

Carotinoide und Sauerstoff: Antioxidative Eigenschaften von aromatischen und nicht-aromatischen Xanthophyllen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Roger Scherrers

aus Heinsberg

Düsseldorf 2005

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: 22.12.2005

Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin danke ich für die Vergabe des Themas, für den mir gewährten Freiraum zur Gestaltung dieser Arbeit sowie seine Anregungen und stete Diskussionsbereitschaft.

Brigitte

Modified Flavonoids as strong photoprotecting UV-absorbers and antioxidants

S. Beutner, S. Frixel, H. Ernst, S. Haremza, T. 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. Blödorn, I. Hernández Blanco, B. Mayer, A. Pérez Gálvez, C. Ruck, M. Schmidt, S. Sell, T. Hoffmann, P. Noak, I. Schülke, N. Kiesendahl, R. Scherrers, H. Sies, W. Stahl, H. Ernst, S. Haremza, R. Walsh *Strategies for Safe Food*, (Ed. T. Eklund, H. De Brabander, E. Daeselerie, I. Dirinck, W. Ooghe), 2003, 1, 288-291, Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging 2003 (ISBN 90-804957-2-7).

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
1.1	ANTIOXIDANTIEN	1
1.2	ANTIOXIDANTIEN IM MENSCHLICHEN KÖRPER	3
1.3	CAROTINOIDE MIT PHENOLISCHEN ENDGRUPPEN	5
1.4	GENERIERUNG VON SINGULETTSAUERSTOFF	8
1.5	ZIELSETZUNG	9
<u>2</u>	<u>SYNTHESEPLANUNG</u>	<u>11</u>
2.1	RESVERATROL	11
2.2	DIHYDROXYISORENIERATEN	16
<u>3</u>	<u>SYNTHESETEIL</u>	<u>21</u>
3.1	SYNTHESE VON RESVERATROL	21
3.1.1	RESVERATROLSYNTHESE MIT HILFE DER SILYLSCHUTZGRUPPE	21
3.1.2	RESVERATROLSYNTHESE MIT HILFE DER BENZYLETERSCHUTZGRUPPE	24
3.2	SYNTHESE VON DIHYDROXYISORENIERATEN	28
3.2.1	SYNTHESE ÜBER METALLORGANISCHE REAKTIONEN	28
3.2.2	SYNTHESE ÜBER EINE VILSMEIER-REAKTION UND EINFÜHRUNG DER BENZYLSCHUTZGRUPPE	29
3.2.3	DIE METHYL-SCHUTZGRUPPE IN DER DIHYDROXYISORENIERATENSYNTHESE	35
3.2.4	SYNTHESE ÜBER DIE DIHYDROXYISORENIERATENSCHUTZGRUPPE	39
3.2.5	SYNTHESE ÜBER EINZELBAUSTEINE	43
3.2.6	ANDERE PHOSPHONATE	47
3.2.7	SYNTHESE ÜBER EINE GRIGNARD-REAKTION	49
<u>4</u>	<u>HPLC-MESSUNGEN</u>	<u>55</u>
4.1	DAS CUMOLSYSTEM NACH SCHMIDT	55
4.2	DIHYDROXYISORENIERATEN	59
4.2.1	KALIBRIERMESSUNG	59
4.2.2	$2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L DIHYDROXYISORENIERATEN	60
4.2.3	$4 \cdot 10^{-4}$ MOL/L DIHYDROXYISORENIERATEN	63
4.2.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L DIHYDROXYISORENIERATEN	65
4.2.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L DIHYDROXYISORENIERATEN	66

4.2.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE VON DIHYDROXYISORENIERATEN	67
4.3	DIMETHOXYISORENIERATEN	69
4.3.1	KALIBRIERMESSUNG	69
4.3.2	$2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L DIMETHOXYISORENIERATEN	69
4.3.3	$5 \cdot 10^{-4}$ MOL/L DIMETHOXYISORENIERATEN	71
4.3.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L DIMETHOXYISORENIERATEN	73
4.3.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L DIMETHOXYISORENIERATEN	75
4.3.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE VON DIMETHOXYISORENIERATEN	77
4.4	HYDROCHINON	79
4.4.1	KALIBRIERMESSUNG	79
4.4.2	$2.5 \cdot 10^{-4}$ MOL/L HYDROCHINON	79
4.4.3	$5 \cdot 10^{-4}$ MOL/L HYDROCHINON	82
4.4.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L HYDROCHINON	85
4.4.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L HYDROCHINON	88
4.4.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE VON HYDROCHINON	91
4.5	ASTAXANTHIN	93
4.5.1	KALIBRIERMESSUNG	93
4.5.2	$2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L ASTAXANTHIN	94
4.5.3	$4 \cdot 10^{-4}$ MOL/L ASTAXANTHIN	97
4.5.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L ASTAXANTHIN	100
4.5.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L ASTAXANTHIN	103
4.5.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE VON ASTAXANTHIN	106
4.6	CANTHAXANTHIN	112
4.6.1	KALIBRIERMESSUNG	113
4.6.2	$2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L CANTHAXANTHIN	113
4.6.3	$4 \cdot 10^{-4}$ MOL/L CANTHAXANTHIN	115
4.6.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L CANTHAXANTHIN	117
4.6.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L CANTHAXANTHIN	119
4.6.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE VON CANTHAXANTHIN	121
4.7	CRYPTOXANTHIN	124
4.7.1	KALIBRIERMESSUNG	124
4.7.2	$2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L CRYPTOXANTHIN	124
4.7.3	$4 \cdot 10^{-4}$ MOL/L CRYPTOXANTHIN	126
4.7.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L CRYPTOXANTHIN	128
4.7.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L CRYPTOXANTHIN	129
4.7.6	ZUSAMMENFASSUNG DER MESSUNG VON CRYPTOXANTHIN	131

4.8	ZEAXANTHIN	134
4.8.1	KALIBRIERMESSUNG	134
4.8.2	$2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L ZEAXANTHIN	134
4.8.3	$4 \cdot 10^{-4}$ MOL/L ZEAXANTHIN	136
4.8.4	$1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L ZEAXANTHIN	138
4.8.5	$2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L ZEAXANTHIN	140
4.8.6	ZUSAMMENFASSUNG DER MESSUNG VON ZEAXANTHIN	141
4.9	RESVERATROL	144
4.9.1	KALIBRIERMESSUNG	144
4.9.2	MESSUNG MIT $2 \cdot 10^{-4}$ MOL/L RESVERATROL	144
4.9.3	MESSUNG MIT $1 \cdot 10^{-3}$ MOL/L RESVERATROL	147
4.9.4	MESSUNG MIT $2 \cdot 10^{-3}$ MOL/L RESVERATROL	148
4.9.5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE VON RESVERATROL	151
4.10	AUSWERTUNG	155
4.10.1	DISKUSSION DER MESSUNGEN ÜBER INHIBITIONSZEITEN	155
4.10.2	AUSWERTUNG ÜBER PEROXIDINHIBITION	157
5	<u>DRUCKMESSUNG</u>	162
5.1	DAS DRUCKMESSSYSTEM NACH FRIXEL	162
5.2	ASTAXANTHIN	164
5.2.1	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON ASTAXANTHIN BEI 150 TORR	164
5.2.2	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON ASTAXANTHIN BEI 15 TORR	168
5.3	CRYPTOXANTHIN	172
5.3.1	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON CRYPTOXANTHIN BEI 150 TORR	172
5.3.2	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON CRYPTOXANTHIN BEI 15 TORR	175
5.4	ZEAXANTHIN	178
5.4.1	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON ZEAXANTHIN BEI 150 TORR	178
5.4.2	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON ZEAXANTHIN BEI 15 TORR	181
5.5	DIHYDROXYISORENIERATEN	184
5.5.1	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON DIHYDROXYISORENIERATEN BEI 150 TORR	184
5.5.2	DRUCKMESSUNG DER SAUERSTOFFABNAHME VON DIHYDROXYISORENIERATEN 10 BEI 760 TORR	187
5.6	AUSWERTUNG DER DRUCKMESSUNG	189
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	192

7	<u>EXPERIMENTALTEIL</u>	196
7.1	ALLGEMEINES	196
7.1.1	VERSUCH 1: DARSTELLUNG VON 4-TRIMETHYLSILYLOXYBENZALDEHYD	198
7.1.2	VERSUCH 2: DARSTELLUNG VON 3,5-BIS(TRIMETHYLSILOXY)TOLUOL	198
7.1.3	VERSUCH 3: DARSTELLUNG VON (4-METHYLPHENOXY)TRIMETHYLSILAN	200
7.1.4	VERSUCH 4: DARSTELLUNG VON 3,5-BIS(BENZYLOXY)METHYLBENZOAT	202
7.1.5	VERSUCH 5: DARSTELLUNG VON (3,5-BISBENZYLOXYPHENYL)METHANOL	203
7.1.6	VERSUCH 6: DARSTELLUNG VON 1,3-BIS(BENZYLOXY)-5-(BROMOMETHYL)BENZOL	205
7.1.7	VERSUCH 7: DARSTELLUNG VON DIETHYL-3,5-BIS(BENZYLOXY)-BENZYLPHOSPHONAT	206
7.1.8	VERSUCH 8: DARSTELLUNG VON 4-BENZYLOXYBENZALDEHYD	208
7.1.9	VERSUCH 9: DARSTELLUNG VON 1,3-BIS-(BENZYLOXY)-5-(4-BENZYLOXYSTYRYL)BENZOL 208	
7.1.10	VERSUCH 10: DARSTELLUNG VON 4-BROM-2,3,5-TRIMETHYLPHENOL	210
7.1.11	VERSUCH 11: 1-BENZYLOXY-2,3,5-TRIMETHYLBENZEN	212
7.1.12	VERSUCH 12: 4-BENZYLOXY-2,3,6-TRIMETHYLBENZALDEHYD	213
7.1.13	VERSUCH 13: 4-BENZYLOXY-2,3,6-TRIMETHYLBENZYLALKOHOL	214
7.1.14	VERSUCH 14: (4-BENZYLOXY-2,3,6-TRIMETHYLBENZYL)-TRIPHENYL- PHOSPHONIUMBROMID	215
7.1.15	VERSUCH 15: 1,18-BIS[(4-BENZYLOXY)-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL]-3,7,12,16- TETRAMETHYLOCTADECAN-1,3,5,7,9,11,13,15,17-NONAEN	217
7.1.16	VERSUCH 16: DARSTELLUNG VON METHOXY-2,3,5-TRIMETHYLBENZOL	218
7.1.17	VERSUCH 17: DARSTELLUNG VON 4-METHOXY-2,3,6-TRIMETHYLBENZALDEHYD	220
7.1.18	VERSUCH 18: DARSTELLUNG VON 4-METHOXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYLMETHANOL	222
7.1.19	VERSUCH 19: DARSTELLUNG VON (4-METHOXY-2,3,6-TRIMETHYLBENZYL)- TRIPHENYLPHOSPHONIUMHYDROBROMID	225
7.1.20	VERSUCH 20: DARSTELLUNG VON TRIPHENYLPHOSPHONIUMHYDROBROMID	225
7.1.21	VERSUCH 21: DARSTELLUNG VON 3,3'-DIMETHOXYISORENIERATEN	226
7.1.22	VERSUCH 22: DARSTELLUNG VON 4-HYDROXY-2,3,6-TRIMETHYLBENZALDEHYD	227
7.1.23	VERSUCH 23: DARSTELLUNG VON 2,3,6-TRIMETHYL-4-(TETRAHYDRO-2H-PYRAN-2- YLOXY)BENZALDEHYD	230
7.1.24	VERSUCH 24: DARSTELLUNG VON [2,3,6-TRIMETHYL-4-(TETRAHYDRO-2H-PYRAN-2- YLOXY)PHENYL]METHANOL	232
7.1.25	VERSUCH 25: 4-METHOXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)METHYLBROMID	234
7.1.26	VERSUCH 26: DIETHYL-(4-METHOXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)METHYLPHOSPHONAT	234
7.1.27	VERSUCH 27: DIETHYL-(4-HYDROXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)METHYLPHOSPHONAT	237
7.1.28	VERSUCH 28: DARSTELLUNG VON CYANMETHYLPHOSPHONSÄUREDIIETHYL-ESTER	239
7.1.29	VERSUCH 29: DARSTELLUNG VON 4-CHLOR-3-METHYLBUT-2-ENNITRIL	240

7.1.30	VERSUCH 30: DARSTELLUNG VON 3-CYAN-3-METHYLPROP-2-EN-1-YLPHOSPHONSÄUREDIETHYLESTER	242
7.1.31	VERSUCH 31: DARSTELLUNG VON (2E,4E)-3-METHYL-5-[2,3,6-TRIMETHYL-4-(TETRAHYDRO-2 <i>H</i> -PYRAN-2-YLOXY)PHENYL]PENTA-2,4-DIENENITRIL	244
7.1.32	VERSUCH 32: DARSTELLUNG VON (2E,4E)-3-METHYL-5-[2,3,6-TRIMETHYL-4-(TETRAHYDRO-2 <i>H</i> -PYRAN-2-YLOXY)PHENYL]PENTA-2,4-DIENAL	247
7.1.33	VERSUCH 33: ACETONYLIDENTRIPHENYLPHOSPHORAN	249
7.1.34	VERSUCH 34: DARSTELLUNG VON (3E,5E,7E)-8-(4-HYDROXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)-6-METHYLOCTA-3,5,7-TRIEN-2-ON	250
7.1.35	VERSUCH 35: DARSTELLUNG VON (E)-6-METHYLHEPTA-3,5-DIEN-2-ON	252
7.1.36	VERSUCH 36: DARSTELLUNG VON (E)-4-(4-HYDROXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)BUT-3-EN-2-ON	253
7.1.37	VERSUCH 37: 5-(4-HYDROXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)-3-METHYLPENT-1,4-DIEN-3-OL	255
7.1.38	VERSUCH 38: [5-(4-HYDROXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)-3-METHYLPENTA-2,4-DIEN-1-YL]TRIPHENYLPHOSPHONIUMBROMID	256
8	<u>LITERATUR</u>	259

1 Einleitung

1.1 Antioxidantien

Antioxidantien sind Substanzen, die eine Oxidation eines Substrates verhindern oder in erheblichem Maße verzögern können. Hierbei ist primär der Schutz vor molekularem Sauerstoff wichtig. Dieser kann mit UV-Licht in der Atmosphäre zu Singulett-Sauerstoff reagieren und wird so hochreaktiv.

Sauerstoff besitzt im Grundzustand $^3\Sigma_g^-$ eine Multiplizität von 3 (Triplett) und nicht wie die meisten Substanzen eine Multiplizität von 1 (Singulett).^[1] Reaktionen des Triplett-Sauerstoff sind kinetisch und thermodynamisch gehemmt. Diesem Umstand haben wir es zu verdanken, dass Leben in einer Sauerstoffatmosphäre möglich ist.

Der reaktive Singulett-Sauerstoff kann auf verschiedene Weise in der Atmosphäre, in pflanzlichen und tierischen Zellen generiert werden. Die häufigste Entstehungsquelle ist das Licht. Der Übergang von Triplett-Sauerstoff zu Singulett-Sauerstoff wird nach Ellis und Kneser^[2] im flüssigen Sauerstoff wie folgt beschrieben:

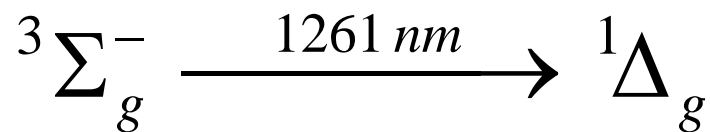


Abbildung 1-1: Singulett-Triplett-Übergang in flüssigem Sauerstoff

Nach C. Schweitzer und R. Schmidt^[3] beobachtet man in fast allen Systemen, die molekularen Sauerstoff enthalten und Licht absorbieren, Photosensibilisierung von Triplett-Sauerstoff zu Singulett-Sauerstoff. Die Lebensdauer des Singulett-Sauerstoffs in Wasser scheint mit 3.1 μs sehr kurz.^[3] Stößt er in dieser Zeit mit einem organischen Molekül zusammen, reagiert er damit und kann dann nicht nur physikalisch, sondern chemisch deaktiviert werden. Die organische Substanz wird dabei oxidiert.

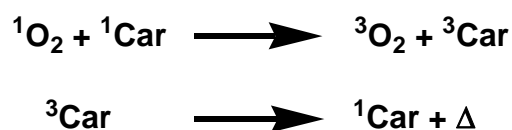
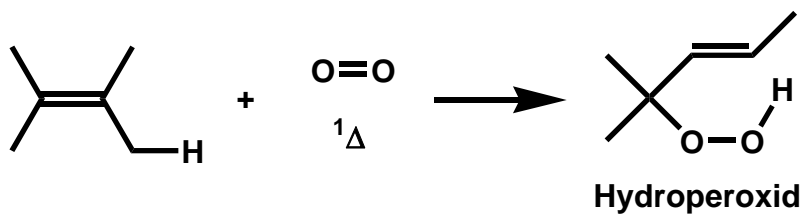


Abbildung 1-2: Physikalisches Quenchen von Singulett-Sauerstoff

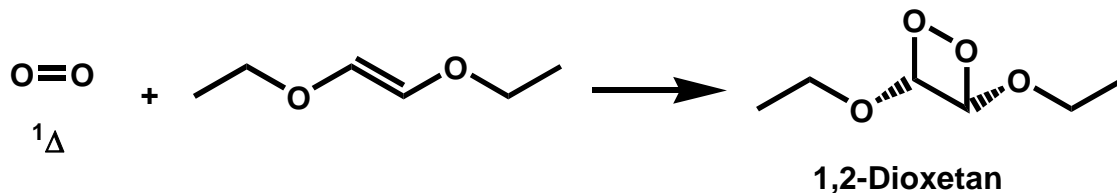
Die physikalische Übertragung von Energie funktioniert dann, wenn die Energie des Triplettzustands des organischen Moleküls ungefähr auf der Höhe der Energie von Singulett-Sauerstoff liegt. Die Energie wird übertragen und durch Stöße gelöscht (Abbildung 1-2).

Geschieht dieser Vorgang chemisch, so gibt es verschiedene Mechanismen, in denen Singulett-Sauerstoff mit organischen Molekülen reagieren kann, von denen vier wichtige hier aufgeführt sind^[4]:

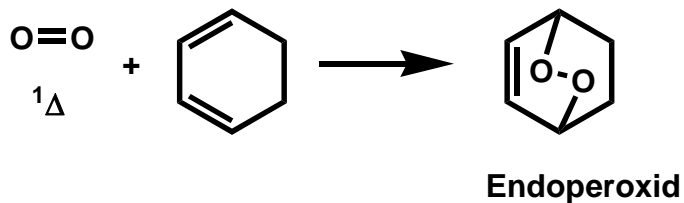
En-Reaktion:



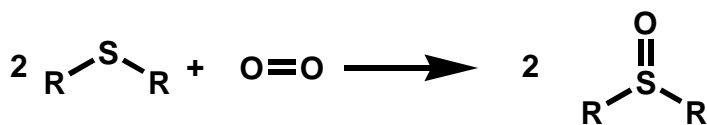
[2+2]-Cycloaddition:



[4+2]-Cycloaddition:



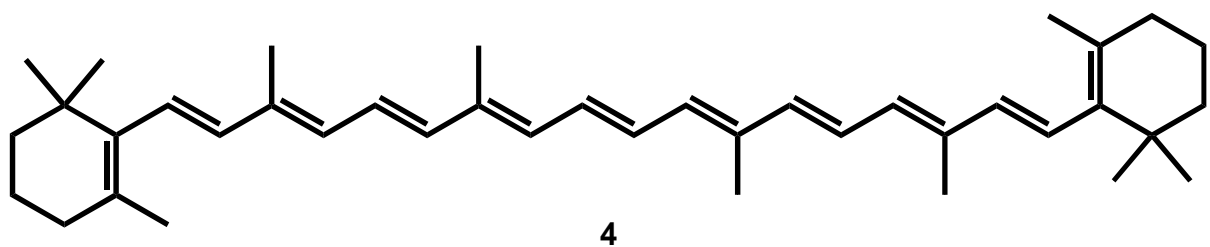
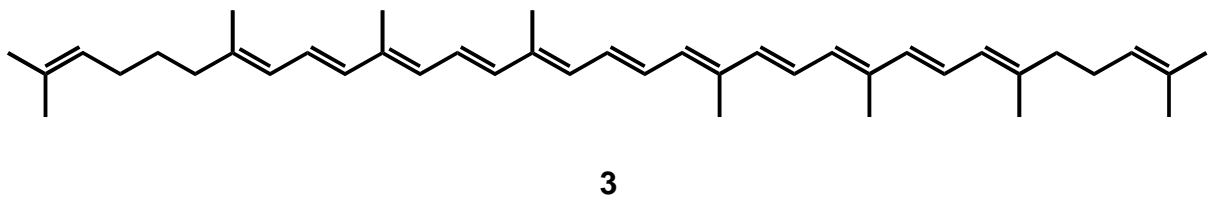
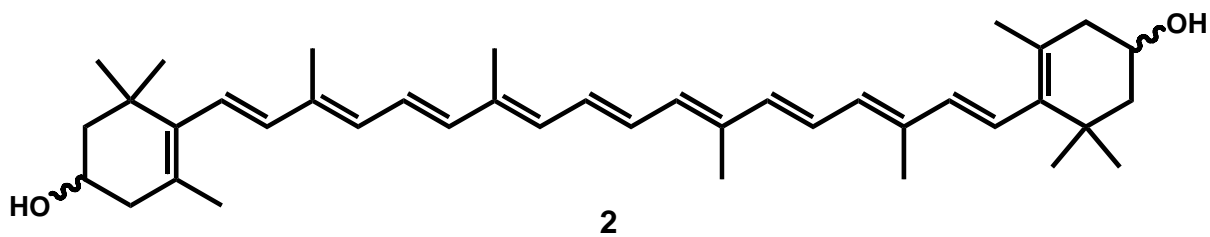
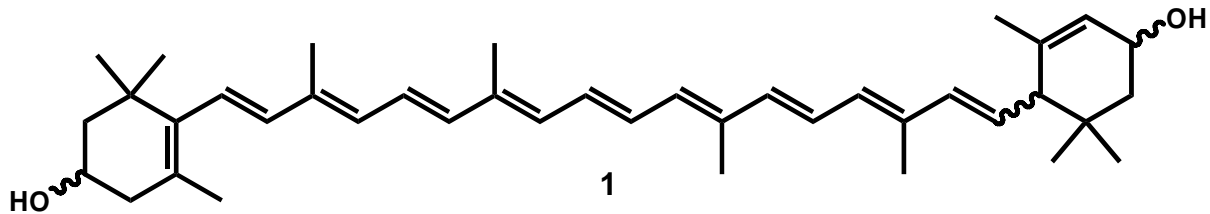
Andere Oxidationen:



Die Hydroperoxide, Dioxetane und Endoperoxide sind Substrate, die bei Erwärmung in Radikale aufspalten und so Radikalkettenreaktionen auslösen können. Diese Kettenreaktionen werden von Antioxidantien unterbrochen, indem durch Bildung stabiler Zwischenprodukte die Kette abbricht.

1.2 Antioxidantien im menschlichen Körper

Im menschlichen Körper spielen Carotinoide als Radikalfänger eine wichtige Rolle. Lutein **1** und Zeaxanthin **2** verhindern die Makuladegeneration^[5] und vermindern auch die Wahrscheinlichkeit, an Grauem Star^[6] zu erkranken.

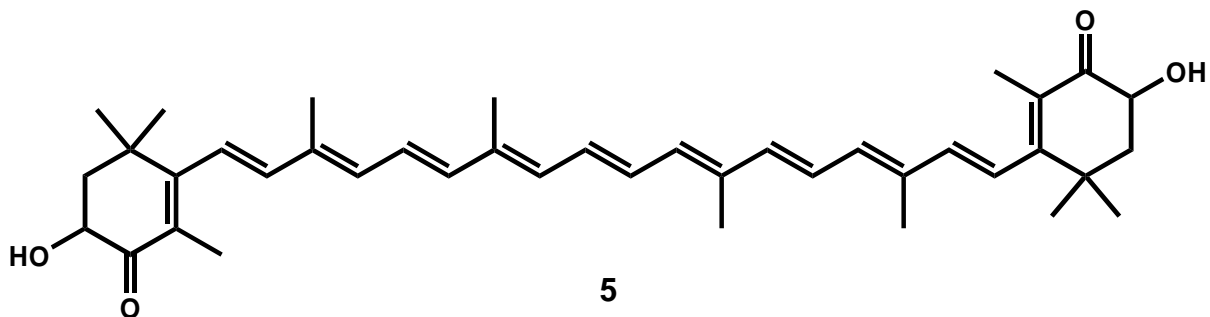


Der menschliche Körper ist nicht in der Lage, Carotinoide selbst zu synthetisieren. Wir nehmen die Carotinoide aus der Nahrung auf. In Deutschland werden nach Pelz et al.^[7] durchschnittlich pro Kopf 5.33 mg/Tag aufgenommen. Die größten Anteile daran haben Lutein **1** mit 1.91 mg/Tag, Lycopin **3** 1.28 mg/Tag und β -Carotin **4** 1.80 mg/Tag. Das β -Carotin **4** wird auch als Provitamin A bezeichnet, da der Körper es in zwei Retinalmoleküle spalten kann. In anderen Ländern, wie zum Beispiel Italien und USA, ist die Menge an Lycopin **3** aufgrund des höheren Tomatenkonsums viel größer.^[8] Es ist weiterhin zu beachten, dass wir die Carotinoide im Körper nicht

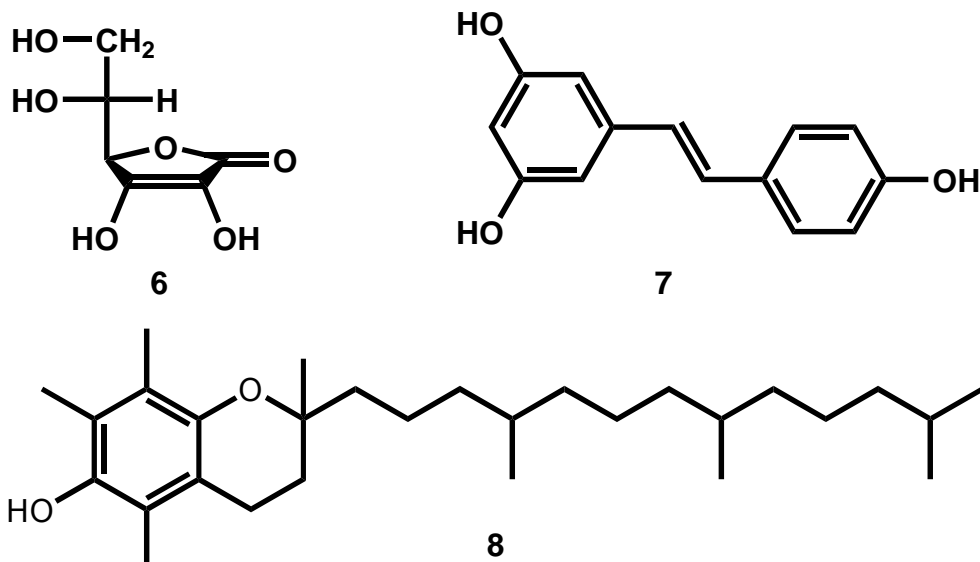
lange speichern können. Deshalb ist es wichtig, dass wir sie täglich mit der Nahrung in Form von Obst und Gemüse zu uns nehmen.

