Differenzen-Diagramme

Die Bestimmung der Photostabilität ist nur möglich, wenn die Reaktion einheitlich verläuft, d. h. wenn es sich um eine einfache Umwandlung ohne irgendwelche Zwischenprodukte, Neben- oder Folgereaktionen handelt. Eine einfache Methode zur Überprüfung dieses Sachverhaltes ist durch Absorbanz-Differenzen-Diagramme möglich.

Für die bei einer Wellenlänge  $\lambda_1$  gemessene Absorbanz gilt:

$$\Delta A(\lambda_1) = A_t(\lambda_1) - A_{t=0}(\lambda_1) = q(\lambda_1)\kappa, \quad \text{Gl. 19}$$

mit

$$q(\lambda) = d \times \left( -\varepsilon_{\text{Flav}}(\lambda) + \sum_i \nu_i \times \varepsilon_i(\lambda) \right). \quad \text{Gl. 15}$$

$\kappa$  ist hierbei die Umsatzvariable. Gleichung 19 gilt aber nicht nur für  $\lambda_1$ , sondern für jede beliebige Wellenlänge  $\lambda_i$ . Bildet man den Quotienten der Gleichungen für  $\lambda_i$  und  $\lambda_1$  und löst nach  $\Delta A(\lambda_i)$  auf, ergibt sich:

$$\Delta A(\lambda_i) = \Delta A(\lambda_1) \times \frac{q(\lambda_i)}{q(\lambda_1)} = z_i \times \Delta A(\lambda_1). \quad \text{Gl. 20}$$

Bei einer Auftragung für  $\Delta A(\lambda_i)$  gegen  $\Delta A(\lambda_1)$  ergibt sich eine Gerade, wenn  $z_i$  konstant bleibt. Das ist aber nur der Fall, wenn im Laufe der Reaktion keine neuen, bei  $\lambda_i$  absorbierenden Stoffe hinzu kommen, da  $z_i$  von der Summe aller bei der Wellenlänge  $\lambda_i$  absorbierenden Stoffe abhängt. Trägt man für mehrere Wellenlängen  $\lambda_i$ , die mindestens 20 nm auseinander liegen, die Absorbanzdifferenzen gegen die Absorbanzdifferenzen z. B. des Maximums der längstwelligsten Absorptionsbande auf und erhält man in allen Fällen eine Gerade, so kann man mit größtmöglicher Sicherheit davon ausgehen, daß die Reaktion einheitlich verläuft. Finden

Folge- und Parallelreaktionen statt, so erhält man im allgemeinen gekrümmte Kurven in den Absorbanz-Differenzen-Diagrammen.

#### 2.4.2.3.2 Einheitlicher Photoabbau ohne langwellig absorbierende Photoprodukte

Abbildung 15 zeigt die Reaktionsspektren des Photoabbaus von Verbindung **79g**. Die beiden isobestischen Punkte bei 239 und 282 nm deuten auf das Vorliegen einer einheitlichen Photoreaktion hin. Bei diesen beiden Wellenlängen schneiden sich die Kurven von Produkt- und Eduktspektrum. Würde nach längerer Bestrahlungszeit noch eine Folgereaktion eintreten, wie es unter Umständen bei einer nicht einheitlichen Reaktion der Fall wäre, würden die dann aufgenommenen Spektren nicht mehr durch die isobestischen Punkte verlaufen. Das Absorbanz-Differenzen-Diagramm (siehe Abbildung 16), in dem ein linearer Verlauf der Graphen für die in Abbildung 15 eingezeichneten Wellenlängen ersichtlich ist, bestätigt die Einheitlichkeit der Reaktion.

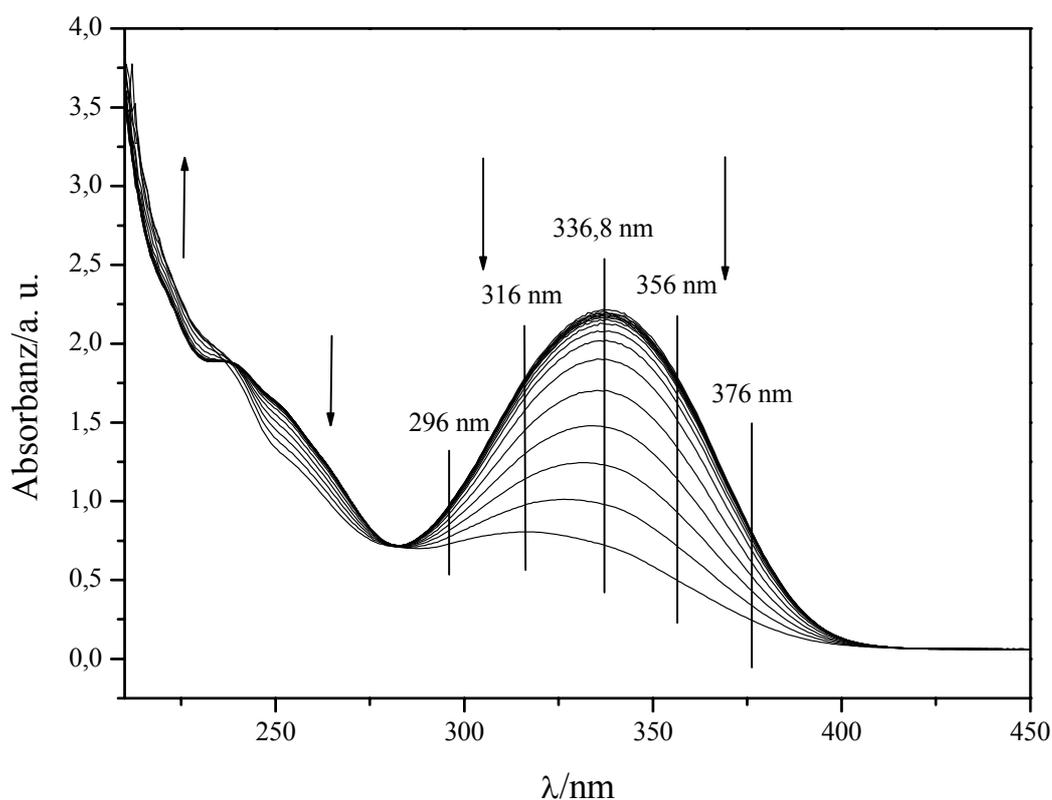


Abb. 15: Reaktionsspektrum des Photoabbaus einer 97,5  $\mu\text{M}$  Lösung von 3-Methyl-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **79g** in Methanol. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen.

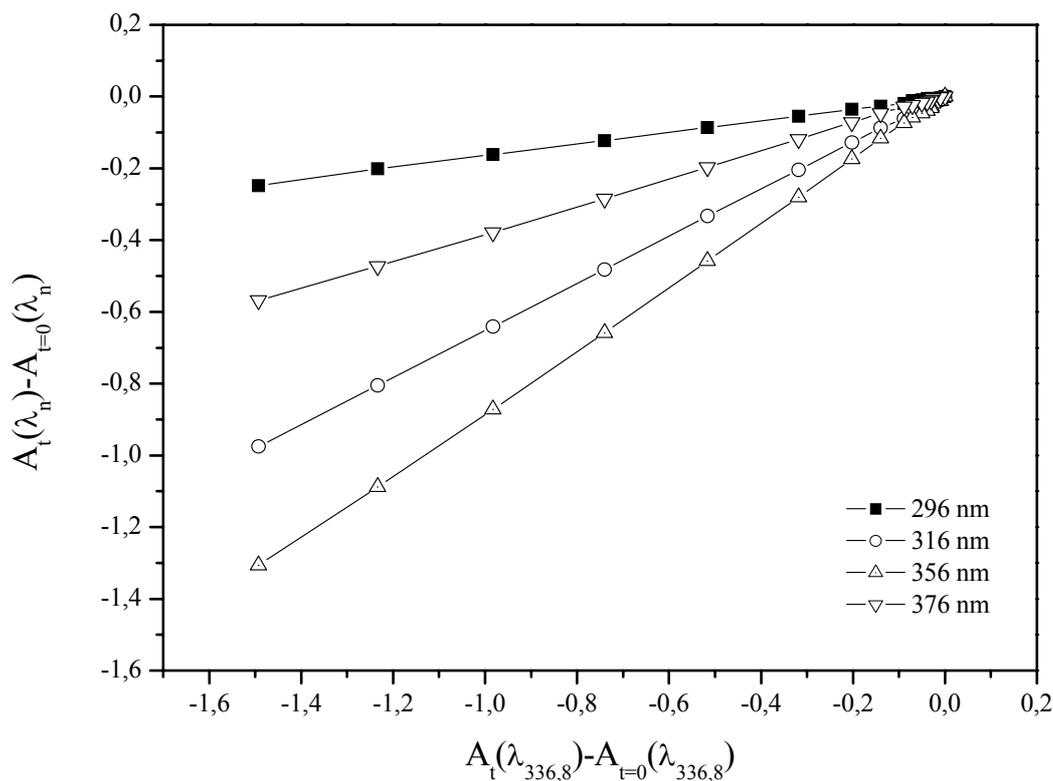


Abb. 16: Absorbanz-Differenzen-Diagramm des Photoabbaus von 3-Methyl-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **79g**. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 15 gezeigt.

Zur Bestimmung der Photostabilität werden für die in Abbildung 15 eingezeichneten Wellenlängen die normierten Absorbanzen gegen die Bestrahlungszeit aufgetragen. Es ist erkennbar, daß man mit der Bestrahlungszeit lineare Absorbanzabnahmen erhält, die Photoreaktion also nach nullter Ordnung erfolgt. Ferner fällt auf, daß der Absorbanzabfall für 356 und 376 nm identisch ist, da die Geraden übereinander liegen. Hier ist die Absorbanzabnahme mit der Reaktionszeit maximal. Bei den anderen Wellenlängen wird sie durch die Entstehung von Abbauprodukten, die bei dieser Wellenlänge absorbieren, verringert. Bei 356 und 376 nm kann also die Auswertung vorgenommen werden: Durch lineare Regression bei einer dieser Wellenlängen im Bereich nullter Ordnung und Multiplikation der so erhaltenen Steigung mit der Konzentration des Flavonoids vor Beginn der Bestrahlung ist das Produkt von  $\varphi_{\text{Flav}}(\lambda^{\text{Ein}})$  mit  $I_0(\lambda^{\text{Ein}})$  zugänglich. Durch Quotientenbildung mit dem analogen Wert für eine Referenzsubstanz ist dann die relative Photostabilität  $\mathcal{S}_{\text{Flav}}$  erhältlich. Bei den übrigen zur Auswertung herangezogenen Wellenlängen ist der Absorbanzabfall aufgrund absorbierender Photoprodukte deutlich schwächer. Die Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums der Reaktionsspektren bei fortgeschrittener Bestrahlungszeit in diesen Wellenlängenbereich (siehe

Abbildung 15) deutet ebenfalls auf ein oder mehrere dort absorbierende Photoprodukte hin.

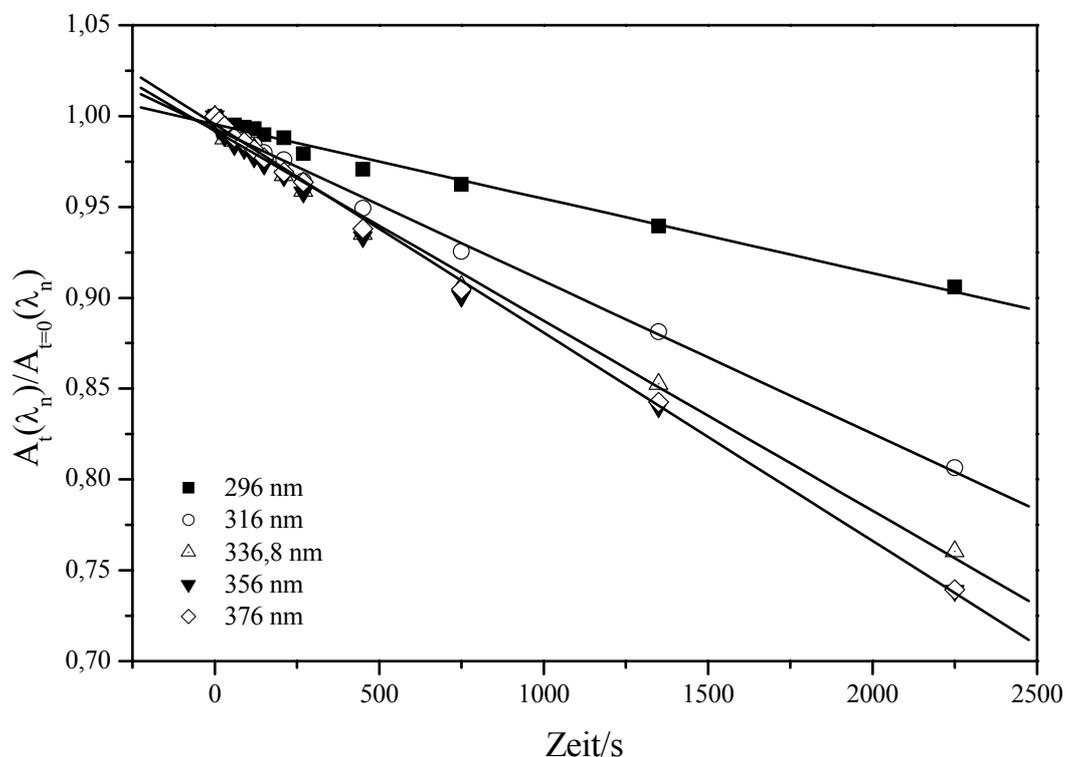


Abb. 17: Absorbanz-Zeit-Diagramm des Photoabbaus von 3-Methyl-2-(β-phenylstyryl)chromon **79g**. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 15 gezeigt.

Bei sehr photostabilen Verbindungen sind die Absorbanz-Differenzen-Diagramme nicht mehr interpretierbar. Das ist darauf zurückzuführen, daß in diesen Fällen die Absorbanzänderungen in der Größenordnung der Messunsicherheit des UV-Vis-Spektrometers liegen, so daß die Absorbanz-Differenzen-Diagramme keine Aussage mehr über die Einheitlichkeit der Reaktion liefern. Außerdem ist bei einigen schwer zu reinigenden Substanzen zu Beginn ein verstärkter Abfall um 1-2% zu beobachten, der auf eine geringe Verunreinigung der Verbindung zurückgeführt wird. Dieser Absorbanzabfall wird bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

#### 2.4.2.3.3 Einheitlicher Photoabbau mit langwellig absorbierenden Photoprodukten

In Abbildung 18 sind die Reaktionsspektren eines Photoabbaus mit mindestens einem langwellig absorbierenden Photoprodukt gezeigt. Im Bereich von 380 nm ist ein isobestischer Punkt zu sehen und zu größeren Wellenlängen nimmt die Absorption im Laufe der Bestrahlung zu. Hier absorbiert mindestens ein Photoprodukt.

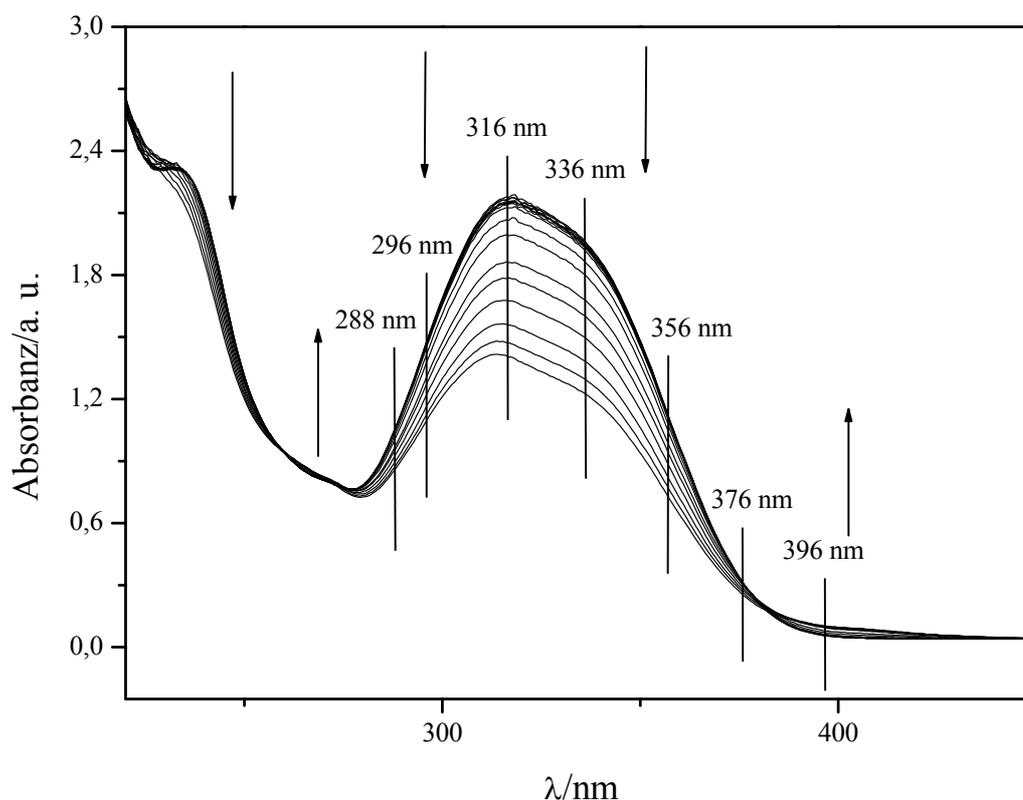


Abb. 18: Reaktionsspektrum des Photoabbaus einer 98,3 μM Lösung von 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-3-methylchromon **79m** in Methanol. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen.

Die aufgetragenen Absorbanz-Differenzen in diesem Bereich zeigen einen leicht gekrümmten Verlauf (siehe Abbildung 19), was darauf schließen läßt, daß auch die Photoprodukte Folgereaktionen unterliegen. Diese Folgereaktionen haben jedoch einen eher untergeordneten Einfluß, so daß diese Photoreaktion in erster Näherung als einheitlich angesehen werden kann und weiterhin auswertbar bleibt, sofern im Bereich der längstwelligen Absorptionsbande zwei mindestens 20 nm auseinander liegende Wellenlängen gefunden werden, in denen der normierte Absorbanzabfall identisch ist.

Das ist für die Wellenlängen 316 und 336 nm der Fall (siehe Abbildung 20). Allerdings kann die lineare Regression nur bis 1410 s erfolgen, da zu längeren Bestrahlungszeiten der Photoabbaubau in den Bereich eines Zeitgesetzes erster Ordnung übergeht. Dies hängt mit der Entstehung des Photoabbauproduktes zusammen, das bei 320 nm eine so große Absorbanz besitzt, daß es die Zahl der für den zu untersuchenden Photoabbaubau zur Verfügung stehenden Quanten deutlich vermindert.

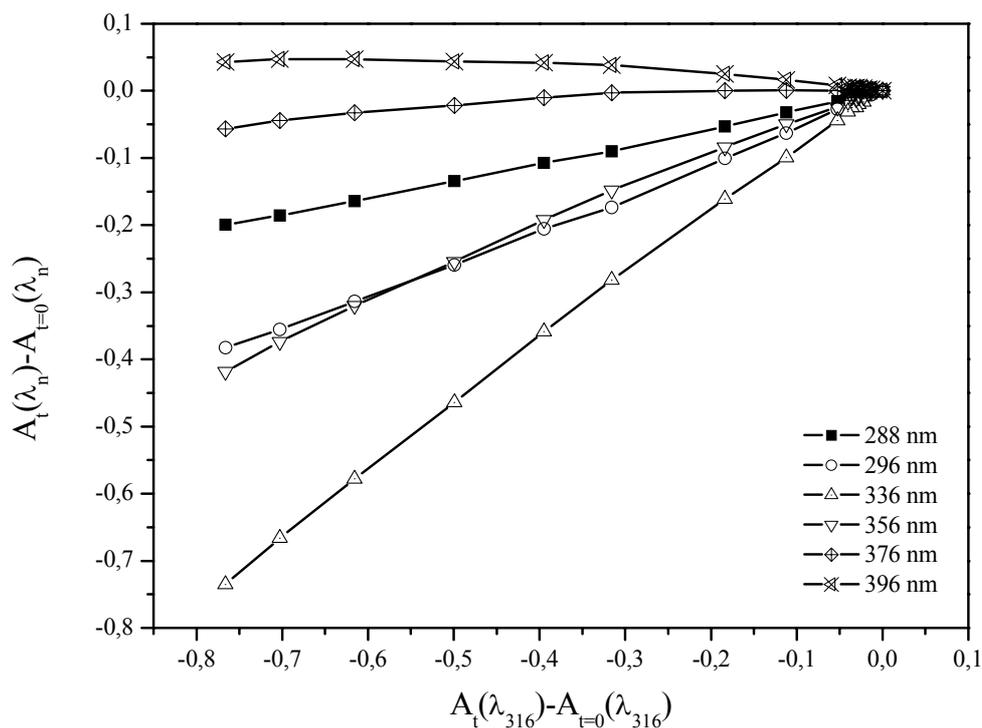


Abb. 19: Absorbanz-Differenzen-Diagramm des Photoabbaus von 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-3-methylchromon **79m**. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 18 gezeigt.

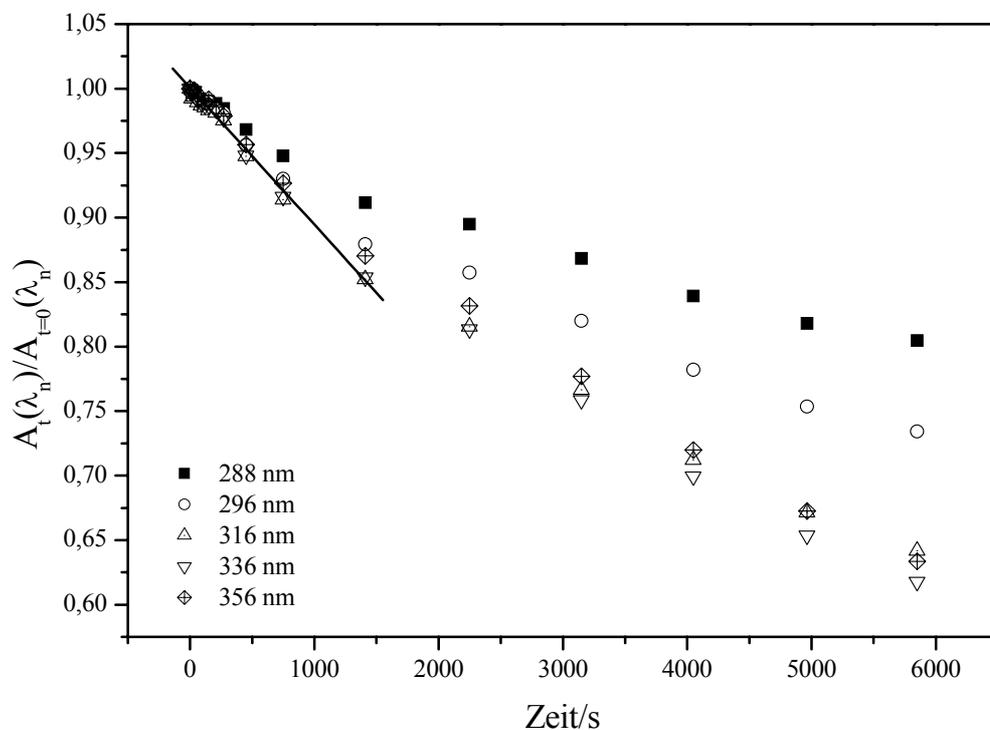


Abb. 20: Absorbanz-Zeit-Diagramm des Photoabbaus von 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-3-methylchromon **79m**. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 18 gezeigt.

#### 2.4.2.3.4 Photoabbau mit vorgelagerter schneller Photoreaktion

Für 5-Methoxy-2-styrylchromon **79a** und 5-Hydroxy-2-styrylchromon **14a** ergibt sich ein weiterer Sonderfall. Diese beiden Flavonoide zeigen zu Beginn der Bestrahlung zunächst einen sehr starken Absorbanzabfall der längstwelligeren Absorptionsbande. Nach ca. 60 s (**79a**) bzw. 450 s (**14a**) schwächt sich dieser Abfall jedoch deutlich ab. Abbildung 21 zeigt die Reaktionsspektren des Photoabbaus von 5-Methoxy-2-styrylchromon **79a**. Dieser schon von Heinrich<sup>[87]</sup> und Schülke<sup>[88]</sup> beobachtete Verlauf ist für Verbindungen mit Styrylrest charakteristisch. Es ergeben sich lediglich quantitative Unterschiede in den Absorbanz-Differenzen- und Absorbanz-Zeit-Diagrammen. Die Absorbanz-Differenzen-Diagramme zeigen, wie in Abbildung 22 illustriert, zwei Teilbereiche, in denen offensichtlich jeweils einheitliche Reaktionen stattfinden.

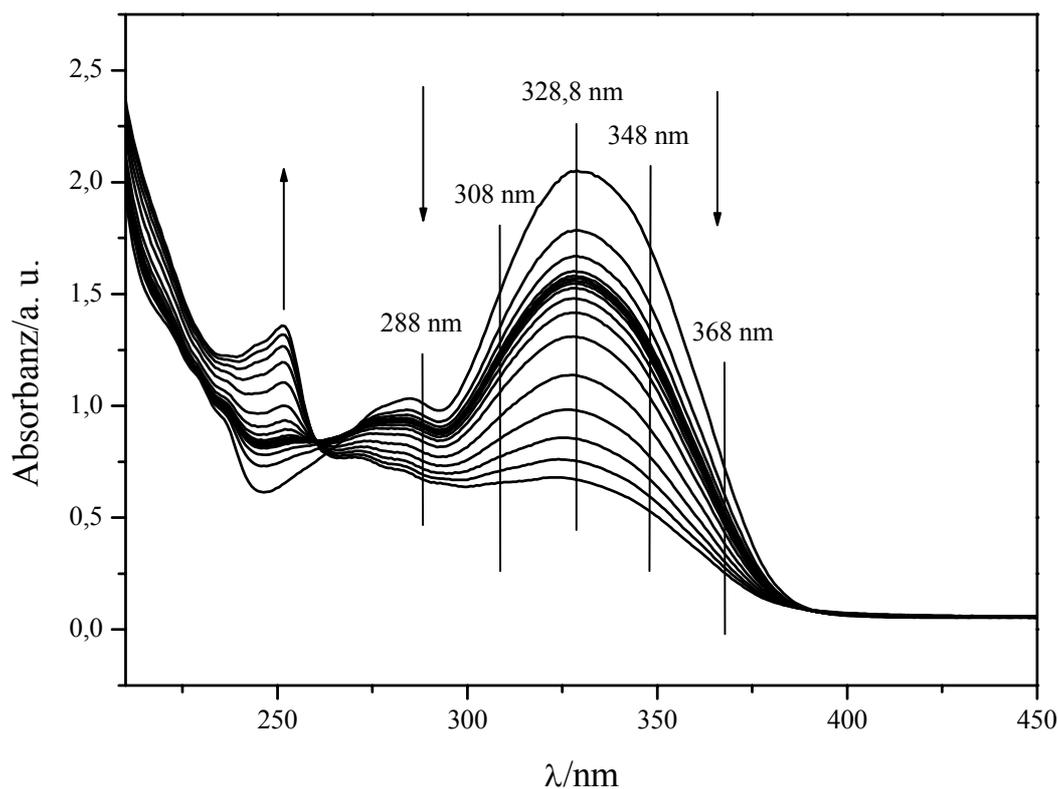


Abb. 21: Reaktionsspektren des Photoabbaus einer 64,7  $\mu\text{M}$  Lösung von 5-Methoxy-2-styrylchromon **79a** in Methanol. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen.

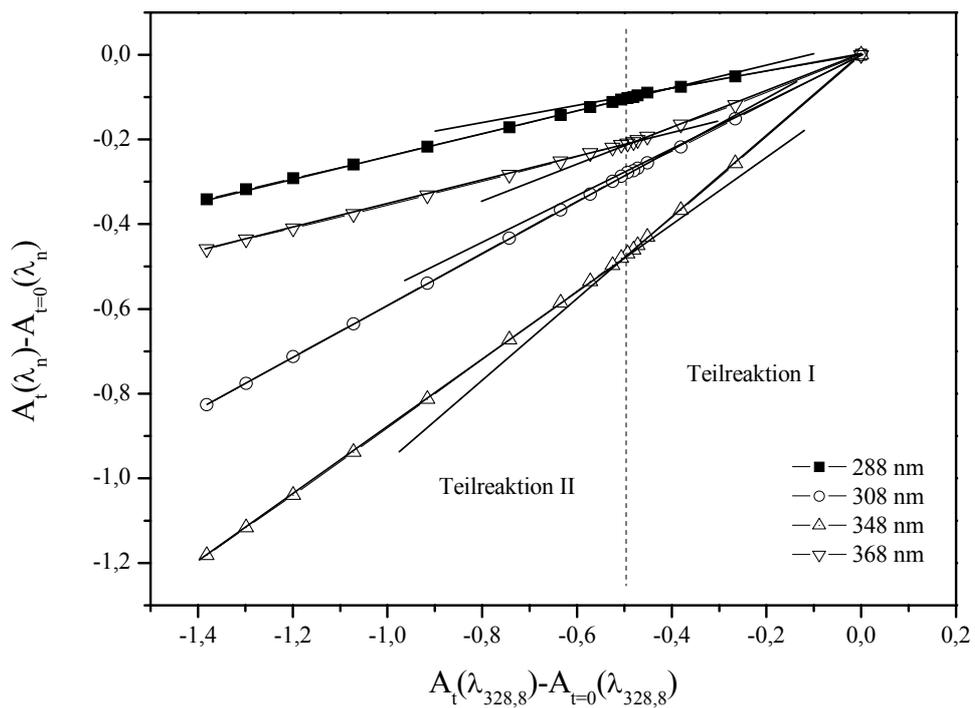


Abb. 22: Absorbanz-Differenzen-Diagramm des Photoabbaus von 5-Methoxy-2-styrylchromon **79a** in Methanol. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 21 gezeigt.

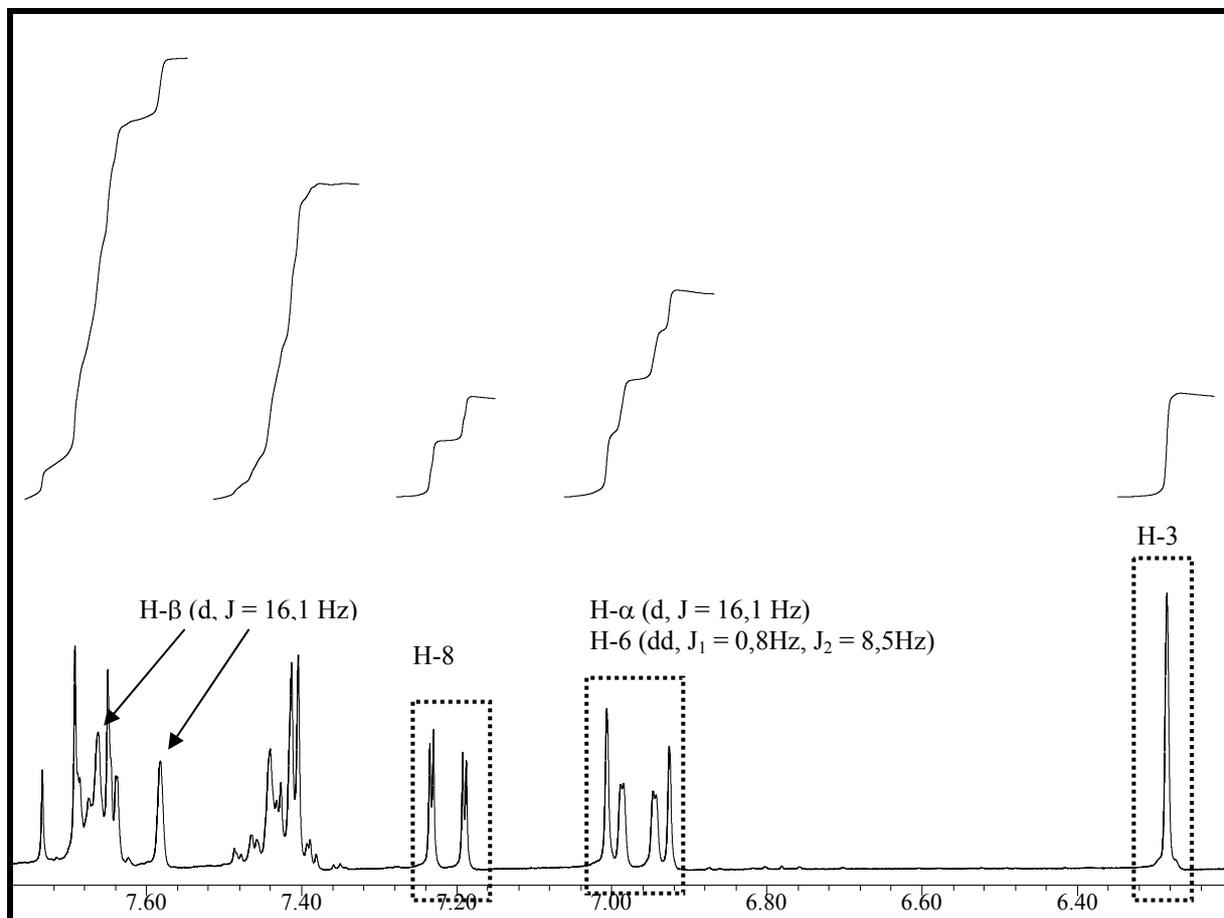


Abb. 23:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  von **79a** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  ohne Bestrahlung.

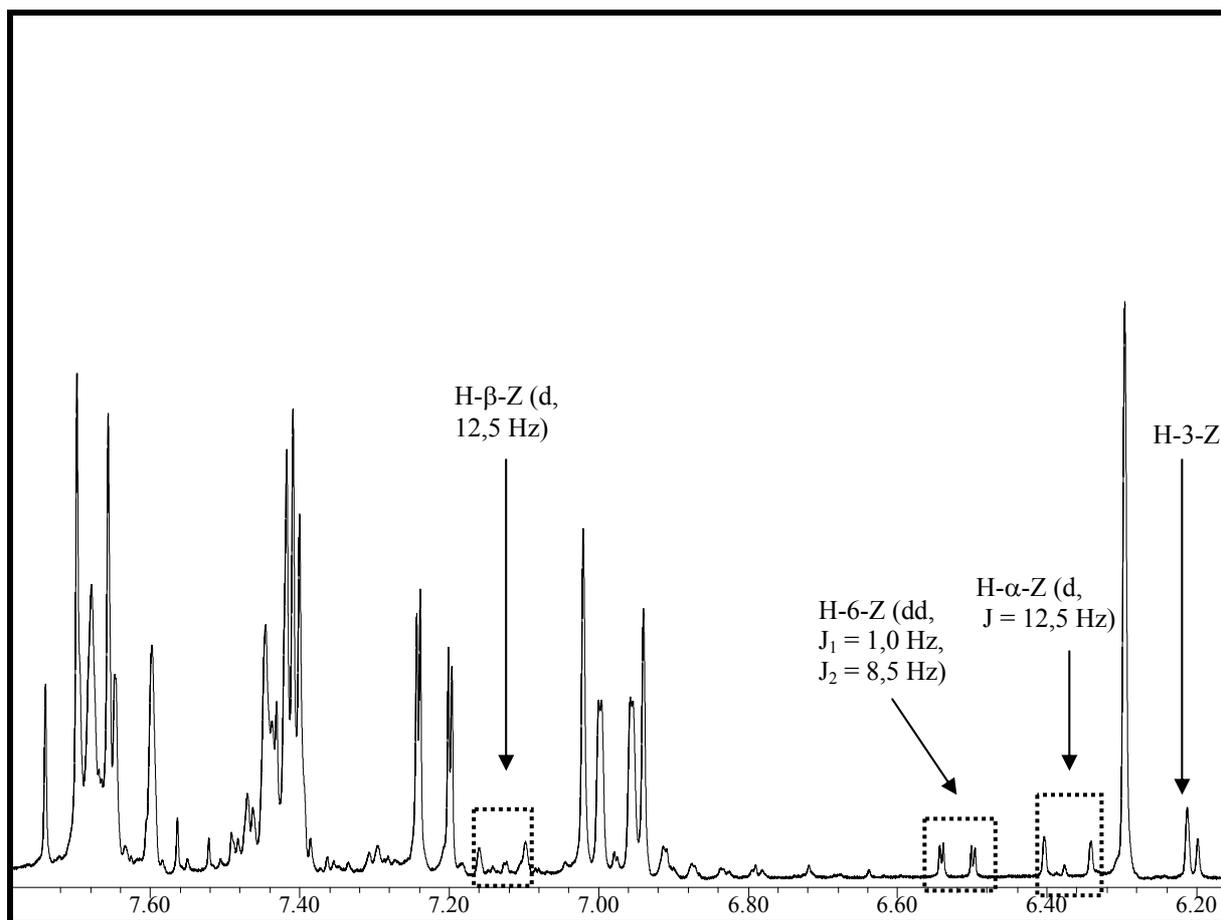
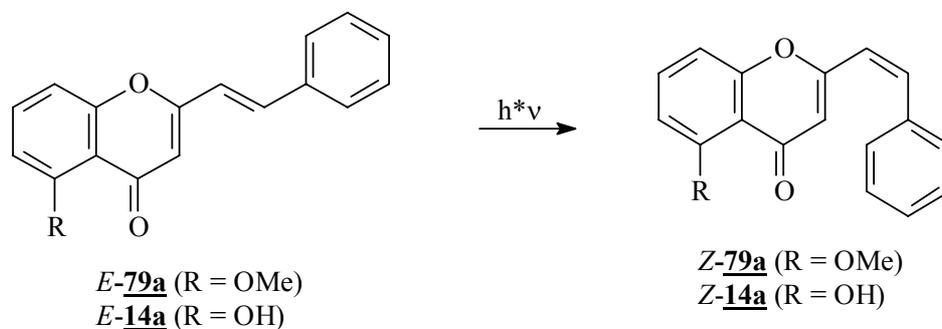


Abb. 24:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  von **79a** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  nach 87 min Bestrahlung bei 320 nm.

Dieser Verlauf des Photoabbaus der Styrylchromone wird interpretiert mit einer vor dem eigentlichen Photoabbau (Teilreaktion II) stattfindenden photoinduzierten *E/Z*-Isomerisierung der nicht aromatischen Doppelbindung (Teilreaktion I). Da die Styrylchromone bei der Synthese ausschließlich *E*-konfiguriert anfallen ( $\alpha$ - und  $\beta$ -H des Styrylrestes zeigen die für eine *E*-Kopplung typische Aufspaltung von 16,1 Hz (**79a**) bzw. 16,2 Hz (**14a**)), müsste *E*-**79a** sehr photolabil sein (die Absorbanz hat nach 30 s schon auf 70% abgenommen) und/oder *Z*-**79a** einen signifikant geringeren Extinktionskoeffizienten besitzen.



Bestrahlungsexperimente von **79a** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle (Abbildung. 23 und 24) haben das bestätigt. So zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **79a** nach 87 min Bestrahlung mehrere Signale, die dem *Z*-Isomer zugeordnet werden können (siehe Abbildung 24). Wertvoll-

stes Indiz sind die beiden Dublett-Signale mit einer Z-typischen Kopplung von 12,5 Hz. Nach einer Bestrahlungszeit von 87 min. hat sich **Z-79a** jedoch nur zu rund 10 % gebildet. Nach 17stündiger Bestrahlung hat sich das Verhältnis auf 0,2 zu 1 eingestellt und ändert sich bei doppelter Bestrahlungszeit nicht mehr. Lediglich Folgeprodukte nehmen zu. Da jedoch erstens im NMR-Röhrchen bestrahlt wurde und zweitens eine ca. 250fach höhere Konzentration gewählt wurde, um NMR-typische Konzentrationen zu erreichen, ist ein quantitativer Vergleich mit dem im Bestrahlungsexperiment gemessenen Photoabbau wenig aussagekräftig. Überschlagsmäßig gerechnet ergibt sich für das Bestrahlungsexperiment in der Küvette eine 520fach höhere Abbaugeschwindigkeit. Berücksichtigt man die Konzentrationen, so ist sie jedoch nur noch halb so groß. Dieser verbleibende Unterschied kann auf unterschiedliche Lichtdurchlässigkeiten und Geometrien von Küvette und NMR-Röhrchen zurückgeführt werden.

Durch Bestrahlung wird also in den ersten 60 s zunächst das Z-Isomer gebildet (Abbildung 25). Gleichzeitig findet aber auch ein Photoabbau statt, der erst dann sichtbar wird, wenn die E/Z-Isomerisierung einen photostationären Zustand erreicht hat.

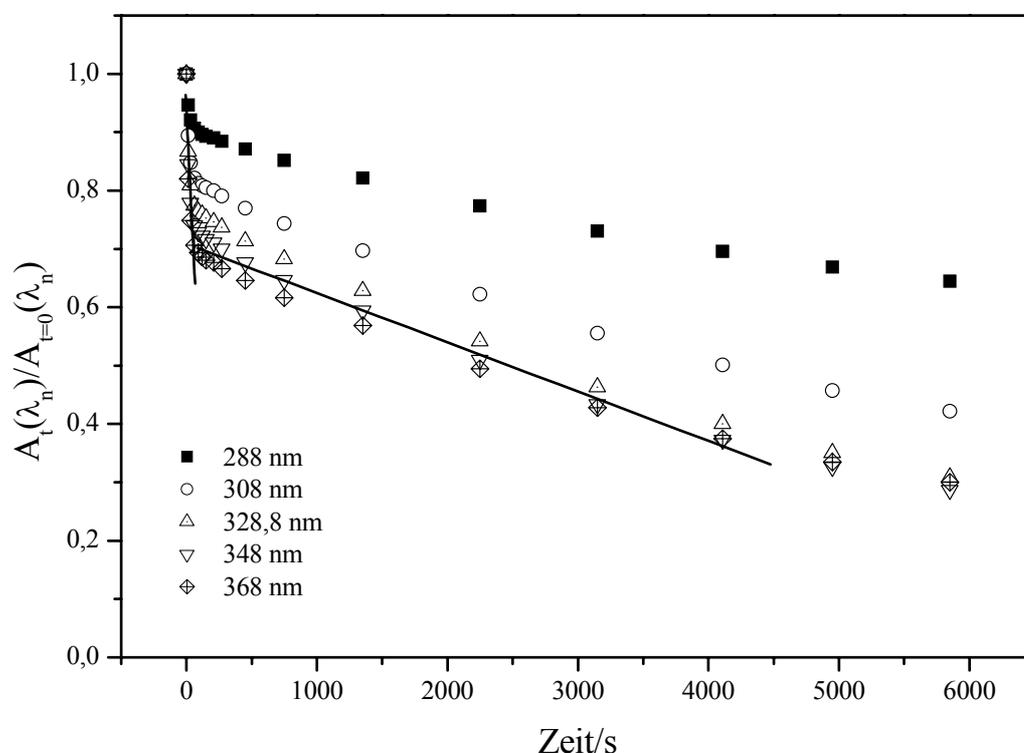
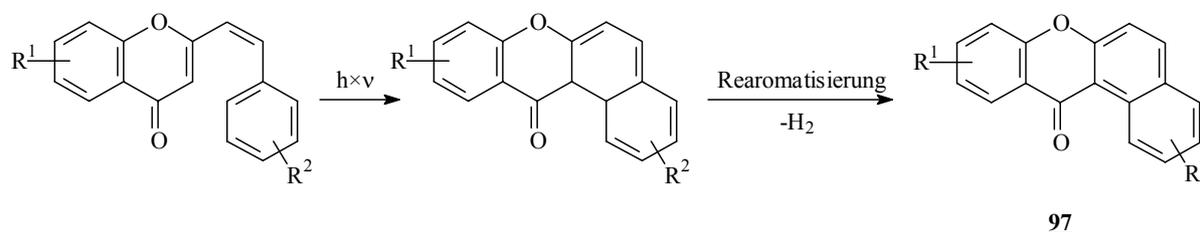


Abb. 25: Absorbanz/Zeit-Diagramm des Photoabbaus von 5-Methoxy-2-styrylchromon **79a** in Methanol. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 21 gezeigt.

Zur Bestimmung der Photostabilität wird sowohl bei **79a** als auch bei **14a** auf den Wert der Absorbanz bei Erreichen des photostationären Zustands normiert. Dieser Photoabbau kann nach Yokoe et al.<sup>[72]</sup> zu 12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-onen **97** führen, in denen die  $\alpha,\beta$ -Doppelbindung des *Z*-Isomers in einer elektrozyklischen Reaktion reagiert hat. Unter nicht inerten Bedingungen kommt es durch Rearomatisierung zu den Verbindungen **97**:



Durch Reproduktion des Versuches von Yokoe et al. an 2-Styrylchromon **14** konnte das entsprechende 12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-onen **97a** sowohl <sup>1</sup>H-NMR- als auch massenspektroskopisch nachgewiesen werden.

#### 2.4.2.3.5 Nicht einheitlicher Photoabbau

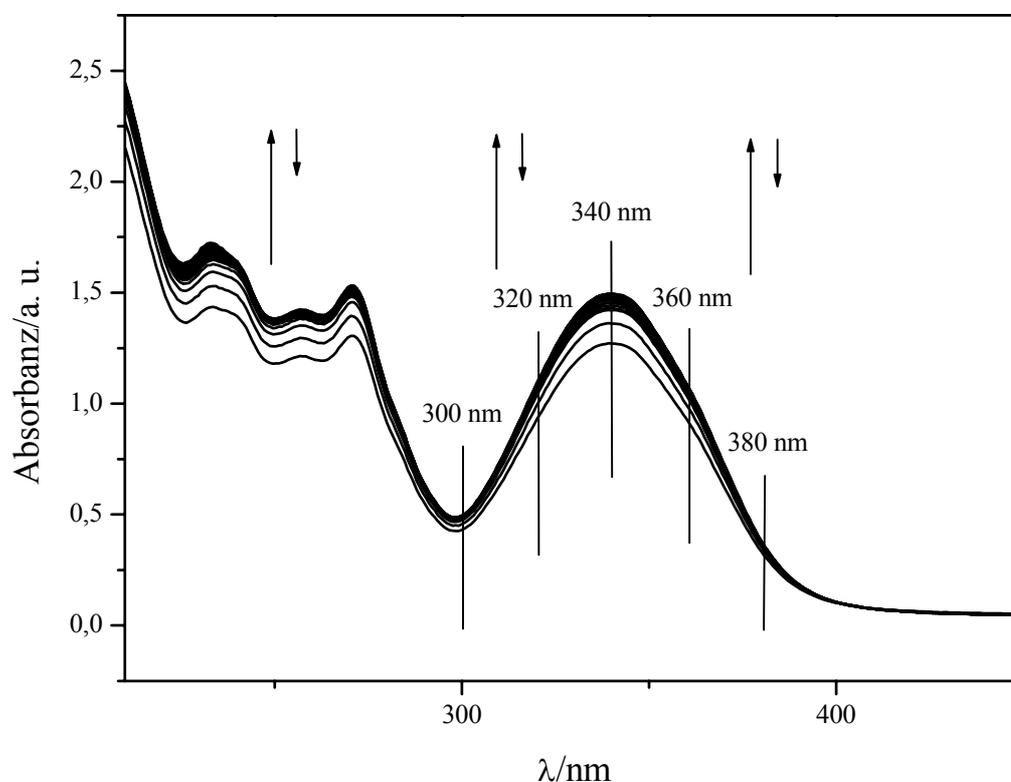


Abb. 26: Reaktionsspektren des Photoabbaus einer 63,1  $\mu\text{M}$  Lösung von 6-Benzyloxy-2-(2'-(6'-methoxynaphthyl))chromon **79g** in Methanol. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen.

Im Fall, daß die entstehende Photoprodukte im Bereich des längstwelligeren Absorptionsmaximums eine summarisch deutlich größeren Extinktionskoeffizienten besitzen als das Flavonoid, ergibt sich in den Reaktionsspektren (siehe Abbildung 26) im Laufe des Photoabbaus eine scheinbare Absorbanzzunahme der längstwelligeren Absorptionsbande des Flavonoids. Sind diese Photoprodukte ihrerseits jedoch nicht photostabil, so gibt es einen Zeitpunkt, ab dem die Absorbanzen in den Reaktionsspektren wieder abnehmen, weil der größere Extinktionskoeffizient die Photolabilität der Photoprodukte nicht kompensieren kann.

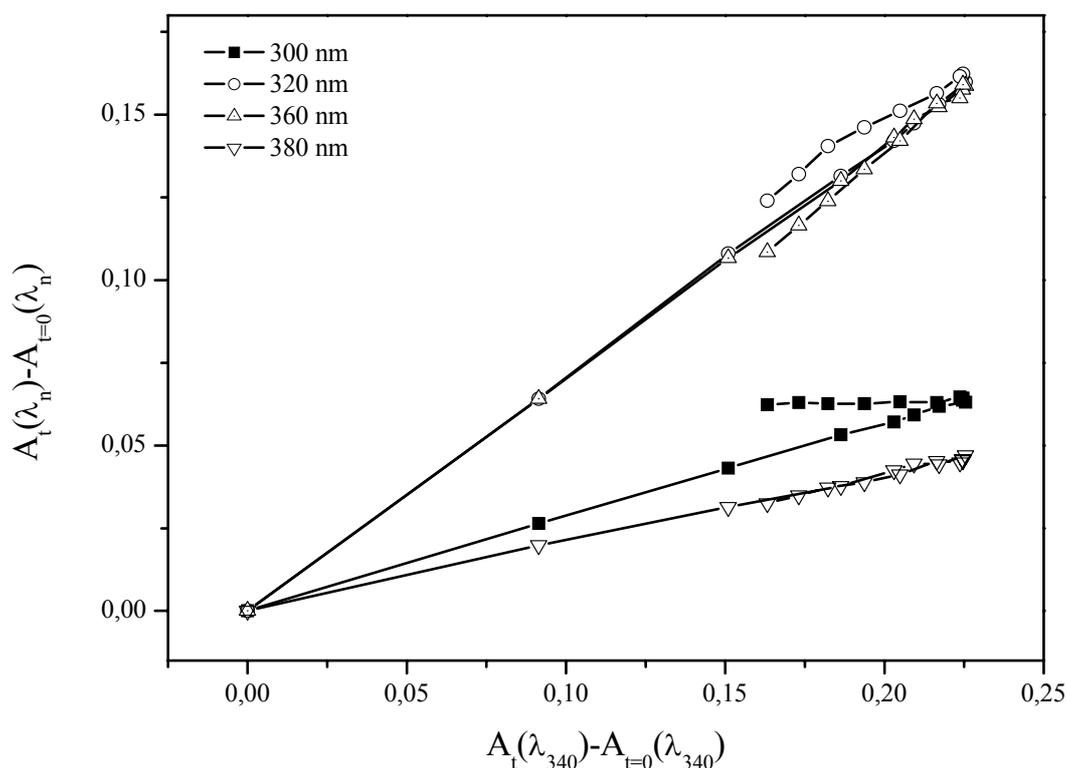


Abb. 27: Absorbanz-Differenzen-Diagramm des Photoabbaus von 6-Benzyloxy-2-(2'-(6'-methoxynaphthyl))chromon **79q**. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 26 gezeigt.

Es macht sich also eine Folgereaktion in den Reaktionsspektren bemerkbar. Deutlicher zeigt dies das Absorbanz-Differenzen-Diagramm (siehe Abbildung 27). Hier sind zwei Teilbereiche zu beobachten: Der erste Bereich zu Beginn der Photoreaktion besteht für jeden Graphen aus einer Ursprungsgeraden die aber in Richtung positiver Differenzen ansteigt, da die Absorbanzen zunehmen. In diesem Bereich ist die Reaktion scheinbar einheitlich, da die Folgereaktion vermutlich aufgrund von zu wenig Primärprodukt noch nicht sichtbar ist. Es gibt jedoch einen Umkehrpunkt in den Absorbanz-Differenzen, ab dem die Folgereaktion der Primärprodukte hervortritt.

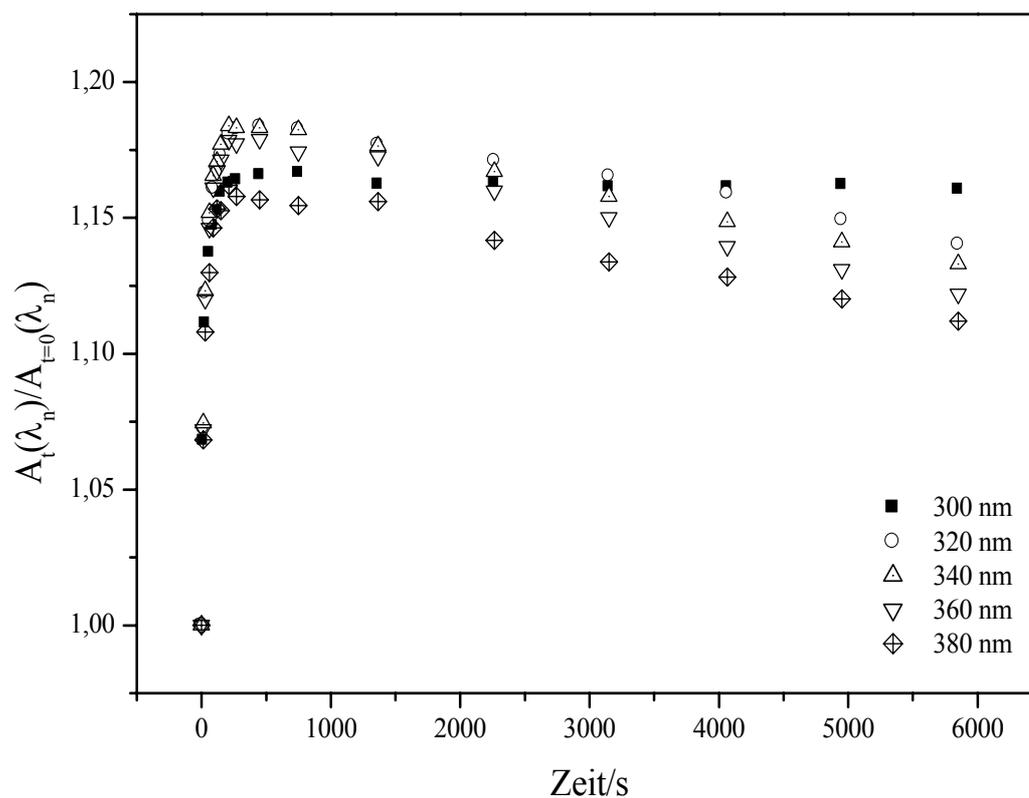


Abb. 28: Absorbanz-Zeit-Diagramm des Photoabbaus von 6-Benzyloxy-2-(2'-(6'-methoxynaphthyl))chromon **79q**. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 26 gezeigt.

Das Absorbanz-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 28) zeigt den erwarteten Verlauf: Für jede untersuchte Wellenlänge ist zunächst ein steiler Anstieg der Absorbanzen zu beobachten, der nach ca. 210 s in einen Abfall übergeht. Eine Ausnahme macht die Absorbanz bei 300 nm: Sie geht in eine Parallele zur Abszisse über. Die Sekundärprodukte haben hier also summarisch denselben Extinktionskoeffizienten wie die Primärprodukte. Eine Bestimmung der Photostabilität ist bei dieser Art des Photoabbaus nicht möglich.

Der wesentlich häufigere Fall eines nicht einheitlichen Photoabbaus ist in Abbildung 29 bis 31 gezeigt. Die auf den ersten Blick sehr stabile Verbindung **14k** (trotz gleicher Gesamtbestrahlungszeit wie in den übrigen Beispielen, ändern sich die Reaktionsspektren nur wenig) zeigt stark gekrümmte Kurven im Absorbanz-Differenzen-Diagramm (siehe Abbildung 30). Die Reaktion ist somit nicht einheitlich.

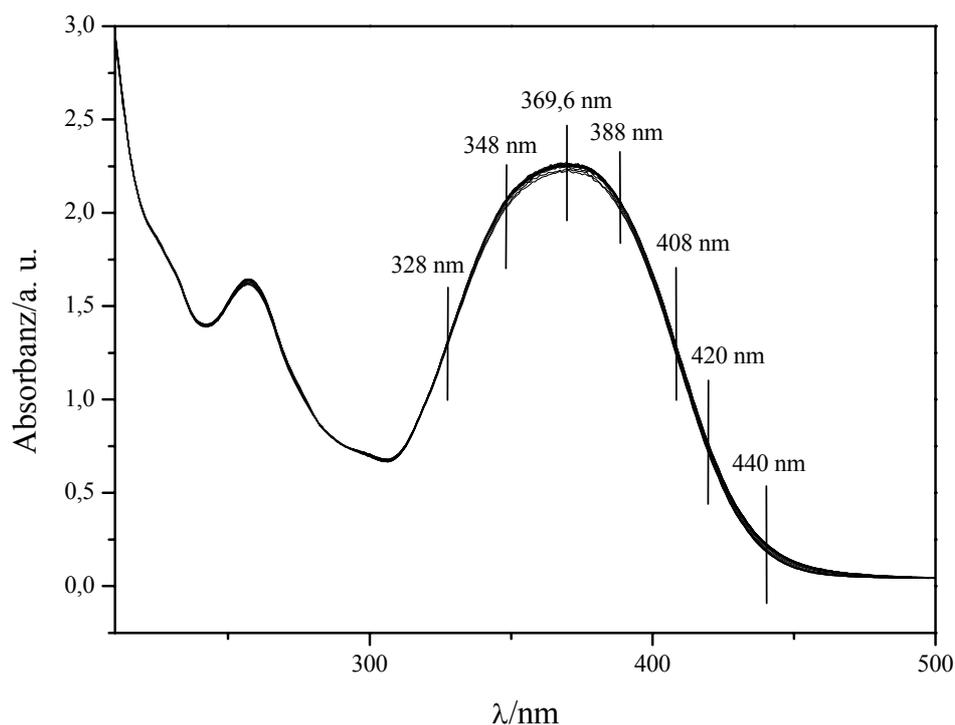


Abb. 29: Reaktionsspektrum des Photoabbaus einer 101  $\mu\text{M}$  Lösung von 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxy-naphthyl))-6-hydroxychromon **14k** in Methanol. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen.

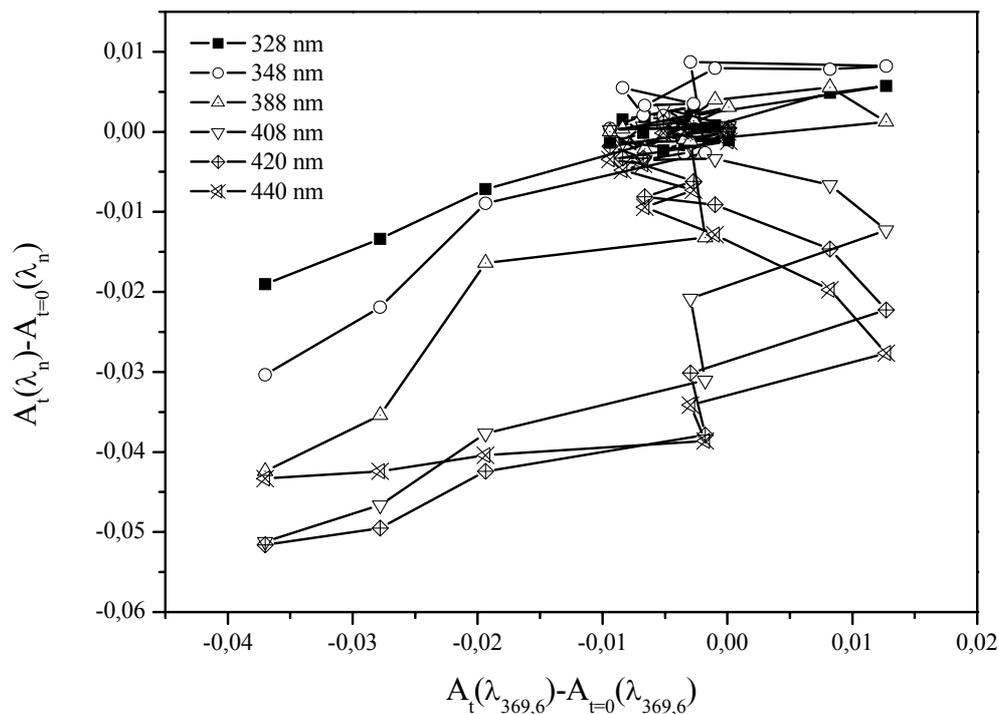


Abb. 30: Absorbanz-Differenzen-Diagramm des Photoabbaus von 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxy-naphthyl))-6-hydroxychromon **14k** in Methanol. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 29 gezeigt.

In Abbildung 30 ist ebenfalls die bereits erwähnte, für photostabile Verbindungen charakteristische Nichtauswertbarkeit bei kleinen Differenzen zu beobachten.

Das Absorbanz-Zeit-Diagramm (Abbildung 31) zeigt im Bereich von 300 bis 400 nm eine leichte Absorbanzzunahme. Hier absorbiert mindestens ein Photoprodukt. Bei Wellenlängen größer 400 nm ist eine Absorbanzabnahme zu beobachten. Allerdings konnten keine zwei Wellenlängen gefunden werden die einen identischen Absorbanzabfall zeigen, daher ist hier eine Bestimmung der Photostabilität ebenfalls nicht möglich.

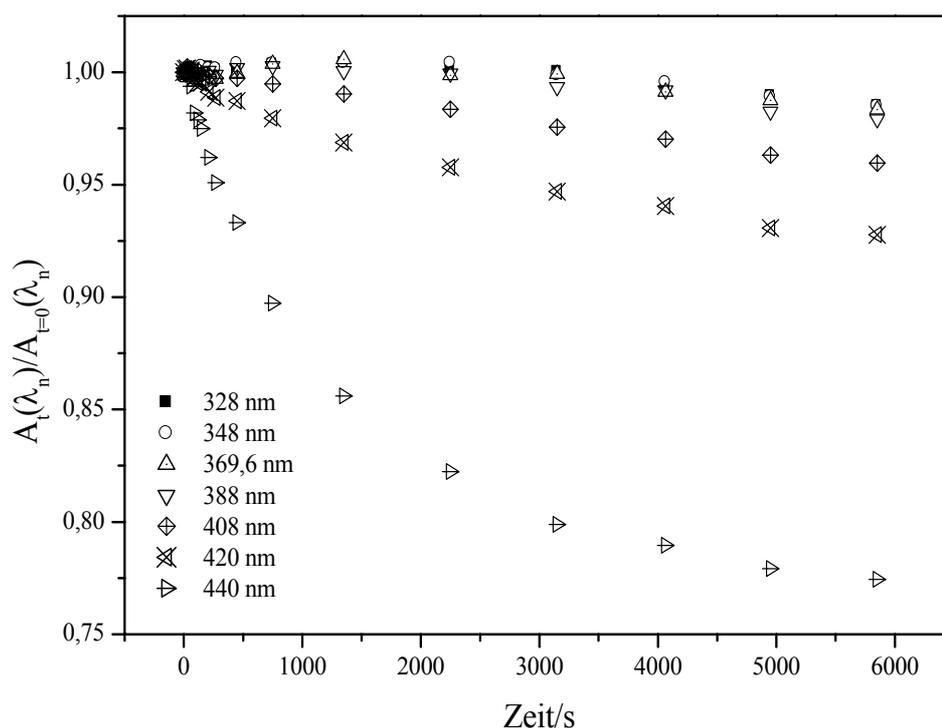
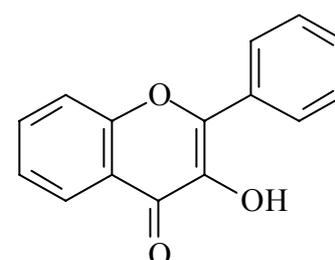


Abb. 31: Absorbanz-Zeit-Diagramm des Photoabbaus von 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-6-hydroxychromon **14k** in Methanol. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 29 gezeigt.

#### 2.4.2.3.6 Reproduzierbarkeit und Referenzsubstanz

Bei der Bestimmung der Photostabilität wurde zunächst mit der auch schon von Schülke<sup>[88]</sup> verwendeten Referenzsubstanz 3-Hydroxyflavon **18** gearbeitet und die Reproduzierbarkeit der Methode überprüft. Dabei haben Reihenuntersuchungen mit demselben Farbstoff ergeben, daß die Methode bei unsachgemäßer Durchführung mit einem Fehler von bis zu 40% behaftet sein kann. Bei der Suche nach den Ursachen hat sich folgendes ge-



**18**

zeigt:

- Die Leistung der Bestrahlungslampen in der Grätzel-Apparatur ist über mindestens 6 Stunden stabil.

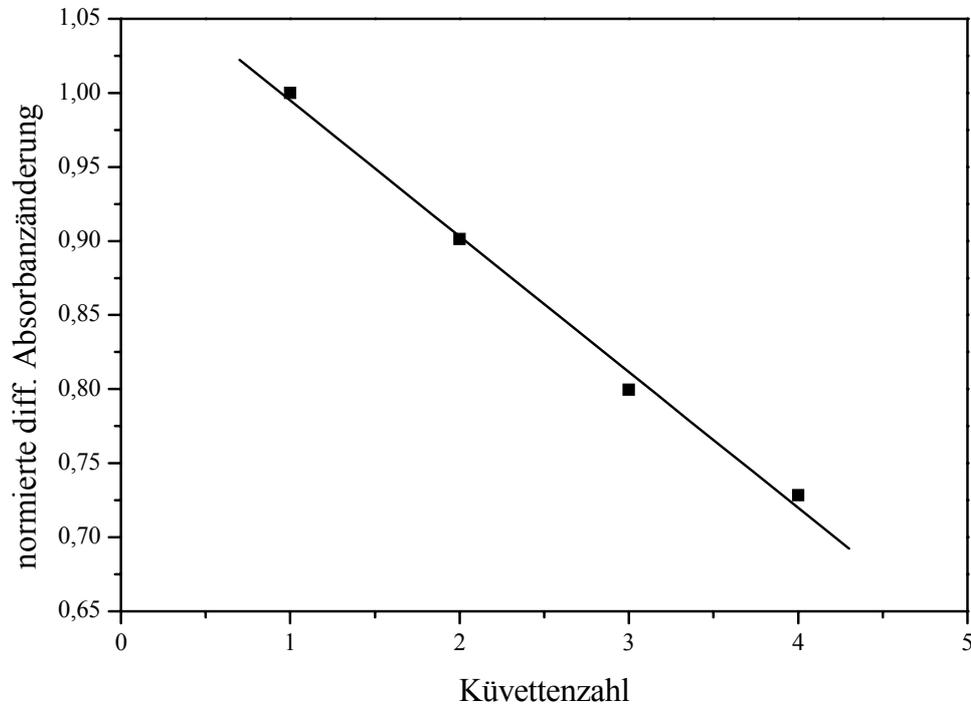


Abb. 32: Abhängigkeit der differentiellen Absorbanzänderung bei der Bestrahlung eines Flavonoids von der Küvettenzahl. Die gemessene Absorbanzänderung ohne mitbestrahlte Küvetten wurde gleich 1 gesetzt.

- Die gemessene Photostabilität ist direkt proportional zur Anzahl der mitbestrahlten Küvetten, d. h. die Photostabilitäten der einzelnen Farbstoffe sind nur dann miteinander vergleichbar, wenn immer gleich viele Küvetten bestrahlt werden (siehe Abbildung 32).
- Die gemessene Photostabilität ist dabei unabhängig von der Art und Konzentration der mitbestrahlten Flavonoide.
- Es ist notwendig, sowohl die Meßkolben für die Stammlösungen als auch die Küvetten vor der Benutzung mit Chromschwefelsäure zu reinigen.
- Für die Pipettiervorgänge sind Eppendorf-Pipetten zu ungenau, daher wurde mit Vollpipetten gearbeitet.
- Der von Schülke<sup>[88]</sup> als Referenzsubstanz verwendete Farbstoff 3-Hydroxyflavon **18** hat sich als ungeeignet erwiesen, da die verwendete Charge mittlerweile eine bathochrom absorbierende Verunreinigung zeigt (siehe Abbildung. 33). Außerdem ist er in methanolischer Lösung nicht stabil. So hat sich gezeigt, daß beim Stehenlassen über eine Woche die längstwellige Absorptionsbande scheinbar zunimmt und ebenso die gemessene Photosta-

bilität.

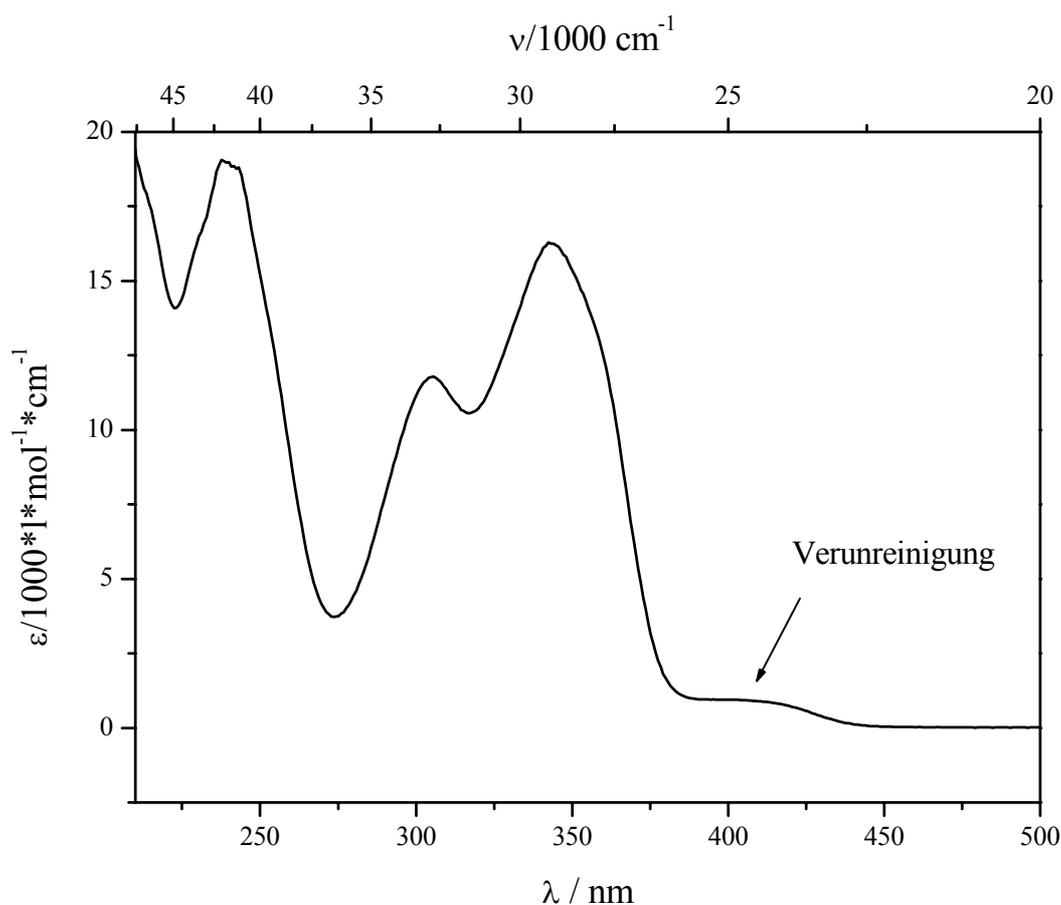


Abb. 33: UV-Vis-Spektrum von 3-Hydroxyflavon **18** mit bathochrom (>380 nm) absorbierender Verunreinigung.

- Aus diesem Grund wurde das ebenfalls photolabile 6-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14c** als Referenzsubstanz gewählt. Es bietet folgende Vorteile:
  1. Der Farbstoff liegt in elementaranalysenreiner Form in ausreichender Menge vor und ist in guten Ausbeuten darstellbar.
  2. Er zeigt eine einheitliche Photoreaktion (siehe Reaktionsspektren Abbildung. 34 und Absorbanz-Differenzen-Diagramm Abbildung 35) mit einem starken Photoabbau und einem isosbestischen Punkt bei 284 nm.
  3. Die differentielle Absorbanzänderung während der Photoreaktion ist mit einem relativen Fehler von nur 6,8% (Standardabweichung von 7 Messungen) behaftet, obwohl die Abbaureaktion schon nach 30 s in ein Zeitgesetz 1. Ordnung übergeht (siehe Abbildung 36). Der relative Fehler der Quantenausbeute bei 3-Hydroxyflavon **18** liegt bei über 10%.

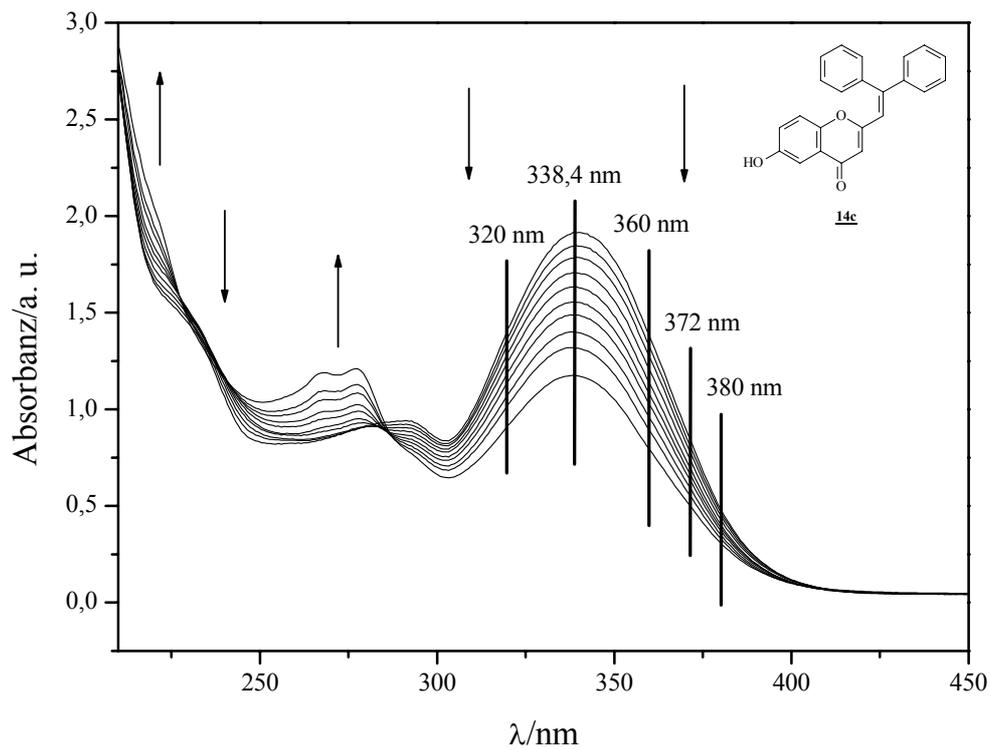


Abb. 34: Reaktionsspektrum des Photoabbaus einer 65,8  $\mu\text{M}$  Lösung von 6-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14c** in Methanol. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen.

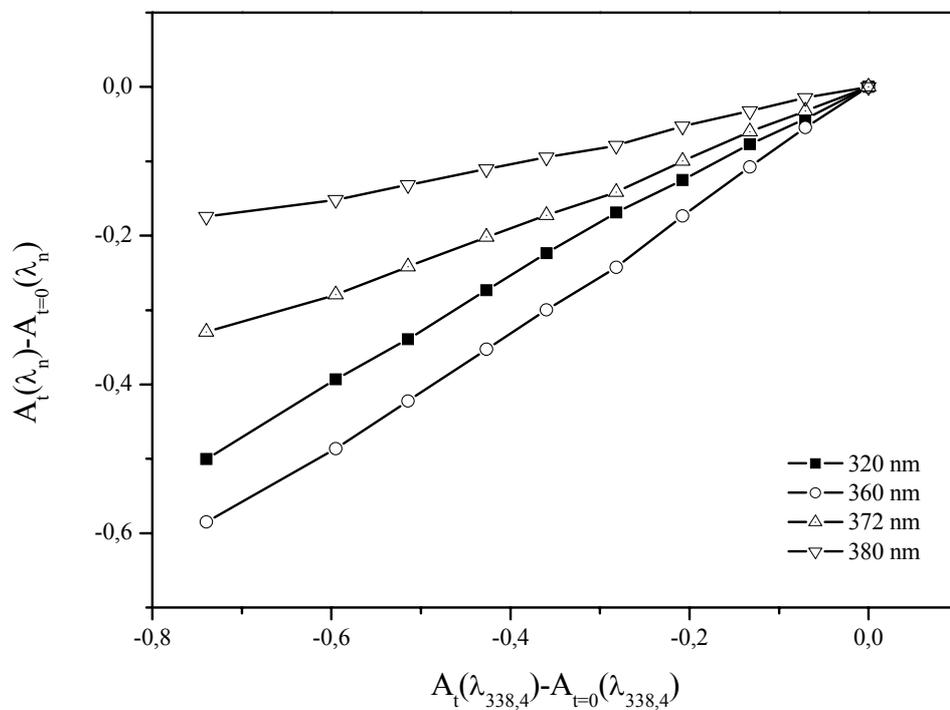


Abb. 35: Absorbanz-Differenzen-Diagramm des Photoabbaus von 6-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14c** in Methanol. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 34 gezeigt.