Das Lutein **1** stammt hauptsächlich aus Blattsalat und grünen Gemüse. Der beste Luteinlieferant ist der Grünkohl. Er enthält 18.63 mg pro 100 g und ist damit auch dem Spinat, der als besonders gesund gilt, mit 9.54 mg pro 100 g überlegen.^[7]

Immer häufiger werden Carotinoide auch als Lebensmittelzusätze eingesetzt. Hier dienen sie als Farbstoffe und machen das Produkt gleichzeitig länger haltbar. So wird β -Carotin in Limonaden und Margarine eingesetzt. In letzterer verhindern sie zusätzlich das Ranzigwerden der Fette. Auch ACE-Drinks werden immer beliebter. Dies sind Fruchtsaftmixgetränke. Sie enthalten zusätzlich Provitamin A, Vitamin C und Vitamin E.

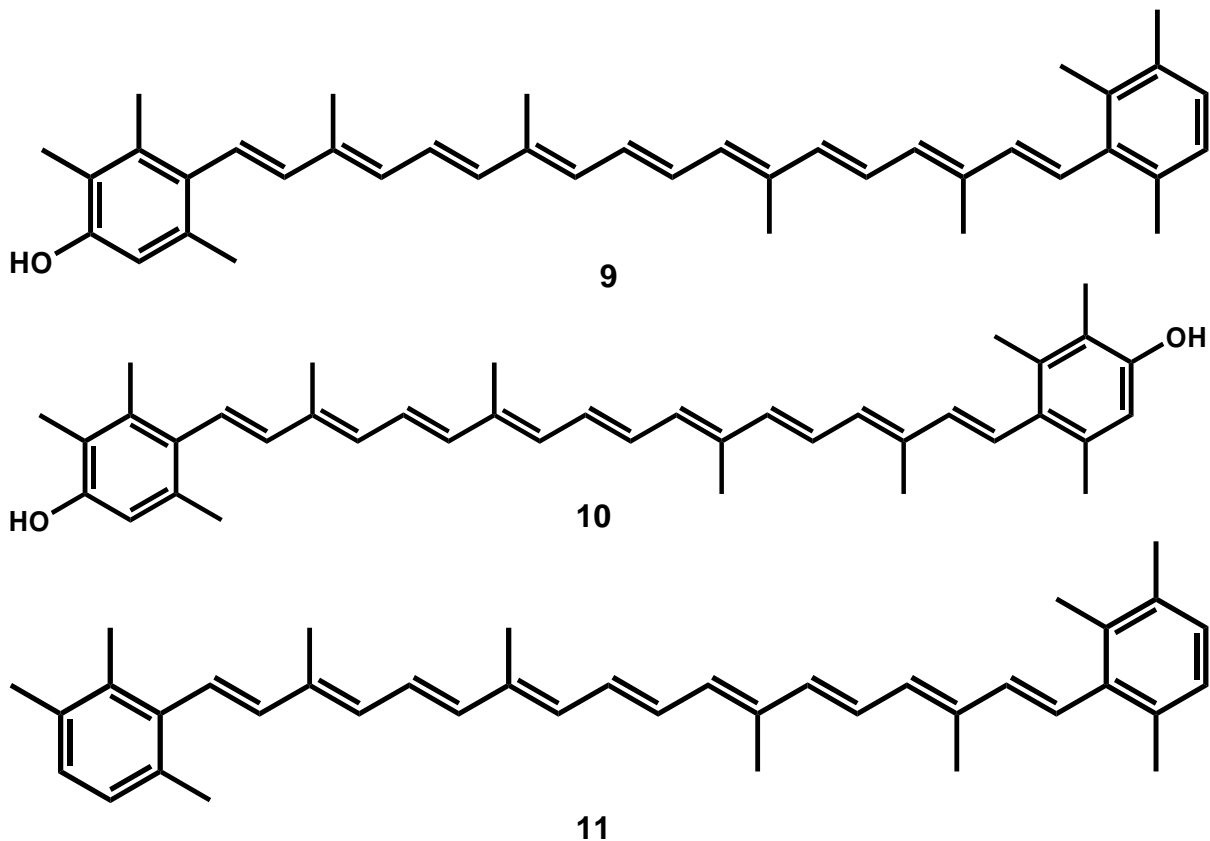


In der Natur sind noch wesentlich mehr Carotinoide, als die bisher genannten, bekannt. So kommt zum Beispiel das Astaxanthin **5** als Farbstoff in Krustentieren vor. Es ist in einem Protein eingebettet und der Komplex hat eine blaue Farbe. Beim Erhitzen wird das Protein zerstört und damit der Komplex. Das Tier hat dann die rote Farbe des Astaxanthins **5**. Algen und einige Bakterien produzieren weitere Carotinoide. Es sind mittlerweile über 700 verschiedene Carotinoide bekannt.



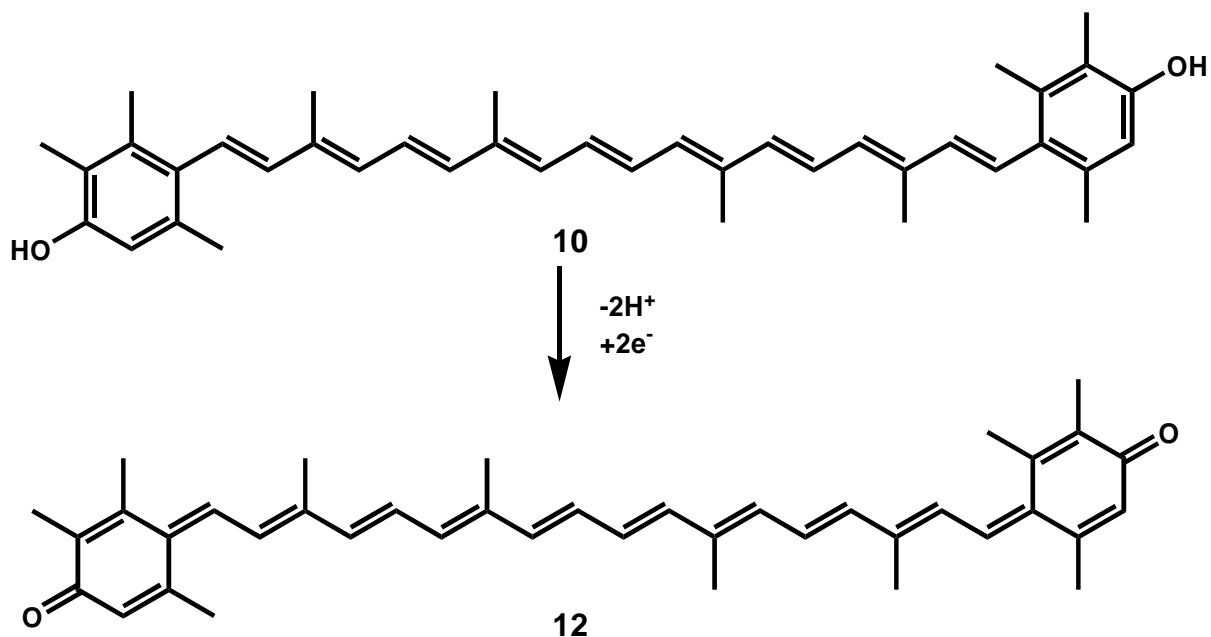
Einige andere Substanzen, die als Antioxidantien wirken, sind die Ascorbinsäure (Vitamin C) **6**, Polyphenole wie zum Beispiel Resveratrol **7** und α -Tocopherol (Vitamin E) **8**. Sie quenchen die Radikale durch andere Mechanismen als Carotinoide und sind dabei sehr effizient. Die Ascorbinsäure **6** wird oxidiert und bei Tocopherol **8** und Resveratrol **7** quencht die phenolische Endgruppe das Radikal. Das α -Tocopherol **8** ist nach Schmidt^[9] ein besseres Antioxidanz als β -Carotin **4** und in hohen Konzentrationen sogar besser als Astaxanthin **5**. Die guten antioxidativen Eigenschaften von Polyphenolen und Carotinoiden werden bei phenolischen Carotinoiden miteinander kombiniert.

1.3 Carotinoide mit phenolischen Endgruppen



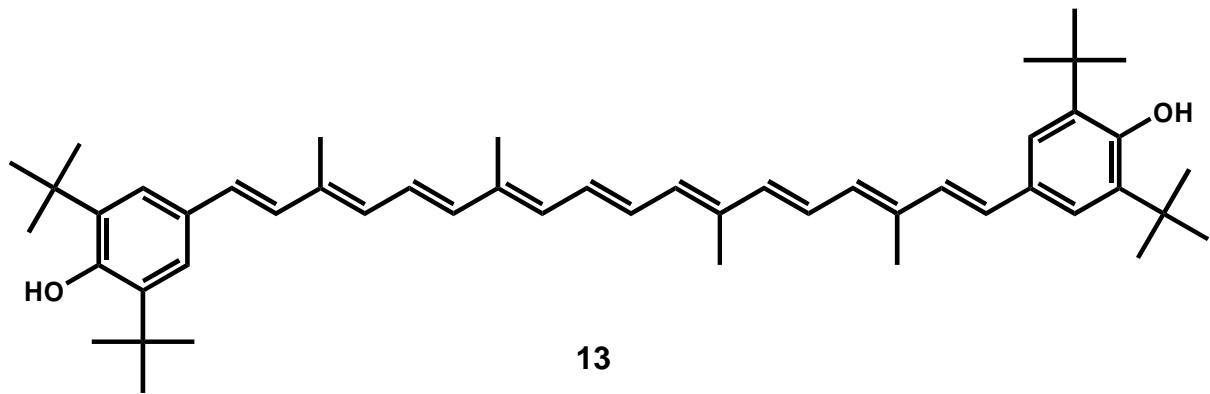
Erstmals beschrieben wurden Carotinoide mit phenolischen Endgruppen 1957 von Yamaguchi.^[10] Er fand sie im Seeschwamm „Reniera purpurea“ im Japanischen Meer, wovon diese Carotinoide ihren Namen erhielten. Es sind die Carotinoide 3-Hydroxyisorenieraten **9**, 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** und der Grundkörper Isorenieraten **11**. Arcamone et al.^[11] konnten diese Carotinoide 1969 aus „Streptomyces mediolani“ isolieren, charakterisieren und veröffentlichten 1970 eine

Synthese für 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10**. Später gelang Kohl et al.^[12] die Isolierung aus „*Brevibacterium linens*“. Kohl et al.^[12] war aufgefallen, dass es Bakterienstämme gab, die bei Zugabe von Kalilauge ihre Farbe von gelb nach braunviolett wechselten. Dieser Vorgang war reversibel. Um diesem Phänomen auf den Grund zu gehen, isolierten sie die Pigmente und fanden ebenfalls die drei verschiedenen Isorenieratene. Das 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** kann, wie zunächst bei Liaan-Jensen und Nybraaten^[13] beschrieben, zum Chinon **12** oxidiert werden.

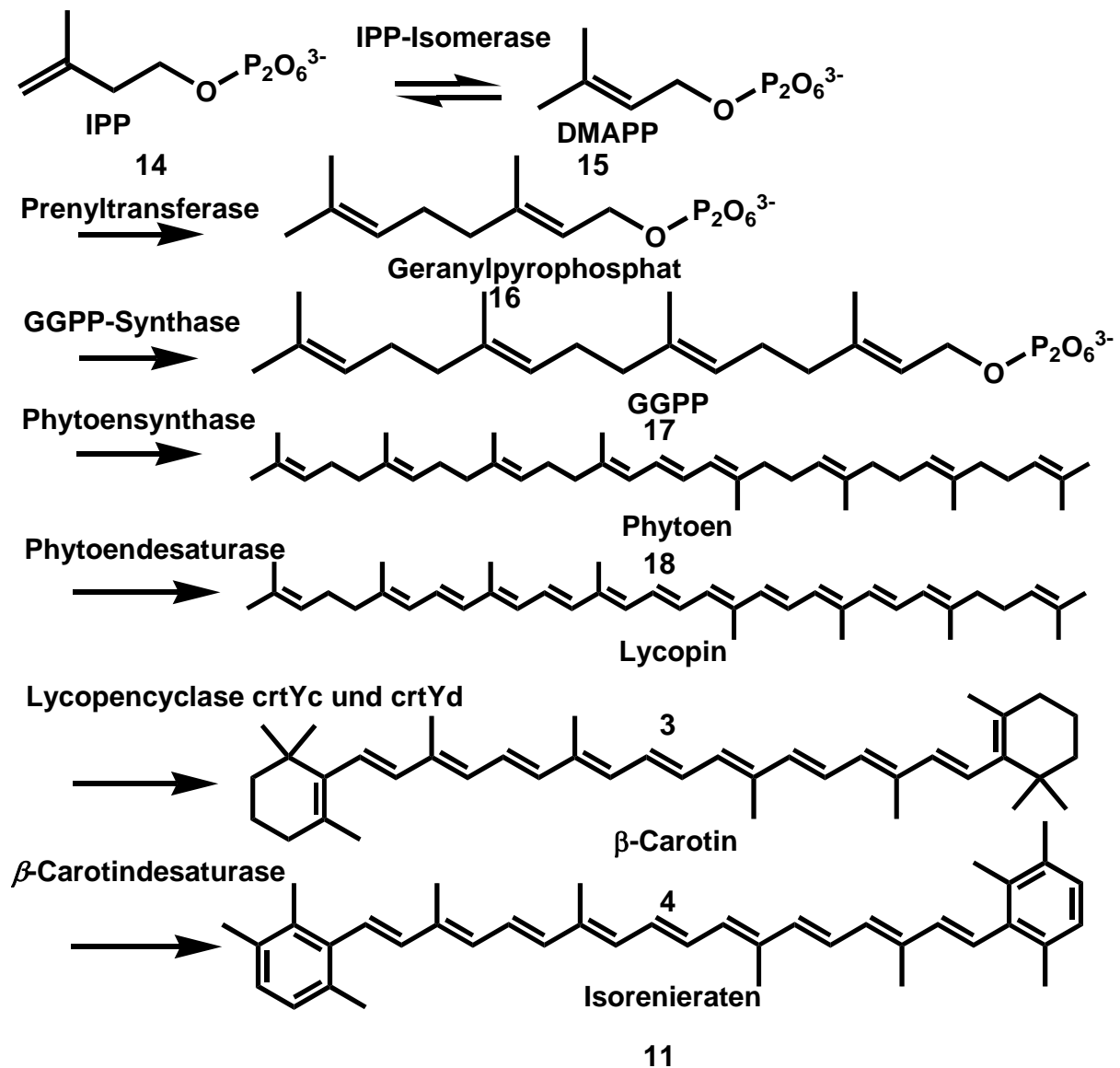


Das chinoide Retrocarotinoid **12** ist ein blauer Feststoff und absorbiert bei 580 nm. Die Oxidation gelang mit Silbercarbonat, Zeolite.

Schmidt^[9] und Frixel^[14] zeigten, dass das künstliche BHT-Carotinoid **13** ein sehr gutes Antioxidanz ist. Es besteht aus einer Polyenkette, deren Endgruppen das BHT tragen. Die phenolischen Hydroxygruppen können ebenfalls eine chinoide Form, wie bei Dihydroxyisorenieraten **11** beschrieben, bilden. BHT ist ein wichtiges Antioxidationsmittel in der Industrie. Das Carotinoid war allen anderen Stoffen, die Frixel und Schmidt untersucht haben, in den Antioxidanzeigenschaften überlegen, was sie auf die oben beschriebene Oxidationsreaktion zurück führten.



Die Isorenieraten-Derivate kommen in unserer Nahrung vor. Das „*Brevibacterium linens*“ ist auf der Oberfläche von französischem Rotschimmelkäse zu finden. Die Pigmente wurden bei den Sorten: Limburger, Maroilles, Taleggio, Munster, Tilsitter, Livarot, Reblochon und Epoisses nachgewiesen. Es lassen sich in der gelben bis roten Außenhaut 29 Bakterienstämme feststellen.^[15] In dem HPLC-Diagramm eines methanolischen Extraktes dieser Stämme findet man immer die gleiche Verteilung der drei Isorenieratene. Bei „*Brevibacterium linens*“ ist die Biosynthese der Isorenieratene genetisch von Krubasik und Sandmann^[16] untersucht worden. Es wurde folgender Syntheseweg gefunden:



Die produzierte Menge an den Carotinoiden liegt je nach Bakterienstamm bei bis zu 1 mg Carotinoid pro Gramm Trockenmasse nach 5 Tagen im Agar-Medium.^[15] Das Verhältnis von Dihydroxyisorenieraten : Monohydroxyisorenieraten : Isorenieraten ist 9 : 1 : 0.5. „Brevibacterium linens“ produziert die Carotinoide im primären Metabolismus, das bedeutet, dass es für das Bakterium lebensnotwendig ist. Da das Bakterium eine aerobe Lebensweise hat, vermuten Guyomarc'h, Dufossé und Binet, dass die Carotinoide zum antioxidativen Schutz produziert werden.^[17]

1.4 Generierung von Singulett-Sauerstoff

Singulett-Sauerstoff kann auch von medizinischem Nutzen sein. Er wird in der Tumorthherapie zum Abtöten von Tumorzellen verwendet. Man verwendet Verbindungen, die fettlöslich sind und so in die Tumorzellen diffundieren können.

Diese werden dann mit Laser bestrahlt und generieren durch Sensibilisierung Singulett-Sauerstoff, der dann die Tumorzellen abtötet. Diese Reaktionen werden als Typ II Oxidationen bezeichnet.^[18] Die Eindringtiefe des Lichtes in das Gewebe ist wellenlängenabhängig. Je länger die Wellenlänge, desto größer die Eindringtiefe. Sie beträgt bei einer Wellenlänge von 600-700 nm zwischen 5 und 10 mm.^[19] Um einen ausreichenden photodynamischen Effekt erreichen zu können, sollten Wellenlängen über 500 nm verwendet werden.^[20]

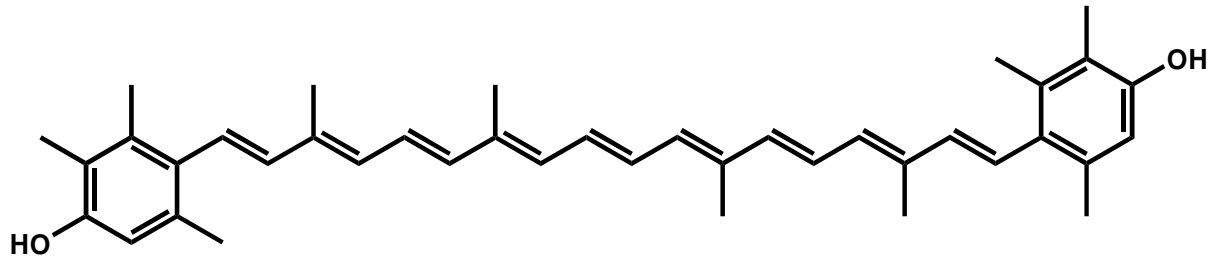
Neben den Typ II Reaktionen gibt es noch zwei weitere Typen, die bei der photodynamischen Therapie eingesetzt werden. Typ I induziert die Oxidation von anderen Substanzen durch Bildung von Superoxidradikalen. Dies verursacht die Zellschädigung durch Redoxreaktionen und Radikalkettenreaktionen, die durch Elektronentransfer ausgelöst werden.^[21]

Typ III Reaktionen beinhalten die direkte Wechselwirkung von Sensibilisatoren mit Proteinen und beeinflussen so deren Struktur und Reaktionsverhalten.^[22]

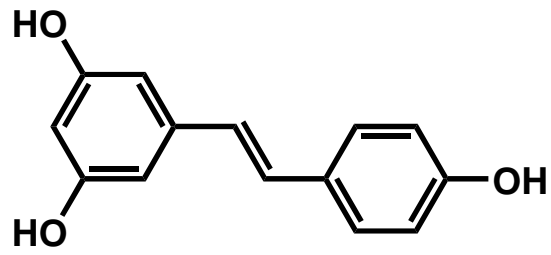
Da die Typ I und II Reaktionen mit Sauerstoff zusammenhängen, sind sie vom Sauerstoffpartialdruck im Gewebe abhängig. In der photodynamischen Therapie werden im Moment folgende Verbindungen untersucht: Porphycene (synthetische Isomere von Porphyrinen), Chlorophyll-A-Derivat-Photosensitizer HPPH-23, Bakteriochlorine, Anthraquinone, kationische Porphyrine, Hypericin, Rhodamin 123, Xanthine und verschiedene Aminolävulinsäure-Ester. In klinischen Studien befinden sich Photosensitizer wie: Photofrin[®], Photosan[®], Levulan[®] (5-Aminovulinsäure), Purlytin[®] (Zinn Etiopurpurin), Foscan[®] (Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin), Verteporfin[®] (Benzoporphyrin-Derivat-Monoazid-Ring A), Lutrin[®] (Motexafin Lutetium), Chloraluminiumphthalocyanin-tetrasulfonat.^[23]

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation ist es, das 3,3'-Dihydroxyisorenieraten zu synthetisieren und die antioxidativen Eigenschaften mit den im Arbeitskreis verwendeten Methoden näher zu untersuchen. Als Vergleichssubstanz wird Resveratrol **7** synthetisiert, um die antioxidativen Eigenschaften dieses bekannten Antioxidanz denen der Carotinoide gegenüber zu stellen.



10



7

2 Syntheseplanung

2.1 Resveratrol

Resveratrol **7** ist ein Stilben, das an den Phenylringen eine bzw. zwei Hydroxygruppen trägt. Es bietet sich an, den ersten Retrosyntheseschritt an der Ethylenbindung durchzuführen.

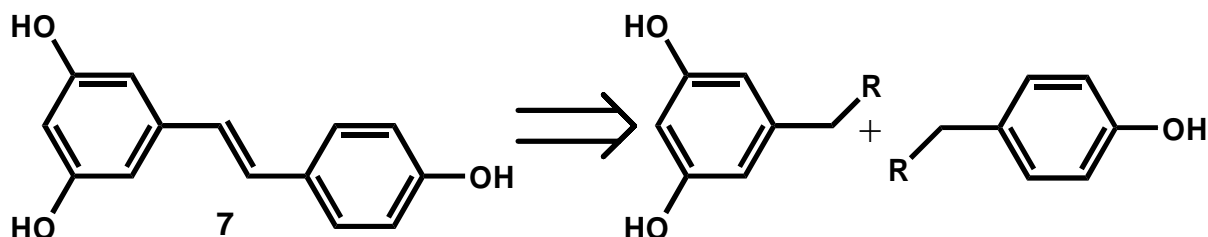


Abbildung 2-1: Resveratrol **7** Retrosynthese

Es gibt vier Standardreaktionen für eine solche C-C-Verknüpfungsreaktion: McMurry-Reaktion, Grignard- und Aldol-Reaktion mit anschließender Eliminierungs-Reaktion und Wittig-Reaktion bzw. Wittig-Horner-Reaktion. Für die McMurry-Reaktion benötigt man die entsprechenden phenolischen Benzaldehyde, die man mit Titantrichlorid als Hilfsreagenz umsetzt, das dabei zu Titandioxid reagiert. Diese Reaktion ist in diesem Fall ungünstig, da das Resveratrol **7** kein symmetrisches Stilben ist und im Allgemeinen die Ausbeuten für unsymmetrische Reaktionen ungünstiger sind. Bei der Grignard-Reaktion setzt man eine metallorganische Komponente mit einem Aldehyd um. Dabei erhält man einen sekundären Alkohol, der in einem anschließenden Reaktionsschritt eliminiert werden muss. Bei der Aldolreaktion benötigt man eine CH-Acide Kupplungskomponente. Hierzu eignet sich Benzaldehyd nicht, da es keine CH-Aciden Protonen besitzt. Alternativ kann auch die Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktion eingesetzt werden, da man mit ihr unsymmetrische Stilbene in einem Reaktionsschritt aus einem Phosponat bzw. Phosponiumsalz mit dem entsprechenden Benzaldehyd gewinnen kann.

Sowohl für die Wittig- als auch für die Wittig-Horner-Reaktion müssen die Hydroxygruppen geschützt sein, da das bei der Wittig-Reaktion deprotonierte C-Atom aufgrund des +M-Effektes des negativ geladenen Sauerstoffs nicht nucleophil genug ist, um den Aldehyd anzugreifen. Hierzu bieten sich viele unterschiedliche Schutzgruppen an, von denen nur einige erwähnt werden sollen.

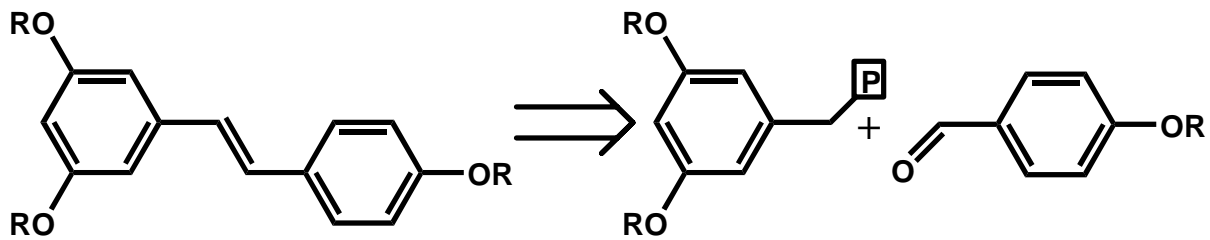


Abbildung 2-2: Retrosynthese des geschützten Resveratrols

Der 4-Hydroxybenzaldehyd ist im Handel erhältlich und kann leicht mit einer entsprechenden Schutzgruppe versehen werden. Es wird in der folgenden Diskussion deshalb nur die Resorcinkomponente behandelt.

Eine viel verwendete Schutzgruppe ist die Trimethylsilylgruppe. Hierzu wird Trimethylchlorsilan mit Phenolaten umgesetzt, wodurch sich ein Silylether bildet. Dieser ist stabil gegen Basen und kann mit Säuren unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten wieder abgespalten werden.

Eine weitere, oft auch verwendete Schutzgruppe ist die Benzoylgruppe. Dabei reagiert Benzoylchlorid mit Phenolaten und bildet einen entsprechenden Benzoessäureester. Dieser Ester ist stabil gegen Säuren und lässt sich unter basischen Bedingungen in guten Ausbeuten wieder in das entsprechende Phenol Benzoessäure spalten. Dies gelingt bei geeigneter Wahl der Bedingungen auch bei einer wässrigen Aufarbeitung der Wittig- oder Wittig-Horner-Reaktion. Ähnliche Eigenschaften hat auch der entsprechende Essigsäureester, der aus dem Phenolat und Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid leicht zugänglich ist.

Eine weitere wichtige Schutzgruppe besonders für Phenole ist die Benzylschutzgruppe. Hier setzt man das Phenolat mit Benzylbromid in einer Williamson'sche Ethersynthese zum Phenylbenzylether um. Die Spaltung dieses Ethers erfolgt entweder durch Hydrierung mit Wasserstoff oder einer sauren Etherspaltung mit Lewisäuren wie Aluminiumchlorid oder Bortribromid. Beide Spaltungsmethoden haben den Nachteil, dass Doppelbindungen, wie die Stilbendoppelbindung, dabei angegriffen werden können.

Der Hauptunterschied zwischen der Wittig- und der Wittig-Horner-Reaktion liegt in der Art des Kupplungsreagenz. Bei der Wittig-Reaktion handelt es sich um ein Phosphoniumsalz, das zum Triphenylphosphinoxid reagiert und bei der Aufarbeitung ausgefällt werden muss. Bei der Wittig-Horner-Reaktion verwendet man ein Phosphonat, das zu Phosphorsäureester reagiert, der durch wässrige Lösung extrahiert werden kann.

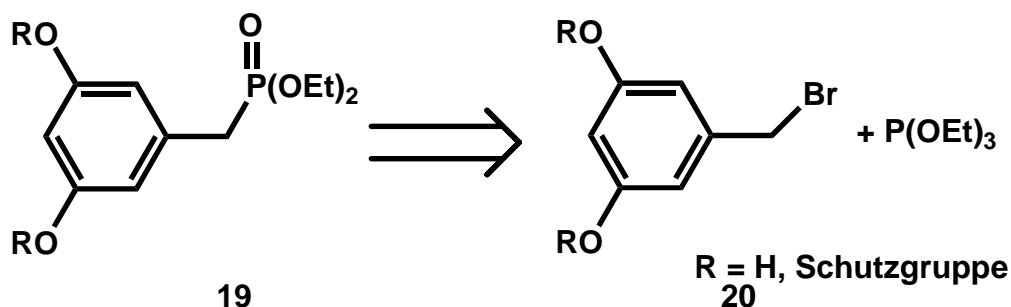


Abbildung 2-3: Retrosynthese eines Phosphonats **19** aus einem Bromid **20**

Diese Phosphonate wie zum Beispiel **19** können in einer Arbuzow-Reaktion, bei der man Triethylphosphit zusammen mit dem Halogenid **20** erhitzt, dargestellt werden. Durch Abdestillieren des Ethylbromids lassen sich hohe Ausbeuten erzielen.

Bei der Wittig-Reaktion setzt man Phosponiumsalze oder deren Ylide ein:

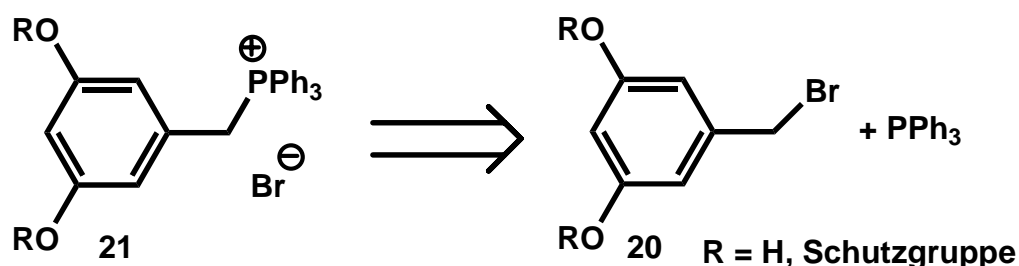


Abbildung 2-4: Retrosynthese eines Phosphinbromids **21** aus einem Halogenid **20**

Diese lassen sich aus entsprechenden Halogeniden wie Bromid **20** darstellen. Dabei wird das Halogenid **20** mit Triphenylphosphin umgesetzt. Bei geschickter Wahl des Lösungsmittels fällt das Phosponiumsalz **21** aus. Phosponiumsalze lassen sich aber auch direkt aus Alkoholen unter Verwendung von Triphenylphosphoniumhydrobromid darstellen:

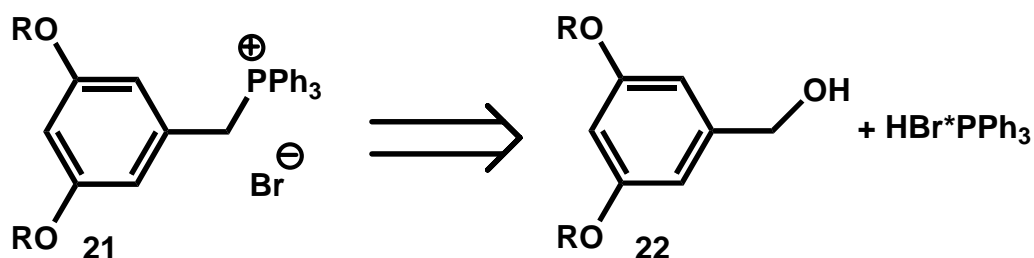


Abbildung 2-5: Retrosynthese eines Phosponiumbromids **21** aus einem Benzylalkohol **22**

Dies gelingt bereits bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeit beträgt mehrere Tage. Sowohl das Phosponat **19** als auch das Phosponiumsalz **21** sind in diesen Beispielen Derivate des Resorcins. Die Reaktionen wären auch mit Cresol denkbar.

Bei der Reaktion ist zu beachten, dass man nicht vom Cresol oder Methylresorcin ausgehen kann, denn dazu müsste man die Methylgruppe mit *N*-Bromsuccinimid bromieren. Dies gelingt mit den geschützten phenolischen Endgruppen nur in mäßigen Ausbeuten. Ist das Cresol jedoch ungeschützt, lässt es sich nicht mit *N*-Bromsuccinimid bromieren, da Phenole gute Radikalfänger sind und die Reaktion deshalb inhibieren. Die Bromide sind deshalb besser, über eine nucleophile Substitution zu erhalten. Hierbei kann man von den entsprechenden Alkoholen ausgehen, die sich zum Beispiel mit Phosphortribromid in die Halogenide umwandeln lassen:

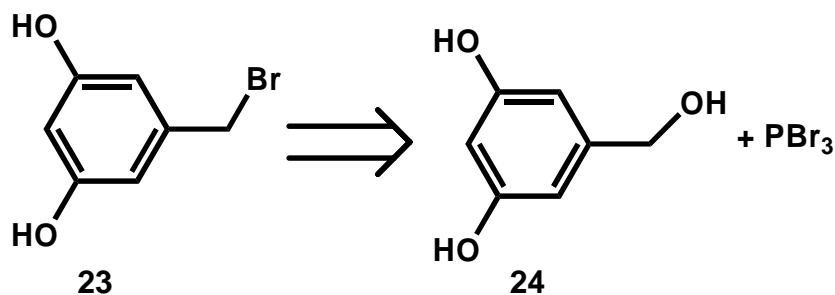


Abbildung 2-6: Retrosynthese eines Halogenids 23 aus einem Alkohol 24

Die benötigten Alkohole kann man allgemein durch Reduktion eines Esters oder eines Aldehyds mit Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Ähnlichem erhalten.

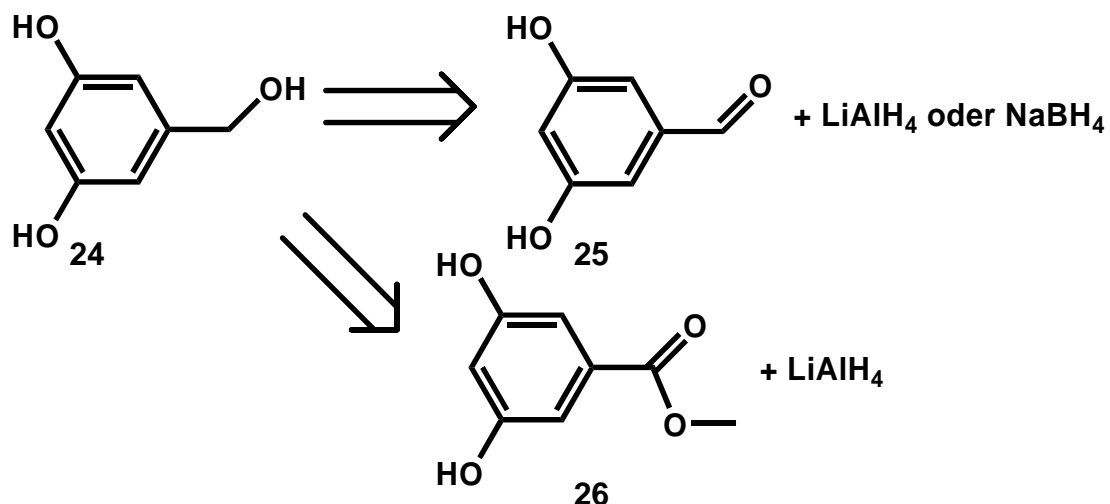


Abbildung 2-7: Retrosynthese eines Benzylalkohols durch Reduktion aus einem Aldehyd 25 oder einem Ester 26

Wie bereits diskutiert, benötigt man für die Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktion eine Schutzgruppe. Sie muss so gewählt sein, dass sie die Reaktionsbedingungen in

allen Schritten übersteht und anschließend wieder leicht abgespalten werden kann. Da man sowohl bei der Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid, als auch bei der nucleophilen Substitution mit Phosphortribromid unter sauren Bedingungen arbeitet, kommt die Trimethylsilylschutzgruppe nicht in Frage. Eine Estergruppe hätte den Nachteil, dass sie bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid verloren gehen würde. Aus diesem Grund wird der Benzylether als Schutzgruppe bevorzugt.

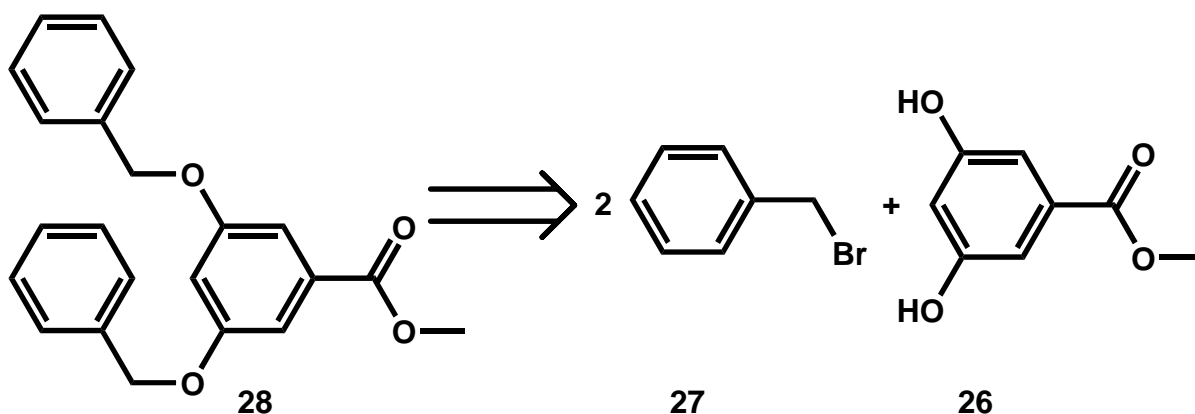


Abbildung 2-8: Retrosynthese zur Einführung der Benzylschutzgruppe 27 an Resorcinester 26

Es handelt sich hierbei um eine Williamson'sche Ethersynthese. Sie verläuft allgemein in guten Ausbeuten. Durch den Benzyletherrest sollten die Produkte gut kristallisieren. Die Spaltung erfolgt mit der Lewissäure Aluminiumtrichlorid:

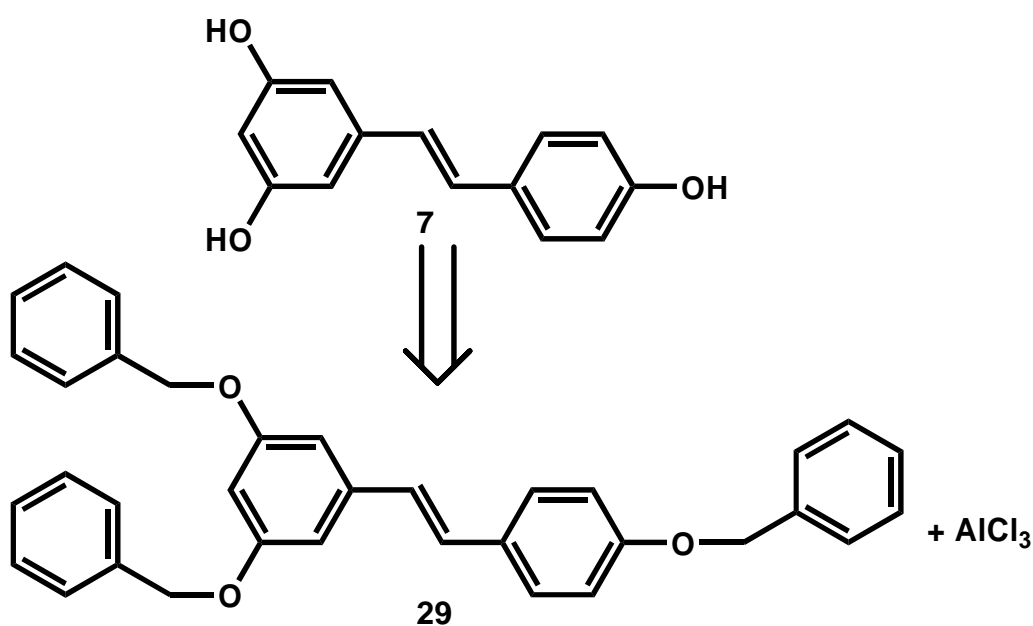


Abbildung 2-9: Entschützen zum Resveratrol 7

2.2 Dihydroxyisorenieraten

Carotinoide bestehen aus Polyengerüsten. Zur Synthese von Carotinoiden eignen sich besonders Verknüpfungsreaktionen, in denen Doppelbindungen geknüpft werden, ähnlich wie beim Aufbau von Resveratrol **7**. Da in unserem Institut, auch aufgrund der Zusammenarbeit mit der BASF AG, die Wittig-Reaktion zum Aufbau von Carotinoiden Standard ist, werde folgende Syntheserouten diskutiert:

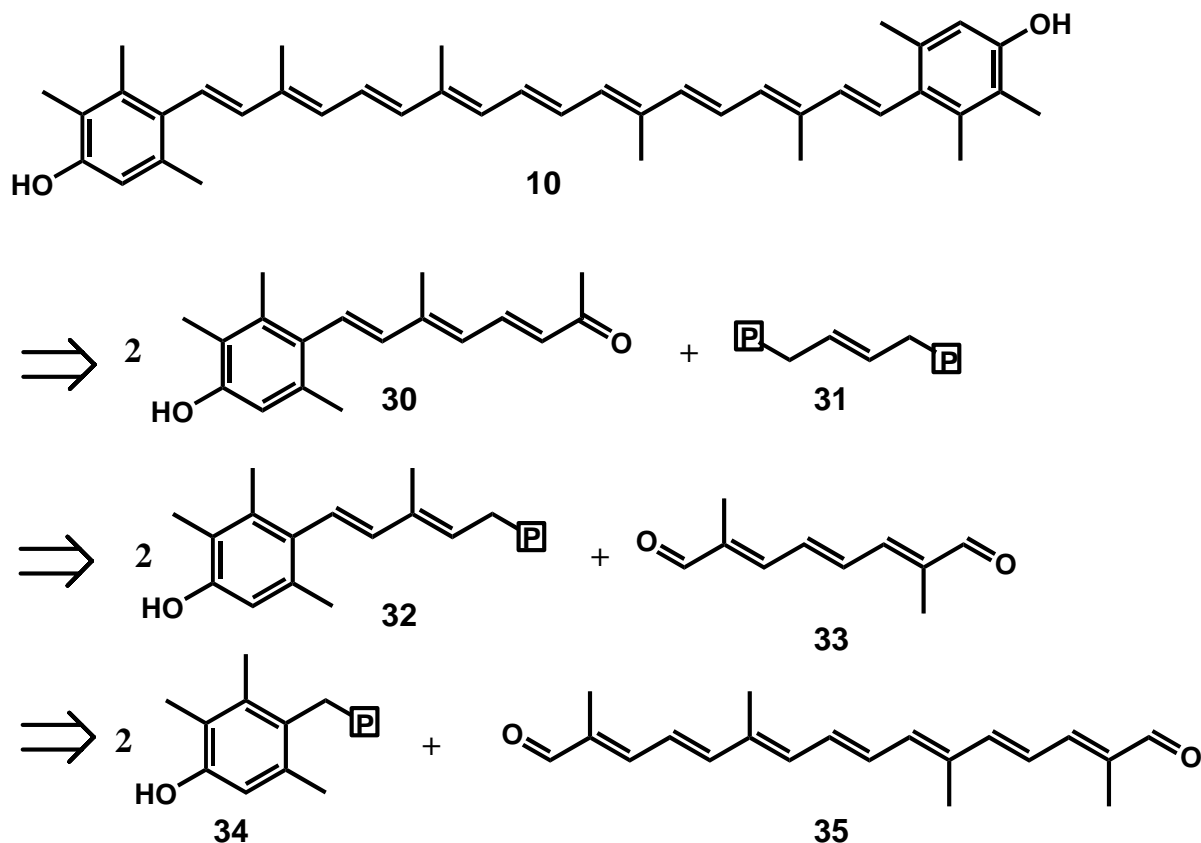


Abbildung 2-10: Übersichtsschema der üblichen Carotinoidretrosynthesen

Die drei Translationen beruhen auf drei Mittelbausteinen **31**, **33**, **35**, die uns von der BASF AG zur Verfügung gestellt worden sind. Hierbei handelt es sich um ein Bisphosphonat bzw. Bisphosphoniumsalz **31** und um die zwei Aldehyde **33** und **35**. Es sind nur diese Spaltungen sinnvoll, da dabei Aldehyde mit Phosphonaten bzw. Phosphoniumsalzen gekuppelt werden können. Diese reagieren in einer Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktion besser als Ketone. Daraus ergeben sich die beiden C₁₀- **33** und C₂₀-Mittelbausteine **35**, die als Bisaldehyde gut in einer Wittig-Reaktion reagieren. Laut Literatur lassen sich die entsprechenden Phosphonate und Phosphoniumsalze der Aldehyde **33** und **35** nicht darstellen, weshalb ein umgekehrter Weg nicht in Frage kommt. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die

α -H-Atome der Phosphonate und Phosphoniumsalze nicht so acide sind und deshalb starke Basen eingesetzt werden müssen.

Eine Ausnahme der oben gemachten Aussagen bildet das Bisphosphonat bzw. Bisphosphoniumsalz **31**. Es reagiert in guten Ausbeuten auch mit Ketonen und wurde von der BASF AG zur Verfügung gestellt. Es wird mit der doppelten Menge C_{18} -Keton **30** gekoppelt, das sich in folgende Bruchstücke spalten lässt:

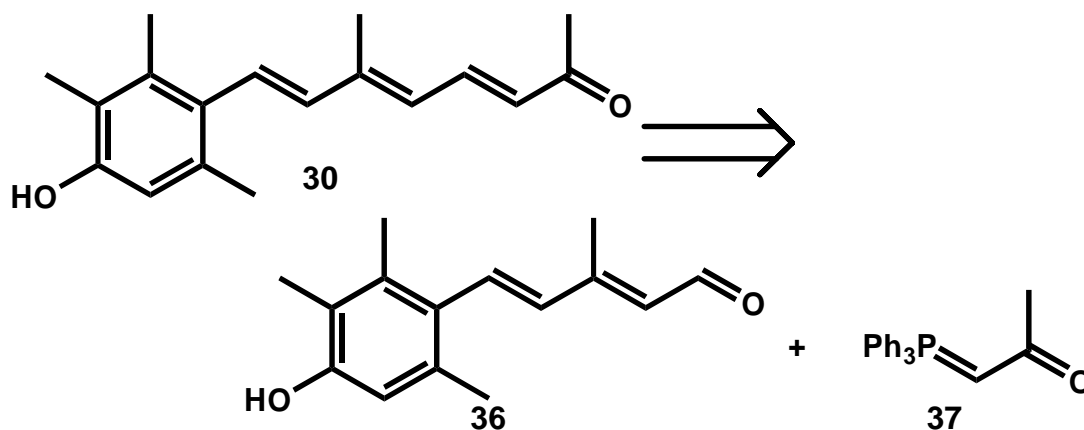


Abbildung 2-11: Retrosynthese zum Verlängern der Kohlenstoffkette um drei Atome

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den Aldehyd **36** in einer Aldolkondensation mit Aceton zum Keton **30** umzusetzen:

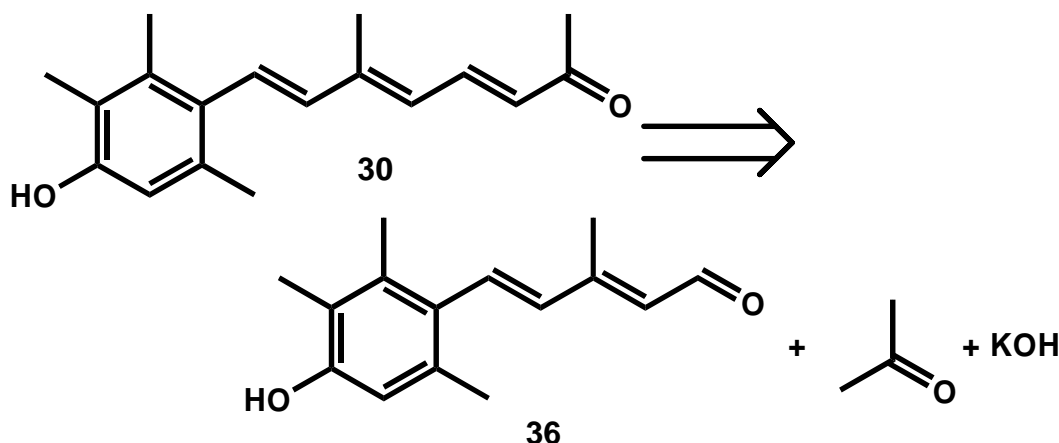


Abbildung 2-12: Retrosynthese als weitere Möglichkeit zum Verlängern der Kohlenstoffkette um drei Atome

Der benötigte Aldehyd **36** kann in ein Phosphonat oder Phosphoniumsalz und einen Aldehyd gespalten werden, wobei das Phosphonat oder Phosphoniumsalz keine Aldehydgruppe tragen darf, da die unter den Bedingungen der Wittig-Reaktion entstehenden Aldehyde besser mit dem Phosphonat bzw. Phosphoniumsalz reagieren als das eigentliche Keton. Aus diesem Grund wird hier ein Phosphonat **41**

mit Nitrilschutzgruppe verwendet. Das Nitril **38** kann im Anschluss an die Wittig-Reaktion mit DiBAH zum Aldehyd reduziert werden.