4. Seine Photostabilität ist etwa halb so groß wie die von 3-Hydroxyflavon **18**, so daß die von Schülke<sup>[88]</sup> gemessenen Photostabilitäten relativ leicht mit den hier gemessenen verglichen werden können.

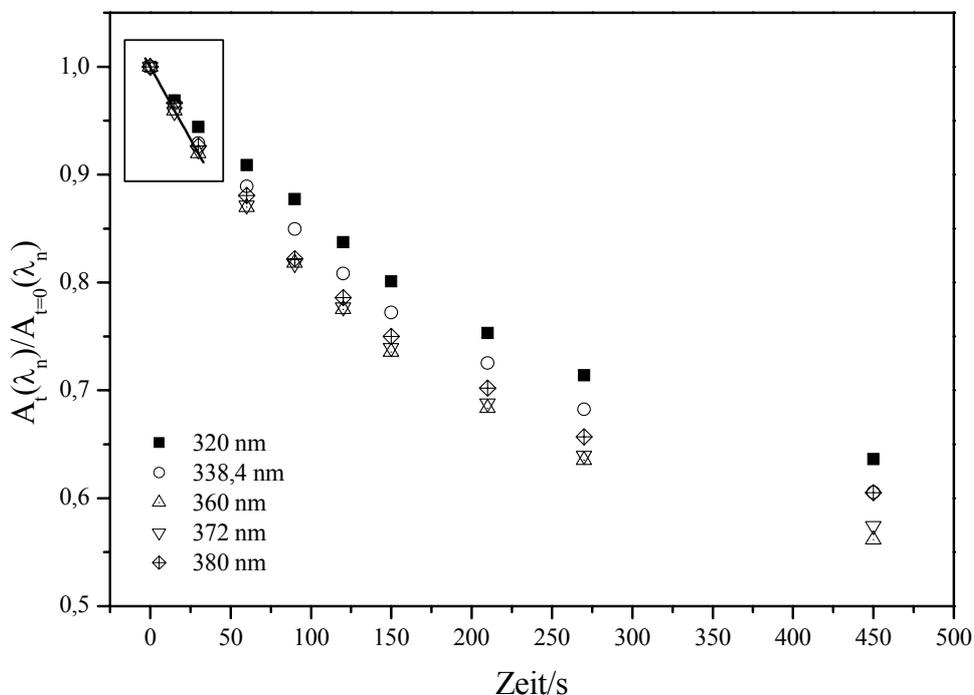


Abb. 36: Absorbanz-Zeit-Diagramm des Photoabbaus von 6-Hydroxy-2-(β-phenylstyryl)chromon **14c** in Methanol. Das zugehörige Reaktionsspektrum ist in Abb. 34 gezeigt.

Unter Berücksichtigung dieser Punkte konnte der relative Fehler für die Photostabilitäten  $\vartheta_{\text{Flav}}$  auf durchschnittlich 15,2% gedrückt werden. Dies wurde an 5 Substanzen unterschiedlicher Photostabilität belegt, die mehrmals und in unterschiedlichen Kombinationen miteinander vermessen wurden. Da sich der relative Fehler  $r_g$  zusammensetzt zu

$$r_g = r_{\varphi_{\text{Referenz}}} + r_{\varphi_{\text{Flavonoid}}} \quad \text{Gl. 21}$$

ergibt sich für den relativen Fehler  $r_\varphi$  für alle untersuchten Flavonoide ein durchschnittlicher Wert von 8,4%. Bei diesem Wert handelt es sich um den zufälligen Fehler des Messverfahren, der nicht mehr minimiert werden kann.

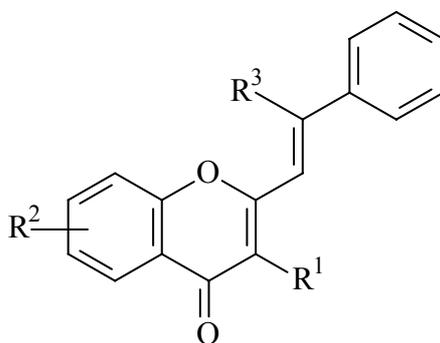
Bei den Mehrfachbestimmungen eines Farbstoffes wurde immer dieselbe Lösung verwendet. Daher geht hier der Wägefehler nicht mit ein. Die relativen Standardabweichungen und die Anzahl der Messungen, aus denen sich diese ergeben, sind im Ergebnisteil (Kapitel 2.4.3) bei den entsprechenden Farbstoffen mit aufgeführt.

### 2.4.3 Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden sind die Photostabilitäten der vermessenen Verbindungen aufgelistet. Der besseren Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit wegen werden die Verbindungen nach der Art ihres Substituenten in 2-Position in Gruppen zusammengefasst. Die  $\beta$ -Phenylstyrylchromone (Verbindungen **79b-g**, **14b-d**) bilden die erste Gruppe (Kapitel 2.4.3.1). Hier sind ebenfalls die Photostabilitäten der beiden untersuchten Styrylchromone **14a** und **79a** mit aufgeführt. Die zweite Gruppe (Kapitel 2.4.3.2) besteht aus den Verbindungen mit 3',4'-Dihydronaphthylsubstituenten (Verbindungen **79h**, **79j-n**, **79p**, **79r-t**, **14e**, **14g-i**, **14k**, **14m-o**) am Chromongerüst. Die letzte Gruppe schließlich bilden die Chromone mit vollständig ungesättigtem Naphthylrest (Verbindungen **79i**, **79o**, **79q**, **14f**, **14j**, **14l**) in 2-Position. Die Photostabilitäten einiger Verbindungen sind aufgrund bathochrom absorbierender Abbauprodukte nicht bestimmbar. Das gilt auch für 5-Hydroxy-2'-phenylflavon **14p**, welches im folgenden nicht mehr explizit aufgeführt ist, da es mit keinem der anderen Flavonoide strukturell vergleichbar ist. In einigen anderen Fällen konnten keine zwei Wellenlängen mit identischem Absorbanzabfall gefunden werden. Hier wurde dennoch eine Photostabilität angegeben und diese mit \* gekennzeichnet. Die tatsächliche Photostabilität dieser Verbindungen kann noch geringer sein als der so ermittelte und gekennzeichnete Wert.

#### 2.4.3.1 Styryl- und $\beta$ -Phenylstyrylchromone

In Tabelle 13 sind die Photostabilitäten aller untersuchten Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromone aufgelistet:

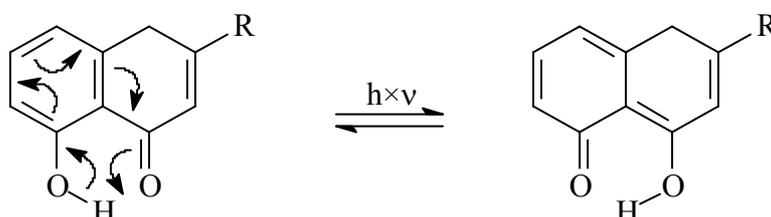


Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	relative Photostabilität $\Theta_{\text{Flav/a. u.}}$
<b>79a</b>	H	5-OMe	H	20,7 <sup>1</sup>
<b>79b</b>	H	5-OBz	Ph	1,6
<b>79c</b>	H	5-OMe	Ph	2,2

Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	relative Photostabilität $\vartheta_{\text{Flav/a. u.}}$
<b>79d</b>	H	6-OBz	Ph	0,8
<b>79e</b>	H	H	Ph	1,0
<b>79f</b>	Me	5-OMe	Ph	13,2
<b>79g</b>	Me	H	Ph	14,9
<b>14a</b>	H	5-OH	H	459,0 <sup>1</sup>
<b>14b</b>	H	5-OH	Ph	60,4±17,4% (Ø von 5 Messungen)
<b>14c</b>	H	6-OH	Ph	1,0±13,6% (Ø von 7 Messungen)
<b>14d</b>	Me	5-OH	Ph	410,5±18,7% (Ø von 7 Messungen)

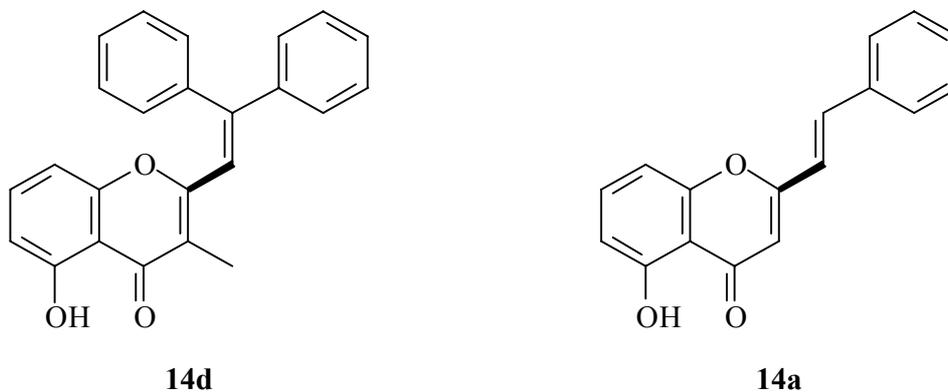
Tab. 13: Relative Photostabilitäten  $\vartheta_{\text{Flav}}$  der Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromone. <sup>1</sup> Wert wurde bestimmt nach der Einstellung des *Z/E*-Gleichgewichtes.

An den Photostabilitäten der Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromone wird auf den ersten Blick ersichtlich, daß das Vorhandensein einer 5-Hydroxygruppe diese deutlich erhöht. Das zeigt sich sowohl an den Farbstoffpaaren mit  $\beta$ -Phenylstyrylrest (**79b/14b**, **79c/14b**, **79e/14b**, **79f/14d** und **79g/14d**), als auch an den Verbindungen mit Styrylrest (**14a/79a**). Dabei macht es im Rahmen der Messgenauigkeit keinen Unterschied, ob die 5-Hydroxygruppe als Ether maskiert oder ob die Verbindung am A-Ring unsubstituiert ist. Das ist am Vergleich von **79e** mit **79b** und **79c** ersichtlich. Die Stabilitäten unterscheiden sich, gemessen an **14a** und **14d** mit Werten  $\vartheta_{\text{Flav}}$  von über 400, nahezu überhaupt nicht. In den Fällen der Farbstoffpaare **79b/14b**, **79c/14b** und **79e/14b**, die keine 3-Methylgruppe enthalten, ergibt sich ein durchschnittlicher Stabilitätsgewinn um den Faktor 40. Erklärt wird dieser signifikante Stabilitätsgewinn mit der Fähigkeit der 5-Hydroxyverbindungen, die Lichtenergie über folgendes Tautomerengleichgewicht abzubauen:



Untermauert wird diese Theorie durch die Tatsache, daß eine 6-Hydroxygruppe nicht diesen stabilisierenden Effekt hat. Betrachtet man die die Paare **79b/14d**, **79c/14d** und **79e/14d**, in denen neben der 5-Hydroxygruppe noch eine 3-Methylgruppe eingeführt wird, ergibt sich ein durchschnittlicher Stabilitätsgewinn um den Faktor 285. Teilt man diesen Wert durch 40, den durchschnittlichen Stabilitätsgewinn für eine 5-Hydroxygruppe, ergibt sich ein Stabilitätsgewinn für die Einführung einer Methylgruppe um den Faktor 7. Vermutlich zwingt die 3-

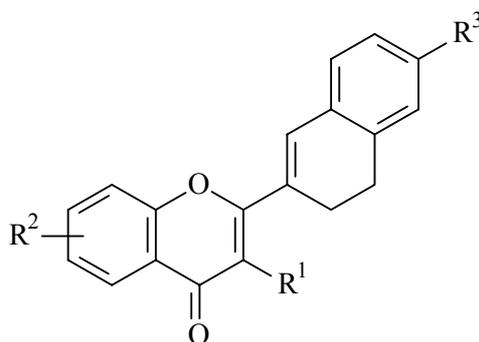
Methylgruppe den  $\beta$ -Phenylstyrylsubstituenten aus sterischen Gründen in eine photostabilere Konformation, die an der Einfachbindung zwischen dem  $\alpha$ -C-Atom und C-Atom 2 s-trans-Konformation aufweist.



Da die Photostabilitäten der Styrylverbindungen **79a** und **14a** und die der  $\beta$ -Phenylstyrylverbindungen mit 3-Methylsubstituent ähnliche Werte aufweisen, liegt die Vermutung nahe, daß auch hier eine ähnliche Konformation vorliegt. Interessant wäre in diesem Zusammenhang die Untersuchung der Photostabilitäten von 2-Styrylchromonen mit 3-Methylsubstituent. Außerdem ist an diesen Verbindungen die bereits beschriebene Abbaureaktion (Kapitel 2.4.3.5) dann nicht mehr möglich.

### 2.4.3.2 Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent

Wie Tabelle 14 zeigt, bestätigt sich bei den Verbindungen mit Dihydronaphthyl-Substituent der bei den  $\beta$ -Phenylstyrylchromonen gefundene Sachverhalt: Die stabilsten Verbindungen sind auch hier diejenigen, die eine 5-OH-Gruppe besitzen.

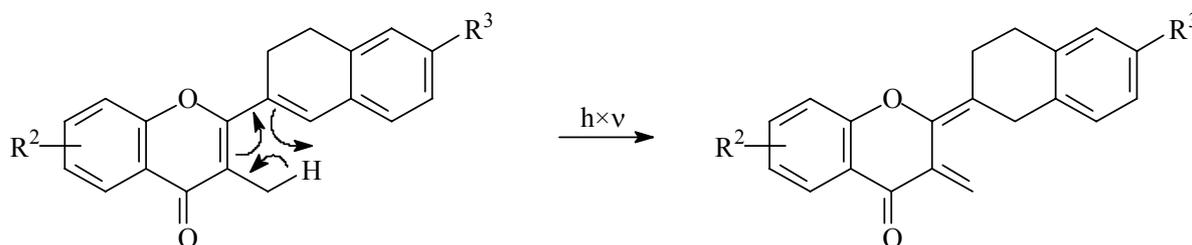


Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	relative Photostabilität $\vartheta_{\text{Flav/a. u.}}$
<b><u>79h</u></b>	H	5-OMe	H	236,8
<b><u>79j</u></b>	H	6-OBz	H	171,0
<b><u>79k</u></b>	H	H	H	59,3
<b><u>79l</u></b>	Me	5-OMe	H	29,6

Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	relative Photostabilität $\vartheta_{\text{Flav/a. u.}}$
<b>79m</b>	Me	H	H	16,0
<b>79n</b>	H	5-OMe	OMe	n. b. <sup>1</sup>
<b>79p</b>	H	6-OBz	OMe	n. b. <sup>1</sup>
<b>79r</b>	H	H	OMe	562,3
<b>79s</b>	Me	5-OMe	OMe	25,2±15,0% (Ø von 6 Messungen)
<b>79t</b>	Me	H	OMe	6,9
<b>14e</b>	H	5-OH	H	890,8 <sup>2</sup>
<b>14g</b>	H	6-OH	H	n. b. <sup>1</sup>
<b>14h</b>	Me	5-OH	H	524,1 <sup>2</sup>
<b>14i</b>	H	5-OH	OH	97,5
<b>14k</b>	H	6-OH	OH	n. b. <sup>1</sup>
<b>14m</b>	H	H	OH	245,8
<b>14n</b>	Me	5-OH	OH	470,9 <sup>2</sup>
<b>14o</b>	Me	H	OH	104,7±10,3% (Ø von 4 Messungen)

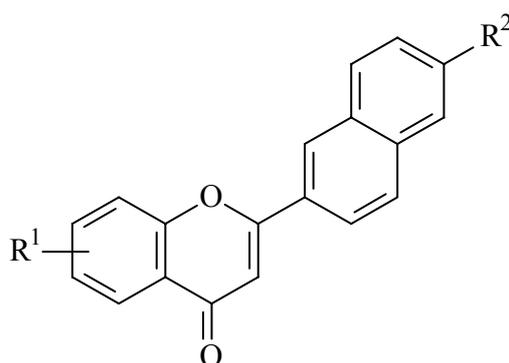
Tab. 14: Relative Photostabilitäten  $\vartheta_{\text{Flav}}$  der Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent. <sup>1</sup>Photostabilität konnte aufgrund langwellig absorbierender Photoprodukte nicht bestimmt werden. <sup>2</sup> Tatsächliche Photostabilität kann geringer sein.

Spitzenreiter ist hier 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-hydroxychromon **14e** mit einer relativen Photostabilität  $\vartheta_{\text{Flav}}$  von 890,8. Generell sind die Stabilitäten deutlich größer, als bei den  $\beta$ -Phenylstyrylchromonen. Aus dem Rahmen fällt allerdings Verbindung **79r**, die mit einem Wert von 562,3 eine sehr hohe Photostabilität besitzt, obwohl sie kein 5-Hydroxygruppe trägt. Am Vergleich der Flavon-Paare **79h/79l**, **79k/79m**, **79r/79t** und **14e/14h** wird deutlich, daß die Einführung einer 3-Methylgruppe bei diesen Verbindungen einen negativen Effekt auf die Photostabilität hat. Diese nimmt deutlich ab. Einzige Ausnahme bildet das Paar. **14i/14n**. Hier hat die 3-Methylgruppe offensichtlich einen positiven Effekt auf die Photostabilität. Allerdings kann die Photostabilität von **14n** deutlich geringer sein, da sein Photoabbau nicht einheitlich ist. Ursache für den negativen Einfluß der 3-Methylgruppe auf die Photostabilität der Dihydronaphthylverbindungen könnte eine photochemisch induzierte, sigmatrope 1,5 H-Ver-schiebung sein:



Der Einfluß einer 6-Hydroxygruppe konnte bei diesen Verbindungen nicht untersucht werden, da sie keinen auswertbaren Photoabbau zeigen. Gänzlich uneinheitlich wirkt sich eine 6'-Hydroxygruppe auf die Stabilität aus. So zeigt ihre Einführung im Paar **14e/14i** einen negativen Effekt auf die Photostabilität, im Paar **79k/14m** ist jedoch ein deutlicher Gewinn an Photostabilität zu beobachten. Nahezu keinen Einfluß hat die 6'-Hydroxygruppe im Farbstoffpaar **14h/14n**.

### 2.4.3.3 Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent



Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	relative Photostabilität $\mathfrak{S}_{\text{Flav/a. u.}}$
<b>79i</b>	5-OMe	H	243,2
<b>79o</b>	5-OMe	OMe	325,2
<b>79q</b>	6-OBz	OMe	n. b.
<b>14f</b>	5-OH	H	529,1 <sup>1</sup>
<b>14j</b>	5-OH	OH	486,6
<b>14l</b>	6-OH	OH	125,7

Tab. 15: Relative Photostabilitäten  $\mathfrak{S}_{\text{Flav}}$  der Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent. <sup>1</sup> Tatsächliche Photostabilität kann geringer sein.

Bei den Verbindungen mit Naphthylrest können folgende Aussagen gemacht werden: Einen OCH<sub>3</sub>-Gruppe in 6'-Position wirkt stabilisierend bei den Verbindungen **79i/79o**. Eine 6'-OH-Gruppe hat jedoch einen leicht destabilisierenden Effekt (**14f/14j**). Auch hier scheint das Fehlen einer 5-Hydroxygruppe die Stabilität unter den Verbindungen **14** deutlich herabzusetzen (siehe Tabelle 15).

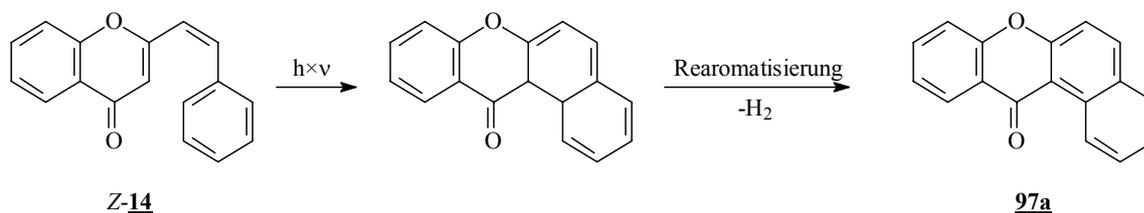
### 2.4.3.4 Lösungsmittelabhängigkeit der Photostabilität

Die Lösungsmittelabhängigkeit der Photostabilität wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Schülke<sup>[88]</sup> konnte unter anderem an den Verbindungen **79g** und **14d** zeigen, daß die relative Photostabilität  $\vartheta_{\text{Flav}}$  mit sinkender Polarität des Lösungsmittels abnimmt. Dieses Phänomen wird allerdings nur bei den vinylog verlängerten Flavonoiden beobachtet. Bei 5-Hydroxyflavon **15a** hat eine Änderung der Lösungsmittelpolarität keinen Einfluß auf die Photostabilität. Dies läßt den Schluß zu, daß bei den vinylog verlängerten  $\beta$ -Phenylstyrylchromonen das bereits angesprochene Konformerengleichgewicht (siehe Kapitel 2.4.3.1) bezüglich der 2- $\alpha$ -Einfachbindung zu Gunsten des photolabileren Konformers beeinflusst wird.

### 2.4.3.5 Abbauprodukte

Neben der schon erwähnten elektrozyklischen Ringschlußreaktion von Styrylchromonen unter UV-Bestrahlung,<sup>[72]</sup> konnten Kawata et al.<sup>[89]</sup> und unabhängig davon auch Chen et al.<sup>[90]</sup> nach Bestrahlungsversuchen an herkömmlichen Flavonen sowohl die entsprechenden Flavanone als auch ihre beiden diastereomeren 2,2'-Dimeren nachweisen (siehe auch Kapitel 2.5.2).

Zur Identifizierung von Abbauprodukten der vinylog verlängerten Flavonoide wurde zunächst versucht, den bei Yokoe et al.<sup>[72]</sup> beschriebenen Photoabbau von 2-Styrylchromon **14** zu 12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-on **97a** zu reproduzieren. Dafür wurden ca. 100 mg **14** in ca. 500 ml Benzol 9 Stunden mit einer 700 W Quecksilberhochdrucklampe bestrahlt. Das entstandene Produktgemisch wurde säulenchromatisch über Kieselgel 60 (Merck) mit Benzol als Laufmittel aufgetrennt. Dabei konnten ca. 30 mg eines weißen, schlecht kristallisierenden Feststoffes isoliert werden, der sowohl <sup>1</sup>H-NMR- als auch massenspektroskopisch ( $M^+ = 246$ ) als **97a** identifiziert werden konnte.



Da die  $\beta$ -Phenylstyrylchromone ebenfalls das für diese Reaktion erforderliche Strukturmerkmal besitzen, wurde anhand der photolabilen Referenzsubstanz **14c** versucht, analoge Photoprodukte zu erhalten. Hierzu wurden 250 mg des Flavonoids in 500 ml Methanol 7 Stunden mit einer 700 W Quecksilberhochdrucklampe bestrahlt. Nach der Bestrahlungszeit wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatisch über Kieselgel 60 (Merck) mit Aceton als Laufmittel aufgetrennt. Hierbei konnten 130 mg eines hellgelben pulverartigen

Feststoffes isoliert werden. Dieser Feststoff schmilzt nicht unter 340 °C und fluoresziert in Lösung unter der UV-Lampe. Im Massenspektrum wurden lediglich Matrixsignale erhalten. Die Anfertigung eines  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ergab ein breites aber intensitätsschwaches Signal im aromatischen Bereich. Da die chloroformische Lösung des Feststoffes leicht gelb gefärbt ist, wurde ein UV-Vis-Spektrum angefertigt (Abbildung 37).

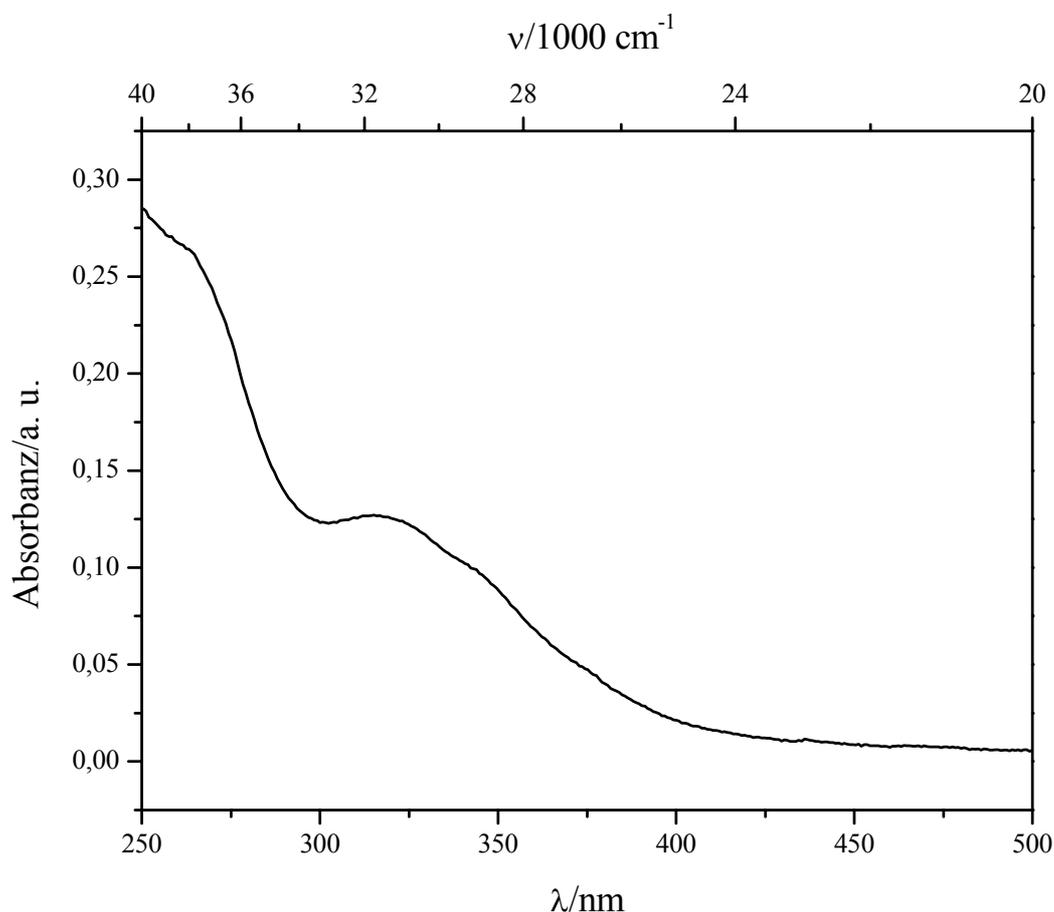


Abb. 37: UV-Vis-Spektrum eines Photoproduktes der Bestrahlung von **14c** in Methanol mit einer 700 W Quecksilberhochdrucklampe.

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß **14c** in irgendeiner Form oligomerisiert oder polymerisiert ist. Aus diesem Grunde wurde zusätzlich ein Gelpermeationschromatogramm angefertigt, das für das Photoprodukt ein deutlich kleineres Retentionsvolumen ergab als für **14c**. Vergleiche mit dem Standard Polystyrol lassen auf Molmassen um  $100000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  schließen. Offenbar hat der zweite Phenylring ebenfalls in einer elektrozyklischen Reaktion intermolekular reagiert.

## 2.5 Untersuchung des Singulett-Sauerstoff-Quenchverhaltens

### 2.5.1 Singulett-Sauerstoff

Die Entdeckung des Singulett-Sauerstoffs geht auf Kautsky<sup>[91],[92]</sup>, Anfang der dreißiger Jahre, zurück. Er adsorbierte einen gelben Farbstoff (Trypaflavin) und ein farbloses Oxidationssubstrat (Leukomalachitgrün) getrennt an Kieselgel, vermischte beide Phasen und belichtete sie in Gegenwart von Sauerstoff. Die farblosen Kieselgelpartikel verfärbten sich durch Oxidation des an sie gebundenen Oxidationssubstrates zum Malachitgrün blaugrün. Kontrollversuche bestätigten, daß ohne Belichtung in Gegenwart von Sauerstoff oder mit Belichtung in Abwesenheit von Sauerstoff keine Färbung beobachtet wurde. Da organische Substanzen von Luftsauerstoff normalerweise nur sehr langsam oxidiert werden, mußte in Kautskys Experiment eine besonders reaktive Form des Sauerstoffs als Intermediat entstanden sein.

Schon 1924 deutete Lewis<sup>[93]</sup> die paramagnetischen Eigenschaften des Sauerstoffs mit Hilfe der von ihm geschaffenen „Achterregel“ und ordnete dem Sauerstoff einen diradikalischen Triplettgrundzustand zu.

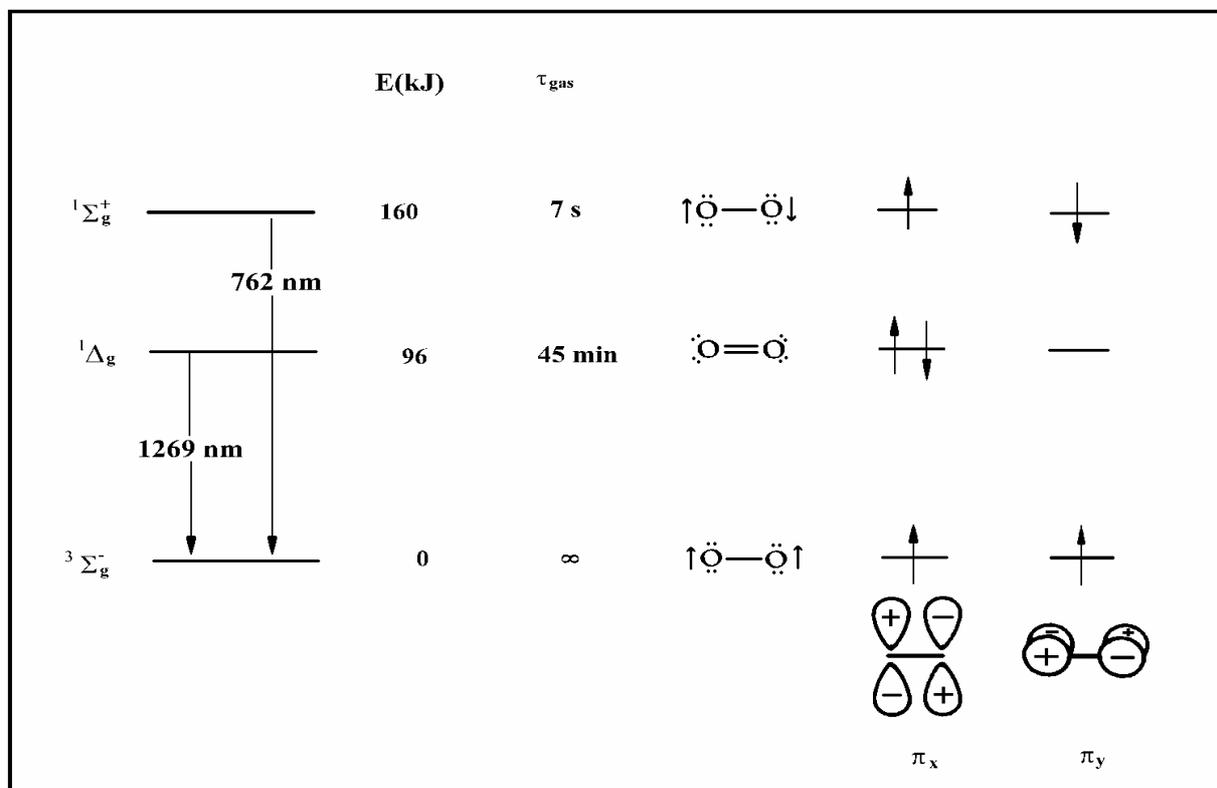


Abb. 38: Die elektronisch angeregten Zustände des Sauerstoffs.

Aufgrund von Überlegungen im Rahmen der Molekülorbital-Theorie postulierten Mulliken

und Hückel unabhängig voneinander die Existenz der Singulett-Zustände  $^1\Sigma_g^+$  und  $^1\Delta_g$  als elektronisch angeregte Sauerstoffmoleküle des Grundzustands  $^3\Sigma_g^-$ . Beide kamen zu der Erkenntnis, daß der  $^1\Delta_g$ -Zustand energieärmer als der  $^1\Sigma_g^+$ -Zustand sein sollte. Spektroskopische Messungen bestätigten diese Voraussage. Wie Abbildung 38 zeigt, liegt die Energie des  $^1\Delta_g$ -Zustands ca.  $96 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$  und die des  $^1\Sigma_g^+$ -Zustands ca.  $160 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$  höher als die des  $^3\Sigma_g^-$ -Grundzustands. Außerdem wurde erkannt, daß die Lebensdauer dieser metastabilen Singulett-Sauerstoffmoleküle in der Gasphase ungewöhnlich hoch ist. Sie beträgt 45 min für den  $^1\Delta_g$ - und 7 s für den  $^1\Sigma_g^+$ -Zustand.<sup>[94]</sup>

Da das Sauerstoffmolekül im Tripletgrundzustand vorliegt, die meisten bekannten Substanzen aber einen Singulett-Grundzustand besitzen, muß für die Reaktion zu einem Singulett-Oxidationsprodukt eine zusätzliche Elektronenspinbarriere überwunden werden, was die Reaktionsträgheit von Triplet-Sauerstoff erklärt. Wird der Sauerstoff mit Hilfe von Licht und Sensibilisatormolekülen in den Singulett-Zustand angeregt, entfällt diese Elektronenspinbarriere und eine sofortige Umsetzung zum Reaktionsprodukt findet statt, wie Kautskys Experiment zeigte.<sup>[95]</sup> Singulett-Sauerstoff ist daher viel reaktiver als Triplet-Sauerstoff.

Die hohe Reaktivität des Singulett-Zustands führt dazu, daß Sauerstoff in Gegenwart von Licht und Farbstoffmolekülen, die als Sensibilisator dienen können, in der Lage ist, Zellen zu schädigen, mutagene Wirkung auszuüben und Enzyme zu inaktivieren. Er wird ebenfalls mit dem Auftreten bestimmter Arten von Krebs in Verbindung gebracht.<sup>[96]</sup> Aus diesem Grund hat sich die Suche nach geeigneten Molekülen, die Singulett-Sauerstoff gefahrlos deaktivieren, zu einem für viele Arbeitsgruppen interessanten Forschungsgebiet entwickelt. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die in der Natur weit verbreiteten Carotinoide gelegt. Dabei wurde im Arbeitskreis Martin<sup>[97]</sup> festgestellt, daß ein Zusammenhang zwischen der Quencheffizienz der Carotinoide und der energetischen Lage ihrer längstwelligen Absorptionsbande besteht (siehe Abbildung 39).

Es ist zu erkennen, daß die Kurve bis zu einer Grenzenergie linear mit einer Steigung von  $-1/(2,303\text{RT})$  ansteigt, während jenseits davon ein zur Abszisse paralleler Verlauf resultiert. Für die Quenchfähigkeit der Carotinoide ist deren experimentell nicht zugängliche Triplet-Energie  $E(T)$  von Bedeutung. In Abbildung 39 wird  $\log k_q$  jedoch gegen die experimentell bestimmbaren  $E(S)$ -Werte aufgetragen. Der lineare Zusammenhang zwischen  $\log k_q$  und  $E(S)$  bei Anregungsenergien größer als  $22,0\times 10^3 \text{ cm}^{-1}$  legt daher nahe, daß Änderungen von  $E(S)$  und  $E(T)$  bei Carotinoiden proportional zueinander verlaufen. Die Tatsache, daß die Steigung

des linearen Zusammenhangs zwischen  $\log k_q$  und  $E(S)$  genau  $-1/(2,303 \times RT)$  beträgt, bedeutet dabei, daß der Proportionalitätsfaktor der Beziehung zwischen  $E(S)$  und  $E(T)$  den Wert 1 besitzt. Es gilt also  $E(S) = E(T) + \text{const.}$

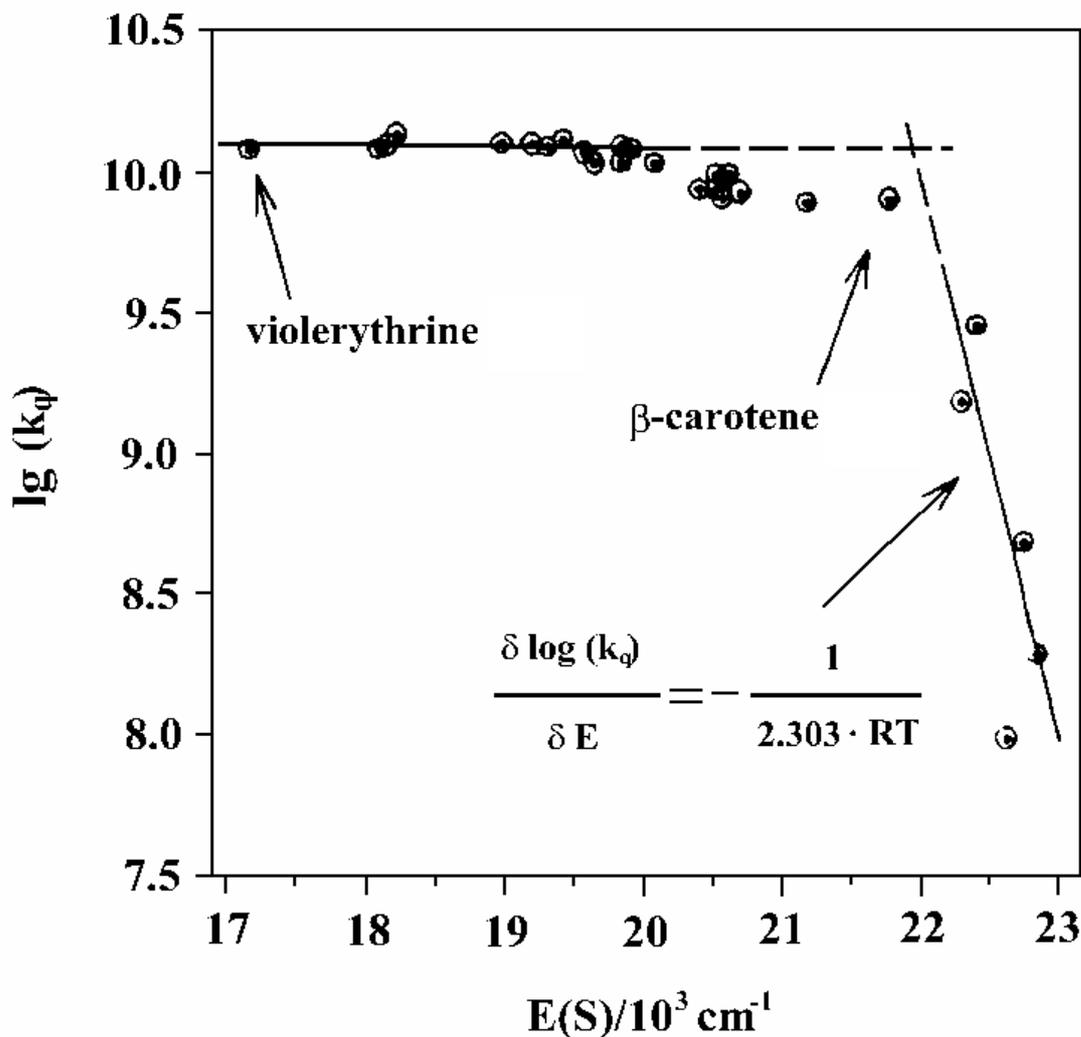


Abb. 39: Auftragung der  $\log k_q$ -Werte in  $\log(1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1})$  der Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff durch verschiedene Carotinoide als Funktion ihrer längstwelligen Absorptionsbande (Singulett-Energie  $E(S)$ ) in  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>[97]</sup>

Eine ähnliche Beziehung konnte ebenfalls für eine Reihe von indigoiden Farbstoffen aufgestellt werden (siehe Abbildung 40).<sup>[98],[99]</sup>

Die  $k_q$ -Werte der Carotinoide und Indigoide wurden mit Hilfe einer Steady-State-Technik ermittelt, bei der Singulett-Sauerstoff durch thermische Zersetzung von Dimethylnaphthalin-1,4-endoperoxid ( $\text{DMNO}_2$ ) erzeugt wird. Das Lumineszenzsignal des Singulett-Sauerstoffs bei 1269 nm wird über eine stickstoffgekühlte Germaniumdiode detektiert. Das Verhältnis der Phosphoreszenzsignalintensitäten in Abwesenheit und in Gegenwart eines Quenchers, aufgetragen gegen die Quencher-Konzentration, ergibt die Stern-Volmer-Gerade, aus deren Stei-

gung die Geschwindigkeitskonstanten  $k_q$  der physikalischen Quenchreaktion ermittelt werden kann.

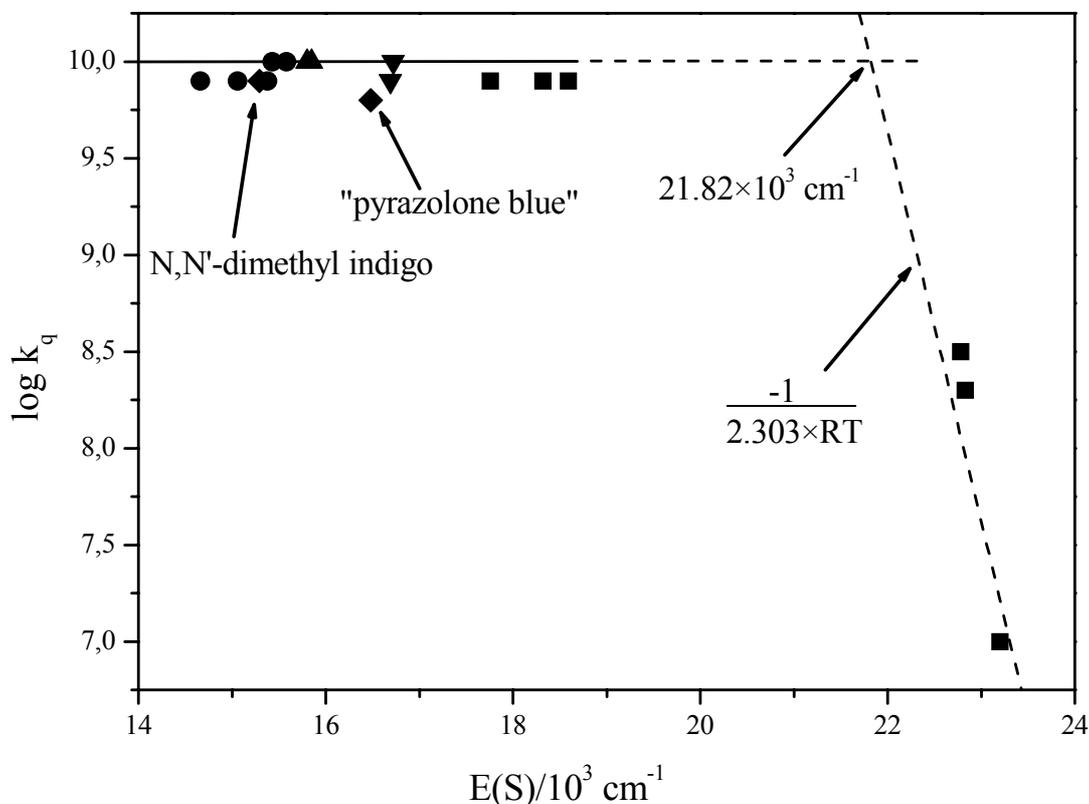


Abb. 40: Auftragung der  $\log k_q$ -Werte in  $\log (1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1})$  der Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff durch verschiedene indigoide Farbstoffe als Funktion ihrer längstwelligen Absorptionsbande (Singulett-Energie  $E(S)$ ) in  $\text{cm}^{-1}$ .

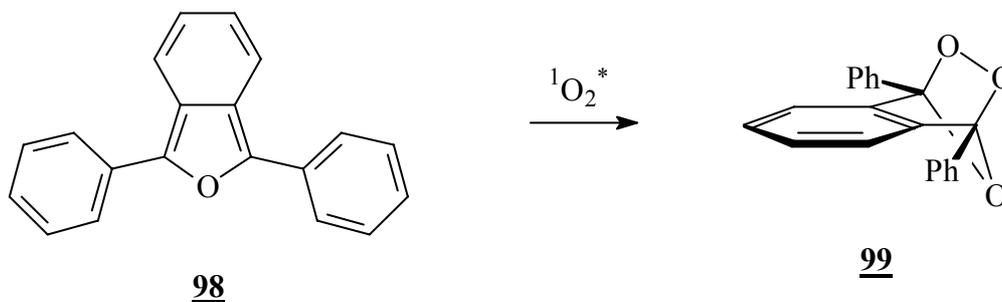
Diese Methode der Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten  $k_q$  der Quenchreaktion eignet sich jedoch nur für Quencher deren  $k_q$ -Werte oberhalb von  $10^7 \text{ l} \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  liegen. Da die Flavonoide erfahrungsgemäß  $k_q$ -Werte besitzen, die deutlich unter  $10^7 \text{ l} \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  liegen, müssen für die Untersuchung der Flavonoide andere Verfahren verwendet werden.

## 2.5.2 Meßapparatur und Verfahren

### 2.5.2.1 Methode

Als mögliche Alternative zur Steady-State-Technik (siehe Kapitel 2.5.1), in der das Phosphoreszenzsignal des Singulett-Sauerstoffs direkt gemessen wird, bietet sich die spektroskopische Verfolgung der Signalabnahme einer Referenzsubstanz an, die durch Singulett-Sauerstoff

abgebaut wird. Bei Gegenwart eines Flavonoids sollte diese Signalabnahme geringer sein. Der Singulett-Sauerstoff wird dabei in situ durch Bestrahlung in Gegenwart eines Sensibilisators generiert. Als Referenzsubstanz dient 1,3-Diphenylisobenzofuran **98**, das bei der Reaktion mit Singulett-Sauerstoff in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion das 1,3-Addukt **99** bildet und dessen Konzentrationsänderung sowohl fluoreszenz- als auch UV-Vis-spektroskopisch verfolgt werden kann.

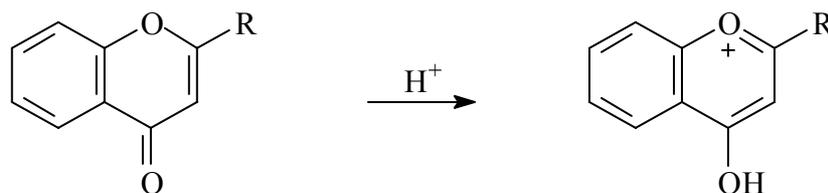


Bei Vorversuchen, in denen die Konzentrationsänderungen von **98** fluoreszenzspektroskopisch verfolgt werden, hat sich herausgestellt, daß bei Messungen unter identischen Bedingungen in Gegenwart eines Flavonoids die Abnahme des Fluoreszenzsignals von **98** sogar noch größer ist als ohne Flavonoid. Offensichtlich fungiert hier das Flavonoid selber als Fluoreszenzlöscher, so daß diese Art der Verfolgung der Reaktion ausscheidet. Andere Flavonoide zeigen eigene Fluoreszenz, die die von **98** überlagert und so eine fluoreszenzspektroskopische Verfolgung seiner Konzentrationsänderungen verhindert. Somit ist nur die UV-Vis-spektroskopische Verfolgung der Quenchreaktion möglich.

### 2.5.2.2 Wahl des Lösungsmittels

Bei ersten Versuchen mit Methanol als Lösungsmittel hat sich Methanol als ungeeignet erwiesen, da die Stammlösungen und das reine Lösungsmittel offensichtlich während der Dauer der Messung für einen Quencher (ca. 1,5 Stunden) trotz intensiver Begasung an Sauerstoff derart verarmen, daß eine scheinbar höhere Quenchkonstante  $k_q$  resultiert. Dies konnte festgestellt werden durch eine geringere Abnahme der Isobenzofuranbande ohne Quencher nach 1,5 Stunden als zu Beginn der Messung direkt nach der Begasung. Analoge Versuche mit Chloroform haben gezeigt, daß dieses Lösungsmittel auch nach 3 Stunden offensichtlich noch genug gelösten Sauerstoff enthält. Desweiteren hat Chloroform den Vorteil, daß anhand einiger indigoider Farbstoffe die hier angewendete Methode direkt mit der Steady-State-Methode, die ebenfalls in Chloroform durchgeführt wurde, verglichen werden kann und somit auch eine Verifizierung der Leistungsfähigkeit dieser Methode möglich ist. Außerdem ist die Lebens-

dauer von Singulett-Sauerstoff in Chloroform mit  $240 \mu\text{s}^{[98]}$  die höchste im Vergleich zu allen anderen gängigen Lösungsmitteln. Nachteil von Chloroform ist die relativ schlechte Löslichkeit insbesondere von Flavonoiden mit vielen Hydroxygruppen. Eine Untersuchung von Quercetin und anderen natürlichen Flavonoiden mit dieser Methode ist daher bedauerlicherweise nicht möglich. Außerdem zeigen die chloroformischen Lösungen einiger synthetischer Flavonoide bei längerem Stehenlassen eine Rotverfärbung, die vermutlich auf folgende Reaktion des Flavonoids mit dem leicht sauren Lösungsmittel zurückzuführen ist:



### 2.5.2.3 Durchführung

Zunächst werden folgende chloroformische (Acros, spectrophotometric grade) Stammlösungen angefertigt:

- Eine ca. 0,37 mM Lösung des Isobenzofurans **98** (Aldrich, 97%). Die Konzentration der Lösung wird so gewählt, daß die Absorbanz in der Küvette am längstwelligen Absorptionsmaximum ungefähr den Wert 1 beträgt, da hier das UV-Vis-Spektrometer die höchste Messgenauigkeit besitzt.
- Eine 15  $\mu\text{M}$  Lösung des Sensibilisators Methylenblau (Merck, DAB). Die Konzentration dieser Lösung beeinflusst hauptsächlich die Bestrahlungszeit. Die Lösung ist so konzentriert, daß mit einer Bestrahlungszeit von 1,5 Minuten ohne Quencher eine Abnahme der längstwelligen Absorption des Isobenzofurans um maximal 20% erreicht wird. Dies gewährleistet, daß die Messung in einem Bereich erfolgt, in dem die Reaktion von **98** mit Singulett-Sauerstoff bezüglich des Isobenzofurans nullter Ordnung ist.
- Eine Lösung des zu untersuchenden Flavons. Hier muß darauf geachtet werden, daß die Summe der Absorbanzen von Flavonoid und Isobenzofuran bei der höchsten Flavonkonzentration in der Küvette bei der Auswertewellenlänge in einem für das UV-Vis-Spektrometer messbaren Bereich liegt. Ansonsten unterliegt die Konzentration der Flavonstammlösung nur den Grenzen der Löslichkeit in Chloroform, die leider für einige vermessene Farbstoffe nicht sehr groß ist. Außerdem konnten einige Flavonoide nicht vermessen werden, da sie in chloroformischer Lösung nicht stabil sind.

Alle Lösungen und das reine Chloroform werden vor der ersten Messung mindestens 20 Minuten mit reinem Sauerstoff ( $O_5.0$ ) begast, um auszuschließen, daß die Lösungen in der Küvette während der Bestrahlung an Sauerstoff verarmen.

Für die erste Messung werden 0,5 ml Isobenzofuran-Lösung, 0,5 ml Methylenblau-Lösung und 2 ml Chloroform in eine Quarz-Suprasil-Küvette der Firma Hellma mit einer Schichtdicke von 10 mm pipettiert. Um eine größtmögliche Genauigkeit beim Pipettieren zu erreichen, erfolgen alle Pipettiervorgänge mit Vollpipetten. Nach Hinzufügen eines Rührfisches wird die Küvette verschlossen und geschüttelt und es wird ein UV-Vis-Spektrum aufgenommen.

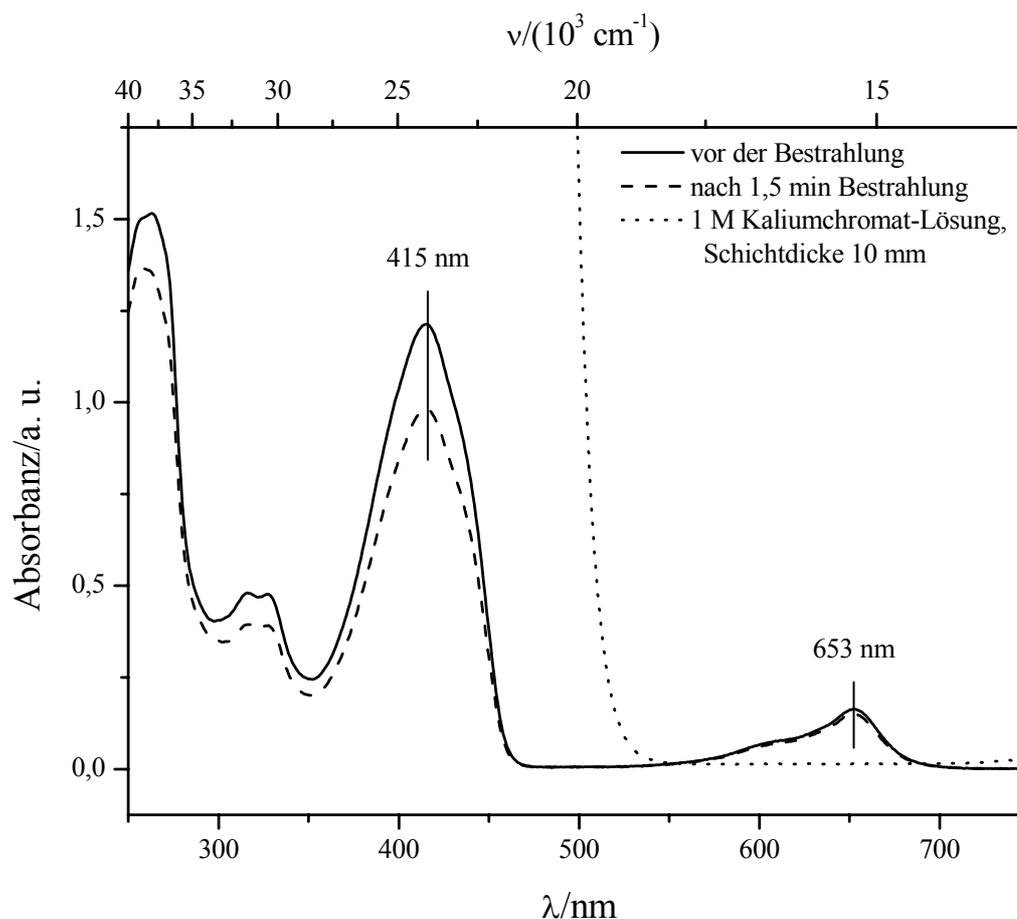


Abb. 41: UV-Vis-Spektren einer  $60 \mu\text{M}$  chloroformischen Lösung von 1,3-Diphenylisobenzofuran **98** ( $\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$ ) und Methylenblau ( $c = 2,5 \mu\text{M}$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 653 \text{ nm}$ ) vor und nach 1,5 minütiger Bestrahlung durch eine 1 M  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ -Lösung mittels einer 60 W Wolframlampe. Die Auswertung erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen 415 und 653 nm.

Die Küvette wird nun in einem Küvettenhalter 1,5 min mit einer handelsüblichen 60 W Wolframlampe unter Rühren bei Raumtemperatur bestrahlt. Küvettenhalter und Wolframlampe sind in einem Abstand von ca. 30 cm auf einer optischen Bank befestigt. Das Licht der Lampe wird über eine Linse und durch eine 1 M wässrige Kaliumchromat-Filterlösung auf die Küvette fokussiert. Die Filterlösung sorgt dafür, daß nur Licht mit Wellenlängen größer als 500 nm

die Küvette erreicht. So ist gewährleistet, daß ausschließlich das Methylenblau mit dem Licht wechselwirkt. Nach der Bestrahlung wird erneut ein UV-Spektrum aufgenommen. Abbildung 41 illustriert die beiden UV-Spektren einschließlich der Cut-Off-Kurve der Kaliumchromat-Filterlösung. Diese beiden Spektren dienen zur Ermittlung des  $S^0$ -Wertes für die Erstellung der Stern-Volmer-Geraden.

Als nächstes werden erneut 0,5 ml Methylenblau in die Küvette pipettiert. Hinzu kommen außerdem 0,5 ml einer Flavonoid-Lösung und 1,5 ml Chloroform. Von diesem Gemisch wird ein UV-Vis-Spektrum aufgenommen. Nachdem 0,5 ml der Isobenzofuran-Lösung hinzugefügt worden sind, wird wiederum ein Spektrum angefertigt. Nach der anschließenden Bestrahlung, die wie oben beschrieben erfolgt, erhält man schließlich ein Spektrum, das die Abnahme der Isobenzofuranbande in Gegenwart der ersten Quencherkonzentration zeigt. Abbildung 42 zeigt exemplarisch diese Spektren für den Fall der Bestimmung der Singulett-Sauerstoff-Quenchkonstanten  $k_q$  von Verbindung **14n**.

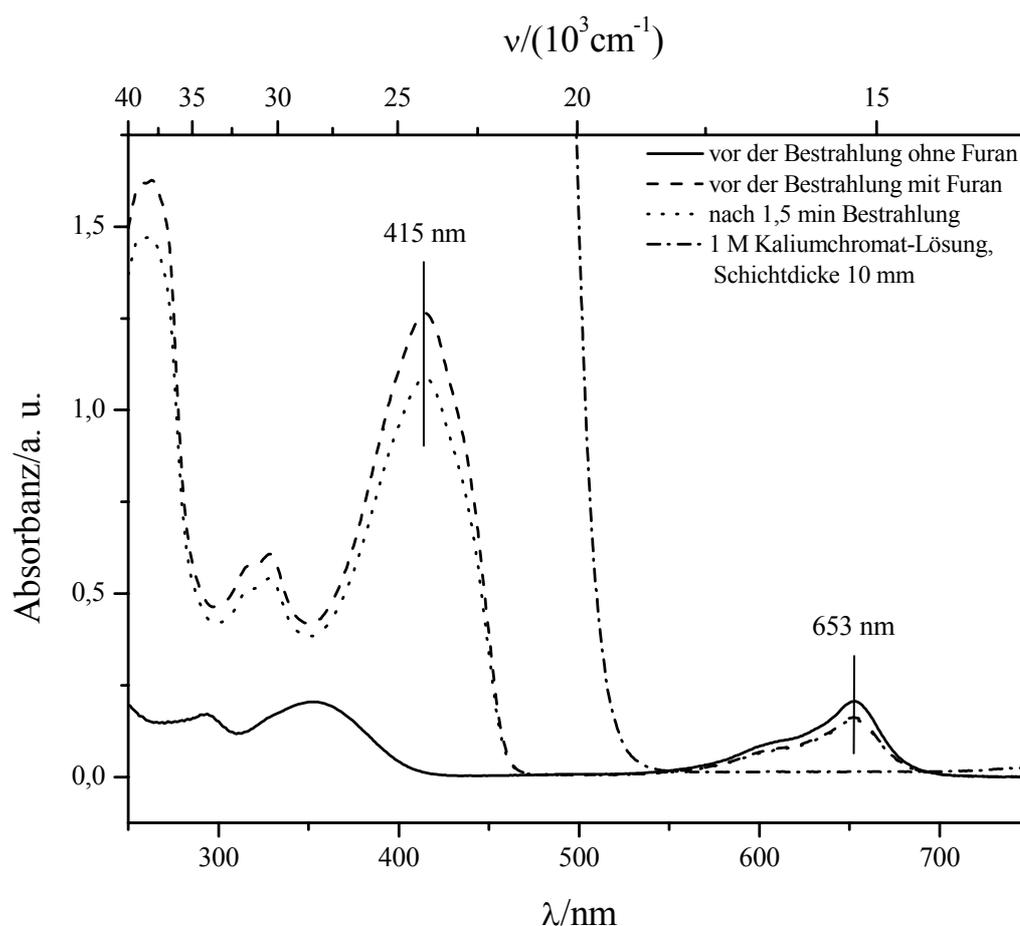


Abb. 42: UV-Vis-Spektren einer chloroformischen Lösung von **14n** und Methylenblau ohne 1,3-Diphenylisobenzofuran **98** und mit 1,3-Diphenylisobenzofuran **98** vor und nach 1,5 minütiger Bestrahlung durch eine 1 M  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ -Lösung mittels einer 60 W Wolframlampe. Die Auswertung erfolgt bei den eingezeichneten Wellenlängen 415 und 653 nm.

Die Anfertigung des ersten Spektrums wird nötig, sofern sich Flavon- und Isobenzofuranbande überschneiden, was meistens der Fall ist. Um die reine Isobenzofuranabsorbanz bei 415 nm auswerten zu können, muß dieses Spektrum, nachdem es auf das Volumen der anderen Messungen korrigiert worden ist, von den Spektren vor und nach der Bestrahlung subtrahiert werden. Hierbei wurde davon ausgegangen, daß sich die Flavonkonzentration während der Bestrahlung nicht ändert. Dies wurde durch Kontrollexperimente in der Abwesenheit von **98** bestätigt.

Aus den Bestrahlungsversuchen in Gegenwart von Flavonoid werden die S-Werte der Stern-Volmer-Geraden ermittelt. Für jede weitere Bestrahlung wird das verwendete Volumen der Flavon-Lösung um 0,5 ml erhöht und das des reinen Chloroforms um den selben Betrag verringert, bis bei der letzten Bestrahlung der Anteil reinen Chloroforms in der Küvette vollständig gegen Flavon-Stammlösung ersetzt worden ist. Auf diese Weise erhält man für jeden Farbstoff 5 Messwerte, aus deren Auftragung durch lineare Regression  $k_q$  ermittelt werden kann.

### 2.5.3 Auswertung

Damit diese Messungen sinnvolle Ergebnisse liefern, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bei gleicher Bestrahlungszeit wird immer gleich viel Singulett-Sauerstoff gebildet. Dies konnte durch mehrfache Bestimmung des prozentualen Isobenzofuranabbaus ohne Flavon bestätigt werden, wenn dieser Wert noch auf die Absorbanz der Methylenblaubande vor der Bestrahlung bei 653 nm normiert wird. Außerdem sollte der Anteil an strahlungslos und durch Phosphoreszenz desaktiviertem Singulett-Sauerstoff immer gleich sein.
- Das Flavonoidspektrum verändert sich während der Bestrahlung nicht. Dies wurde sowohl durch Bestrahlung einiger Flavonoide mit und ohne Methylenblau überprüft. In beiden Fällen hat sich für alle dahingehend untersuchten Flavonoide deren UV-Vis-Spektrum nicht messbar verändert. An dem Bestrahlungsversuch mit Methylenblau ist erkennbar, daß die Flavonoide offensichtlich unter diesen Bedingungen kein chemisches Quenchenverhalten zeigen. Dieser Sachverhalt steht im Gegensatz zu Untersuchungen von Tournaire et al.<sup>[41]</sup>, die mit ähnlichen Versuchen chemisches Quenchenverhalten einiger natürlicher Flavonoide nachweisen konnte.
- Die Degeneration der Referenzsubstanz erfolgt ausschließlich durch Singulett-Sauerstoff. Dies konnte durch Zwischenschaltung der 1 M  $K_2CrO_4$ -Lösung erreicht werden. Ohne den

Filter zeigt 1,3-Diphenylisobenzofuran **98** jedoch einen deutlichen Photoabbau.

- Die angeregte Sensibilisatorspezies reagiert ausschließlich mit Sauerstoff. Leider zeigt die Sensibilisatorsubstanz selbst einen geringen Photoabbau. Dieser kann jedoch in Kauf genommen werden, sofern er immer gleich ist und gegenüber der Reaktion mit Sauerstoff nicht ins Gewicht fällt.

Es werden also folgende Möglichkeiten der Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff angenommen, von denen der vierte Weg, die chemische Desaktivierung, wie sie bei Tournaire et al.<sup>[41]</sup> nachgewiesen wurde, für die hier untersuchten Flavonoide nicht beobachtet wurde (Abbildung 43).

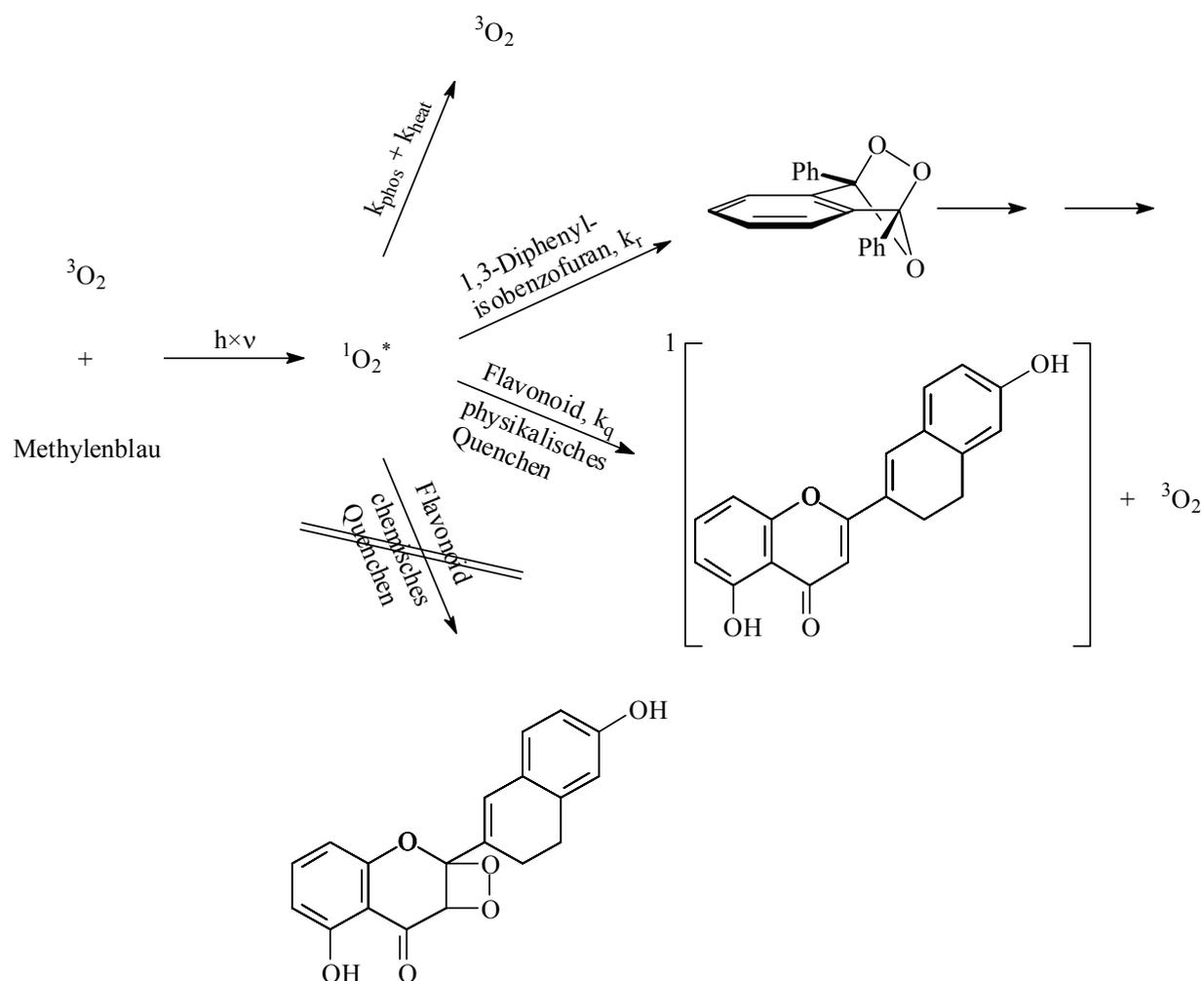


Abb. 43: Reaktionsschema zur Generation und Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff.

Für die differentielle Abnahme des Singulett-Sauerstoffs mit der Zeit gilt somit folgende Beziehung:

$$-\frac{d[{}^1O_2^*]}{dt} = (k_{phos} + k_{heat} + k_r \times [Furan] + k_q \times [Q]) \times [{}^1O_2^*]. \quad \text{Gl. 22}$$

Für die Lebensdauer in Gegenwart von Quencher Q (Flavonoid) gilt also

$$\tau = \frac{1}{k_{phos} + k_{heat} + k_r \times [Furan] + k_q \times [Q]}. \quad \text{Gl. 23}$$

Die Lebensdauer für Singulett-Sauerstoff in Abwesenheit von Quenchemolekülen ist dann

$$\tau^0 = \frac{1}{k_{phos} + k_{heat} + k_r \times [Furan]}. \quad \text{Gl. 24}$$

Setzt man  $\tau^0$  in die Gleichung für  $\tau$  ein, ergibt sich

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau^0} + k_q \times [Q]. \quad \text{Gl. 25}$$

Drückt man das Verhältnis der Lebensdauern durch den Quotienten der prozentualen Abnahme des Isobenzofuransignals in Abwesenheit ( $S^0$ ) und Gegenwart von Quencher (S) aus, ergibt sich aus Gleichung 25 direkt die Stern-Volmer-Gleichung:

$$\frac{S^0}{S} = 1 + k_q \times \tau^0 \times [Q], \quad \text{Gl. 26}$$

mit  $S^0/S$ : Verhältnis der prozentualen Abnahmen der Isobenzofuranabsorbanzen bei 415 nm nach 1,5 minütiger Bestrahlung in Abwesenheit und Gegenwart von Quencher Q (Flavonoid),

$k_q$ : Geschwindigkeitskonstante für die physikalische Quenchreaktion,

$\tau^0$ : Lebensdauer des Singulett-Sauerstoffs in Abwesenheit von Quencher Q (Flavonoid),

[Q]: Konzentration an zugegebenem Quencher Q (Flavonoid).

Zur Auswertung wird für jede Flavonoidkonzentration von den beiden Spektren vor und nach der Bestrahlung das auf das Volumen der bestrahlten Lösung korrigierte Spektrum ohne Isobenzofuran subtrahiert. Aus den so erhaltenen „reinen“ Isobenzofuran-Methylenblau-Spektren wird für jedes Spektrenpaar die prozentuale Abnahme der Isobenzofuranabsorbanz bei 415 nm bestimmt. Diese wird auf den Wert der Methylenblauabsorbanz bei 653 nm vor der Bestrahlung normiert. Der ebenso erhaltene Wert der prozentualen Abnahme ohne Flavonoid ( $S^0$ ), wird durch jeden dieser Werte dividiert. Auf diese Weise sind die  $S^0/S$ -Werte für jede untersuchte Flavonoid-Konzentration zugänglich. Eine Auftragung gegen die Flavonoid-Konzentration ergibt die Stern-Volmer-Gerade, aus deren Steigung durch Division durch den Wert der Singulett-Sauerstoff-Lebensdauer  $\tau^0$  in Abwesenheit von Flavonoid  $k_q$  erhalten wird. Abbildung 44 zeigt die so ermittelte Stern-Volmer-Gerade für 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxy-3-methylchromon **14n**. Der Wert für  $\tau^0$  errechnet sich wie folgt: Für  $1/(k_{phos}+k_{heat})$  werden in der Literatur Werte von 90 bis 400  $\mu\text{s}$  angegeben. Um die Vergleichbarkeit mit anderen im Arbeitskreis Martin gemachten Quenchemessungen zu gewährleisten,

wird hier mit dem in diesem Arbeitskreis etablierten Wert von  $240 \mu\text{s}$  gerechnet. Für die Geschwindigkeitskonstante der chemischen Quenchreaktion des Furans **98** mit Singulett-Sauerstoff geben Lindig und Rodgers<sup>[100]</sup> einen Wert von  $4,9 \times 10^8 \text{ l} \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  an. Mit einer Furan-Konzentration in der Küvette von  $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol} \times \text{l}^{-1}$  ergibt sich somit folgender Wert für  $\tau^0$ :

$$\frac{1}{\tau^0} = k_{\text{phos}} + k_{\text{heat}} + k_r \times [\text{Furan}] = \frac{1}{240 \mu\text{s}} + 4,9 \times 10^8 \text{ l} \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1} \times 6,0 \times 10^{-5} \text{ mol} \times \text{l}^{-1} \quad \text{Gl. 27,}$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{\tau^0} = 33567 \text{ s}^{-1} \quad \text{Gl. 28,}$$

$$\Leftrightarrow \tau^0 = 29,80 \mu\text{s} \quad \text{Gl. 29.}$$

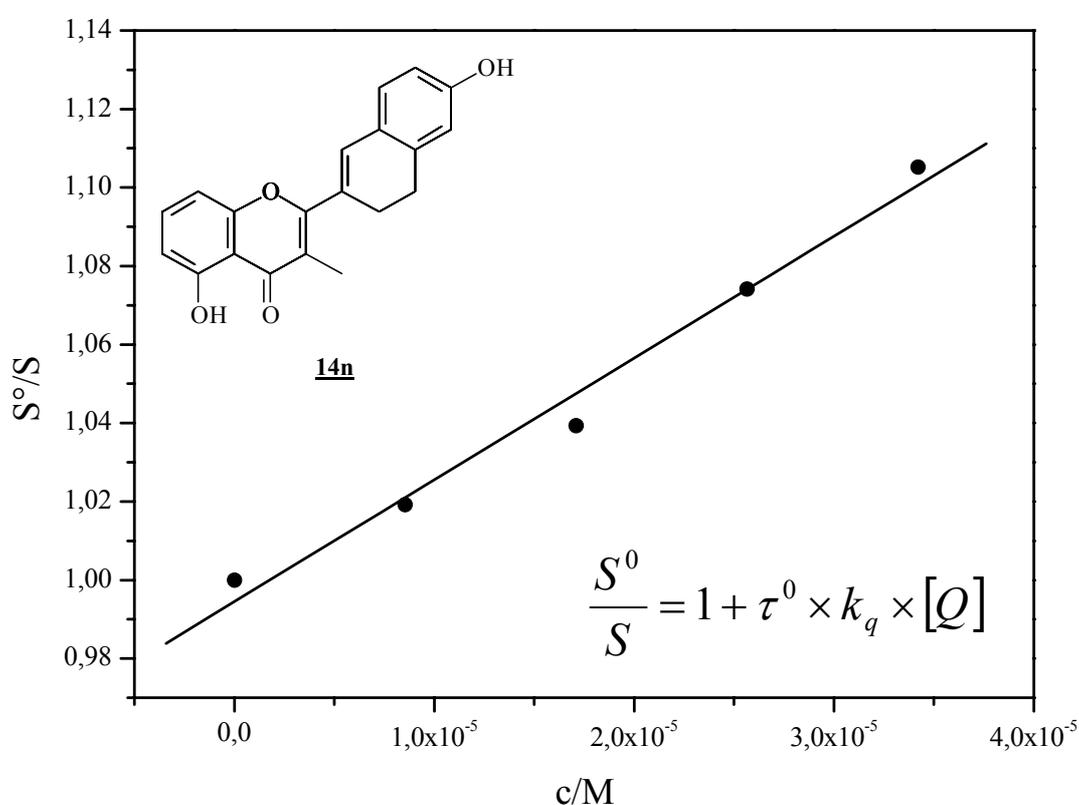


Abb. 44: Stern-Volmer-Gerade für die physikalische Quenchreaktion von Singulett-Sauerstoff  $^1\text{O}_2^*$  durch 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxy-3-methylchromon **14n**.

## 2.5.4 Statistische Betrachtungen

Aufgrund des hohen Zeitaufwandes und der Vielzahl der Verbindungen, wurde jedes Flavon nur einmal untersucht. Es wurden lediglich bei der Erprobung der Methode einige kleiner 400 nm absorbierende indigoide Farbstoffe, die schon mit der Steady-State-Methode untersucht worden sind, mit der hier angewandten Methode maximal dreimal vermessen. Dennoch lässt

sich anhand des durch lineare Regression bestimmten Ordinatenabschnitts der Stern-Volmer-Geraden eine statistische Auswertung vornehmen. Bei 34 Bestimmungen des Ordinatenabschnitts ergibt sich eine Standardabweichung von 3,1% vom Mittelwert 0,965. Der Wert 1 liegt knapp außerhalb dieser Standardabweichung. Offensichtlich liegt hier ein 4,5%iger systematischer Fehler vor, der eine Parallelverschiebung der Stern-Volmer-Geraden bewirkt. Diese Parallelverschiebung hat jedoch keinen Einfluß auf die Bestimmung von  $k_q$ .