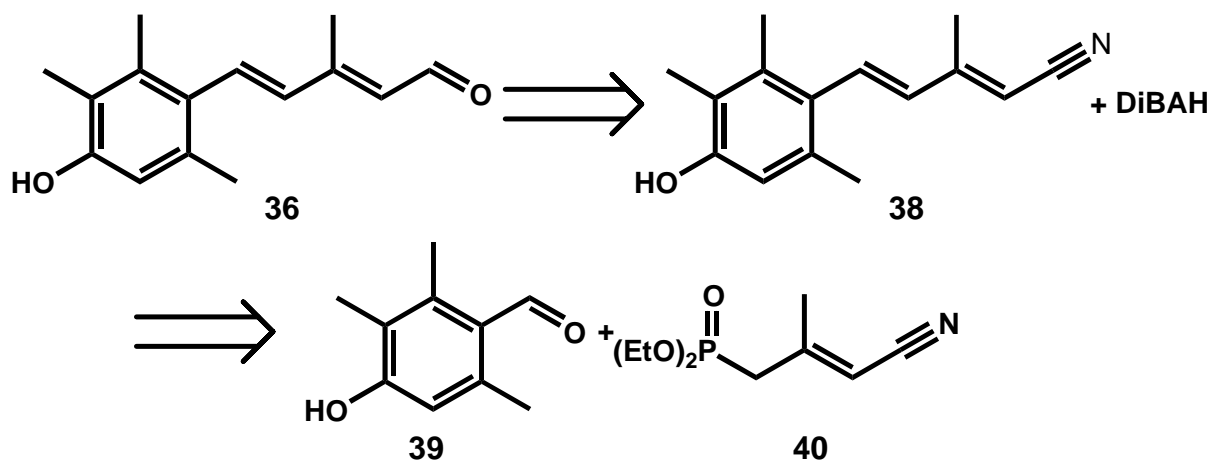


Abbildung 2-13: Retrosynthese des phenolischen Aldehyds **36** über ein Nitril **38**

Das Phosponat **40** ist bereits in meiner Diplomarbeit beschrieben worden. Man erhält es in einer Arbuzow-Reaktion aus Chlorcrotonnitril und Triethylphosphit. Der Aldehyd **39** kann aus Trimethylphenol **41** mit Hilfe der Vilsmeier-Reaktion dargestellt werden:

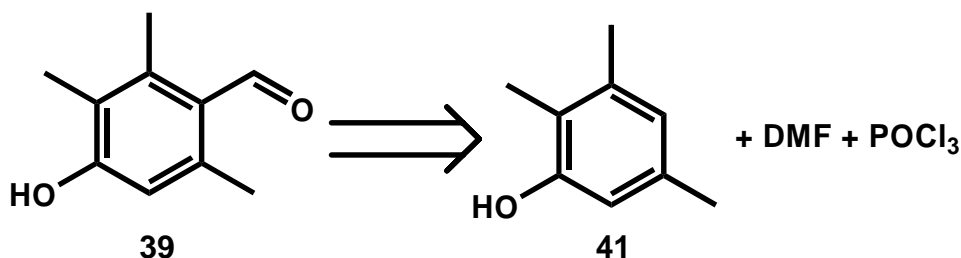
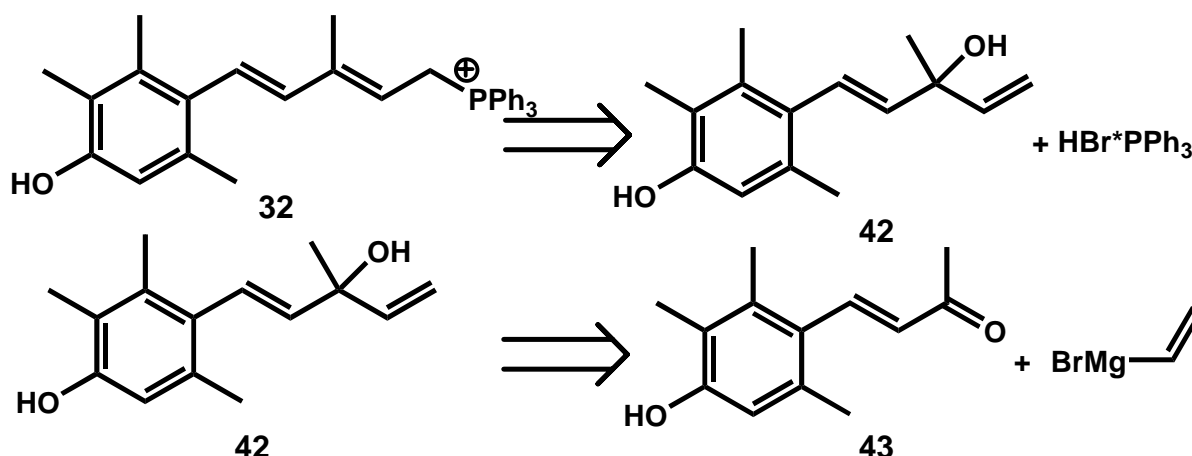
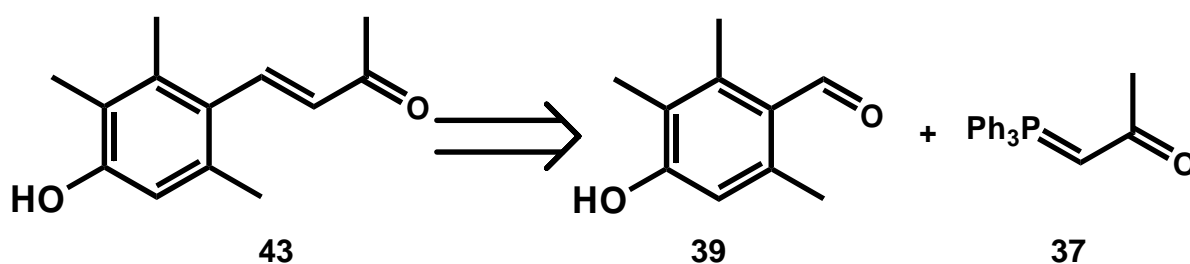


Abbildung 2-14: Retrosynthese für eine Formylierung

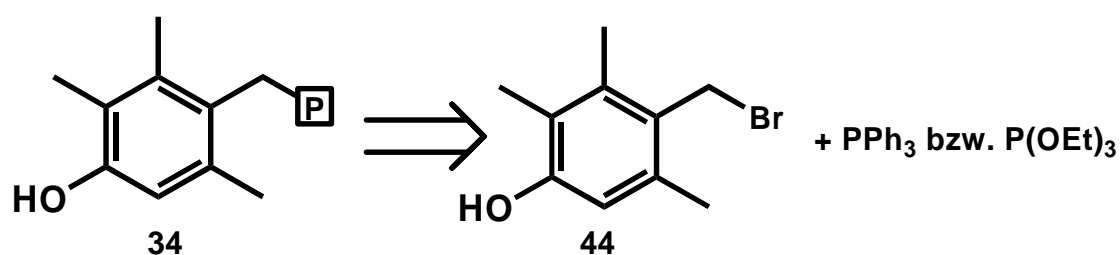
Die Synthese des Phosphoniumsalzes **32** für die zweite mögliche Kupplungsreaktion zum Carotinoid gelingt durch eine Grignard-Reaktion mit dem Keton **43**. Als Zwischenprodukt entsteht ein Alkohol **42**, der sich leicht mit Triphenylphosphinhydrobromid in das Phosphoniumsalz **32** umwandeln lässt:

Abbildung 2-15: Retrosynthese für das Phosphoniumsalz **32**

Das Keton **43** kann durch eine Verlängerung des Aldehyds **39** mit einem C_3 -Baustein dargestellt werden, die wie oben beschrieben mit Aceton oder mit dem Phosphorylid **37** durchgeführt werden kann:

Abbildung 2-16: Retrosynthese für das Keton **43**

Für die Syntheseroute über das C_{20} -Dial **35** benötigt man das Phosphonat oder Phosphoniumsalz **34**, das aus dem Halogenid **44** durch Addition mit Triphenylphosphin oder Triethylphosphit dargestellt werden kann:

Abbildung 2-17: Retrosynthese für das Phosphoniumsalz oder Phosphonat **34**

Das Halogenid **44** kann aus dem entsprechenden Benzylalkohol **45** durch eine nucleophile Substitution dargestellt werden. Eine radikalische Bromierung ist auf Grund der vielen Methylgruppen und der phenolischen Gruppe nicht möglich.

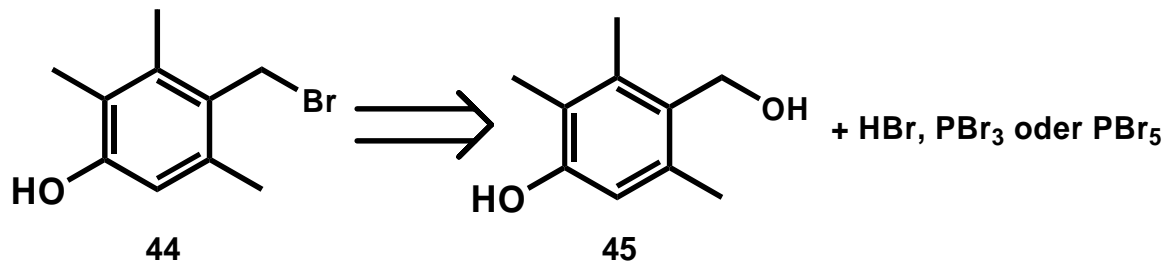


Abbildung 2-18: Retrosynthese des Bromids **44**

Der Benzylalkohol **45** kann zum Beispiel durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus dem Aldehyd **39** dargestellt werden.

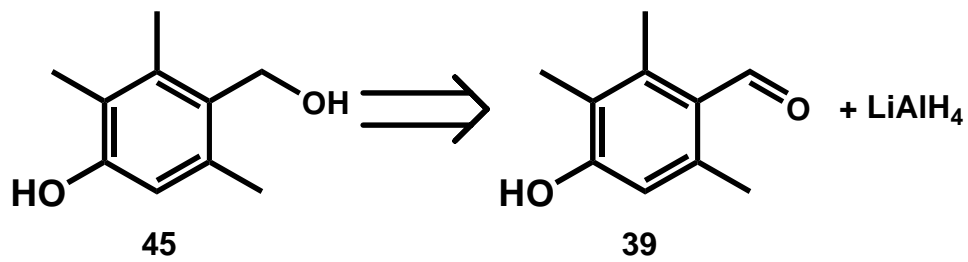


Abbildung 2-19: Retrosynthese des Benzylalkohols **45**

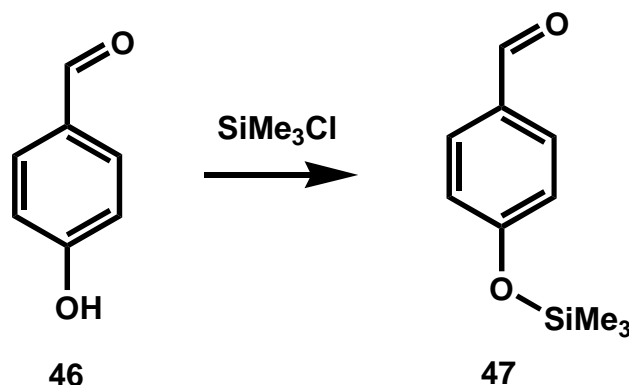
3 Syntheseteil

3.1 Synthese von Resveratrol

Alle Syntheseversuche zum Aufbau von Resveratrol **7** in dieser Arbeit gehen davon aus, dass sich die Stilbendoppelbindung durch Wittig bzw. Wittig-Horner-Reaktion einfügen lässt.

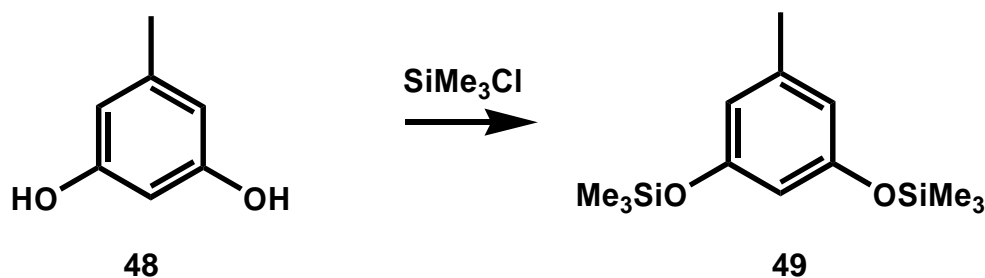
3.1.1 Resveratrolsynthese mit Hilfe der Silylschutzgruppe

Bei den benötigten Edukten handelt es sich um Phenole, deren Hydroxygruppen zunächst geschützt werden müssen, da sie sonst die Ausbeuten der Wittig-Reaktion stark herabsetzen. Die Silylschutzgruppe ist für diesen Reaktionstyp sehr beliebt, da sich diese Schutzgruppe leicht durch schwache Säuren wieder abspalten lässt.



V 1

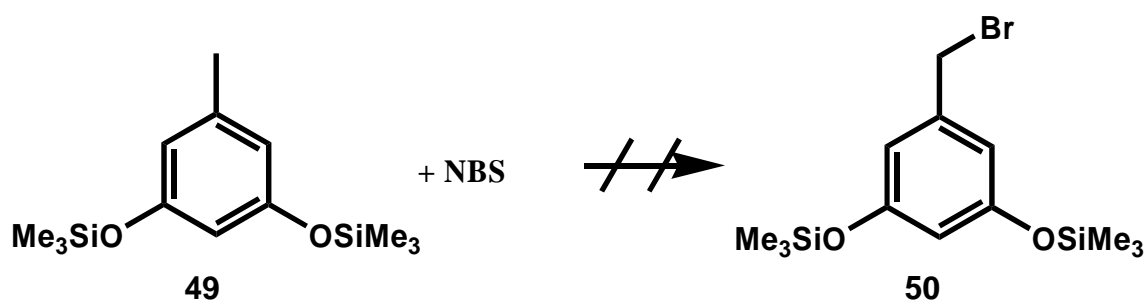
Die Silylschutzgruppe an den 4-Hydroxybenzaldehyd **46** zu substituieren, funktioniert mit Trimethylsilylchlorid und Triethylamin. Hierzu legt man nach Pleininger et al.^[24] Triethylamin und 4-Hydroxybenzaldehyd **46** vor und tropft das Chlortrimethylsilan zu. Es wird eine Stunde gerührt und über Nacht stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält als Produkt **47** die Aldehydkomponente für die Wittig-Reaktion mit 90 % Ausbeute durch fraktionierte Destillation.



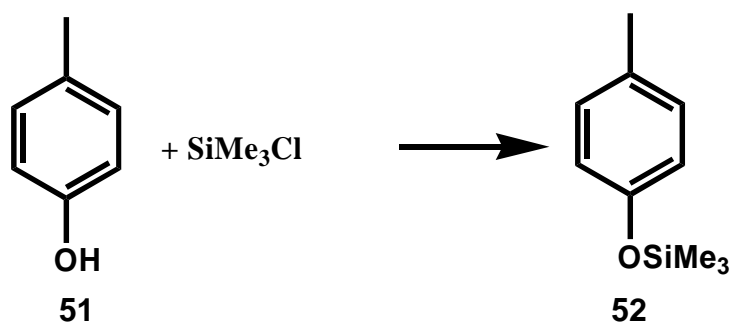
V 2

Das Methylresorcin **48** ist eine mögliche Ausgangsverbindung für die Phosphorkomponente in der Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktion. Man findet mehrere

Synthesewege in der Literatur für den Disilylether **49**. Diese benutzen alle 2,2,2-Trifluor-*N*-(trimethylsilyl)acetimid säure(trimethylsilyl)ester für die Substitution. Eine preisgünstigere Möglichkeit, den Silylether **49** herzustellen, ist die Silylierung mit Chlortrimethylsilan, die hier analog zur allgemeinen Vorschrift im Organikum^[25] durchgeführt wird. Das Edukt **48** kann man nicht rein erwerben, sondern nur mit Kristallwasser. Zum Entfernen des Kristallwassers löst man das Methylresorcin **48** in Toluol und erhitzt so lange am Wasserabscheider zum Rückfluss, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Die zurückbleibende Lösung wird dann 16 h über Molekularsieb gelagert. Hierbei fällt ein Feststoff aus, der mit dem Molekularsieb abfiltriert wird. Der Feststoff wird in absolutem Diethylether gelöst und Pyridin hinzu gegeben. Es wird Chlortrimethylsilan zugetropft. Nach einer Stunde Rühren wird mit Natronlauge hydrolysiert. Man trennt die Phasen, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und entfernt den Diethylether am Rotationsverdampfer. Den Silylether **49** erhält man nach fraktionierender Destillation mit einer Ausbeute von 86 %.

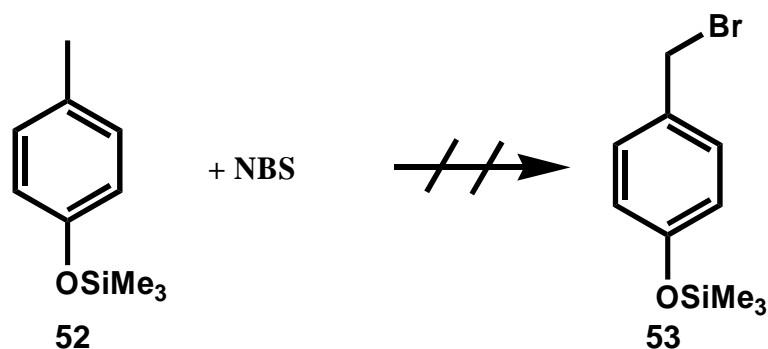


Die Bromierung des Produktes wurde ebenfalls nach einer Vorschrift aus dem Organikum^[25] mit *N*-Bromsuccinimid durchgeführt. Hierbei suspendiert man *N*-Bromsuccinimid mit dem Silylether **49** in Tetrachlorkohlenstoff und erhitzt nach Zugabe von Dibenzoylperoxid als Starter drei Stunden zum Rückfluss. Nach Abkühlen der Lösung wird das Succinimid abgesaugt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird fraktioniert destilliert. Das gewünschte Bromid **50** konnte nicht erhalten werden. Der bei der Wohl-Ziegler-Bromierung in geringen Mengen auftretende Bromwasserstoff genügt anscheinend, um die Silylethergruppe wieder zu spalten. Es wird wieder das Phenol freigesetzt, das ein guter Radikalfänger ist und die radikalische Bromierung unterdrückt.



V 3

Ein anderer Syntheseweg zum Resveratrol **7** geht von p-Cresol **51** aus. Dieses wird zunächst mit der Trimethylsilylgruppe geschützt. Hierzu legt man Pyridin und p-Cresol **51** in absolutem Diethylether vor und tropft das Chlortrimethylsilan gelöst in etwas Diethylether langsam zu. Es wird über Nacht gerührt und am nächsten Tag mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Diethylethers am Rotationsverdampfer wird der Rückstand fraktioniert destilliert. Man erhält das Trimethylsilylcresol **52** mit einer Ausbeute von 89 %.

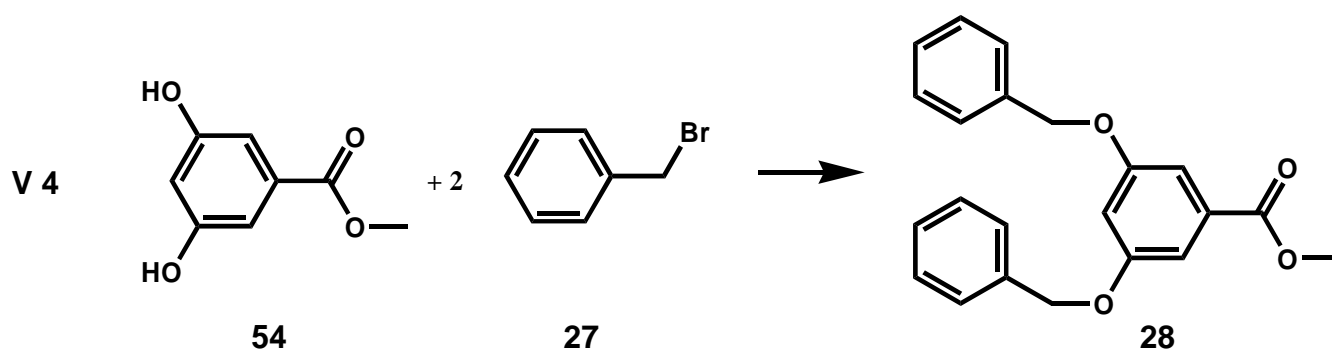


Nach Köpse^[26] sollte die obige Reaktion in guten Ausbeuten durchführbar sein, wenn man genügend große Mengen Edukt einsetzt. Die Reaktion ist in der Literatur nicht beschrieben. In dieser Arbeit konnte nach mehreren Versuchen auch unter Änderung der Kochzeit sowie des Starters kein Produkt **53** erhalten werden. Es scheint so zu sein, dass nur in Spuren entstehender Bromwasserstoff ausreicht, um das Phenol zu entschützen. Das Phenol seinerseits ist ein guter Radikalfänger und verhindert die radikalische Bromierung. Die einzige Möglichkeit zu bromieren, besteht in einer nucleophilen Substitution des benzylichen Alkohols mit Phosphortribromid. Leider verläuft auch diese Reaktion unter sauren Bedingungen und die Schutzgruppe geht hierbei verloren. Man kann Basen wie Pyridin oder Natriumcarbonat zusetzen, die die auftretende Säure abfangen können, doch auch dies führte nicht zum Erfolg. Setzt man die Base stöchiometrisch hinzu, findet keine Substitution statt. Ferner wurde versucht, die Bromierung radikalisch am Cresol **51** mit Brom und Licht durchzuführen. Leider kann man sowohl bei dieser Reaktion als

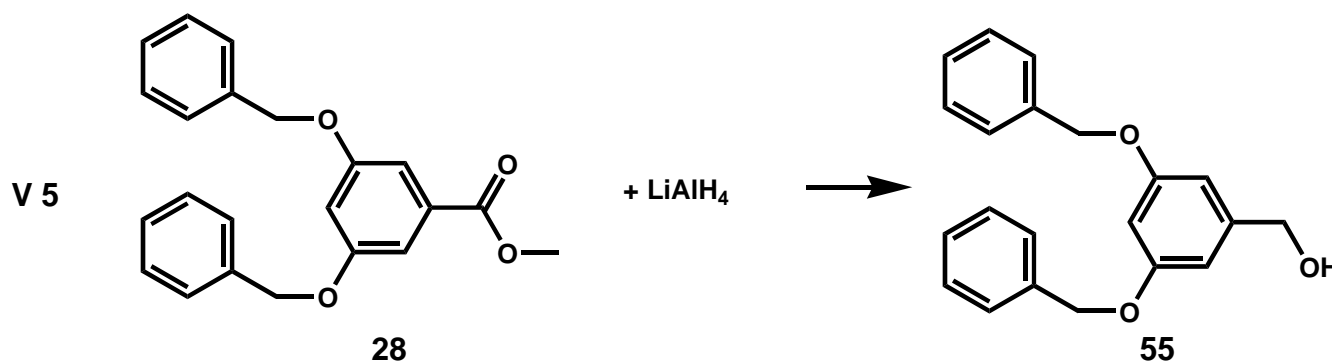
auch bei der Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid kein Produkt finden. Der Weg ausgehend von Cresol **51** das p-Hydroxybenzylphosphonat herzustellen wurde nicht weiter verfolgt.

3.1.2 Resveratrolsynthese mit Hilfe der Benzyletherschutzgruppe

Die Benzylethergruppe eignet sich wie die Silylethergruppe zum Schützen einer phenolischen Hydroxygruppe. Dabei wird die Hydroxygruppe in einer Williamson'schen Ethersynthese mit Benzylbromid umgesetzt.