Aufgrund der Arbeitsschritte zur Bestimmung eines  $c_{\text{Flav}}/(S^0/S)$ -Wertepaares kann folgende Fehlerabschätzung gemacht werden: Da für die Bestimmung des  $S^0$ -Wertes nur mit Absorbanzen gerechnet wird und keine Konzentrationen in die Bestimmung eingehen, muß hier der Wäge- und Verdünnungsfehler nicht berücksichtigt werden. Der abgeschätzte Fehler setzt sich also aus dem Fehler der für jeden  $S^0$ -Wert notwendigen drei Pipettiervorgänge (zweimal 0,5 ml plus einmal 2 ml)  $r_{\text{Pipette}}$ , dem Fehler bei der Bestrahlungszeit  $r_{\text{Bestrahlung}}$  und dem Messfehler des UV-Gerätes  $r_{\text{UV}}$  zusammen.  $r_{\text{Pipette}}$  wird anhand der Angaben auf den Vollpipetten zu 0,033%,  $r_{\text{Bestrahlung}}$  zu 2% und  $r_{\text{UV}}$  zu 1,0% abgeschätzt. Es ergibt sich also ein abgeschätzter Fehler für die Bestimmung des  $S^0$ -Wertes  $r_{S^0}$  von

$$r_{S^0} = r_{\text{Pipette}} + r_{\text{Bestrahlung}} + r_{\text{UV}} = 0,033\% + 2\% + 1\% = 3,033\%. \quad \text{Gl. 30}$$

Da für den S-Wert durchschnittlich 5 Pipettiervorgänge nötig sind, ist  $r_S$  mit 3,049% etwas höher anzusetzen als  $r_{S^0}$ . Der abgeschätzte Fehler für die Bestimmung eines  $S^0/S$ -Wertes beträgt also

$$r_{S^0/S} = 3,033\% + 3,049\% \approx 6,1\%. \quad \text{Gl.31}$$

Der Fehler der Flavonkonzentration  $r_{c_{\text{Flav}}}$  in der Küvette beinhaltet Wäge-, Verdünnungs und Pipettierfehler und wird zu 6% abgeschätzt. Um die Stern-Volmer-Gleichung in der hier angewendeten Form einer Gauß'schen Fehlerfortpflanzung unterziehen zu können, muß allerdings noch der Fehler für die Furan-Konzentration in der Küvette berücksichtigt werden. Er wird ebenfalls zu 6% abgeschätzt.

Für die Bestimmung des aus diesen relativen Fehlern resultierenden Maximalfehlers für  $k_q$  wird die nach  $k_q$  umgeformte Stern-Vollmer-Gleichung (Gleichung 32) im folgenden einer Gauß'schen Fehlerfortpflanzung unterzogen:

$$k_q = \frac{\left(\frac{S^0}{S} - 1\right) \times (k_{\text{phos}} + k_{\text{heat}} + k_r [\text{Furan}])}{[Q]}. \quad \text{Gl. 32}$$

Nach Gauß gilt für den absoluten Maximalfehler das vollständige Differential (Gl. 33):

$$\Delta k_q = \left| \frac{\partial k_q}{\partial [Q]} \right| \times \Delta [Q] + \left| \frac{\partial k_q}{\partial [Furan]} \right| \times \Delta [Furan] + \left| \frac{\partial k_q}{\partial \left( \frac{S^0}{S} \right)} \right| \times \Delta \left( \frac{S^0}{S} \right). \quad \text{Gl. 33}$$

Es gilt:

$$\frac{\partial k_q}{\partial [Q]} = - \frac{\left( \frac{S^0}{S} - 1 \right) \times (k_{phos} + k_{heat} + k_r \times [Furan])}{[Q]^2}, \quad \text{Gl. 34}$$

$$\frac{\partial k_q}{\partial [Furan]} = \frac{\left( \frac{S^0}{S} - 1 \right) \times k_r}{[Q]} \quad \text{Gl. 35}$$

$$\text{und } \frac{\partial k_q}{\partial \left( \frac{S^0}{S} \right)} = \frac{k_{phos} + k_{heat} + k_r \times [Furan]}{[Q]}. \quad \text{Gl. 36}$$

Durch Einsetzen der Gleichungen 34-36 in Gleichung 33 und Teilung durch Gleichung 32 ergibt sich für den relativen Maximalfehler  $\Delta k_q/k_q$ :

$$\frac{\Delta k_q}{k_q} = \frac{\Delta [Q]}{[Q]} + \Delta [Furan] \times k_r \times \tau^0 + \frac{\Delta \left( \frac{S^0}{S} \right)}{\frac{S^0}{S} - 1}, \quad \text{Gl. 37}$$

$$\text{mit } \tau^0 = \frac{1}{k_{phos} + k_{heat} + k_r \times [Furan]}. \quad \text{Gl. 38}$$

Mit  $\Delta [Q]/[Q] = 0,06$  (s. o.),  $\Delta [Furan] = 3,6 \times 10^{-6} \text{ mol} \times \text{l}^{-1}$  bei einer Furankonzentration von  $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol} \times \text{l}^{-1}$ ,  $k_r = 4,9 \times 10^8 \text{ l} \times \text{mol}^{-1} \times \text{s}^{-1}$ ,  $\tau^0 = 29,80 \text{ } \mu\text{s}$  und  $\Delta(S^0/S)/((S^0/S)-1) = 0,1035$  (Zur Berechnung dieses Wertes wurde ein  $S^0/S$ -Wert von 1,3 eingesetzt, da bei allen durchgeführten Quenchemessungen die  $S^0/S$ -Werte in der Regel in der Nähe von 1,3 liegen.) ergibt sich ein relativer Maximalfehler für die Bestimmung von  $k_q$  aus einer Einzelmessung von rund 38%.

Die aus der linearen Regression für die Stern-Volmer-Geraden resultierenden Fehler  $\Delta k_{qrel}$  liegen alle unter diesem Wert. Den größten relativen Fehler bei der Bestimmung von  $k_q$  zeigt **79m** mit 35%. Hier ist allerdings der gemessene  $k_q$ -Wert ( $2,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$ ) deutlich geringer als bei den übrigen untersuchten Flavonoiden. Dieser Wert muß somit als Untergrenze für die Leistungsfähigkeit der Methode angesehen werden.

## 2.5.5 Angeregte Zustände von Flavonoiden

Für die Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff sind die Triplett-Zustände der Flavonoide verantwortlich, daher soll in diesem Kapitel vor der Präsentation der Ergebnisse ein Überblick über die Literatur zu Triplett-Zuständen von Flavonoiden gegeben werden. Folgende Arbeitskreise haben sich mit Triplett-Zuständen von Flavonoiden beschäftigt:

Tokumura et al.<sup>[101]</sup> regten 3-Hydroxyflavon mit einem 134 mJ XeCl-Laserpuls an und konnten zeitaufgelöst nach maximal 19,6  $\mu\text{s}$  Übergangsabsorptionsspektren aufnehmen mit einem Absorptionsmaximum bei 400 nm, das sich in Gegenwart von molekularem Sauerstoff im Triplett-Grundzustand verstärkt abbaut. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich bei dieser sauerstoffsensitiven Spezies um das Flavon im  $T_1$ -Zustand handelt, welches bei 400 nm absorbiert ( $T_1 \rightarrow T_n$ -Übergang). Ähnliche Untersuchungen machten Avila und Previtali<sup>[102]</sup> an Flavon.

Außerdem gibt Tokumura für die zwei-Stufen-laserinduzierte Tautomerisierung von 2',3',4',5',6'-Pentamethyl-3-hydroxyflavon ein Energie-Niveau-Diagramm an, in dem der  $T_1$ -Zustand  $20000\text{ cm}^{-1}$  über dem Singulett-Grundzustand liegt.<sup>[103]</sup>

Dawes und Wallace<sup>[104]</sup> konnten zeigen, daß die Methanol-Komplexe von 3-Hydroxyflavon nach Anregung im Düsenstrahl in den  $S_1$ -Zustand aufgrund der höheren Acidität der Hydroxyfunktion im angeregten Zustand beschleunigt tautomerisieren.

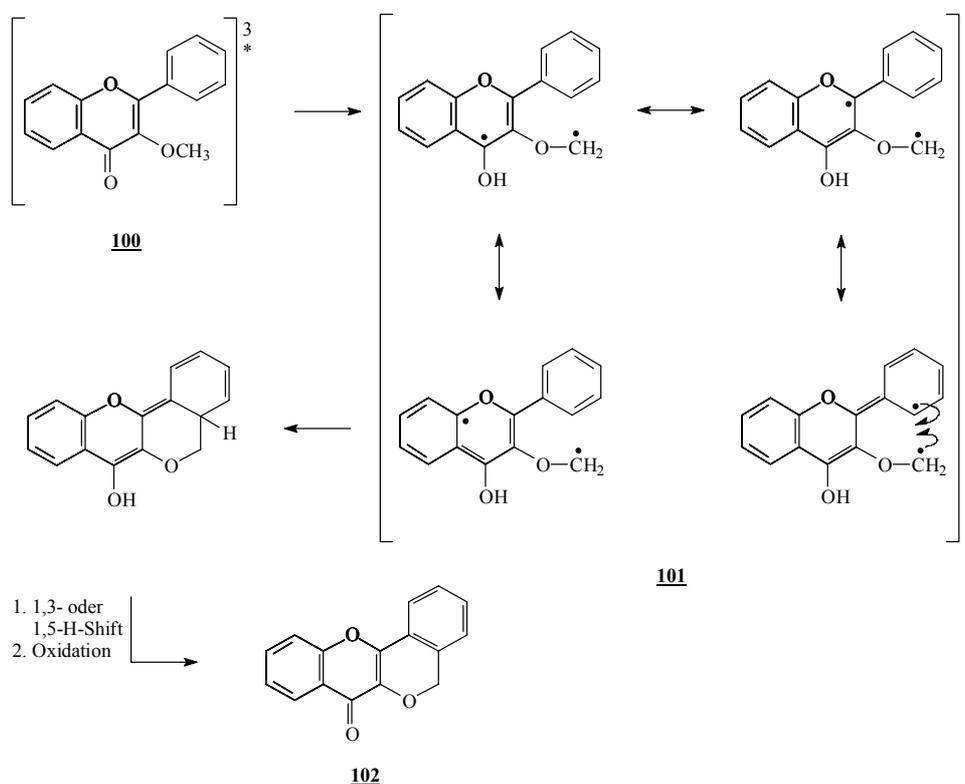


Abb. 45: Reaktionsschema der Reaktion von durch Laserblitzphotolyse in den Triplett-Zustand angeregtem 3-Methoxyflavon **100**.

3-Methoxyflavon **100** hingegen konnte durch Laserblitzphotolyse bei 256 oder 355 nm in den Triplett-Zustand angeregt werden, aus welchem durch Tautomerisierung eines Wasserstoff-Atoms von der Methylgruppe zum Carbonyl-Sauerstoff ein mesomeristabilisiertes 1,4-Diradikal (**101**) im Triplett-Zustand entsteht. Die Anregung erfolgt hierbei zunächst in den  $S_1$ -Zustand, woraus durch Intersystem Crossing (ISC) ein Übergang in den  $T_1$ -Zustand erfolgt. Aus diesem  $T_1$ -Niveau erfolgt nun die Reaktion in den Triplett-Zustand des mesomeristabilisierten Triplett-Tautomers und als Folge davon die Zyklisierung und Weiterreaktion zum re-aromatisierten Produkt **102** (Abbildung 45).<sup>[105]</sup>

Die bereits erwähnte photochemische Dimerisierung von Flavon **15** zu 2,2'-Biflavanon **103** erfolgt nach Kawata et al. in Isopropanol über den Triplett-Zustand, aus dem heraus durch Wasserstoffübertragung vom Lösungsmittel ein mesomeristabilisiertes Ketylradikal entsteht, welches dimerisiert und anschließend zum Biflavanon **103** tautomerisiert (Abbildung 46). Der Triplett-Zustand wurde dabei durch CIDEP-(Chemisch Induzierte Elektronen Polarisation)-Experimente nachgewiesen.<sup>[89]</sup>

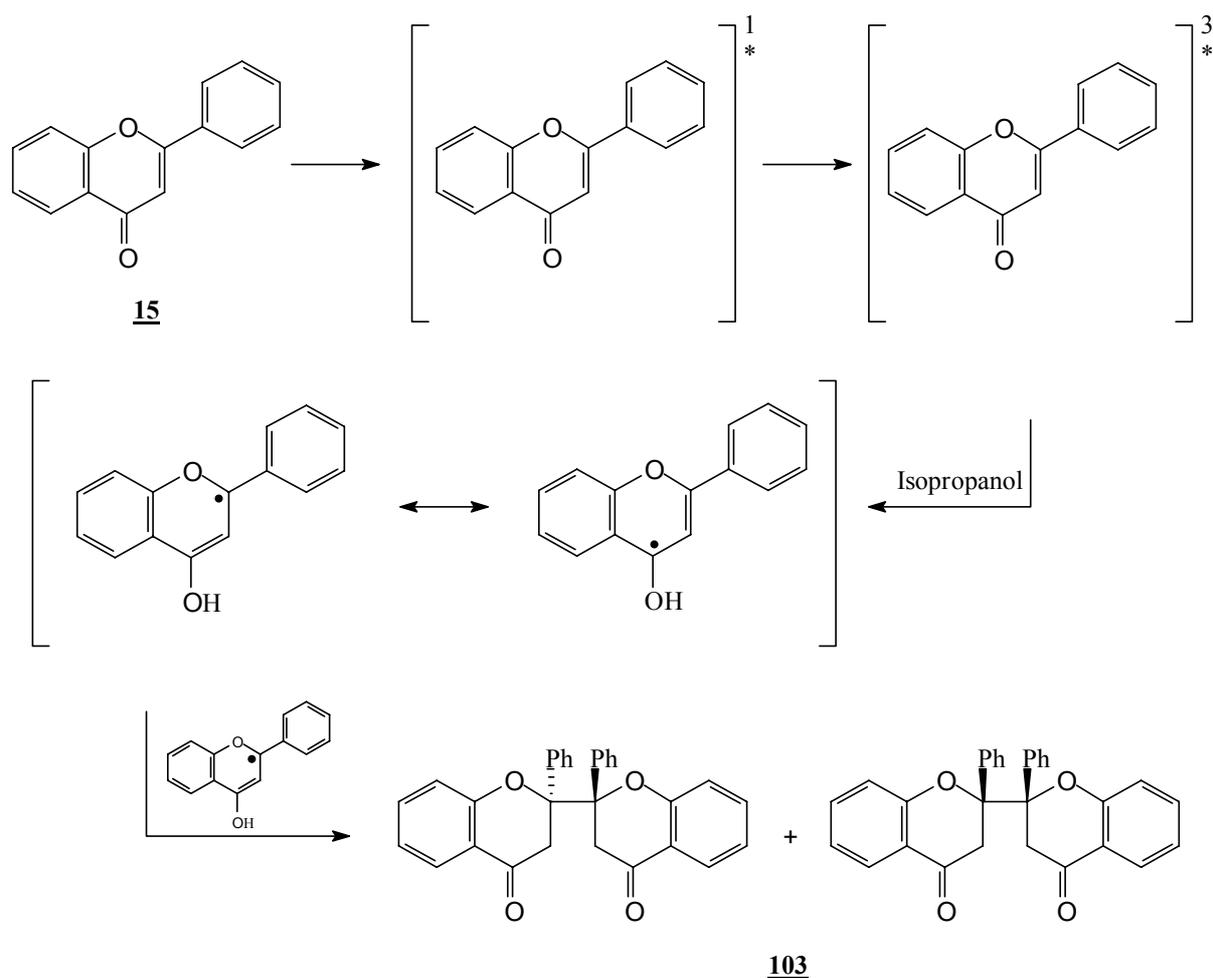


Abb. 46: Mechanismus der photochemischen Dimerisierung von Flavon **15** zu 2,2'-Biflavanon **103**.

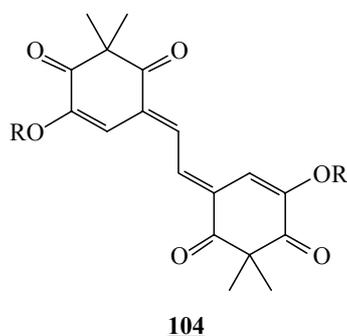
## 2.5.6 Ergebnisse

In den folgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse aller untersuchten Verbindungen präsentiert. Der besseren Übersichtlichkeit wegen werden die Verbindungen wie schon bei der Bestimmung der Photostabilität nach der Art ihres Substituenten in 2-Position in Gruppen zusammengefasst. Vorangehend werden die vermessenen indigoide Farbstoffe aufgeführt, an denen die hier angewendete Methode mit der Steady-State-Methode verglichen wird.

Alle gemessenen UV-Vis-Spektren wurden mit Hilfe des Programms Origin 6.0 der Firma Microcal ausgewertet. Die absoluten und relativen Fehler  $\Delta k_q$  und  $\Delta k_{qrel}$  resultieren aus den Fehlern für die Steigungen der Regressionsgeraden in den Stern-Volmer-Auftragungen der einzelnen Farbstoffe.

### 2.5.6.1 Indigoide Farbstoffe

Zur Verifizierung der Methode wurden 4 indigoide Farbstoffe des Typs **104** untersucht. Zwei dieser Farbstoffe sind bereits mit der Steady-State-Methode vermessen worden,<sup>[98]</sup> die anderen haben aufgrund zu geringer Quencheffizienz keinen Effekt mit der Steady-State-Methode gezeigt. Tabelle 16 gibt die ermittelten  $k_q$ -Werte und die Achsenabschnitte der Stern-Volmer-Geraden beider Methoden wieder.



R	$\lambda_{max}$ /cm <sup>-1</sup>	r	Isobenzofuran-Methode				Steady-State-Methode				
			AA	$k_q$ /10 <sup>8</sup> M <sup>-1</sup> ×s <sup>-1</sup>	$\Delta k_{qrel}$ /%	log $k_q$	AA	$k_q$ /10 <sup>7</sup> M <sup>-1</sup> ×s <sup>-1</sup>	$\Delta k_{qrel}$ /%	log $k_q$	
<b>104a</b>	H	22779	0,97	0,98	13,96	14,5	9,1	1,07	28,3	3,1	8,5
<b>104b</b>	Me	23202	0,991	0,99	2,77	9,5	8,4	1,05	1,00	4,8	7,0
<b>104c</b>	Benzoyl	25641	0,96	0,99	0,98	18,7	8,0	-	-	-	-
<b>104d</b>	Acetyl	25840	0,97	1,00	0,86	16,5	7,9	-	-	-	-

Tab 16: Gegenüberstellung der Bestimmungsmethoden der Geschwindigkeitskonstanten  $k_q$  der physikalischen Quenchreaktion von Singulett-Sauerstoff mit einigen indigoide Farbstoffen. AA = Y-Achsenabschnitt.

In Abbildung 47 sind die Werte der Verbindungen **104a-d**, die mit der Isobenzofuran-Methode ermittelt wurden miteinbezogen worden. Die Abweichung des Wertes von **104b** von der Steady-State-Methode ist mit  $1,4 \log k_q$ -Einheiten beinahe doppelt so groß wie die von **104a** mit  $0,6 \log k_q$ -Einheiten. Beide Werte liegen jedoch immer noch im Bereich der Arrhenius-Geraden und bestätigen somit die Theorie. Die Isobenzofuran-Methode scheint also sinnvolle Werte zu liefern. Der relative Fehler  $\Delta k_{qrel}$  ist zwar deutlich größer als bei der Steady-State-Methode, dafür ist die Abweichung des Ordinatenabschnitts vom Wert 1 deutlich geringer als bei der Steady-State-Methode. Offensichtlich ist der systematische Messfehler bei der Isobenzofuran-Methode wesentlich kleiner.

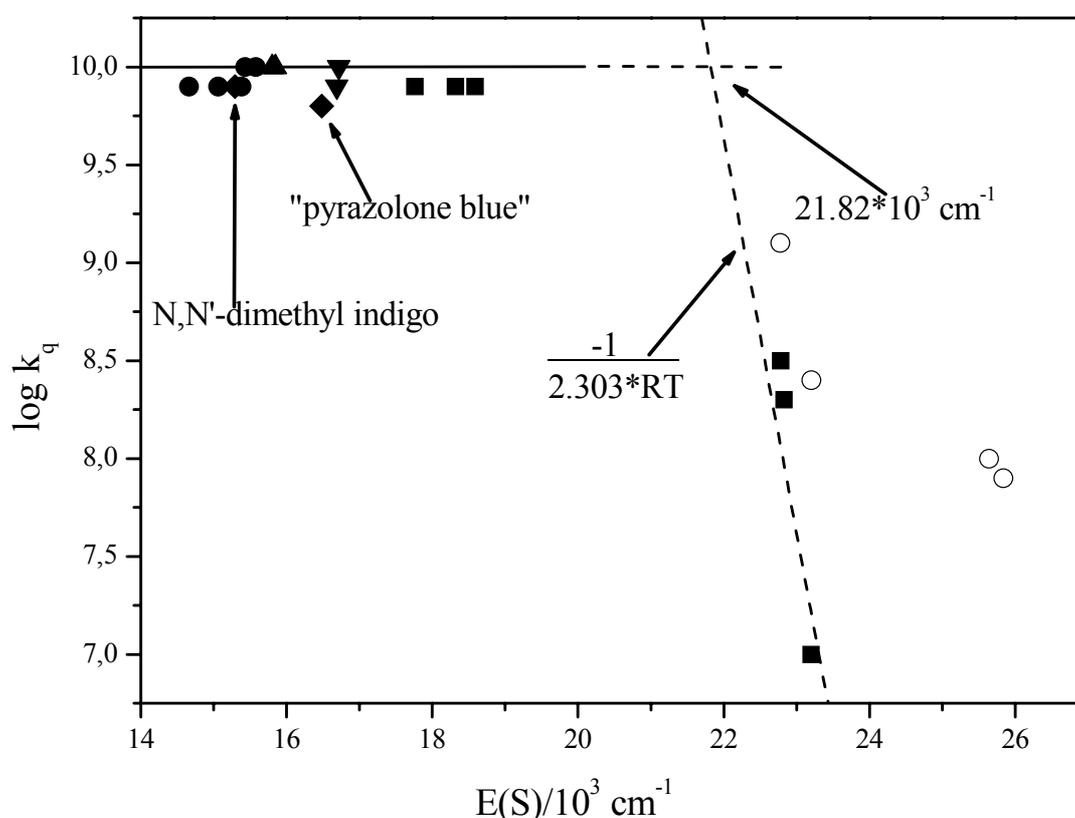


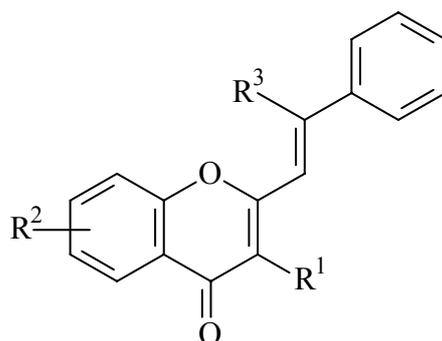
Abb. 47: Auftragung der  $\log k_q$ -Werte der Desaktivierung von Singulett-Sauerstoff durch verschiedene indigoide Farbstoffe als Funktion ihrer längstwelligsten Absorptionsbande (Singulett-Energie  $E(S)$ ) in  $\text{cm}^{-1}$ . Hinzugefügt wurden die  $\log k_q$ -Werte der Verbindungen **104a-d**, die mit der Isobenzofuran-Methode bestimmt worden sind (O).

Dennoch passen die Werte der beiden Indigoiden **104c** und **104d** nicht ins Bild. Ihre Abweichung von der Arrhenius-Geraden liegt nicht mehr im Bereich des Messfehlers. Es muß somit eine andere Erklärung gefunden werden. Vergleicht man die Strukturen der Verbindungen **104**, so stellt man fest, daß sie die einzigen Indigoiden sind, die eine zusätzliche Carbonyl-Gruppe in der Donor-Funktion R enthalten. Unter Umständen ist diese Struktur für ein gegen-

über der Erwartung deutlich schnellere Quenchreaktion verantwortlich.

### 2.5.6.2 Styryl- und $\beta$ -Phenylstyrylchromone

Tabelle 17 gibt die Ergebnisse der Quenchemessungen der Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromone wieder. Es ist zu erkennen, daß die meisten Verbindungen einen  $k_q$ -Wert von deutlich unter  $10^8 \text{ M}^{-1}\times\text{s}^{-1}$  besitzen. Herausstechendste Ausnahmen sind die Verbindungen **14b** und **14c**. Ihre Quenchkonstanten liegen mit  $0,76\times 10^8 \text{ M}^{-1}\times\text{s}^{-1}$  und  $1,22\times 10^8 \text{ M}^{-1}\times\text{s}^{-1}$  über dem Durchschnitt aller Verbindungen von  $0,48\times 10^8 \text{ M}^{-1}\times\text{s}^{-1}$ .



Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	AA	R	$k_q \pm \Delta k_{qrel}$ / $10^8 \text{ M}^{-1}\times\text{s}^{-1}$	$\Delta k_{qrel}$ /%	Anzahl OH- Gruppen
<b>79a</b>	H	5-OMe	H	1,00	0,98	$0,42 \pm 0,04$	10	0
<b>79b</b>	H	5-OBz	Ph	1,03	0,90	$0,35 \pm 0,12$	34	0
<b>79c*</b>	H	5-OMe	Ph	0,99	0,97	$0,24 \pm 0,03$	13	0
<b>79d</b>	H	6-OBz	Ph	1,00	0,991	$0,34 \pm 0,03$	9	0
<b>79e</b>	H	H	Ph	1,00	0,94	$0,44 \pm 0,08$	18	0
<b>79f</b>	Me	5-OMe	Ph	0,99	0,8	$0,28 \pm 0,09$	32	0
<b>79g</b>	Me	H	Ph	1,00	0,98	$0,21 \pm 0,03$	14	0
<b>14a</b>	H	5-OH	H	0,99	0,97	$0,14 \pm 0,02$	14	1
<b>14b</b>	H	5-OH	Ph	1,00	0,997	$0,76 \pm 0,04$	5	1
<b>14c</b>	H	6-OH	Ph	1,00	0,98	$1,22 \pm 0,14$	11	1
<b>14d</b>	Me	5-OH	Ph	1,00	0,96	$0,023 \pm 0,004$	17	1

Tab. 17: Daten der linearen Regressionen der Stern-Volmer-Auftragungen der Singulett-Sauerstoff-Quenchreaktion der Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromone. Bei nicht stimmiger Elementaranalyse sind die entsprechenden Verbindungen mit \* gekennzeichnet.

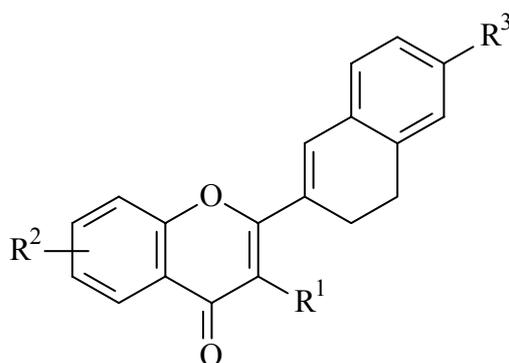
Da **14c** die einzige Verbindung mit freier 6-Hydroxygruppe ist, scheint dies die Ursache für das im Vergleich deutlich bessere Quenchverhalten zu sein. Da diese Hydroxygruppe keine

intramolekulare Wasserstoff-Brücke mit dem Carbonyl-Sauerstoff bilden kann, kann sie oder die Carbonylgruppe offensichtlich stärker zum Desaktivierungsmechanismus von Singulett-Sauerstoff beitragen. Auch scheint der zusätzliche Phenylring die Singulett-Sauerstoff-Desaktivierung deutlich zu verbessern. Das ist am Vergleich der Verbindungen **14a** und **14b** ersichtlich. Eine Methylgruppe in 3-Position senkt aber offensichtlich die Geschwindigkeit der Desaktivierungsreaktion um 2 Zehnerpotenzen. Diese Effekte sind leider gerade gegenläufig zu denen, die bei der Untersuchung der Photostabilität beobachtet worden sind. Hier wirkt eine 3-Methylgruppe stabilitätsfördernd bei den Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromonen, ebenso eine 5-Hydroxygruppe, während eine 6-Hydroxygruppe die Photostabilität nicht erhöht. Eine Beziehung ähnlich den indigoiden Farbstoffen, bei denen das Quenchverhalten von der Lage der längstwelligsten Absorptionsbande abhängt, ist hier nicht gegeben.

### 2.5.6.3 Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent

Tabelle 18 gibt die Daten der Stern-Volmer-Auftragungen der Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent wieder. Leider war es nicht möglich, die Verbindungen **79p**, **79t**, **14k** und **14m** zu untersuchen, da sie entweder keinen messbaren Quencheffekt gezeigt haben (**79p** und **79t**) oder bei längerem Stehenlassen der chloroformischen Stammlösung diese eine Verfärbung zeigte und sich mit der Zeit ein rötlich-brauner Niederschlag bildete (**14k** und **14m**). Aufgrund der leichten Acidität des Lösungsmittels wird vermutet, daß es sich um die protonierte Form des Flavons handelt, deren Bildung aber offensichtlich reversibel ist, da sich sowohl Massenspektrum als auch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht von dem des entsprechenden Flavons unterscheiden und die Lösung des rot-braunen Niederschlags nach dessen Isolation wieder das ursprüngliche UV-Vis-Spektrums liefert.

Die  $k_q$ -Werte der 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))chromone liegen in derselben Größenordnung wie die der Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyrylchromone. Die Vermutung, daß eine 6-Hydroxygruppe eine deutlich Verbesserung des Quenchverhaltens bewirkt, bestätigt sich hier leider nicht. Die Quenchkonstante von 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-6-hydroxychromon **14g** liegt in derselben Größenordnung wie die der Verbindungen ohne freie Hydroxygruppen. Unter diesen bildet allerdings 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-methoxy-3-methylchromon **79i** eine Ausnahme. Trotz einer 3-Methylgruppe und maskierter 5-Hydroxygruppe ist seine Quenchkonstante  $k_q$  mit  $0,91 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  deutlich größer als die der übrigen Verbindungen **79**.



Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	AA	R	k <sub>q</sub> ± Δk <sub>qrel</sub> /10 <sup>8</sup> M <sup>-1</sup> × s <sup>-1</sup>	Δk <sub>qrel</sub> /%	Anzahl OH- Gruppen
<b><u>79h</u></b>	H	5-OMe	H	1,00	0,93	0,19 ± 0,05	25	0
<b><u>79j</u></b>	H	6-OBz	H	1,00	0,9990	0,42 ± 0,01	2	0
<b><u>79k</u></b>	H	H	H	1,00	0,96	0,34 ± 0,05	15	0
<b><u>79l</u></b>	Me	5-OMe	H	0,99	0,990	0,91 ± 0,09	10	0
<b><u>79m</u></b>	Me	H	H	1,00	0,8	0,020 ± 0,007	35	0
<b><u>79n</u></b>	H	5-OMe	OMe	1,00	0,97	0,44 ± 0,05	11	0
<b><u>79p</u></b>	H	6-OBz	OMe			n. b. <sup>1</sup>		0
<b><u>79r</u></b>	H	H	OMe	1,00	0,91	0,055 ± 0,017	31	0
<b><u>79s</u></b>	Me	5-OMe	OMe	0,98	0,95	0,41 ± 0,08	20	0
<b><u>79t</u></b>	Me	H	OMe			n. b. <sup>1</sup>		0
<b><u>14e</u></b>	H	5-OH	H	0,98	0,94	0,99 ± 0,20	20	1
<b><u>14g</u></b>	H	6-OH	H	0,97	0,92	0,56 ± 0,13	23	1
<b><u>14h</u></b>	Me	5-OH	H	1,00	0,997	0,35 ± 0,02	6	1
<b><u>14i</u></b>	H	5-OH	OH	0,99	0,97	1,15 ± 0,15	13	2
<b><u>14k</u></b>	H	6-OH	OH			n. b. <sup>2</sup>		2
<b><u>14m</u></b>	H	H	OH			n. b. <sup>2</sup>		1
<b><u>14n</u></b>	Me	5-OH	OH	1,00	0,99	0,96 ± 0,08	8	2
<b><u>14o</u></b>	Me	H	OH	1,00	0,97	1,39 ± 0,23	17	1

Tab. 18: Daten der linearen Regressionen der Stern-Volmer-Auftragungen der Singulett-Sauerstoff-Quenchreaktion der Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent. <sup>1</sup> Die Verbindung zeigt keinen messbaren Quencheffekt. <sup>2</sup> Die chloroformische Stammlösung zeigt nach längerem Stehenlassen eine Rotfärbung und die Bildung eines rot-braunen Niederschlages.

Dennoch lässt sich deutlich ein Trend erkennen, der auf eine Korrelation der Quenchkonstanten  $k_q$  mit der Anzahl der Hydroxygruppen hindeutet. Bildet man den durchschnittlichen  $k_q$ -Wert über jeweils alle Verbindungen mit null, einer und zwei Hydroxygruppen und trägt diese

Werte gegen die Anzahl der Hydroxygruppen auf, ergibt sich ein linearer Zusammenhang. Er ist in Abbildung 48 dargestellt. Ebenfalls ein solcher Zusammenhang ist auch schon für die Dreiergruppen **79k**, **14e** und **14i** und **79m**, **14h** und **14n** erkennbar. Eine Ausnahme bildet allerdings der Vergleich der Flavone **14n** und **14o**. Hier ist die Verbindung mit 2 Hydroxygruppen (**14n**) weniger effizient als die mit nur einer Hydroxygruppe (**14o**).

Anhand der Regressionsgeraden über die durchschnittlichen  $k_q$ -Werte läßt sich ein Inkrement von durchschnittlich  $0,375 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  pro hinzugefügter Hydroxygruppe bestimmen (Steigung der Regressionsgerade). Der Achsenabschnitt dieser Gerade gibt einen  $k_q$ -Wert an, der dem Beitrag des reinen Flavongerüsts entspricht. Er liegt mit  $0,382 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  in derselben Höhe.

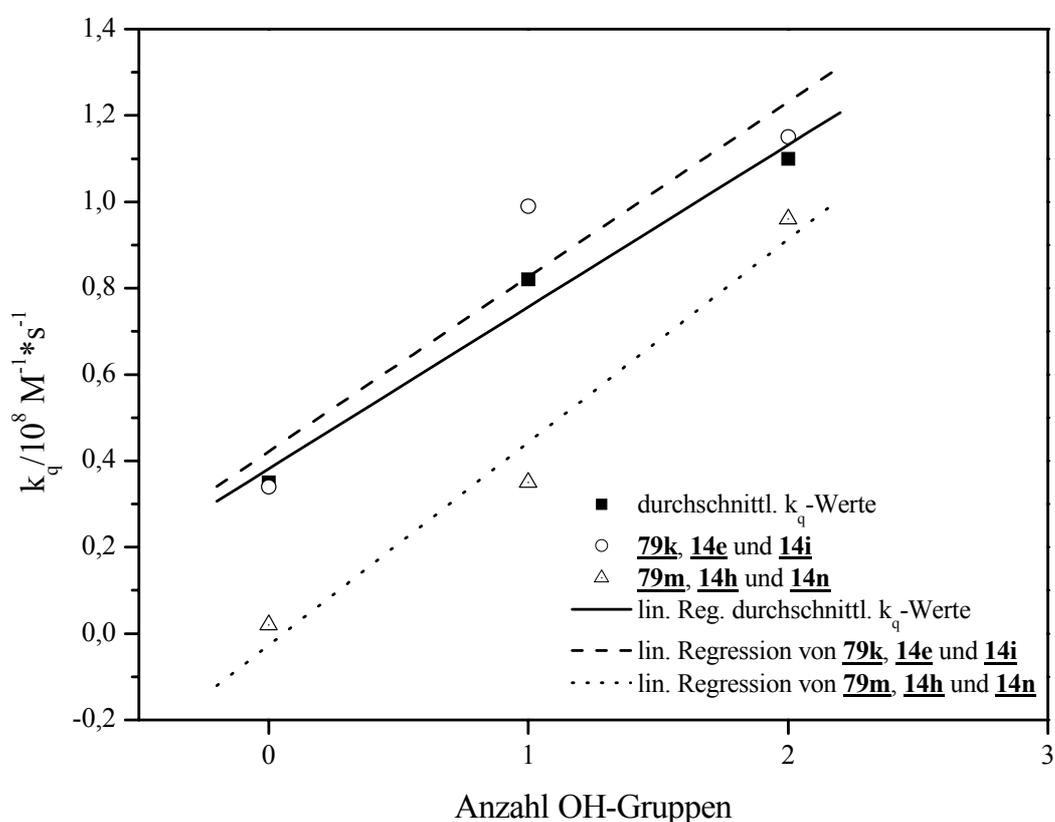
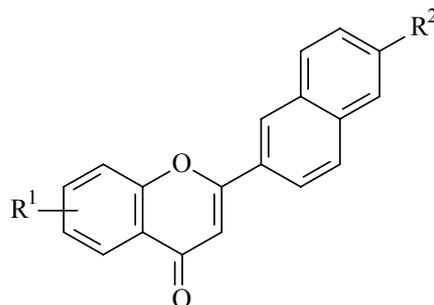


Abb. 48: Auftragung der Abhängigkeit der  $k_q$ -Werte gegen die Anzahl der Hydroxygruppen im Flavon.

#### 2.5.6.4 Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent

Unter den Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent hat sich wiederum das Flavon mit 6-Hydroxysubstituent (**14l**) als dasjenige mit der höchsten Quencheffizienz erwiesen. Es ist sogar die Verbindung mit der höchsten Quencheffizienz aller untersuchten Flavone. Sein

Wert ( $k_q = 5,21 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$ ) übersteigt sogar den von Tournaire et al.<sup>[41]</sup> gemessenen Wert für die Summe aus physikalischer und chemischer Quenchkonstante des Quercetins **34** von  $2,4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  um den Faktor 220. Bis auf den Wert von Verbindung **14f** bestätigt sich auch hier, daß die Geschwindigkeit der physikalischen Quenchreaktion mit der Anzahl der freien Hydroxygruppen einhergeht. Leider konnten auch unter den Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent zwei Flavone nicht untersucht werden, da sie in chloroformischer Lösung eine Verfärbung mit Bildung eines rotbraunen Niederschlages zeigten (**79o** und **79q**, siehe Tabelle 19).

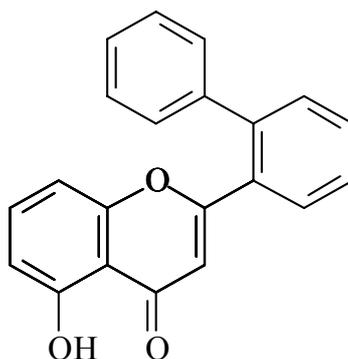


Flavon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	AA	R	$k_q \pm \Delta k_{qrel}$ / $10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	$\Delta k_{qrel} / \%$	Anzahl OH-Gruppen
<b>79i</b>	5-OMe	H	0,99	0,92	$0,54 \pm 0,12$	22	0
<b>79o</b>	5-OMe	OMe			n. b. <sup>1</sup>		0
<b>79q</b>	6-OBz	OMe			n. b. <sup>1</sup>		0
<b>14f*</b>	5-OH	H	1,00	0,97	$0,14 \pm 0,02$	14	1
<b>14j*</b>	5-OH	OH	1,03	0,97	$0,85 \pm 0,11$	13	2
<b>14l</b>	6-OH	OH	1,03	0,96	$5,21 \pm 1,02$	20	2

Tab. 19: Daten der linearen Regressionen der Stern-Volmer-Auftragungen der Singulett-Sauerstoff-Quenchreaktion der Verbindungen mit 2-(2'-Naphthyl)-Substituent. <sup>1</sup> Die chloroformische Stammlösung zeigt nach längerem Stehenlassen unter eine Rotfärbung und die Bildung eines rot-braunen Niederschlages. Bei nicht stimmiger Elementaranalyse sind die entsprechenden Verbindungen mit \* gekennzeichnet.

### 2.5.6.5 5-Hydroxy-2'-phenylflavon **14p**

Der Vollständigkeit halber sei hier noch der  $k_q$ -Wert für Hydroxy-2'-phenylflavon **14p** erwähnt. Er ist für eine Verbindung mit einer Hydroxygruppe in der erwarteten Größenordnung (siehe Tabelle 20).



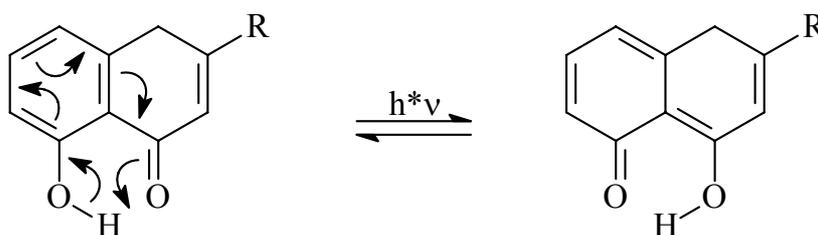
Flavon	AA	R	$k_q \pm \Delta k_{qrel}$ / $10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	$\Delta k_{qrel} / \%$	Anzahl OH-Gruppen
<b>14p*</b>	1,00	0,993	$0,33 \pm 0,03$	9	1

Tab. 20: Daten der linearen Regressionen der Stern-Volmer-Auftragungen der Singulett-Sauerstoff-Quenchreaktion von Verbindung **14p**. Bei nicht stimmiger Elementaranalyse sind die entsprechenden Verbindungen mit \* gekennzeichnet.

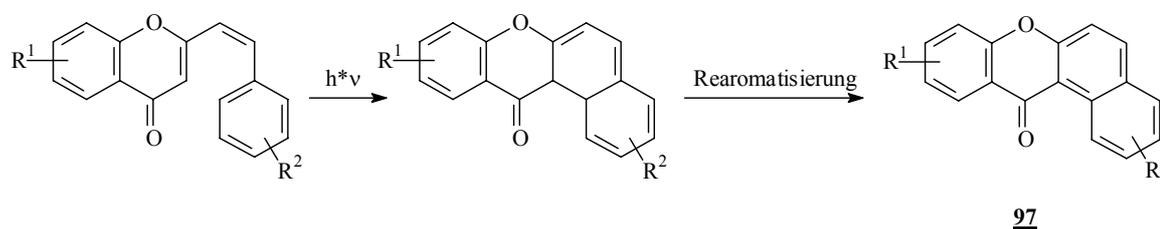
## 2.6 Schlussfolgerungen

Anhand der gefundenen Ergebnisse zu den Messungen der Photostabilität und des Singulett-Sauerstoff-Quenchverhaltens können folgende Schlussfolgerungen gemacht werden:

- Bei den Verbindungen mit Styryl- und  $\beta$ -Phenylstyryl-Substituenten verstärken eine 5-Hydroxy- und eine 3-Methylgruppe die Photostabilität deutlich. Es ist wahrscheinlich, daß die 5-Hydroxygruppe dabei die Lichtenergie über folgendes Tautomerengleichgewicht abbaut:



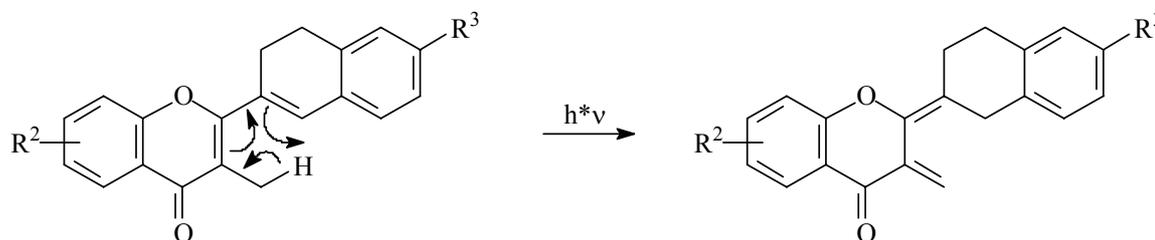
Die 3-Methylgruppe erschwert die elektrozyklische Abbaureaktion, in der nach Yokoe et al.<sup>[72]</sup> 2-Styrylchromone photochemisch zu den entsprechenden 12*H*-benzo[a]xanthen-12-onen **97** zyklisiert werden.



Durch Reproduktion des Versuches von Yokoe et al. an 2-Styrylchromon **14** konnte das entsprechende 12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-on **97a** sowohl <sup>1</sup>H-NMR- als auch massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Durch die Einführung eines β-Phenylsubstituenten kann die photochemische *E/Z*-Isomerisierung der α/β-Doppelbindung maskiert werden.

Das Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten dieser Verbindungen wird durch eine 6-Hydroxygruppe deutlich verbessert. Da diese Hydroxygruppe keine intramolekulare Wasserstoff-Brücke mit dem Carbonyl-Sauerstoff bilden kann, kann sie oder die Carbonylgruppe offensichtlich stärker zum Desaktivierungsmechanismus von Singulett-Sauerstoff beitragen.

- Bei den Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent wurde in Bezug auf die 5-Hydroxygruppe derselbe Sachverhalt gefunden. Sie wirkt hier ebenfalls positiv auf die Photostabilität. Eine 3-Methylgruppe bringt jedoch keinen Gewinn an Photostabilität, da aufgrund der Überbrückung durch die Ethylen-Brücke ja ohnehin keine *E/Z*-Isomerisierung mehr möglich ist, was eine Voraussetzung für die elektrozyklische Abbaureaktion ist. Die 3-Methylgruppe wirkt im Gegenteil sogar eher stabilitätsmindernd, was darauf hindeutet, daß hier andere Abbaumechanismen hervortreten. Möglich wäre zum Beispiel eine 1,5-sigmatrope H-Verschiebung von der 3-Methylgruppe zur 1'-Position im Dihydronaphthylrest.



Insgesamt sind die Stabilitäten der Dihydronaphthyl-Verbindungen deutlich größer als die der Gruppe mit β-Phenylstyrylsubstituent.

Das Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten dieser Verbindungen korreliert mit der Anzahl der Hydroxygruppen (Abbildung 49). Dabei ergibt sich ein rechnerisches Inkrement von ca.  $0,375 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  pro zusätzlicher Hydroxygruppe.

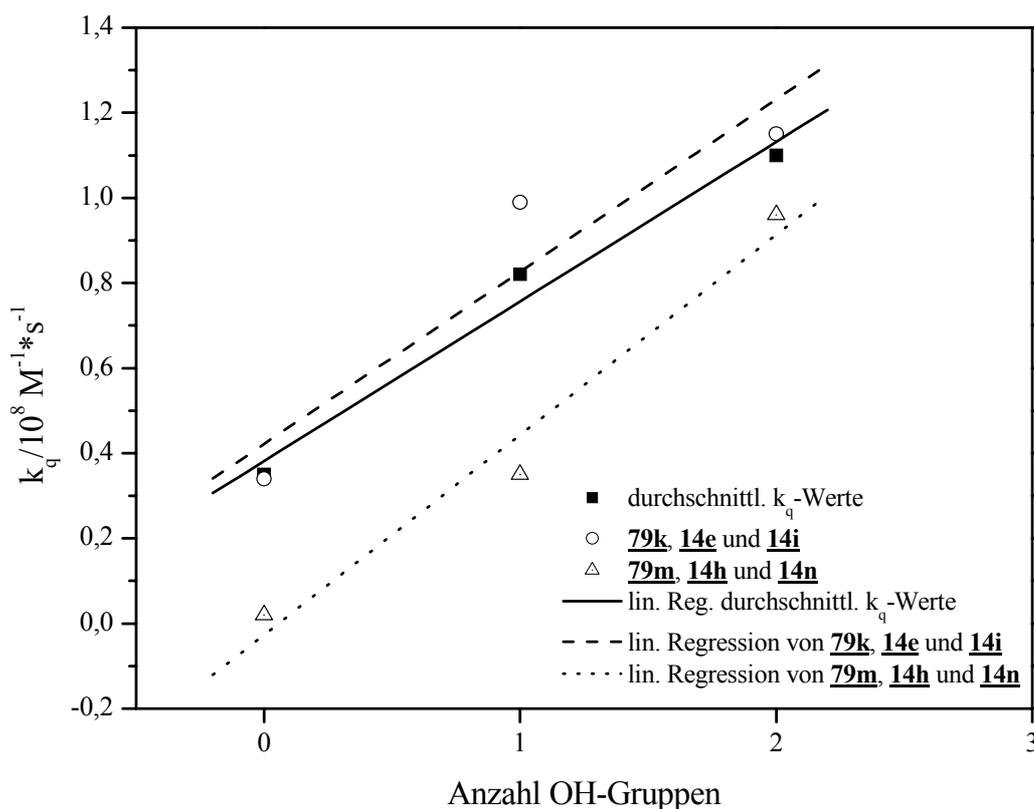
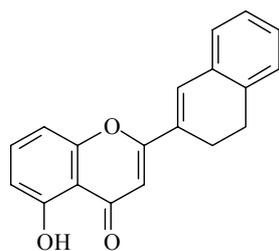
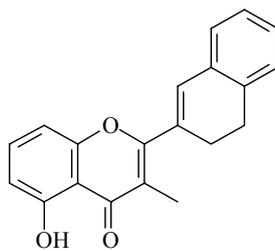
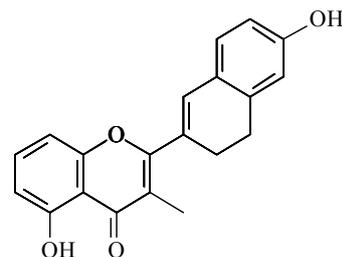


Abb. 49: Auftragung der Abhängigkeit der  $k_q$ -Werte gegen die Anzahl der Hydroxygruppen im Flavon.

- Bei den Verbindungen mit Naphthylrest können folgende Aussagen gemacht werden: Einen  $\text{OCH}_3$ -Gruppe in 6'-Position wirkt stabilisierend bei den Verbindungen **79i/79o**. Eine 6'-OH-Gruppe hat jedoch einen leicht destabilisierenden Effekt (**14f/14j**). Auch hier wirkt eine 5-Hydroxygruppe aufgrund des Tautomerisierungsmechanismus stabilitätserhöhend. Die Verbindung **14l** in dieser Gruppe besitzt das von allen untersuchten Verbindungen stärkste Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten. Ihr  $k_q$ -Wert liegt mit  $5,21 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  sogar 220fach über dem Wert für chemisches und physikalisches Quenchverhalten des als unter den natürlichen Flavonoiden als guter Quencher geltenden Quercetins **34**.<sup>[41]</sup> Offenbar ist **14l** aufgrund seiner Geometrie besonders gut in der Lage, die für den Mechanismus des Singulett-Sauerstoff-Quenchens von Flavonoiden postulierten Charge-Transfer-Komplexe zu bilden.

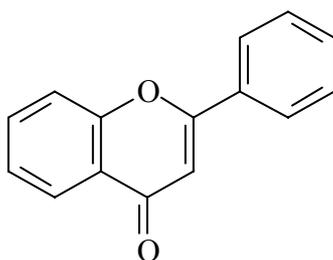
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die hier synthetisierten vinylog verlängerten Flavonoide, sich potentiell als sekundäre und primäre Lichtschutzmittel für den UVA-Bereich eignen, da sie mit den entsprechenden Substituenten sowohl eine hohe Photostabilität als auch die Fähigkeit besitzen, Singulett-Sauerstoff gefahrlos zu deaktivieren. Da die Verbindungen im

Vergleich zu dem natürlichen Flavonoid Quercetin **34** nahezu alle ein um mehrere Zehnerpotenzen höhere Geschwindigkeitskonstante der Singulett-Sauerstoff-Quenchreaktion zeigen, die Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl)-Rest aber eine deutlich höhere Photostabilität besitzen als die anderen untersuchten Verbindungen, kann diese Verbindungsklasse als Leitstruktur für ein der Natur nachempfundenes primär und sekundär wirksames Lichtschutzmittel dienen. Herausragendste Vertreter in dieser Klasse sind die Verbindungen **14e**, **14h** und **14n**.

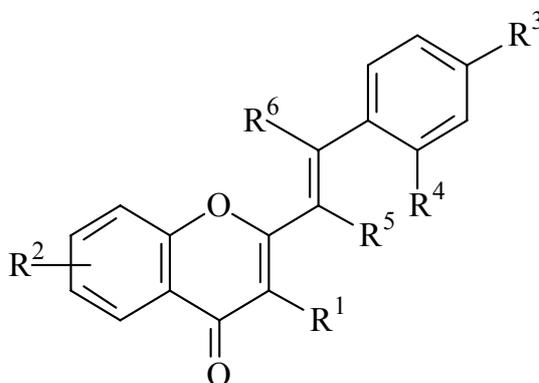
**14e****14h****14n**

### 3. Zusammenfassung

Herkömmliche Sonnenschutzmittel enthalten meist nur UVB-Filter. In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, daß UVA-Strahlung aufgrund ihrer höheren Intensität und Eindringtiefe in die Haut für 10-20% aller Hautkrebsfälle verantwortlich ist. Somit steigt auch der Bedarf an Filtersubstanzen, die eine starke Absorption in diesem Wellenlängenbereich zeigen. In dieser Arbeit wurde daher versucht, in Anlehnung an eine in der Pflanzenwelt weit verbreitete Gruppe von UV-Absorbern, den Flavonen **15**, derart modifizierte Flavone zu synthetisieren, daß deren Absorption auf den UVA-Bereich optimiert ist.

**15**

Besonderen Wert wird bei Lichtschutzmitteln auf ihre Photostabilität und auf ihr Potential, als sekundäre Lichtschutzstoffe zu fungieren, gelegt. Daher wurde hier neben dem Photoabbau auch das Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten untersucht.

**14** ( $R^2, R^3 = \text{OH}$ )

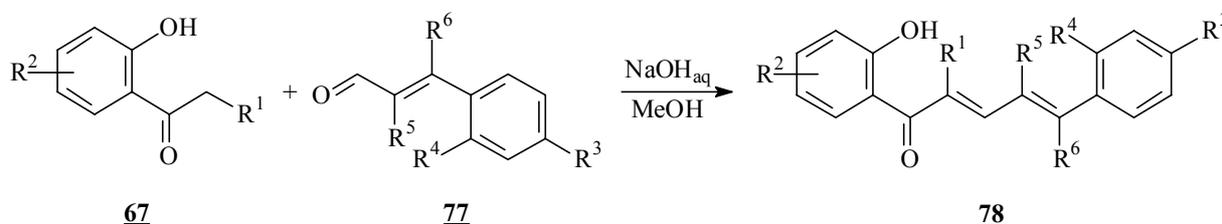
Um den UVA-Bereich in der Absorption optimal abzudecken hat sich die Synthese von Flavonen der Form **14** angeboten, die eine zusätzliche Doppelbindung zwischen B- und C-Ring besitzen.

Die Synthese erfolgte nach der sogenannten *DMSO-Route*, in der ausgehend von einem Phenon **67** durch Kondensation mit einem Zimtaldehyd-Derivat **77** im basischen Medium zunächst das entsprechende Chalkon **78** erhalten wurde, welches im folgenden in Dimethylsulfoxid in Gegenwart katalytischer Mengen Jod zum vinylog verlängerten Flavon **79** oxidativ

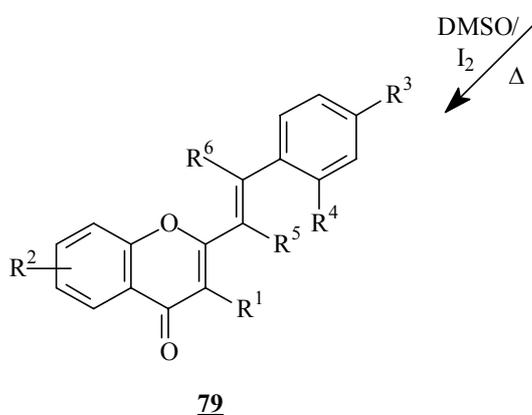
zyklisiert wurde.

Da für diese Reaktion nicht mit freien Hydroxygruppen gearbeitet werden konnte, mußten alle vorkommenden Hydroxyfunktionen ( $R_2$ ,  $R_3$ ) zuvor als Methyl- bzw. Benzylether geschützt werden, was als letzten Syntheseschritt eine Freisetzung der Hydroxygruppen durch Rühren in 0,5 M chloroformischer Bortribromid-Lösung nötig machte (Verbindungen **14**, Versuch 55-70).

V15-  
V33



V34-  
V54



Insgesamt wurden auf diese Weise 36 in der Literatur noch nicht beschriebene vinyloge Flavonoide dargestellt.

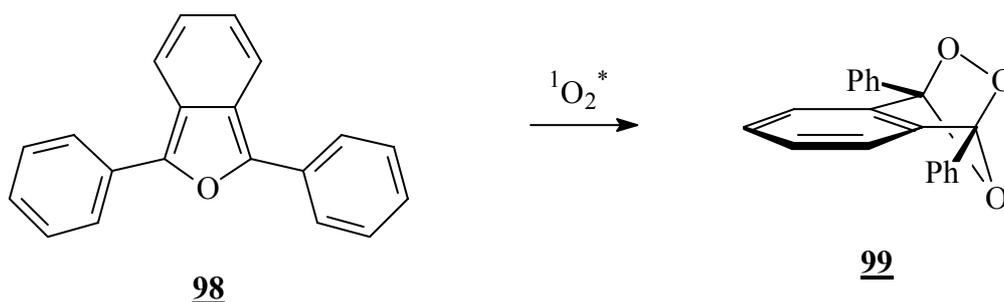
Die Bestimmung der Photostabilitäten erfolgte in einer Gräntzel-Apparatur, in der die Verbindungen in methanolischer Lösung von Niederdruck-Quecksilberlampen durch einen 320 nm-Phosphoreszenzfilter bestrahlt wurden. Die Bestrahlungsexperimente wurden UV-Vis-spektroskopisch verfolgt und aus den resultierenden Absorbanz-Zeit-Diagrammen die differentielle Absorbanzabnahme  $\varphi_{\text{Flav}}$  bestimmt. Diese wurde bezogen auf die Absorbanzabnahme einer mit demselben Verfahren untersuchten Referenzsubstanz. Auf diese Weise wurden relative Photostabilitäten  $\mathcal{G}_{\text{Flav}}$  erhalten, die apparaturunabhängig sind.

$$\mathcal{G}_{\text{Flav}} = \frac{\varphi_{\text{Referenz}}}{\varphi_{\text{Flav}}} \quad \text{Gl. 18}$$

Je größer  $\mathcal{G}_{\text{Flav}}$ , desto größer ist die Photostabilität. Als Referenzsubstanz diente das in guten Ausbeuten darstellbare, photolabile 6-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14c**.

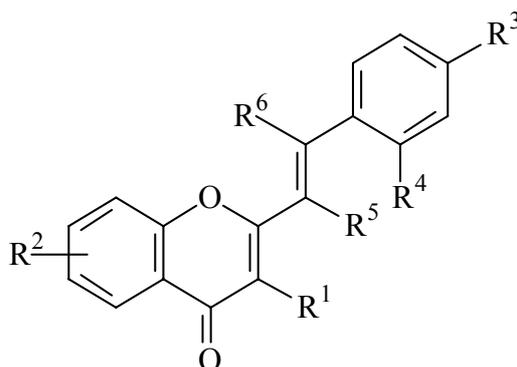
Zur Bestimmung der Singulett-Sauerstoff-Quenchkonstanten  $k_q$  mußte eine in der Arbeitsgruppe Martin neue Methode verwendet werden, da die bisher in diesem Arbeitskreis ange-

wandte Steady-State-Technik zur Bestimmung der Singulett-Sauerstoff-Quenchkonstanten, in der das Phosphoreszenzsignal des Singulett-Sauerstoffs direkt gemessen wird, für die zu erwartenden Quenchkonstanten  $k_q$  zu unempfindlich ist. Es bot sich hier die spektroskopische Verfolgung der Signalabnahme einer Referenzsubstanz an, die durch Singulett-Sauerstoff abgebaut wird. Bei Gegenwart eines Flavonoids sollte diese Signalabnahme geringer sein. Der Singulett-Sauerstoff wurde dabei in situ durch Bestrahlung in Gegenwart eines Sensibilisators generiert. Als Referenzsubstanz diente 1,3-Diphenylisobenzofuran **98**, das bei der Reaktion mit Singulett-Sauerstoff in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion das 1,3-Addukt **99** bildet und dessen Konzentrationsänderung UV-Vis-spektroskopisch verfolgt wurde.



Die Gültigkeit der Methode konnte anhand von zwei indigoideen Farbstoffen, deren Quenchkonstante bekannt ist, überprüft werden.

Die Ergebnisse der Bestimmung der Photostabilität  $\vartheta_{\text{Flav}}$  und der Singulett-Sauerstoff-Quenchkonstanten  $k_q$  sind in Tabelle 22 zusammengefasst.



Flavon	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_6$	$\vartheta_{\text{Flav/a. u.}}$	$k_q \pm \Delta k_{q\text{rel}}$ / $10^8 \text{ M} \times \text{s}^{-1}$	Anzahl OH- Gruppen
<b>79a</b>	H	5-OMe	H	H	H	H	20,7 <sup>1</sup>	$0,42 \pm 0,04$	0
<b>79b</b>	H	5-OBz	H	H	H	Ph	1,6	$0,35 \pm 0,12$	0
<b>79c*</b>	H	5-OMe	H	H	H	Ph	2,2	$0,24 \pm 0,03$	0

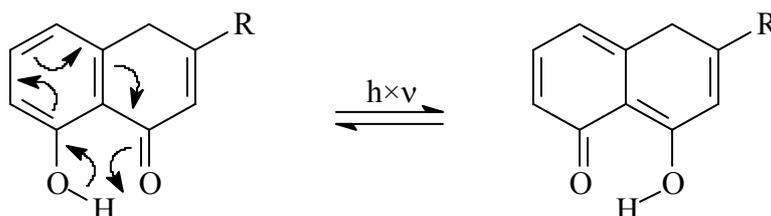
Flavon	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	$\vartheta_{\text{Flav/a. u.}}$	$k_q \pm \Delta k_{\text{qrel}}$ /10 <sup>8</sup> M <sup>-1</sup> ×s <sup>-1</sup>	Anzahl OH- Gruppen
<b>79d</b>	H	6-OBz	H	H	H	Ph	0,8	0,34 ± 0,03	0
<b>79e</b>	H	H	H	H	H	Ph	1,0	0,44 ± 0,08	0
<b>79f*</b>	Me	5-OMe	H	H	H	Ph	13,2	0,28 ± 0,09	0
<b>79g</b>	Me	H	H	H	H	Ph	14,9	0,21 ± 0,03	0
<b>14a</b>	H	5-OH	H	H	H	H	459,0 <sup>1</sup>	0,14 ± 0,02	1
<b>14b</b>	H	5-OH	H	H	H	Ph	60,4	0,76 ± 0,04	1
<b>14c</b>	H	6-OH	H	H	H	Ph	1,0 (Referenz)	1,22 ± 0,14	1
<b>14d</b>	Me	5-OH	H	H	H	Ph	410,5	0,023 ± 0,004	1
<b>79h</b>	H	5-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	236,8	0,19 ± 0,05	0
<b>79i</b>	H	6-OBz	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	171,0	0,42 ± 0,01	0
<b>79k</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	59,3	0,34 ± 0,05	0
<b>79l</b>	Me	5-OMe	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	29,6	0,91 ± 0,09	0
<b>79m</b>	Me	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	16,0	0,020 ± 0,007	0
<b>79n</b>	H	5-OMe	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	n. b. <sup>2</sup>	0,44 ± 0,05	0
<b>79p</b>	H	6-OBz	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	n. b. <sup>2</sup>	n. b. <sup>4</sup>	0
<b>79r</b>	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	562,3	0,055 ± 0,017	0
<b>79s</b>	Me	OMe	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	26,2	0,41 ± 0,08	0
<b>79t</b>	Me	H	OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	6,9	n. b. <sup>4</sup>	0
<b>14e</b>	H	5-OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	890,8 <sup>3</sup>	0,99 ± 0,20	1
<b>14g</b>	H	6-OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	n. b.	0,56 ± 0,13	1
<b>14h</b>	Me	5-OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	524,1 <sup>3</sup>	0,35 ± 0,02	1
<b>14i</b>	H	5-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	97,5	1,15 ± 0,15	2
<b>14k</b>	H	6-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	n. b. <sup>2</sup>	n. b. <sup>5</sup>	2
<b>14m</b>	H	H	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	245,8	n. b. <sup>5</sup>	1
<b>14n</b>	Me	5-OH	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	470,9 <sup>3</sup>	1,96 ± 0,08	2
<b>14o</b>	Me	H	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	104,7	1,39 ± 0,23	1
<b>79i</b>	H	5-OMe	H	CHCH	H	H	243,2	0,54 ± 0,12	0
<b>79o</b>	H	5-OMe	OMe	CHCH	H	H	326,2	n. b. <sup>5</sup>	0
<b>79q*</b>	H	6-OBz	OMe	CHCH	H	H	n. b. <sup>2</sup>	n. b. <sup>5</sup>	0
<b>14f</b>	H	5-OH	H	CHCH	H	H	529,1 <sup>3</sup>	0,14 ± 0,02	1
<b>14j*</b>	H	5-OH	OH	CHCH	H	H	486,6	0,85 ± 0,11	2
<b>14l</b>	H	6-OH	OH	CHCH	H	H	126,7	5,21 ± 1,02	2

Flavon	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	$\Theta_{\text{Flav/a. u.}}$	$k_q \pm \Delta k_{\text{qrel}}$ /10 <sup>8</sup> M <sup>-1</sup> ×s <sup>-1</sup>	Anzahl OH- Gruppen
<b>14p*</b>	H	5-OH	H	H	(CH) <sub>4</sub>	n. b. <sup>2</sup>		0,33 ± 0,03	1

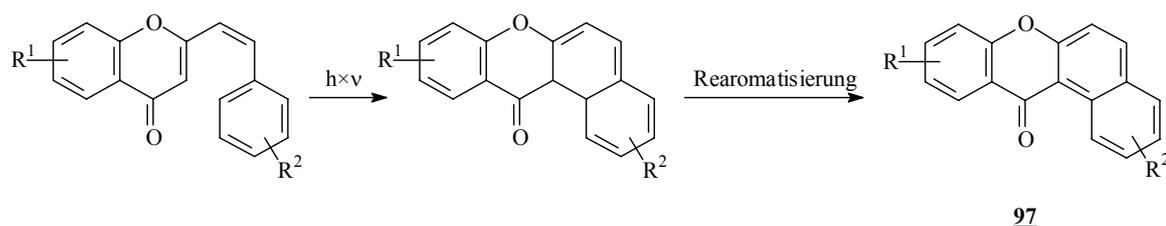
Tab. 21: Relative Photostabilitäten  $\Theta_{\text{Flav}}$  und Singulett-Sauerstoff-Quenchkonstanten  $k_q$  der untersuchten vinylog verlängerten Flavone. <sup>1</sup> Wert wurde bestimmt nach der Einstellung des *E/Z*-Gleichgewichtes. <sup>2</sup> Photostabilität konnte aufgrund langwellig absorbierender Photoprodukte nicht bestimmt werden. <sup>3</sup> Tatsächliche Photostabilität kann geringer sein. <sup>4</sup> Die Verbindung zeigt keinen messbaren Quencheffekt. <sup>5</sup> Die chloroformische Stammlösung zeigt nach längerem Stehenlassen eine Rotfärbung und die Bildung eines rot-braunen Niederschlages. Bei nicht stimmiger Elementaranalyse sind die entsprechenden Verbindungen mit \* gekennzeichnet.

Anhand der gefundenen Ergebnisse zu den Messungen der Photostabilität und des Singulett-Sauerstoff-Quenchverhaltens können folgende Schlussfolgerungen gemacht werden:

- Bei den Verbindungen mit Styryl und  $\beta$ -Phenylstyrylsubstituenten **79a-g** und **14a-d** verstärken eine 5-Hydroxy- und eine 3-Methylgruppe die Photostabilität deutlich. Die 5-Hydroxygruppe baut dabei die Lichtenergie über folgendes Tautomerengleichgewicht ab:

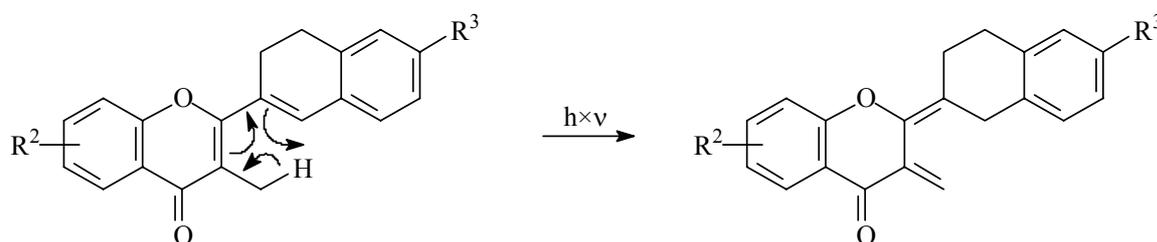


Die 3-Methylgruppe verhindert die elektrozyklische Abbaureaktion, in der nach Yokoe et al.<sup>[72]</sup> 2-Styrylchromone photochemisch zu den entsprechenden 12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-onen **97** zyklisiert werden.



Durch Reproduktion des Versuches von Yokoe et al. an 2-Styrylchromon **14** konnte das entsprechende 12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-on **97a** sowohl <sup>1</sup>H-NMR- als auch massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Durch die Einführung eines  $\beta$ -Phenylsubstituenten kann die photochemische *E/Z*-Isomerisierung, der  $\alpha/\beta$ -Doppelbindung maskiert werden. Das Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten dieser Verbindungen wird durch eine 6-Hydroxygruppe deutlich verbessert. Da diese Hydroxygruppe keine Wasserstoff-Brücke mit dem Carbonyl-Sauerstoff bilden kann, kann sie offensichtlich stärker zum Desaktivierungsmechanismus von Singulett-Sauerstoff beitragen.

- Bei den Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Substituent (**79h**, **79j-l**, **79m**, **79n**, **79p**, **79r-t**, **14e**, **14g-i**, **14k** und **14m-o**) wurde in Bezug auf die 5-Hydroxygruppe derselbe Sachverhalt gefunden. Sie wirkt hier ebenfalls positiv auf die Photostabilität. Eine 3-Methylgruppe bringt jedoch keinen Gewinn an Photostabilität, da aufgrund der Überbrückung durch die Ethylen-Brücke ja ohnehin keine *E/Z*-Isomerisierung mehr möglich ist, was eine Voraussetzung für die elektrozyklische Abbaureaktion ist. Die 3-Methylgruppe wirkt im Gegenteil sogar eher stabilitätsmindernd, was darauf hindeutet, daß hier andere Abbaumechanismen hervortreten. Möglich wäre zum Beispiel eine 1,5-sigmatrope H-Verschiebung von der 3-Methylgruppe zur 1'-Position im Dihydronaphthylrest.



Insgesamt sind die Stabilitäten der Dihydronaphthyl-Verbindungen deutlich größer als die der Gruppe mit  $\beta$ -Phenylstyrylsubstituent.

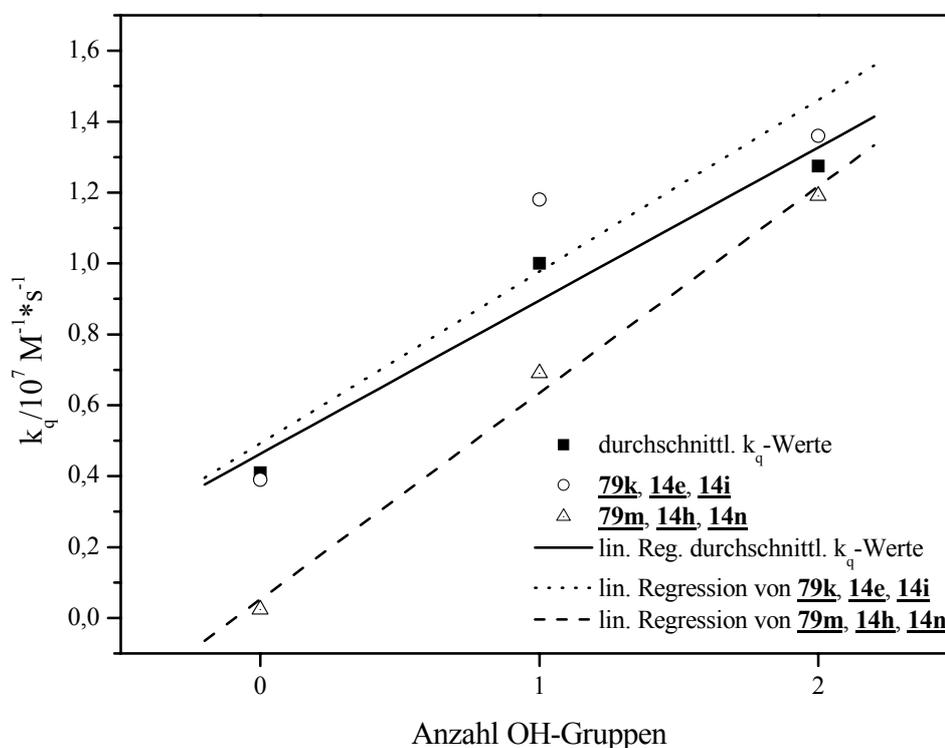


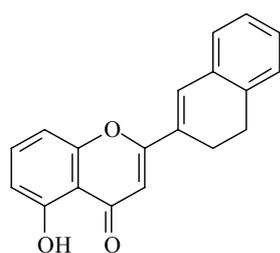
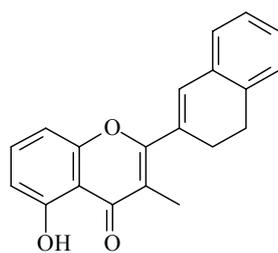
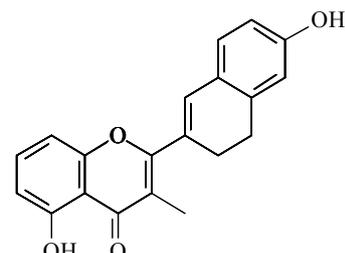
Abb. 50: Auftragung der Abhängigkeit der  $k_q$ -Werte gegen die Anzahl der Hydroxygruppen im Flavon.

Das Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten dieser Verbindungen korreliert mit der Anzahl der Hydroxygruppen im Quencher (Abbildung 50). Dabei ergibt sich ein rechnerisches Inkrement von ca.  $0,375 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  pro zusätzlicher Hydroxygruppe.

- Bei den Verbindungen mit Naphthylrest (**79i**, **79o**, **79q**, **14f**, **14j** und **14l**) können folgende Aussagen gemacht werden: Einen  $\text{OCH}_3$ -Gruppe in 6'-Position wirkt stabilisierend bei den Verbindungen **79i/79o**. Eine 6'-OH-Gruppe hat jedoch einen leicht destabilisierenden Effekt (**14f/14j**). Auch hier wirkt eine 5-Hydroxygruppe aufgrund des Tautomerisierungsmechanismus (s. o.) stabilitätserhöhend.

Die Verbindung **14l** in dieser Gruppe besitzt das von allen untersuchten Verbindungen stärkste Singulett-Sauerstoff-Quenchverhalten. Ihr  $k_q$ -Wert liegt mit  $5,21 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \times \text{s}^{-1}$  sogar 220fach über dem Wert für chemisches und physikalisches Quenchverhalten des als unter den natürlichen Flavonoiden als guter Quencher geltenden Quercetins **34**.<sup>[41]</sup> Offenbar ist **14l** aufgrund seiner Geometrie besonders gut in der Lage, die für den Mechanismus des Singulett-Sauerstoff-Quenchens von Flavonoiden postulierten Charge-Transfer-Komplexe zu bilden. Leider liegt die Photostabilität von **14l** mit  $\vartheta_{\text{Flav}} = 126,7$  nur im mittleren Bereich.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die hier synthetisierten vinylog verlängerten Flavonoide, sich potentiell als sekundäre und primäre Lichtschutzmittel für den UVA-Bereich eignen, da sie mit den entsprechenden Substituenten sowohl eine hohe Photostabilität als auch die Fähigkeit besitzen, Singulett-Sauerstoff gefahrlos zu deaktivieren. Da die Verbindungen im Vergleich zu dem natürlichen Flavonoid Quercetin **34** nahezu alle ein um mehrere Zehnerpotenzen höhere Geschwindigkeitskonstante der Singulett-Sauerstoff-Quenchreaktion zeigen, die Verbindungen mit 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-Rest aber eine deutlich höhere Photostabilität besitzen als die anderen untersuchten Verbindungen, kann diese Verbindungsklasse als Leitstruktur für ein der Natur nachempfundenes primär und sekundär wirksames Lichtschutzmittel dienen. Herausragendste Vertreter in dieser Klasse sind die Verbindungen **14e**, **14h** und **14n**.

**14e****14h****14n**



## 4. Experimententeil

### 4.1 Allgemeiner Teil

Folgende Materialien, Analysegeräte und Hilfsmittel wurden zur gezielten Synthese, Reaktionskontrolle und der abschließenden Charakterisierung der jeweiligen Verbindungen und deren Vorstufen eingesetzt:

- **$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie**
  - 200 MHz: Bruker Avance DRX 200
  - 300 MHz: Varian VXR 300
  - 500 MHz: Bruker Avance DRX 500

Zur Auswertung verwendete Software: MestRe-C 2.0.2, Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela; ohne TMS aufgenommene Spektren wurden auf folgende Signale nicht bzw. teilweise nicht deuterierter Lösungsmittelanteile geeicht:

$\text{CHCl}_3$ : Singulett bei 7,26 ppm

DMSO: Quintett bei 2,50 ppm

In den Spektren wird  $\text{H}_2\text{O}$  folgenden Signalen zugeordnet:

In  $\text{CDCl}_3$ : Singulett bei 1,77 ppm.

In  $[\text{D}_6]$  DMSO: Singulett bei 3,35 ppm.
- **Massenspektroskopie**
  - Varian MAT 311A, Varian MAT 8200.
  - Ionisierungsenergie: 70 eV, 100  $\mu\text{A}$ , bis 300 °C Quelltemperatur.
- **UV-Vis-Spektroskopie**
  - Perkin Elmer Lambda 19. Die UV-Vis-Spektren wurden eingelesen und abgebildet mit dem Programm Origin 6.0 der Firma Microcal.
- **Dünnschichtchromatographie**
  - Merck DC-Folie, Kieselgel 60 auf Aluminium, Fluoreszenzindikator  $\text{F}_{254}$  (0,2 mm).
- **Säulenchromatographie**
  - Merck, Kieselgel 60, 0,040-0,063 mm.
- **Schmelzpunkte**
  - Büchi 510 Melting Point (unkorrigiert), Reichert Thermovar.
- **Elementaranalysen**
  - Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-

Universität Düsseldorf.

- **Chemikalien**  
Hersteller und Spezifikation der Chemikalien sind in den Versuchsbeschreibungen aufgeführt. Lösungsmittel ohne Angabe der Spezifikation, insbesondere zum Umkristallisieren und für die Säulenchromatographie, sind von technischer Reinheit. Die zum Trocknen der organischen Phasen verwendeten anorganischen Salze haben die Spezifikation reinst bzw. DAB.
- **Laborgase**  
Stickstoff *N5.0*  
Argon *Ar5.0*

## 4.2 Danksagung

Folgenden Damen und Herren möchte ich für Ihre Unterstützung bei der technischen und experimentellen Anfertigung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen danken:

- Frau I. Menzel und Frau H. Martin für die Anfertigung der UV-Vis-Spektren.
- Frau M. Beuer und dem Arbeitskreis ACI für die Anfertigung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren.
- Frau I. Reinartz für die Unterstützung in allen Sekretariatsangelegenheiten.
- Dem Institut für Pharmazeutische Chemie für die Anfertigung der Elementaranalysen.
- Herrn E. Schönsten und Frau V. Foremny für die Bereitstellung von Laborgeräten.
- Herrn Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel für die Aufnahme der Massenspektren.
- Herrn Dr. Stefan Beutner für sein offenes Ohr alle die Dissertation betreffenden Fragen, für die Durchsicht dieser Arbeit und für die gute Zusammenarbeit im organisch-chemischen Grundpraktikum.
- Herrn Dipl.-Chem. Patrick Casper für die Anfertigung des Gelpermeationschromatogramms des Produktes der Photoreaktion von Verbindung **14c**.

Außerdem möchte ich folgenden Kolleginnen und Kollegen danken:

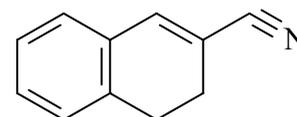
- Frau Dipl.-Chem'. Sonja Köhn und Herrn Dipl.-Chem. Roger Scherrers für die gute Arbeitsatmosphäre im organisch-chemischen Grundpraktikum.
- Allen Laborkolleginnen und -kollegen vom „Parallelgang“, die zu einem angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben.

## 4.3 Synthesen

### 4.3.1 Synthese der Aldehyde

#### 4.3.1.1 Versuch 1: 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbonsäurenitril **81**<sup>[77]</sup>

11,0 g (75,2 mmol)  $\beta$ -Tetralon **80** (Aldrich, 99%) werden in 30 ml MeOH gelöst und zu einer Suspension aus 41,2 g (840 mmol) NaCN p. a. (Fluka) in 150 ml MeOH getropft. Nach vorsichtiger Zugabe



von 50 ml Eisessig p. a. (Baker) wird 25 min zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l Wasser gegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt. Das so erhaltene rote Öl wird mit 100 ml über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin und 30 ml (0,33 mol) POCl<sub>3</sub> z. S. (Merck) 10 min zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man vorsichtig auf Eis und saugt den so erhaltenen Feststoff ab. Er wird zweimal aus 85%igem wäßrigem EtOH umkristallisiert.

**Ausbeute:** 3,7 g (24 mmol) **81**

32% der Theorie

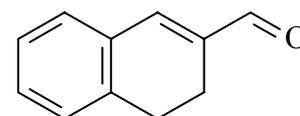
Lit.<sup>[77]</sup>: 53%

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 57-58 °C (85%iges wäßriges EtOH) Lit.<sup>[77]</sup>: 58-59 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):**  $\delta$ /ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,50-2,56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,8-2,9 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7,12-7,31 (m, 5 H, H-1, H-5-H-8)

#### 4.3.1.2 Versuch 2: 3,4-Dihydronaphthalin-2-carbaldehyd **77c**<sup>[78]</sup>

Unter N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre werden zu einer mit Isopropanol/Trockeneis gekühlten Lösung von 4,4 g (28 mmol) **81** (Versuch 1) in 30 ml über CaCl<sub>2</sub> getrocknetem und destilliertem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 45 ml



(45 mmol) einer 1M DIBAH-Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Aldrich) getropft. Es wird 0,5 h im Kältebad gerührt (DC-Kontrolle). Die Hydrolyse erfolgt durch vorsichtiges Zutropfen von 30 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. Nach dem Abfiltrieren der organischen Salze wird die organische Phase

abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt kann für weitere Umsetzungen direkt eingesetzt werden. Für analytische Zwecke kann es säulenchromatographisch über Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gereinigt werden.

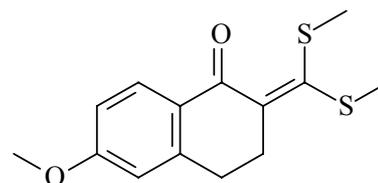
**Ausbeute:** 4,1 g Rohprodukt (max. 26 mmol) **77c** max. 92% der Theorie

**Charakterisierung:**

- $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,53-2,59 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,84-2,90 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 7,18-7,31 (m, 5 H, arom. H, olefin. H); 9,66 (s, 1H, CHO)

**4.3.1.3 Versuch 3: 2-Bismethylthiomethylen-6-methoxy-1-tetralon **83****<sup>[79]</sup>

Zu einer Mischung aus 27,3 g (284 mmol) Natrium-tert.-butylat z. S. (Aldrich) in 71 ml Benzol p. a. (Merck) und 47 ml DMF p. a. (Merck) gibt man unter Kühlung mit einem Eis/Kochsalzbad 25,0 g (142 mmol) 6-Methoxy-1-tetralon



**82** (Aldrich, 99%) und danach 10,8 g (142 mmol)  $\text{CS}_2$  (Promochem, aromatenfrei) und rührt 3 h bei Raumtemperatur mit einem KPG-Rührer. Anschließend tropft man innerhalb einer halben Stunde 40,3 g (284 mmol) Methyljodid z. S. (Merck) hinzu und rührt wiederum 3 h bei Raumtemperatur. Danach wird noch 2 h zum Sieden erhitzt und zur Aufarbeitung auf Eis gegeben. Im Scheidetrichter wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, bis es nur noch schwach gelb gefärbt ist. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Zur Entfernung von Nebenprodukten reinigt man säulenchromatographisch über Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

**Ausbeute:** 29,8 g (106 mmol) **83** 75% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 75-76 °C
- $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,42 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,47 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,94-3,0 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3,24-3,31 (m, 2 H,

CH<sub>2</sub>); 3,87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,70-6,71 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, H-5); 6,83-6,89 (dd, J<sub>1</sub> = 2,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1 H, H-7); 8,08-8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-8) (siehe Abbildung 51)

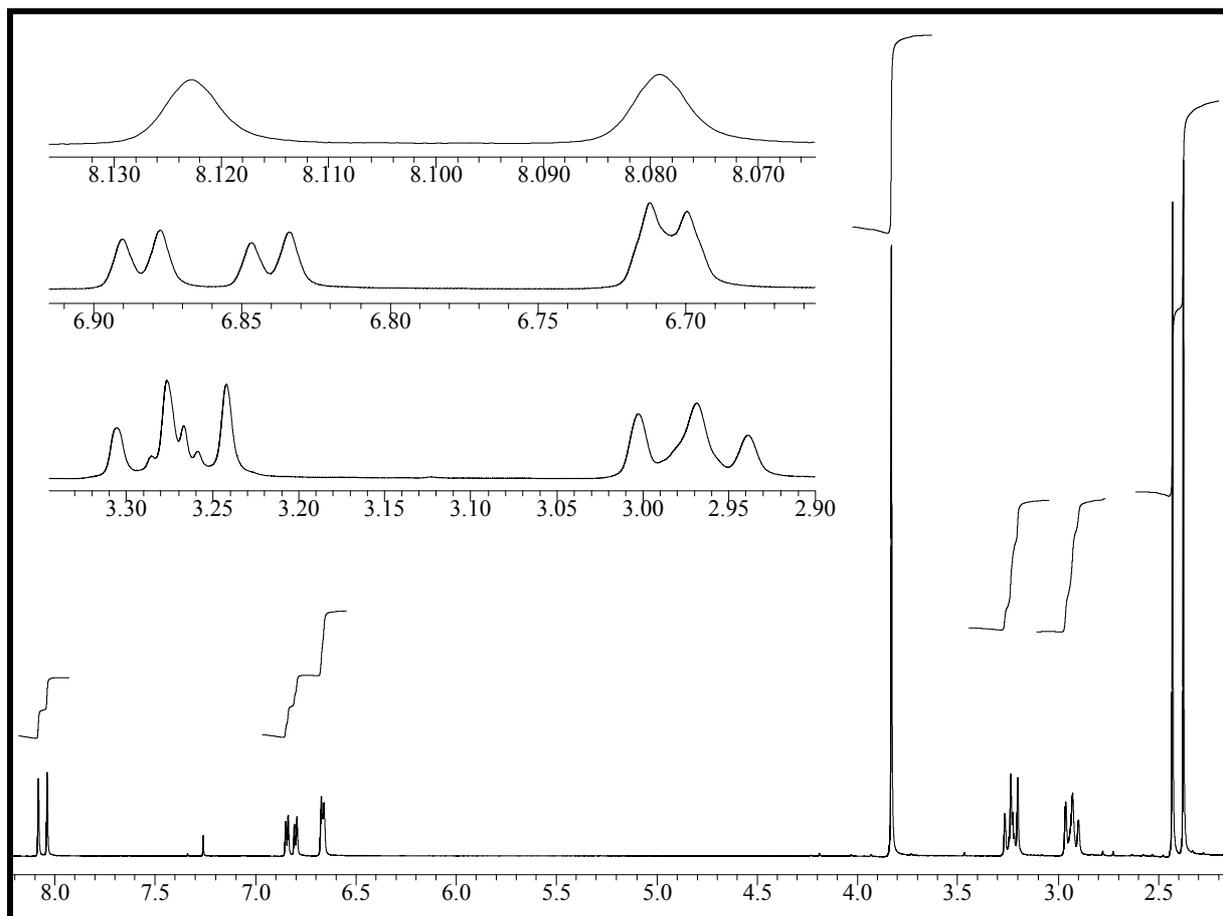
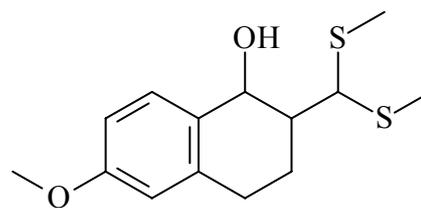


Abb. 51: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **83**.

#### 4.3.1.4 Versuch 4: 1,2,3,4-Tetrahydro-2-bismethylthiomethyl-6-methoxy-1-naphthol

##### **84**<sup>[80],[81]</sup>

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus 1,4 g (36 mmol) LAH z. S. (Aldrich) in 180 ml über LAH getrocknetem und destilliertem THF p. a. (Baker) werden unter Ar-Schutzgas 10,0 g (35,7 mmol) **83** (Versuch 3) so zuge-  
 tropft, daß die Innentemperatur nicht über 5 °C steigt. Nach der vollständigen Zugabe wird 1 h bei 0-5 °C gerührt und danach 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wird mit der Pipette eine Probe entnommen, in 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung getropft und mit Diethylether extrahiert. Zeigt ein Tropfen dieser etherischen Phase, auf eine Kieselgelplatte getropft, nach ca. 5 Sekunden eine Rotfärbung, muß die Reaktionslösung abgekühlt werden und nach der Zugabe eines weiteren Äquivalentes LAH erneut 1 h zum Sieden erhitzt werden. Zur Aufarbeitung wird unter Eiskühlung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolisiert, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Es wird von den Aluminiumsalzen direkt in einen Scheidetrichter abfil-



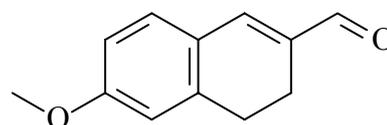
riert. Die Salze werden mit 5 kleinen Portionen Diethylether nachgewaschen. In den Scheidetrichter wird nun soviel Diethylether gegeben, daß sich eine wäßrige Phase abscheidet. Die organische Phase wird abgetrennt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die vollständige Befreiung von Lösungsmittelresten erfolgt im Ölpumpenvakuum. Von einer weiteren Aufarbeitung wird aufgrund der literaturbeschriebenen Instabilität des Produktes abgesehen. Das Produkt ist schwach gelb gefärbt und hat eine honigartige Konsistenz.

**Ausbeute:** 9,3 g Rohprodukt (max. 32 mmol) **84**

max. 90% der Theorie

#### 4.3.1.5 Versuch 5: 3,4-Dihydronaphthalin-6-methoxy-2-carbaldehyd **77e**<sup>[82]</sup>

In einem 50 ml Kolben werden 9,3 g (max. 32 mmol) Rohprodukt **84** (Versuch 4) mit 15 ml DMSO p. a. (Merck) 4,5 h lang auf 160 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird auf ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegeben und mit Diethylether extrahiert. Aus der etherischen Phase wird der Aldehyd mittels Bisulfitaddukt trennung isoliert und über Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  säulenchromatographisch aufgereinigt. Eventuell kann noch aus  $\text{Et}_2\text{O}$  umkristallisiert werden.

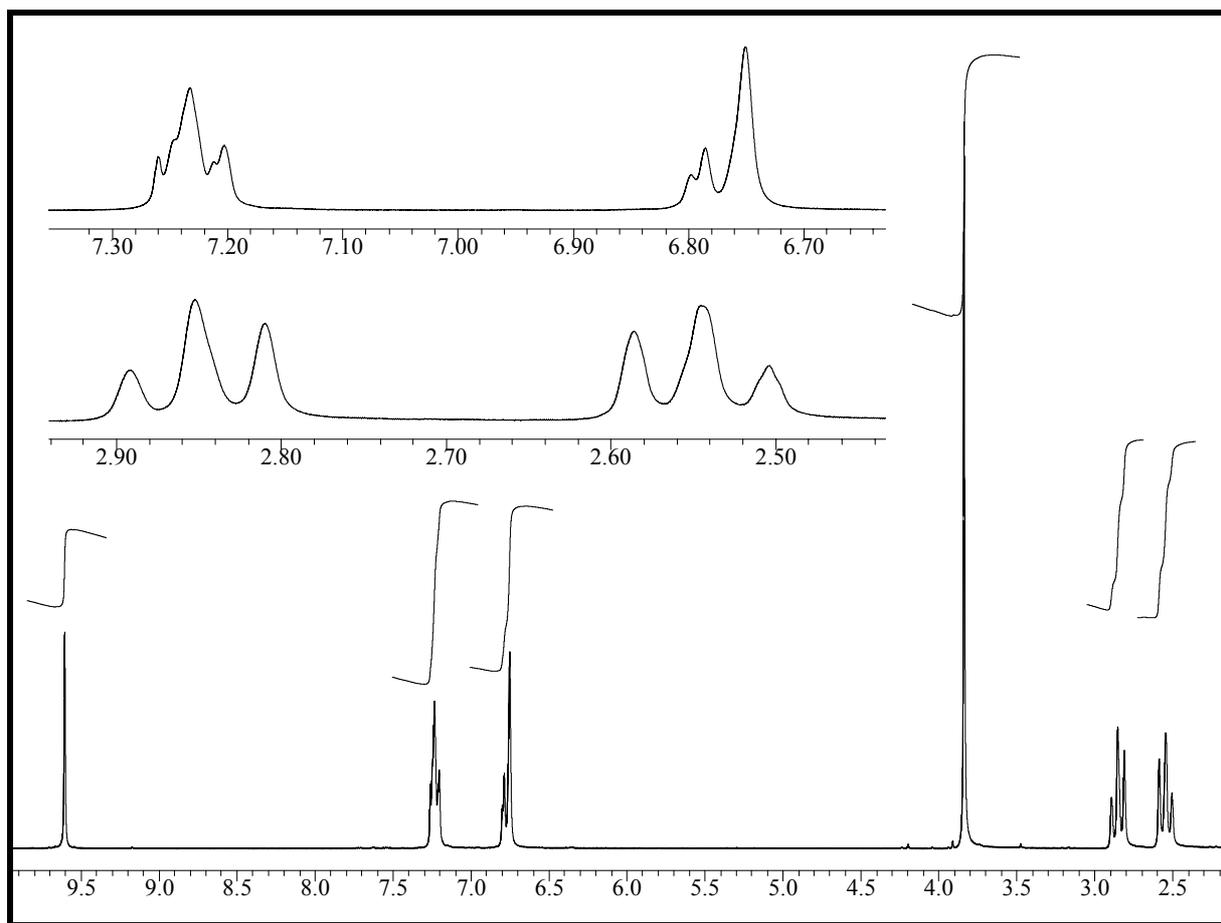


**Ausbeute:** 2,3 g (12 mmol) **77e**

min. 38% der Theorie

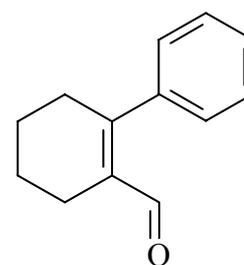
#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 42-44 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ )
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ,  $M = 188,23$ , Ber. C: 76,57 H: 6,42  
Gef. C: 76,83 H: 6,74
- **$^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,54-2,63 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,85-2,93 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3,88 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,79-6,84 (m, 2 H, H-1, arom. H); 7,24-7,30 (m, 2 H, arom. H); 9,64 (s, 1 H, CHO) (siehe Abbildung 52)

Abb. 52:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **77e**.

#### 4.3.1.6 Versuch 6: 1-Phenylcyclohex-1-en-2-carbaldehyd **77f**<sup>[83]</sup>

Unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser tropft man zu einem Gemisch aus 10,0 g (63,1 mmol) 1-Phenylcyclohex-1-en **85** (Aldrich) und 13,7 g (190 mmol) N,N-Dimethylformamid p. a. (Baker) 9,7 g (63 mmol)  $\text{POCl}_3$  z. S. (Merck) so zu, daß die Innentemperatur  $20\text{ }^\circ\text{C}$  nicht überschreitet. Man rührt noch 1 h bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$  und erhitzt schließlich 3 h auf dem siedenden Wasserbad. Zur Zersetzung des Reaktionsproduktes gibt man ca. 60 ml Eis zur Reaktionsmischung und bringt sie durch Zugabe von 5 N Natronlauge auf den pH-Wert 6. Die wäßrige Phase wird mit 3 Portionen zu 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung entsäuert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der verbleibende Rückstand über Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  säulenchromatographisch gereinigt.



**Ausbeute:** 1,9 g (10 mmol) **77f**

16% der Theorie

**Charakterisierung:**

- $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 1,69-1,89 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ -4,  $\text{CH}_2$ -5); 2,36-2,62 ( $2 \times$  m, 4 H,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -6); 7,24-7,44 (m, 5 H, arom. H); 9,52 (s, 1 H, CHO) (siehe Abbildung 53)

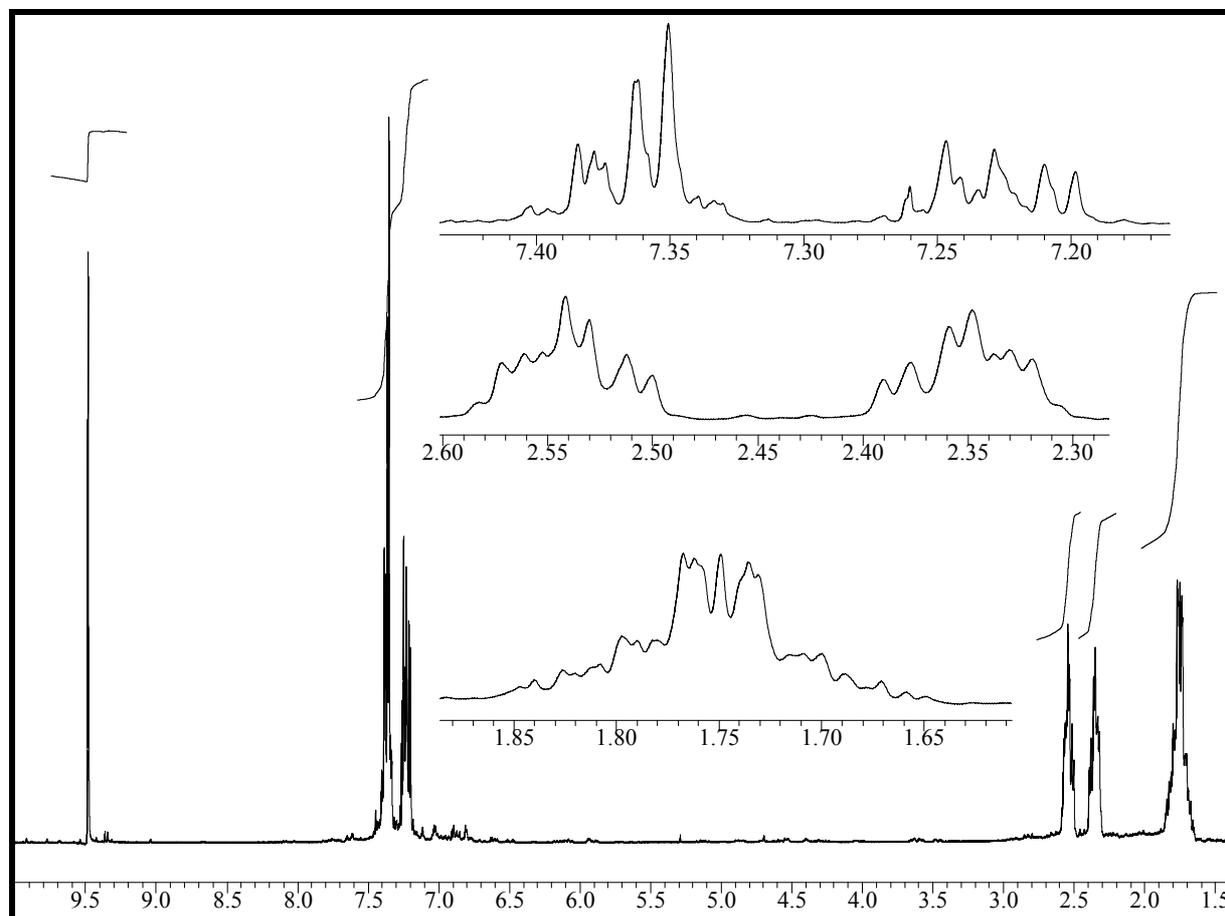
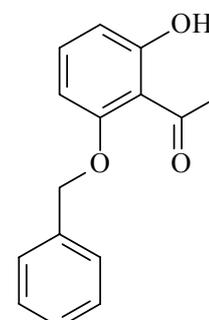


Abb. 53:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **77f**.

### 4.3.2 Synthese der Phenone

#### 4.3.2.1 Versuch 7: 2'-Benzyloxy-6'-hydroxyacetophenon **67c**<sup>[84]</sup>

In einem 100 ml Kolben werden 5,0 g (33 mmol) 2,6-Dihydroxyacetophenon **67a** (Aldrich, 97%) und 4,4 g (35 mmol) Benzylchlorid **87** z. S. (Merck) mit 5,0 g (36 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Grüssing, reinst) und 0,5 g (3 mmol) KI (Acros, DAB) in 60 ml Aceton p. a. (Baker) 12 h zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird filtriert und zur Trockne eingengt. Die Umkristallisation des Rückstandes aus MeOH ergibt gelbe Nadeln.



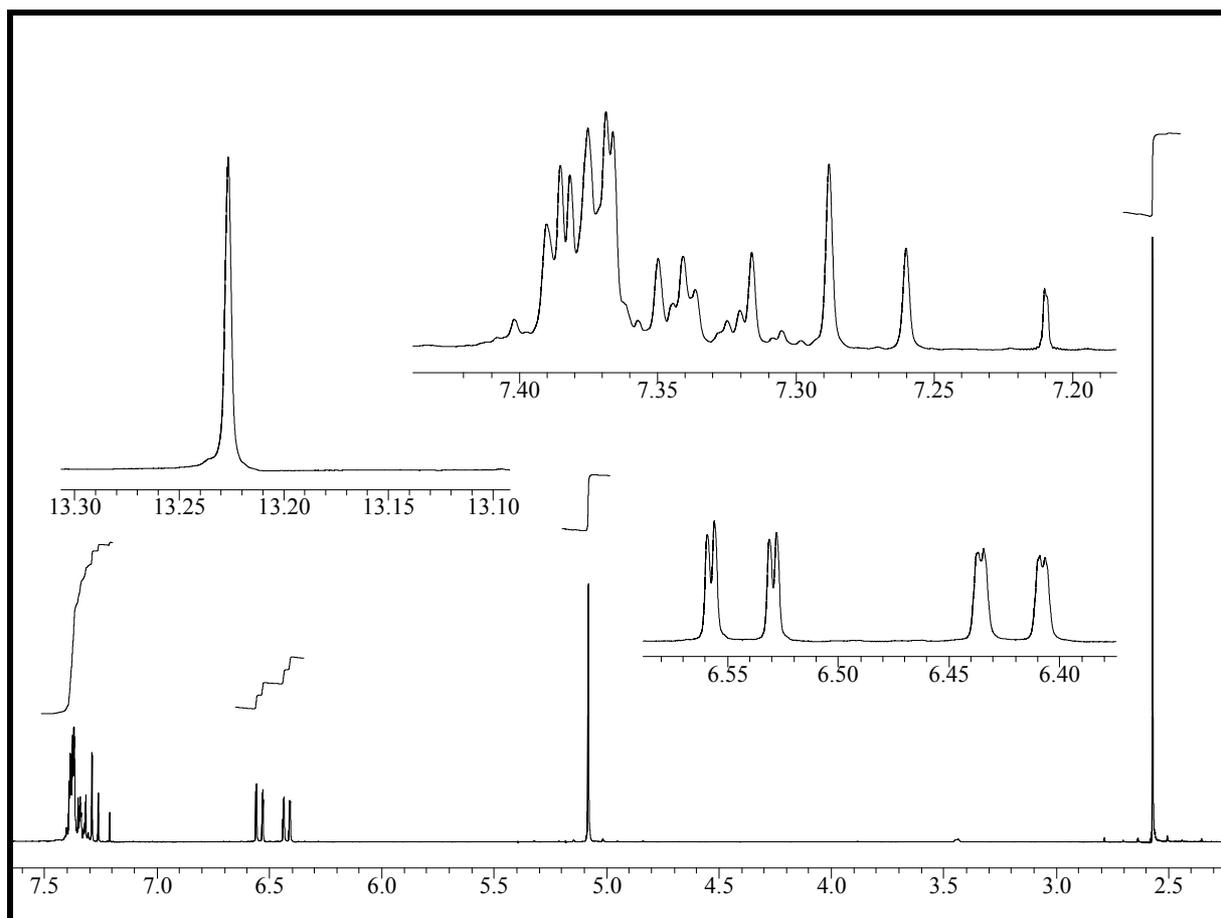
**Ausbeute:** 3,8 g (16 mmol) **67c**

48% der Theorie

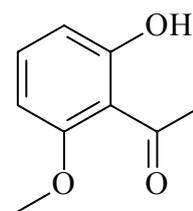
Lit. <sup>[84]</sup>: 40%

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 108-109 °C (MeOH) Lit. <sup>[84]</sup>: 108-109 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,61 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5,12 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,45-6,48 (dd, J<sub>1</sub> = 0,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,57-6,60 (dd, J<sub>1</sub> = 1,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,30-7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4'); 7,34-7,44 (m, 5 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 13,27 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 54)

Abb. 54: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS) von **67c**.**4.3.2.2 Versuch 8: 6'-Hydroxy-2'-methoxyacetophenon **67b****<sup>[75]</sup>

25,0 g (164 mmol) 2,6-Dihydroxyacetophenon **67a** (Aldrich, 97%) werden mit 23,3 g (164 mmol) Methyljodid z. S. (Merck) und 22,7 g (162 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Grüssing, reinst) in 350 ml Aceton p. a. (Baker) 22 h refluxiert. Nach dem Abkühlen rotiert man zur Trockne ein, nimmt mit 1,5 l Diethylether auf und filtriert von nicht löslichen Bestandteilen ab. Nach dem erneuten Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert das Produkt in Form heller Nadeln. Zur Endreinigung kann das Produkt im Ölpumpenvakuum sublimiert werden.

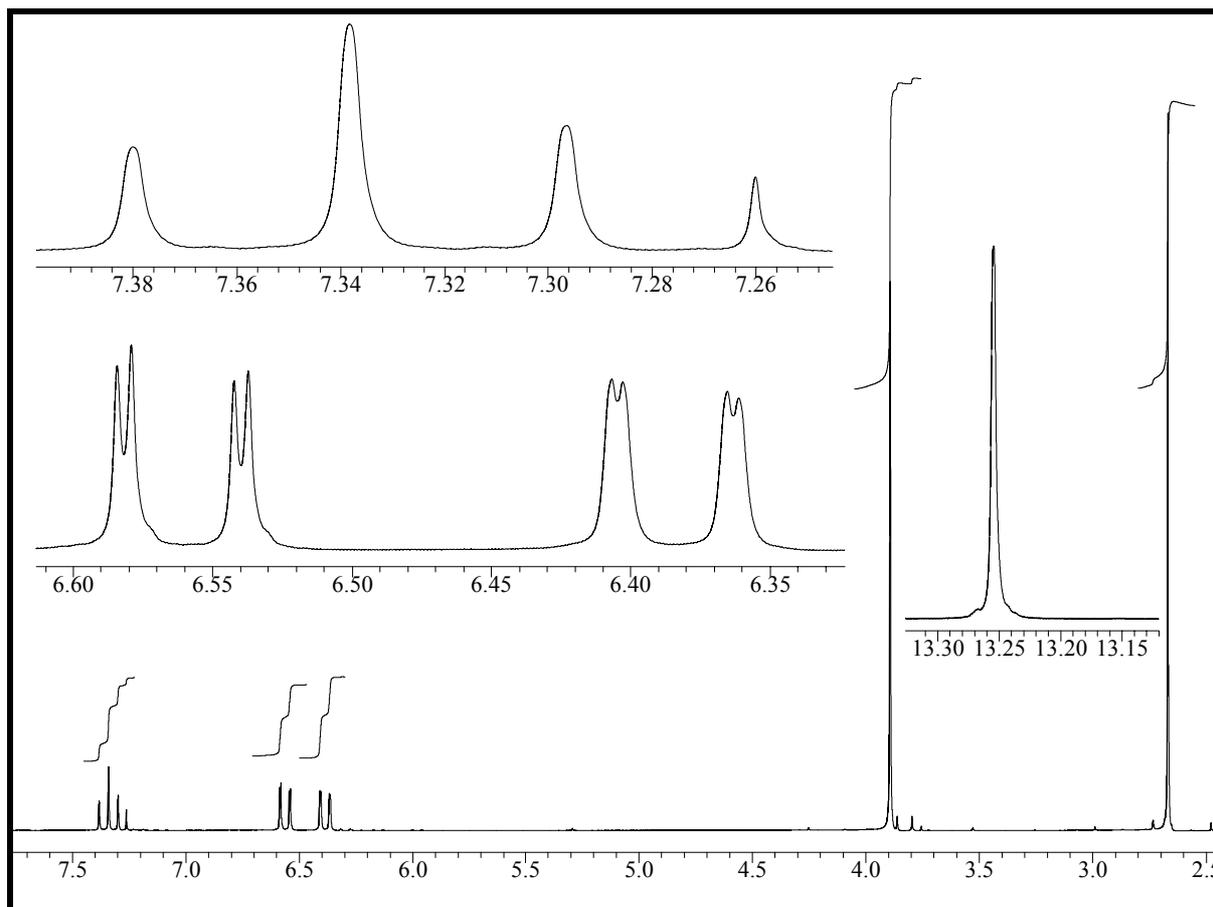


Ausbeute: 23,2 g (140 mol) **67b**

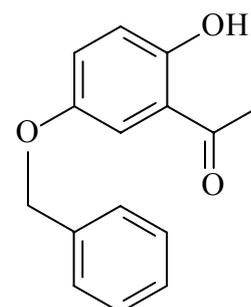
85% der Theorie

Lit. <sup>[75]</sup>: 84%**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 54 °C Lit. <sup>[75]</sup>: 57-58 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,67 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,36-6,41 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,54-6,58 (dd, J<sub>1</sub> = 1,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,30-7,38 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4'); 13,30 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 55)

Abb. 55: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **67b**.**4.3.2.3 Versuch 9: 5'-Benzyloxy-2'-hydroxyacetophenon **67e****<sup>[84]</sup>

In einem 250 ml Kolben werden 10,1 g (66,3 mmol) 2,5-Dihydroxyacetophenon **67d** (Aldrich, 97%) und 9,0 g (71,1 mmol) Benzylchlorid **87** z. S. (Merck) mit 9,1 g (66,3 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Grüssing, reinst) und 1 g (6 mmol) KI (Acros, DAB) in 100 ml Aceton p. a. (Baker) 24 h zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird filtriert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, filtriert und erneut eingedampft. Die Umkristallisation des Rückstandes aus MeOH ergibt gelbe Nadeln.

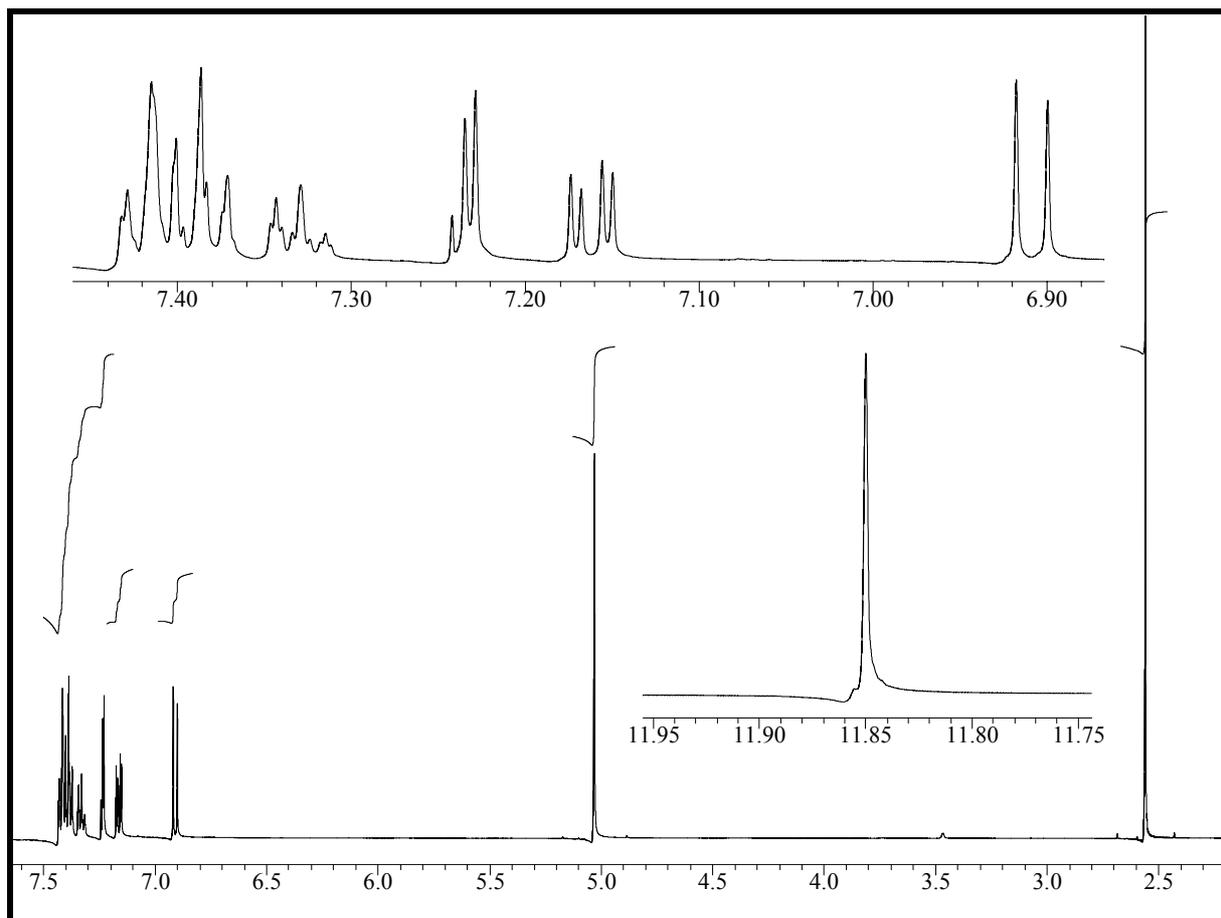


Ausbeute: 10,6 g (43,7 mmol) **67e**

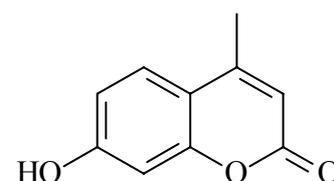
66% der Theorie

Lit. <sup>[84]</sup>: 55%**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 69-70 °C (MeOH) Lit. <sup>[84]</sup>: 69-70 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>500</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,56 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5,03 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,90-6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'); 7,15-7,17 (dd, J<sub>1</sub> = 3,0 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1 H, H-4'); 7,23 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H-6'); 7,31-7,43 (m; 5 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,85 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 56)

Abb. 56: <sup>1</sup>H-NMR<sub>500</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS) von **67e**.**4.3.2.4 Versuch 10: 7-Hydroxy-4-methylcumarin **89****<sup>[85]</sup>

In einem 2 l Dreihalskolben mit Stahl-KPG, Tropftrichter und Innenthermometer wird eine Emulsion von 220,0 g (1,998 mol) Resorcin **87** (Merck, reinst) in 260,0 g (1,998 mol) frisch destilliertem Acetessigester **88** (Baker) vorgelegt. Unter Kühlung mit einem Eis/Kochsalz-Bad wird 1 l konz. Schwefelsäure p. a. (Baker) langsam dazugegeben, so daß die Innentemperatur nicht über 15 °C steigt. Nach vollständiger Zugabe wird noch 10 h



bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 3 kg stark gerührtes Eiswasser gegeben. Der entstandene hellbraune Feststoff wird abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 3 l 5%iger Natronlauge gelöst, die Lösung filtriert und danach durch Zugabe von 1 l 10%iger Schwefelsäure wieder ausgefällt. Es wird erneut vom Feststoff abgesaugt und der Rückstand mit viel Wasser gewaschen. Das Produkt wird über Nacht auf Filterpapier ausgebreitet an der Luft getrocknet.

**Ausbeute:** 166,0 g (942,3 mmol) **89**

47% der Theorie

Lit. <sup>[85]</sup>: 82-90%

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 180 °C Lit. <sup>[85]</sup>: 182 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CD<sub>3</sub>OD/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,41 (d, J = 1,4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3,30-3,32 (qu, J = 1,6 Hz, CD<sub>2</sub>HOH); 4,93 (s, CD<sub>3</sub>OH); 6,08-6,09 (q, J = 1,4 Hz, 1 H, H-3); 6,68 (d, J = 2,5 Hz, 1 H, H-8); 6,79-6,82 (dd, J<sub>1</sub> = 2,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1 H, H-6); 7,56-7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-5) (siehe Abbildung 57)

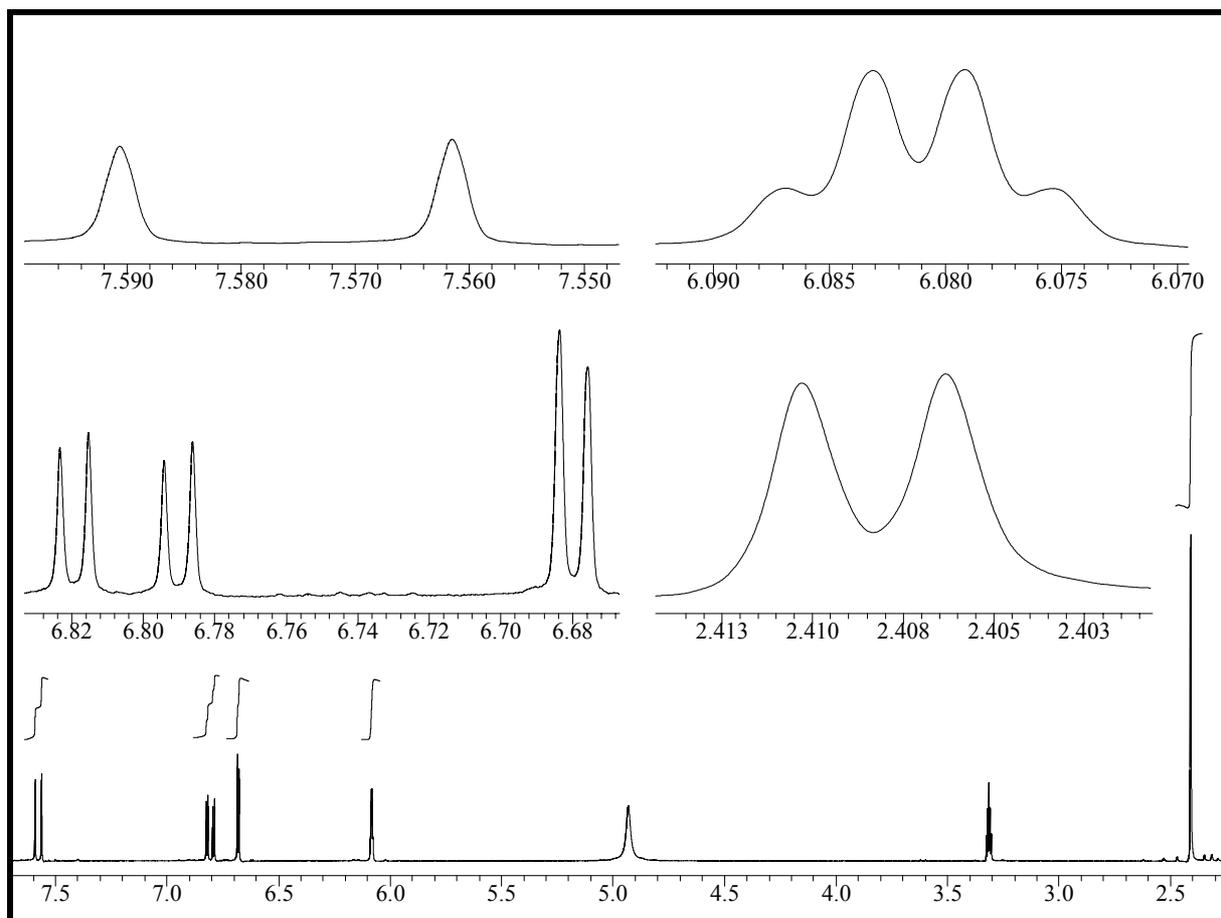
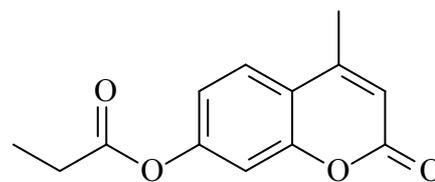


Abb. 57: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CD<sub>3</sub>OD/TMS) von **89**.

#### 4.3.2.5 Versuch 11: 4-Methyl-7-propionyloxycumarin 91

In einem 1 l Kolben werden 260,0 g (1,998 mol) über Natriumacetat getrocknetes und destilliertes Propionsäureanhydrid **90** (Aldrich, 97%) und 120,0 g (681,1 mmol) **89** (Versuch 10) 1,5 h zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 3 kg Eiswasser gegeben. Es wird vom Feststoff abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Für analytische Zwecke kann aus EtOH umkristallisiert werden.



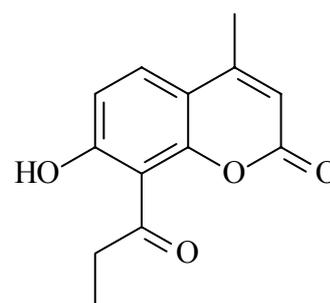
**Ausbeute:** 102,0 g (439,2 mol) **91**      64% der Theorie

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 146 °C (EtOH)
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 1,26-1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,44 (d, J = 1,2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-4); 2,60-2,68 (q, J = 7,5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,26-6,27 (q, J = 1,2 Hz, 1 H, H-3); 7,06-7,10 (dd, J<sub>1</sub> = 2,3 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-6); 7,10-7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, H-8); 7,60-7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-5)

#### 4.3.2.6 Versuch 12: 7-Hydroxy-4-methyl-8-propionylcumarin 92

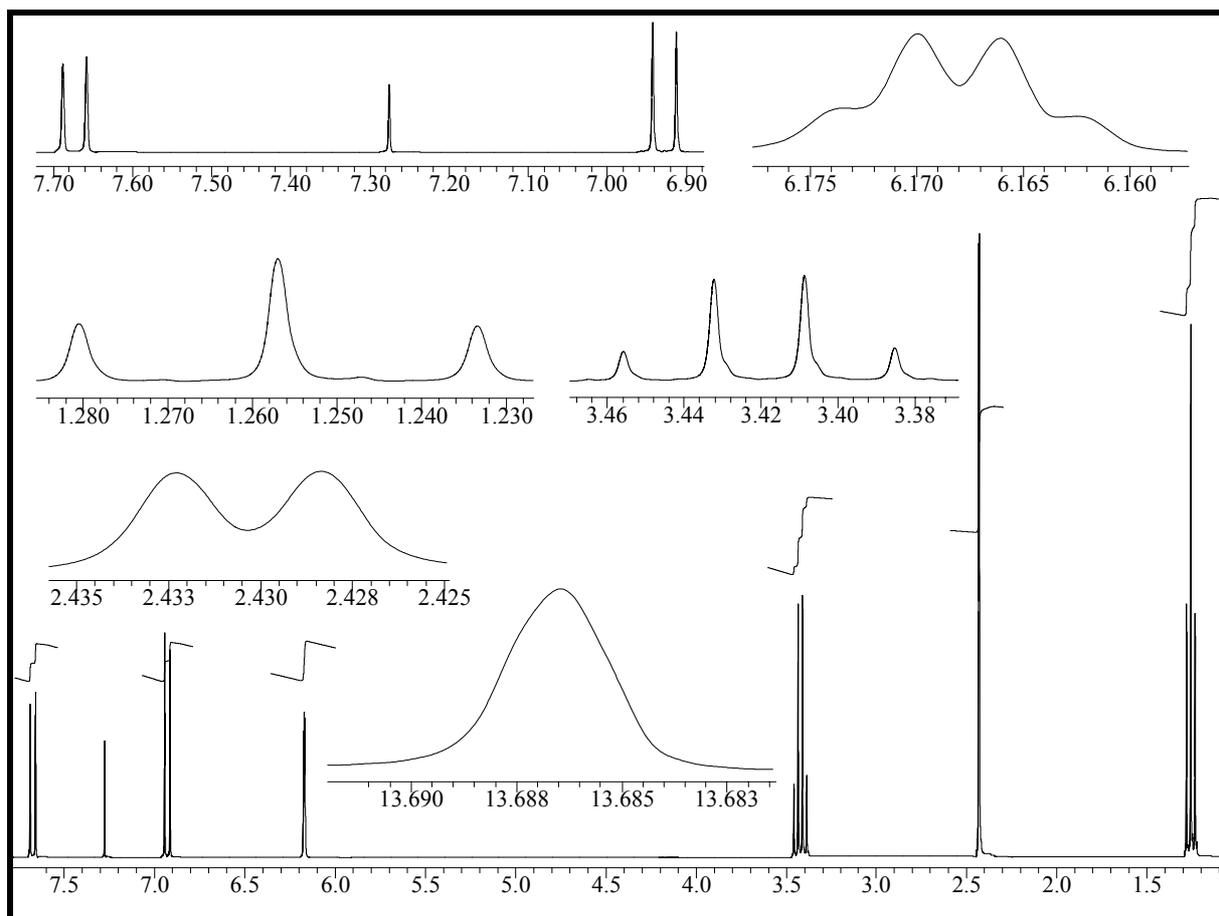
Ein fein gepulvertes homogenes Gemisch aus 76,0 g (327 mmol) wasserfreiem **91** (Versuch 11) und 184,0 g (1,380 mol) AlCl<sub>3</sub> z. S. (Merck) werden in einem Kolben in ein auf 100 °C vorgeheiztes Ölbad gehalten. Das Ölbad wird innerhalb von 100 min auf 155 °C hochgeheizt. Zur Beendigung der Reaktion läßt man etwas abkühlen und hydrolysiert unter Rühren mit einem Glasstab vorsichtig mit Eis. Nach Zugabe von 1 l verdünnter HCl (1:6) wird nochmals 30 min unter Rühren mit einem KPG-Rührer im Ölbad erhitzt. Man filtriert und wäscht den Rückstand mit Wasser. Zur Reinigung wird das beigefarbene Rohprodukt aus EtOH umkristallisiert.



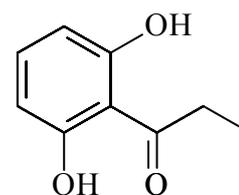
**Ausbeute:** 27,0 g (116 mmol) **92**      35% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 182 °C (EtOH) Lit.: 187 °C (Ethanol)
- **$^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 1,23-1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,43 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3,39-3,46 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,16-6,17 (q,  $J = 1,1$  Hz, 1 H, H-3); 6,91-6,94 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, H-6); 7,66-7,69 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, H-5); 13,69 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 58)

Abb. 58:  $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) von **92**.**4.3.2.7 Versuch 13: 2',6'-Dihydroxypropiophenon **67h****<sup>[85]</sup>

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 24,4 g (105 mmol) **92** (Versuch 12) in 80 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst. Unter  $\text{N}_2$ -Schutzgasatmosphäre werden bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C innerhalb von 5 h 160 ml einer 10%igen wäßrigen NaOH-Lösung zugetropft. Danach läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und tropft 160 ml verdünnte HCl (1:3) dazu. Es wird vom ausgefallenen hellgelben Feststoff abgesaugt, der Rückstand mit Wasser gewaschen, im Exsikkator über Blau-



gel getrocknet und aus Aceton/n-Hexan (1:1) umkristallisiert.

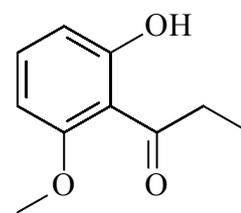
**Ausbeute:** 13,1 g (78,8 mmol) **67h** 75% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 131-133 °C (Aceton/n-Hexan)
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 1,20-1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,17-3,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,42-6,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H, H-3', H-5'); 7,22-7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1 H, H-4'); 9,76 (s, 2 H, OH-2', OH-6')

**4.3.2.8 Versuch 14: 6'-Hydroxy-2'-methoxypropiofenon **67i**<sup>[75]</sup>**

5,0 g (30 mmol) 2',6'-Dihydroxypropiofenon **67h** (Versuch 13) werden mit 4,3 g (30 mmol) Methyljodid z. S. (Merck) und 4,2 g (30 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Grüssing, reinst) in 80 ml Aceton p. a. (Baker) 23 h refluxiert. Nach dem Abkühlen rotiert man zur Trockne ein, nimmt mit 300 ml

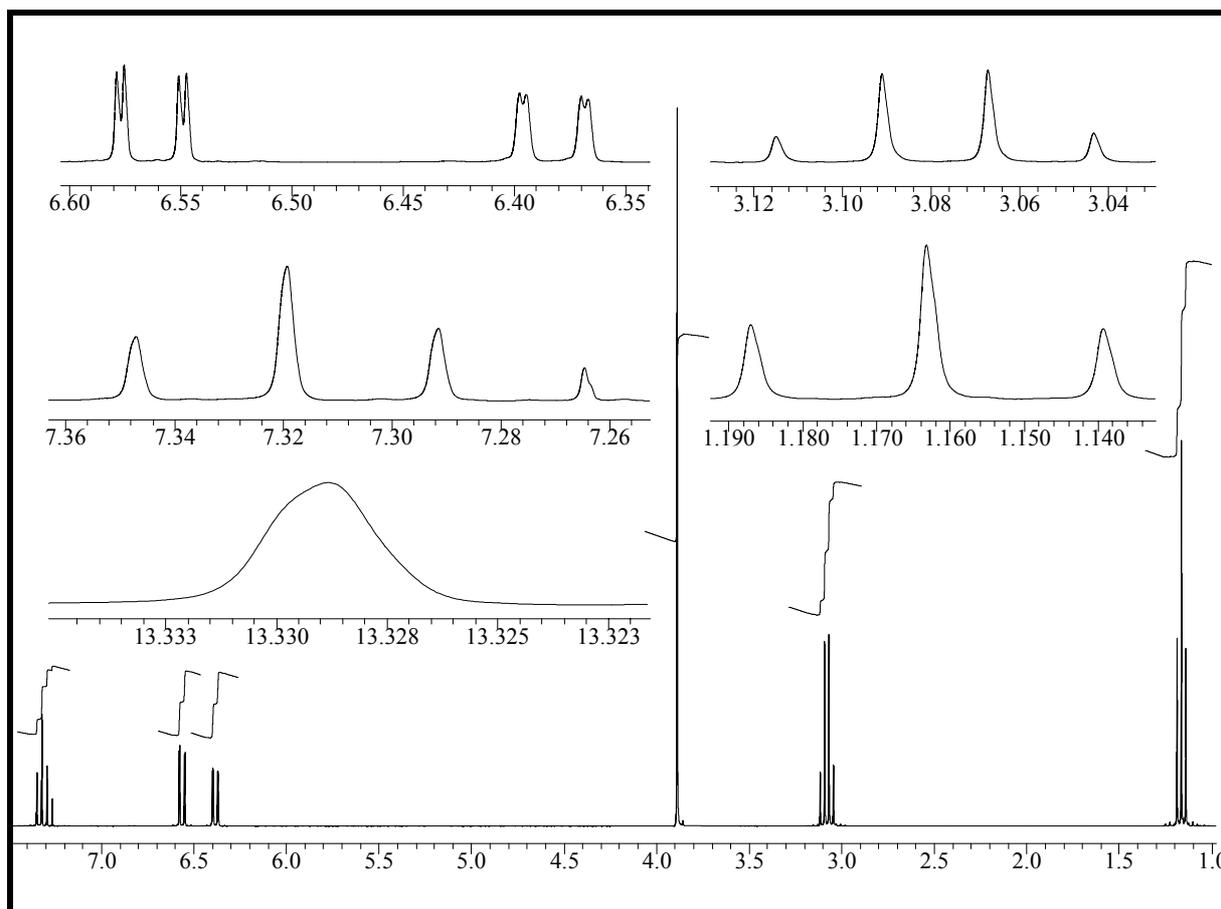


Diethylether auf und filtriert von nicht löslichen Bestandteilen ab. Nach dem erneuten Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert das Produkt in Form heller Nadeln. Zur Endreinigung kann das Produkt im Ölpumpenvakuum sublimiert werden.

**Ausbeute:** 5,0 g (28 mmol) **67i** 93% der Theorie

**Charakterisierung:**

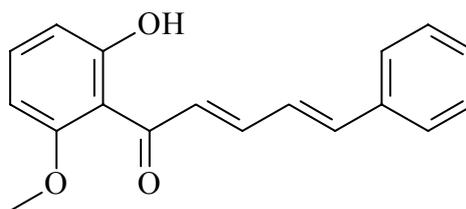
- **Schmelzpunkt:** 45 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 1,14-1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,05-3,12 (q, J<sub>1</sub> = 7,1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,37-6,40 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,2 Hz, 1 H, H-5'); 6,55-6,58 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,29-7,35 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-4'); 13,33 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 59)


 Abb. 59:  $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) von **67i**.

### 4.3.3 Synthese der Chalkone<sup>[74a]</sup>

#### 4.3.3.1 Versuch 15: 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadien **78a**

1,9 g (11 mmol) **67b** (Versuch 8) werden in 60 ml MeOH gelöst und 25 ml einer 60%igen NaOH-Lösung innerhalb von 10 min zugetropft. Nachdem die leichte Erwärmung der Lösung abgeklungen ist, wird 2,0 g (15 mmol) Zimtaldehyd **77a** z. S.



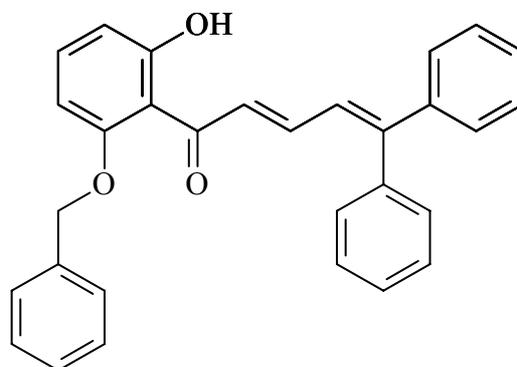
(Merck) in derselben Zeit zugetropft. Man läßt 20 h bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz unter starkem Rühren auf ein Gemisch aus 250 g Eis und 80 ml konz. HCl gegeben. Die wäßrige Phase wird bis zur Farblosigkeit mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase zweimal mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vollständig einrotiert. Da kein Lösungsmittel gefunden werden konnte, aus dem das Produkt kristallin anfällt, wurde das honigartige orangerote Rohprodukt 3 h im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit und ohne Aufarbeitung und Charakterisierung weiterverarbeitet.

**Ausbeute:** 2,8 g (max. 10 mmol) Rohprodukt **78a**

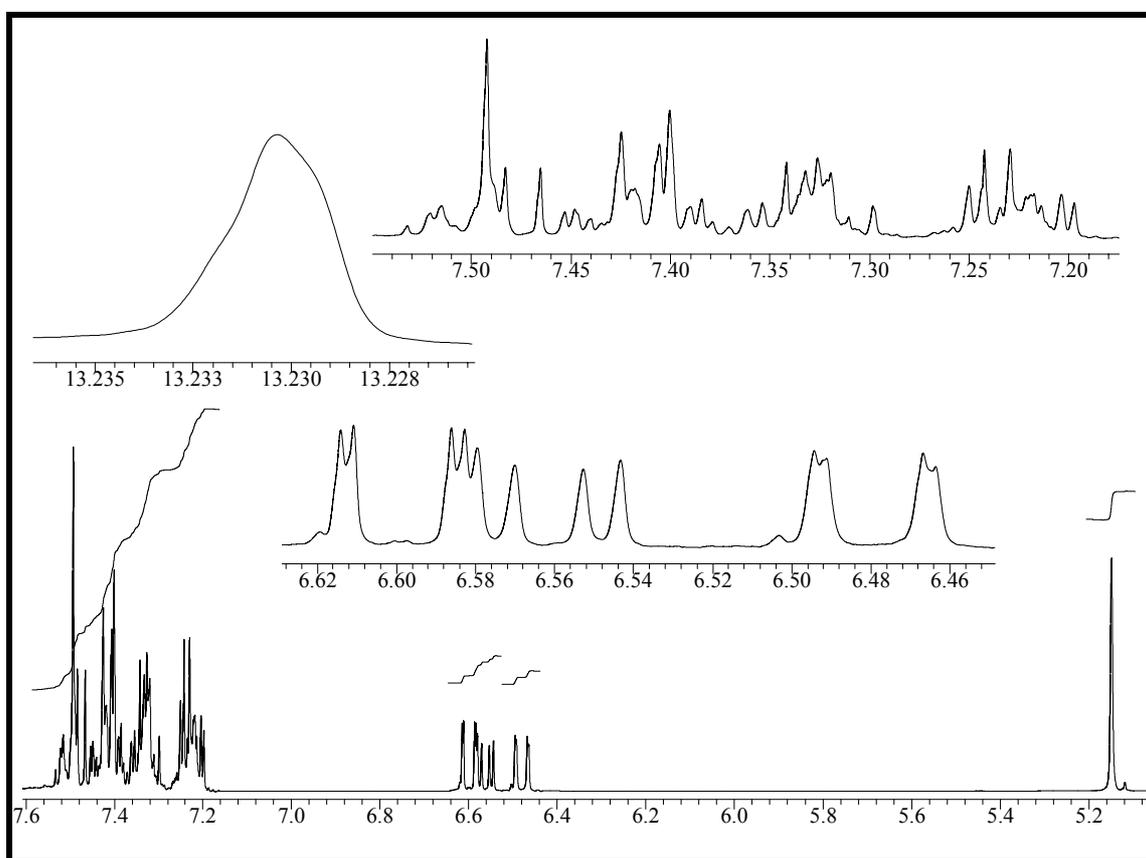
max. 90% der Theorie

**4.3.3.2 Versuch 16: 1-(2'-Benzyloxy-6'-hydroxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien **78b****

In einem 100 ml Einhalskolben werden 1,5 g (6,2 mmol) **67c** (Versuch 9) in 25 ml MeOH gelöst. Es werden 30 ml 60%ige NaOH-Lösung zugetropft und nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur 1,6 g (7,7 mmol)  $\beta$ -Phenylzimaldehyd **77b** (BASF), gelöst in ca. 10 ml MeOH, innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 22stündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man den Ansatz in eine stark gerührte Mischung aus 150 g Eis und 50 g konz. HCl, saugt vom entstandenen Feststoff ab und kristallisiert den im Exsikkator getrockneten Filtrerrückstand aus EtOH um.

**Ausbeute:** 2,0 g (4,6 mmol) **78b**

74% der Theorie

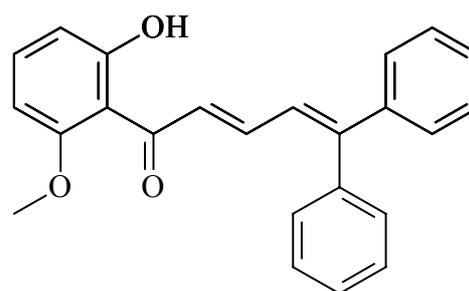
Abb. 60:  $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) von **78b**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 164-165 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, M = 432,51, Ber. C: 83,31 H: 5,59  
Gef. C: 82,35 H: 5,53
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 5,15 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,46-6,49 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,57-6,58 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1 H, H-4'); 6,58-6,61 (dd, J<sub>1</sub> = 1,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,19-7,53 (m, 18 H, H-2, H-3, H-4, arom. H); 13,23 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 60)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 366 nm (3,94); 248 nm (3,56)

#### 4.3.3 Versuch 17: 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien **78c**

Es werden 0,9 g (5 mmol) **67b** (Versuch 8) in 25 ml MeOH gelöst und innerhalb von 10 min 25 ml 60%ige NaOH-Lösung zugetropft. Man läßt rühren bis die Lösung erkaltet ist und tropft dann 1,1 g (5,3 mmol) β-Phenylzimaldehyd **77b** (BASF) hinzu. Die sich rot färbende Lösung läßt man 5 Tage bei Raum-



temperatur rühren und gießt anschließend auf ein gut gerührtes Gemisch aus 120 g Eis und 40 ml konz. HCl. Es wird vom entstandenen Feststoff abgesaugt. Dieser wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Dreimalige Umkristallisation aus EtOH ergibt den gewünschten Reinstoff.

**Ausbeute:** 0,8 g (2 mmol) **78c**

40% der Theorie

**Charakterisierung:**

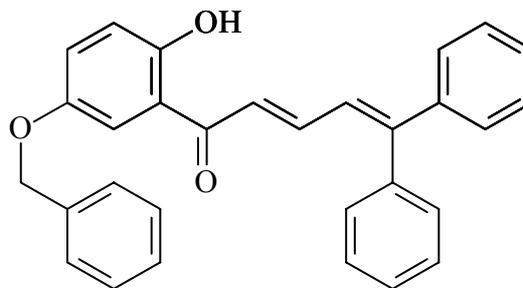
- **Schmelzpunkt:** 143-145 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, M = 356,42, Ber. C: 80,87 H: 5,65  
Gef. C: 80,68 H: 5,56
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,44-6,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-5'); 6,46-6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-3'); 6,77-6,82 (d, 14,9 Hz, 1 H, H-4); 6,94-7,03 (dd, J<sub>1</sub> = 11,4 Hz, J<sub>2</sub> = 14,9 Hz, 1 H, H-3); 7,11-7,16 (m, 4 H, arom. H); 7,14-7,20 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-4');

7,30-7,45 (m, 7 H, arom. H, H-2); 10,47 (s, 1 H, OH)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 362 nm (4,45); 247 nm (4,06)

#### 4.3.3.4 **Versuch 18:** 1-(5'-Benzyloxy-2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien **78d**

Zu einer Lösung aus 5,0 g (21 mmol) **67e** (Versuch 9) in 100 ml MeOH werden 100 ml einer 60%igen NaOH-Lösung getropft. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, werden zu dem Gemisch 6,3 (30 mmol)  $\beta$ -Phenylzimtaldehyd **77b** (BASF), gelöst in wenig MeOH, zugetropft. Man



läßt 72 h bei Raumtemperatur rühren und gibt die Reaktionslösung zum Abbruch der Reaktion auf ein Gemisch aus 600 g Eis und 200 g konz. HCl. Das ausgefallene Rohprodukt wird durch Absaugen isoliert, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Umkristallisation des Rohproduktes aus EtOH.

**Ausbeute:** 7,3 g (17 mmol) **78d**

81% der Theorie

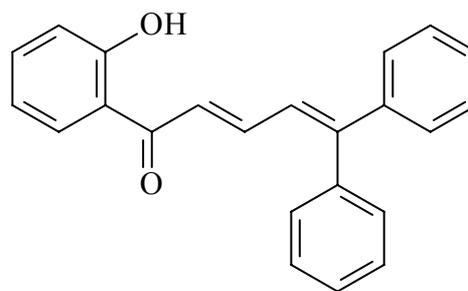
#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 150-152 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ,  $M = 432,51$ , Ber. C: 83,31 H: 5,59  
Gef. C: 82,92 H: 5,57
- **$^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO/TMS):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 5,11 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,91-6,94 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, H-3'); 7,23-7,58 (m, 19 H, H-2, H-3, H-4', H-6', arom. H); 7,70-7,75 (d,  $J = 14,2$  Hz, 1 H, H-1); 11,90 (s, 1 H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 366 nm(4,40); 252 nm (4,29)

#### 4.3.3.5 **Versuch 19:** 1-(2'-Hydroxyphenyl)-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien **78e**

In einem 500 ml Kolben werden 5,0 g (37 mmol) 2-Hydroxyacetophenon **67f** (Aldrich) in 150 ml MeOH gelöst und 150 ml 60%ige NaOH werden innerhalb einer Stunde zugetropft. Danach läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und tropft 9,2 g (44 mmol)  $\beta$ -Phenyl-

zimtaldehyd **77b** (BASF), gelöst in wenig MeOH, innerhalb einer Stunde zu. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man auf 600 g Eis und 250 g konz. HCl und saugt vom ausgefallenen Feststoff ab. Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergibt ein orangerotes Produkt von honigartiger Konsistenz, das trotz mehrtägigem Trocknen im Ölpumpenvakuum erst nach einigen Wochen anfängt Kristalle zu bilden.



**Ausbeute:** 11,1 g (34,0 mmol) **78e**

92% der Theorie

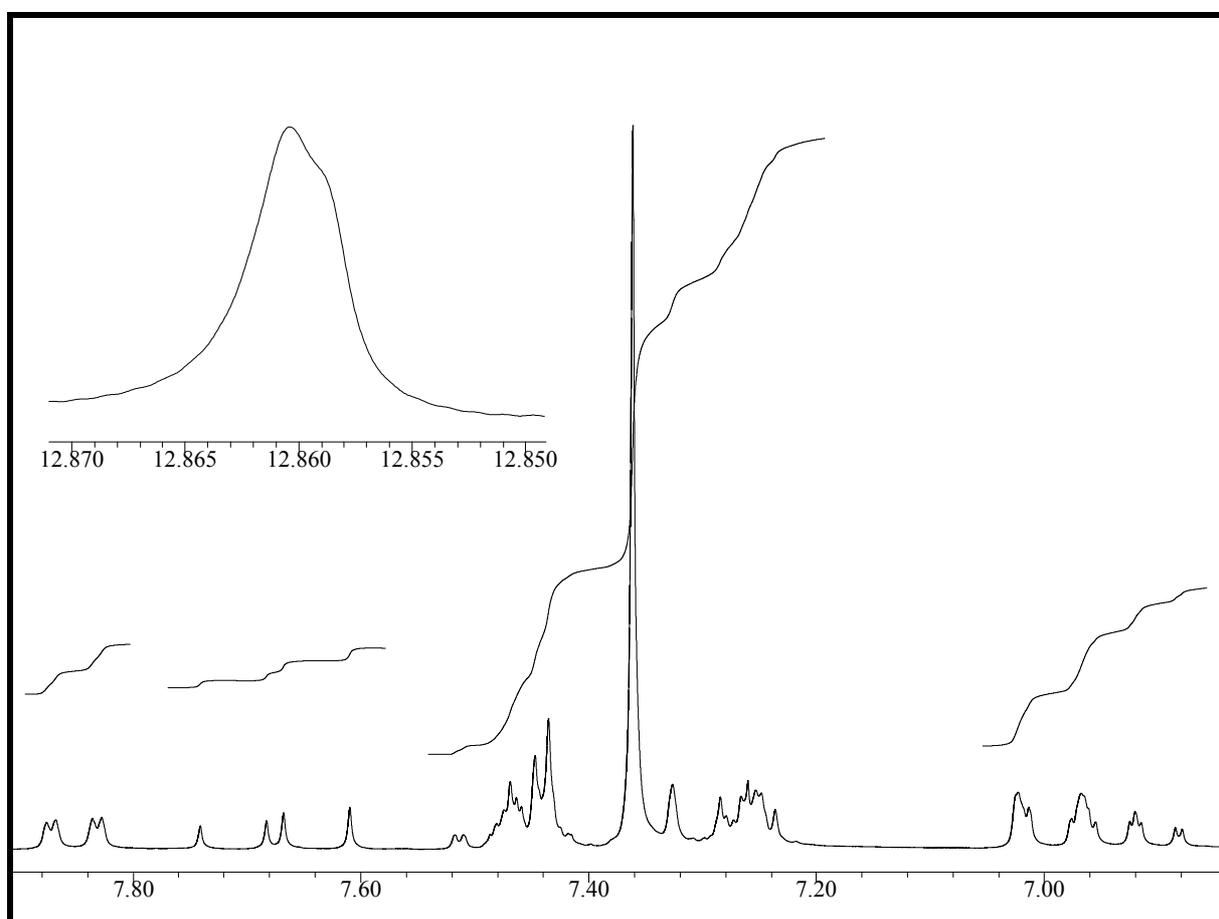


Abb. 61: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **78e**.

**Charakterisierung:**

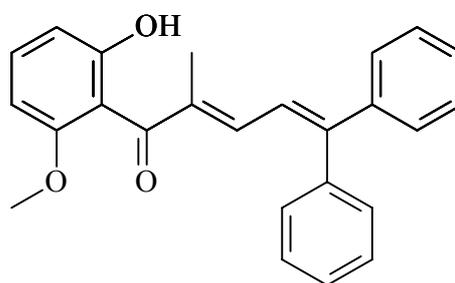
- **Schmelzpunkt:** 69-72 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, M = 326,39,      Ber. C: 84,64    H: 5,56  
    Gef. C: 83,22    H: 5,58
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) =

6,88-7,62 (m, 3 H, H-2, H-4, H-5'); 7,24-7,52 (m, 12 H, H-4', H-3', arom. H); 7,61-7,74 (dd,  $J_1 = 11,6$  Hz,  $J_2 = 14,6$  Hz, 1 H, H-3); 7,83-7,88 (dd,  $J_1 = 1,7$  Hz,  $J_2 = 8,1$  Hz, 1 H, H-6'); 12,86 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 61)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 373 nm (4,51); 250 nm (4,15)
- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 326 (100) [ $M^+$ ], 249 (37) [ $M^+ - C_6H_5$ ], 205 (56) [ $C_4H_3(C_6H_5)_2$ ], 121 (71) [ $C_7H_5O_2$ ]

#### 4.3.3.6 Versuch 20: 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien **78f**

In einem 250 ml Kolben werden 2,1 g (12 mmol) **67i** (Versuch 14) in 60 ml MeOH gelöst. Nach dem Zutropfen von 60 ml einer 60%igen NaOH-Lösung und anschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 3,5 g (17 mmol)  $\beta$ -Phenylzimtaldehyd **77b** (BASF), gelöst in wenig MeOH, innerhalb weniger



Minuten zugetropft. Nach 72stündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man auf ein Gemisch aus 250 g Eis und 100 ml konz. HCl. Es wird vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt. Dieser wird in  $CH_2Cl_2$  gelöst, die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

**Ausbeute:** 3,3 g (8,9 mmol) **78f**

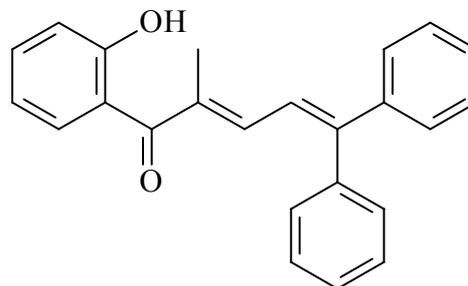
74% der Theorie

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 184-186 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:**  $C_{25}H_{22}O_3$ ,  $M = 370,45$ , Ber. C: 81,06 H: 5,99  
Gef.: C: 81,42 H: 6,02
- **$^1H$ -NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):**  $\delta$ /ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,02-2,03 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3 H,  $CH_3$ -2); 3,62 (s, 3 H,  $OCH_3$ ); 6,35-6,37 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, H-5'); 6,36-6,39 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H, H-3'); 6,82-6,87 (dd,  $J_1 = 1,3$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 1 H, H-2); 6,98-7,03 (m, 3 H, H-4', arom. H); 7,07-7,11 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H, H-4); 7,27-7,39 (m; 8 H, arom. H); 9,51 (s, 1H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 342 nm (4,71); 249 nm (4,33)

### 4.3.3.7 Versuch 21: 1-(2'-Hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-5,5-diphenyl-2,4-pentadien 78g

Zu einer Vorlage aus 3,0 g (20 mmol) 2-Hydroxypropiofenon 67g (Aldrich) in 100 ml MeOH werden in ca. 15 min 100 ml 60%ige NaOH-Lösung zuge-  
tropft. Nach dem Abkühlen des Gemisches auf Raum-  
temperatur werden 4,2 g (20 mmol)  $\beta$ -Phenylzimal-  
dehyd 77b, gelöst in 20 ml MeOH zuge-  
tropft. Die  
sich nun rot färbende Lösung läßt man übers Wochenende rühren und gibt die Mischung an-  
schließend unter starkem Rühren auf ein Gemisch aus ca. 500 g Eis und 150 ml konz. HCl. Es  
wird vom entstandenen Feststoff abgesaugt, dieser wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ge-  
trocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wieder entfernt und das verbleibende  
Rohprodukt mehrmals aus EtOH umkristallisiert.