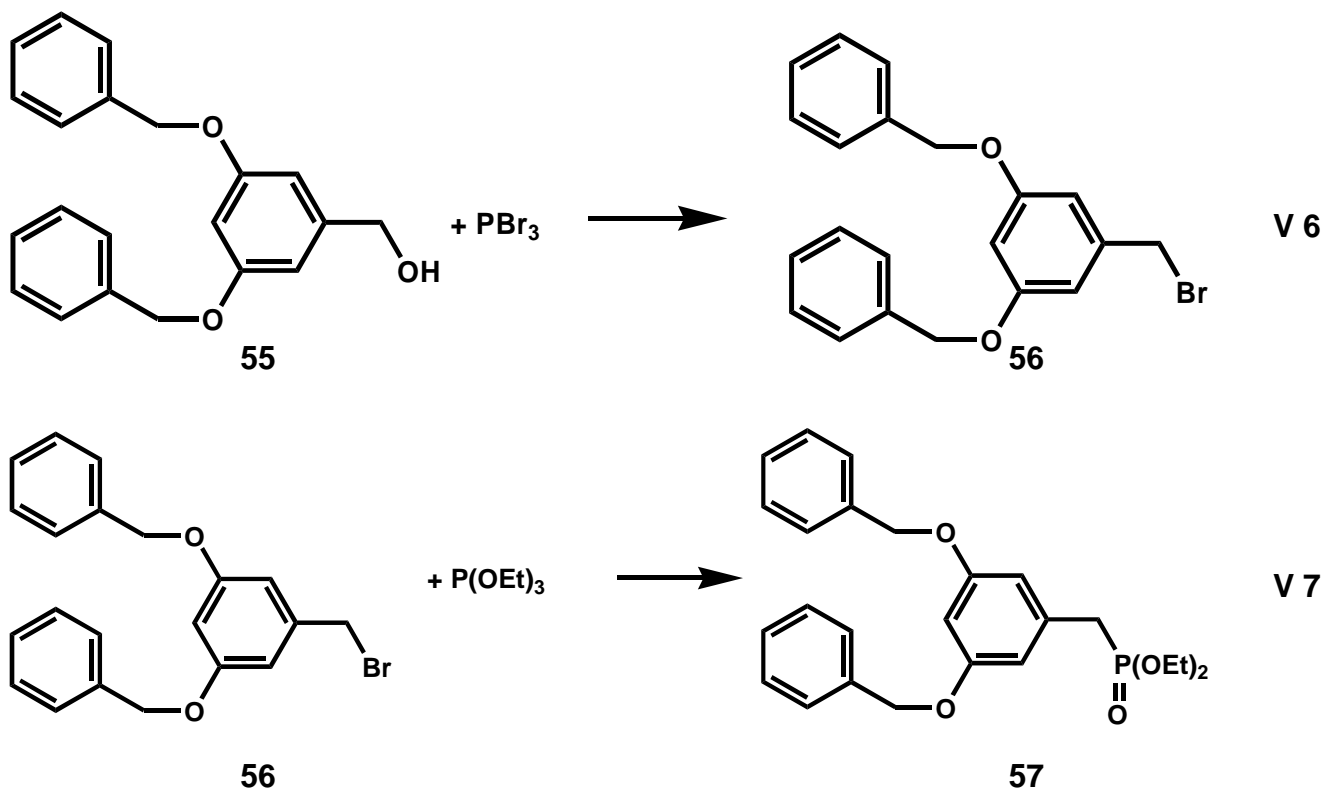


Nach Cao et al.^[27] wird unter Stickstoffatmosphäre Kaliumcarbonat mit dem Resorcinester **54** in Aceton vorgelegt. Es wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und das Benzylbromid **27** anschließend zugetropft. Danach rührt man zwei Stunden unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung hydrolysiert man mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt der geschützte Benzylether **28** zurück, den man nach Umkristallisation aus Ether/Hexan mit einer Ausbeute von 97 % erhält.



Die Reduktion des geschützten Resorcinderivats **28** gelingt mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Hierzu wird nach einer Arbeit von

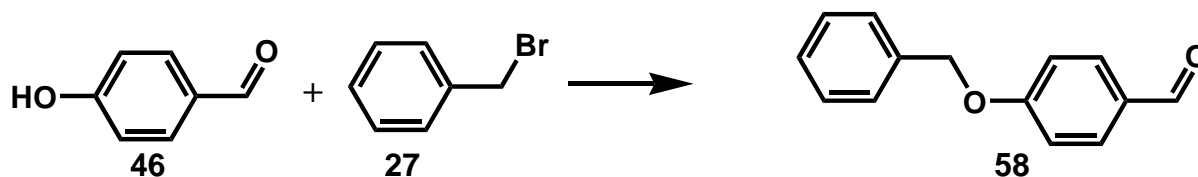
Ichinose et al.^[28] der Methylester **28** in Tetrahydrofuran vorgelegt und Lithiumaluminiumhydrid langsam portionsweise zugegeben. Nach zwei stündigen erhitzen unter Rückfluss wird mit 5 ml Methanol, 10 ml Wasser und 10 ml 10%ige Natronlauge hydrolysiert und über Celite gefiltert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen Feststoff, der aus Diethylether/Hexan umkristallisiert wird. Man erhält den Benzylalkohol **55** mit einer Ausbeute von 97 %.



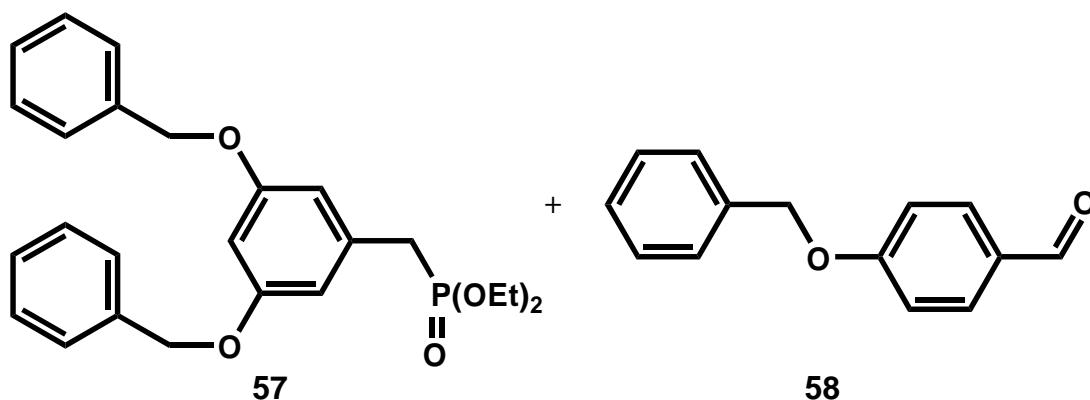
Dieser wird nach Thakkar et al.^[29] in das Phosphonat **57** überführt. Hierbei wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre der Benzylalkohol **55** in absolutem Dichlormethan mit dem Phosphortribromid zusammengegeben und zwei Stunden gerührt. Dann lässt man die Temperatur der Reaktion auf Raumtemperatur steigen und rührt eine weitere Stunde. Es wird mit Eiswasser hydrolysiert und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Benzylbromid **56** mit einer Rohausbeute von 81 %, das dann mit Triethylphosphit in einer Arbuzow-Reaktion umgesetzt wird. Hierzu werden die Substanzen bei 140°C acht Stunden gerührt und anschließend im Vakuum destilliert. Man erhält das Phosphonat **57**, bezogen auf das nicht gereinigte Bromid **56** mit einer Ausbeute von 92 %.

Die andere Kupplungskomponente für die Synthese des Resveratrols **7** ist der benzylgeschützte 4-Hydroxybenzaldehyd **58**.

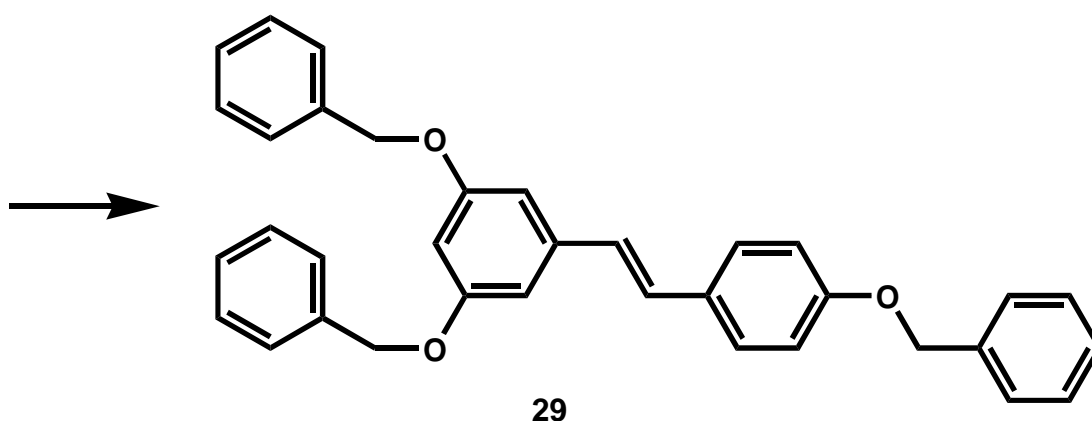
V 8



Die Synthese wurde in Anlehnung an van Nunen et al.^[30] durchgeführt. Hierzu gibt man den Hydroxybenzaldehyd **46** und Kaliumcarbonat in 200 ml Aceton und erhitzt eineinhalb Stunden zum Rückfluss. Anschließend tropft man das Benzylbromid hinzu und erhitzt weitere drei Stunden. Es fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt wird. Anschließend wird dieser aus Methanol umkristallisiert. Die erreichte Ausbeute des benzylgeschützten Aldehyds beträgt 45 %. Der Aldehyd **58** kann mit dem Phosponat **57** in einer Wittig-Horner-Reaktion verknüpft werden:

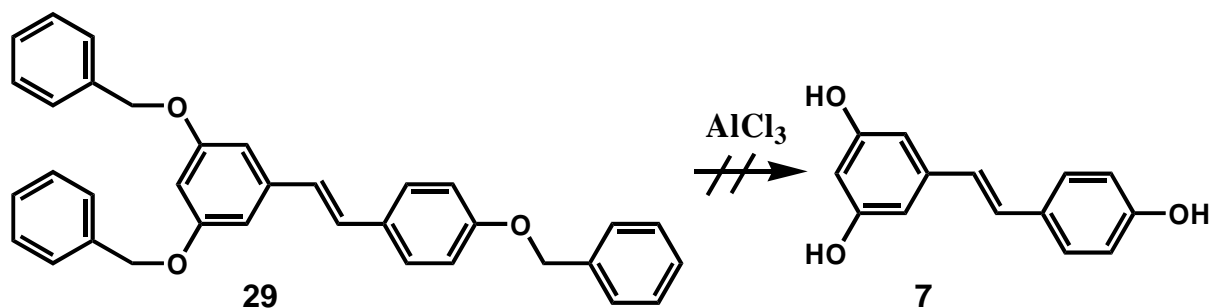


V 9



Natriumhydrid wird in Tetrahydrofuran vorgelegt und das Phosponat **57** bei Raumtemperatur hinzugegossen. Anschließend tropft man den in Tetrahydrofuran gelösten Aldehyd **58** hinzu und rührt über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit Salzsäure neutralisiert, mit Diethylether extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel

entfernt. Anschließend reinigt man das Produkt **29** säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Methylenechlorid als Eluent. Man erhält das Stilben **29** mit einer Ausbeute von 8 %.



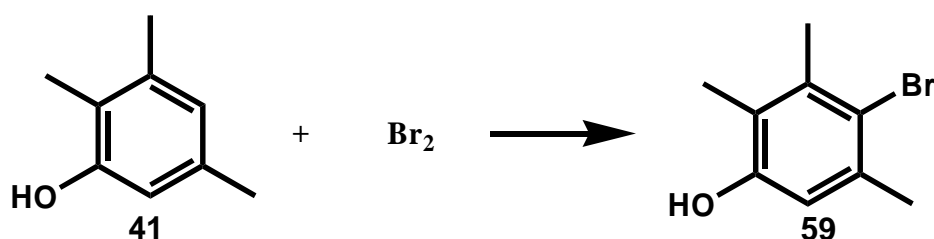
Das Stilben **29** sollte sich in guten Ausbeuten aus Resveratrol **7** durch eine Etherspaltung darstellen lassen. Der Ansatz wurde nicht weiter optimiert, da dem Arbeitskreis das Resveratrol **7** von der BASF AG zur Verfügung gestellt wurde.

3.2 Synthese von Dihydroxyisorenieraten

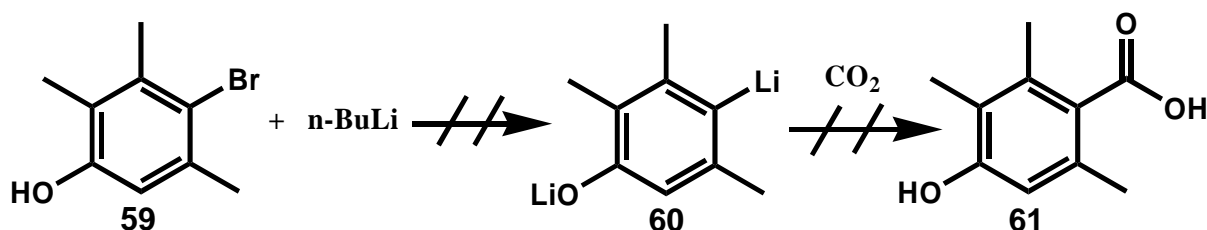
3.2.1 Synthese über metallorganische Reaktionen

Zur Synthese von Dihydroxyisorenieraten **10** wird zunächst die Endgruppe aufgebaut, die dann mit Crocetindialdehyd gekoppelt werden soll. Dazu wird 4-Bromtrimethylphenol **59** durch eine elektrophile Substitution am Aromaten dargestellt.

V 10



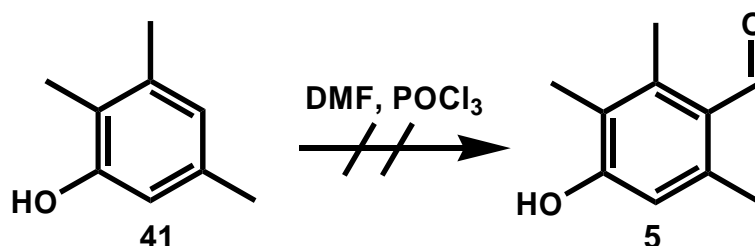
Hierzu legt man Trimethylphenol **41** in Essigsäure vor und tropft Brom hinzu. Man verdünnt mit Wasser und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Das reine Bromid **59** wird mit einer Ausbeute von 36 % erhalten. Die Substitution an 6-Position des Phenols **41** geschieht nicht.



Aus dem Bromid **59** soll die Carbonsäure dargestellt werden. Hierzu setzt man es mit 2 Äquivalenten Butyllithium um und versetzt das entstehende Phenyllithium **60** mit Kohlendioxid. Bei dieser Reaktion konnte die Hydroxybenzoesäure **48** nicht isoliert werden. Der Versuch, sie über eine Grignard-Reaktion mit Magnesium darzustellen, schlug ebenfalls fehl. Dies kann nach Elschenbroich und Salzer^[31] dadurch erklärt werden, dass die Metallbindung des Phenyllithiums ionischen Charakter hat und die negative Ladung stabilisiert werden muss, um die Lithiumkohlenstoffbindung zu bilden. Die negative Ladung des Phenolats wird in den Ring delokalisiert. Dieser wäre somit zweifach negativ geladen, was sehr ungünstig ist. Das Gleichgewicht verschiebt sich deshalb nicht auf die Produktseite. Daraufhin wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

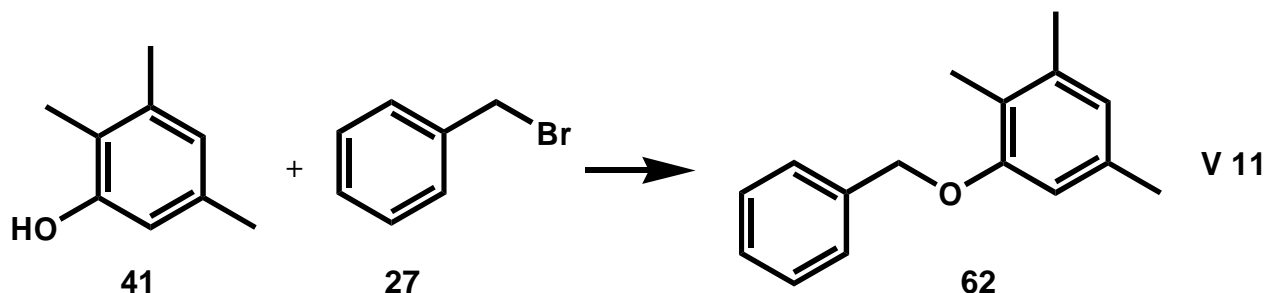
3.2.2 Synthese über eine Vilsmeier-Reaktion und Einführung der Benzylschutzgruppe

Zunächst wurde die direkte Formylierung des Phenols **41** versucht. Hierzu wird das Phenol **41** in Dimethylformamid gelöst, Phosphorylchlorid hinzugegeben und das Gemisch drei Stunden im kochenden Wasserbad erhitzt.



Anschließend hydrolysiert man mit Eiswasser, stellt einen pH-Wert von 6 ein, um den Phosphoraminkomplex zu zerstören, extrahiert mit Diethylether und entfernt nach dem Trocknen das Lösungsmittel. Es sollte das feste Produkt **5** entstehen. Da das Produkt **5** flüssig bleibt und auch im NMR nicht identifiziert werden konnte, wird die Kochzeit und die Zugabe von Phosphorylchlorid und Dimethylformamid in Menge und Reihenfolge geändert, sowie das Lösungsmittel variiert. Die Vilsmeier-Reaktion ist nach Organikum^[25] für elektronenreiche Aromaten wie Phenole und Phenolether durchführbar. Sie erleichtern den elektrophilen Angriff am Aromaten durch einen starken +M-Effekt. Dennoch konnte nach mehreren Versuchen der phenolische Benzaldehyd **5** nicht isoliert werden.

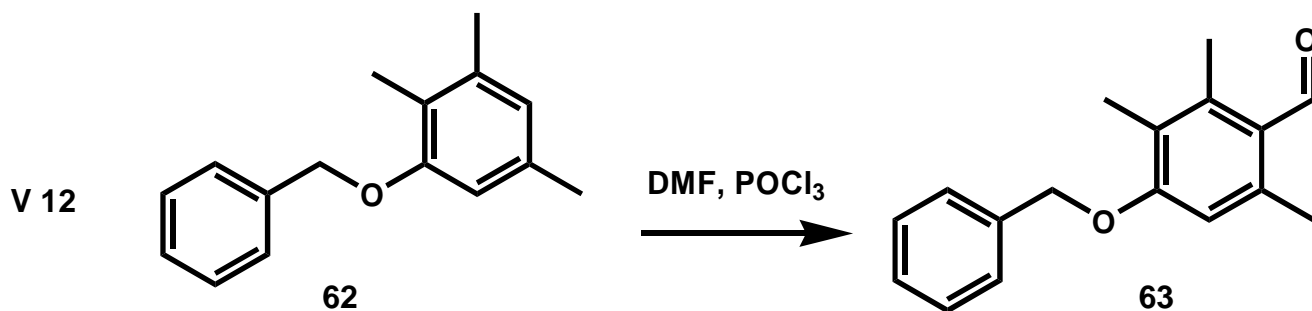
In der Diplomarbeit von Kock^[32], die im Rahmen dieser Arbeit betreut wurde, ist zunächst die Benzylschutzgruppe eingeführt worden, um die Vilsmeier-Reaktion zu ermöglichen.



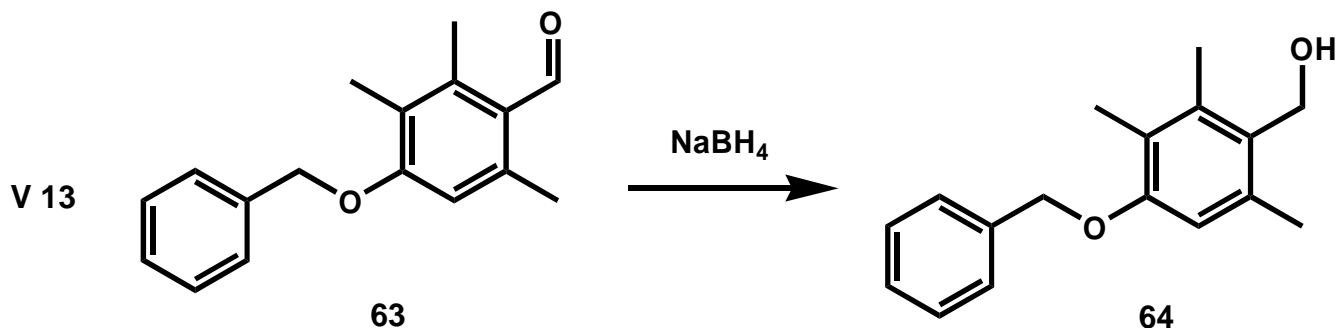
Hierzu löst man das Trimethylphenol **48** in Ethylenglykoldimethylether und gibt festes Kaliumhydroxid hinzu. Dann wird Benzylbromid **27** zugetropft. Nach sechs Stunden entfernt man das Lösungsmittel, extrahiert mit Natronlauge und Diethylether, trocknet

und engt den Ether wieder ein. Nach Zugabe von Ethanol auf die Flüssigkeit fällt über Nacht in der Kälte ein Feststoff aus. Das Produkt **62** wird mit einer Ausbeute von 53 % erhalten.

Anschließend wird eine Vilsmeiersynthese durchgeführt. Hierzu legt man Phosphorylchlorid vor und gibt Dimethylformamid hinzu. Dann wird das geschützte Phenol **62** gelöst in DMF hinzu gegeben.

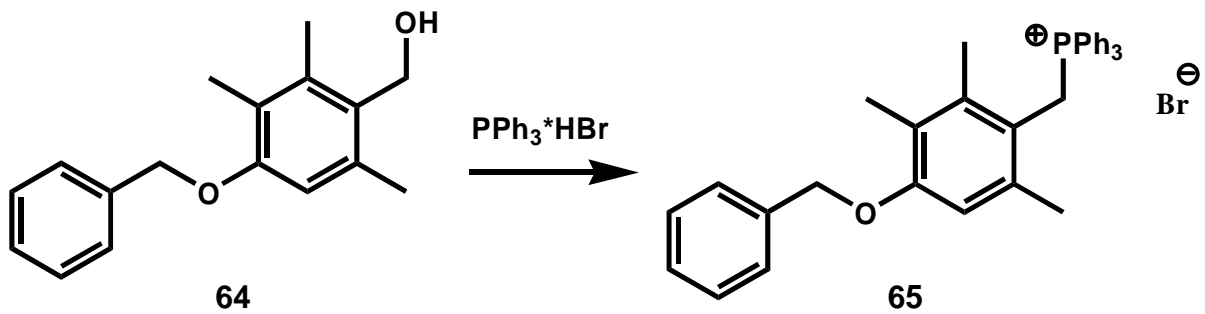


Nach 16-stündigem Erhitzen und der üblichen Aufarbeitung für eine Vilsmeier-Reaktion erhielt Kock^[32] das Produkt **63** mit einer Rohausbeute von 85 %. Der geschützte Benzaldehyd **63** soll dann zum Alkohol reduziert werden.

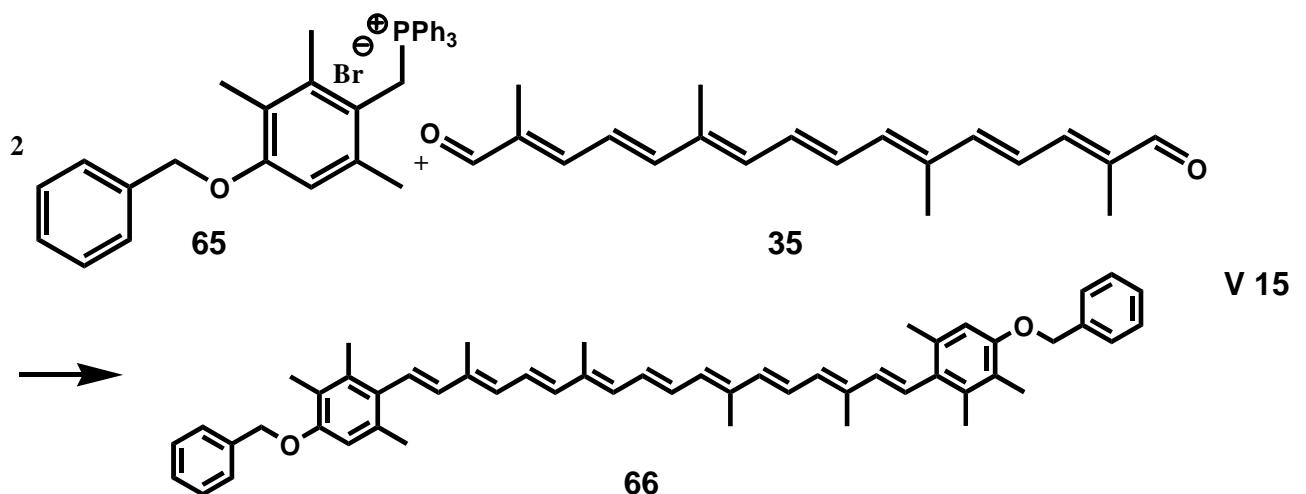


Der Benzaldehyd **63** wird mit Natriumborhydrid zwei Stunden in Ethanol gerührt. Nach der Hydrolyse wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgelöst und mit Petrolether der weiße Feststoff **64** mit einer Ausbeute von 50 % ausgefällt.

Das Produkt **64** wird mit Triphenylphosphinhydrobromid umgesetzt, um das Phosponiumsalz **65** zu erhalten.



Der Benzylalkohol **64** und Triphenylphosponiumbromid werden in absolutem Dichlormethan gelöst und 24 Stunden gerührt. Die Lösung wird in einen Überschuss Diethylether getropft und der entstehende weiße Feststoff abfiltriert. Das Produkt **65** wird mit einer Ausbeute von 97 % erhalten. Aus diesem Phosponiumsalz **65** lässt sich dann mit Crocetininaldehyd **35** durch eine Wittig-Reaktion das Carotinoid **66** darstellen.



Um das Carotinoid **66** zu erhalten, wird das Phosponiumsalz **65** in absolutem Diethylether suspendiert und Butyllithium zugetropft. Es wird soviel Crocetininaldehyd **35** hinzu gegeben, dass die Stoffmenge einem Drittel des Phosponiumsalzes **65** entspricht, vier Stunden zum Rückfluss erhitzt und mit Methanol hydrolysiert. Das Carotinoid **66** fällt über Nacht aus. Es wird abgesaugt und zur Aufreinigung und Isomerisierung noch vier Stunden in Ethanol zum Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Lösung saugt man erneut ab und trocknet den Feststoff. Die Struktur ist mit Hilfe der Massenspektrometrie sowie NMR- und UV-Spektroskopie bestätigt^[32].