**Ausbeute:** 4,6 g (14 mmol) 78g

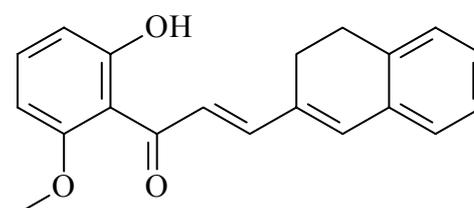
70% der Theorie

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 123-124 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ,  $M = 340,42$ , Ber. C: 84,68 H: 5,92  
Gef. C: 84,41 H: 5,94
- **$^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO/TMS):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,09-2,10 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ -2); 6,73-6,78 (m, 1H, H-5'); 6,76-6,81 (dd,  $J_1 = 1,3$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 1 H, H-3); 6,81-6,84 (dd,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1 H, H-3'); 7,07-7,14 (m, 4 H, arom. H); 7,29-7,39 (m, 8 H, H-4, H-6', arom. H); 9,99 (s, 1 H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 349 nm (4,44); 252 nm (4,24)

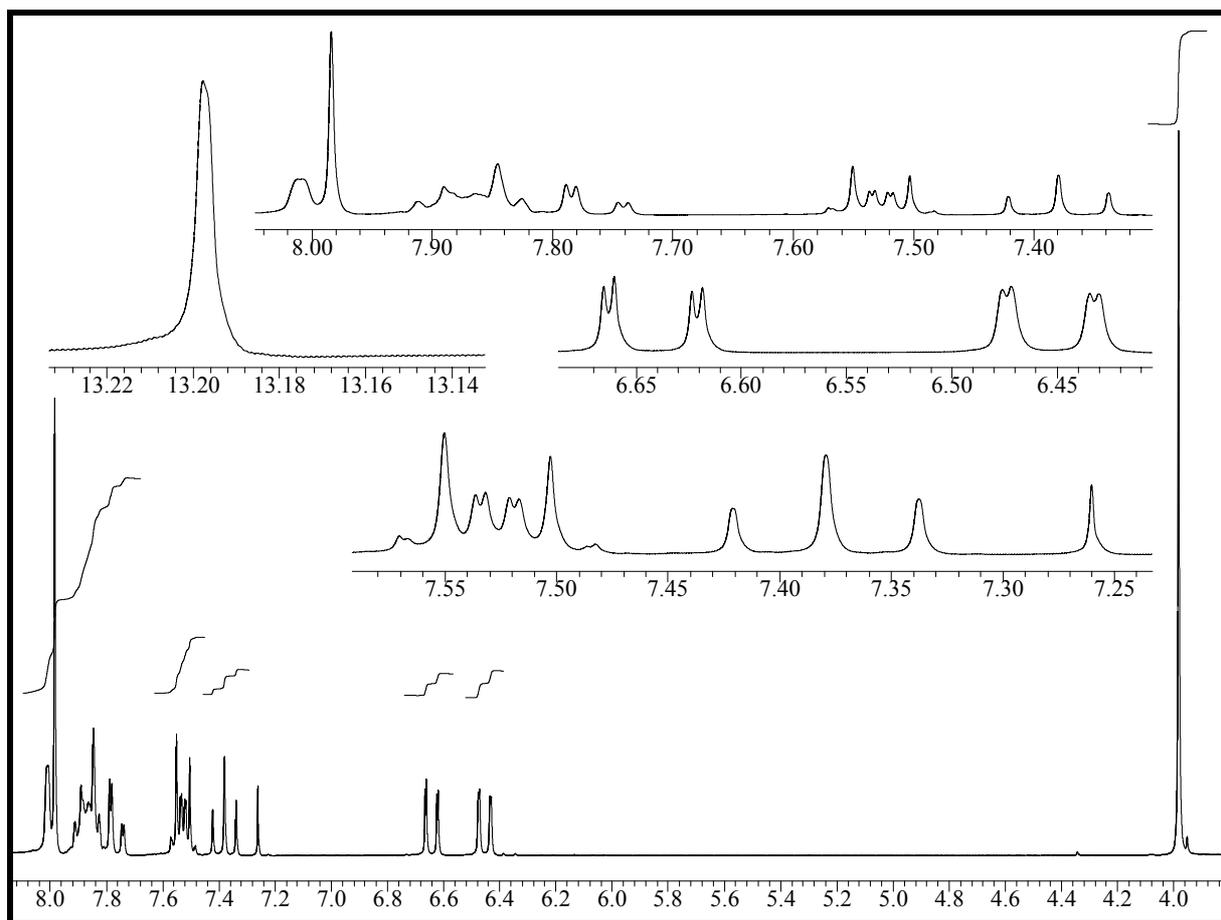
### 4.3.3.8 Versuch 22: 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-2-propen 78h

1,2 g (7,2 mmol) 67b (Versuch 8) werden 37 ml MeOH gelöst. Man tropft 37 ml einer 60%igen NaOH-Lösung dazu und läßt bis zum Abklingen der exothermen Reaktion bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden 1,8 g (11 mmol) 77c (Versuch 2) zu-



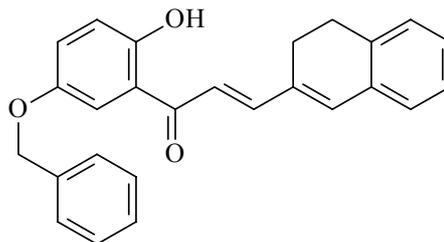




Abb. 63:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **78i**.

#### 4.3.3.10 Versuch 24: 1-(5'-Benzyloxy-2'-hydroxyphenyl)-3-(2''-(3'',4''-dihydronaphthyl))-1-oxo-2-propen **78j**

In einem 100 ml Kolben werden 1,2 g (5,0 mmol) **67e** (Versuch 9) in 25 ml MeOH gelöst. Nach dem Zutropfen von 25 ml 60%iger wässriger NaOH-Lösung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt dann innerhalb von 5 bis 10 min 1,2 g (7,6 mmol) **77c** (Versuch 2) hin-



zu. Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei Raumtemperatur gibt man den Ansatz auf ein Gemisch aus 200 g Eis und 60 ml konz. HCl. Es wird vom entstandenen Feststoff abgesaugt und dieser in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Nach der Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird die organische Phase zur Trockne eingengt und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Die Trocknung des Produktes erfolgt bei 80-90 °C im Ölpumpenvakuum.

**Ausbeute:** 1,0 g (2,6 mmol) **78j**

52% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 98-101 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, M = 382,46, Ber. C: 81,65 H: 5,79  
Gef. C: 81,70 H: 5,72
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>500</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,59-2,62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,95-2,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 5,08 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,93 (s, 1 H, H-1''); 6,95-6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-3'); 7,04-7,07 (d, J = 15,1 Hz, 1 H, H-3); 7,17-7,26 (m, 4 H, H-5''-H-8''); 7,19-7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-4'); 7,34-7,47 (m, 6 H, H-6', OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,71-7,74 (d, J = 15,1 Hz, 1 H, H-2); 12,47 (d, J = 0,6 Hz, 1 H, OH) (siehe Abbildung 64)

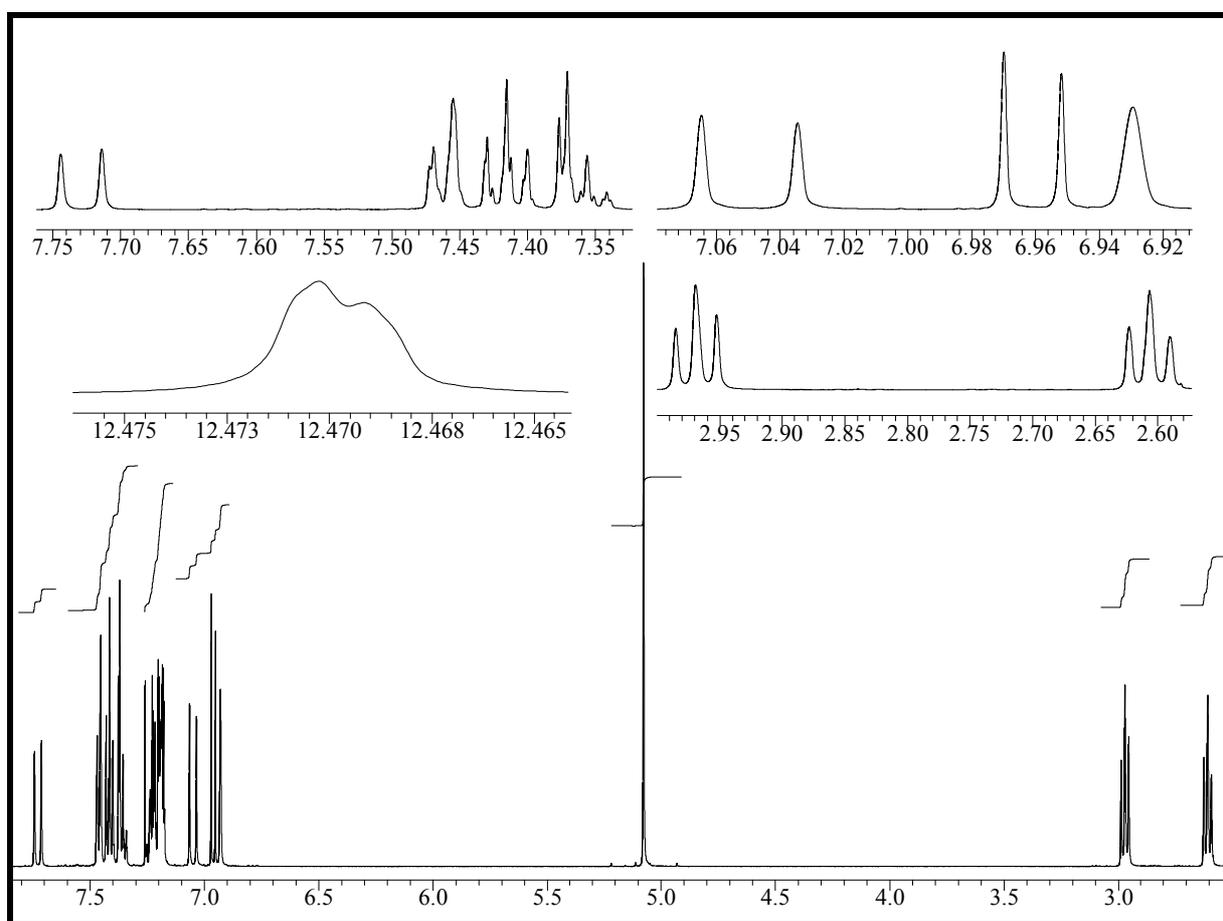


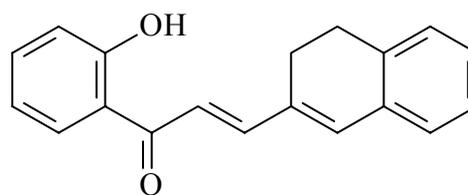
Abb. 64: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **78j**.

- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 378 nm (4,50); 253 nm (4,12)

**4.3.3.11 Versuch 25: 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen **78k****

In einem 100 ml Kolben werden 0,7 g (6 mmol) 2'-Hydroxyacetophenon **67f** (Aldrich) in 25

ml MeOH vorgelegt. Danach werden 25 ml 60%ige NaOH-Lösung innerhalb von 5 min zugetropft. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 1,2 g (7,6 mmol) **77c** (Versuch 2) zugetropft und 20 h bei Um-



gebungstemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 200 g Eis und 50 g konz. HCl gegeben. Es wird vom entstandenen Feststoff abgesaugt, dieser in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand aus ca. 80 ml EtOH umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden bei 80 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1,2 g (4,3 mmol) **78k**

72% der Theorie

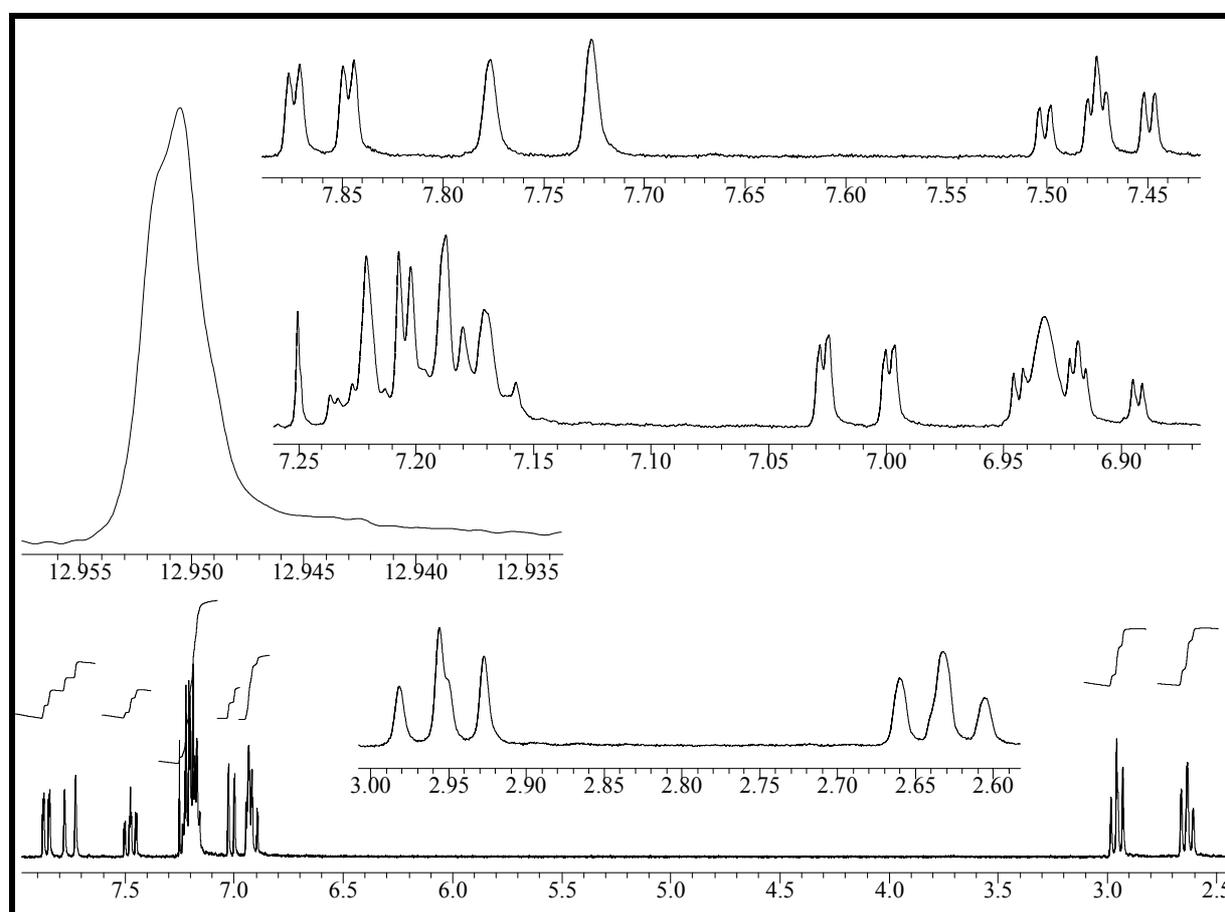


Abb. 65:  $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) von **78k**.

### Charakterisierung:

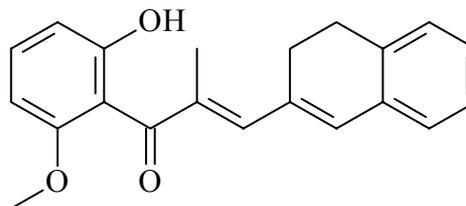
- **Schmelzpunkt:** 122-124 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ,  $M = 276,33$ , Ber. C: 82,59 H: 5,84  
Gef. C: 82,32 H: 5,64
- **$^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuord-

nung) = 2,61-2,67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,93-2,98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,89-6,95 (m, 1 H, H-5'); 6,93 (s, 1 H, H-1''); 7,00-7,03 (dd, J<sub>1</sub> = 1,1 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,16-7,24 (m, 5 H, H-3, H-5''-H-8''); 7,45-7,56 (m, 1 H, H-4'); 7,73-7,78 (d, J = 15,0 Hz, 1 H, H-2); 7,85-7,88 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 8,1 Hz, 1 H, H-6'); 12,95 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 65)

- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 380 nm (4,57); 250 nm (4,04)

#### 4.3.3.12 **Versuch 26:** 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propen **78l**

In einem 250 ml Kolben werden 1,8 g (10 mmol) **67i** (Versuch 14) in 50 ml MeOH gelöst. Nach der Zugabe von 50 ml 60%iger wäßriger NaOH-Lösung läßt man wieder auf Raumtemperatur abkühlen und tropft da-



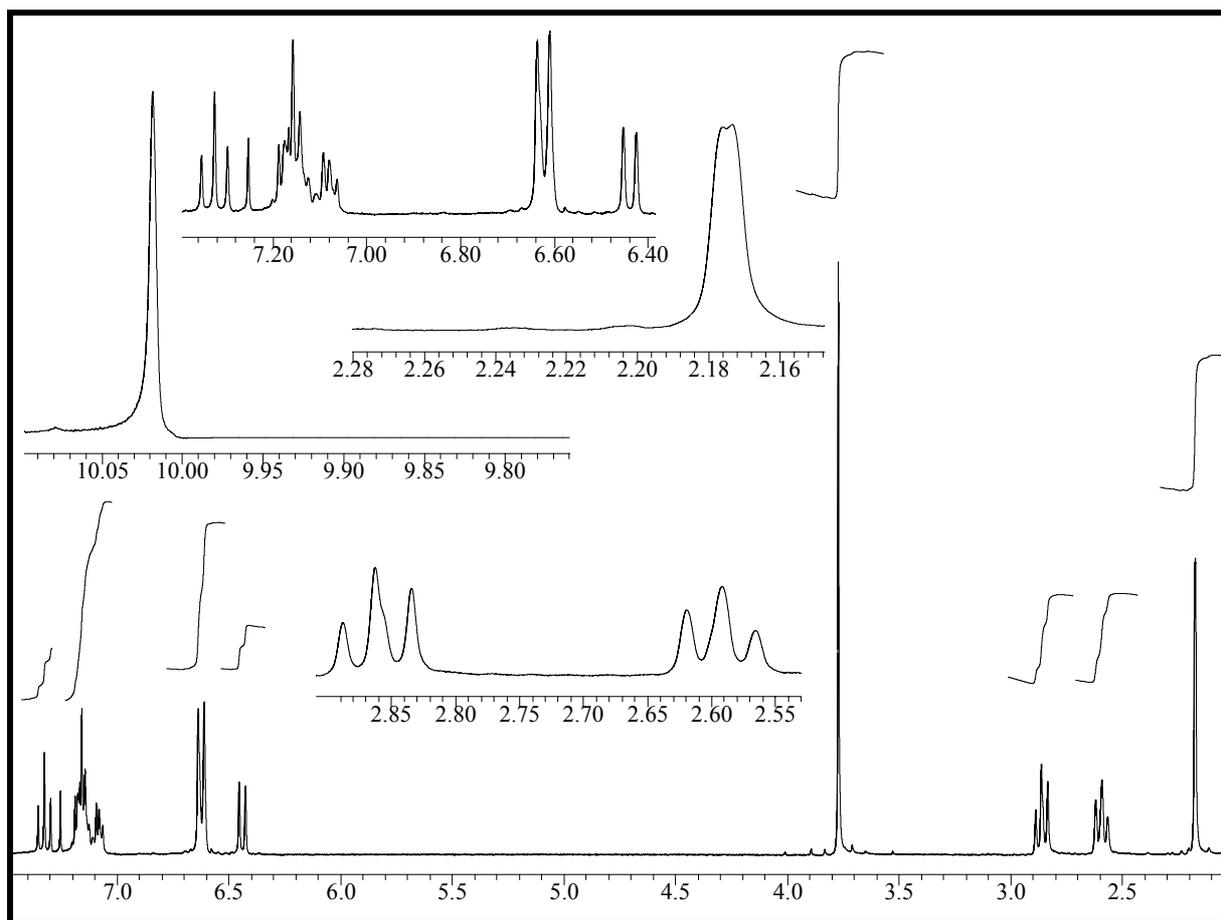
nach 2,0 g (13 mmol) **77c** (Versuch 2) hinzu. Nach einer Reaktionszeit von 20h bei Raumtemperatur gibt man auf ein Gemisch aus 200 g Eis und 60 ml konz. HCl. Die wäßrige Phase wird in einen Scheidetrichter überführt und mit drei Portionen zu je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt aus EtOH umkristallisiert. Die so erhaltenen orangen Kristalle werden im Ölpumpenvakuum bei 90-110 °C getrocknet.

**Ausbeute:** 1,7 g (5,3 mmol) **78l**

53% der Theorie

#### Charakterisierung:

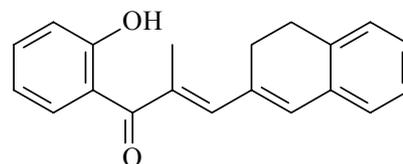
- **Schmelzpunkt:** 134-135 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, M = 320,39, Ber. C: 78,73 H: 6,29  
Gef. C: 78,66 H: 6,34
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,17 (d, J = 0,8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-2); 2,56-2,62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,83-2,89 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,43-6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,61-6,64 (d, J = 7,9 Hz, 3 H, H-3', H-3, H-1''); 7,06-7,20 (m, 4 H, H-5'-H-8''); 7,30-7,35 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-4'); 10,02 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 66)

Abb. 66:  $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) von **78l**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 345 nm (4,45)
- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 320 (84) [ $\text{M}^+$ ], 305 (20) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 191 (39) [ $\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_9$ ], 151 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3^+$ ]

#### 4.3.3.13 **Versuch 27:** 3-(2''-(3'',4''-Dihydronaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen **78m**

In einem 100 ml Kolben werden 1,1 g (7,3 mmol) 2'-Hydroxypropiophenon **67g** (Aldrich) in 35 ml MeOH gelöst. Nach dem Zutropfen von 25 ml 60%iger wässriger NaOH-Lösung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt dann inner-



halb von 5-10 min 1,5 g (9,4 mmol) **77c** (Versuch 2) hinzu. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei Raumtemperatur gibt man den Ansatz auf ein Gemisch aus 200 g Eis und 60 ml konz. HCl. Die wässrige Phase wird bis zur Farblosigkeit mit Methylenchlorid extrahiert. Anschließende Trocknung der organischen Phase über  $\text{MgSO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels ergibt einen gelben Feststoff, der durch säulenchromatographische Aufarbeitung über

Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt wird. Der so erhaltene Reinstoff wird im Ölpumpenvakuum bei 60-70 °C von Lösungsmittelresten befreit.

**Ausbeute:** 0,6 g (2,1 mmol) **78m**

29% der Theorie

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 84-86 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, M = 290,36, Ber. C: 82,73 H: 6,25  
Gef. C: 82,13 H: 6,30
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,26-2,27 (d, J = 1,3 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-2); 2,59-2,67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,87-2,94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,60 (s, 1 H, H-3); 6,68 (s, 1 H, H-1''); 6,86-6,94 (m, 1 H, H-4'); 7,02-7,06 (dd, J<sub>1</sub> = 1,1 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,08-7,22 (m, 4 H, arom. H); 7,44-7,53 (m, 1 H, H-4'); 7,69-7,74 (dd, J<sub>1</sub> = 1,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz), 1 H, H-6'); 11,80 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 67)

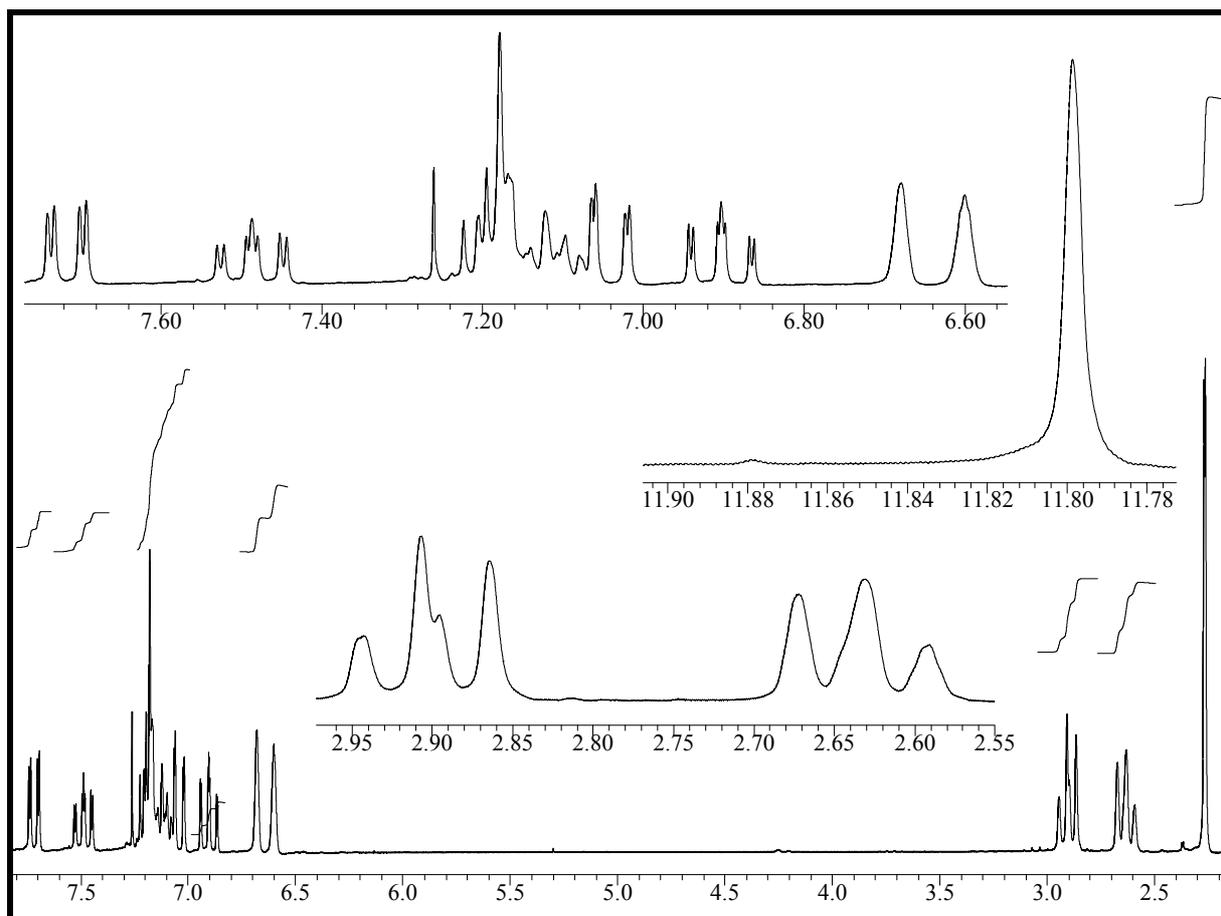
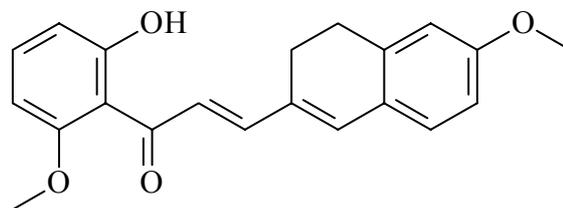


Abb. 67: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **78m**.

- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 350 nm (4,51); 246 nm (4,26)

**4.3.3.14 Versuch 28: 3-(2'-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-2-propen 78n**

Man legt eine Lösung aus 1,3 g (7,8 mmol) **67b** (Versuch 8) in 40 ml MeOH vor. Nach der Zugabe von 40 ml einer 60%igen wäßrigen NaOH-Lösung unter Eiskühlung werden 2,3 g (12 mmol) **77e** (Versuch 5), gelöst in ca. 20 ml



MeOH, innerhalb von 5-10 min zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei Raumtemperatur gibt man auf eine Mischung aus 200 g Eis und 60 ml konz. HCl. Der auskristallisierte Feststoff wird abfiltriert, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, bis zu einem Volumen von ca. 20 ml eingengt und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> von dem größten Teil anhaftender Nebenprodukte befreit. Nach einer zusätzlichen Umkristallisation aus EtOH erhält man das elementaranalysenreine Produkt.

**Ausbeute:** 2,1 g (6,2 mmol) **78n**

79% der Theorie

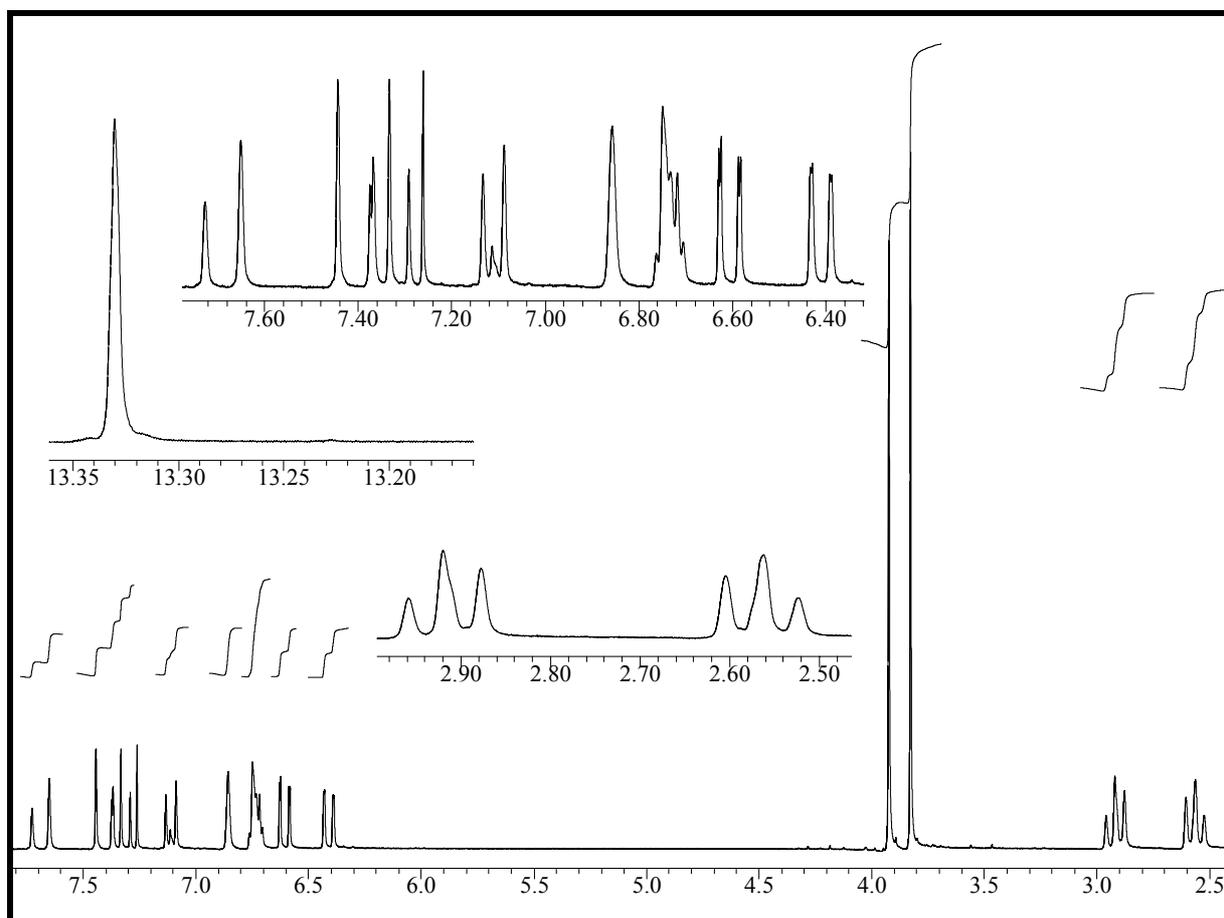


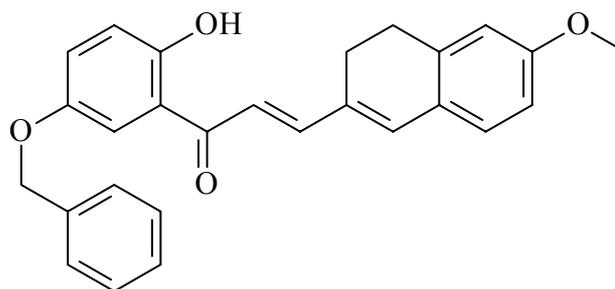
Abb. 68: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **78n**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 100-102 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, M = 336,39, Ber. C: 74,89 H: 5,99  
Gef. C: 74,76 H: 5,78
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,52-2,61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,88-2,96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,39-6,43 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,58-6,63 (dd, J<sub>1</sub> = 1,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 6,70-6,76 (m, 2 H, H-5'', H-7''); 6,86 (s, 1 H, H-1''); 7,09-7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1 H, H-8''); 7,29-7,37 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-4'); 7,37-7,44 (d, J = 15,2 Hz, 1 H, H-3); 7,65-7,73 (d, 15,1 Hz, 1 H, H-2); 13,33 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 68)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 396 nm (4,56); 261 nm (4,00)

#### 4.3.3.15 Versuch 29: 1-(5'-Benzyloxy-2'-hydroxyphenyl)-3-(2''-(3'',4''-dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-oxo-2-propen 78o

In einem 250 ml Kolben werden 2,4 g (9,9 mmol) 67e (Versuch 9) in 50 ml MeOH vorgelegt. Man tropft 50 ml einer 60%igen wässrigen NaOH-Lösung hinzu und wartet bis das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt ist. Nachdem man 2,3 g



(12 mmol) 77e (Versuch 5) spatelweise innerhalb von 5-10 min hinzugegeben hat, läßt man 48 h bei Raumtemperatur rühren. Der Reaktionsansatz wird auf ein Gemisch aus 230 g Eis und 75 ml konz. HCl gegeben. Die wässrige Phase wird bis zur Entfärbung mit kleinen Portionen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und bis zur Trockne am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert. Der ausgefallene Feststoff ist nach der Trocknung im Ölpumpenvakuum bei 90-100 °C elementaranalysenrein.

**Ausbeute:** 2,8 g (6,8 mmol) 78o

69% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 121-122 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>, M = 412,49, Ber. C: 78,62 H: 5,86  
Gef. C: 78,43 H: 5,69

- $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,53-2,61 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,90-2,98 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3,83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,07 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,72-7,94 (m, 8 H, H-3', H-4', H-6',  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,90 (s, 1 H, H-1'); 6,93-6,97 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, H-8'); 6,95-7,03 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1 H, H-3); 7,10-7,15 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, H-7'); 7,69-7,76 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1 H, H-2); 12,56 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 69)

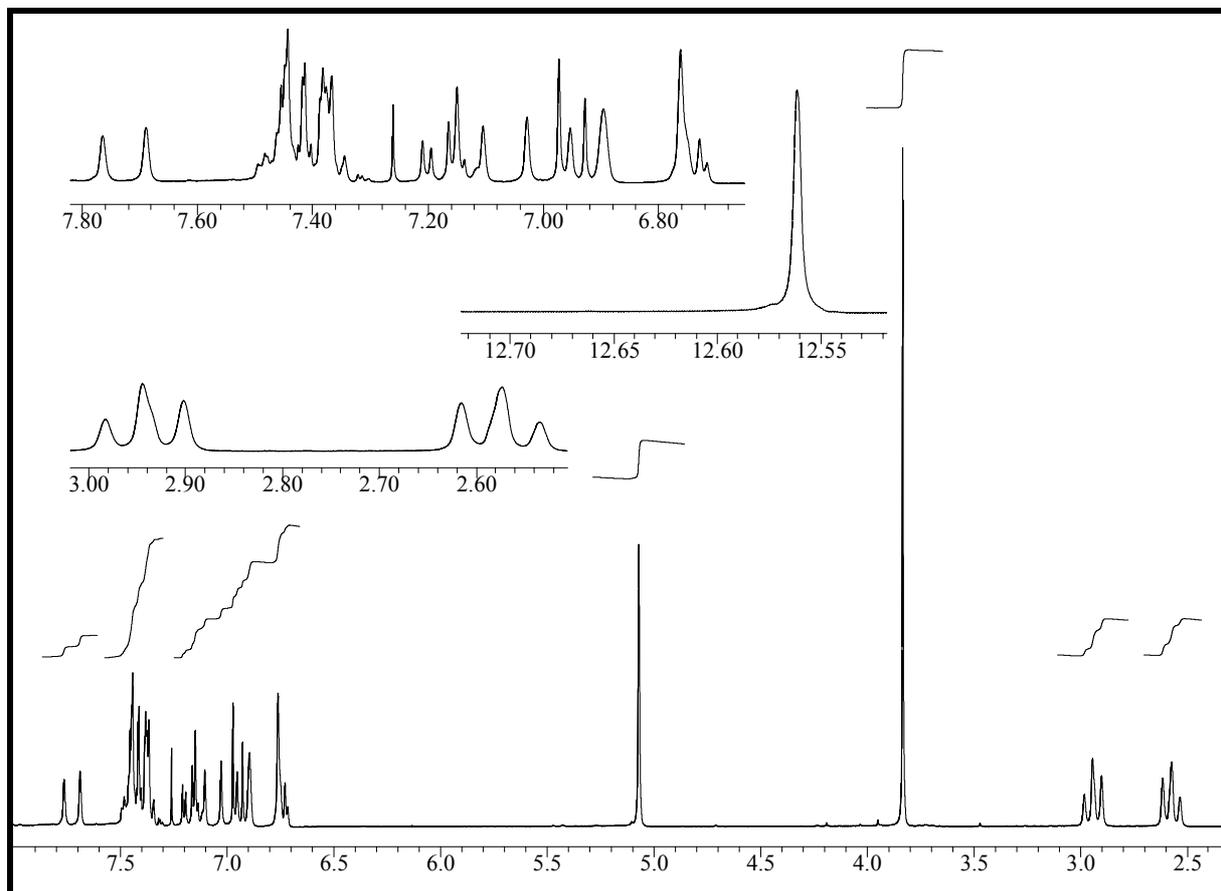
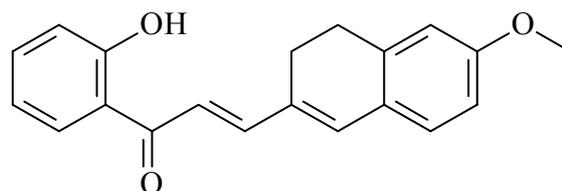


Abb. 69:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **78o**.

- UV-Vis (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 410 nm (4,54); 263 nm (4,16)

#### 4.3.3.16 Versuch 30: 3-(2''-(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen **78p**

In einem 250 ml Kolben werden 1,4 g (12 mmol) 2'-Hydroxyacetophenon **67f** (Aldrich) in 50 ml MeOH gelöst. Nach dem Zutropfen von 50 ml 60%iger wäßriger NaOH-Lösung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt dann portionsweise innerhalb von 5-10 min 2,3 g (12 mmol) **77e** (Versuch 5) hinzu. Nach einer Reaktionszeit von 48 h bei Raumtemperatur



gibt man den Ansatz auf ein Gemisch aus 230 g Eis und 75 ml konz. HCl. Der entstandene orangefelbe Feststoff wird abgesaugt und die wäßrige Phase bis zur Farblosigkeit mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Der Feststoff wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und beide organischen Phasen vereinigt. Nach der Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und im Ölpumpenvakuum bei 90-100 °C getrocknet. Er ist elementaranalysenrein.

**Ausbeute:** 2,5 g (8,2 mmol) **78p**

68% der Theorie

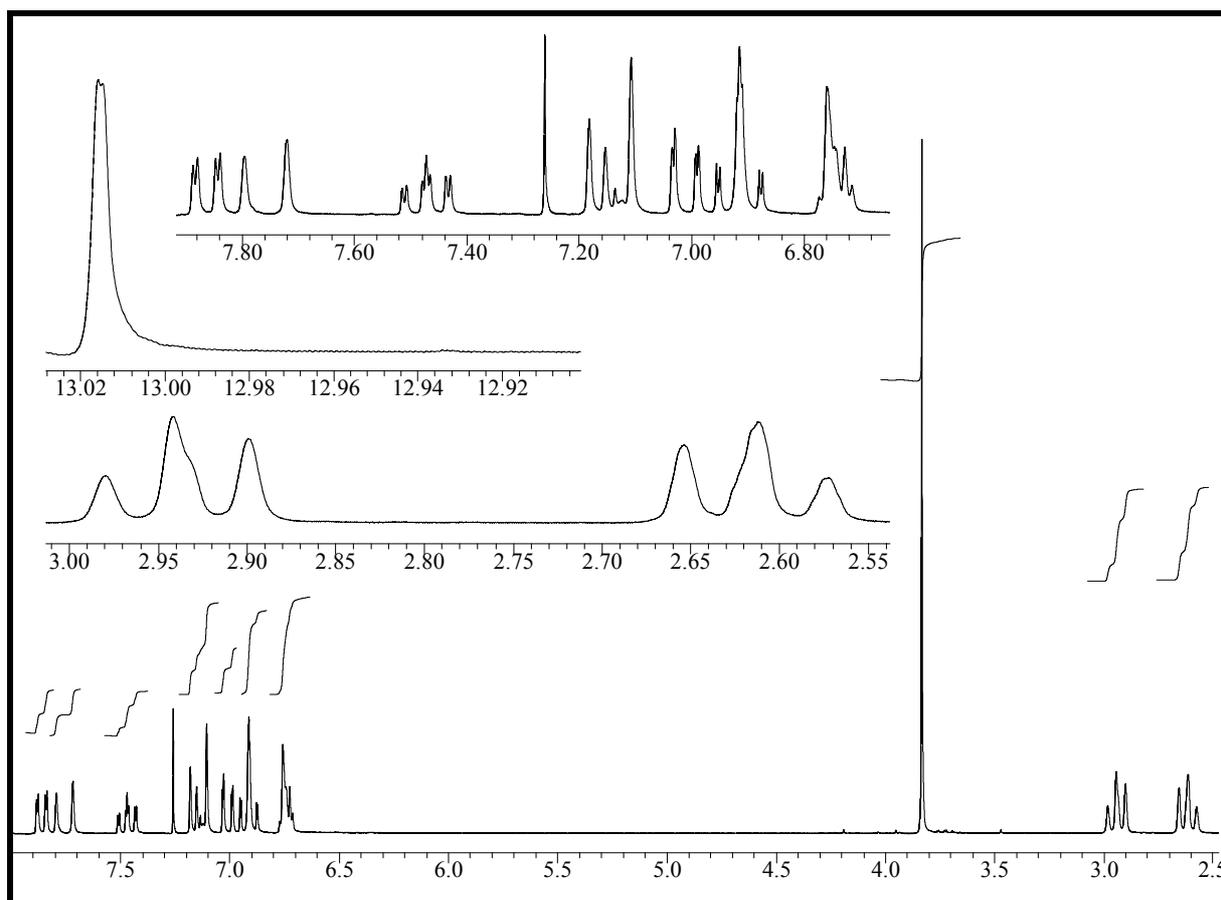


Abb. 70: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **78p**.

**Charakterisierung:**

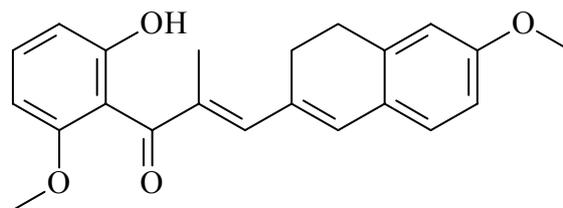
- **Schmelzpunkt:** 122-124 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, M = 306,36, Ber. C: 78,41 H: 5,92  
Gef. C: 78,09 H: 6,02
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,57-2,65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,90-2,98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,71-6,77 (m, 2 H, H-5'', H-7''); 6,87-6,95 (m, 1 H, H-5'); 6,91 (s, 1 H, H-1''); 6,99-7,03 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-3'); 7,11-7,18 (m, 2 H, H-3, H-8''); 7,43-7,51 (m, 1 H, H-4');

7,72-7,80 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1 H, H-2); 7,84-7,89 (dd,  $J_1 = 1,7$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1 H, H-6'); 13,02 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 70)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 406 nm (4,54); 261 nm (4,04)

#### 4.3.3.17 **Versuch 31:** 3-(2'--(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(6'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propen **78g**

Zu einer Lösung aus 1,0 g (5,5 mmol) 2'-Hydroxy-6'-methoxypropiophenon **67i** (Versuch 14) in 27 ml MeOH gibt man unter Eiskühlung 27 ml einer 60%igen wäßrigen NaOH-Lösung. Nach 20 min wird das Eisbad entfernt und dem Reaktionsgemisch wird spatelweise 1,0 g (5,5 mmol) **77e** (Versuch 5) zugegeben und es wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man auf ein Gemisch aus 100 g Eis und 35 g konz. HCl. Die wäßrige Phase wird bis zur Farblosigkeit mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Man trocknet die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$ . Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird das honigartige Rohprodukt direkt zum Flavonoid umgesetzt, da auf dem DC keine Verunreinigung zu erkennen war und kein Lösungsmittel gefunden werden konnte, aus dem das Produkt in kristalliner Form anfällt.

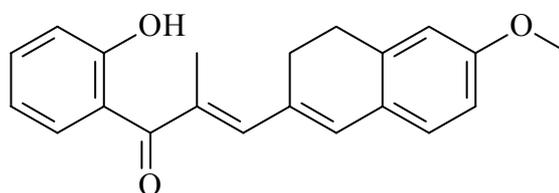


**Ausbeute:** 1,8 g Rohprodukt **78g** (max. 5,1 mmol)

max. 93% der Theorie

#### 4.3.3.18 **Versuch 32:** 3-(2'--(3'',4''-Dihydro-6''-methoxynaphthyl))-1-(2'-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propen **78r**

Man legt 1,4 g (9,3 mmol) 2'-Hydroxypropiophenon **67g** (Aldrich) in 40 ml MeOH vor. Unter Rühren und Eiswasserkühlung gibt man langsam das gleiche Volumen 60%iger wäßriger NaOH-Lösung. Ist die Innentemperatur auf 10 °C gesunken, wird die Kühlung entfernt und tropfenweise 1,8 g (9,6 mmol) **77e** (Versuch 5), gelöst in 10 ml MeOH, zugegeben. Eine nach drei Tagen durchgeführte DC-Kontrolle zeigt, daß immer noch Propiophenon und Aldehyd vorhanden ist. Man läßt noch einen weiteren Tag rühren und bricht die Reaktion durch Hydrolyse des Ansatzes in 200 g Eis und 60 ml konz. HCl ab. Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organi-



Die wäßrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organi-

sche Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der noch erhebliche Mengen Edukt enthaltene Rückstand wird über eine 120 cm lange Säule mit Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  säulenchromatographisch aufgetrennt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kristallisiert das Produkt innerhalb einiger Tage im Ölpumpenvakuum.

Aus beute: 0,6 g (2 mmol) **78r**

22% der Theorie

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 55-58 °C
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ,  $M = 320,39$ , Ber. C: 78,73 H: 6,29  
Gef. C: 77,86 H: 7,27
- **$^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,25-2,26 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ -2); 2,59-2,67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,84-2,92 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3,82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,62-6,75 (m, 4H, H-3', H-1'', H-5'', H-7''); 6,85-6,93 (m, 2 H, H-3, H-8''); 7,43-7,51 (m, 1 H, H-4'); 7,68-7,73 (dd,  $J_1 = 1,7$  Hz,  $J_2 = 7,9$  Hz, 1 H, H-6'); 11,78 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 71)

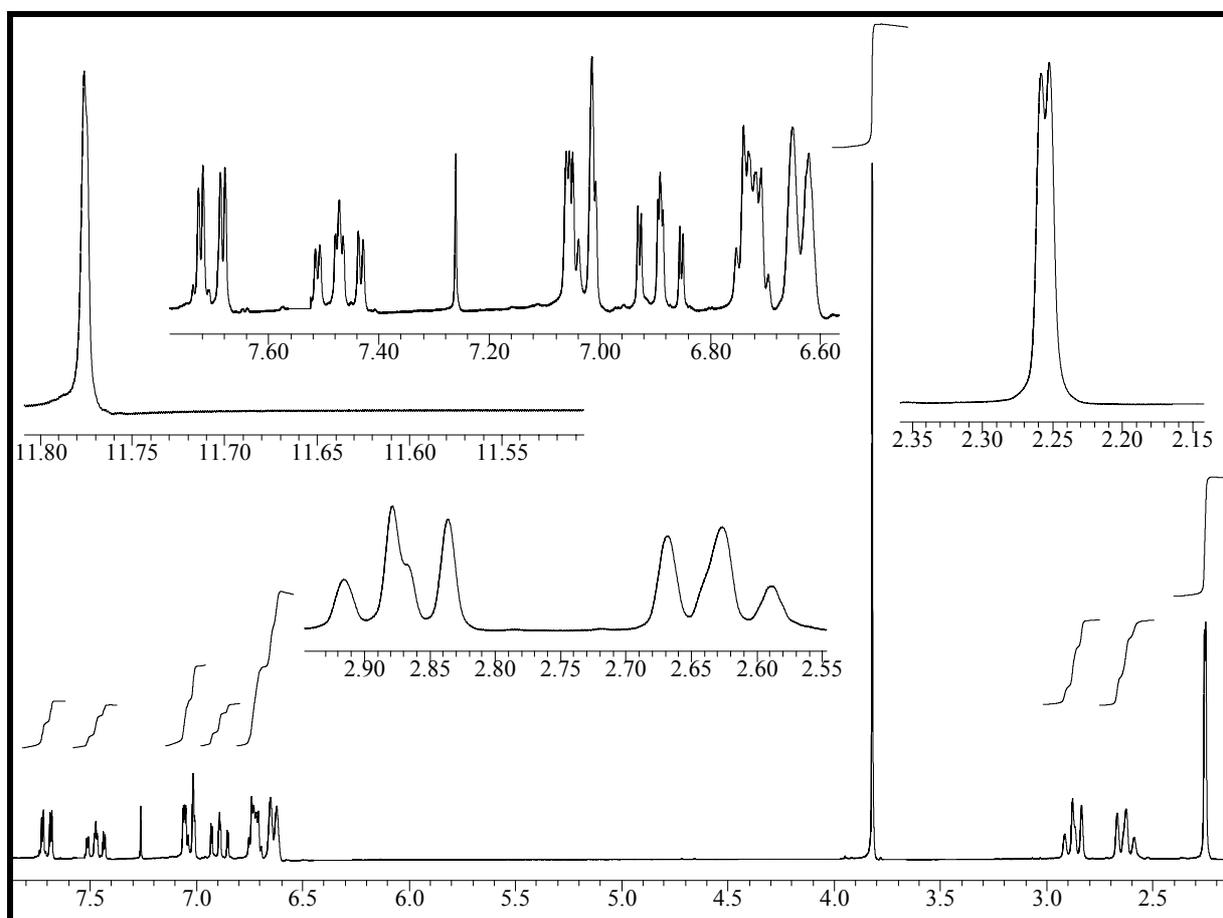
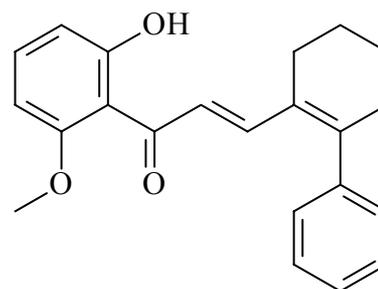


Abb. 71:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **78r**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 373 nm (4,30); 251 nm (4,02)
- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 320 (13) [ $M^+$ ], 149 (100) [ $C_9H_9O_2^+$ ], 121 (22) [ $C_7H_5O_2^+$ ]

#### 4.3.3.19 Versuch 33: 1-(6'-Hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-oxo-3-(1''-(2''-phenylcyclohexenyl))-2-propen 78s

In einem 100 ml Kolben werden 1,2 g (7,2 mmol) **67b** (Versuch 8) in 35 ml MeOH vorgelegt. Innerhalb von 10 min wird nun dasselbe Volumen 60%ige NaOH-Lösung zuge-tropft. Nachdem die leicht exotherme Reaktion abgeklungen ist, tropft man 1,9 g (10 mmol) **77f** (Versuch 6) zu.



Nach 4tägigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man den Reaktionsansatz auf ein Gemisch aus 150 g Eis und 50 ml konz. HCl. Es wird vom rot ausgefallenen Farbstoff abgesaugt, dieser in  $CH_2Cl_2$  gelöst und die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert man aus EtOH um.

**Ausbeute:** 1,1 g (3,3 mmol) **78s**

46% der Theorie

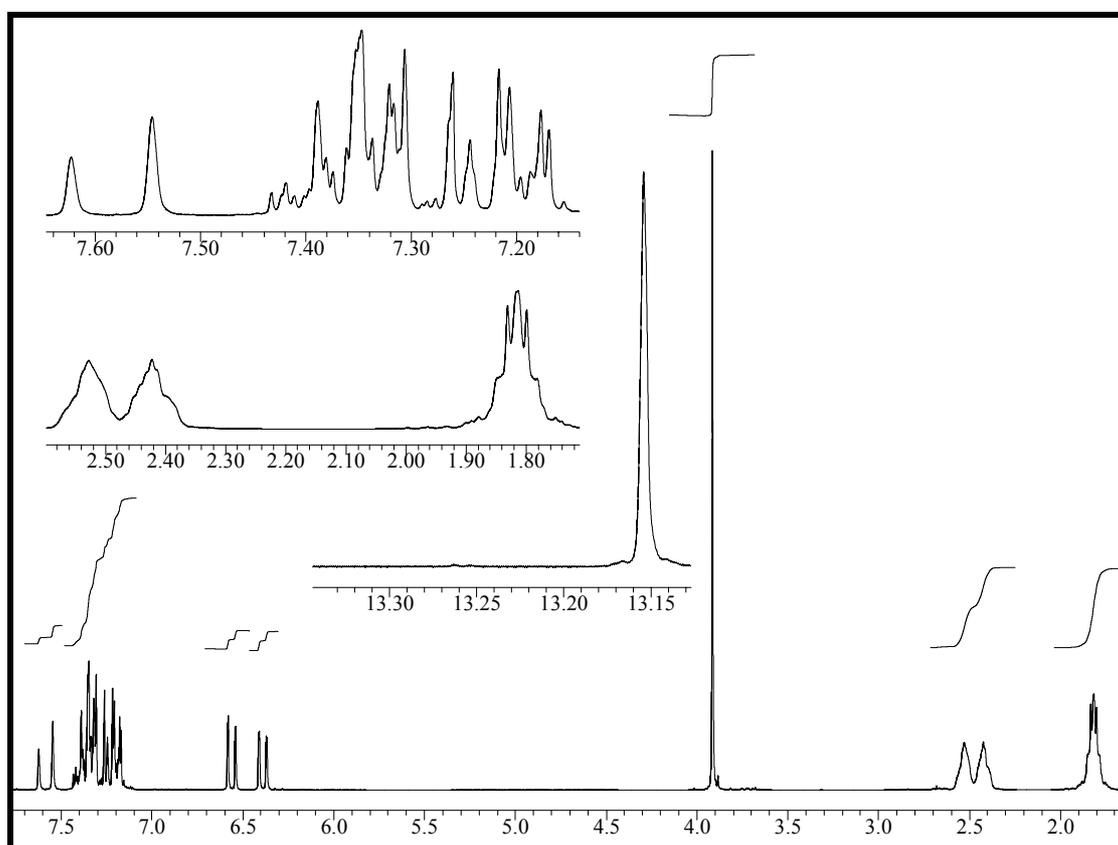
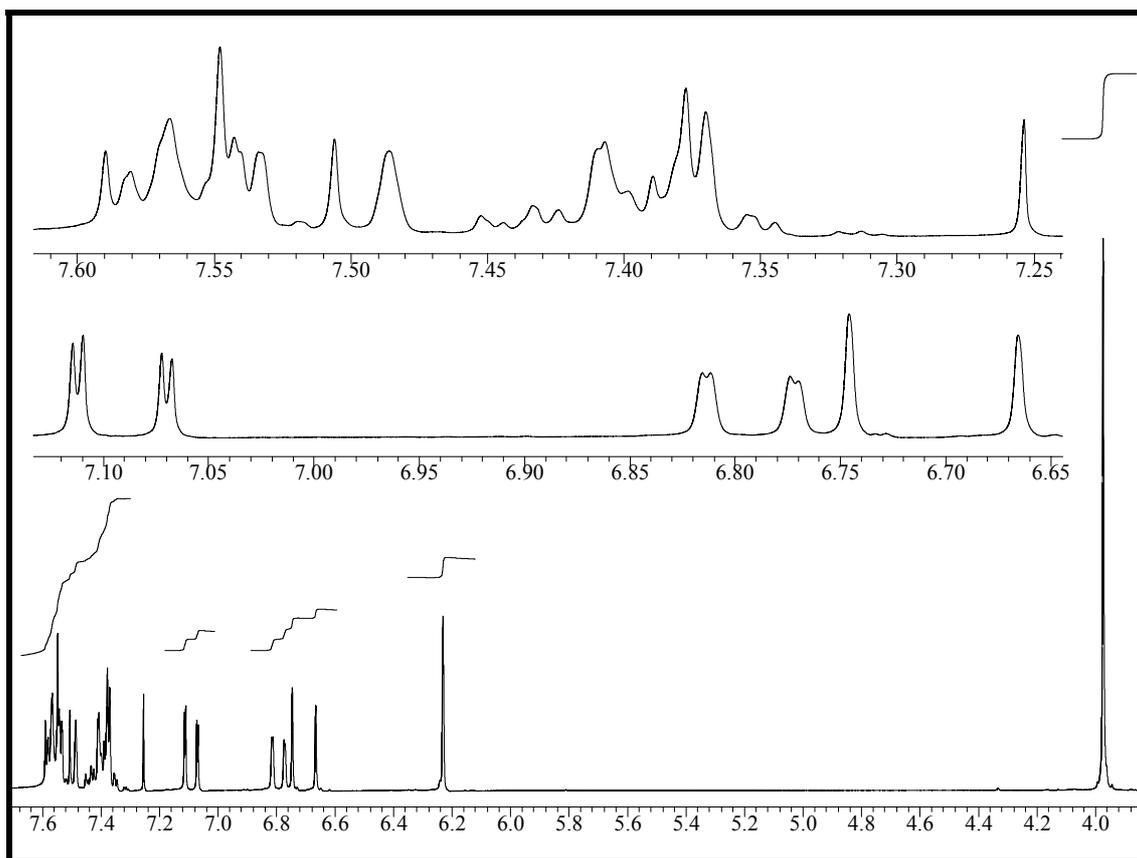
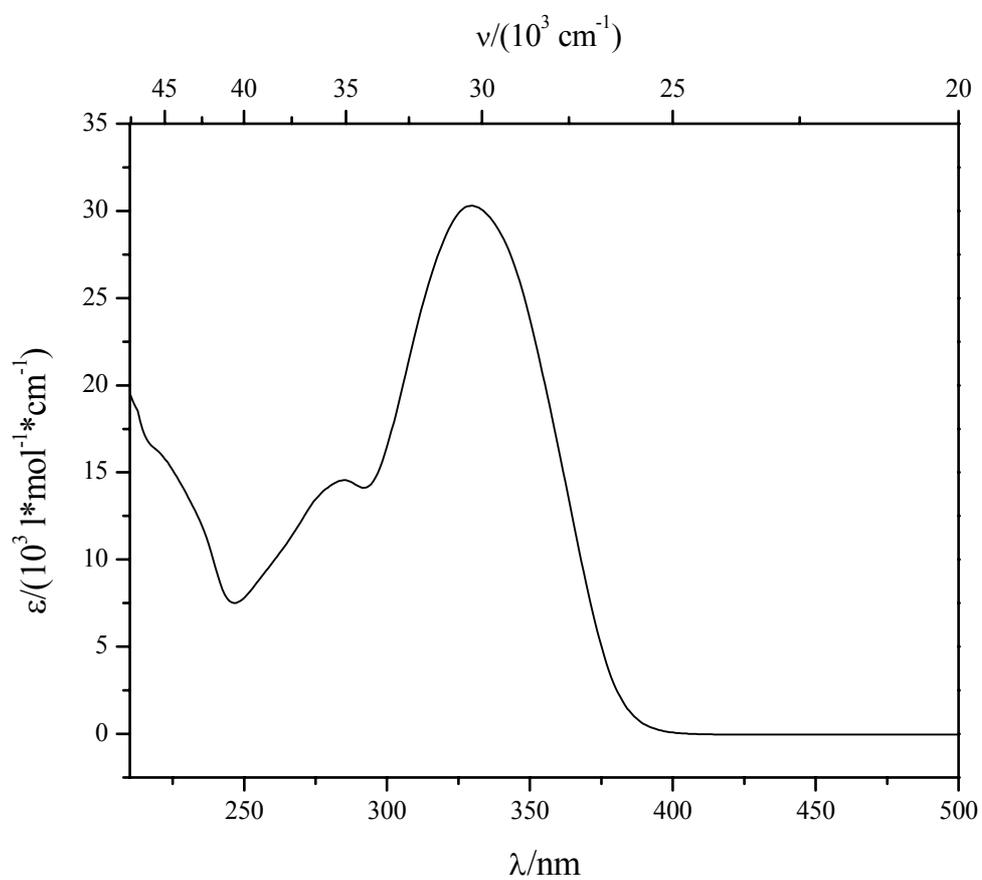


Abb. 72:  $^1H$ -NMR<sub>200</sub> ( $CDCl_3$ ) von **78s**.



Abb. 73:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **79a**.Abb. 74: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79a**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 167-169 °C (EtOAc)
- **Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, M = 278,31, Ber. C: 77,68 H: 5,07  
Gef. C: 76,15 H: 4,86
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 3,98 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); 6,23 (s, 1 H, H-3); 6,67-6,75 (d, J = 16,1 Hz, 1 H, H-α); 6,78-6,82 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 7,07-7,12 (dd, J<sub>1</sub> = 1,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,35-7,59 (m, 6 H, H-β, arom. H); 7,51-7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7) (siehe Abbildung 73)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 330 nm (4,48); 285 nm (4,17) (siehe Abbildung 74)

**4.3.4.3 Versuch 35: 5-Benzyloxy-2-(β-phenylstyryl)chromon 79b**

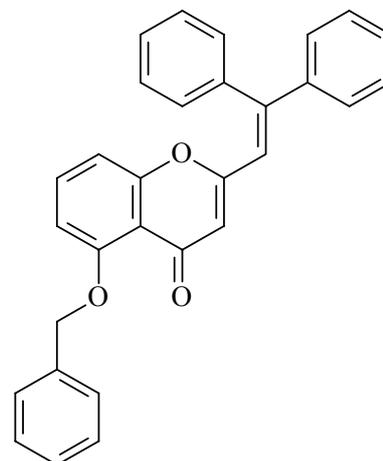
a: 1,9 g (b: 4,4 mmol) **78b** (Versuch 16)

c: 44 mg (d: 0,17 mmol)

e: 17 ml

x: 2 h      y: 180 °C      z: 300 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt, wobei zunächst mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Nebenprodukte heruntergewaschen werden und anschließend das gewünschte Produkt mit Et<sub>2</sub>O.

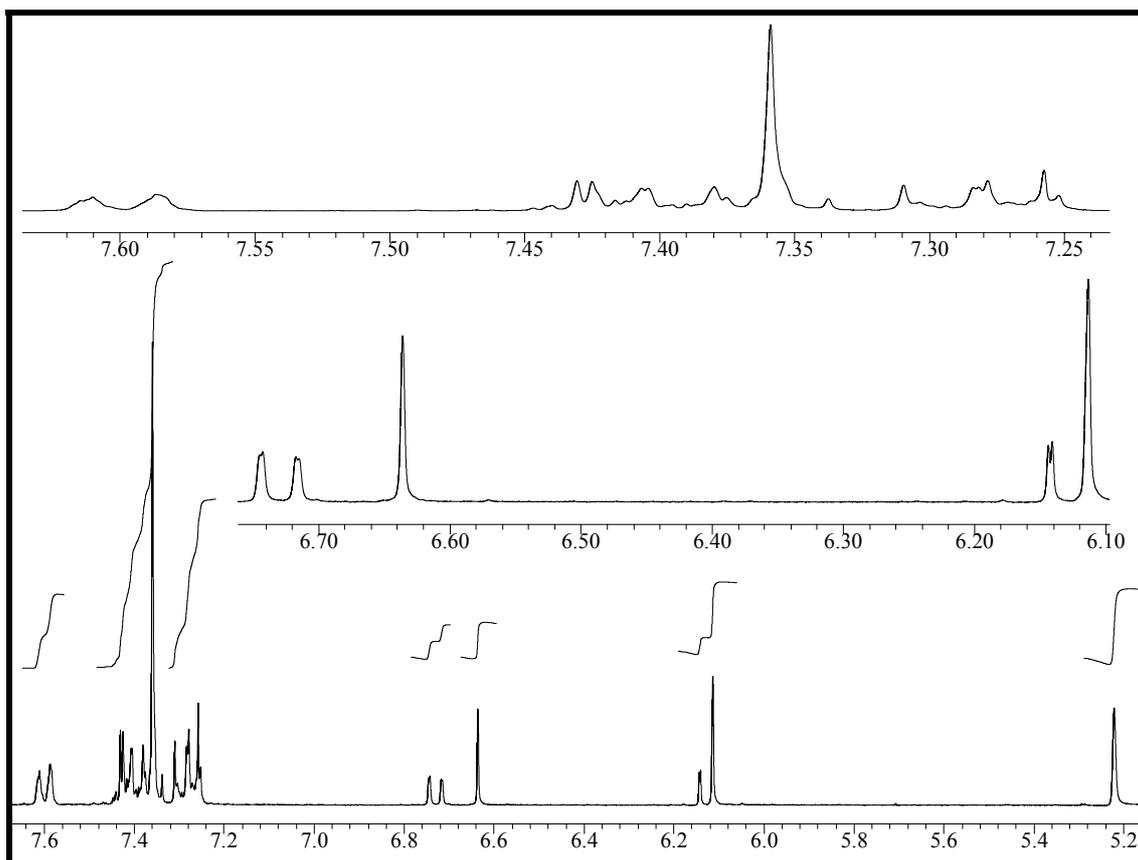
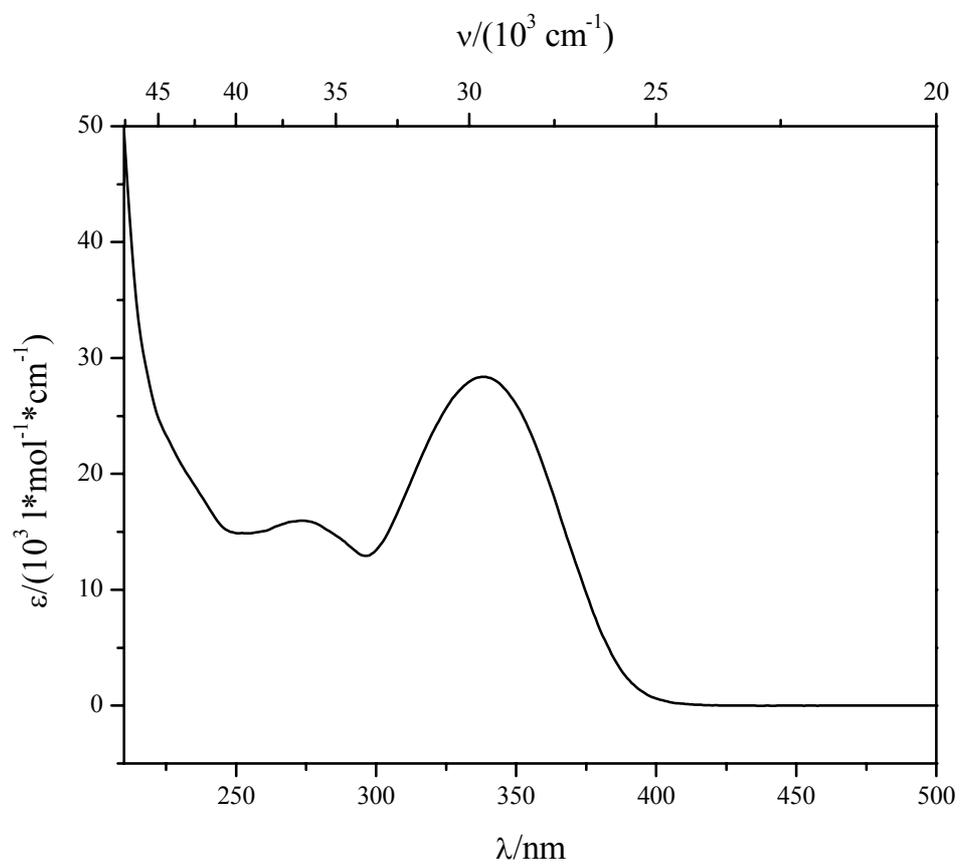


**Ausbeute:** 0,4 g (0,9 mmol) **79b**

20% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 181-182 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, M = 430,50, Ber. C: 83,70 H: 5,15  
Gef. C: 83,51 H: 5,20
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 5,21 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,11 (s, 1 H, H-3); 6,11-6,14 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = ca. 8,4 Hz, H-6); 6,63 (s, 1 H, H-α); 6,71-6,74 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, H-8); 7,25-7,46 (m, 14 H, arom. H); 7,58-7,61 (d, J = 7,6 Hz, H-2, H-6 von OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (siehe Abbildung 75)

Abb. 75:  $^1\text{H-NMR}_{300}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) von **79b**.Abb. 76: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79b**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 338 nm (4,45); 274 nm (4,20) (siehe Abbildung 76)

#### 4.3.4.4 Versuch 36: 5-Methoxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **79c**

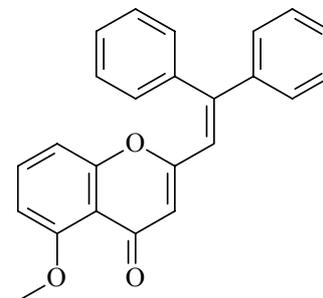
a: 350 mg (b: 0,982 mmol) **78c** (Versuch 17)

c: ca. 1 mg (d: ca. 4  $\mu$ mol)

e: 5 ml

x: 3,5 h      y: 180 °C      z: 50 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{Et}_2\text{O}$  gereinigt und nach der Entfernung des Lösungsmittels aus  $\text{EtOH}$  umkristallisiert.



**Ausbeute:** 100 mg (0,282 mmol) **79c**

29% der Theorie

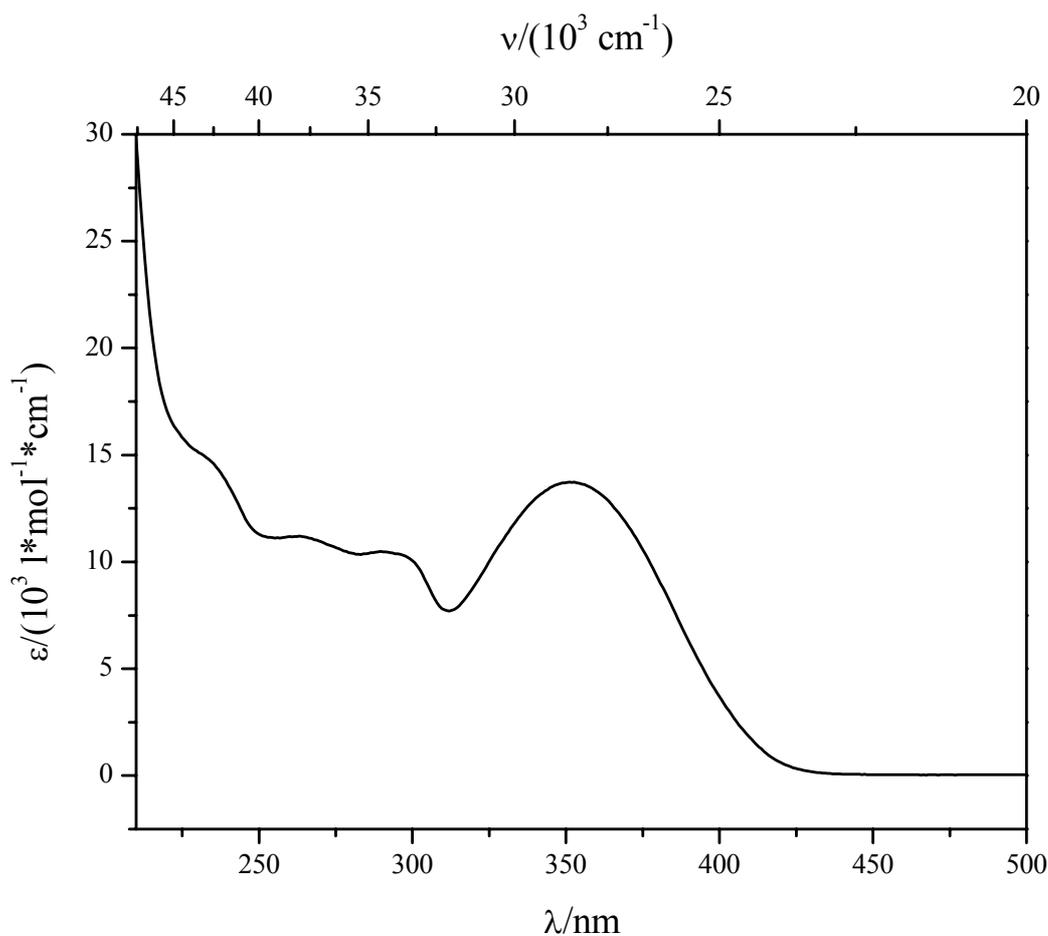


Abb. 77: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79c**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 200 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, M = 354,41, Ber. C: 81,33 H: 5,12  
Gef. C: 56,37 H: 3,36

Aufgrund unvollständiger Verbrennung des Produktes konnte keine stimmige Elementaranalyse erhalten werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und das Massenspektrum beweisen jedoch das Vorliegen der Verbindung.

- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 3,82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) 5,87-5,90 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-6); 6,90-6,93 (dd, J<sub>1</sub> = 0,6 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,13 (s, 1 H, H-3); 7,21-7,24 (m, 2 H, arom. H); 7,37-7,53 (m, 10 H, H-3, H-7, arom. H)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 353 nm (4,14) (siehe Abbildung 77)
- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 354 (25) [M<sup>+</sup>], 353 (100) [M<sup>+</sup>-H], 337 (27) [M<sup>+</sup>-H], 323 (6) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 202 (35) [M<sup>+</sup>-2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>+2×H], 200 (4) [M<sup>+</sup>-2×C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>], 176 (9) [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>]

**4.3.4.5 Versuch 37: 6-Benzyloxy-2-(β-phenylstyryl)chromon 79d**

a: 5,2 g (b: 12 mmol) **78d** (Versuch 18)

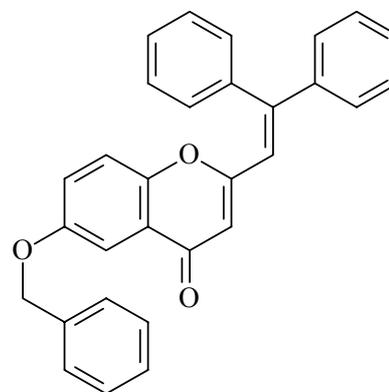
c: 0,12 g (d: 0,47 mmol)

e: 36 ml

x: 1,75 h      y: 180 °C      z: 700 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig CHCl<sub>3</sub> gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt, wobei zunächst mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Nebenprodukte heruntergewaschen werden und anschließend

das gewünschte Produkt mit Et<sub>2</sub>O. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird aus EtOH umkristallisiert.



**Ausbeute:** 1,6 g (3,7 mmol) **79d**      31% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 200 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, M = 430,50, Ber. C: 83,70 H: 5,15  
Gef. C: 83,55 H: 5,24
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität,

Zuordnung) = 5,15 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,34 (s, 1 H, H-3); 6,46-6,49 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1 H, H-8); 7,04 (s, 1 H, H- $\alpha$ ); 7,25-7,52 (m, 17 H, H-5, H-7, arom. H)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 339 nm (4,50); 279 nm (4,17) (siehe Abbildung 78)

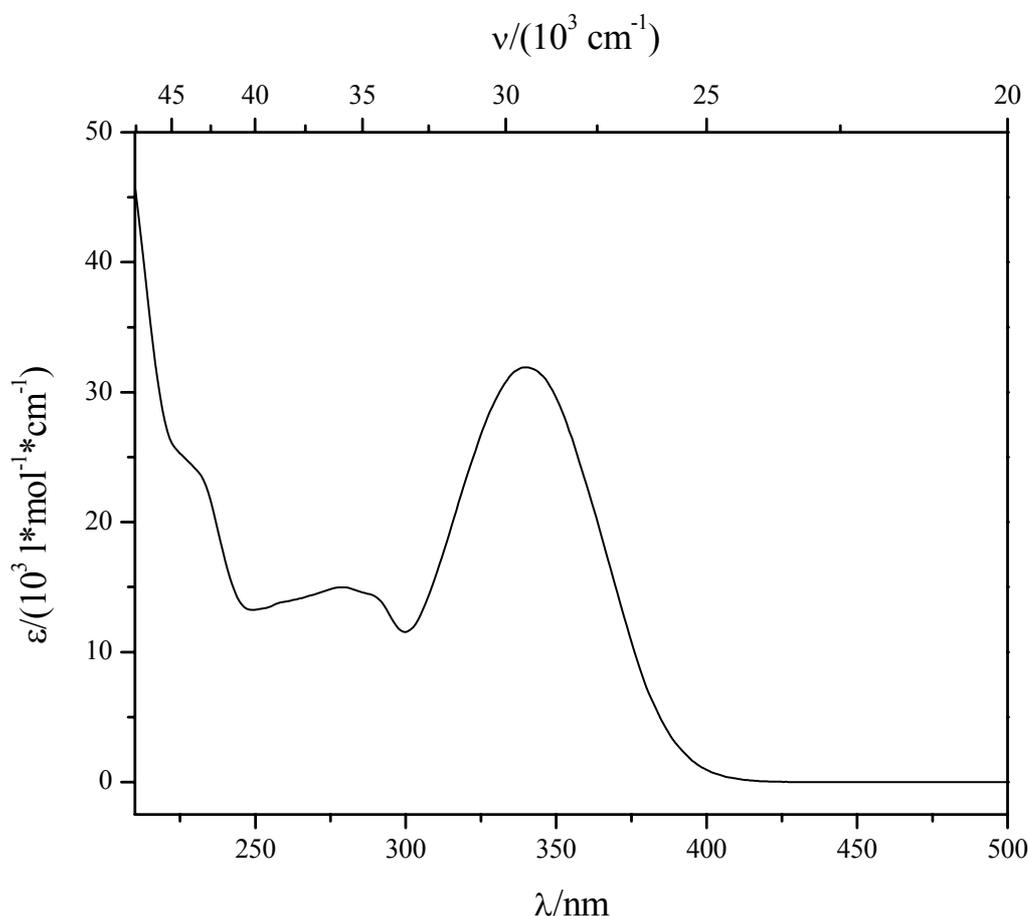


Abb. 78: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79d**.

#### 4.3.4.6 Versuch 38: 2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **79e**

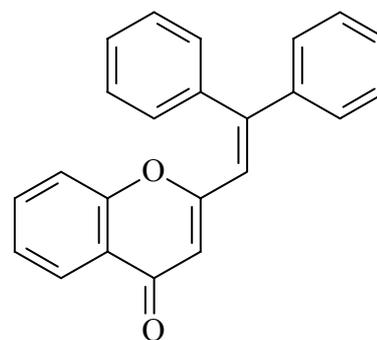
a: 540 mg (b: 1,65 mmol) **78e** (Versuch 19)

c: 20 mg (d: 0,078 mmol)

e: 5 ml

x: 1 h      y: 180 °C      z: 70 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gereinigt, wobei zunächst mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Nebenprodukte heruntergewaschen werden und anschließend



das gewünschte Produkt mit  $\text{Et}_2\text{O}$ . Alternativ kann aus EtOH umkristallisiert oder im Ölpum-

penvakuum sublimiert werden.