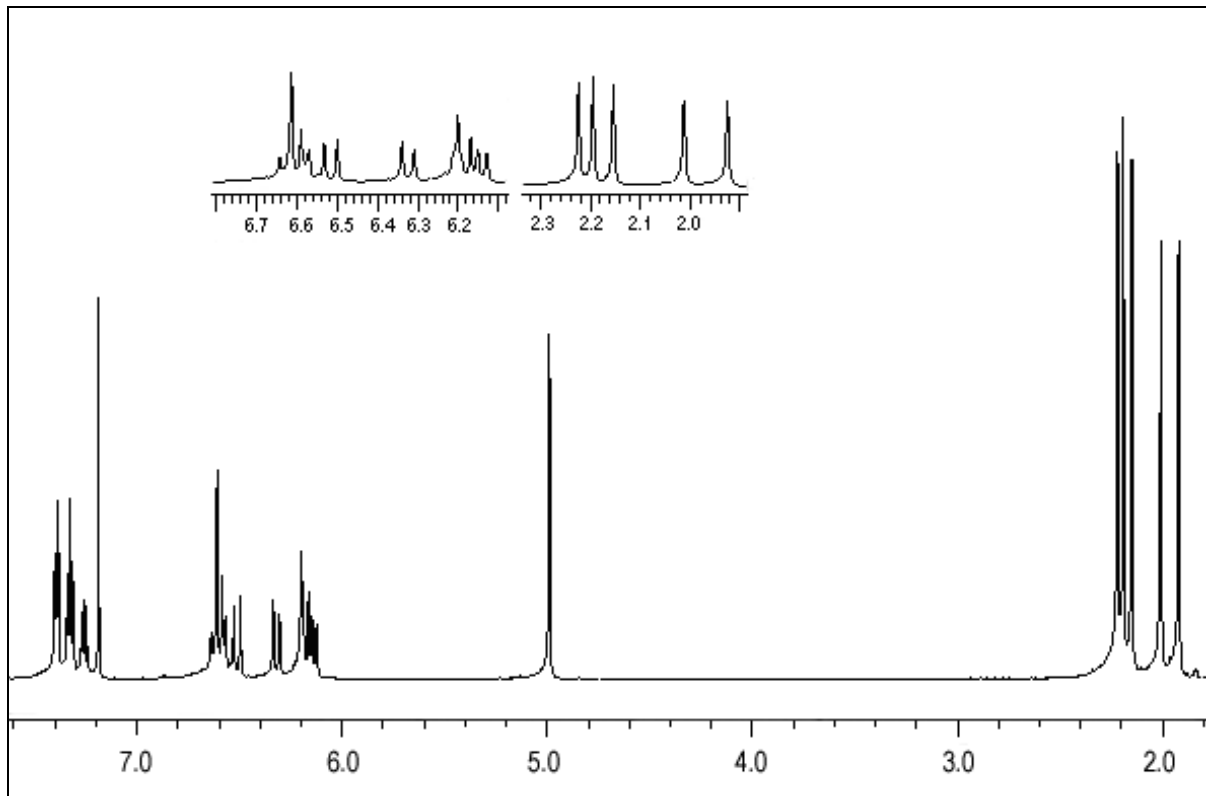


Abbildung 3-1: ¹H-NMR 500 MHz von Dibenzoyloxyisorenieraten 66 in CDCl₃

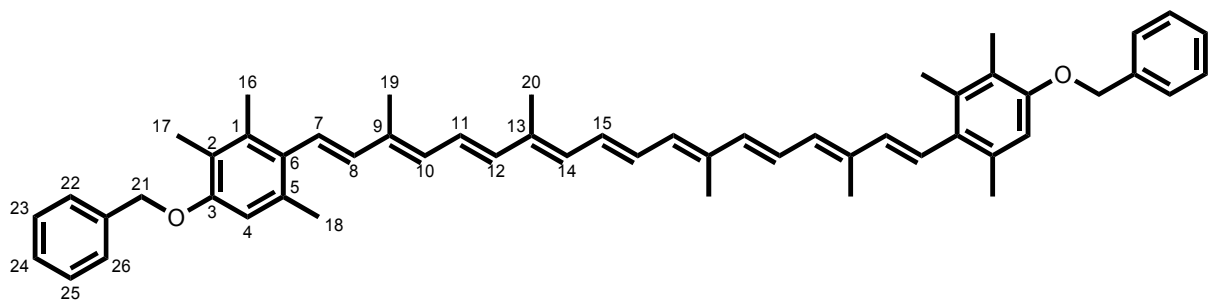


Tabelle 3-1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3) von 66

δ/ppm	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
7.45 - 7.48	m	4	22, 26, 22', 26'
7.38 - 7.42	m	4	23, 25, 23', 25'
7.31 - 7.35	m	2	24, 24'
6.64 - 6.71	m	6	4, 4', 11, 11', 15, 15'
6.58	d, $^3J = 16.3 \text{ Hz}$	2	8, 8'
6.39	d, $^3J = 14.9 \text{ Hz}$	2	12, 12'
6.32 - 6.28	m	2	14, 14'
6.25	d, $^3J = 16.2 \text{ Hz}$	2	7, 7'
6.21	d, $^3J = 11.4 \text{ Hz}$	2	10, 10'
5.06	s	4	21, 21'
2.29	s	6	18, 18'
2.26	s	6	16, 16'
2.22	s	6	17, 17'
2.08	s	6	20, 20'
1.99	s	6	19, 19'

Im Massenspektrum sind neben dem $[\text{M}]^+$ -Peak, die charakteristischen Peaks von Carotinoiden zu sehen. Es zeigen sich verschiedene Eliminierungsreaktionen innerhalb der Polyenkette. Dafür sind hauptsächlich drei Mechanismen in der Literatur beschrieben^[33]. Diese ergeben drei Fragmente mit $[\text{M}-92]^+$, $[\text{M}-106]^+$ und $[\text{M}-158]^+$ als die daraus resultierenden Peaks. Dabei wurde empirisch festgestellt, dass man aus dem Intensitätsverhältnis der ersten beiden Peaks auf die Anzahl der konjugierten Doppelbindungen in der acyclischen Polyenkette schließen kann.

$$R = \frac{I_{M-92}}{I_{M-106}}$$

Bei neun Doppelbindungen ergeben sich Werte für R von 12.9 bis 1.59. Für 3-Hydroxyisorenieraten **9** wurde $R = 3.5$, für 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** $R = 1.8$ gefunden^[13]. Bei Kock^[32] lag der R-Wert für das Carotinoid **66** bei 1.75 und somit ebenfalls bei neun Doppelbindungen.

Der intensivste Peak liegt nicht wie für **9** und **10** gefunden bei $m/e = 149$, sondern bei einem Verhältnis Masse zu Ladung von 91. Diese Masse entspricht Toluol und entsteht durch die leichte Abspaltung der Schutzgruppe.

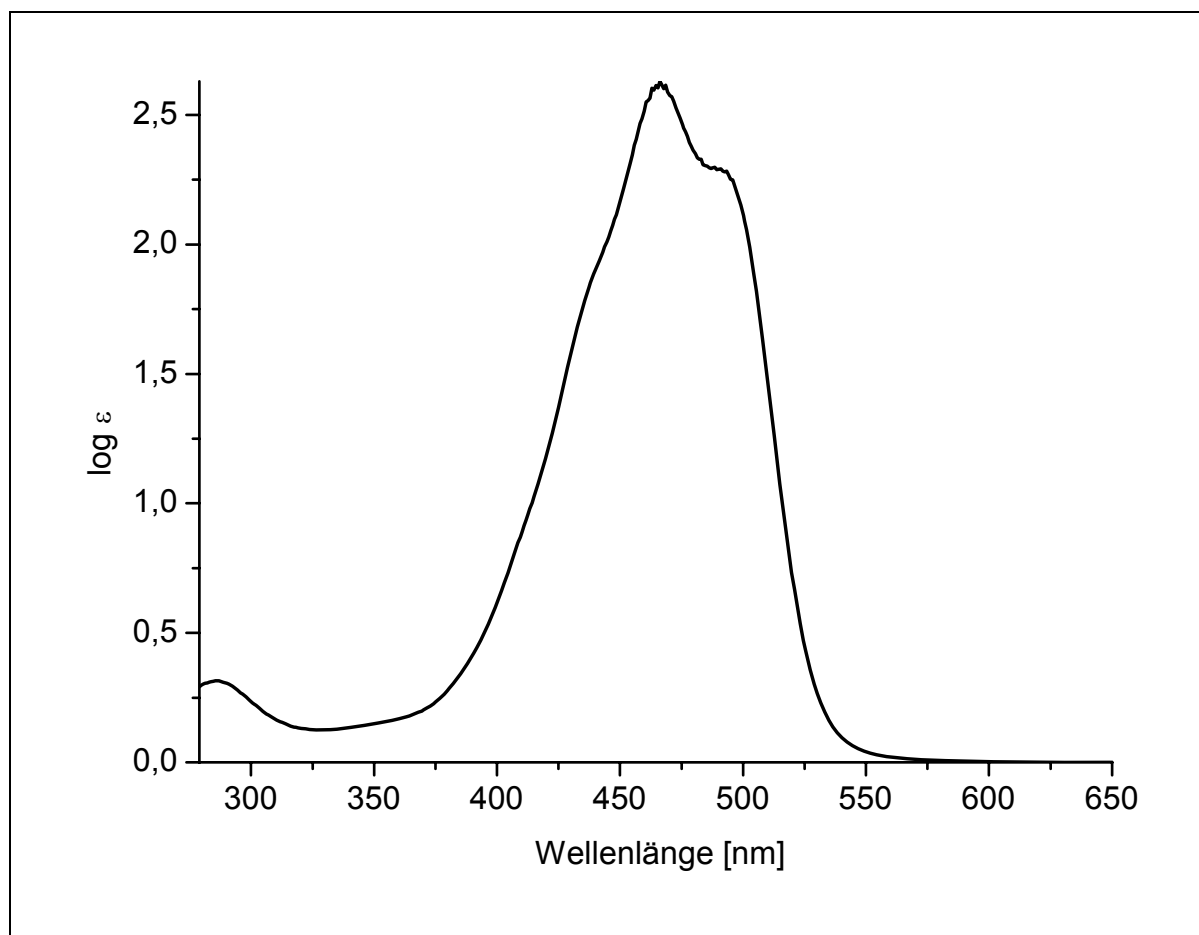


Abbildung 3-2: UV/VIS-Spektrum (Chloroform) von **66**

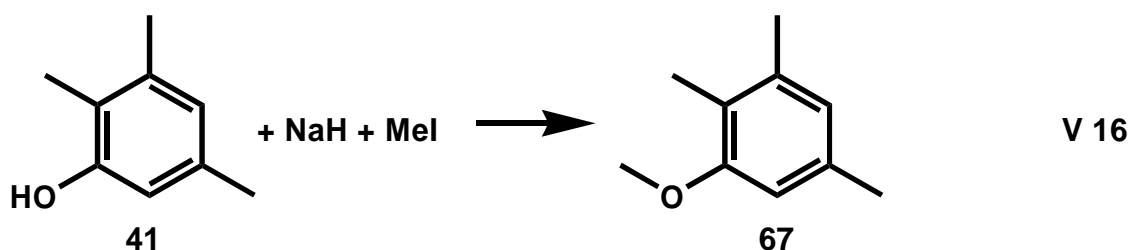
Die UV/Vis-spektroskopische Untersuchung des Benzylcarotinoids **66** ergab einen Extinktionskoeffizienten ϵ_{\max} von $1.22 \cdot 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ bei 466 nm. Bei Isorenieraten **11** wurde $\epsilon_{\max} = 1.23 \cdot 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ^[34] und bei 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** ca. $\epsilon_{\max} = 1.18 \cdot 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ^[35] gefunden. Der obige Wert liegt somit im erwarteten Bereich. Im Spektrum ist kein cis-Peak zu sehen,

welcher bei ca. 340 - 350 nm auftreten würde, was eine *all-trans*-Konfiguration bestätigt.

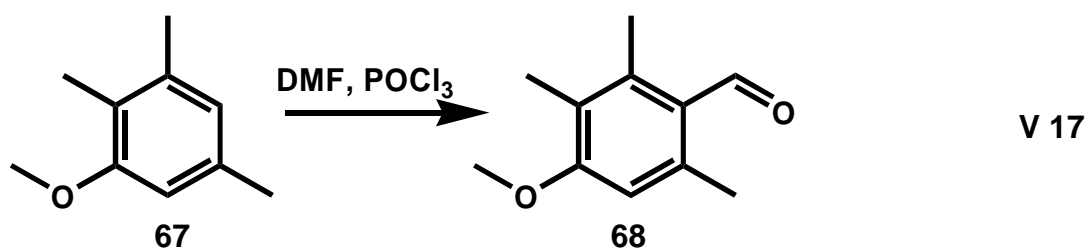
Die Benzyletherschutzgruppe ist nicht mehr abzuspalten, ohne das Polyensystem zu zerstören.

3.2.3 Die Methyl-Schutzgruppe in der Dihydroxyisorenieratensynthese

Die Ausbeute für die Synthese über den Benzylether ist nicht hoch und die Schutzgruppe lässt sich vom Carotinoid nicht wieder abspalten. Deshalb wird nach Alternativen gesucht. Hierzu bietet sich die Methylschutzgruppe an. Sie kann mit Bortribromid in guten Ausbeuten wieder abgespalten werden. Die Methylgruppe wird mit Hilfe der Williamson'schen Ethersynthese eingeführt.

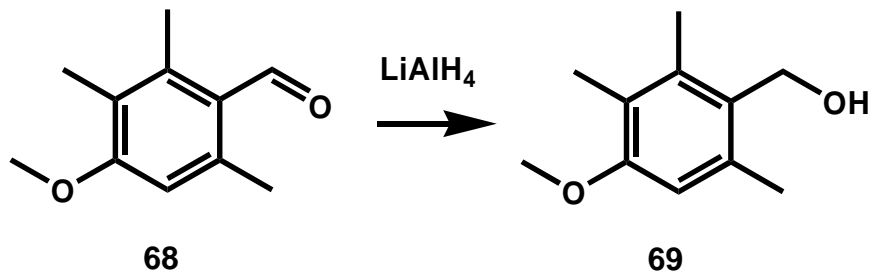


Bei dieser Syntheseroute wird Trimethylphenol **41**, wie bei Fujino et al.^[36] beschrieben, mit 60%igem Natriumhydrid in absolutem Dimethylsulfoxid deprotoniert. Nach dem Zutropfen von Methyljodid wird 12 Stunden gerührt, hydrolysiert und das Produkt fraktioniert destilliert. Das Methoxyphenol **67** wird mit einer Ausbeute von 95 % erhalten.



Die entstandene Flüssigkeit **67** wird in einer Vilsmeierformylierung nach Bestmann et al.^[37] mit Dimethylformamid und Phosphorylchlorid umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei 95 °C, anschließender Hydrolyse in Eiswasser, Einstellen des pH-Wertes auf 6 und Auswaschen mit Ethylacetat erhält man den formylierten Phenolether **68** mit einer Ausbeute von 69 %.

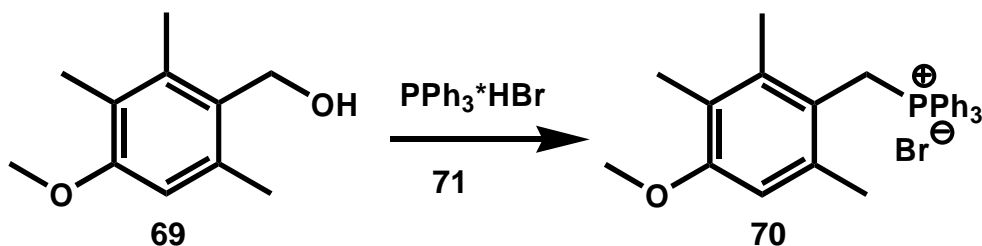
V 18



Der Methoxybenzaldehyd **68** kann nach Bestmann et al.^[37] durch Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran reduziert werden. Hierzu wird dieser in Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Lithiumaluminiumhydrid-Suspension mit gleichem Lösungsmittel hinzugegeben. Es wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und der Hydroxidniederschlag anschließend mit Wasser und 10%iger Schwefelsäure aufgelöst. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert und nach dem Einengen des Lösungsmittels wird der Benzylalkohol **69** als weißes Pulver mit 94 % Ausbeute erhalten.

Um aus dem Alkohol das Phosphoniumsalz darzustellen, wird nach Bestmann et al.^[37] zunächst mit wässriger Bromwasserstoffsäure das Bromid hergestellt und später mit Triphenylphosphin das Phosphoniumsalz. Die Reaktion dauert mehrere Tage. Die Reaktion ist jedoch auch einfacher mit Triphenylphosphoniumhydrobromid durchführbar.

V 19



Man rührt den Alkohol **69** und Triphenylphosphoniumhydrobromid **71** in absolutem Methylenechlorid 24 h. Anschließend tropft man die Lösung in einen Überschuss Diethylether und fällt so das Phosphoniumsalz **70** aus. Man erhält das Phosphoniumsalz **70** mit einer Ausbeute von 90 %.

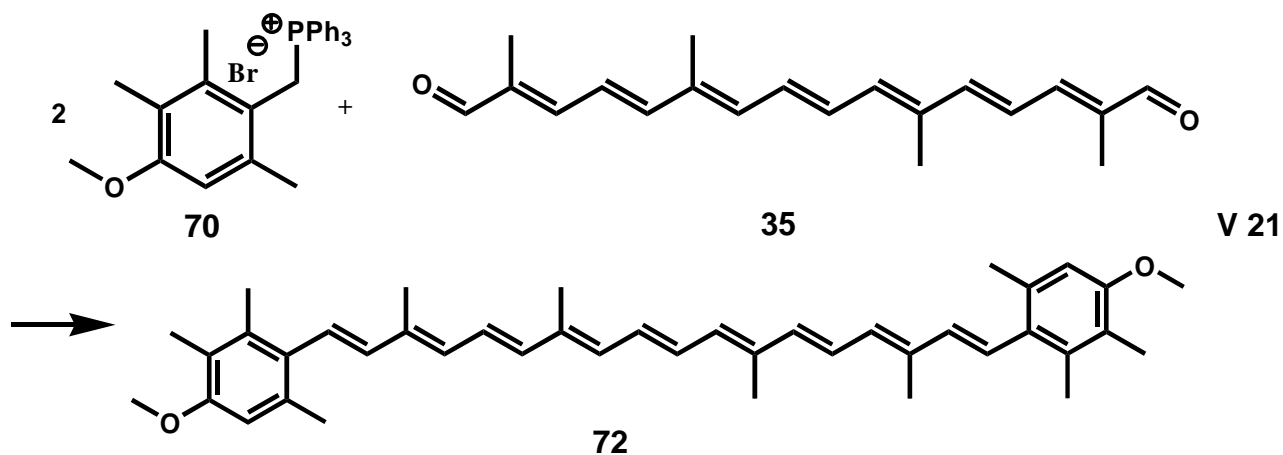
Das notwendige Triphenylphosphoniumhydrobromid **71** kann nach Hercouet et al.^[38] aus Triphenylphosphin und Bromwasserstoffsäure dargestellt werden.

Das Triphenylphosphin wird in 48%iger Bromwasserstoffsäure suspendiert und fünf Minuten auf 70 °C erhitzt. Es wird mit Chloroform extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält das Hydrobromid **71** mit einer Ausbeute von 77 %.

Das Phosphoniumsalz **70** soll mit C₂₀-Dial **35** durch eine Wittig-Reaktion zum Carotinoid **72** gekoppelt werden. Hierbei verhindert die Methoxygruppe eine

V 20

Oxidation des Carotinoids zur chinoiden Form und sie erschwert die Deprotonierung des Phenols am Phosphoniumsalz **70**.



Das Phosphoniumsalz **70** wird in absolutem Diethylether vorgelegt und mit Butyllithium deprotoniert. Es wird Crocetininaldehyd **35** in absolutem Diethylether hinzuge tropft und drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird gegen Ethanol ausgetauscht und weitere drei Stunden zum Rückfluss erhitzt, um das *all-trans*-Isomer zu erhalten. Das Carotinoid **72** fällt über Nacht im Kühlschrank aus. Da das Carotinoid **72** im *all-trans* Zustand schwer löslich ist, ist eine spektroskopische Untersuchung schwierig. Es konnte daher nur ein Massenspektrum und ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen werden.

Im Massenspektrum ist der M^+ -Peak mit entsprechender Isotopenverteilung zu finden: $\text{M}^+ = 590.2$, 100 %, $\text{M}^+ + 1 = 591.2$, 33 %, $\text{M}^+ + 2 = 592.2$, 8,8 %. Die Peaks der üblichen Abspaltungen in der Polyenkette sind $[\text{M}-92]^+$ mit 15.2 % und $[\text{M}-106]^+$ mit 8.4 %. Das Massenverhältnis R der beiden Peaks beträgt wieder 1.8. Dies ist der gleiche Wert wie bei 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** und dem Benzyletherderivat **66**. Die hier gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Breithaupt et al.^[39] überein. Hier wurde das Dimethoxyisorenieraten **72** durch eine McMurry Kupplung dargestellt.

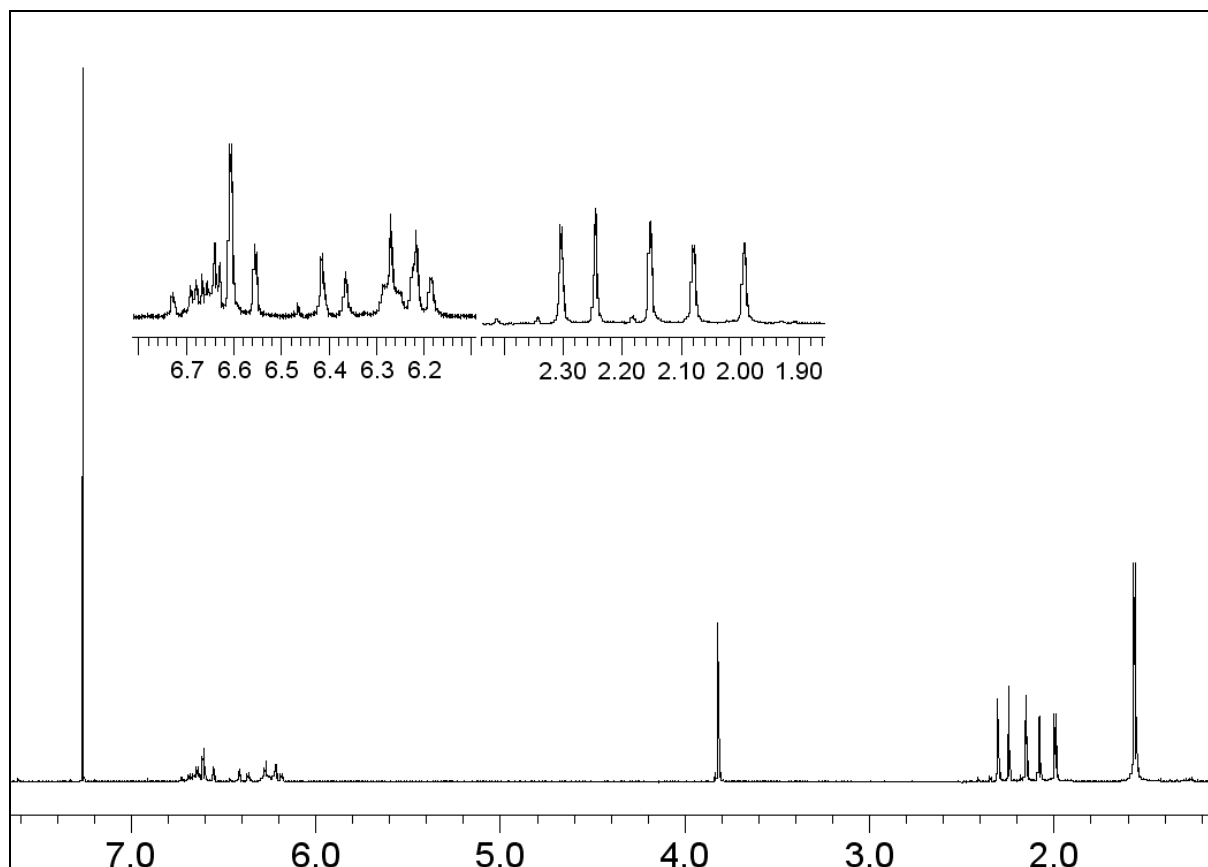


Abbildung 3-3: $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz von Dimethoxyisorenieraten 72 in Chloroform

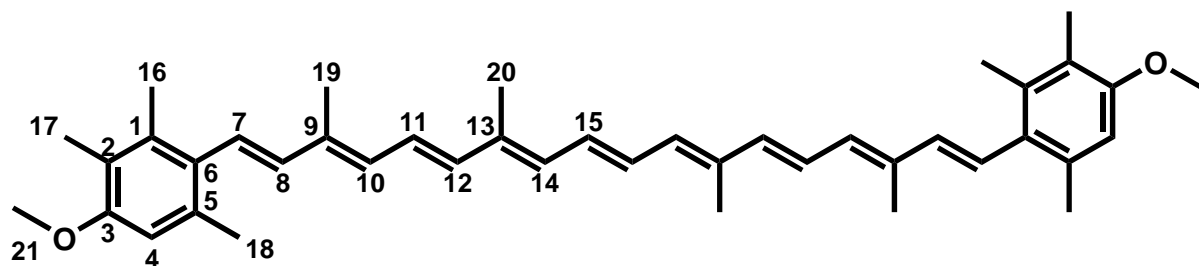


Tabelle 3-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 300 MHz in Chloroform von **72**

δ / ppm	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
6.74-6.62	m	4	11, 11', 15, 15'
6.61	s	2	4, 4'
6.58	d, $^3J = 15.4$ Hz	2	8, 8'
6.39	d, $^3J = 15.0$ Hz	2	12, 12'
6.29-6.17	m	6	14, 14', 10, 10', 7, 7'
3.82	s	2	21, 21'
2.30	s	6	18, 18'
2.30	s	6	18, 18'
2.25	s	6	16, 16'
2.15	s	6	17, 17'
2.08	s	6	19, 19'
1.99	s	6	20, 20'

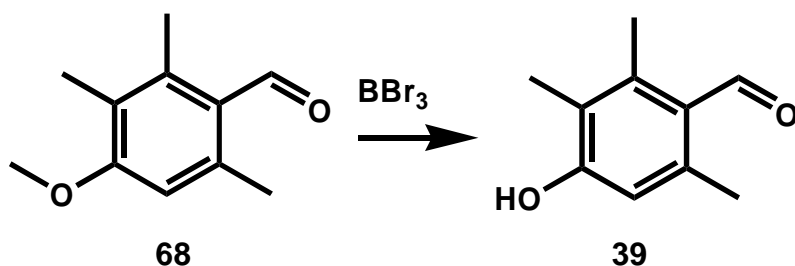
Um die Methoxy-Gruppe wieder abzuspalten, wird das Carotinoid **66** mit Bortribromid versetzt. Hierbei erhält man kein Produkt, da das Bortribromid die Polyenkette zerstört. Die Methoxygruppe muss deshalb vorher abgespalten und ersetzt werden.