**Ausbeute:** 130 mg (0,401 mmol) **79e**

24% der Theorie

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 130-132 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>, M = 324,38, Ber. C: 85,16 H: 5,02  
Gef. C: 84,62 H: 5,19
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 6,39 (s, 1 H, H-3); 6,48-6,51 (ddd, J<sub>1</sub> = 0,5 Hz, J<sub>2</sub> = 1,0 Hz, J<sub>3</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-8); 7,07 (s, 1 H, H-α); 7,27-7,30 (m, 2 H, arom. H); 7,35-7,41 (m, 1 H, H-7); 7,41-7,53 (m, 8 H, arom. H); 7,61-7,67 (m, 1 H, H-6); 7,91-7,95 (ddd, J<sub>1</sub> = 0,4 Hz, J<sub>2</sub> = 1,7 Hz, J<sub>3</sub> = 7,9 Hz, 1 H, H-5) (siehe Abbildung 79)

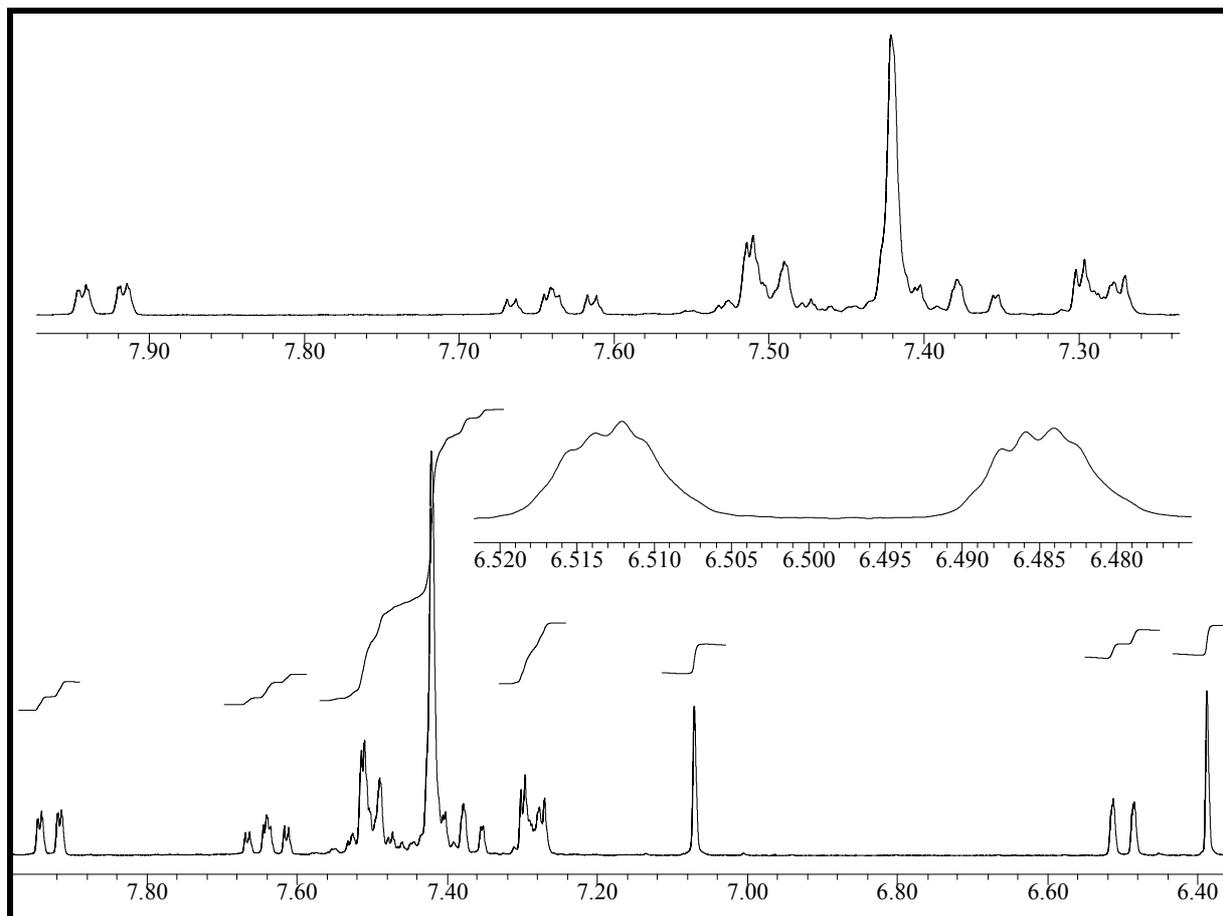


Abb. 79: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS) von **79e**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 335 \text{ nm} (4,38)$  (siehe Abbildung 80)

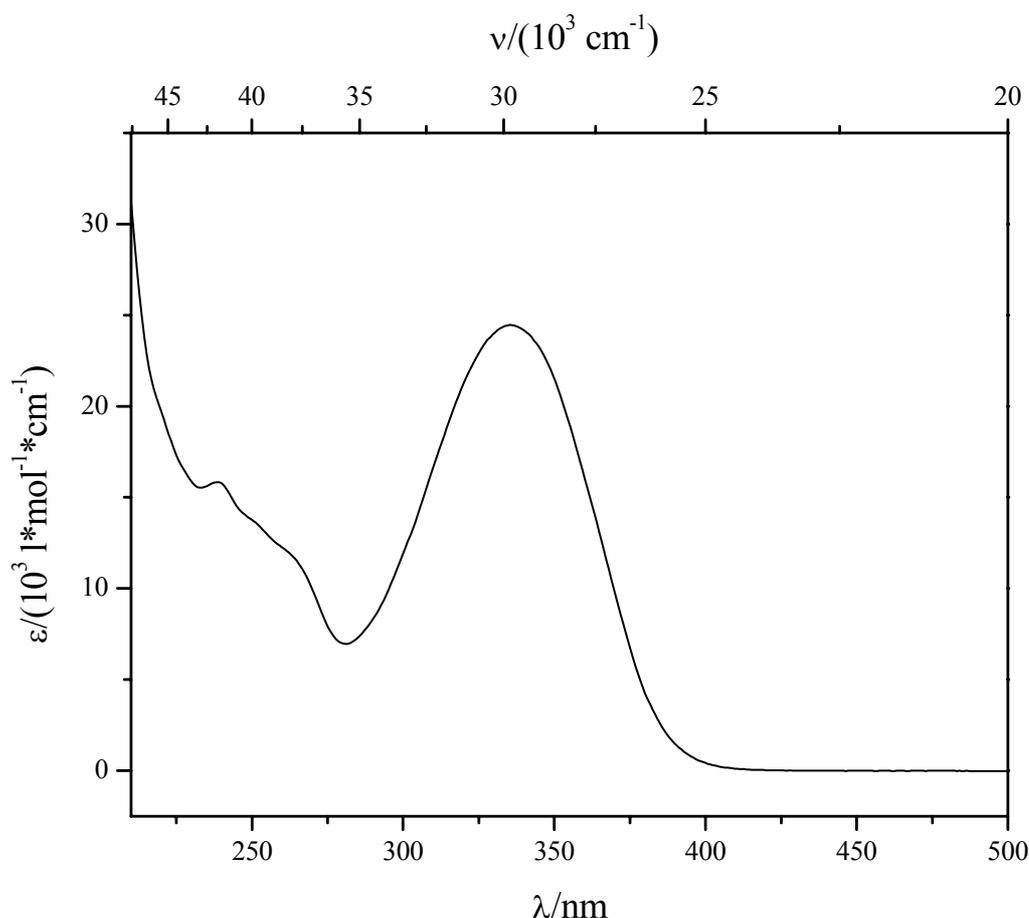


Abb. 80: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79e**.

#### 4.3.4.7 Versuch 39: 5-Methoxy-3-methyl-2-(β-phenylstyryl)chromon **79f**

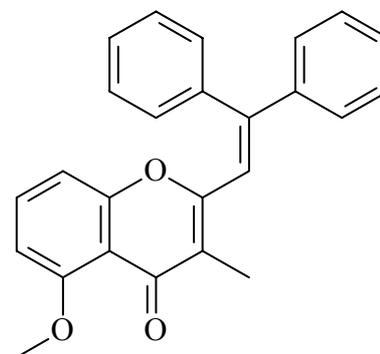
a: 2,5 g (b: 6,8 mmol) **78f** (Versuch 20)

c: 68 mg (d: 0,27 mmol)

e: 20 ml

x: 4 h      y: 180 °C      z: 70 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/ $\text{Et}_2\text{O}$  gereinigt, wobei ein kurzer Vorlauf verworfen wird. Eine anschließende Umkristallisation aus  $\text{EtOH}$  und Trocknung des ausgefallenen Feststoffes im Ölpumpenvakuum bei 100 °C ergibt das elementaranalysenreine Produkt.

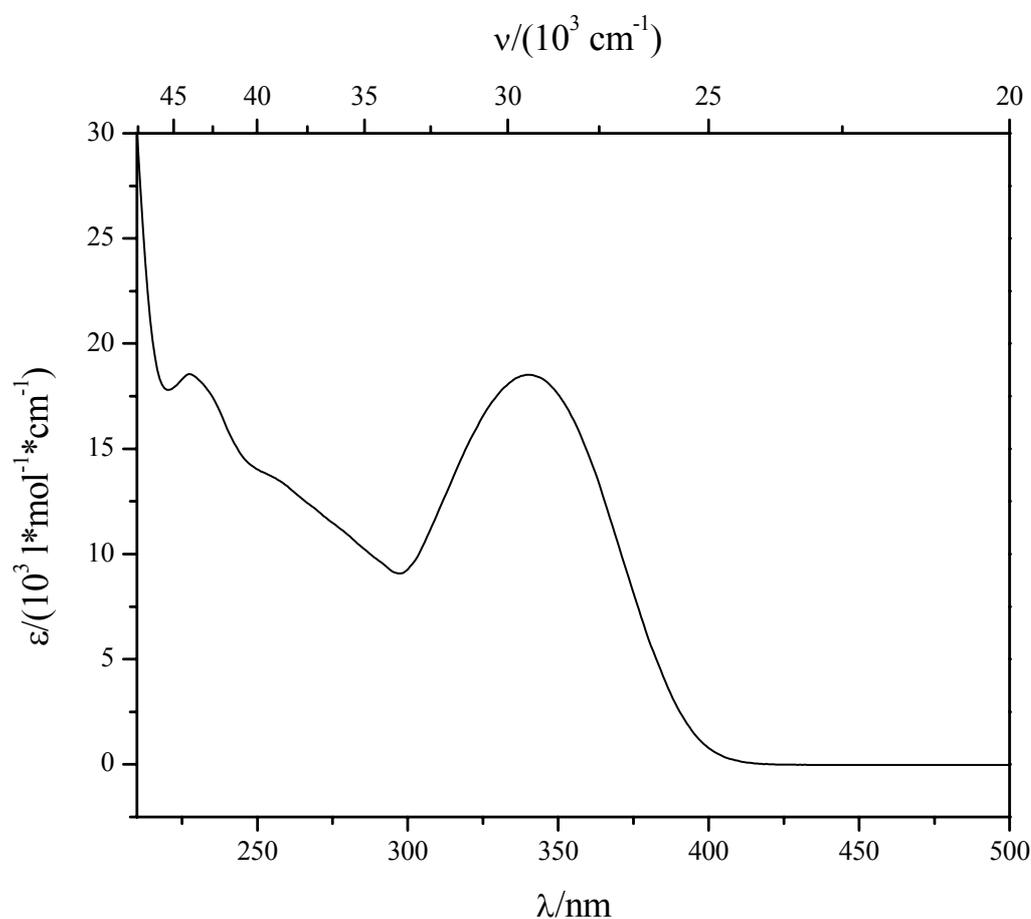


**Ausbeute:** 1,2 g (3,3 mmol) **79f**

49% der Theorie

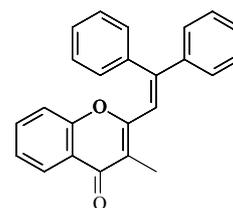
**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 147-148 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, M = 368,43, Ber. C: 81,50 H: 5,47  
Gef. C: 81,63 H: 5,64
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 1,89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-3); 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5,89-5,92 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-8); 6,80-6,83 (dd, J<sub>1</sub> = 0,6 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-6); 7,00 (s, 1 H, H-α); 7,18-7,21 (m, 2 H, arom. H); 7,37-7,45 (m, 9 H, H-7, arom. H)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 340 (4,26); 227 nm (4,27) (siehe Abbildung 81)

Abb. 81: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79f**.**4.3.4.8 Versuch 40: 3-Methyl-2-(β-phenylstyryl)chromon **79g****a: 2,0 g (b: 5,9 mmol) **78g** (Versuch 21)

c: 60 mg (d: 0,24 mmol)

e: 50 ml







1 H, H-3); 6,79-6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 7,10-7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-8); 7,18-7,27 (m, 4 H, arom. H, ); 7,48 (s, 1 H, H-1'); 7,54-7,59 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7) (siehe Abbildung 83)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 347 nm (4,53); 278 nm (4,05); 244 nm (4,22) (siehe Abbildung 84)

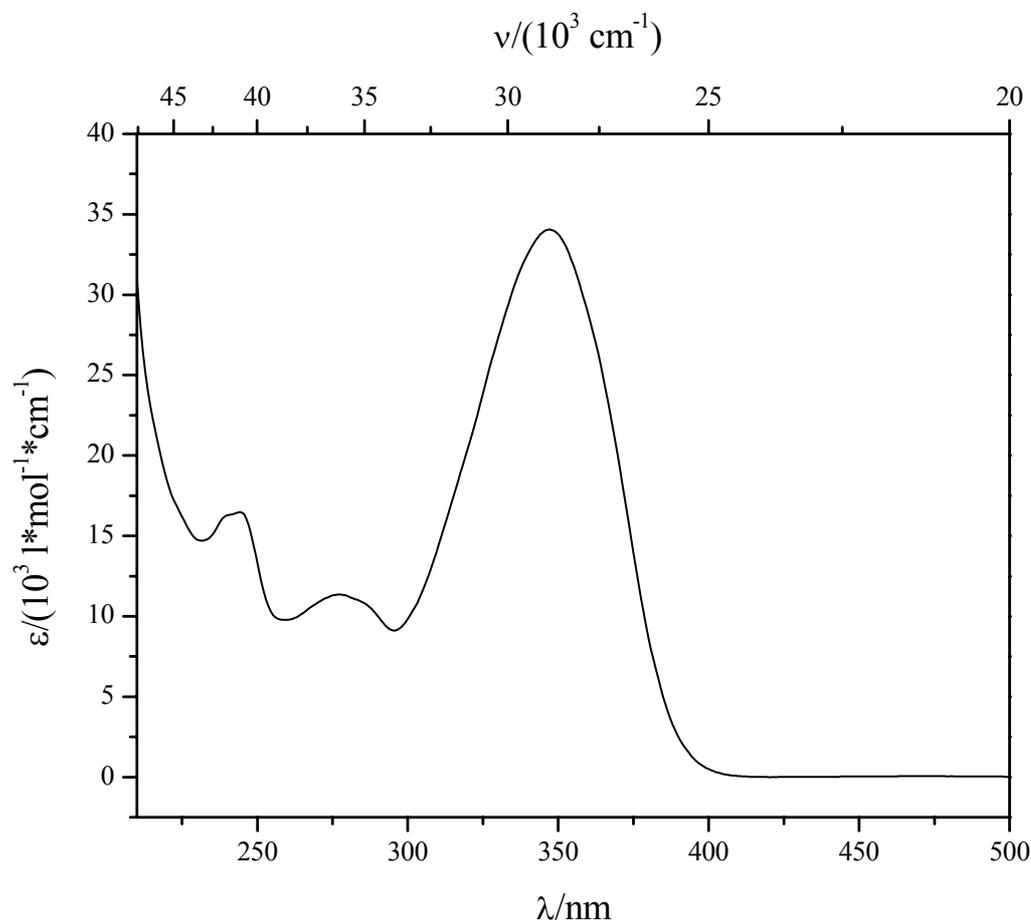


Abb. 84: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79h**.

- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 304 (100) [M<sup>+</sup>], 273 (12) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 152 (35) [M<sup>2+</sup>]

#### 4.3.4.10 Versuch 42: 5-Methoxy-3-(2'-naphthyl)chromon **79i**

**a:** 950 mg (**b:** 3,12 mmol) **78i** (Versuch 23)

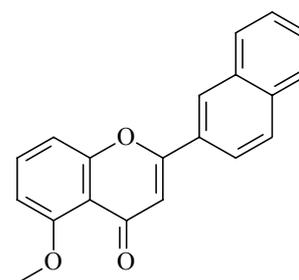
**c:** 30 mg (**d:** 0,12 mmol)

**e:** 9 ml

**x:** 0,75 h

**y:** 150 °C

**z:** 40 g



Aufarbeitung: Umkristallisation aus EtOH und Trocknung des Produktes bei 90 °C im Ölpumpenvakuum.

**Ausbeute:** 710 mg (2,35 mmol) **79i**

75% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 209-213 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, M = 302,33, Ber. C: 79,46 H: 4,68  
Gef. C: 78,10 H: 4,67
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 4,01 (s, 1 H, OCH<sub>3</sub>); 6,81-6,86 (dd, J<sub>1</sub> = 0,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 6,86 (s, 1 H, H-3); 7,18-7,22 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,57-7,61 (m, 2 H, arom. H); 7,55-7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7); 7,84-7,98 (m, 4 H, arom. H); 8,43 (s, 1 H, H-1') (siehe Abbildung 85)

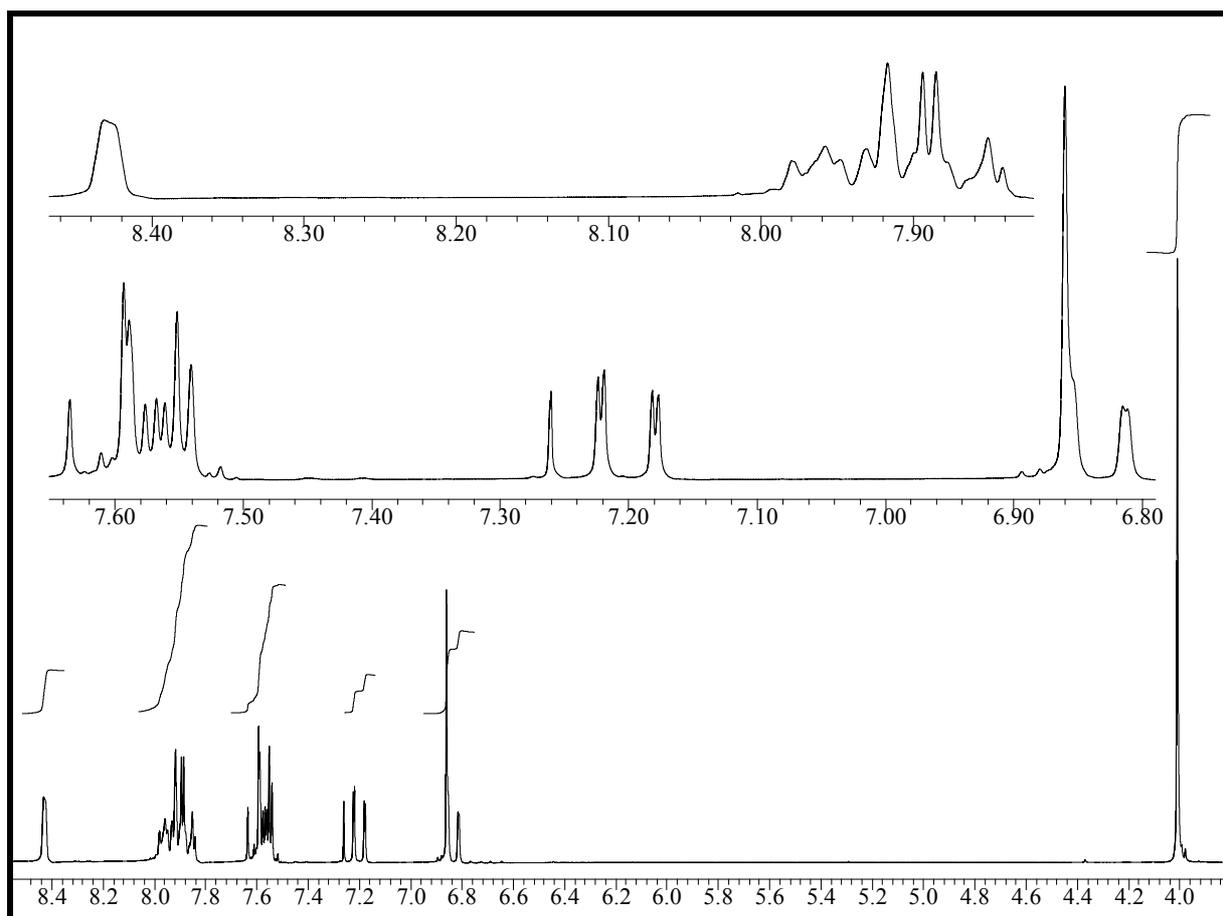


Abb. 85: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **79i**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 313 nm (4,30); 264 nm (4,56); 234 nm (4,39); 211 nm (4,61) (siehe Abbildung 86)

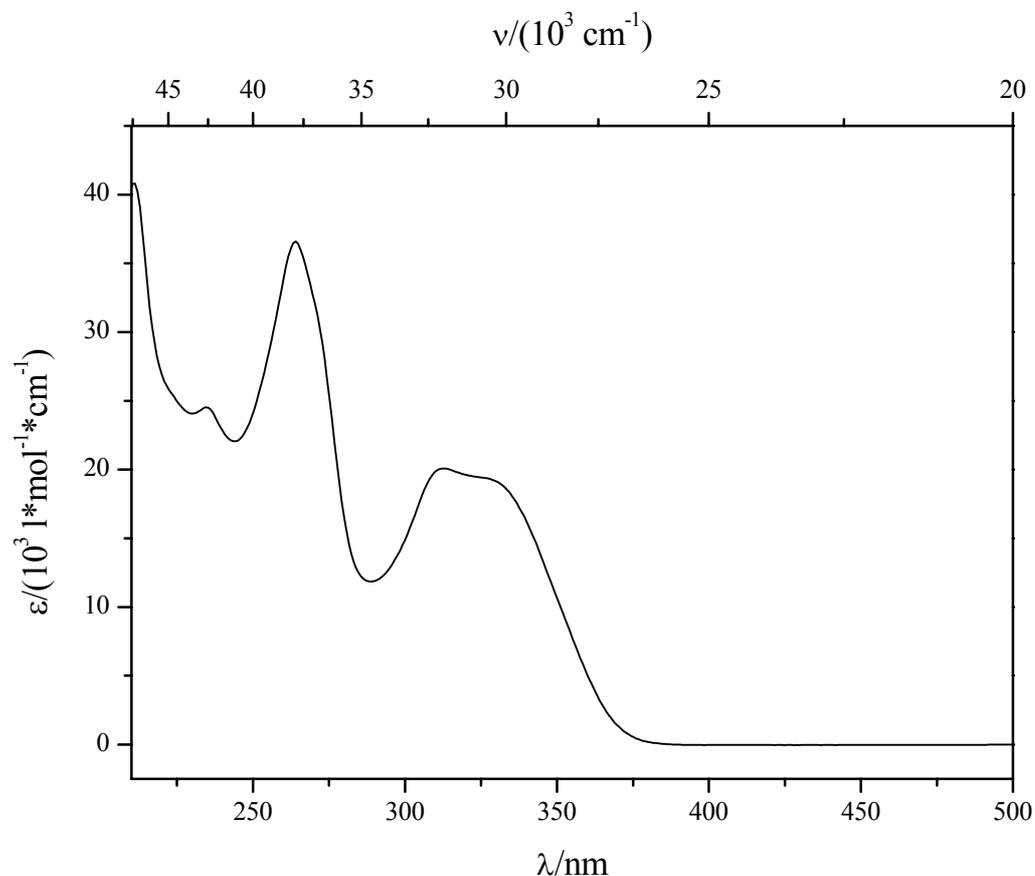


Abb. 86: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79i**.

#### 4.3.4.11 Versuch 43: 6-Benzyloxy-2-(2'-(3',4'-dihydronaphthyl))chromon **79i**

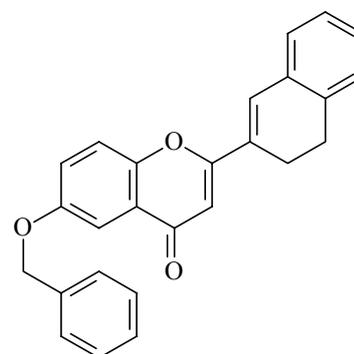
a: 2,0 g (b: 5,2 mmol) **78i** (Versuch 24)

c: 52 mg (d: 0,20 mmol)

e: 17 ml

x: 2 h      y: 140 °C      z: 50 g

Aufarbeitung: Zweimalige Umkristallisation aus EtOH.



**Ausbeute:** 1,3 g (3,4 mmol) **79i**

65% der Theorie

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 150-151 °C (EtOH)

- **Elementaranalyse:** C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, M = 380,44, Ber. C: 82,08 H: 5,30  
Gef. C: 81,92 H: 5,35
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,60-2,68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,94-3,02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 5,13 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,47 (s, 1 H, H-3); 7,16-7,51 (m, 12 H, H-7, H-8, H-1', arom. H); 7,66-7,68 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H-5)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 346 nm (4,52); 292 nm (4,04) (siehe Abbildung 87)

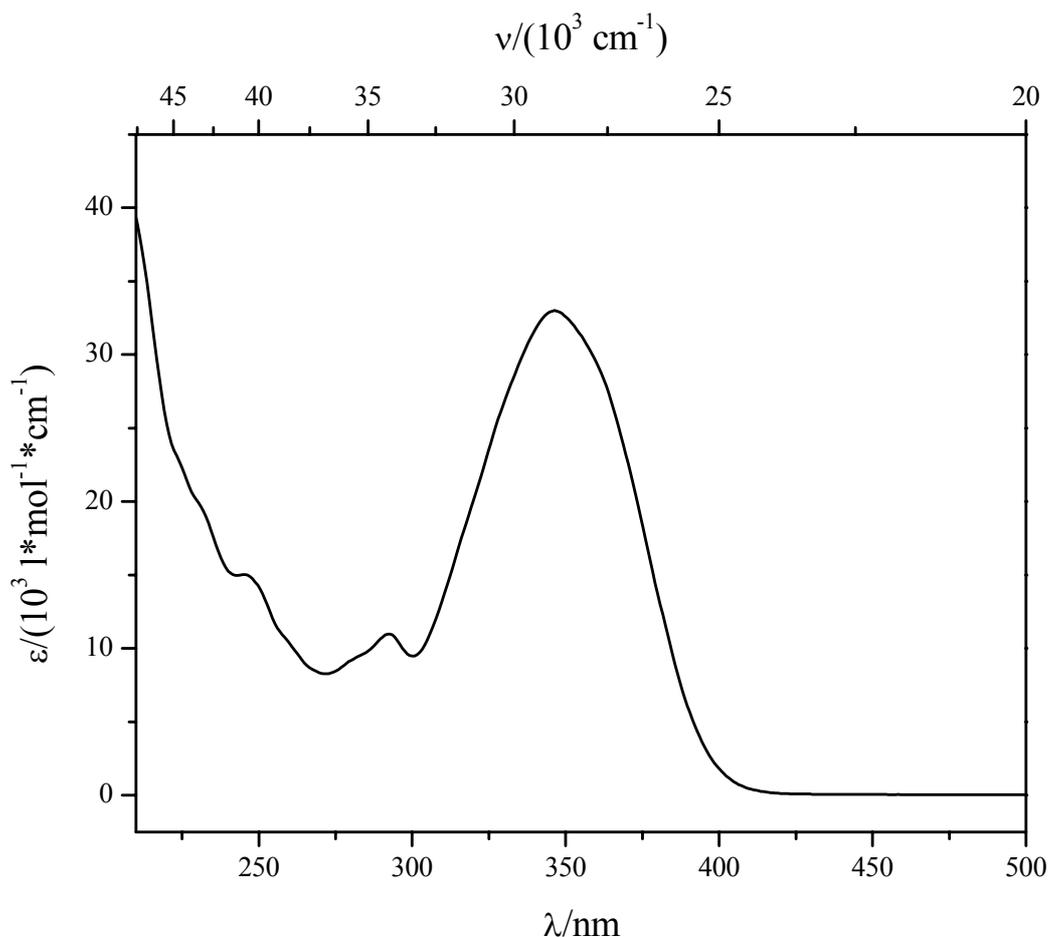


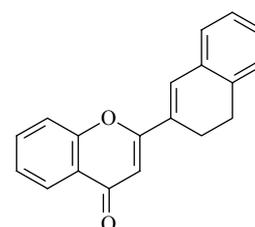
Abb. 87: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79j**.

- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 380 (7) [M<sup>+</sup>], 378 (7) [M<sup>+</sup>-2×H], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]

#### 4.3.4.12 Versuch 44: 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))chromon **79k**

a: 700 mg (b: 2,53 mmol) **78k** Versuch 25

c: 25 mg (d: 0,98 mmol)





- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 349 nm (4,42); 246 nm (4,16) (siehe Abbildung 89)

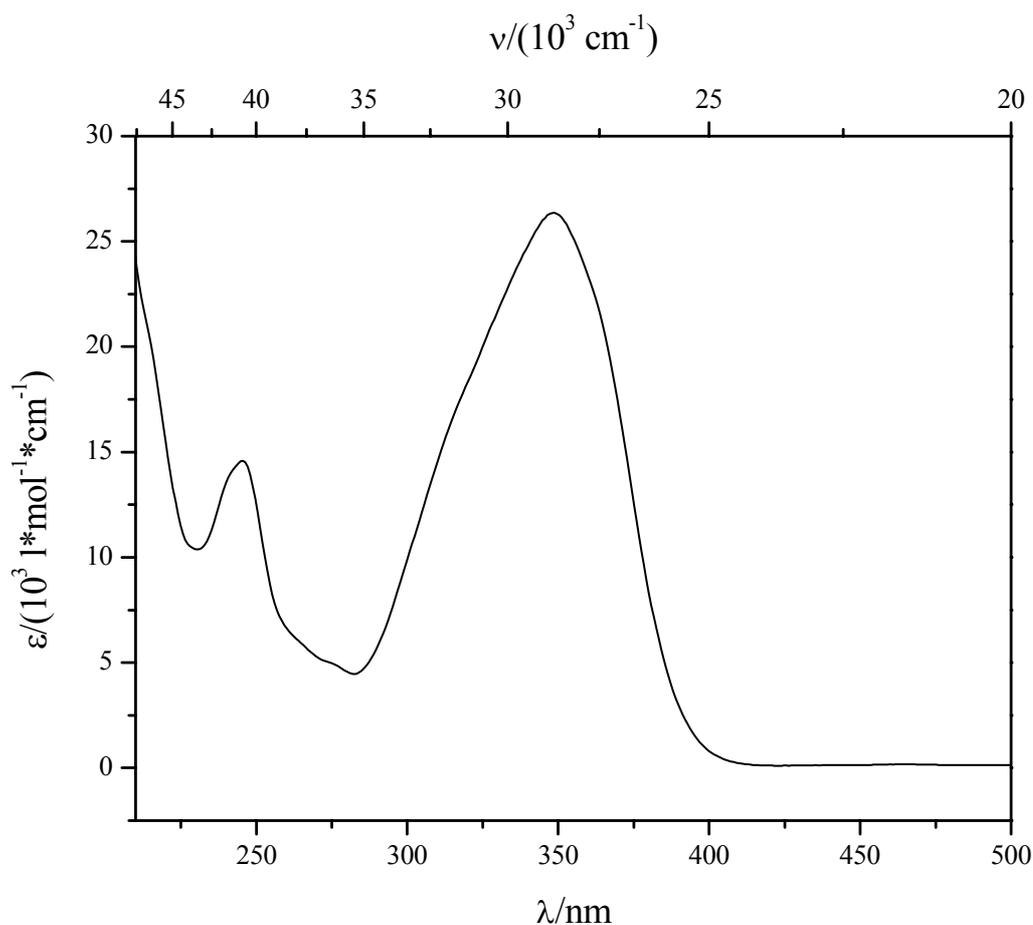


Abb. 89: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79k**.

#### 4.3.4.13 **Versuch 45:** 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-methoxy-3-methylchromon **79l**

**a:** 1,2 g (**b:** 3,8 mmol) **78l** (Versuch 26)

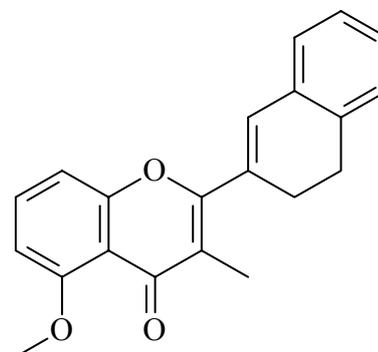
**c:** 37 mg (**d:** 0,15 mmol)

**e:** 11 ml

**x:** 2 h      **y:** 140 °C      **z:** 50 g

Aufarbeitung: Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc wird der Rückstand der entsprechenden Fraktionen in wenig siedendem EtOH

gelöst und in der Hitze soviel H<sub>2</sub>O zugetropft, bis eine dauerhafte Trübung bleibt. Nach erneutem Erhitzen bis zum Sieden wird unter langsamem Abkühlen und Rühren aus der nun klaren Lösung die Kristallisation eingeleitet. Die vollständige Kristallisation erfolgt über Nacht im Kühlschrank und ergibt ein weißes mehlartiges Pulver, das im Ölpumpenvakuum



bei 90-100 °C getrocknet wird.

**Ausbeute:** 0,9 g (2,8 mmol) **79I**

73% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 119-120 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O)
- **Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, M = 318,37, Ber. C: 79,23 H: 5,70  
Gef. C: 78,18 H: 5,65
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,18 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-3); 2,66-2,74 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,93-3,01 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,98 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6,74-6,78 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 6,88 (t, J = 1,2 Hz, 1 H, H-1'); 6,94-6,99 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,13-7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7) (siehe Abbildung 90)

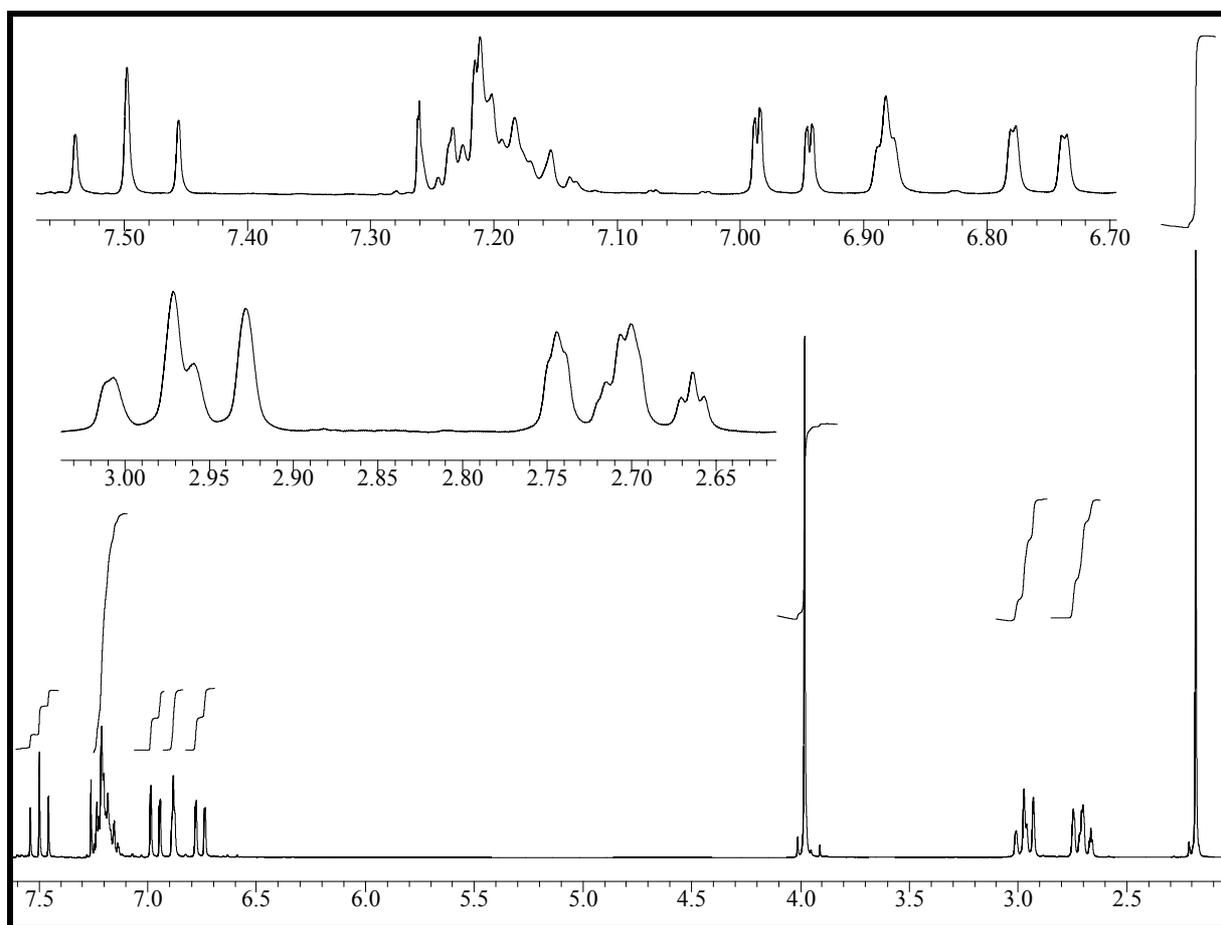


Abb. 90: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **79I**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 331 nm (4,32); 268 nm (4,13); 232 nm (4,37) (siehe Abbildung 91)

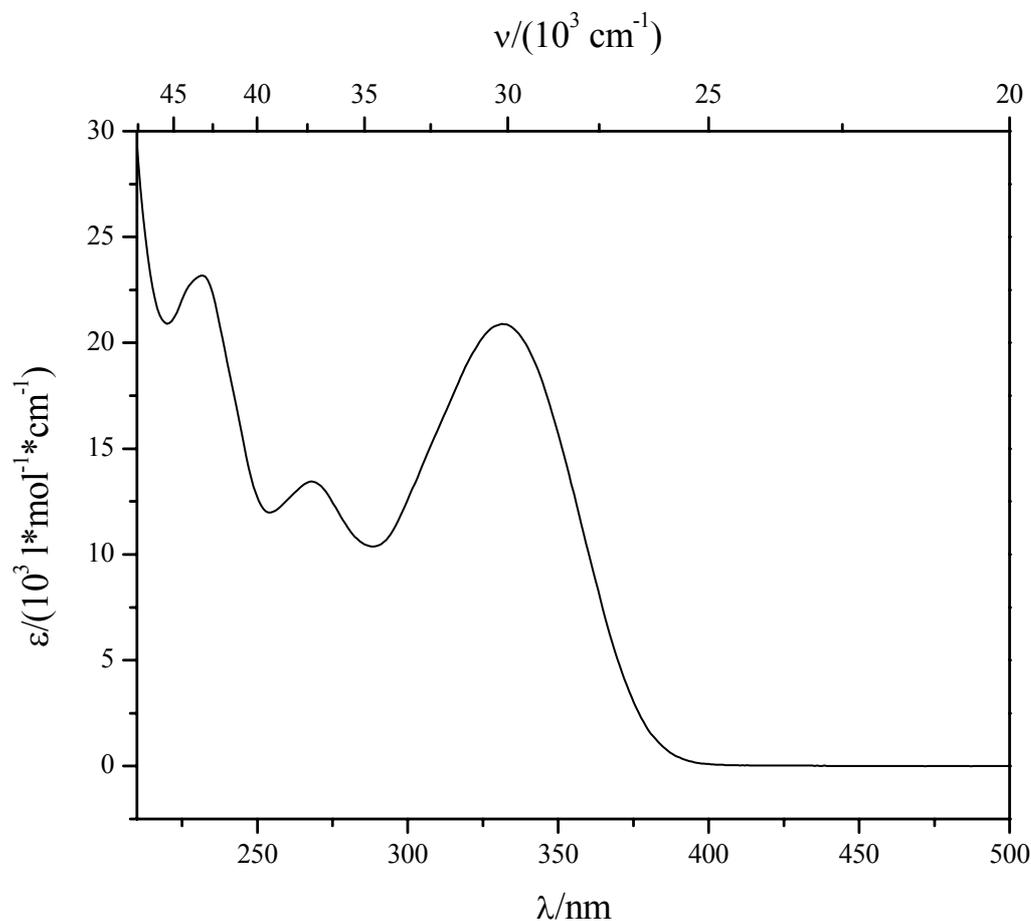


Abb. 91: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79l**.

#### 4.3.4.14 Versuch 46: 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-3-methylchromon **79m**

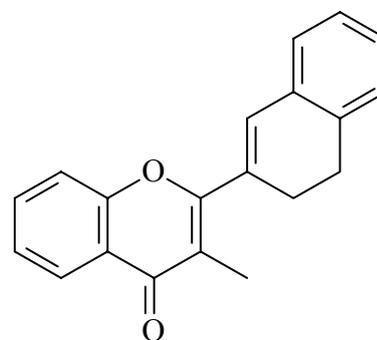
a: 370 mg (b: 1,27 mmol) **78m** (Versuch 27)

c: 13 mg (d: 0,051 mmol)

e: 10 ml

x: 2 h      y: 150 °C      z: 50 g

Aufarbeitung: Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc wird der Rückstand der entsprechenden Fraktionen in wenig siedendem EtOH



gelöst und in der Hitze soviel H<sub>2</sub>O zugetropft, bis eine dauerhafte Trübung bleibt. Nach erneutem Erhitzen bis zum Sieden wird unter langsamem Abkühlen und Rühren aus der nun klaren Lösung die Kristallisation eingeleitet. Die vollständige Kristallisation erfolgt über

Nacht im Kühlschrank und ergibt ein weißes mehrlartiges Pulver, das im Ölpumpenvakuum bei ca. 100 °C getrocknet wird.

**Ausbeute:** 164 mg (0,568 mmol) **79m**

45% der Theorie

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 124-128 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O)
- **Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>, M = 288,35, Ber. C: 83,33 H: 5,59  
Gef. C: 82,77 H: 5,52
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-3); 2,70-2,78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,96-3,04 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,91-6,92 (t, J = 1,2 Hz, 1 H, H-1'); 7,15-7,28 (m, 4 H, arom. H); 7,33-7,43 (m, 2 H, H-7, H-8); 7,59-7,68 (m, 1 H, H-6); 8,21-8,25 (dd, J<sub>1</sub> = 1,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1 H, H-5) (siehe Abbildung 92)

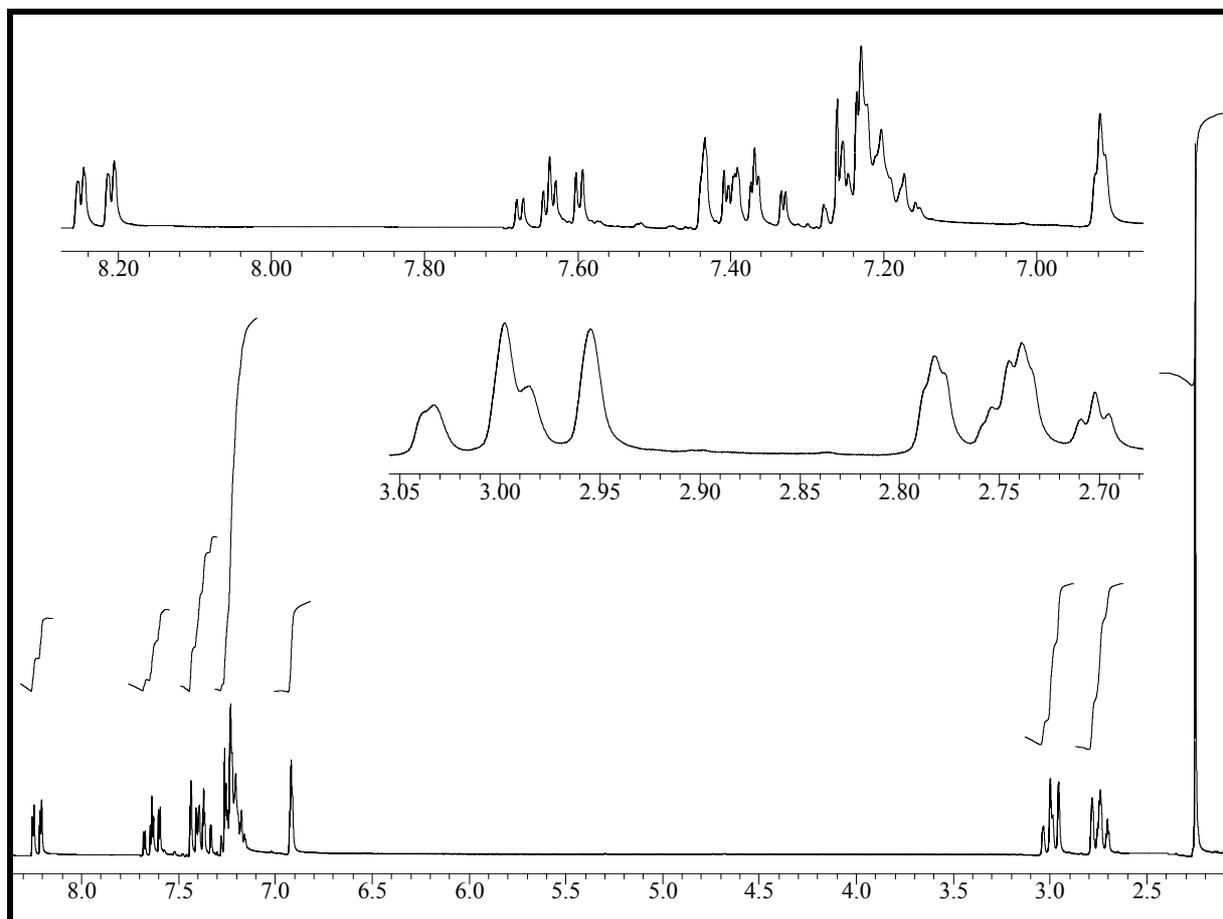


Abb. 92: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **79m**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 317 nm (4,34); 234 nm (4,35) (siehe Abbildung 93)

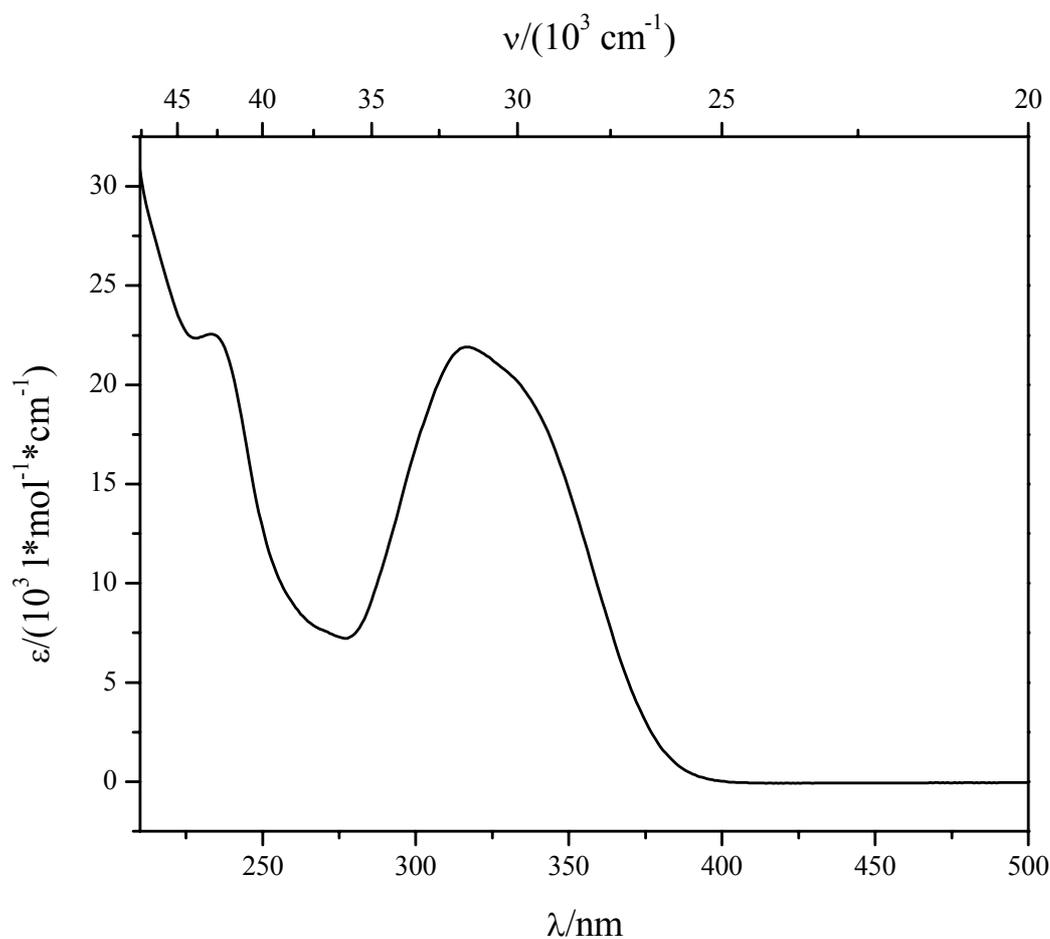


Abb. 93: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79m**.

#### 4.3.4 15 Versuch 47: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-methoxynaphthyl))-5-methoxychromon **79n**

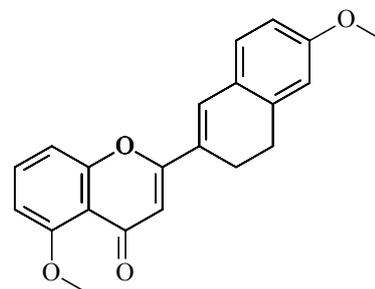
a: 250 mg (b: 0,743 mmol) **78n** (Versuch 28)

c: 7 mg (d: 0,03 mmol)

e: 5 ml

x: 1,5 h                      y: 120-130 °C                      z: 50 g

Aufarbeitung: Umkristallisation aus EtOAc/n-Hexan (1:1)



**Ausbeute:** 110 mg (0,329 mmol) **79n**

44% der Theorie

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 170-172 °C (EtOAc/n-Hexan)

- **Elementaranalyse:**  $C_{21}H_{18}O_4$ ,  $M = 334,37$ , Ber. C: 75,43 H: 5,43  
Gef. C: 75,22 H: 5,32
- **$^1H$ -NMR<sub>200</sub> ( $CDCl_3$ ):**  $\delta/ppm$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,52-2,61 (m, 2 H,  $CH_2$ ); 2,89-2,97 (m, 2 H,  $CH_2$ ); 3,82 (s, 3 H,  $OCH_3$ -6'); 3,97 (s, 3 H,  $OCH_3$ -5); 6,33 (s, 1 H, H-3); 6,73-6,80 (m, 3 H, H-6, H-5', H-7'); 7,05-7,10 (dd,  $J_1 = 1,0$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz, 1 h, H-8); 7,16-7,21 (m, 1 H, H-8'); 7,43 (s, 1 H, H-1'); 7,49-7,58 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, H-7) (siehe Abbildung 94)

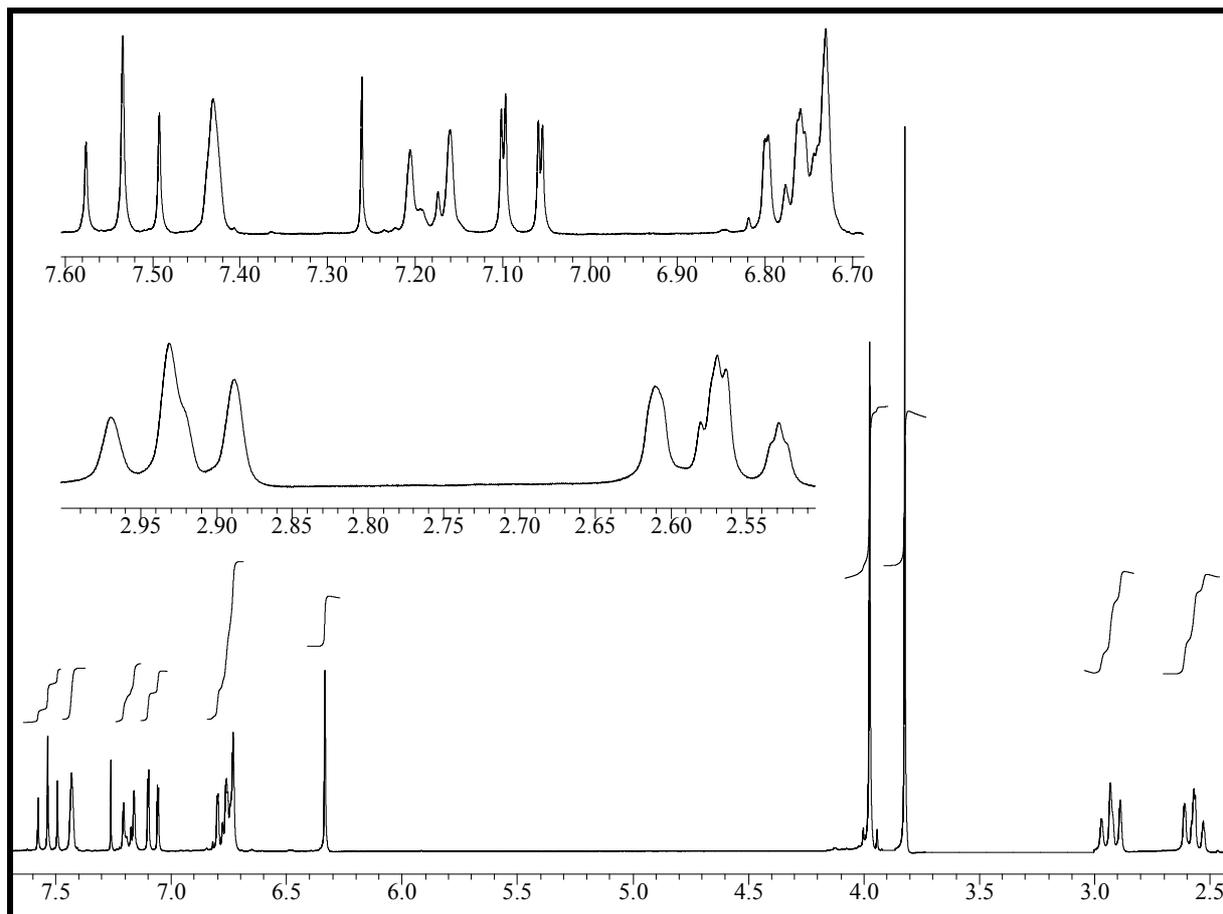


Abb. 94:  $^1H$ -NMR<sub>200</sub> ( $CDCl_3$ ) von **79n**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 368 nm (4,42); 253 nm (4,12) (siehe Abbildung 95)

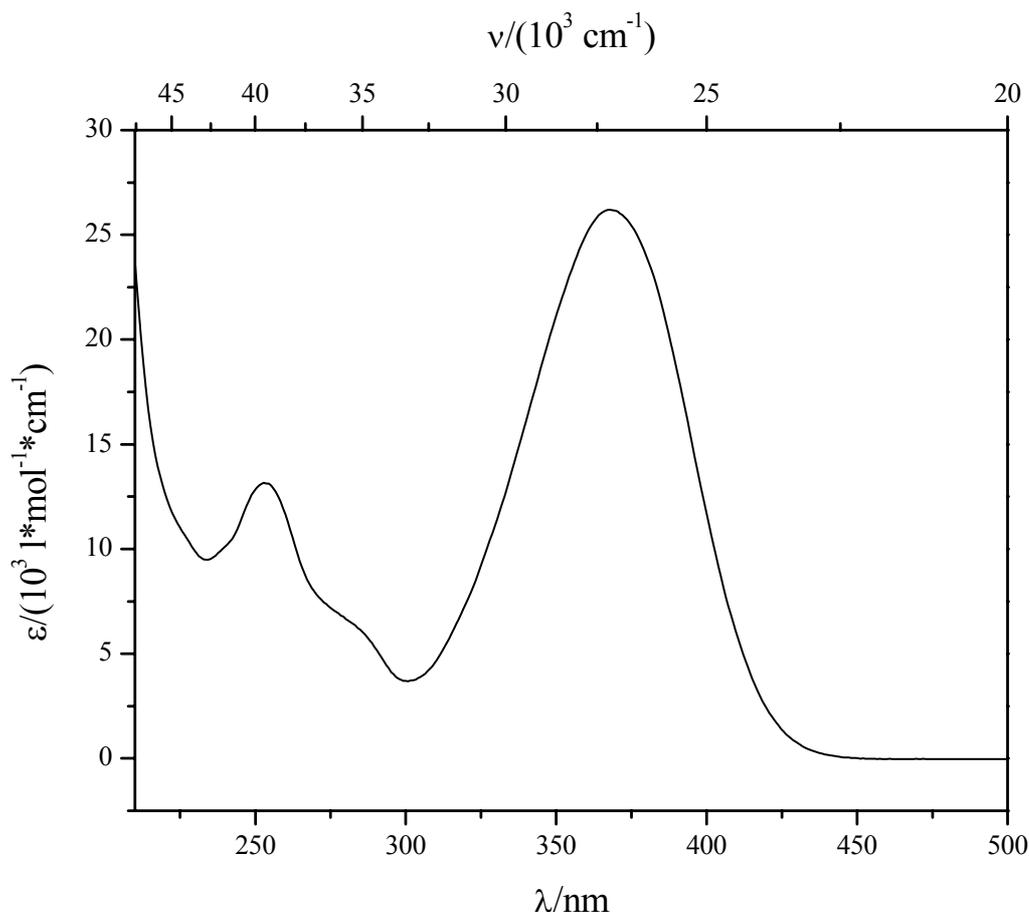


Abb. 95: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79n**.

#### 4.3.4.16 Versuch 48: 5-Methoxy-2-(2'-(6'-methoxynaphthyl))chromon **79o**

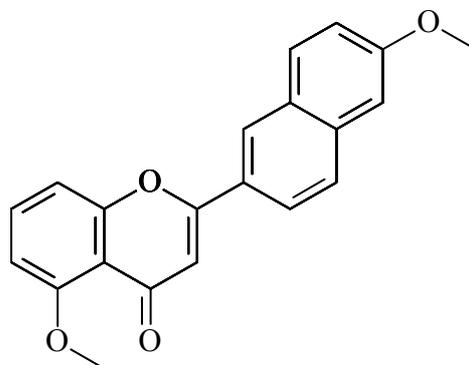
**a**: 1,7 g (**b**: 5,1 mmol) **78n** (Versuch 28)

**c**: 50 mg (**d**: 2,0 mmol)

**e**: 15 ml

**x**: 0,5 h      **y**: 179 °C      **z**: 50 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc gereinigt. Eine anschließende Umkristallisation aus EtOAc ergibt das reine Produkt.



**Ausbeute**: 0,4 g (1,2 mmol) **79o**

24% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Zersetzungspunkt:** 210 °C (EtOAc)
- **Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, M = 332,35, Ber. C: 75,89 H: 4,85  
Gef. C: 74,44 H: 4,84
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 3,93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-6'); 4,00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-5); 6,80-6,83 (m, 2 H, H-3, H-6); 7,13-7,22 (m, 3 H, H-8, arom. H); 7,53-7,61 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7); 7,76-7,85 (m, 3 H, arom. H); 8,32 (s, 1 H, H-1')
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 342 nm (4,54); 268 nm (4,55); 240 nm (4,57); 215 nm (4,59) (siehe Abbildung 96)

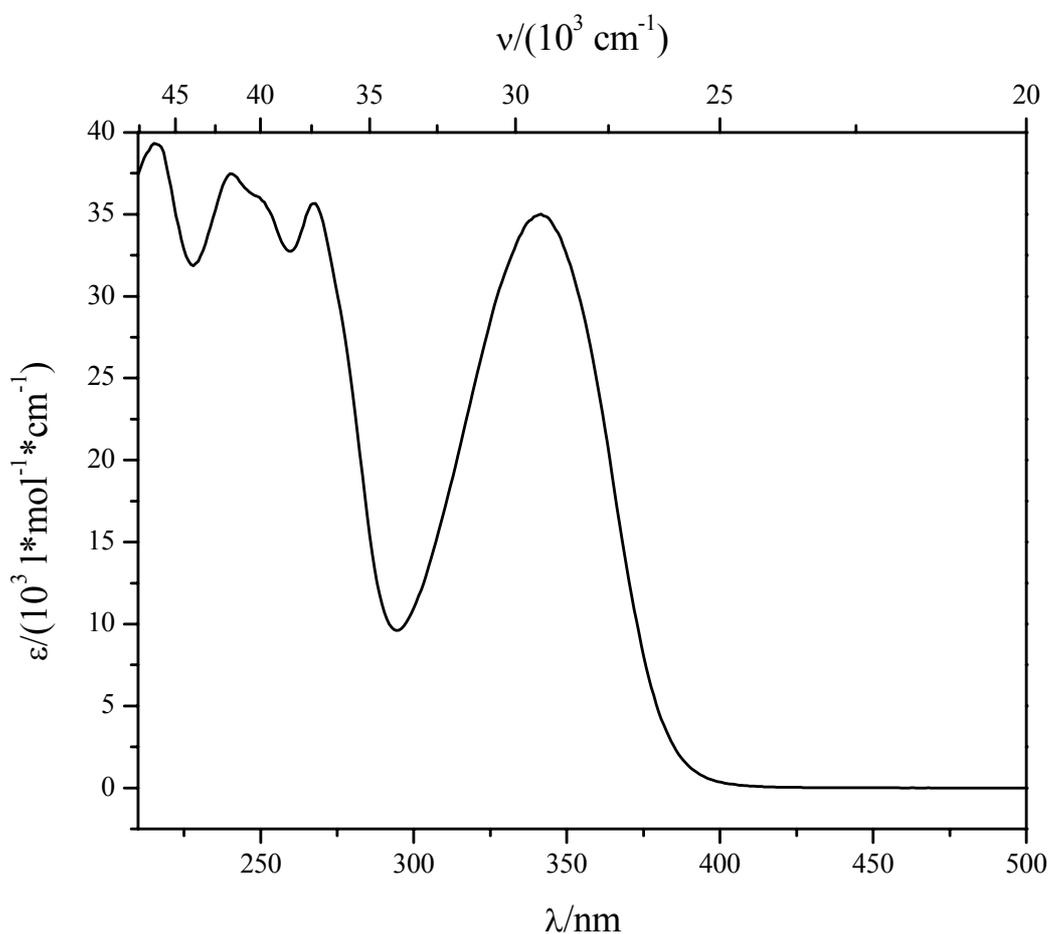


Abb. 96: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79o**.

- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 332 (100) [M<sup>+</sup>]

**4.3.4.17 Versuch 49: 6-Benzoyloxy-2-(2'-(3',4'-dihydro-6'-methoxynaphthyl))chromon  
79p**

a: 440 mg (b: 1,07 mmol) **78o** (Versuch 29)

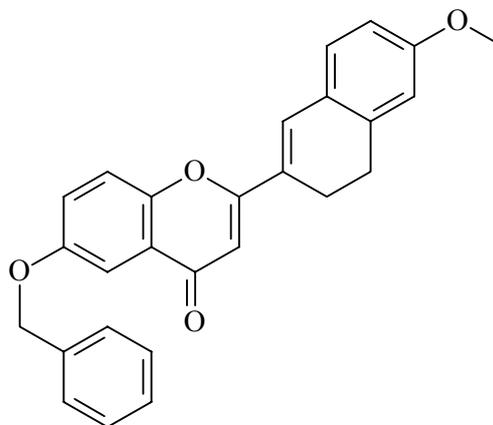
c: 11 mg (d: 0,043 mmol)

e: 5 ml

x: 2,5 h      y: 120 °C      z: 50 g

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt, wobei zunächst mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Nebenprodukte heruntergewaschen werden und anschließend das gewünschte

Produkt mit Et<sub>2</sub>O. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Anschließende Trocknung im Ölpumpenvakuum ergibt die elementaranalysenreine Substanz.



**Ausbeute:** 320 mg (0,80 mmol) **79p**

75% der Theorie

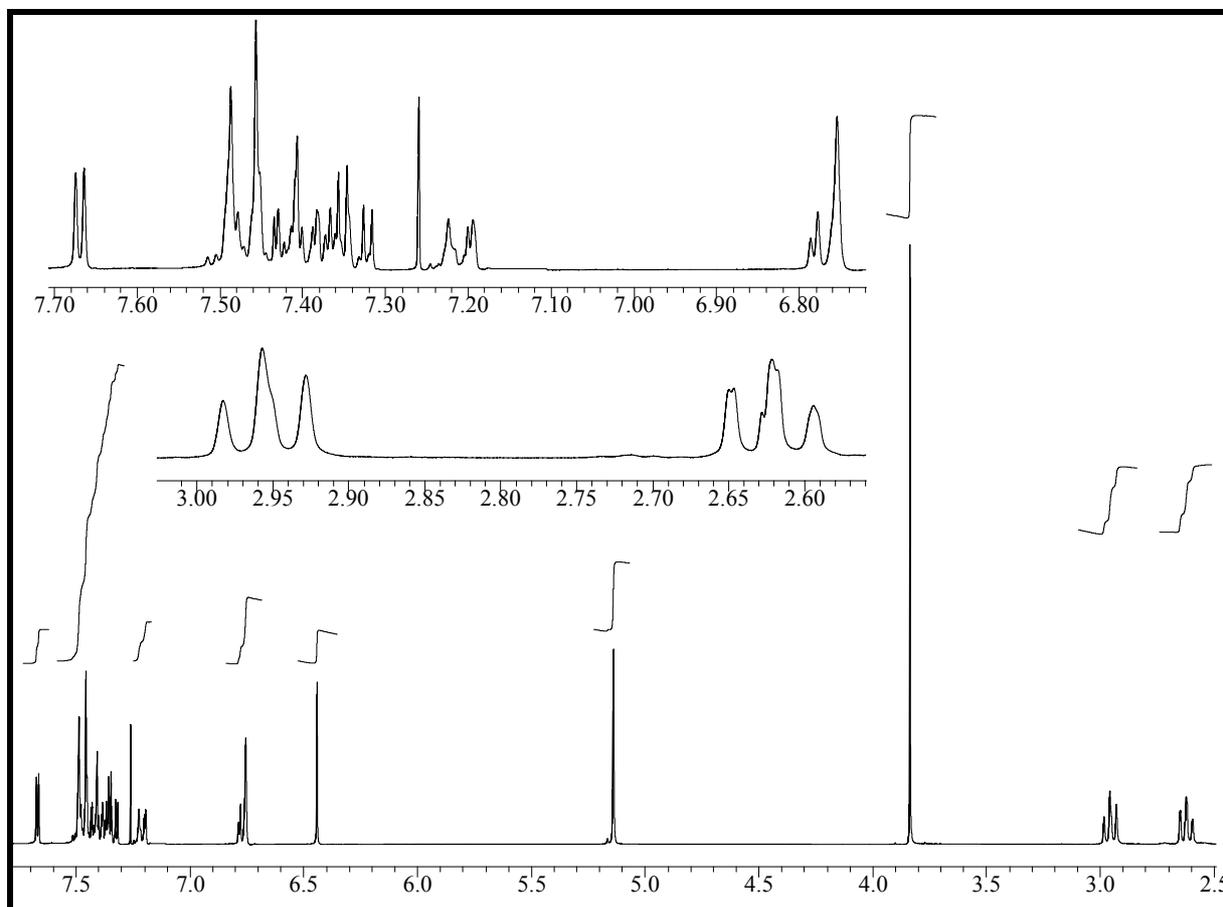
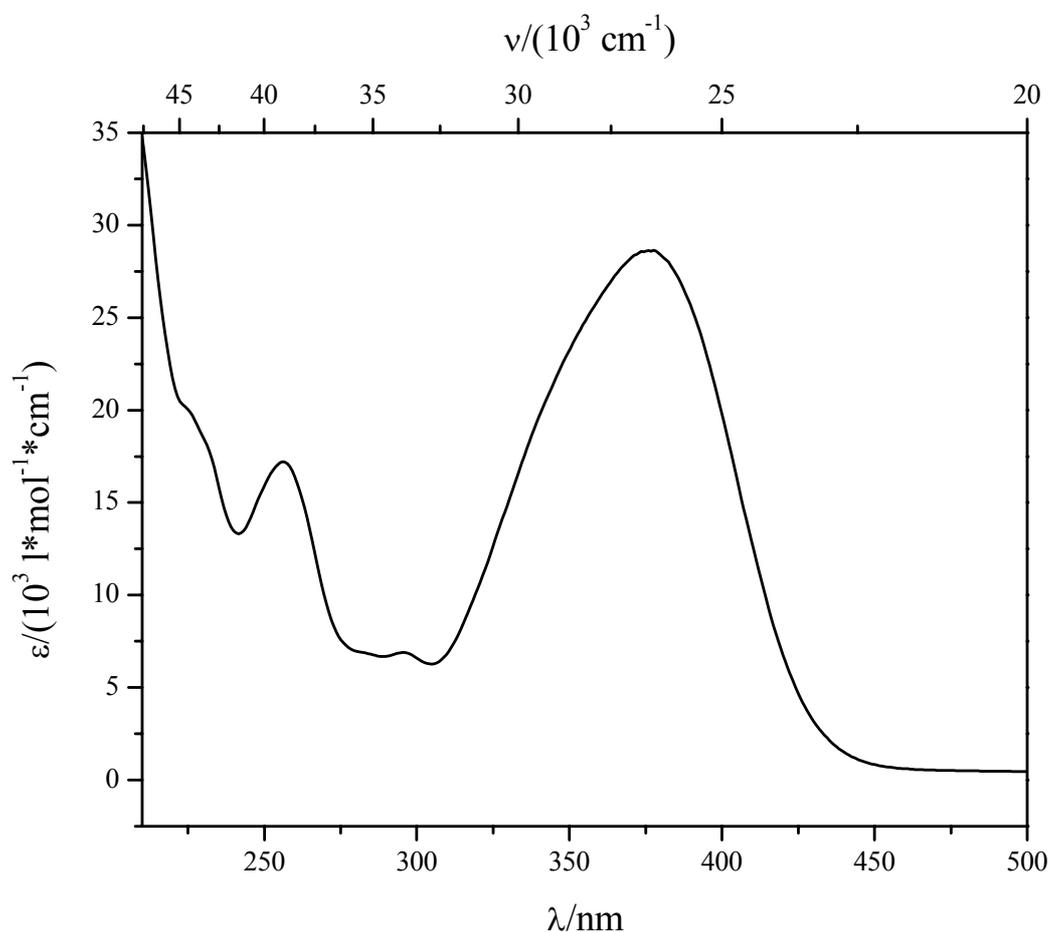


Abb. 97: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS) von **79p**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 160-163 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>, M = 410,47, Ber. C: 79,00 H: 5,40  
Gef. C: 78,65 H: 5,31
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,59-2,56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,93-2,98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-6'); 5,14 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,44 (s, 1 H, H-3); 6,75-6,79 (m, 2 H, H-5, H-7); 7,19-7,22 (m, 1 H, H-8'); 7,32-7,51 (m, 8 H, H-7, H-8, H-1', OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,66-7,67 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H-5) (siehe Abbildung 97)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 378 nm (4,46); 296 nm (3,84); 256 nm (4,24) (siehe Abbildung 98)

Abb. 98: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79p**.

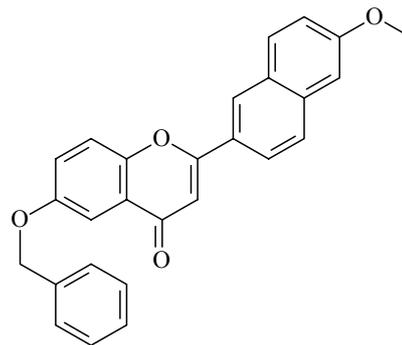
4.3.4.18 **Versuch 50: 6-Benzoyloxy-2-(2'-(6'-methoxynaphthyl))chromon 79q**a: 2,2 g (b: 5,3 mmol) **78o** (Versuch 29)

c: 53 mg (d: 0,21 mmol)

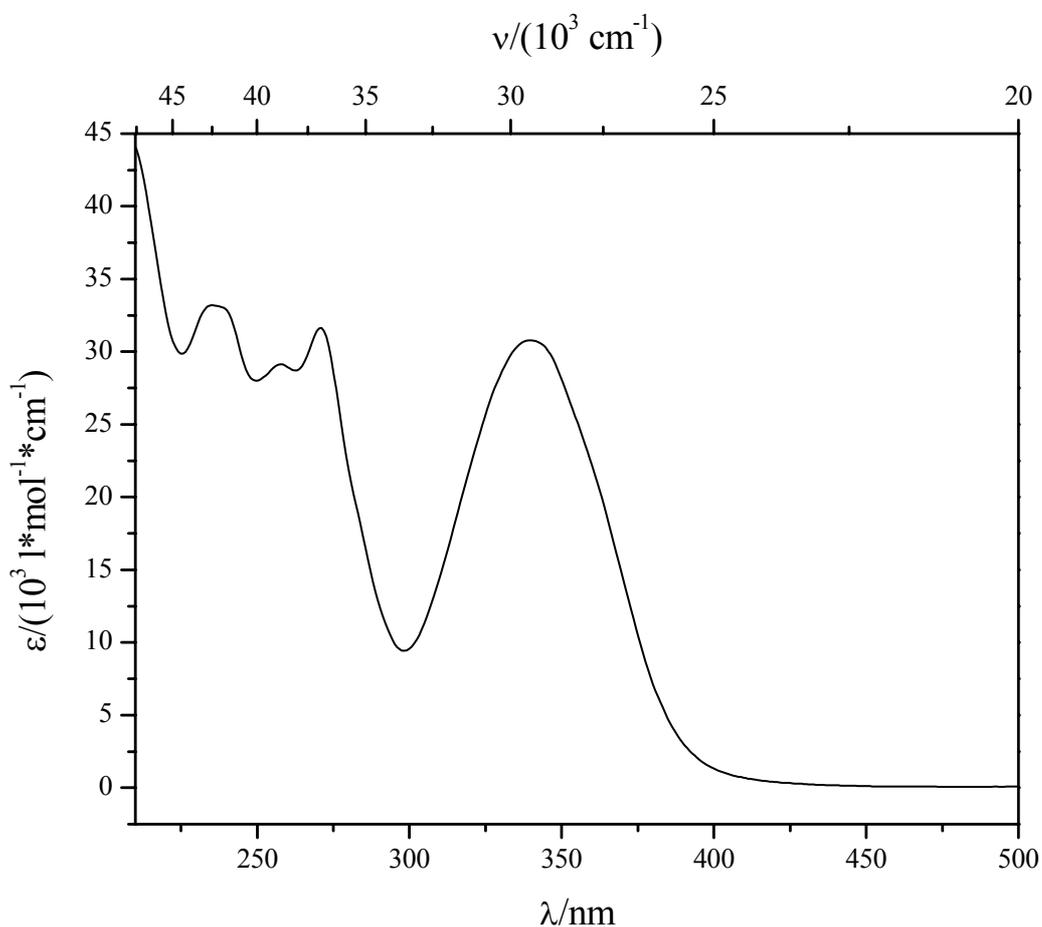
e: 16 ml

x: 2,5 h      y: 155 °C      z: 50 g

Aufarbeitung: Umkristallisation aus EtOAc.

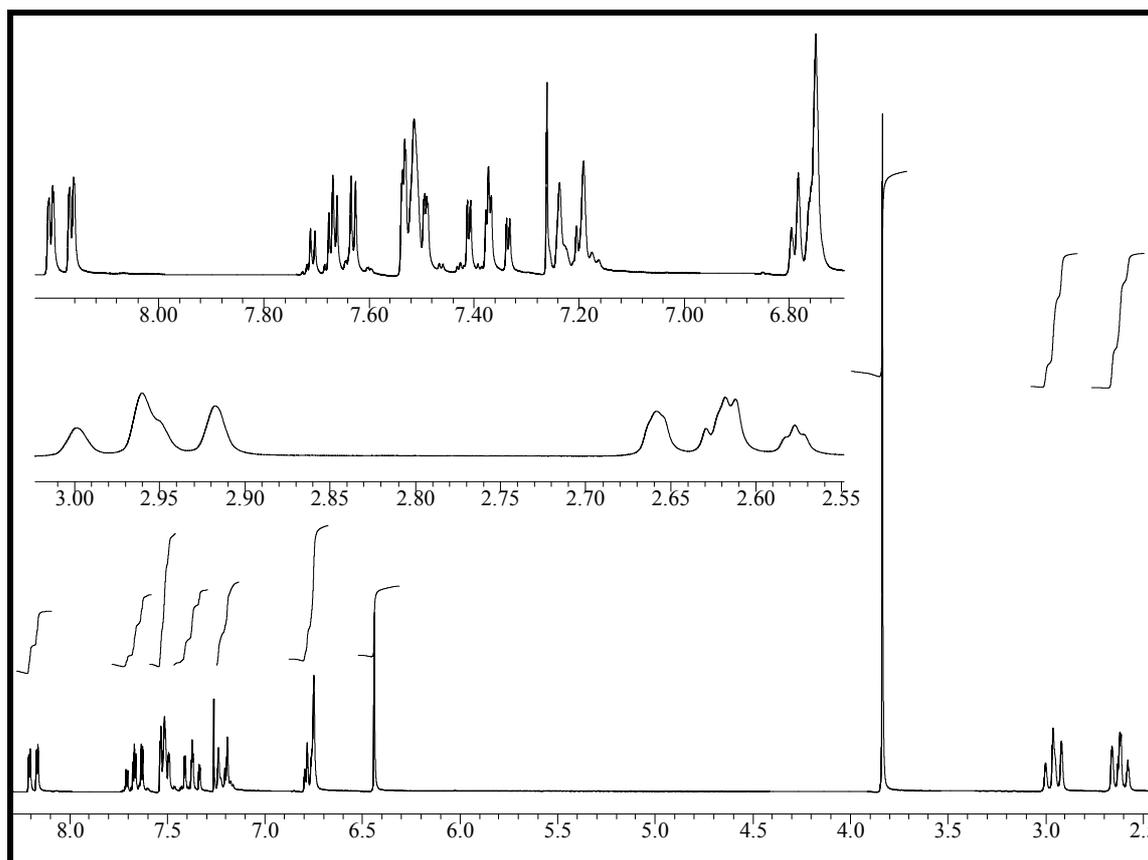
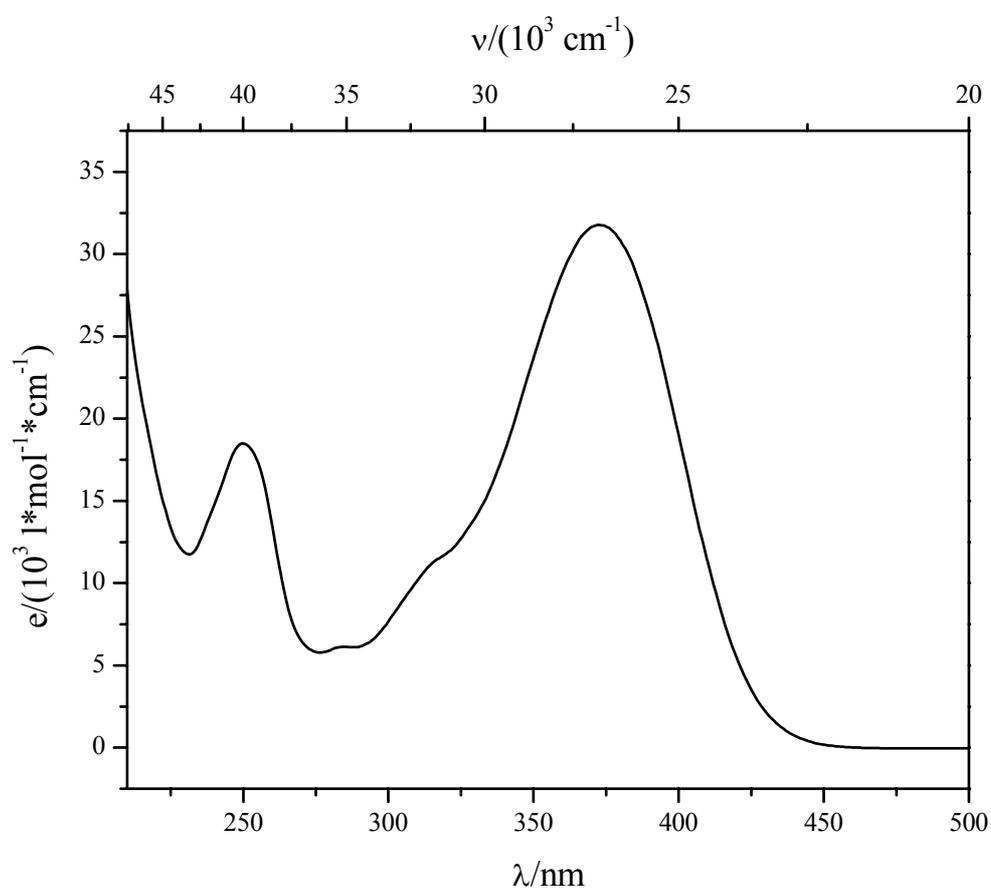
**Ausbeute:** 500 mg (1,22 mmol) **79q**

23% der Theorie

Abb. 99: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79q**.**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 200-203 °C (EtOAc)
- **Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, M = 408,45,      Ber. C: 79,40    H: 4,93  
    Gef. C: 77,04    H: 4,87



Abb. 100:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **79r**.Abb. 101: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79r**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 372 nm (4,50); 250 nm (4,27) (siehe Abbildung 101)
- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 304 (100) [ $M^+$ ], 184 (13) [ $M^+ - C_7H_4O_2$ ], 145 (47) [ $C_9H_5O_2^+$ ], 121 (38) [ $C_7H_4O_2^+ + H$ ]

**4.3.4.20 Versuch 52: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-methoxynaph-thyl))-5-methoxy-3-methyl-chromon 79s**

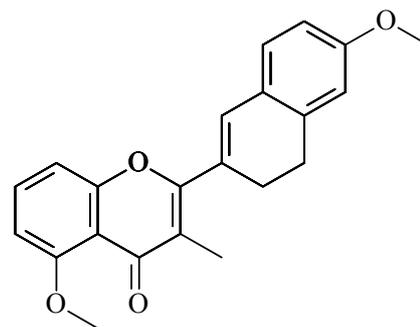
a: 2,0 g (b: max. 5,7 mmol) Rohprodukt 78g (Versuch 31)

c: 55 mg (d:0,22 mmol)

e: 15 ml

x: 2 h      y: 150 °C      z: 50 g

Aufarbeitung: Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc. Trocknung im Ölpumpenvakuum bei 80 °C.



**Ausbeute:** 900 mg (2,58 mmol) 79s

min. 45% der Theorie

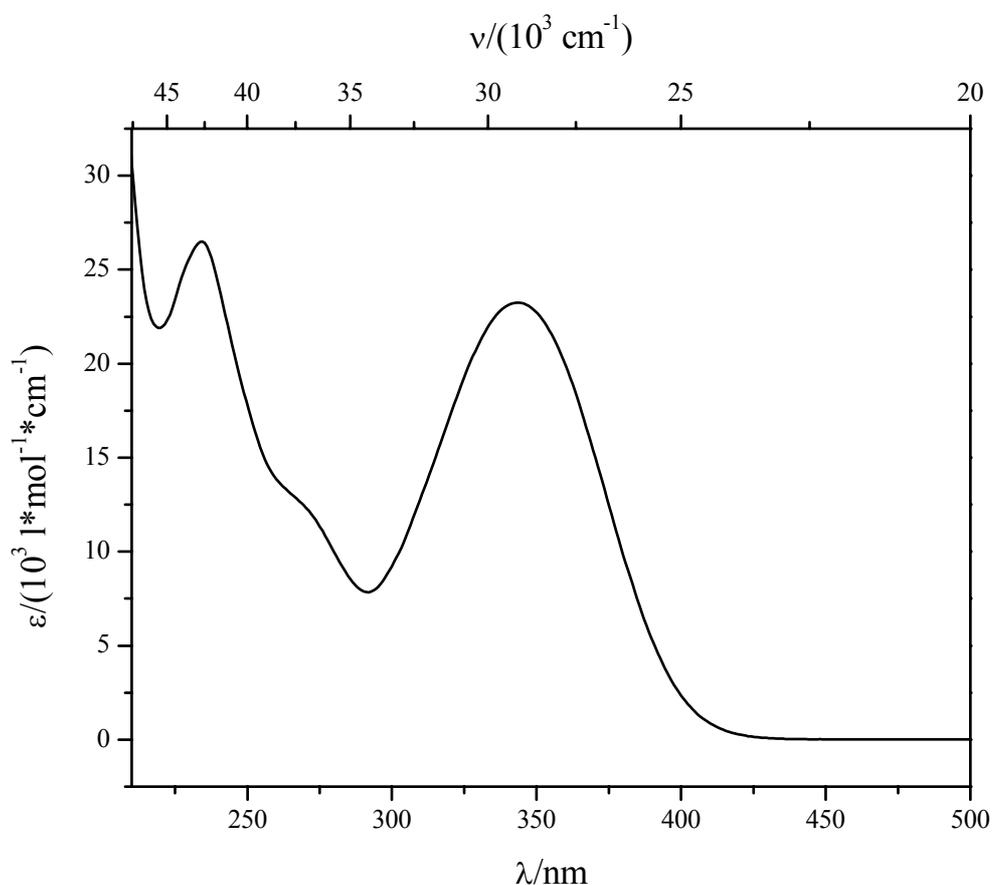


Abb. 102: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von 79s.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 116 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, M = 348,40, Ber. C: 75,84 H: 5,78  
Gef. C: 74,98 H: 5,66
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,17 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>-3); 2,63-2,72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,90-2,98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-6'); 3,98 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-5); 6,72-6,79 (m, 3 H, H-6, H-5', H-7'); 6,86 (s, 1 H, H-1'); 6,93-6,98 (dd, J<sub>1</sub> = 1,0 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,08-7,12 (m, 1 H, H-8'); 7,45-7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 344 nm (4,36); 234 nm (4,42) (siehe Abbildung 102)

**4.3.4.21 Versuch 53: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-methoxynaphthyl))-3-methylchromon 79t**

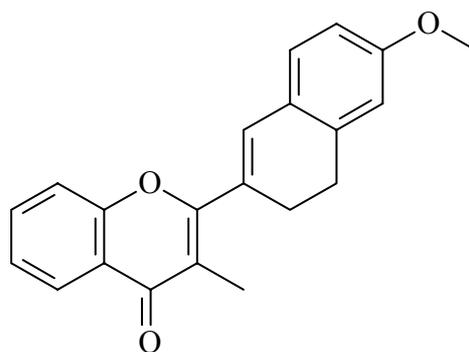
a: 880 mg (b: 2,75 mmol) **78r** (Versuch 32)

c: 27 mg (d: 0,11 mmol)

e: 10 ml

x: 2,5 h            y: 130 °C            z: 50 g

Aufarbeitung: Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und anschließende Umkristallisation aus EtOH. Die Trocknung erfolgt im Ölpumpenvakuum bei 70 °C.



**Ausbeute:** 505 mg (1,59 mmol) **79t**

58% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 95-97 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, M = 318,37, Ber. C: 79,22 H: 5,70  
Gef. C: 78,89 H: 5,69
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-3); 2,67-2,75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,92-3,00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3,84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>-6'); 6,73-6,77 (m, 2 H, H-5', H-7'); 6,89 (s, 1 H, H-1'); 7, 10-7,14 (m, 1 H, H-8'); 7,31-7,39 (m, 1 H, H-7); 7,37-7,42 (ddd, J<sub>1</sub> = 0,5 Hz, J<sub>2</sub> = 1,1 Hz, J<sub>3</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,58-7,66 (m, 1 H, H-6); 8,19-8,24 (ddd, J<sub>1</sub> = 0,5 Hz, J<sub>2</sub> = 1,7 Hz, J<sub>3</sub> = 7,9 Hz, 1 H, H-5) (siehe Abbildung 103)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 352 nm (4,26); 238 nm (4,23) (siehe Abbildung 104)

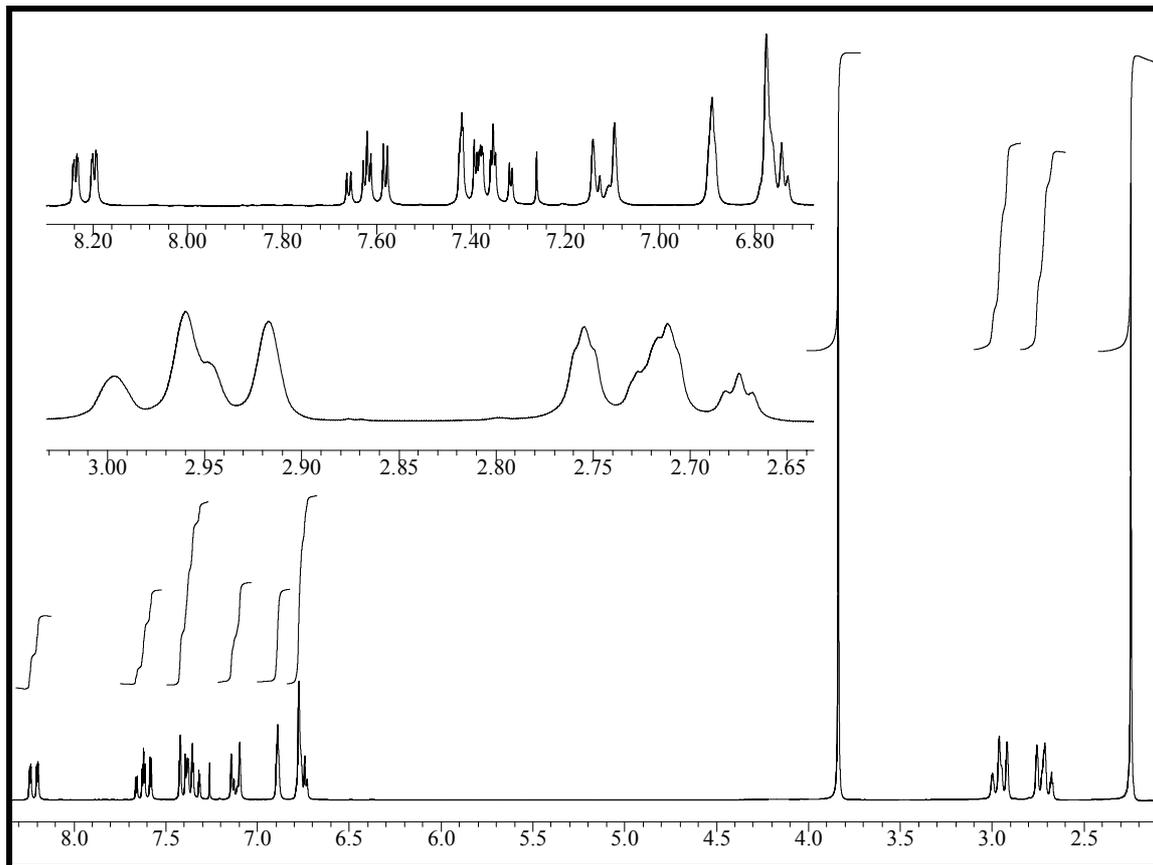


Abb. 103:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **79t**.

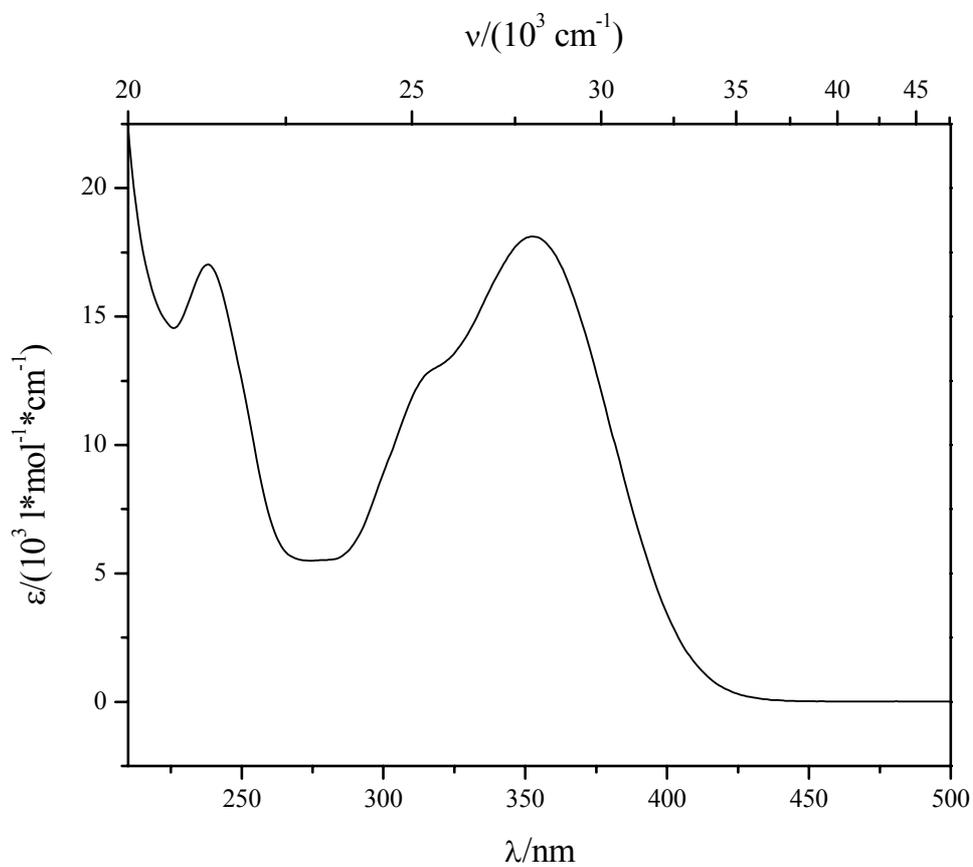
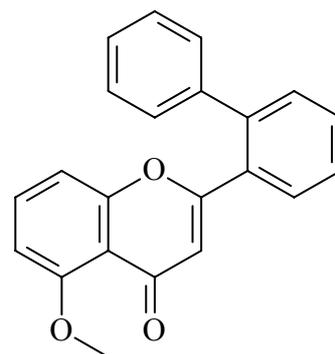


Abb. 104: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **79t**.

**4.3.4.22 Versuch 54: 5-Methoxy-2'-phenylflavon 79u****a:** 1,0 g (**b:** 3,0 mmol) **78s** (Versuch 33)**c:** 30 mg (**d:** 0,12 mmol)**e:** 24 ml**x:** 4 h      **y:** 140 °C      **z:** 50 g

Aufarbeitung: Es konnte weder ein geeignetes Laufmittel für eine säulenchromatographische Aufarbeitung noch ein geeignetes Lösungsmittel für eine Umkristallisation gefunden werden. Daher wurde das Rohprodukt ohne Aufarbeitung direkt weiterverarbeitet.

**Ausbeute:** 760 mg (max. 2,31 mmol) Rohprodukt **79u**

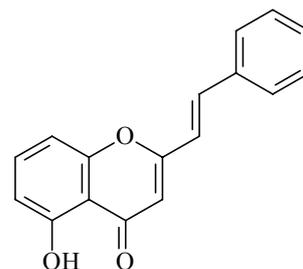
max. 77% der Theorie

**4.3.5 Versuche zur Freisetzung der Hydroxyfunktionen<sup>[76]</sup>****4.3.5.1 Allgemeine Versuchsvorschrift**

In einem 50 ml Kolben werden **a** g (**b** mol) geschütztes Flavon in **c** ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> p. a. (Baker) unter Eiskühlung gelöst. Über ein Septum werden nun **d** ml (**e** mmol) einer 1 M Lösung von BBr<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Aldrich) innerhalb von 10-15 min zugegeben. Man läßt noch weitere 15 min auf dem Eisbad rühren und danach 72 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gibt man auf Eis und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder EtOAc bis zur Farblosigkeit der wäßrigen Phase. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Aufarbeitung, wie in den Versuchen 55 bis 70 beschrieben.

**4.3.5.2 Versuch 55: 5-Hydroxy-2-styrylchromon 14a****a:** 330 mg (**b:** 1,19 mmol) **79a** (Versuch 34)**c:** 10,0 ml**d:** 2,0 ml (**e:** 2,0 mmol)

Aufarbeitung: Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und anschließende Umkristallisation aus EtOH. Die Trocknung erfolgt im Ölpumpenvakuum bei 80 °C.

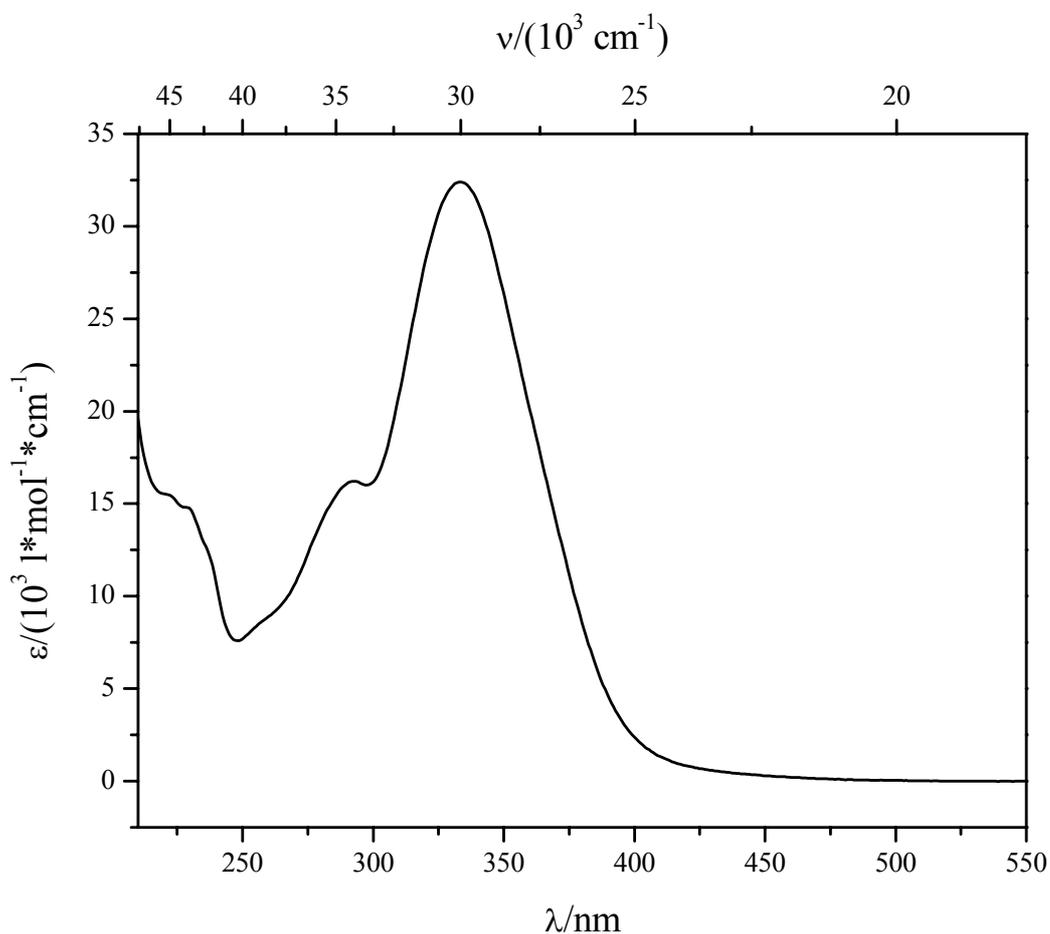


Ausbeute: 130 mg (0,492 mmol) **14a**

41% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 165 °C (EtOH) Lit. <sup>[74a]</sup>: 171-173 °C
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 6,55 (s, 1 h, H-3); 6,80-6,83 (dd, J<sub>1</sub> = 0,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,2 Hz, 1 H, H-6); 7,14-7,17 (dd, J<sub>1</sub> = 0,6 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-8); 7,23-7,29 (d, J = 16,2 Hz, 1 H, H-α); 7,44-7,51 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5'); 7,66-7,72 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-7); 7,74-7,79 (m, 3 H, H-β, H-2', H-6'); 12,70 (s, 1 H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 334 nm (4,51) (siehe Abbildung 105)

Abb. 105: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14a**.

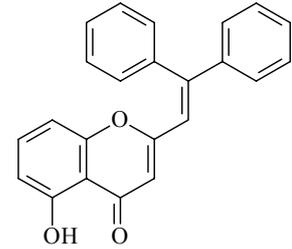
4.3.5.3 **Versuch 56: 5-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14b****

**a:** 1,0 g (**b:** 2,3 mmol) **79b** (Versuch 35)

**c:** 7,0 ml

**d:** 4,6 ml (**e:** 4,6 mmol)

Aufarbeitung: Säulenchromatographische Aufarbeitung mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und anschließende Umkristallisation aus EtOH. Die Trocknung erfolgt im Ölpumpenvakuum bei 80 °C.



**Ausbeute:** 500 mg (1,46 mmol) **14b**

63% der Theorie

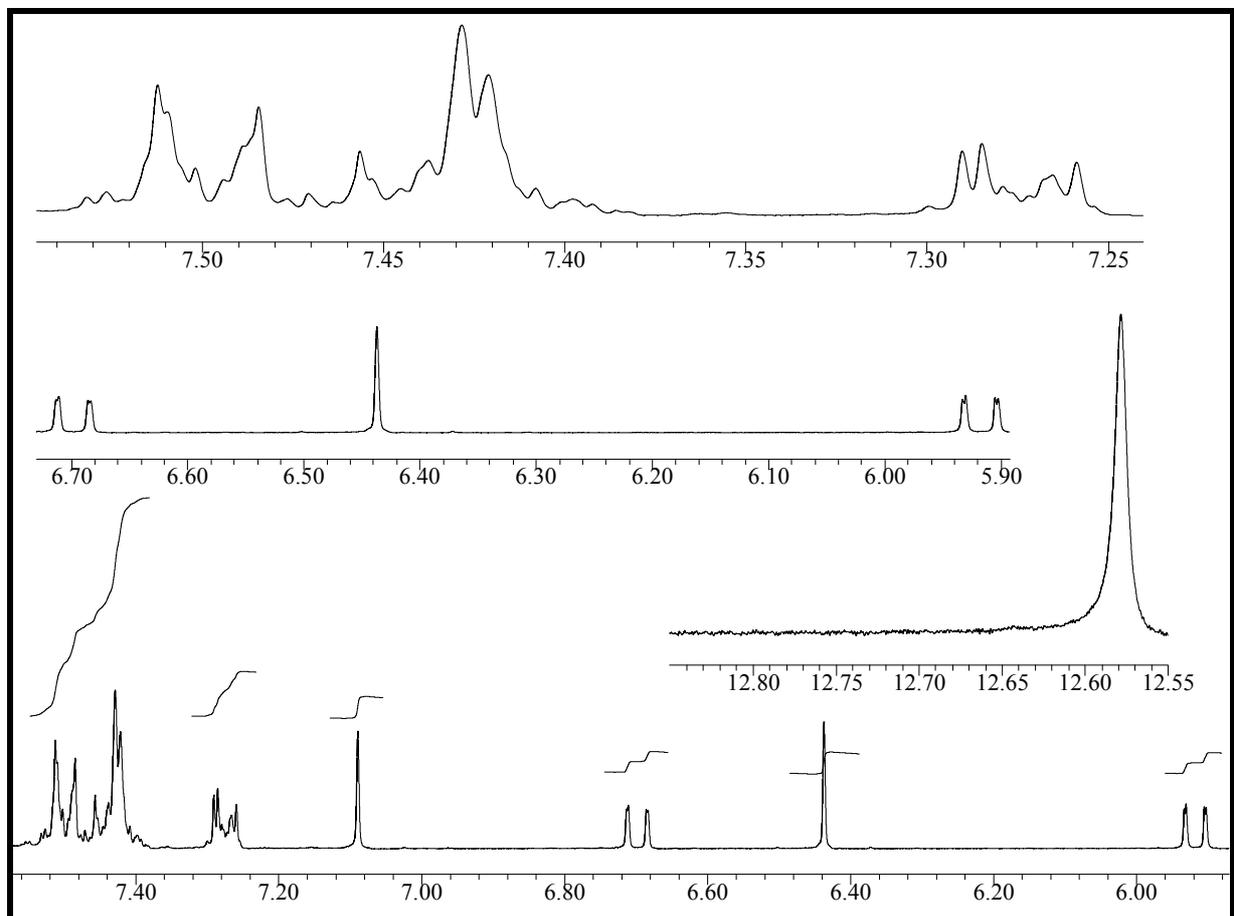


Abb. 106: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS) von **14b**.

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 139-140 °C (EtOH)
- **Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, M = 340,38, Ber. C: 81,16 H: 4,74  
Gef. C: 81,09 H: 4,85
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):**  $\delta$ /ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität,

Zuordnung) = 5,90-5,93 ((dd,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1 H, H-6); 6,44 (s, 1 H, H-3); 6,68-6,71 (dd,  $J_1 = 0,7$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz, 1 H, H-8); 7,09 (s, 1 H, H- $\alpha$ ); 7,26-7,30 (m, 2 H, arom. H); 7,38-7,53 (m, 9 H, H-7, arom. H); 12,58 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 106)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 342 nm (4,36); 280 nm (4,15) (siehe Abbildung 107)

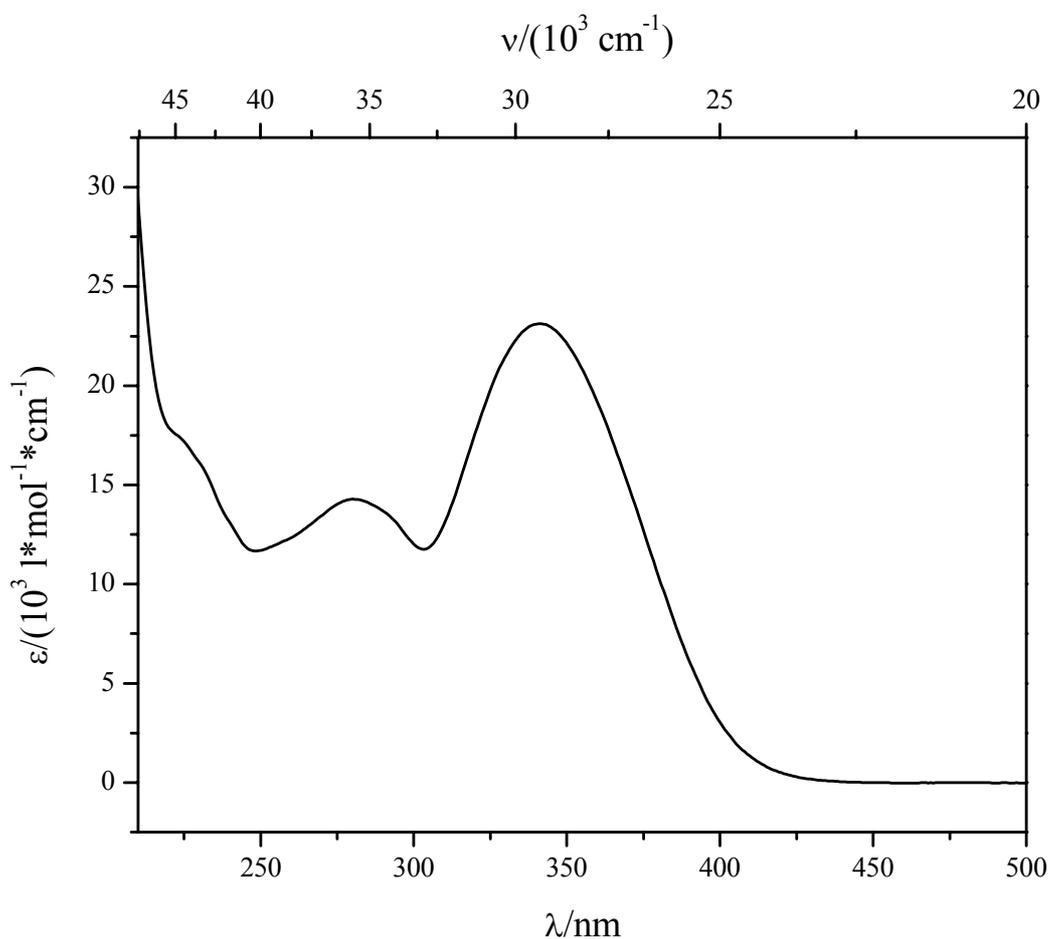


Abb. 107: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14b**.

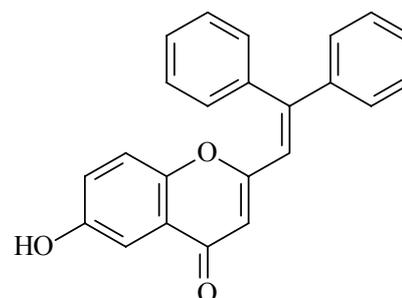
#### 4.3.5.4 **Versuch 57: 6-Hydroxy-2-( $\beta$ -phenylstyryl)chromon **14c****

**a:** 1,6 g (**b:**3,7 mmol) **79d** (Versuch 37)

**c:** 8,0 ml

**d:** 8,0 ml (**e:** 8,0 mmol)

Aufarbeitung: Umkristallisation aus EtOH. Die Trocknung erfolgt im Ölpumpenvakuum bei 100 °C.

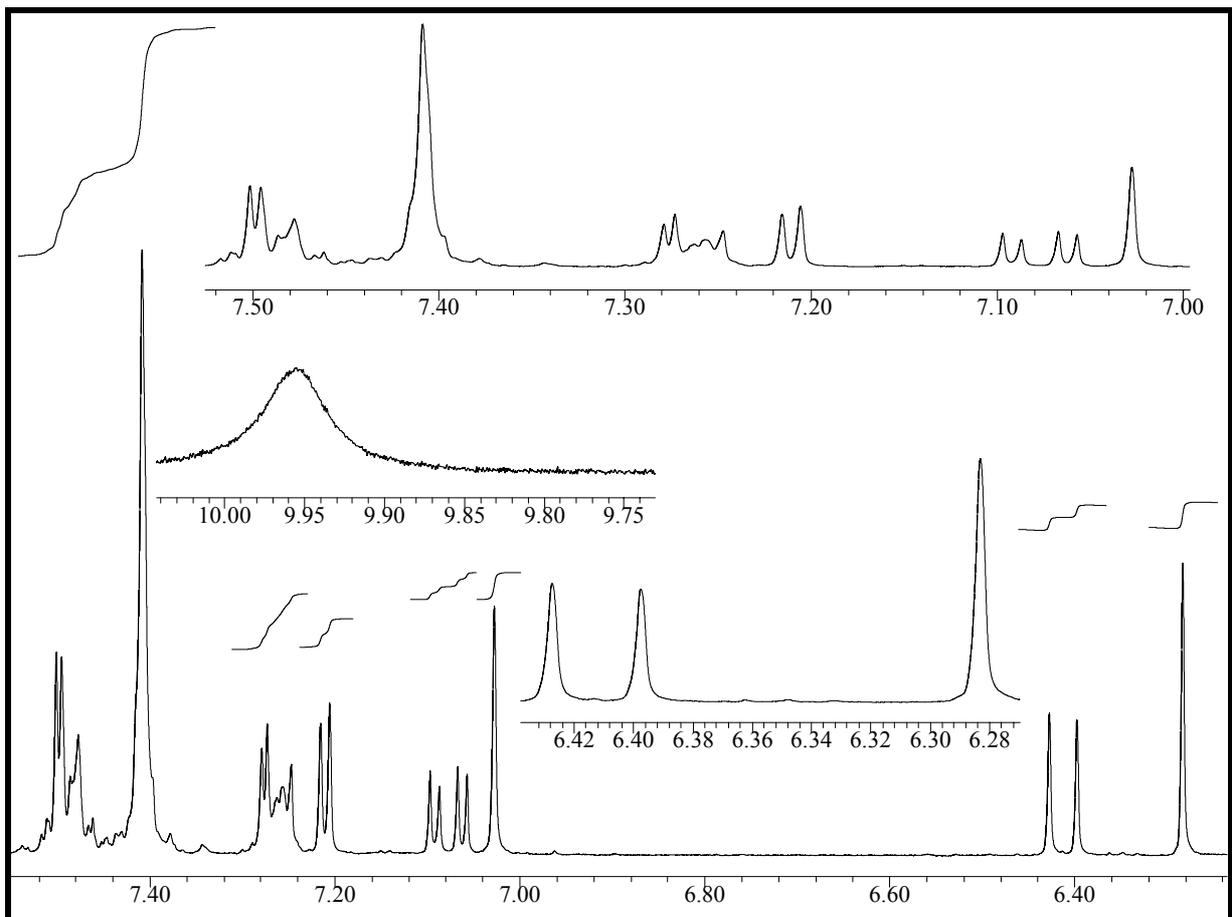


**Ausbeute:** 800 mg (2,35 mmol) **14c**

64% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Zersetzungspunkt:** 216-220 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, M = 340,38, Ber. C: 81,16 H: 4,74  
Gef. C: 81,02 H: 4,79
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 6,28 (s, 1 H, H-3); 6,40-6,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-8); 7,03 (s, 1 H, H-α); 7,06-7,10 (dd, J<sub>1</sub> = 3,0 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1 H, H-7); 7,21-7,22 (d, J = 2,9 Hz, 1 H, H-5); 7,25-7,28 (m, 2 H, arom. H); 7,40-7,52 (m, 8 H, arom. H); 9,96 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 108)

Abb. 108: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS) von **14c**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 341 nm (4,45); 290 nm (4,13) (siehe Abbildung 109)

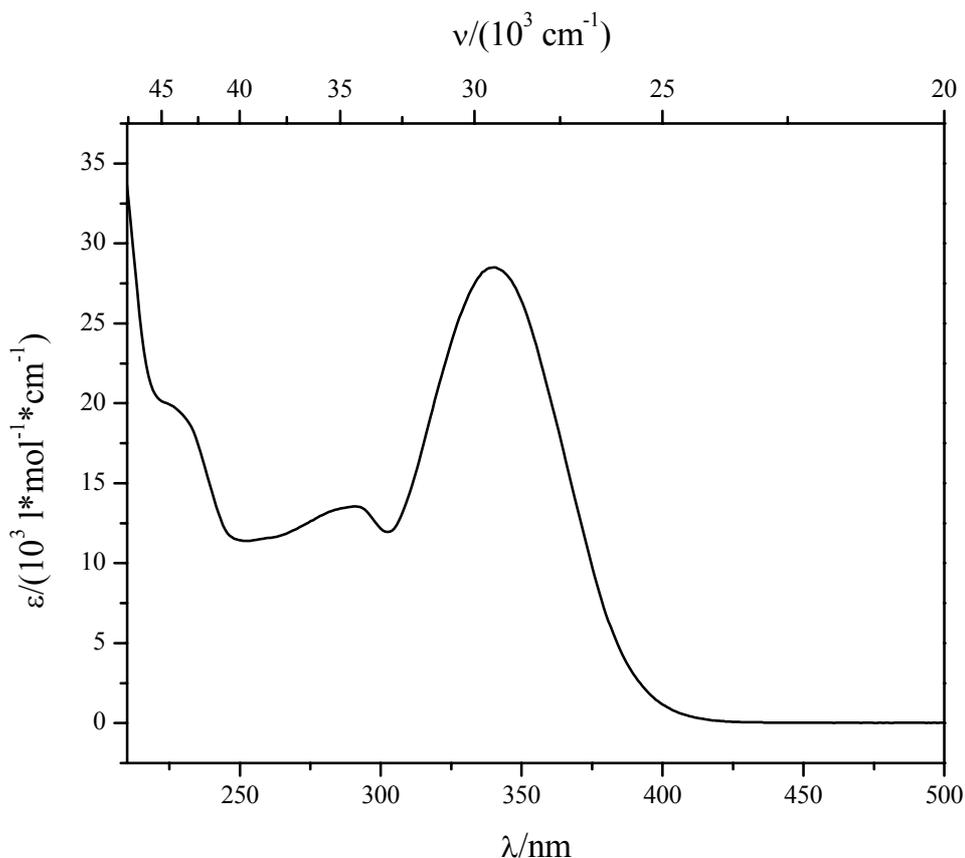


Abb. 109: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14c**.

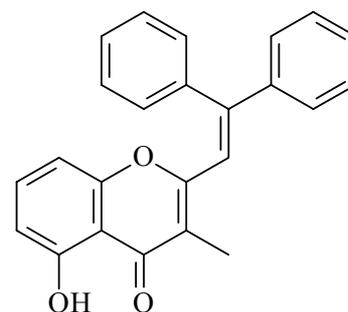
#### 4.3.5 Versuch 58: 5-Hydroxy-3-methyl-2-(β-phenylstyryl)chromon **14d**

**a:** 500 mg (**b:** 1,35 mmol) **79f** (Versuch 39)

**c:** 5,0 ml

**d:** 2,7 ml (**e:** 2,7 mmol)

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt bei 100 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.



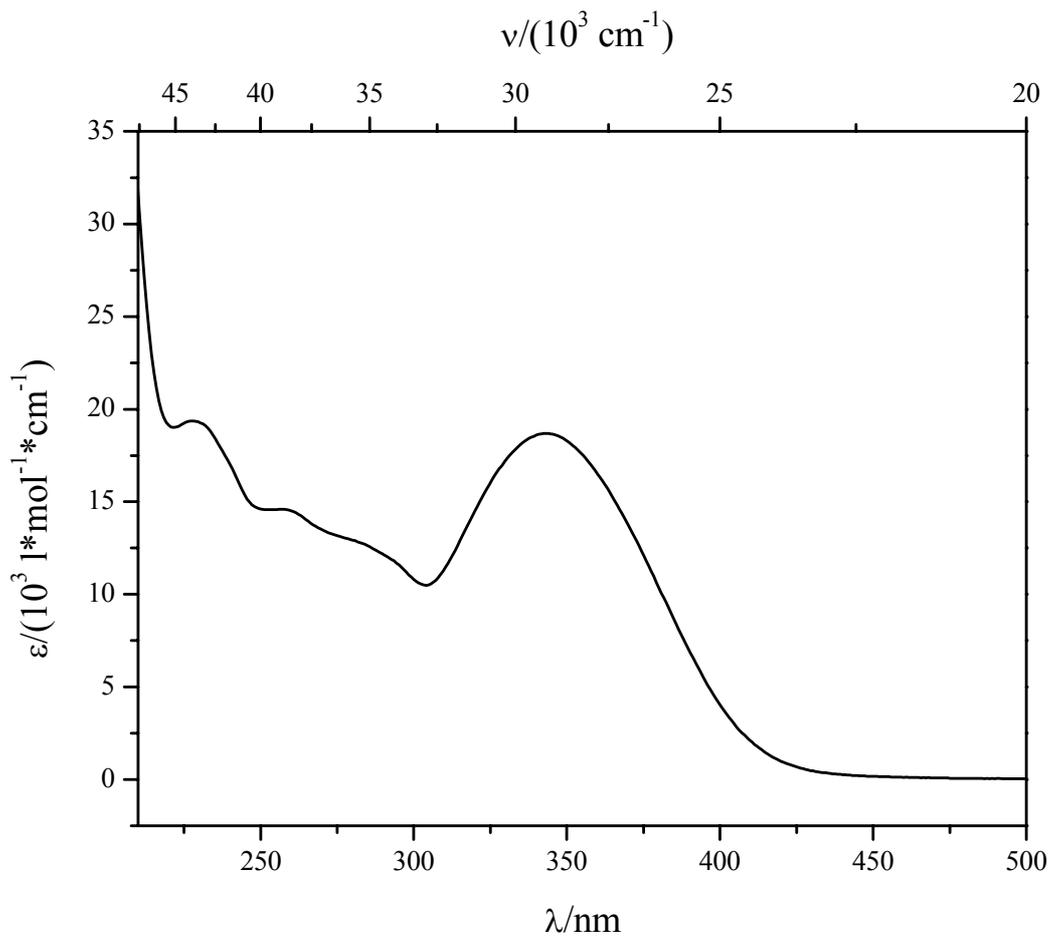
**Ausbeute:** 400 g (1,12 mmol) **14d**

83% der Theorie

#### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 188-190 °C

- **Elementaranalyse:**  $C_{24}H_{18}O_3$ ,  $M = 354,41$ , Ber. C: 81,34 H: 5,12  
Gef. C: 81,10 H: 5,07
- **$^1H$ -NMR<sub>300</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO/TMS):**  $\delta/ppm$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-3); 5,86-5,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H, H-8); 6,66-6,69 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H, H-6); 7,09 (s, 1 H, H- $\alpha$ ); 7,20-7,24 (m, 2 H, arom. H); 7,40-7,47 (m, 9 H, H-7, arom. H); 12,75 (s, 1 H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 342 nm (4,27); 227 nm (4,29) (siehe Abbildung 110)

Abb. 110: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14d**.

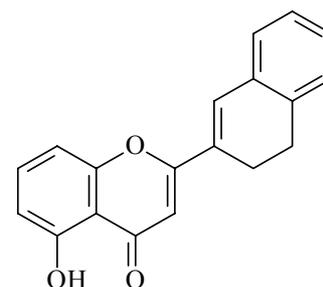
4.3.5.6 **Versuch 59: 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-hydroxychromon 14e**

a: 600 mg (b: 1,97 mmol) **79h** (Versuch 41)

c: 4,0 ml

d: 4,0 ml (e: 4,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt aus EtOAc umkristallisiert und anschließend bei 80 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.



**Ausbeute:** 400 mg (1,38 mmol) **14e**

70% der Theorie

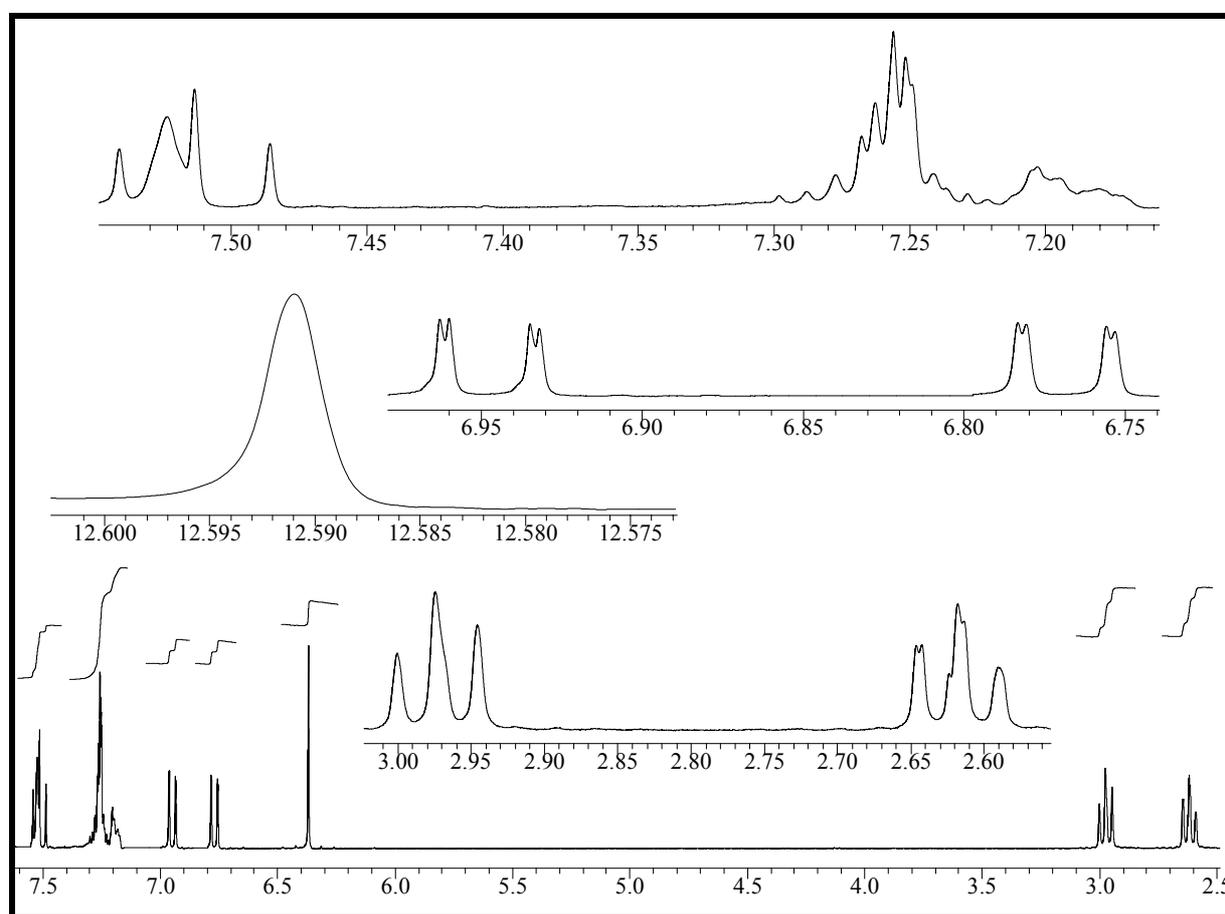


Abb. 111: <sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS) von **14e**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 149-150 °C (EtOAc)
- **Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, M = 290,32, Ber. C: 78,60 H: 4,86  
Gef. C: 78,50 H: 5,10
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>300</sub> (CDCl<sub>3</sub>/TMS):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuord-

nung) = 2,59-2,65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,95-3,00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,37 (s, 1 H, H-3); 6,75-6,78 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 6,93-6,96 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-8); 7,17-7,30 (m, 4 H, arom. H); 7,49-7,54 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-7); 7,52 (s, 1 H, H-1'); 12,59 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 111)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 354 nm (4,43); 287 nm (3,97); 245 nm (4,11) (siehe Abbildung 112)

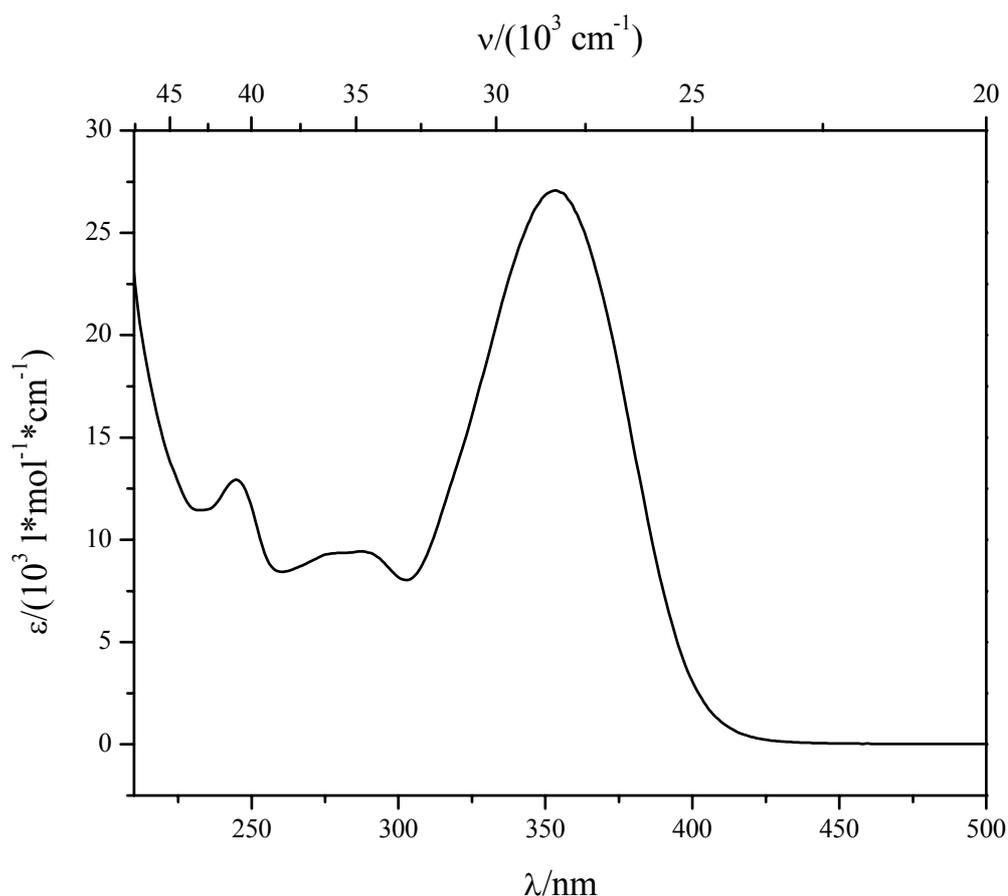


Abb. 112: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14e**.

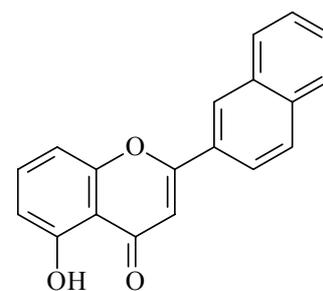
#### 4.3.5.7 Versuch 60: 5-Hydroxy-2-(2'-naphthyl)chromon **14f**

a: 500 g (b: 1,65 mmol) **79i** (Versuch 42)

c: 5,0 ml

d: 5,0 ml (e: 5,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc gereinigt.



Die Trocknung erfolgt nach Entfernung des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum bei 80 °C im Ölpumpenvakuum.

Ausbeute: 400 mg (1,39 mmol) **14f**

84% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 198-203 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, M = 288,30, Ber. C: 79,16 H: 4,20  
Gef. C: 77,57 H: 4,09

Aufgrund unvollständiger Verbrennung des Produktes konnte keine stimmige Elementaranalyse erhalten werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und das Massenspektrum beweisen jedoch das Vorliegen der Verbindung.

- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 6,81-6,86 (dd, J<sub>1</sub> = 0,9 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 6,86 (s, 1 H, H-3); 7,05-7,09 (dd, J<sub>1</sub> = 0,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-8); 7,53-7,62 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7); 7,55-7,65 (m, 2 H, arom. H); 7,86-8,01 (m, 4 H, arom. H); 8,46-8,47 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, H-1'); 12,61 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 113)

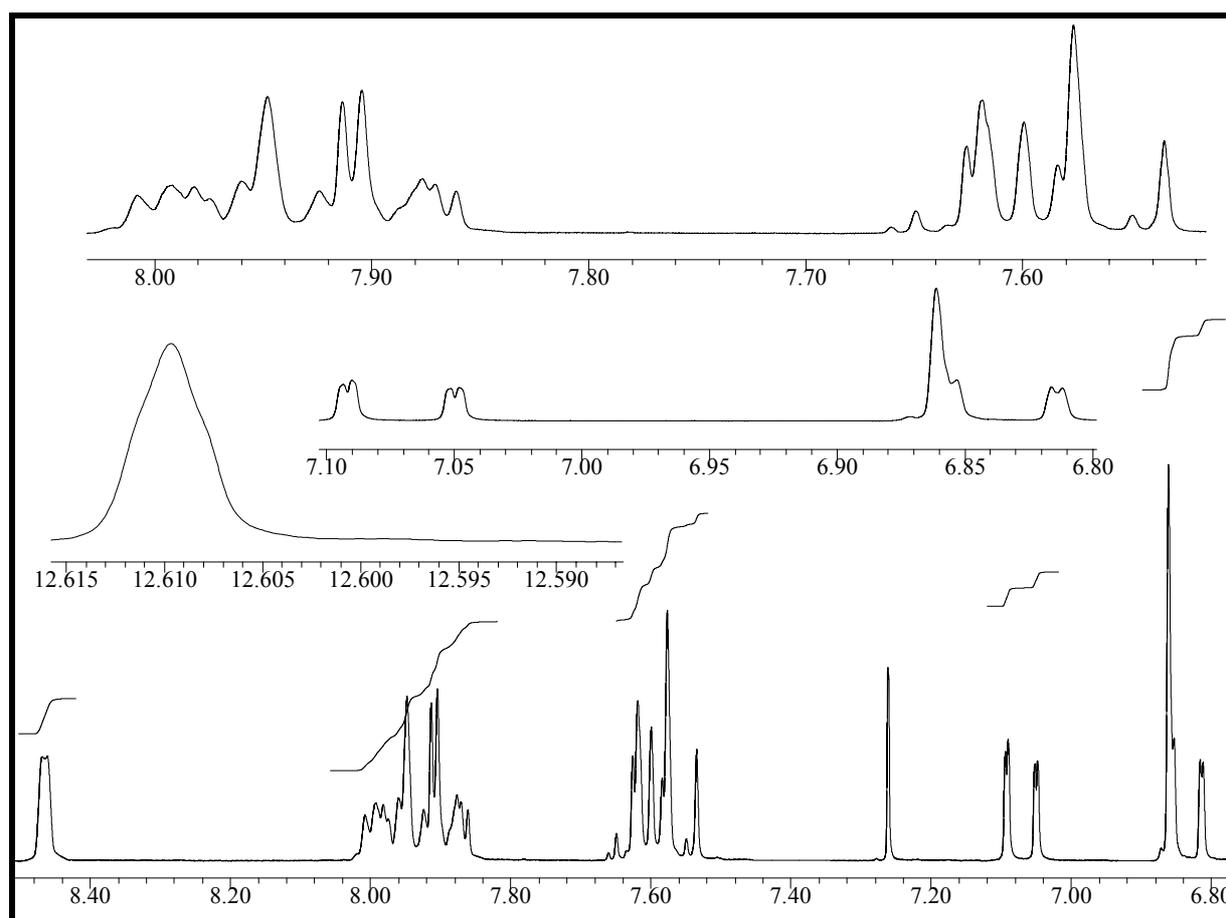


Abb. 113: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **14f**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 315 nm (4,04); 269 nm (4,28) (siehe Abbildung 114)

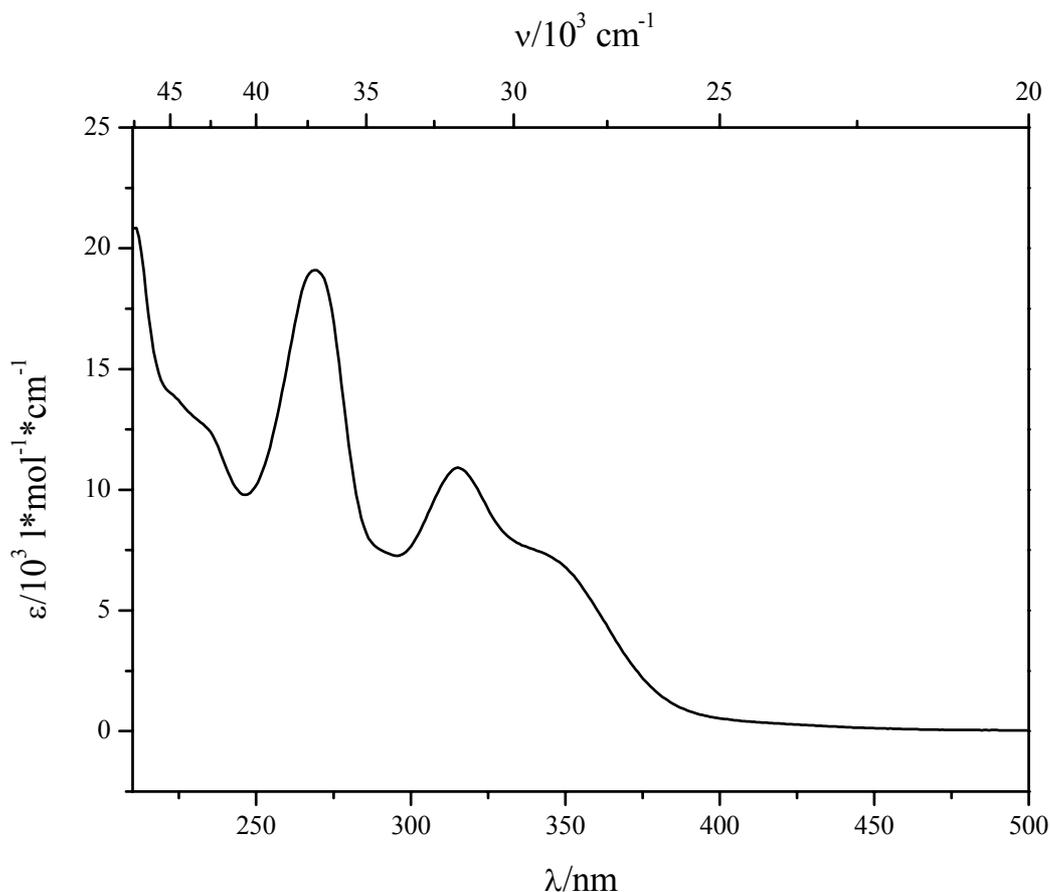


Abb. 114: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14f**.

- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 288 (100) [ $M^+$ ], 152 (55) [ $C_{12}H_8^+$ ], 136 (15), [ $C_7H_4O_3^+$ ], 108 (16) [ $C_6H_4O_2^+$ ]

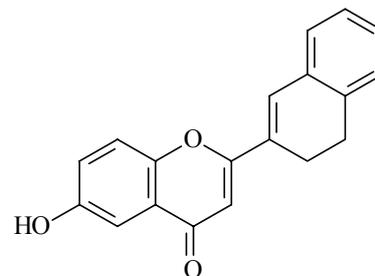
#### 4.3.5.8 Versuch 61: 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-6-hydroxychromon 14g

**a:** 700 mg (**b:** 1,84 mmol) **79i** (Versuch 43)

**c:** 5,0 ml

**d:** 5,0 ml (**e:** 5,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird in wenig EtOAc gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc gereinigt. Die Trocknung erfolgt nach Abziehen des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum bei 120 °C.



**Ausbeute:** 300 mg (1,03 mmol) **14g**

56% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 238-239 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, M = 290,32,      Ber.                      C: 78,60    H: 4,86  
    Ber. mit ¼ H<sub>2</sub>O    C: 77,41    H: 4,96  
    Gef.                      C: 77,17    H: 4,89
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,58-2,66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,86-2,94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,49 (s, 1 H, H-3); 7,17-7,37 (m, 6 H, H-5, H-7, arom. H); 7,56-7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1 H, H-8); 7,60 (s, 1 H, H-1'); 9,99 (s, 1 H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 345 nm (4,37); 297 nm (3,96) (siehe Abbildung 115)

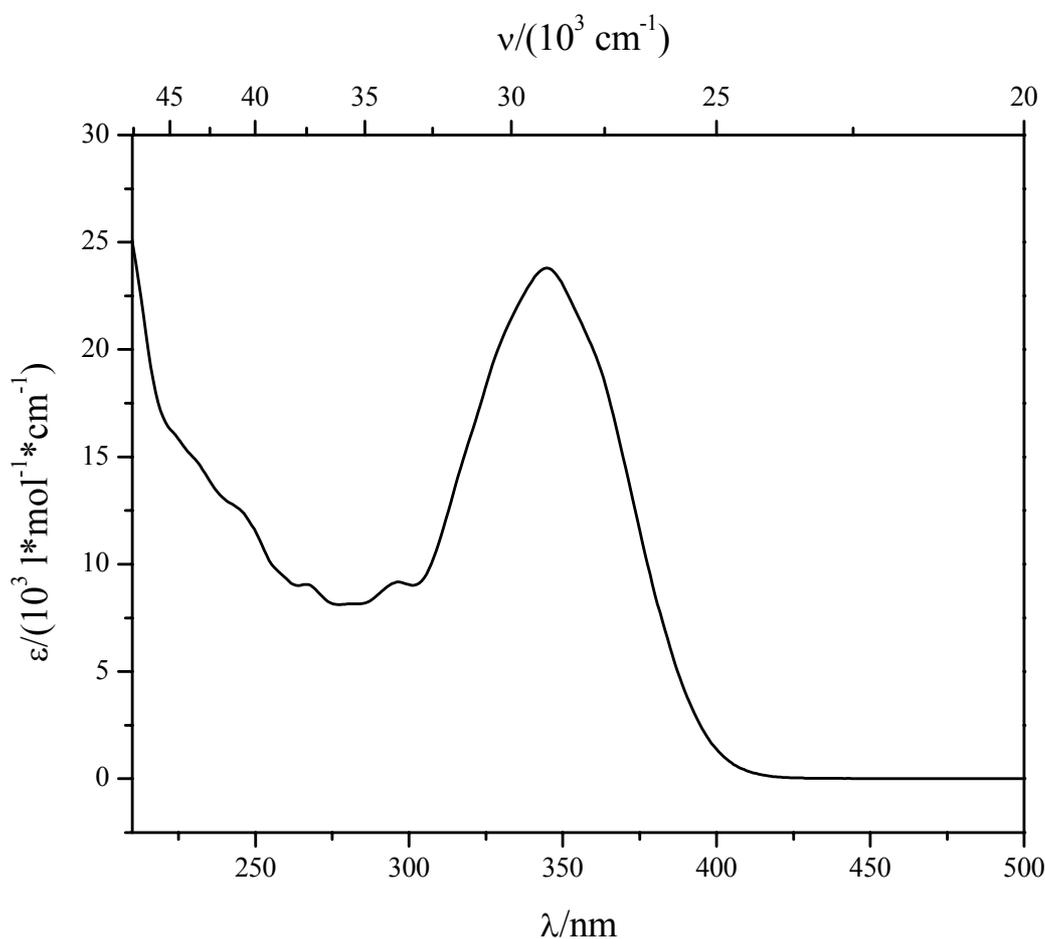


Abb. 115: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14g**.

- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 290 (44) [M<sup>+</sup>], 288 (100) [M<sup>+</sup>-2×H], 136 (70) [M<sup>2+</sup>-2×H-O]

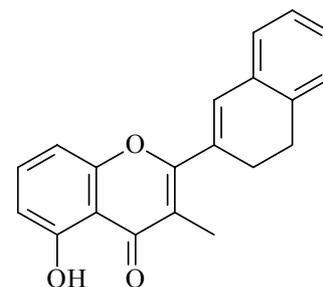
4.3.5.9 **Versuch 62: 2-(2'-(3',4'-Dihydronaphthyl))-5-hydroxy-3-methylchromon 14h**

a: 500 mg (b: 1,57 mmol) **79i** (Versuch 45)

c: 5,0 ml

d: 4,0 ml (e: 4,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Produkt wird in wenig EtOAc und einigen Tropfen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ultraschallbad gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc säulenchromatographisch gereinigt. Die Trocknung erfolgt nach Abziehen des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum bei 100 °C.



**Ausbeute:** 300 mg (0,986 mmol) **14h**

63% der Theorie

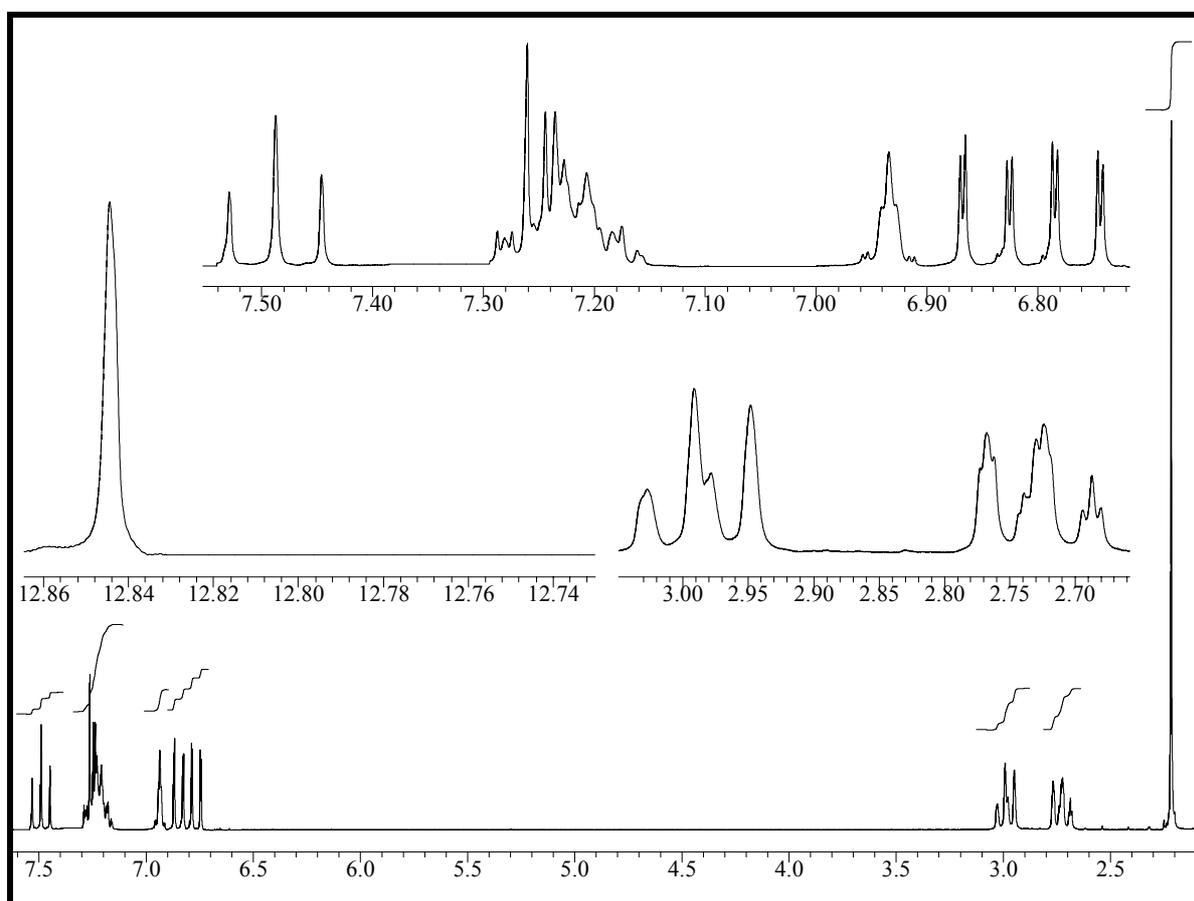


Abb. 116: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> (CDCl<sub>3</sub>) von **14h**.

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 143-146 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, M = 304,35, Ber. C: 78,93 H: 5,30  
Gef. C: 77,86 H: 5,15

- **$^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,22 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -3); 2,68-2,77 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,95-3,03 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 6,74-6,79 (dd,  $J_1 = 0,9$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz, 1 H, H-6); 6,82-6,87 (dd,  $J_1 = 0,9$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1 H, H-8); 6,93 (m, 1 H, H-1'); 7,16-7,32 (m, 4 H, arom. H); 7,45-7,53 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1 H, H-7); 12,84 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 116)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 338 nm (4,27); 267 nm (4,14); 234 nm (4,30) (siehe Abbildung 117)

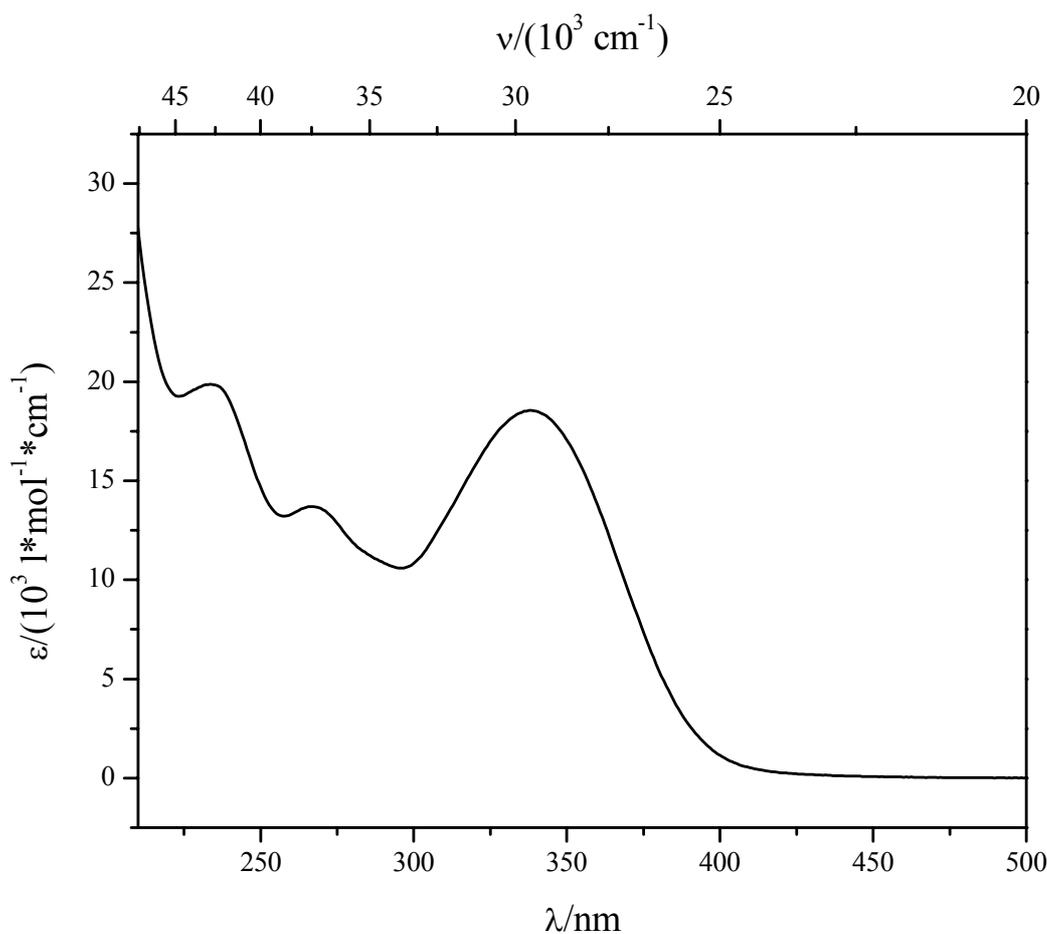


Abb. 117: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14h**.

#### 4.3.5.10 Versuch 63: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxychromon **14i**

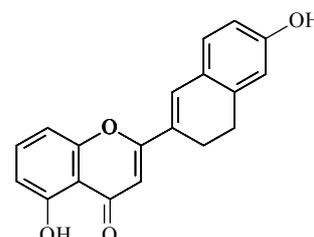
**a**: 500 mg (**b**: 1,50 mmol) **79n** (Versuch 47)

**c**: 10,0 ml

**d**: 7,0 ml (**e**: 7,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Produkt wird in wenig EtOAc gelöst und über

eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc chromatographisch gereinigt. Die



Trocknung erfolgt nach Entfernung des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum bei 120 °C.

**Ausbeute:** 400 mg (1,31 mmol) **14i**

87% der Theorie

### Charakterisierung:

- **Schmelzpunkt:** 267-270 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, M = 306,32, Ber. C: 74,50 H: 4,61  
Ber. mit 1½ H<sub>2</sub>O C: 68,46 H: 5,14  
Gef. C: 69,27 H: 4,94
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,54-2,62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,81-2,89 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,53 (s, 1 H, H-3); 6,63-6,68 (m, 2 H, H-5', H-7'); 6,75-6,79 (dd, J<sub>1</sub> = 0,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 7,09-7,14 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1 H, H-8); 7,20-7,25 (m, 1 H, H-8'); 7,60-7,69 (t, J = 8,3 Hz, 1 H, H-7); 7,63 (s, 1 H, H-1'); 9,90 (s, 1 H, OH-6'); 12,77 (s, 1 H, OH-5) (siehe Abbildung 118)

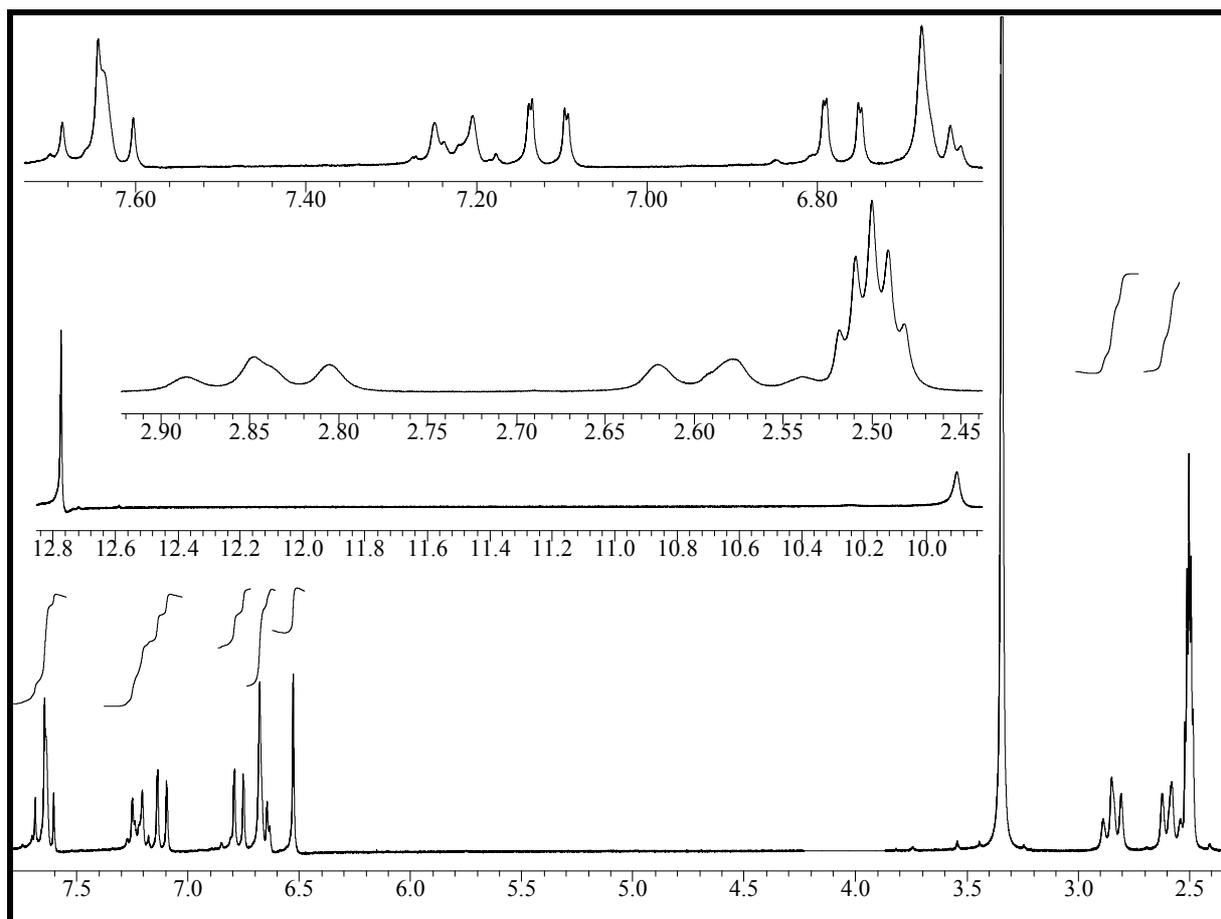


Abb. 118: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO) von **14i**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 383 nm (4,42); 258 nm (4,16) (siehe Abbildung 119)

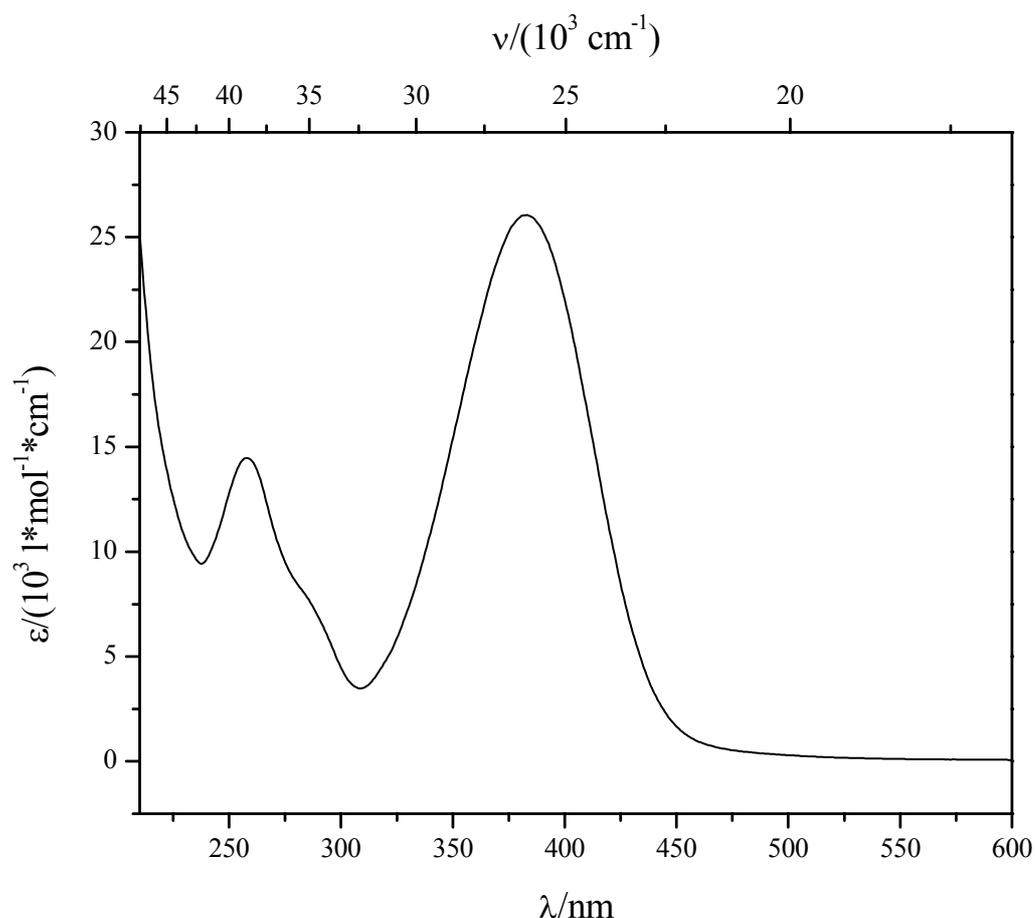


Abb. 119: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14i**.

- **MS (70 eV):**  $M/z$ , (Intensität), [Zuordnung] = 307 (22) [ $M^+ + H$ ], 306 (100) [ $M^+$ ], 170 (18) [ $M^+ - C_7H_4O_3$ ]

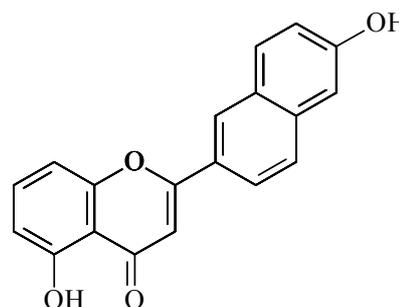
#### 4.3.5.11 Versuch 64: 5-Hydroxy-2-(2'-(6'-hydroxynaphthyl)chromon **14j**

**a:** 400 mg (**b:** 1,20 mmol) **79o** (Versuch 48)

**c:** 10,0 ml

**d:** 6,0 ml (**e:** 6,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Produkt wird in wenig EtOAc gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc säulenchromatographisch gereinigt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die Trocknung des Endproduktes bei 100 °C im Ölpumpenvakuum.



Ausbeute: 200 mg (0,657 mmol) **14j**

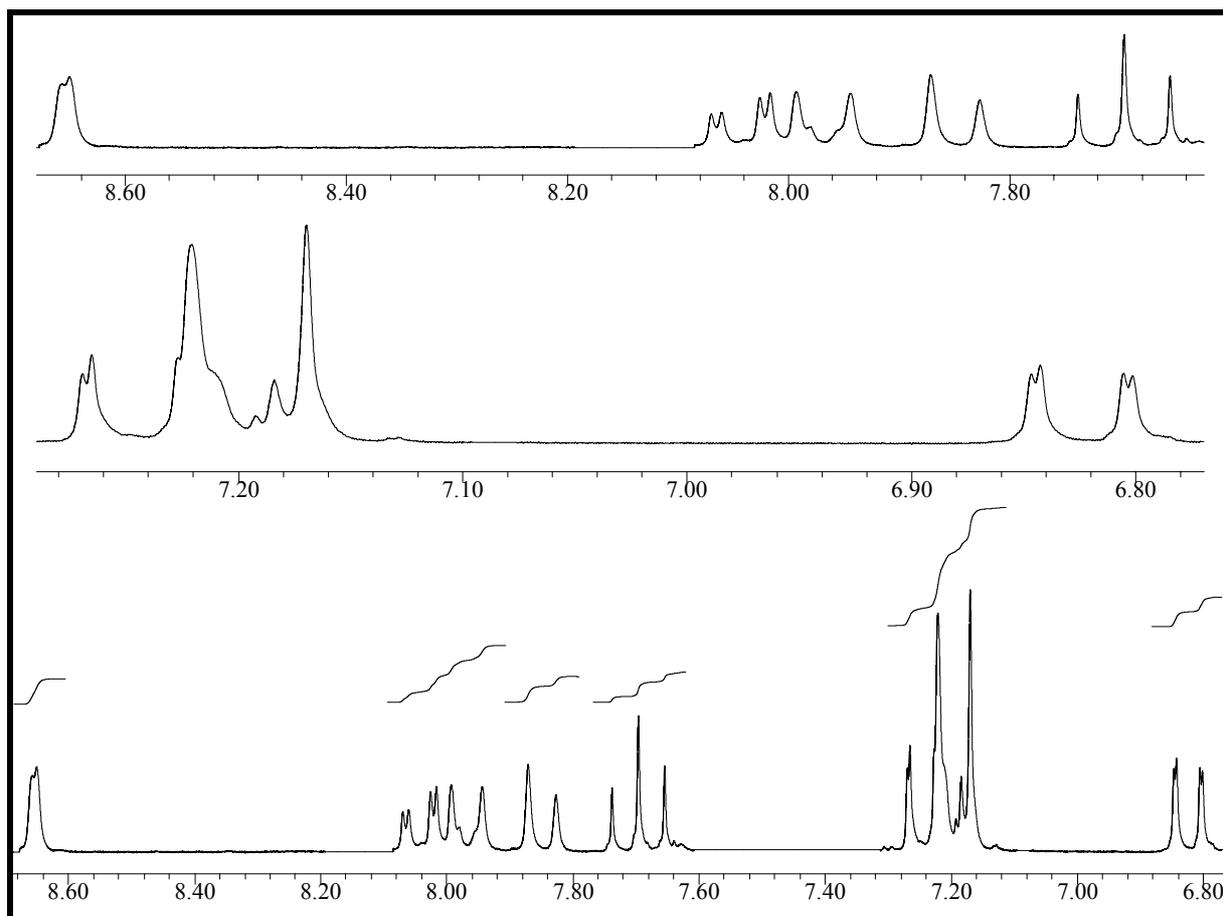
55% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Zersetzungspunkt:** ab ca. 200 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, M = 304,30, Ber. C: 74,99 H: 3,97  
Gef. C: 69,06 H: 4,38

Aufgrund unvollständiger Verbrennung des Produktes konnte keine stimmige Elementaranalyse erhalten werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und das Massenspektrum beweisen jedoch das Vorliegen der Verbindung.

- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 6,80-6,87 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,3 Hz, 1 H, H-6); 7,17-7,21 (m, 2 H, H-5', H-7'); 7,22 (s, 1 H, H-3); 7,22-7,27 (dd, J<sub>1</sub> = 0,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,65-7,74 (t, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7); 7,83-7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-4'); 7,94-7,99 (m, 1 H, H-8'); 8,02-8,07 (dd, J<sub>1</sub> = 1,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,8 Hz, 1 H, H-3'); 8,65-8,66 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-1'); ca. 10,26 (s, OH-6'); ca. 12,73 (s, OH-5) (siehe Abbildung 120)

Abb. 120: <sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO) von **14j**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 356 nm (4,32); 274 nm (4,34); 243 nm (4,34) (siehe Abbildung 121)

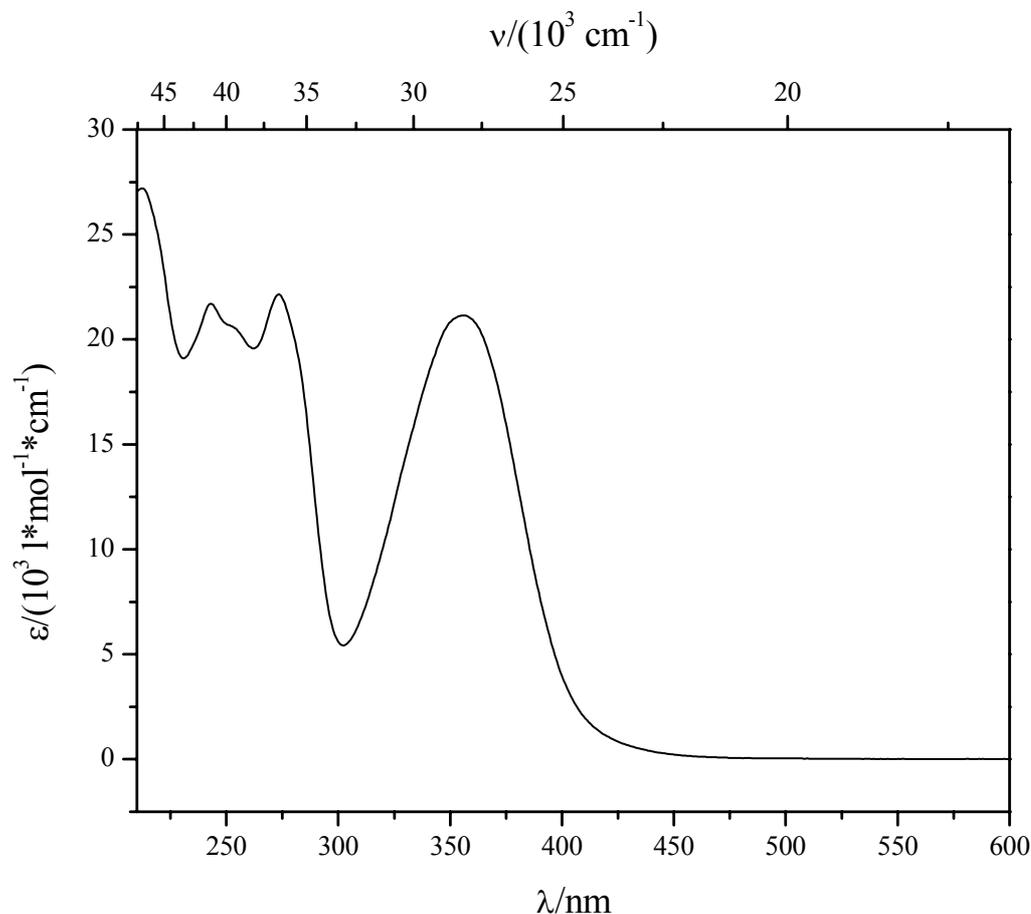


Abb. 121: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14j**.

- **MS (70 eV):**  $M/z$ , (Intensität), [Zuordnung] = 304 (62) [ $M^+$ ]

#### 4.3.5.12 Versuch 65: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-6-hydroxychromon **14k**

**a:** 200 mg (**b:** 0,487 mmol) **79p** (Versuch 49)

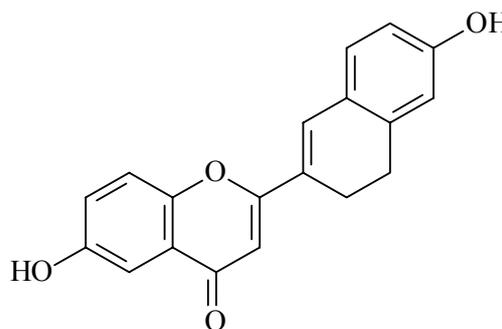
**c:** 2,0 ml

**d:** 3,0 ml (**e:** 3,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Produkt wird in wenig EtOAc gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc säulenchromatographisch gereinigt.

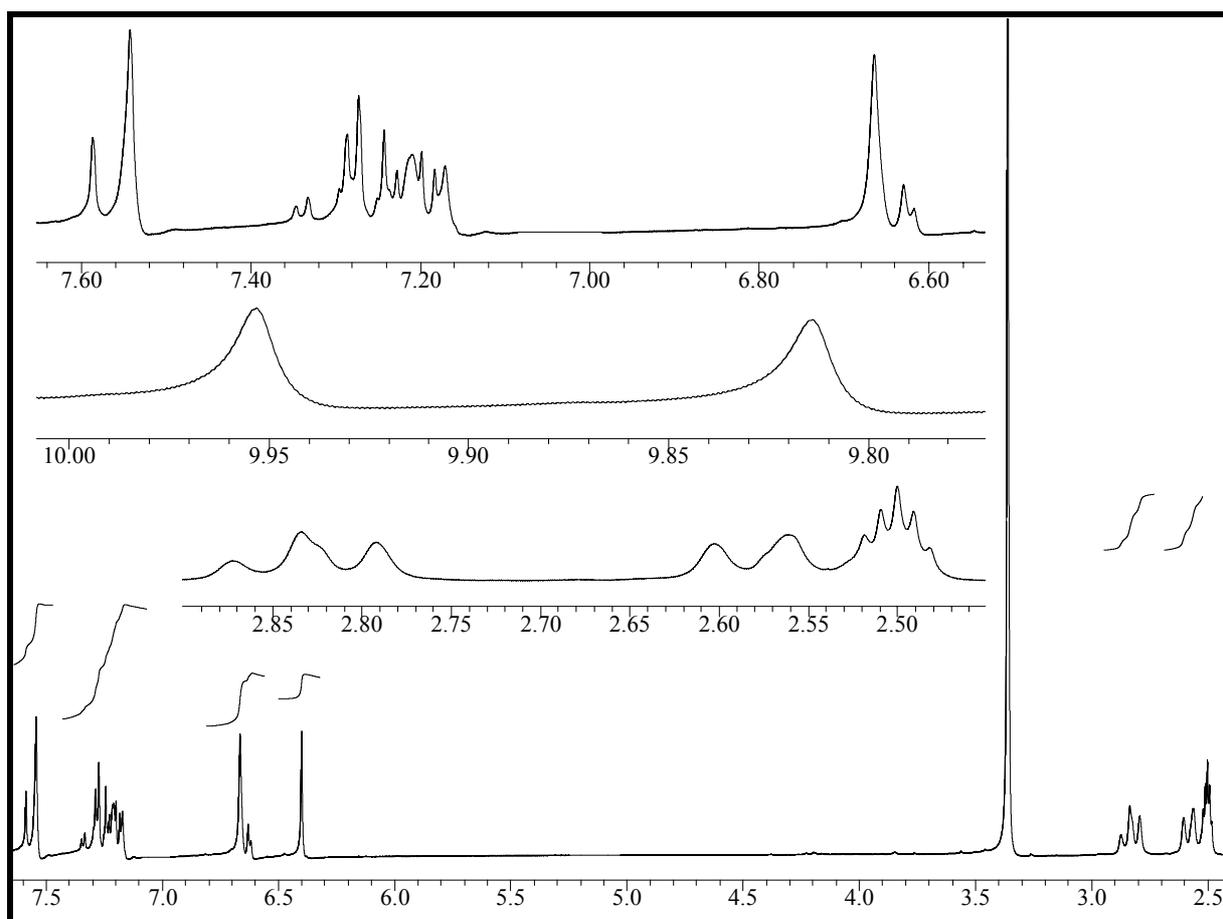
Anschließende Umkristallisation aus EtOH/Wasser

(1:1) ergibt das reine Produkt, das im Ölpumpenvakuum bei 120 °C getrocknet wird.



Ausbeute: 100 mg (0,326 mmol) **14k**

67% der Theorie

Abb. 122:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO) von **14k**.**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:**  $>250\text{ }^\circ\text{C}$
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ,  $M = 306,32$ ,
 

Ber.	C: 74,50	H: 4,60
Ber. mit $\frac{1}{2}$ $\text{H}_2\text{O}$ :	C: 72,37	H: 4,79
Gef.	C: 71,61	H: 5,03
- **$^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,52-2,60 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,79-2,87 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 6,40 (s, 1 H, H-3); 6,62-6,66 (m, 2 H, H-5', H-7'); 7,17-7,35 (m, 3 H, H-5, H-7, H-8'); 7,54 (s, 1 H, H-1'); 7,54-7,59 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , H-8); 9,82 (s, 1 H, OH-6'); 9,95 (s, 1 H, OH-6) (siehe Abbildung 122)

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 373 nm (4,34); 258 nm (4,17) (siehe Abbildung 123)

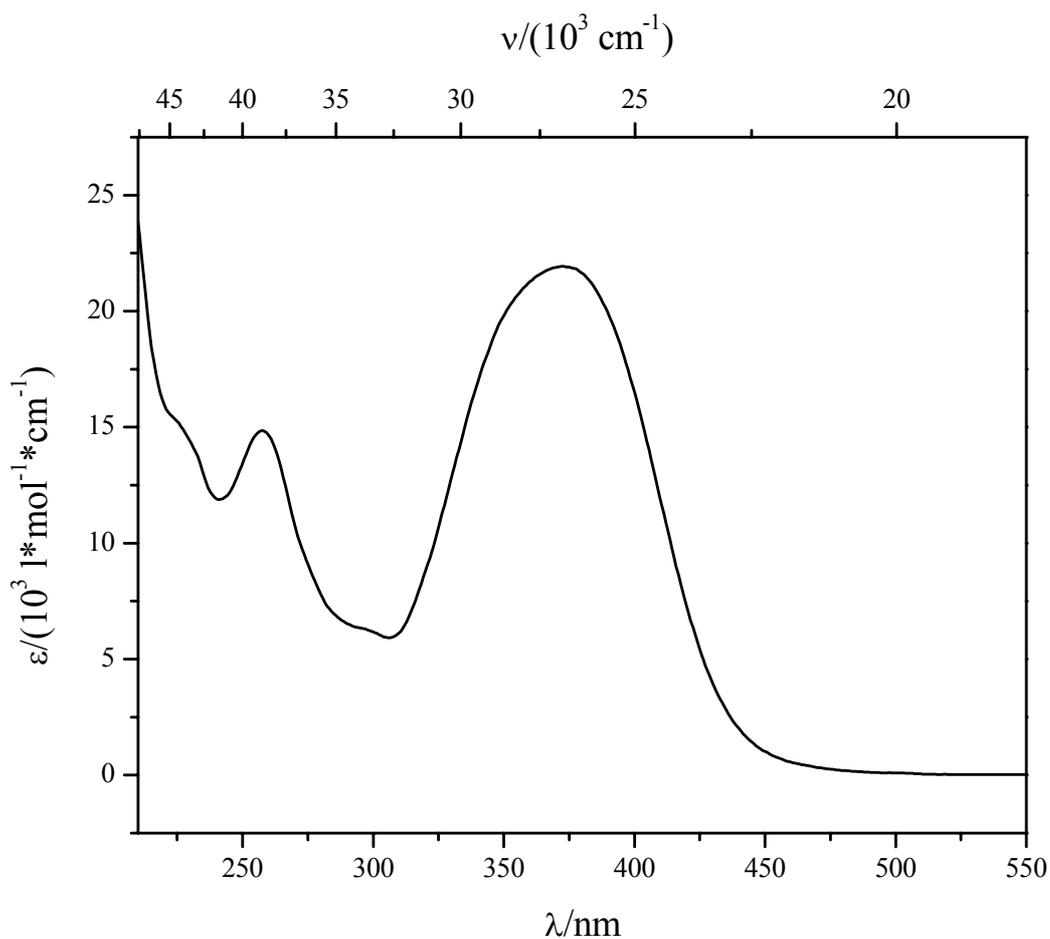


Abb. 123: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14k**.

#### 4.3.5.13 **Versuch 66:** 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-6-hydroxychromon **14l**

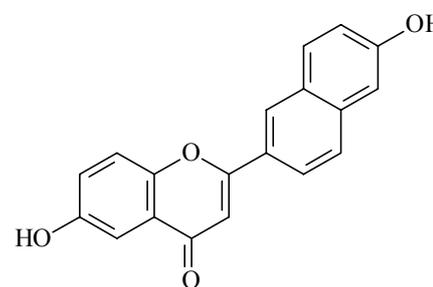
**a:** 600 g (**b:** 1,47 mmol) **79q** (Versuch 50)

**c:** 6,0 ml

**d:** 9,0 ml (**e:** 9,0 mmol)

Aufarbeitung: Umkristallisation aus EtOH/Wasser (1:1)

ergibt das reine Produkt, das im Ölpumpenvakuum bei 120 °C getrocknet wird.



**Ausbeute:** 300 mg (0,986 mmol) **14l**

67% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** >250 °C

- Elementaranalyse:**  $C_{19}H_{12}O_4$ ,  $M = 304,30$ , Ber. C: 74,99 H: 3,97  
 Ber. mit 1  $H_2O$ : C: 70,80 H: 4,37  
 Gef. C: 71,01 H: 4,33
- $^1H$ -NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO):**  $\delta$ /ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 7,01 (s, 1 H, H-3); 7,16-7,37 (m, 4 H, ar. H); 7,67-8,03 (m, 4 H, ar. H); 8,59 (s, 1 H, H-1'); 10,10 (s, 1 H, OH); 10,20 (s, 1H, OH)
- UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 344 nm (4,29); 274 nm (4,31); 238 nm (4,31) (siehe Abbildung 124)

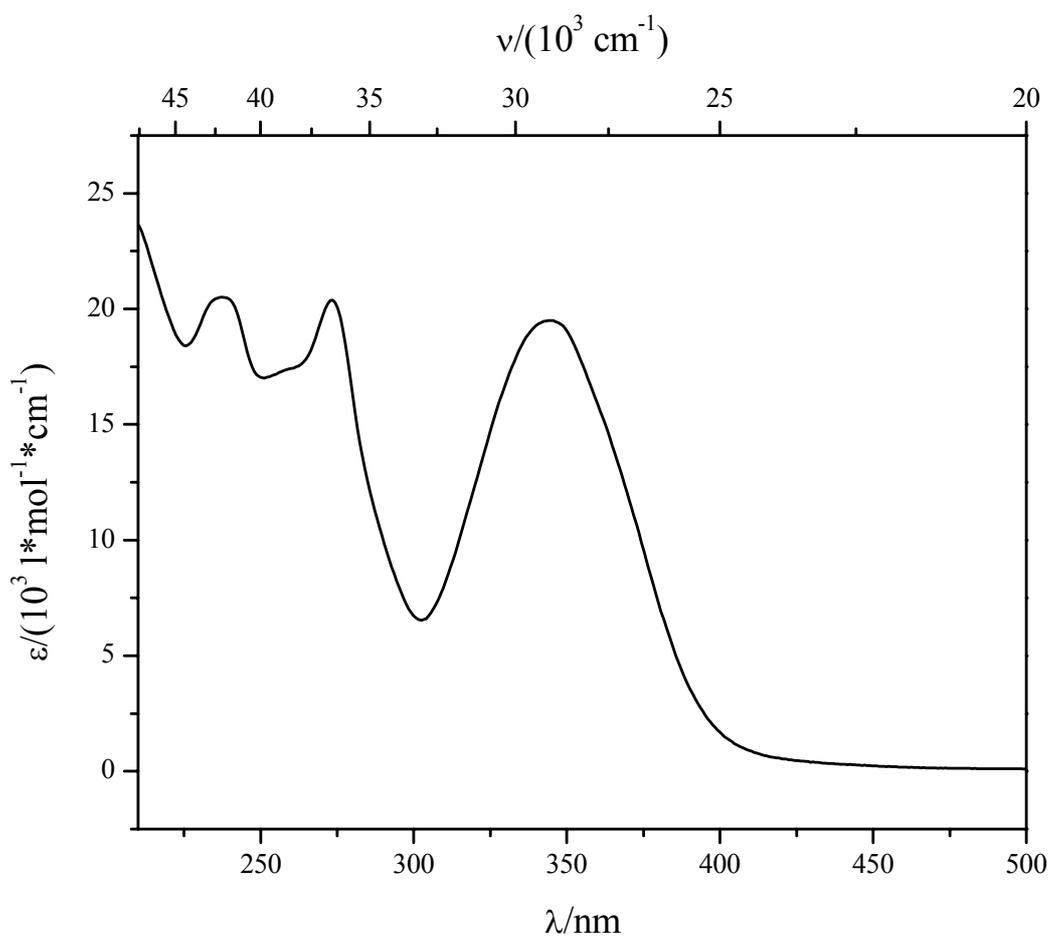


Abb. 124: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **141**.

- MS (70 eV):**  $M/z$ , (Intensität), [Zuordnung] = 304 (55) [ $M^+$ ], 168 (100) [ $C_{12}H_8O^+$ ], 136 (33) [ $C_7H_4O_3^+$ ]

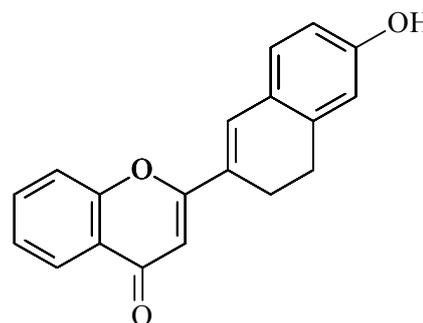
4.3.5.14 **Versuch 67:** 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))chromon **14m**

a: 1,0 g (b: 3,3 mmol) **79r** (Versuch 51)

c: 8,0 ml

d: 8,0 ml (e: 8,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Produkt wird in wenig EtOAc gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc gereinigt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird aus EtOH umkristallisiert und das Produkt 2 Tage bei 100 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.



**Ausbeute:** 400 mg (1,38 mmol) **14m**

42% der Theorie

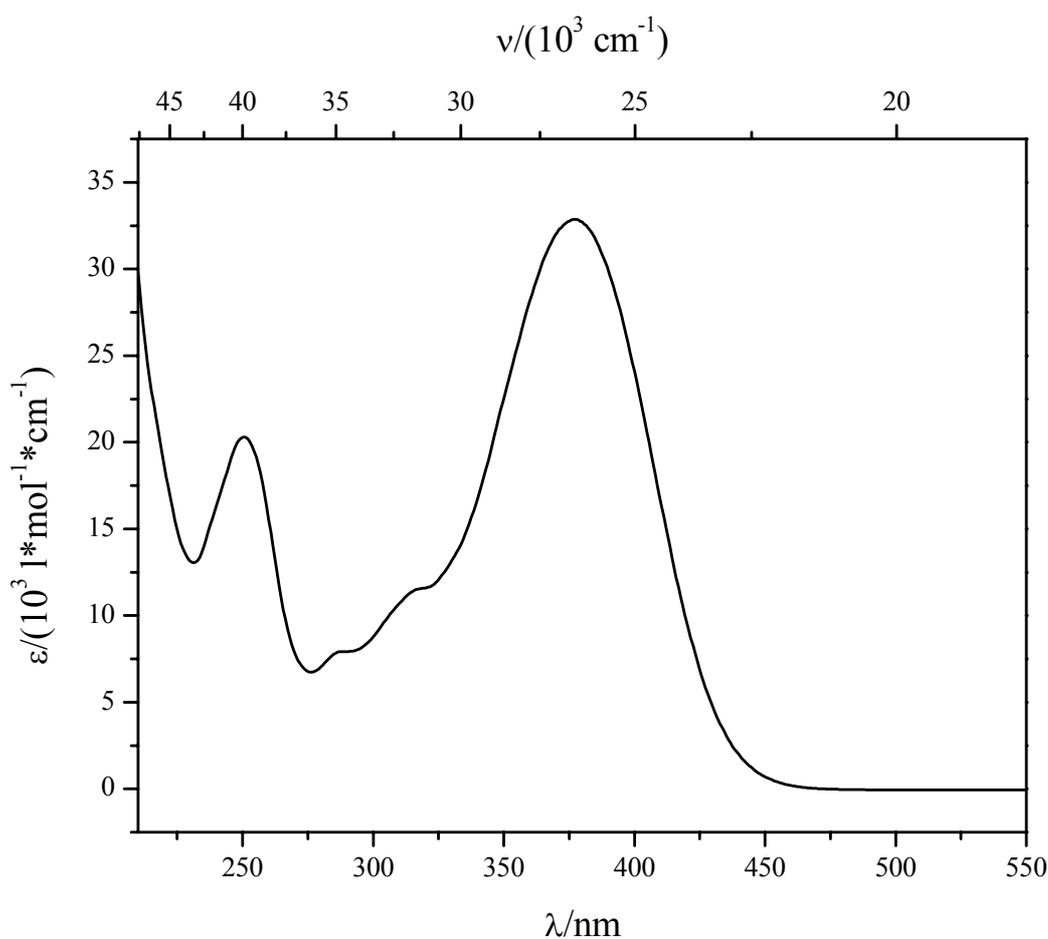


Abb. 125: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14m**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 226-230 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, M = 290,32,
 

Ber.	C: 78,61	H: 4,86
Ber. mit ½ H <sub>2</sub> O	C: 76,24	H: 4,89
Gef.	C: 76,19	H: 5,05
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,52-2,60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,79-2,88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6,46 (s, 1 H, H-3); 6,62-6,67 (m, 1 H, H-7'); 6,67 (s, 1 H, H-5'); 7,18-7,22 (m, 1 H, H-8'); 7,40-7,48 (m, 1 H, H-7); 7,58 (s, 1 H, H-1'); 7,66-7,70 (dd, J<sub>1</sub> = 1,2 Hz, J<sub>2</sub> = 8,5 Hz, 1 H, H-8); 7,75-7,83 (m, 1 H, H-6); 7,79-8,02 (dd, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 7,8 Hz, 1 H, H-5); 9,88 (s, 1 H, OH)
- **UV-Vis (MeOH):** λ<sub>max</sub> (lg ε) = 377 nm (4,52); 250 nm (4,31) (siehe Abbildung 125)
- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 290 (100) [M<sup>+</sup>], 170 (20) [M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>], 121 (46) [C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>+H]

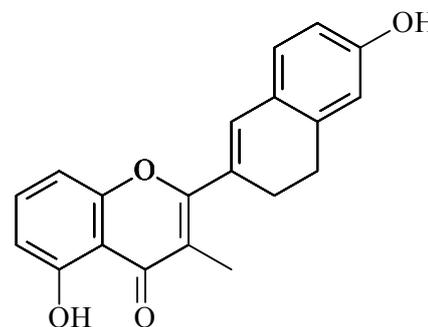
#### 4.3.5.15 Versuch 68: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-5-hydroxy-3-methylchromon 14n

a: 600 mg (b: 1,72 mmol) 79s (Versuch 52)

c: 11,0 ml

d: 8,0 ml (e: 8,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Produkt wird in wenig EtOAc gelöst und über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc gereinigt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt 2 Tage bei 100 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.



**Ausbeute:** 500 mg (1,56 mmol) 14n                      91% der Theorie

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 210 °C
- **Elementaranalyse:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, M = 320,34,
 

Ber.	C: 74,99	H: 5,03
Ber. mit ½ H <sub>2</sub> O	C: 72,94	H: 5,20
Gef.	C: 72,62	H: 4,89
- **<sup>1</sup>H-NMR<sub>200</sub> ([D<sub>6</sub>] DMSO):** δ/ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-3); 2,57-2,65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,79-2,87 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>);

6,61-6,66 (m, 2 H, H-5', H-7'); 6,72-6,77 (dd,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz, 1 H, H-6); 6,95-7,00 (dd,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1 H, H-8); 7,06 (s, 1 H, H-1'); 7,11-7,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, H-8'); 7,55-7,64 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1 H, H-7); 9,78 (s, 1 H, OH-6'); 12,92 (s, 1 H, OH-5) (siehe Abbildung 126)

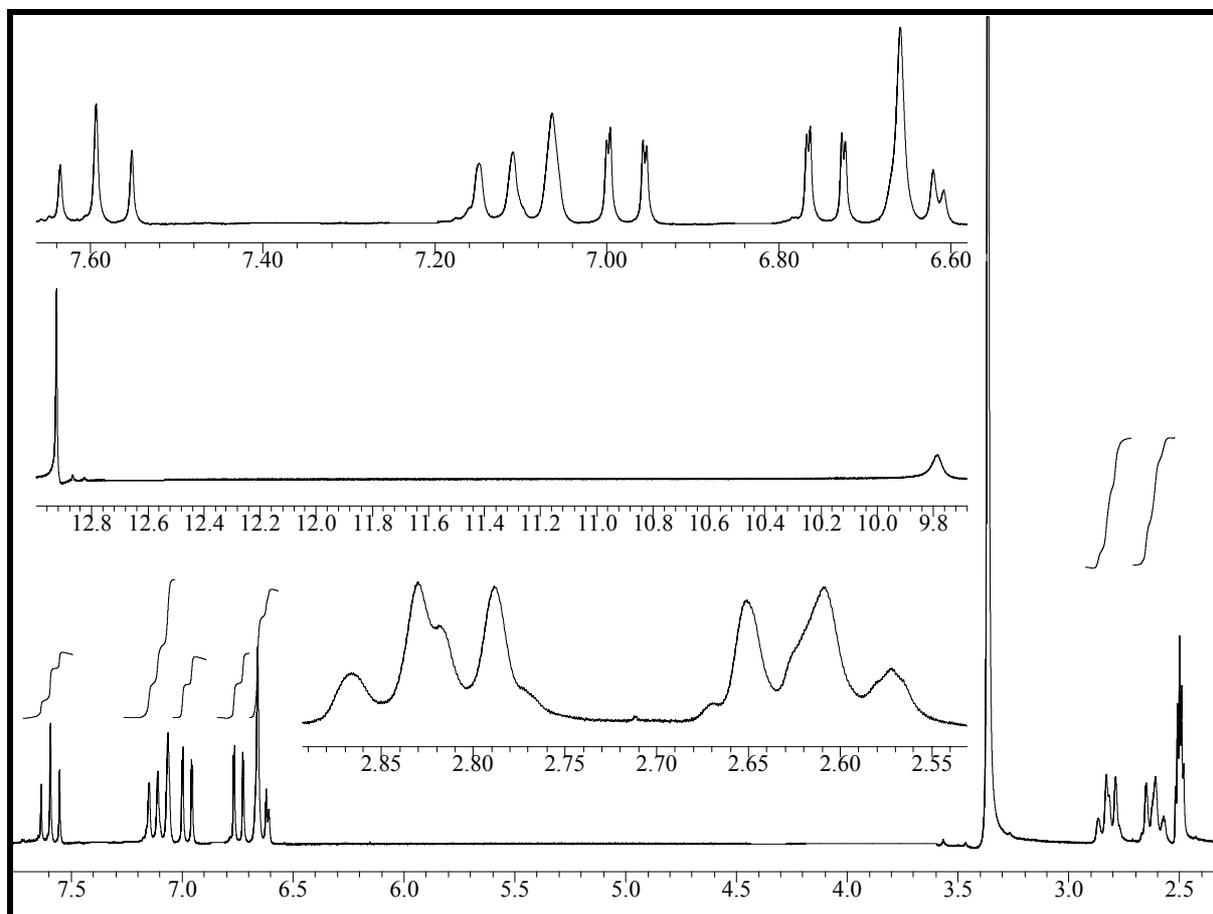


Abb. 126:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO) von **14n**.

- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 361 nm (4,32); 242 nm (4,26) (siehe Abbildung 127)
- **MS (70 eV):**  $M/z$ , (Intensität), [Zuordnung] = 320 (80) [ $\text{M}^+$ ], 319 (100) [ $\text{M}^+-\text{H}$ ], 184 (25) [ $\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3$ ], 137 (78) [ $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3^+$ ]

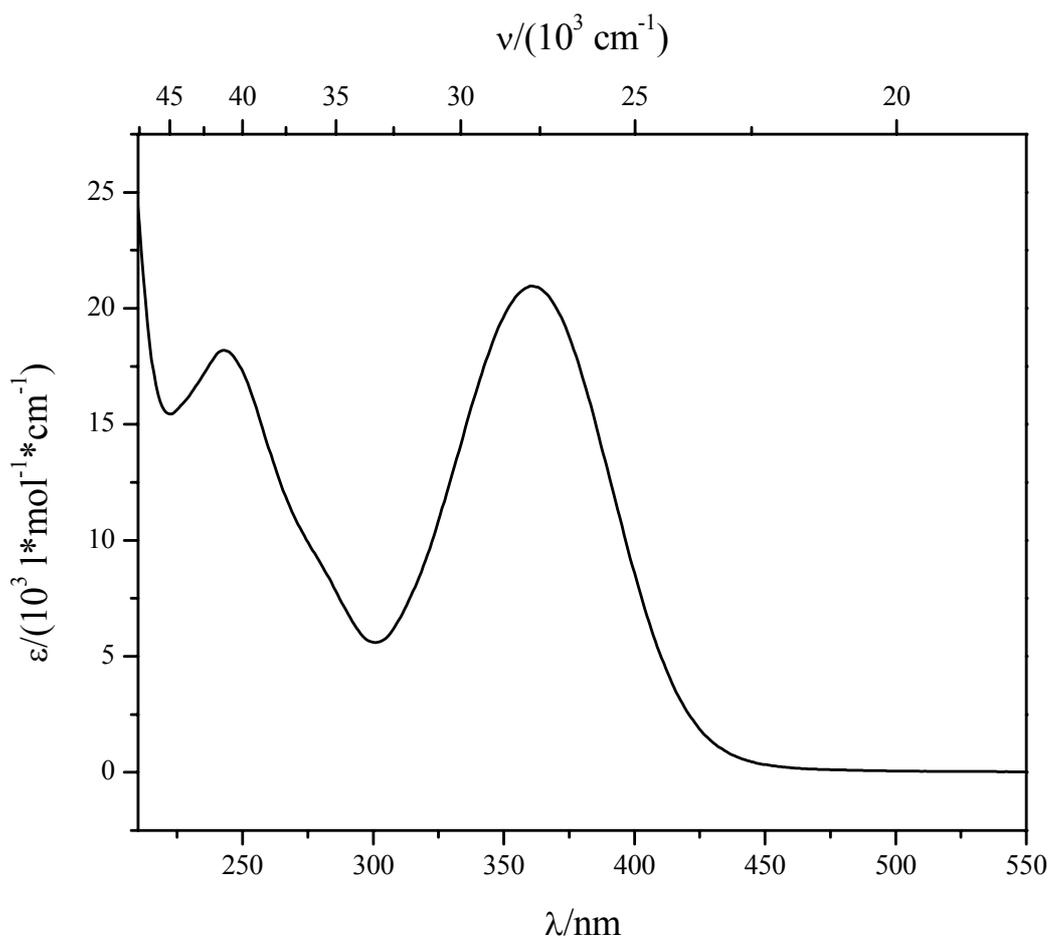


Abb. 127: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14n**.

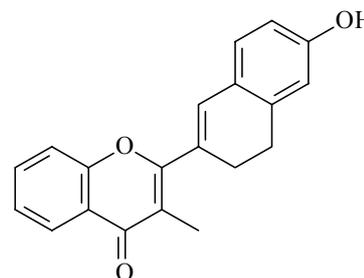
#### 4.3.5.16 Versuch 69: 2-(2'-(3',4'-Dihydro-6'-hydroxynaphthyl))-3-methylchromon **14o**

**a**: 300 mg (**b**: 0,942 mmol) **79t** (Versuch 53)

**c**: 2,0 ml

**d**: 2,0 (**e**: 2,0 mmol)

Aufarbeitung: Säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel 60 (Merck)/EtOAc. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt bei 100 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.



**Ausbeute**: 90 mg (0,30 mmol) **14o**

32% der Theorie

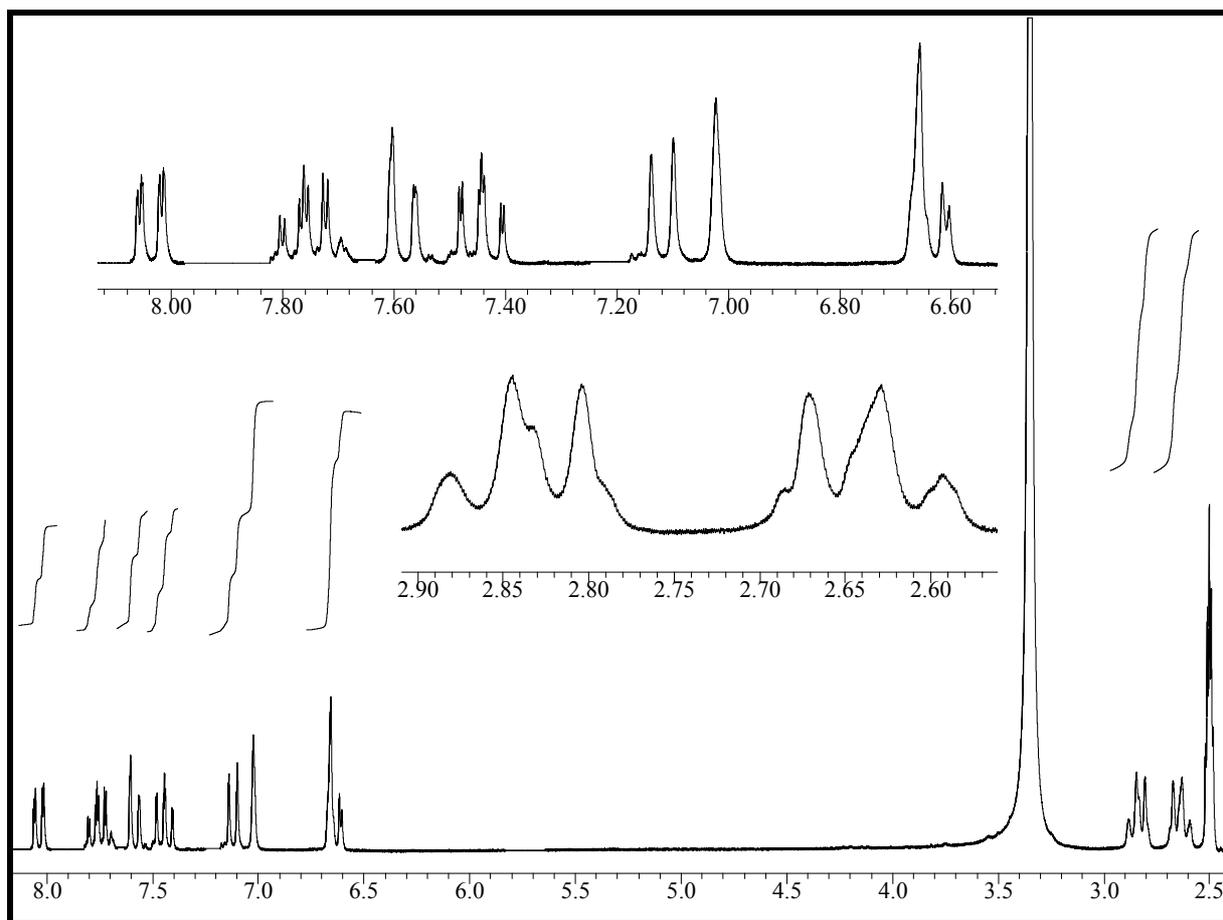


Abb. 128:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO) von **14o**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 212-215 °C
- **Elementaranalyse:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ,  $M = 304,35$ ,
 

Ber.	C: 78,93	H: 5,30
Ber. mit 1 $\text{H}_2\text{O}$	C: 74,52	H: 5,63
Gef.	C: 75,51	H: 5,39
- **$^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $[\text{D}_6]$  DMSO):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 2,13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -3); 2,59-2,67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,80-2,82 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 6,60-6,65 (m, 2 H, H-5', H-7'); 7,02 (s, 1 H, H-1'); 7,10-7,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, H-8'); 7,40-7,48 (m, 1 H, H-7); 7,56-7,61 (dd,  $J_1 = 0,9$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1 H, H-8); 7,72-7,78 (m, 1 H, H-6); 8,01-8,06 (ddd,  $J_1 = 0,4$  Hz,  $J_2 = 1,7$  Hz,  $J_3 = 8,0$  Hz, 1 H, H-5); ca. 9,78 (s, OH-6') (siehe Abbildung 128)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 357 nm (4,30); 238 nm (4,30) (siehe Abbildung 129)

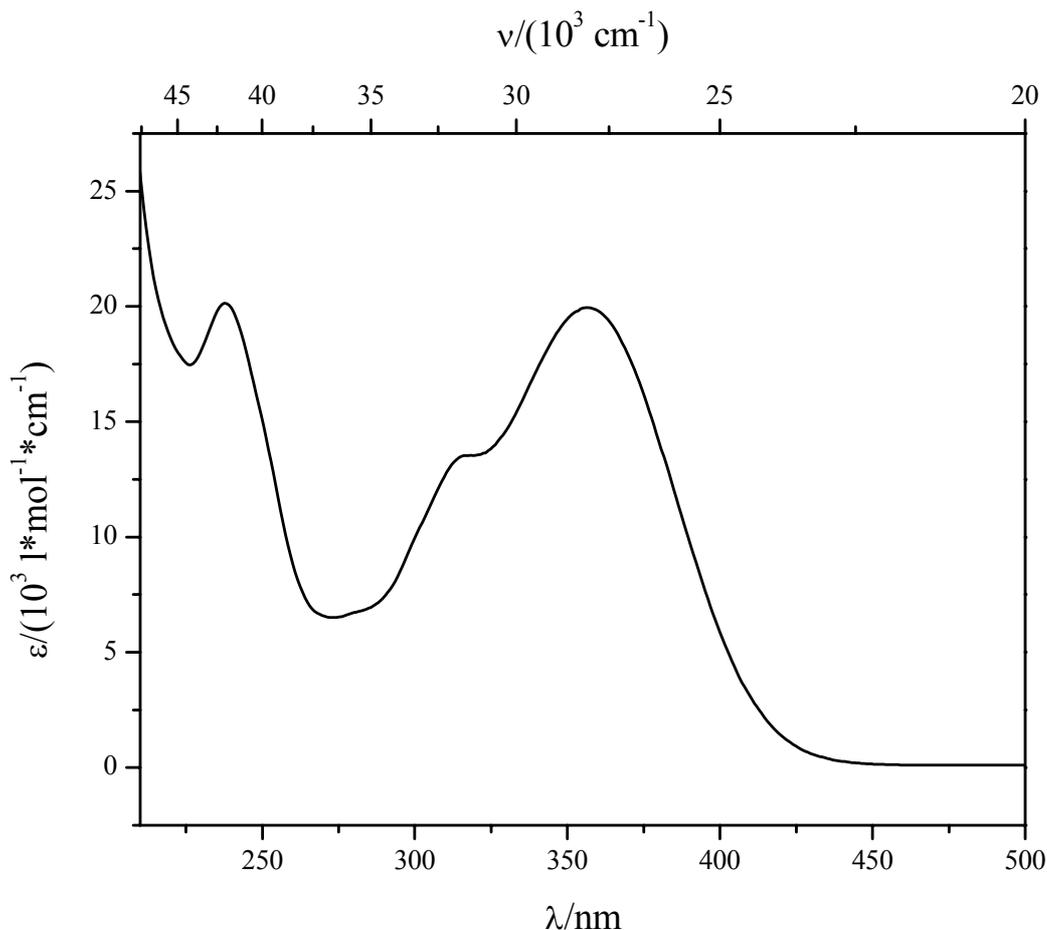


Abb. 129: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14o**.

- **MS (70 eV):** M/z, (Intensität), [Zuordnung] = 304 (84) [ $M^+$ ], 303 (100) [ $M^+-H$ ], 184 (10) [ $C_{13}H_{12}O^+$ ], 121 (26) [ $C_7H_4O_2$ ]

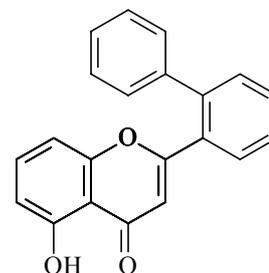
#### 4.3.5.17 Versuch 70: 5-Hydroxy-2'-phenylflavon **14p**

**a:** 800 mg (**b:** max. 2,44 mmol) Rohprodukt **79u** (Versuch 54)

**c:** 7,0 ml

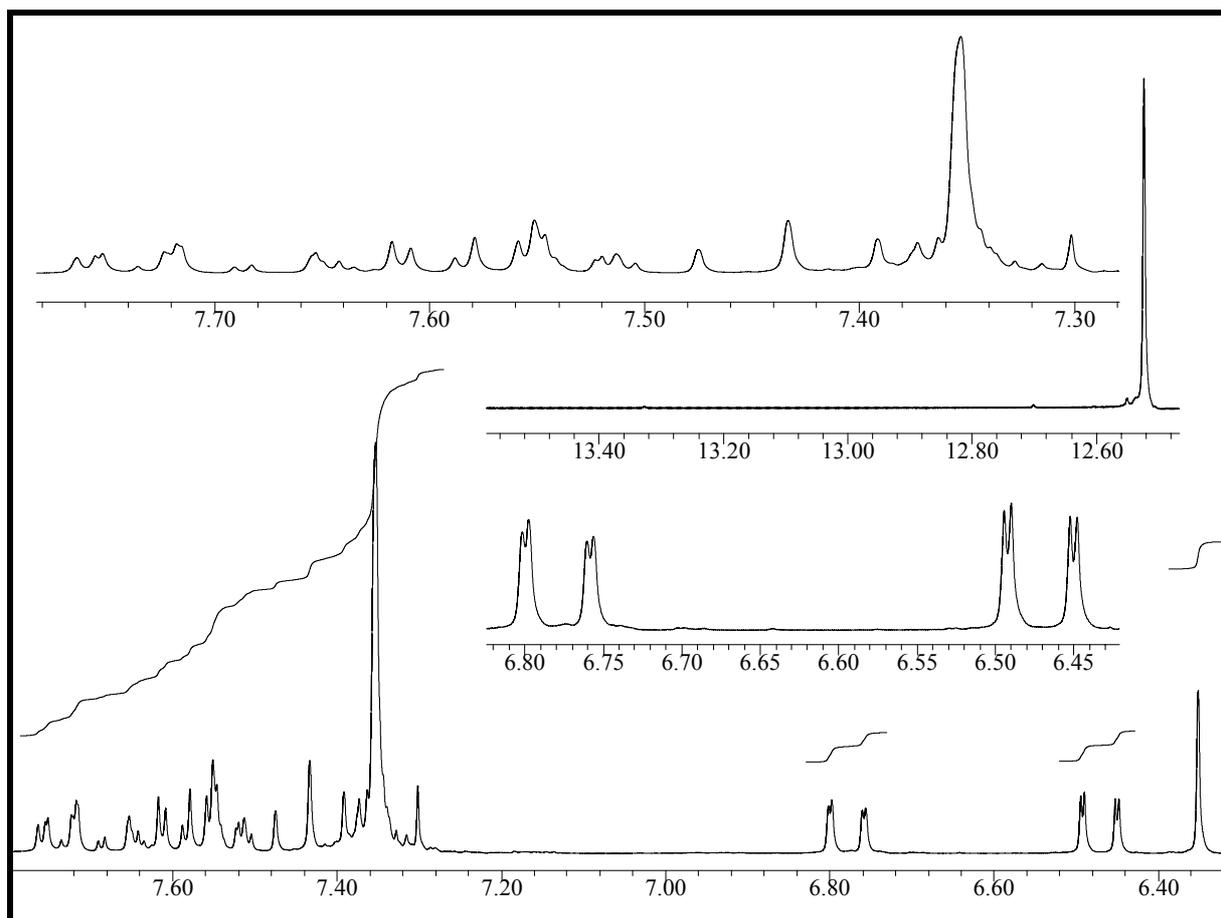
**d:** 5,0 ml (**e:** 5,0 mmol)

Aufarbeitung: Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck)/ $CH_2Cl_2$  säulenchromatographisch gereinigt und kristallisiert nach Entfernung des Lösungsmittels innerhalb mehrerer Wochen im Kühlschrank. Das kristalline Produkt wird im Ölpumpenvakuum bei 60 °C getrocknet.



**Ausbeute:** 400 mg (1,27 mmol) **14p**

min. 52% der Theorie

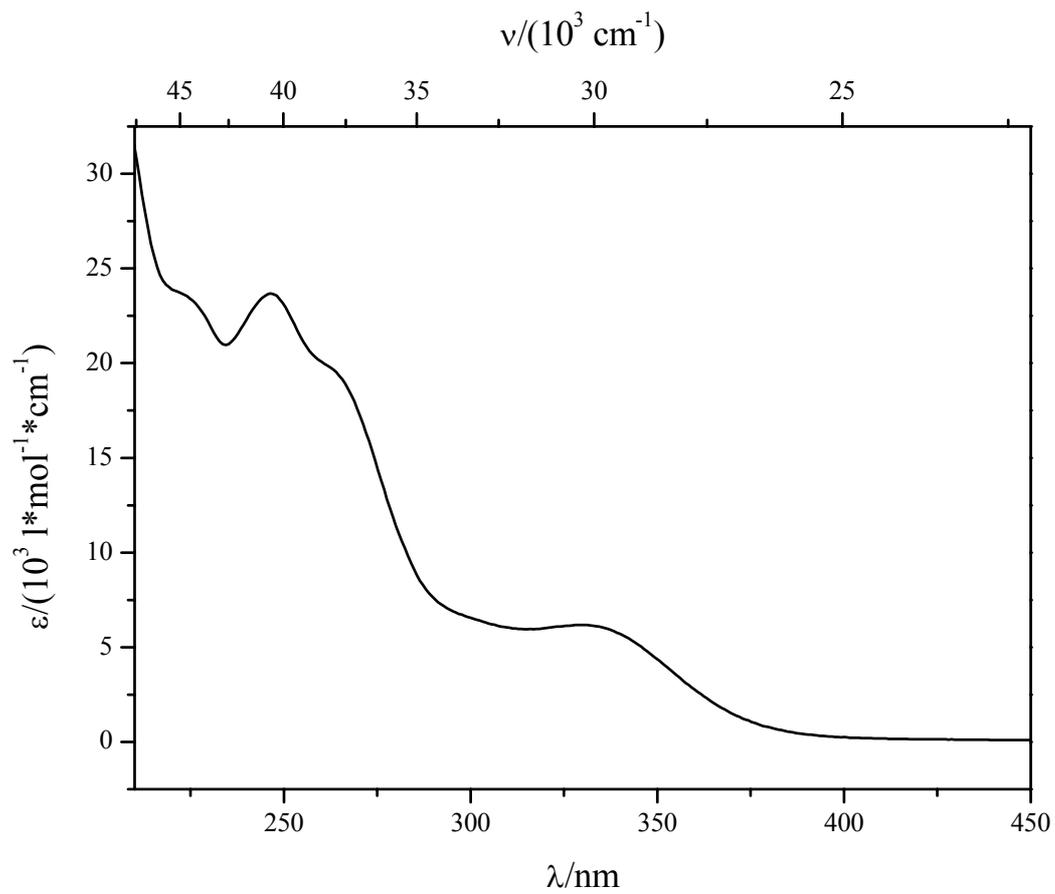

 Abb. 130:  $^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **14p**.

**Charakterisierung:**

- **Schmelzpunkt:** 83-85 °C
- **Elementaranalyse:** 314,34,  $M = \text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , Ber. C: 80,24 H: 4,49  
Gef. C: 74,54 H: 4,87

Aufgrund unvollständiger Verbrennung des Produktes konnte keine stimmige Elementaranalyse erhalten werden. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und das Massenspektrum beweisen jedoch das Vorliegen der Verbindung.

- **$^1\text{H-NMR}_{200}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta/\text{ppm}$  (Multiplizität, Kopplungskonstante, Intensität, Zuordnung) = 6,31 (s, 1 H, H-3); 6,41-6,54 (dd,  $J_1 = 0,9$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1 H, H-6); 6,72-6,76 (dd,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,3$  Hz, 1 H, H-8); 7,27-7,72 (m, 9 H, arom H); 7,35-7,43 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, H-7); 12,48 (s, 1 H, OH) (siehe Abbildung 130)
- **UV-Vis (MeOH):**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 330 nm (3,79); 246 nm (4,37) (siehe Abbildung 131)
- **MS (70 eV):**  $M/z$ , (Intensität), [Zuordnung] = 314 (49) [ $M^+$ ], 178 (100) [ $\text{C}_{14}\text{H}_{10}^+$ ], 136 (8) [ $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3^+$ ], 108 (14) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2$ ]

Abb. 131: UV-Vis-Spektrum (MeOH) von **14p**.



## 5. Literatur

- [1] W. Umbach (Hrsg.); *Kosmetik-Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel*; 2., erweiterte Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart **1995**.
- [2] C. Walters, A. Keeney, C. T. Wigal, C. R. Johnston, R. D. Cornelius; *J. Chem. Ed.* **1997**; *74*; 99-101.
- [3] H. Schaefer, A. Chardon, D. Moyal; *Methods in Enzymology* **2000**; *319*; 445-465.
- [4] W. Umbach (Hrsg.); *Kosmetik-Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel*; 2., erweiterte Auflage; Wiley-VCH; Weinheim **2002**.
- [5] G. Kindl, W. Raab; *Licht und Haut*; 3., erweiterte Auflage; Govi-Verlag; Frankfurt **1993**.
- [6] R. P. Sinha, D. P. Häder; *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**; *1*; 225-236.
- [7] F. R. de Gruijl; *Methods in Enzymology* **2000**; *319*; 359-366.
- [8] E. Kvam, R. M. Tyrell; *Carcinogenesis* **1997**; *18*; 12; 2379-2384.
- [9] S. Tada-Oikawa, S. Oikawa, S. Kawanishhi; *Methods in Enzymology* **2000**; *319*; 331-342.
- [10] D. E. Godar, A. D. Lucas; *Photochem. Photobiol.* **1995**; *62*; 1; 108-113.
- [11] R. M. Tyrell, M. Pidoux; *Photochem. Photobiol.* **1989**; *49*; 4; 407-412.
- [12] H. N. Ananthaswamy, W. E. Pierceall; *Photochem. Photobiol.* **1990**; *52*; 6; 1119-1136.
- [13] K. Ito, S. Kawanashi; *Biol. Chem.* **1997**, *378*; 1307-1312.
- [14] F. Stäb; R. Wolber, T. Blatt, R. Keyhani, G. Sauermann; *Methods in Enzymology* **2000**; *319*; 465-478.
- [15] K. Ito, S. Inoue, K. Yamamoto, S. Kawanishi; *J. Biol. Chem.* **1993**; *268*; 18; 13221-13227.
- [16] P. Schmersahl; *Med. Monatsschr. Pharm.* **1984**; *7*; 5; 142-146.
- [17] S. Grether-Beck, J. Kruthmann; *Methods in Enzymology* **2000**; *319*; 280-290.
- [18] G. Kelfgens, F. R. de Gruijl, J. C. van der Leun, *Photochem. Photobiol.* **1990**; *52*; 819-823.
- [19] *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2001**; *141*; 17; 2006.
- [20] A. K. Barhi, J. P. Khurana; *Photochem. Photobiol.* **1997**; *65*; 5; 765-776.
- [21] T. P. Jungblut, J.-P. Schnitzler, W. Heller, N. Hertkorn, J. W. Metzger, W. Szymczak, H. Sandermann, Jr.; *Angew. Chem.* **1995**; *107*; 3; 376-378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**; *34*; 3; 312-314.
- [22] J.-P. Schnitzler, T. P. Jungblut, C. Feicht, M. Köfferlein, C. Langbartels, W. Heller, H. Sandermann, Jr.; *Trees* **1997**; *11*; 162-168.
- [23] W. E. Gläßgen, A. Rose, J. Madlung, W. Koch, J. Gleitz, H. U. Seitz; *Planta* **1998**; *204*;

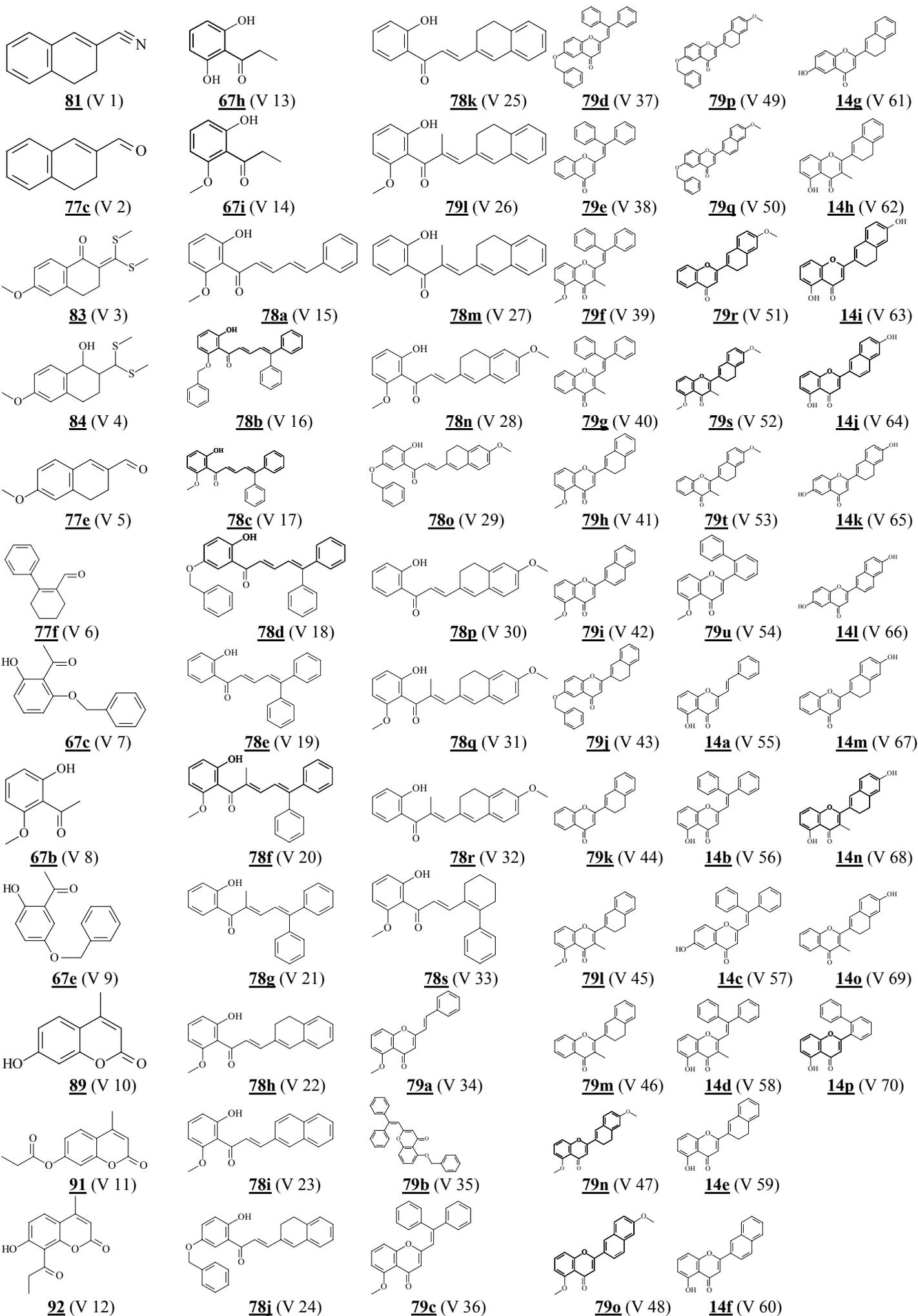
- 490-498.
- [24] A. B. Christensen, P. L. Gregersen, J. Schröder, D. B. Collinge; *Plant Mol. Biol.* **1998**; *37*; 849-857.
- [25] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.); *Römpp Chemie Lexikon*; 9., korrigierte und verbesserte Auflage auf CD-ROM; Georg Thieme Verlag; Stuttgart **1995**.
- [26] P. C. H. Hollmann, I. C. W. Arts; *J. Sci. Food Agric.* **2000**; *80*; 1081-1093.
- [27] [27a] B. Harborne (Hrsg.); *The Flavonoids-Advances in Research since 1986*; Chapman & Hall; London **1993**. [27b] J. B. Harborne (Hrsg.); *The Flavonoids-Advances in Research*; Chapman & Hall; London **1982**.
- [28] J. B. Harborne, T. J. Maybry, H. Mabry; *The Flavonoids*; Chapman & Hall; London **1975**.
- [29] J. B. Harborne; *Comparative Biochemistry of the Flavonoids*; Academic Press; London **1967**.
- [30] B. Watzl, K. Briviba, G. Rechkemmer; *Ernähr.-Umsch.* **2002**; *49*; 4; 148-150.
- [31] H.-D. Martin; *Vorlesung Farbstoffe*; Universität Düsseldorf **1997**.
- [32] J. B. Harborne; *Introduction to Ecological Biochemistry*; Academic Press; London **1993**.
- [33] R. L. Nicholson, S. S. Kollipara, J. R. Vincent, P. C. Lyons, G. Cadena-Gomez; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**; *84*; 5520.
- [34] H. Böhm, H. Boeing, J. Hempel, B. Raab, A. Kroke; *Z. Ernährungswiss.* **1998**; *37*; 147-163.
- [35] O. Dangles, G. Fargeix, C. Dufour; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**; 1653-1663.
- [36] G.-y. Yang, J. Liao, K. Kim, E. J. Yurkow, C. S. Yang; *Carcinogenesis* **1998**; *19*; 4; 611-616.
- [37] G. J. Kelloff, J. A. Crowell, V. E. Steele, R. A. Lubet, W. A. Malone, C. W. Boone, L. Kopelovich, E. T. Hawk, R. Lieberman, J. A. Lawrence, I. Ali, J. L. Viner, C. C. Sigman; *J. Nutr.* **2000**; *130*; 467S-471S.
- [38] C. S. Yang, J. Y. Chung, G-y. Yang, S. K. Chhabra, M.-J. Lee; *J. Nutr.* **2000**; *130*; 472-478.
- [39] N. T. Zaveri; *Org. Lett.* **2001**; *3*, 6, 843-846.
- [40] B. Watzl, G. Rechenkemmer; *Ernähr.-Umsch.* **2001**; *48*, 12, 498-502.
- [41] C. Tournaire, S. Croux, M.-T. Maurette, I. Beck, M. Hocquaux, A. M. Braun, E. Oliveros; *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1993**, *19*, 205-215.
- [42] F. A. Tomás-Barberán, M. N. Clifford; *J. Sci. Agric.* **2000**; *80*; 1073-1080.
- [43] V. Avila, S. G. Bertolotti, S. Criado, N. Pappano, N. Debattista, N. A. Garcia; *Int. J. Food Sci. Technol.* **2001**, *36*, 25-33.

- [44] [44a] T. A. Geissman, C. D. Heaton; *J. Am. Chem. Soc.* **1943**; *65*; 677-683. [44b] T. A. Geissman, C. D. Heaton; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**; *66*; 486-487.
- [45] M. Milovanović, K. Picurić-Jovanović, V. Djermanović, M. Stefanović; *J. Serb. Chem. Soc.* **2002**; *66*; 10; 7-15.
- [46] O. Kayser; M. Chen, A. Kharazmi, A. F. Kiderlen; *Z. Naturforsch.* **2002**; *57c*; 717-720.
- [47] J. V. Formica, W. Regelson; *Food. Chem. Toxicol.* **1995**; *33*, 12, 1061-1080.
- [48] Y.-T. Huang, M. L. Kuo, J.-Y. Liu, S.-Y. Huang, J.-K. Lin; *Eu. J. Cancer* **1996**; *32A*; 1, 146-151.
- [49] C. Chaumontet, C. Droumaget, V. Bex, C. Herberden, I. Gaillard-Sanchez, P. Martel; *Cancer Lett.* **1997**; *114*; 107-210.
- [50] C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, P. G. Bolwell, P. M. Bramley, J. B. Pridham; *Free Radical Res.* **1995**; *22*, 4, 375-383.
- [51] [51a] G. Cao, E. Sofic, R. L. Prior; *Free Radical Biol. Med.* **1997**; *22*; 5, 749-760. [51b] S. A. B. E. van Acker, D.-J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, D. H. Griffioen, W. P. van Bennekom, W. J. F. van der Vijgh, A. Bast; *Free Radical Biol. Med.* **1996**; *20*; 3; 331-342. [51c] C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga; *Free Radical Biol. Med.* **1996**; *20*; 7, 933-956. [51d] Y. Hanasaki, S. Ogawa, S. Fukui; *Free Radical Biol. Med.* **1994**; *16*; 6, 845-850.
- [52] Z. Y. Chen, P. T. Chan, K. Y. Ho, K. P. Fung, J. Wang; *Chem. Phys. Lipids* **1996**; *79*; 157-163.
- [53] Q.-H. Meng, P. Lewis, K. Wähälä, H. Adlercreutz, M. J. Tikkanen; *Biochim. Biophys. Acta* **1999**; *1438*; 369-376.
- [54] R. L. Schleicher, C. A. Lamartiniere, M. Zheng, M. Zhang; *Cancer Lett.* **1999**; *136*, 195-201.
- [55] M. B. Ruiz-Larrera, A. R. Mohan, G. Paganga, N. J. Miller, G. P. Bolwell, C. A. Rice-Evans; *Free Radical Res.* **1997**; *26*, 63-70.
- [56] J. M. Hodgson, K. D. Croft, I. B. Puddey, T. A. Mori, L. J. Beilin; *Nutr. Biochem.* **1996**; *7*; 664-669.
- [57] I. R. Record, I. E. Dreosti, J. K. McInerney; *Nutr. Biochem.* **1995**; *6*; 481-485.
- [58] D. C. Knight, J. A. Eden; *Maturitas* **1995**; *22*, 167-175.
- [59] L. Wroblewski-Lissin, J. P. Cooke; *J. Am. Coll. Cardiol.* **2000**; *35*; 6; 1403-1410.
- [60] Y. Ishimi, C. Miyaura, M. Ohmura, Y. Onoe, T. Sato, Y. Uchiyama, M. Ito, X. Wang, T. Suda, S. Ikegami; *Endocrinology* **1999**; *140*; 4; 1893-1900.
- [61] T. H. Simpson, W. B. Whalley; *J. Chem. Soc.* **1955**; 166-169.
- [62] L. Reichel, G. Hempel; *Liebigs Ann. Chem.* **1959**; *625*; 184-195.

- [63] W. H. Zhang, W. L. Chan, Y. H. Lin, Y. S. Szeto, Y. C. Lin, C. H. Yeung; *Heterocycles* **1997**; *45*; 1; 71-75.
- [64] M. S. Khanna, O. V. Singh, C. P. Garg, R. P. Kapoor; *Synth. Commun.* **1993**; *23*; 5; 585-590.
- [65] C. G. Shanker, B. V. Mallaiah, G. Srimannarayana; *Synthesis* **1983**; *4*; 310.
- [66] A. D. Patil, V. H. Deshpande; *Indian J. Chem.* **1983**; *22B*; 109-113.
- [67] W. Baker, N. C. Brown, J. A. Scott; *J. Chem. Soc.* **1939**; 1922-1927.
- [68] H. Schmid, K. Banholzer; *Helv. Chim. Acta* **1954**; *37*; 198; 1706-1716.
- [69] K. Bowden, M. Chehel-Amiran; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**; 2039-2043.
- [70] B. P. Reddy, G. L. D. Krupadanam; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**; *33*; 1561-1565.
- [71] J. J. Ares, P. E. Outt, S. V. Kakodkar, R. C. Buss, J. C. Geiger; *J. Org. Chem.* **1993**; *58*; 7903-7905.
- [72] I. Yokoe, K. Higuchi, Y. Shirataki, M. Komatzu; *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2670-2674.
- [73] I. Hernandez-Blanco; *Dissertation in Vorbereitung*; Universität Düsseldorf.
- [74] [74a] C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1887-1893. [74b] A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro; *Tetrahedron Lett.* **1994**; *35*; 32; 5899-5902.
- [75] C. K. Lau, P. C. Bélanger, C. Dufresne, J. Scheigetz; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1670-1673.
- [76] 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.
- [77] S. Julia; *Ann. Chim.* **1952**; *7*; 129-181.
- [78] H. Beck, H. M. R. Hoffmann; *Eur. J. Chem.* **1999**; 2991-2995.
- [79] S. M. S. Chauhan, H. Junjappa; *Tetrahedron* **1976**; *32*; 1779-1787.
- [80] R. B. Gammill, L. T. Bell, S. A. Nash; *J. Org. Chem.* **1984**; *49*; 3039-3041.
- [81] R. B. Gammill, P. M. Gold, S. A. Mizesak; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**; *102*; 9; 3095-3100.
- [82] C. S. Rao, M. Chandrasekharam, B. Patro, H. Ila, H. Junjappa; *Tetrahedron* **1994**; *50*; 19; 5783-5794.
- [83] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, E. Fanghänel, J. Faust, M. Fischer, F. Gentz, K. Gewalt, R. Gluch, R. Mayer, K. Müller, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schollberg, K. Schwetlick, E. Seiler, G. Zeppenfeld; *Organikum*; 19., bearbeitete und erweiterte Auflage; Dt. Verlag der Wissenschaften; Leipzig, Berlin, Heidelberg **1993**.
- [84] L. R. Pohl, R. Haddock, W. A. Garland, W. F. Trager; *J. Med. Chem.* **1975**, *18*; 5; 513-

- 518.
- [85] A. Russel, J. R. Frye; *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, 281-285.
- [86] H. G. O. Becker (Hrsg.); *Einführung in die Photochemie*; 2., neubearbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart **1983**.
- [87] T. Heinrich; Diplomarbeit; Düsseldorf **1998**.
- [88] I. Schülke; Staatsarbeit; Düsseldorf **1999**.
- [89] H. Kawata, T. Kumagai, E. Suzuki, S. Niizuma; *J. Photochemistry; J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1996**; *101*, 201-204.
- [90] A.-H. Chen, W.-B Kuo, C.-W. Chen; *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 123-127.
- [91] H. Kautsky, H. de Bruijn; *Naturwiss.* **1931**, *19*, 1043-1044.
- [92] H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth, W. Baumeister; *Chem. Ber.* **1933**, *66*, 1588-1600.
- [93] <sup>[93a]</sup> G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2027-2032. <sup>[93b]</sup> G. N. Lewis; *Chem. Rev.* **1924**, *1*, 231-248.
- [94] A. F. Hollemann, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 91.-100. Auflage; Walter de Gruyter Verlag; Berlin **1985**.
- [95] W. Adam, *Chem. Unserer Zeit* **1981**, *15*, 190-197.
- [96] R. G. Ziegler, *J. Nutr.* **1989**, *119*, 116-122.
- [97] D. Baltschun, S. Beutner, K. Briviba, H.-D. Martin, J. Paust, M. Peters, S. Röver, H. Sies, W. Stahl, A. Steigel, F. Stenhorst; *Liebigs Ann. Rec.* **1997**, 1887-1893.
- [98] T. Hoffmann; Diplomarbeit; Düsseldorf **1998**.
- [99] S. Beutner, B. Blödorn, T. Hoffmann, H.-D. Martin; *Methods in Enzymology* **2000**; *319*; 226-241.
- [100] G. Peters, M. A. J. J. Rodgers; *Am. Chem. Soc.* **1981**; *103*, 6759-6761.
- [101] K. Tokumura, M. Kurauchi, N. Yagata, M. Itoh; *Chem. Phys. Lett.* **1996**; *258*; 495-500.
- [102] V. Avila, C. M. Previtali; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**; 2281-2285.
- [103] K. Tokumura, N. Yagata, Y. Fujiwara, M. Itoh; *J. Phys. Chem.* **1993**; *97*; 6656-6663.
- [104] J. M. Dawes, S. C. Wallace; *Chem. Phys. Lett.* **1993**; *208*; 335-340.
- [105] M. Christoff, V. G. Toscano, W. J. Baader; *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1996**; *101*, 11-20.







Hiermit versichere ich, daß ich die vorgelegte Arbeit selbstständig durchgeführt und abgefaßt habe. Als Hilfsmittel wurden nur die angegebenen Quellen verwendet.

Düsseldorf, 19.12.03

Thomas Hoffmann