3.2.4 Synthese über die Dihydropyranschutzgruppe

Bei Arcamone et al.^[40] wurde die Totalsynthese von Dihydroxyisorenieraten **10** zum ersten mal veröffentlicht. Hier wurde das Dihydropyran zum Schützen des Phenols verwendet, das auch hier eingesetzt wurde.

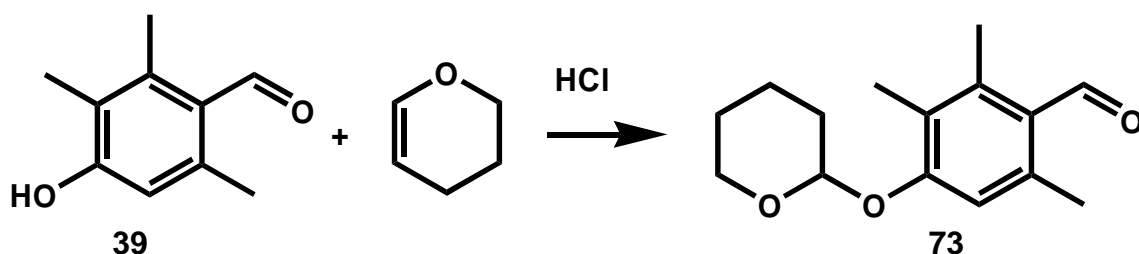
Bei der Vilsmeier-Reaktion wurden die besten Ausbeuten mit der Methoxyschutzgruppe erreicht. Diese Synthese wird daher weiterhin so durchgeführt und anschließend der Ether mit Bortribromid gespalten:

V 22



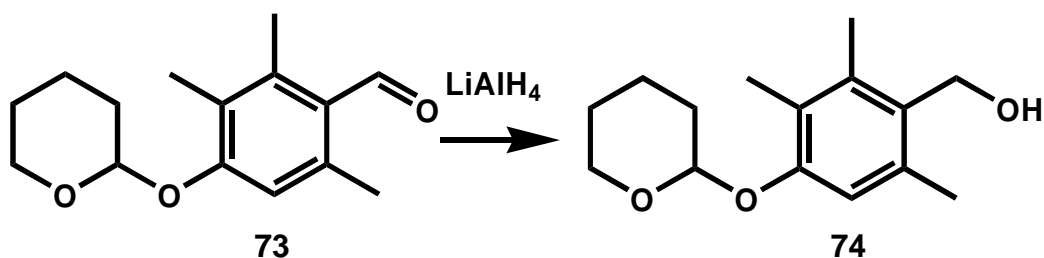
Hierzu legt man den 4-Methoxybenzaldehyd **68** in Methylenchlorid vor und tropft bei 0°C Bortribromid im doppelten Überschuss zu. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur hydrolysiert man mit Wasser und filtriert den entstandenen Feststoff **39** ab. Die Ausbeuten liegen je nach Qualität des verwendeten Bortribromids zwischen 50 und 80 %. Um eventuelle Schwierigkeiten bei der Wittig-Reaktion zu umgehen, führen Arcamone et al.^[40] die Hydropyranschutzgruppe ein.

V 23



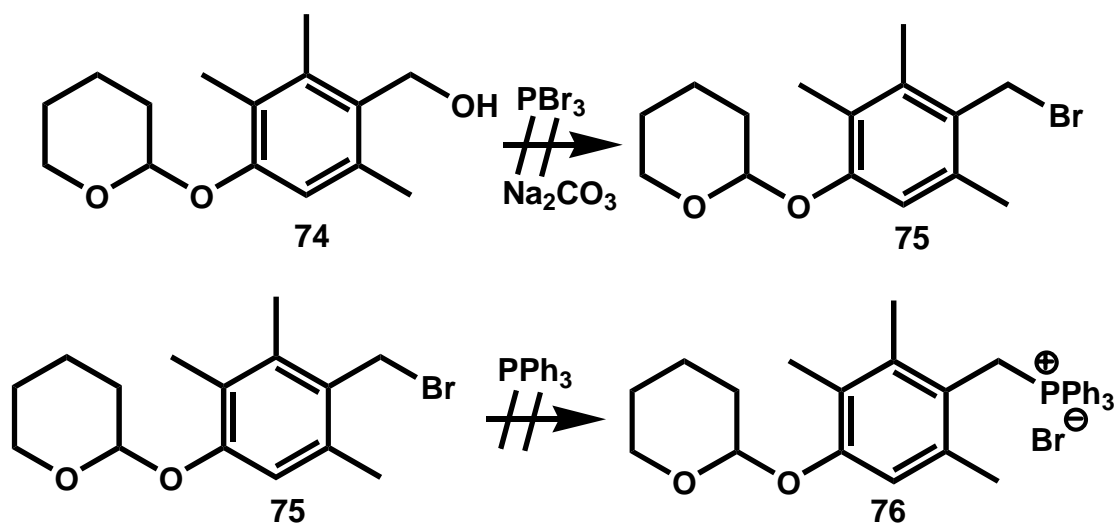
Dies gelingt, indem man den Benzaldehyd **39** mit Dihydropyran in Chloroform löst und mit einigen Tropfen Salzsäure als Katalysator versetzt. Es wird über Nacht gerührt und mit 5%iger Natriumcarbonatlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, das Chloroform abdestilliert und das Produkt mit 94 % Ausbeute erhalten. Der geschützte Aldehyd **73** wird zur Hydroxygruppe reduziert.

V 24



Dazu wird der Benzaldehyd **73** in absolutem Diethylether gelöst und zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether getropft. Nach sechsstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Verwendet man zu viel Ammoniumchlorid, wird die Lösung zu sauer und man spaltet die Pyranschutzgruppe wieder ab. Der entstehende Lithium- und Aluminiumhydroxyd-Niederschlag wird abgesaugt und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Magnesiumsulfat ist zu sauer und führt ebenfalls zur

Abspaltung der Pyrangruppe. Der Diethylether wird im Vakuum entfernt und der entstehende Feststoff aus Hexan umkristallisiert. Man erhält den Benzylalkohol **74** mit einer Ausbeute von 83 %, der im nächsten Schritt zum Phosponiumsalz umgesetzt werden soll.



Es gibt mehrere Möglichkeiten aus dem Benzylalkohol **74** das Phosponiumsalz **76** darzustellen. Die Standardmethode ist die Herstellung des Bromids **75** durch eine nucleophile Substitution mit Phosphortribromid und anschließendem Rühren mit Triphenylphosphin zum Phosponiumsalz. Diese Methode wird bei Arcamone et al.^[40] angewandt. Dort wird sie aber nur im Text ohne genaue Versuchsbeschreibung erwähnt. Sie schreiben, dass die Bromierung und die Bildung des Phosponiumsalzes nach Standardmethoden durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, die Bedingungen für diese Synthese zu bestimmen.

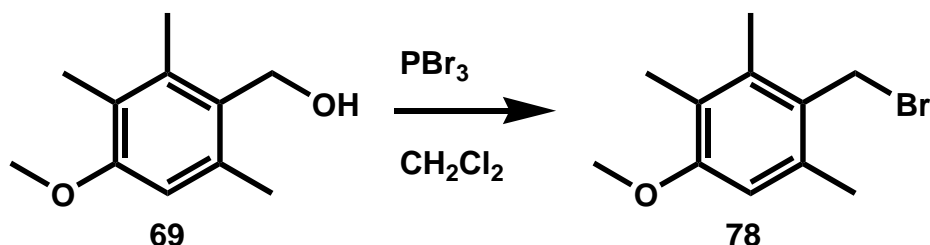
Um den Benzylalkohol **74** in das Bromid zu überführen, wird dieser in absolutem Methylenchlorid gelöst, wenig Natriumcarbonat oder Pyridin zugegeben und Phosphortribromid hinzugegeben. Dabei wurde die Menge an Natriumcarbonat oder Pyridin, Reaktionszeit und Temperatur variiert. Bei allen Versuchen konnte kein Produkt **75** isoliert werden. Daraufhin wurde versucht die Reaktion mit Triphenylphosphoniumhydrobromid durchzuführen. Doch auch hier konnte das Phosponiumsalz **76** nicht isoliert werden, sondern nur ein Derivat ohne Pyranschutzgruppe **77**.

Daraufhin wurde versucht das Phosponiumsalz **77** wieder zu schützen. Es konnte kein entsprechendes Produkt **77** isoliert werden.

Da das Phosponiumsalz **77** auf diesem Weg nicht zu synthetisieren war, wurde der Weg über ein Phosponat gewählt. Bei Phosponaten kann man mit der

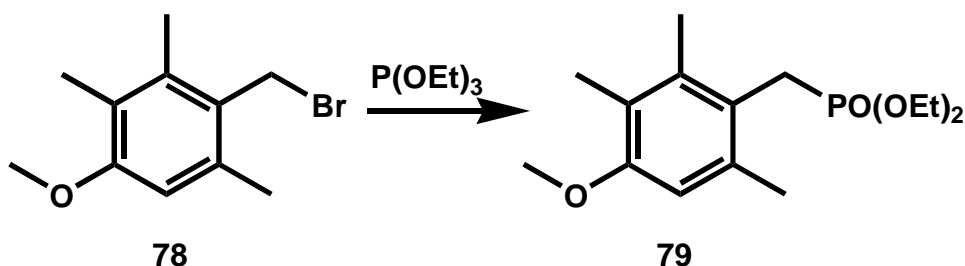
Methoxyschutzgruppe arbeiten, weil sich diese mit Bortribromid wieder abspalten lässt, ohne dass der Phosphorsäureester angegriffen wird. Zunächst stellt man das methoxygeschützte Bromphenol her:

V 25



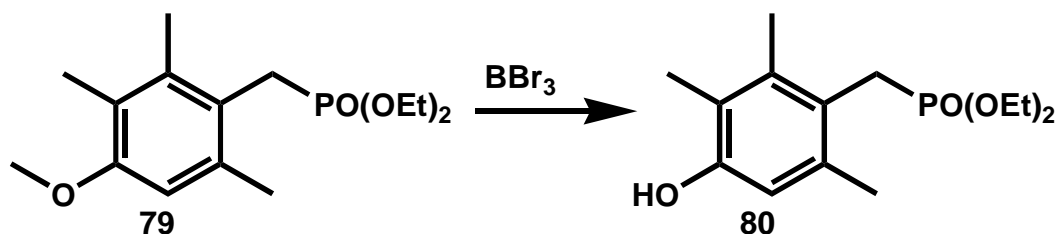
Der Methoxybenzylalkohol **69** wird in Methylenchlorid gelöst und man gibt Phosphortribromid unter Kühlen hinzu. Nach 18 Stunden wird mit Wasser hydrolysiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und das Bromid **78** als Rohprodukt mit einer Ausbeute von 93 % erhalten.

V 26



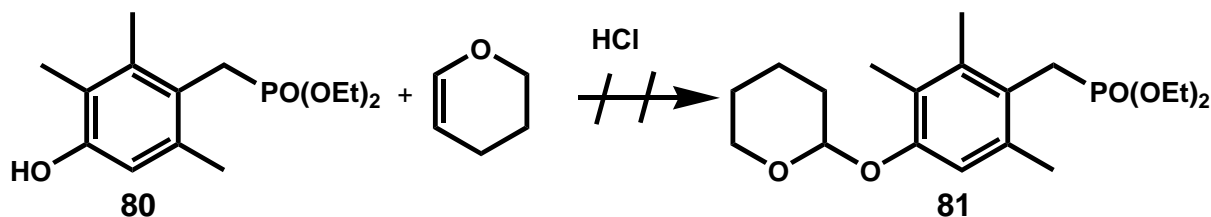
Das Bromid **78** wird mit Triethylphosphit zusammengegeben, auf $140\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und das entstehende Ethylbromid dabei abdestilliert. Entsteht kein Ethylbromid mehr, kann das Phosphonat **79** durch fraktionierende Destillation im Vakuum mit einer Ausbeute von 89 % erhalten werden. Am Phosphonat **79** kann eine Spaltung des Methylethers durchgeführt werden:

V 27



Das 4-Methoxybenzylphosphonat **79** wird in absolutem Methylenchlorid gelöst und Bortribromid unter Eiskühlung hinzugeben. Nach 24 Stunden wird mit Wasser hydrolysiert. Man extrahiert mit Ethylacetat und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels das entschützte Phosphonat **80** mit einer Ausbeute von 26 %.

Schützt man die freie phenolische Gruppe mit Dihydropyran, so würde man einen guten Baustein für die Wittig-Horner-Reaktion erhalten:



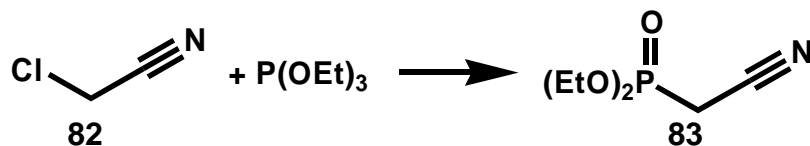
Das Phosphonat **80** wird zusammen mit Dihydropyran vorgelegt und mit einigen Tropfen Salzsäure über Nacht gerührt. Es wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält einen Feststoff, der nicht als Produkt **81** identifiziert werden konnte. Dieser Syntheseweg wurde nicht weiter verfolgt.

Eine direkte Umsetzung des Phosphonats **80** wurde ebenfalls versucht. Es konnte aber bei der Wittig-Horner-Reaktion mit Crocetinaldehyd **35** und Natriumhydrid als Base kein Carotinoid **10** isoliert werden.

3.2.5 Synthese über Einzelbausteine

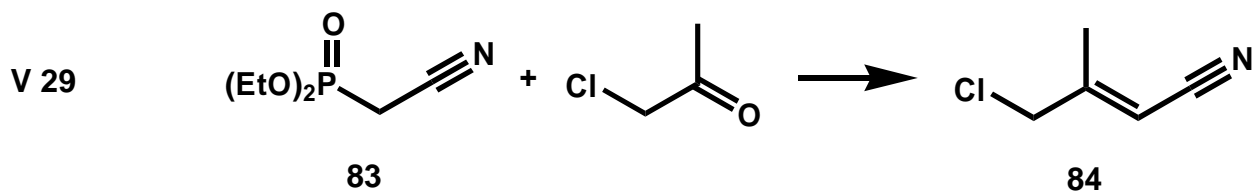
Eine weitere Möglichkeit Carotinoide darzustellen, ist der Aufbau des Gerüsts über C₅-Phosphonatbausteine.

Der geschützte Phenolaldehyd **73** wird mit dem C₅-Phosphonatbaustein **85** umgesetzt. Diesen erhält man in einer dreistufigen Synthese, die in meiner Diplomarbeit^[41] ausgearbeitet wurde. Zunächst wird eine Arbuzow-Reaktion mit Chloracetonitril und Triethylphosphit durchgeführt.

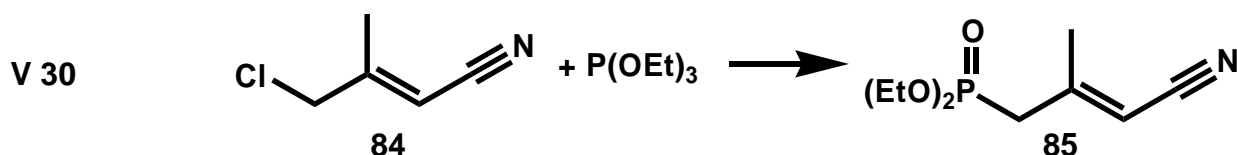


V 28

Chloracetonitril **82** wird mit Triethylphosphit versetzt und acht Stunden unter Schutzgasatmosphäre auf 140 °C erhitzt. Das entstehende Ethylchlorid lässt man dabei ausgasen. Nach einer fraktionierten Destillation im Vakuum erhält man das Phosphonat **83** mit einer Ausbeute von 94 %. In einer Wittig-Horner-Reaktion wird das Phosphonat **83** mit Chloraceton zu Chlorcrotonnitril **84** umgesetzt.

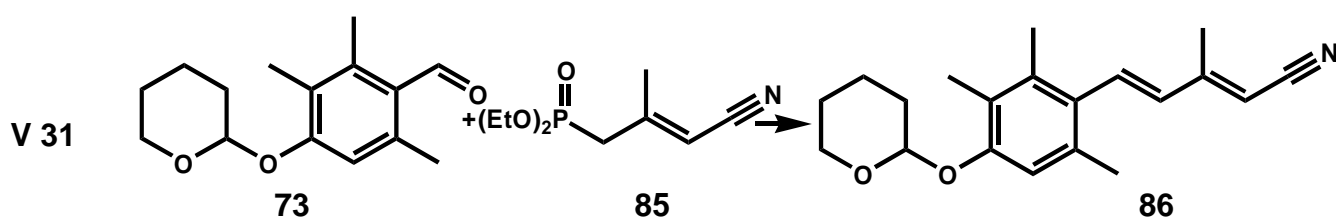


Zu einer Suspension aus 60%igem Natriumhydrid in absolutem Diethylether tropft man das in Diethylether verdünnte Phosphonat **83** zu. Nach einer Stunde unter Rückfluss wird Chloracetone verdünnt mit Diethylether zugetropft und weitere drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Hydrolyse mit Wasser, Trennung der Phasen, Extraktion mit Methylenechlorid, Trocknen, Entfernen des Lösungsmittels und fraktionierender Destillation erhält man das Chlorcrotonnitril **84** mit einer Ausbeute von 51 %. Es wird in einer weiteren Arbuzow-Reaktion zum Phosphonat **85** umgesetzt.

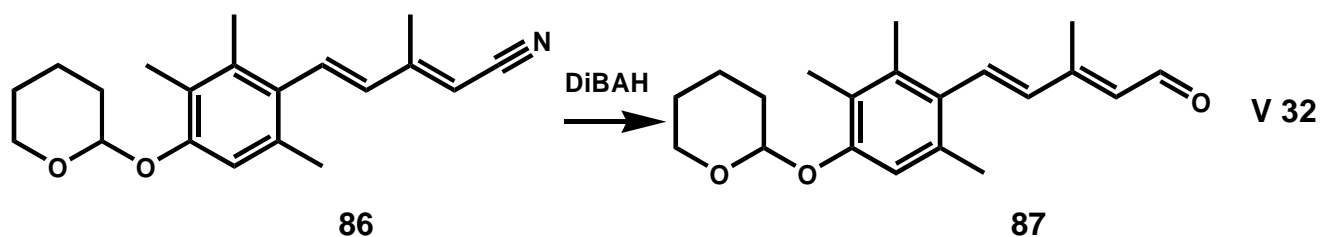


Das Chlorcrotonnitril **84** wird unter Schutzgasatmosphäre mit Triethylphosphit versetzt und zwei Stunden auf 200 °C erhitzt. Man erhält das Phosphonat **85** nach einer fraktionierten Destillation im Vakuum mit einer Ausbeute von 87 %.

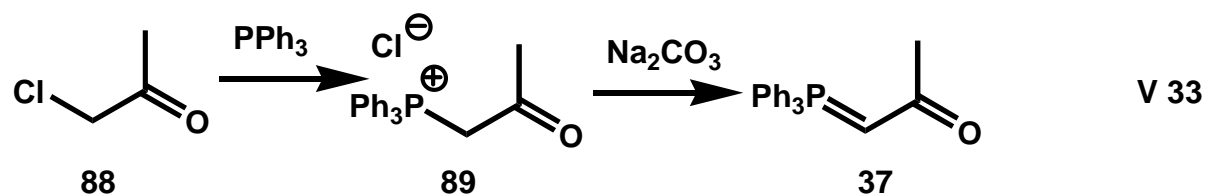
Der C₅-Phosphonatbaustein kann mit dem Benzaldehyd **73** in einer Wittig-Horner-Reaktion umgesetzt werden.



Bei der Reaktion suspendiert man 60%iges Natriumhydrid in Tetrahydrofuran. Zu dieser Lösung wird in Tetrahydrofuran gelöstes Phosphonat **85** zugetropft und zwei Stunden gerührt. Dann wird der Aldehyd **73** zugetropft und über Nacht weiter gerührt. Am nächsten Tag wird mit gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Durch säulenchromatographisches Aufreinigen an Kieselgel 60 mit Methylenechlorid als Eluent erhält man das Produkt **86** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 89 %. Das Nitril **86** kann mit einem geeigneten Reduktionsmittel zum Aldehyd **87** reduziert werden.

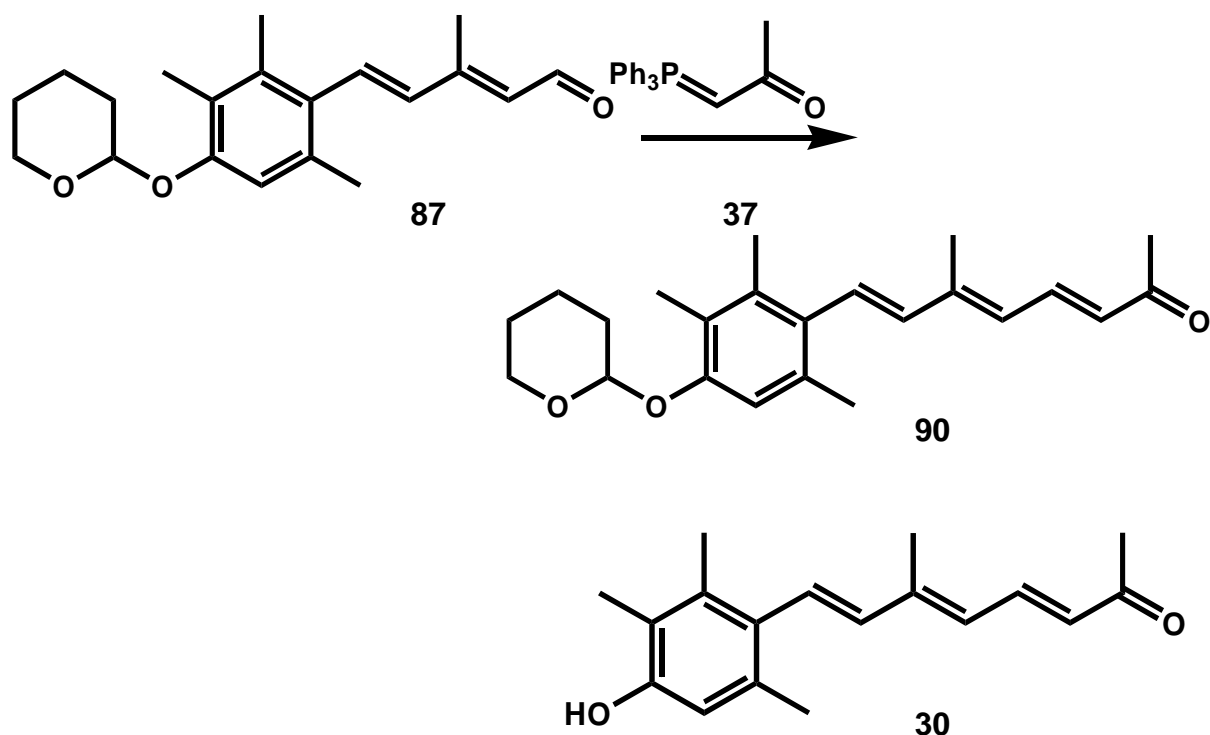


Das Nitril **86** wird auf $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Methylenchlorid zugetropft und eine Stunde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird mit einer Mischung von Wasser, Kieselgel 60 und Diethylether hydrolysiert. Diese Mischung ist eine schonende Methode der Hydrolyse. Bei Verwendung von reinem Wasser würde die Lösung zu warm und es entstünden dadurch zu viele Nebenprodukte. Die Suspension wird auf eine Filtersäule mit Kieselgel 60 gegeben und mit Methylenchlorid als mobile Phase der Aldehyd **87** als gelbes Öl ausgewaschen. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels den Aldehyd **87** mit einer Ausbeute von 75 %. Dieser kann mit Acetylidentriphenylphosphoran **37** um drei Kohlenstoffatome verlängert werden.^[42] Das Acetylidentriphenylphosphoran **37** erhält man aus Triphenylphosphin und Chloraceton:

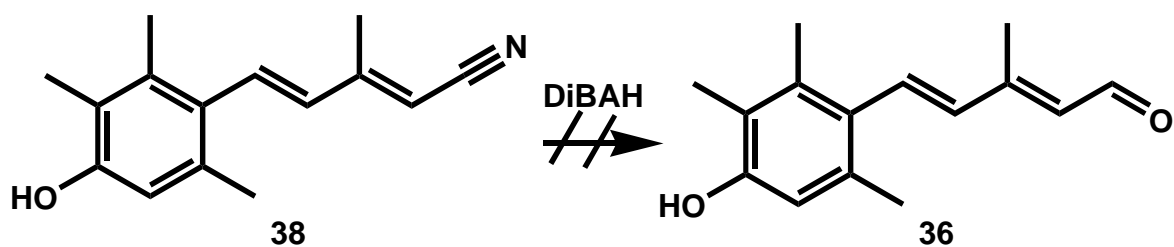


Man löst Chloraceton **88** in Chloroform und gibt Triphenylphosphin hinzu. Es wird sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt und die kalte Lösung zum Ausfällen des Phosphoniumsalzes in viel Diethylether gegeben. Das ausgefällte Phosphoniumsalz **89** wird luftgetrocknet und am nächsten Tag in Wasser suspendiert. Es wird 10%ige-Natriumcarbonatlösung zum Deprotonieren des Phosphoniumsalzes hinzu gegeben, acht Stunden gerührt, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Man erhält das Phosphorylid **37** mit einer Ausbeute von 83 %. Dieses Ylid **37** kann mit dem verlängerten Aldehyd **87** umgesetzt werden:

V 34



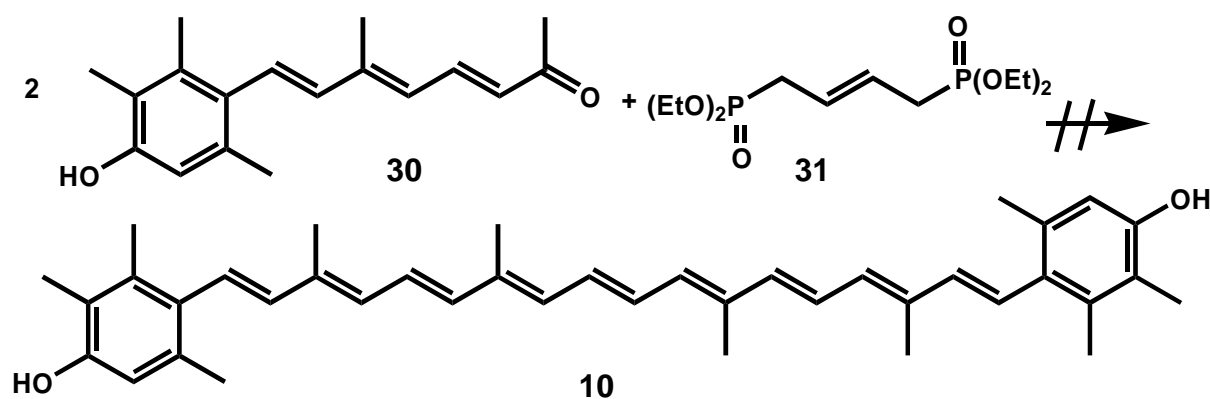
Der Aldehyd **87** und das Phosphoran **37** werden in absolutem Toluol zusammengegeben und 48 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Einengen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Auftrennung mit Ethylacetat/Petrolether 60/80 im Verhältnis 1/1 erhält man nicht das Keton **90**, sondern das ungeschützte Keton **30** mit einer Ausbeute von 82 %. Ylide sind basisch. Die Pyranschutzgruppe kann somit aufgrund der Umgebung nicht abgespalten worden sein. Es kann an der zu hohen Reaktionstemperatur gelegen haben oder die Abspaltung ist bei der säulenchromatographischen Aufreinigung durch das saure Siliciumdioxid ausgelöst worden. Wählt man eine niedrigere Temperatur, geht die Reaktion zu langsam und man erhält keine Ausbeute. Da die Pyrangruppe auf diesem Weg verloren geht, wird die Verbindung direkt ohne Schutzgruppe dargestellt.



Hierzu wurde versucht das Nitril **38**, das aus früheren Versuchen zur Darstellung des geschützten Nitrils **86** stammte, mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **36** zu

reduzieren. Bei dieser Umsetzung wurde keine Ausbeute erzielt und die Syntheseroute verworfen. Dies ist damit zu erklären, dass das Phenol **38** durch das DiBAH deprotoniert wird und ein Phenolat entsteht. Die negative Ladung verteilt sich über das ganze Molekül und verhindert so den Angriff des Hydrids. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden, bei der die Schutzgruppe erhalten blieb.

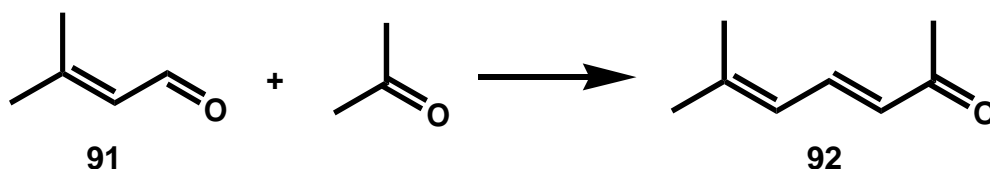
Ein erneutes Schützen des Phenols **30** mit Dihydropyran und Salzsäure als Katalysator ist nicht gelungen. Die Verbindung **30** muss deshalb ungeschützt umgesetzt werden. Die Verbindung **30** wird mit Butylydenbisphosphonat **31** umgesetzt, das von der BASF AG zur Verfügung gestellt wurde.



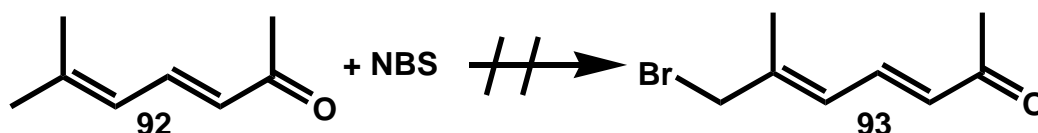
Das Keton **30** und das Bisphosphonat **31** werden in Toluol vorgelegt und Kalium-*tert*-butanolat als Base im vierfachen Überschuss portionsweise hinzu gegeben. Nach mehrtägigem Rühren bei Raumtemperatur und acht Stunden erhitzen zum Rückfluss ist es nicht gelungen, das Dihydroxyisorenieraten **10** zu erhalten.

3.2.6 Andere Phosphonate

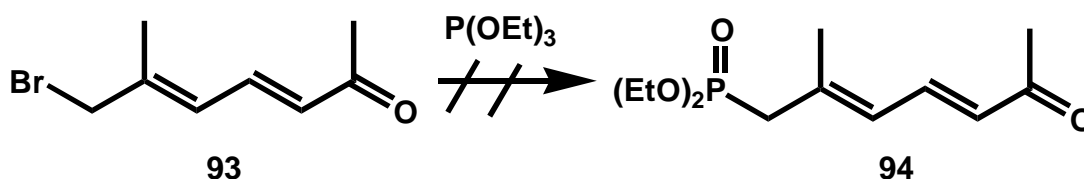
4-Hydroxytrimethylbenzaldehyd **39** kann mit einem C₈-Baustein in einem Schritt zum Keton **30** verlängert werden. Es wird ein C₈-Phosphonat oder C₈-Phosphoniumsalz benötigt. Hierzu muss ein C₈-Grundkörper synthetisiert werden. Nach Gebhard et al.^[43] verlängert man 3-Methylcrotonaldehyd **91** mit Aceton in einer Aldolkondensation.



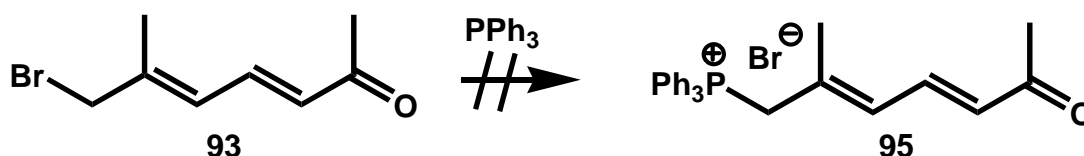
Der Aldehyd **91** wird in Aceton gelöst, Natronlauge zugetropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Ether und Wasser hinzu gegeben, die Phasen getrennt und die etherische Phase mit Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingengt und das Keton **92** durch Destillation mit einer Ausbeute von 72 % erhalten. Um ein Phosphonat oder ein Phosphoniumsalz zu erhalten, muss die Substanz **92** bromiert werden.



Das Keton **92** wird unter Stickstoffatmosphäre in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, *N*-Bromsuccinimid sowie Dibenzoylperoxid als Radikalstarter hinzu gegeben und vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man lässt die Lösung abkühlen, filtriert über Celite und engt das Lösungsmittel ein. Das entstehende Bromid **93** wird sofort weiter umgesetzt, weil es sonst polymerisiert.

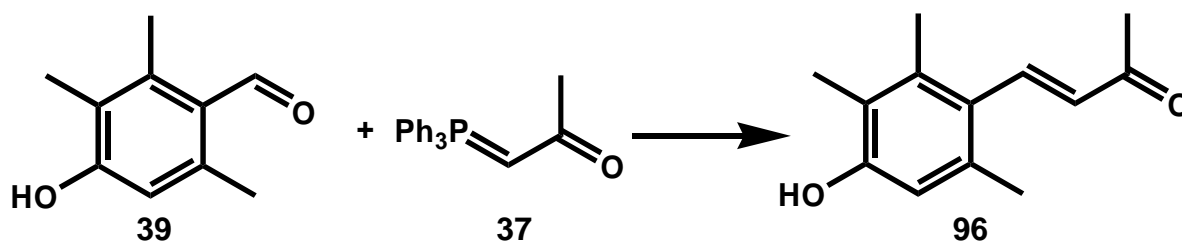


Es wird Triethylphosphit hinzu gegeben und unter Stickstoffatmosphäre für zwei Stunden auf 160 °C erhitzt. Durch die anschließende Destillation konnte kein Phosphonat **94** erhalten werden. Es wurde auch versucht, das Phosphoniumsalz **95** herzustellen, da hier bei mildereren Reaktionsbedingungen gearbeitet werden kann:



Das Bromid **93** wird bei Raumtemperatur mit Triphenylphosphin in Toluol unter Stickstoffatmosphäre 24 Stunden gerührt. Man gibt Diethylether zu, um das Phosphoniumsalz **95** auszufällen. Da sich kein Niederschlag bildete, wurde die Reaktion, ohne dass das Produkt **95** isoliert werden konnte, verworfen.

Eine weitere Synthesemöglichkeit das phenolische Keton **96** darzustellen, ist die Verlängerung der Kohlenstoffkette mit einem C_3 - und einem C_5 -Baustein. Der Aldehyd **39** wird mit dem Ylid **37** umgesetzt.

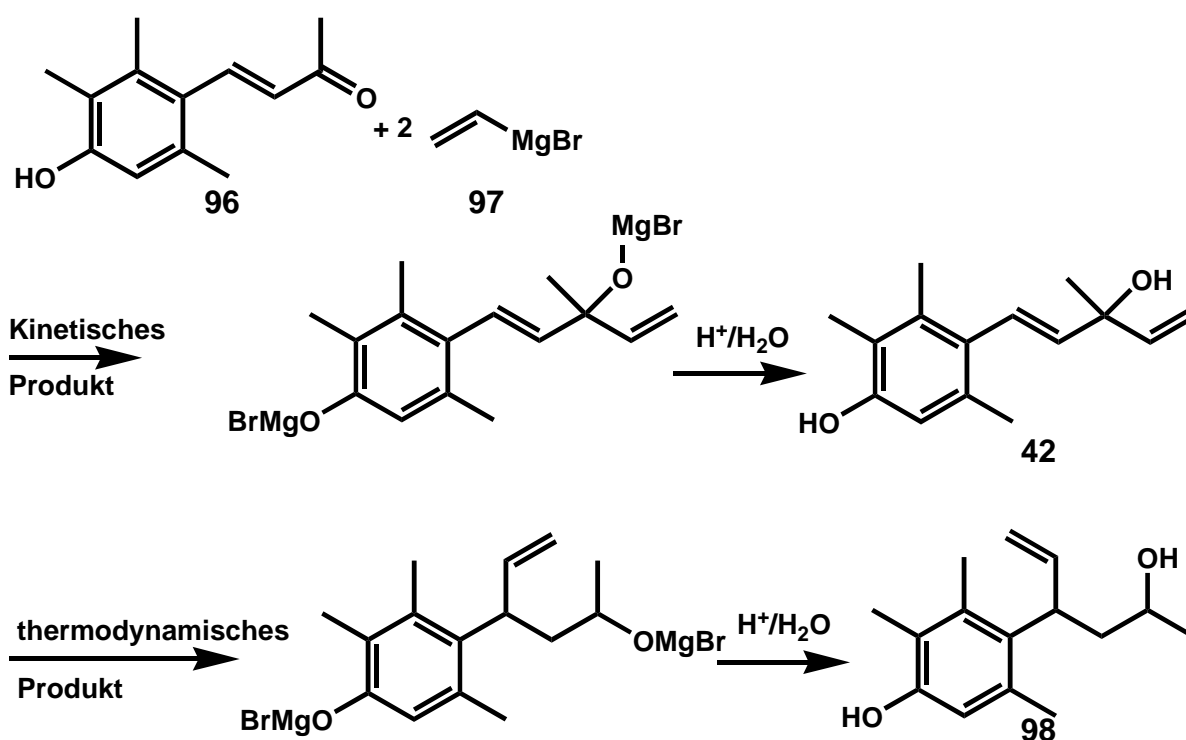


V 36

Der Aldehyd **39** wird mit dem Ylid **37** in absolutem Toluol 48 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingeeengt. Man erhält nach einer Filtersäule mit Ethylacetat/Petrolether 2/1 und Umkristallisation aus Benzol das Keton **96** mit einer Ausbeute von 72 %.

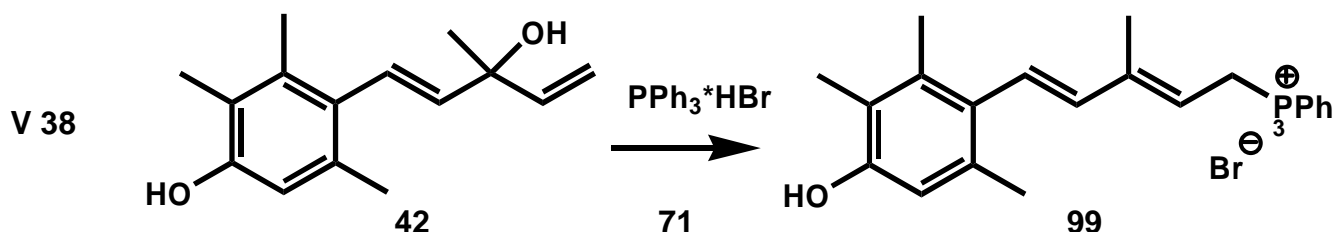
3.2.7 Synthese über eine Grignard-Reaktion

Die im Folgenden beschriebene Syntheseroute ist in der Diplomarbeit von S. Kock ausgearbeitet worden, die im Rahmen dieser Dissertation betreut wurde. Das Keton **96** kann durch eine Grignard-Verbindung um C₂ verlängert werden. Diese ist eine in der Carotinoidchemie oft angewandte Methode, die im Arbeitskreis im Rahmen einer Dissertation von Stenhorst^[42] näher untersucht wurde. Im hier beschriebenen Fall muss man die freie phenolische Gruppe berücksichtigen, da das Grignard-Reagenz **97** mit dieser Gruppe zum Magnesiumsalz reagiert. Das Grignard-Reagenz **97** muss demnach in doppelter Menge zugesetzt werden.

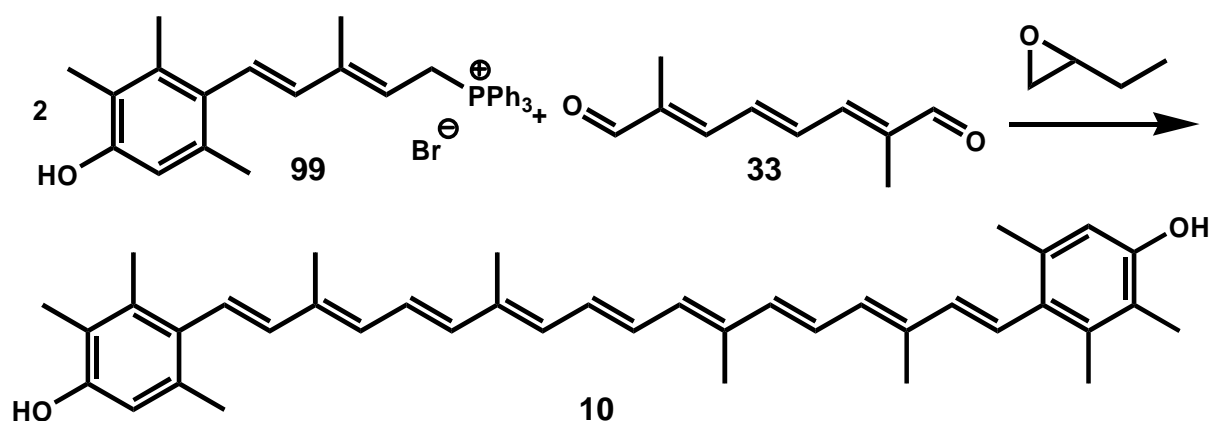


V 37

Das Keton **96** wird in Tetrahydrofuran gelöst und auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Die tiefe Temperatur führt zur bevorzugten Bildung des kinetischen Produktes.^[44-46] Bei dieser Temperatur wird das Vinylmagnesiumbromid in zweifacher Menge hinzuge tropft. Die wässrige Aufarbeitung geschieht bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Ammoniumchlorid-Lösung. Es wird ein Edukt/Produkt-Verhältnis von 10/1 erreicht, das nicht weiter aufgereinigt werden konnte, ohne deutliche Ausbeuteverluste zu erhalten. Der tertiäre Alkohol **42** reagiert mit Triphenylphosphoniumhydrobromid **71** zum Phosphoniumsalz **99**.



Das Triphenylphosphoniumhydrobromid und der Alkohol **42** werden in Methylenechlorid oder Methanol gelöst und mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen des Lösungsmittels wird in viel Diethylether eingetropft. Der so erhaltene Feststoff **99** wird abfiltriert und mit einem Gemisch aus Acetonitril und Methanol umkristallisiert. Das Triphenylphosphoniumsalz **99** entsteht mit einer Ausbeute von 50 %. Mit Hilfe dieses Phosphoniumsalzes und C₁₀-Dial **33** kann 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** in einer Wittig-Reaktion dargestellt werden.



Die Umsetzung des Phosphoniumsalzes **99** erfolgte durch die Buddrus-Variante der Wittig-Reaktion. Man verwendet dabei Epoxibutan als Lösungsmittel, dem ca. 50 % Ethanol beigefügt werden. Das Epoxibutan reagiert hierbei mit dem Phosphoniumsalz **99** und entsteht ein Alkoholat, das das Salz deprotoniert. Das Ylid des Salzes **99** reagiert in einer Wittig-Reaktion mit dem Dialdehyd **33**. Diese

Reaktion wurde bei der BASF AG durchgeführt. Das Carotinoid **10** wurde für die Messungen zur Verfügung gestellt.

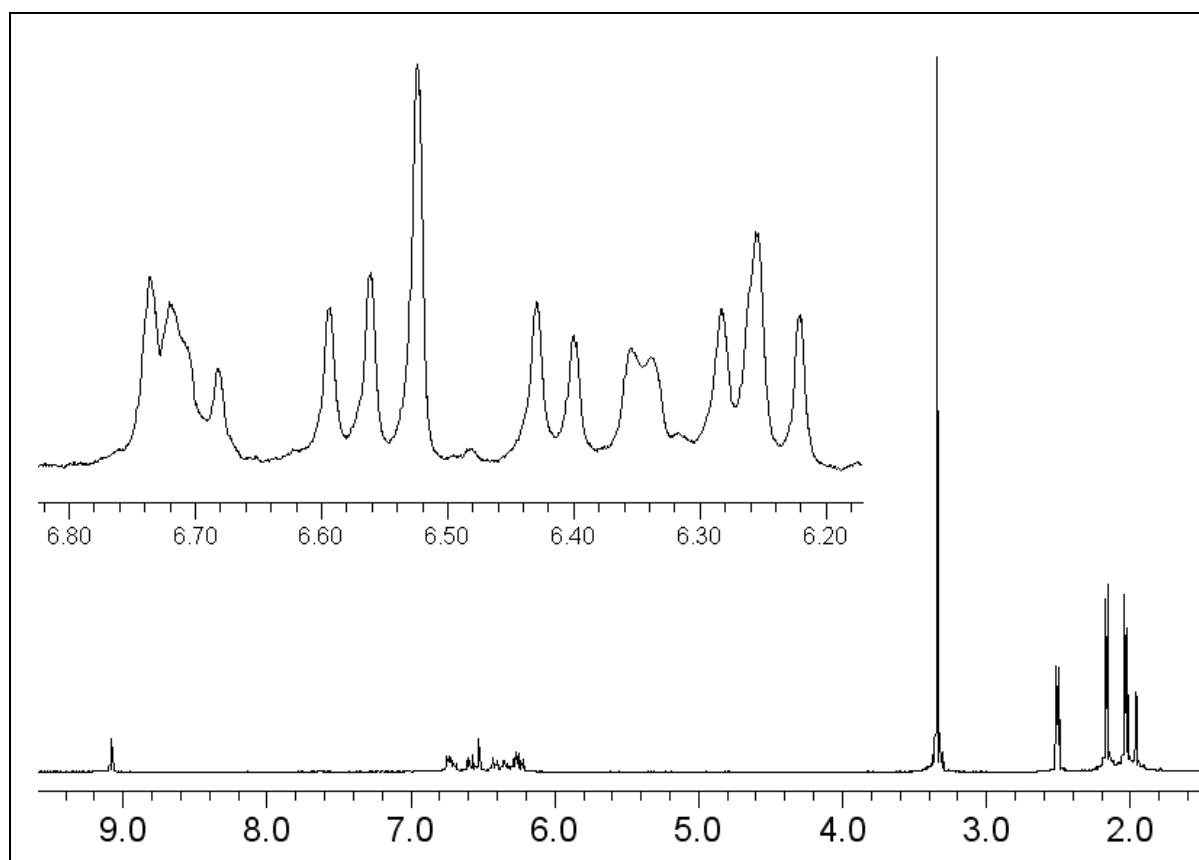
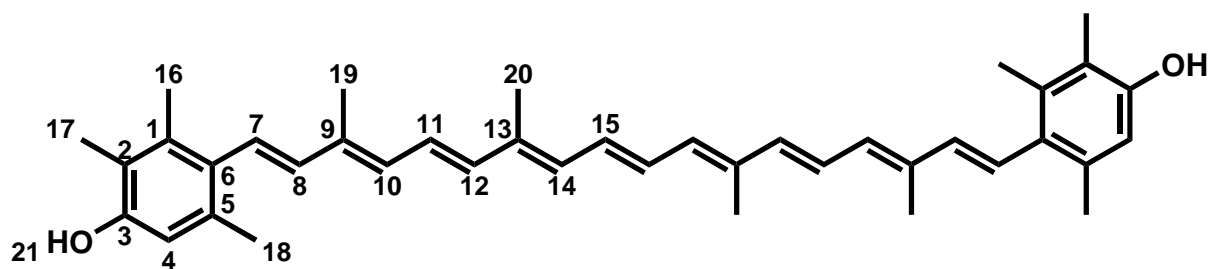


Abbildung 3-4: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz von Dihydroxyisorenieraten **10** in DMSO-D_6

Tabelle 3-3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 500 MHz in DMSO-D_6 von Substanz 11

δ / ppm	Multiplizität	Intensität	Zuordnung
9.08	s	2	21, 21'
6.75-6.67	m	4	11, 11', 15, 15'
6.58	d, $^3J = 16.3$ Hz	2	8, 8'
6.52	s	2	4, 4'
6.41	d, $^3J = 14.9$ Hz	2	12, 12'
6.37-6.32	m	2	14, 14'
6.29-6.24	m	2	10, 10'
6.27-6.21	m	2	7, 7'
2.16	s	12	16, 16', 18, 18'
2.03	s	12	17, 17', 19, 19'
1.96	s	6	20, 20'

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum 500 MHz in DMSO:

$\delta = 11.8$ (17,17'), 12.5, 12.6 (19,19',20,20'), 17.2 (16,16'), 20.9 (18,18'), 114.1 (4,4'), 119.9 (2,2'), 125.1 (11,11'), 126.6 (8,8'), 127.9 (6,6'), 130.3 (15,15'), 131.4 (10,10'), 132.6 (14,14'), 135.2 (5,5'), 135.5 (9,9'), 135.6 (1,1'), 136.2 (13,13'), 137.3 (12,12'), 137.4 (7,7'), 153.5 (3,3') ppm

Das Massenspektrum einen $[M]^+$ -Peak von 560.6. Weiter findet man Fragmente bei $[M^++1]$, bei $[M-92]$, bei $[M^+-106]$ und bei $[M^+-158]$. Errechnet man das Verhältnis von $[M^+-92]$ und $[M^+-106]$ ergibt sich:

$$R = \frac{I_{M-92}}{I_{M-106}} = 1.73 \quad \text{Lit.}^{[13]}: 1.8$$

Misst man das UV/Vis-Spektrum von Dihydroxyisorenieraten **10** in Tetrahydrofuran so ergibt sich:

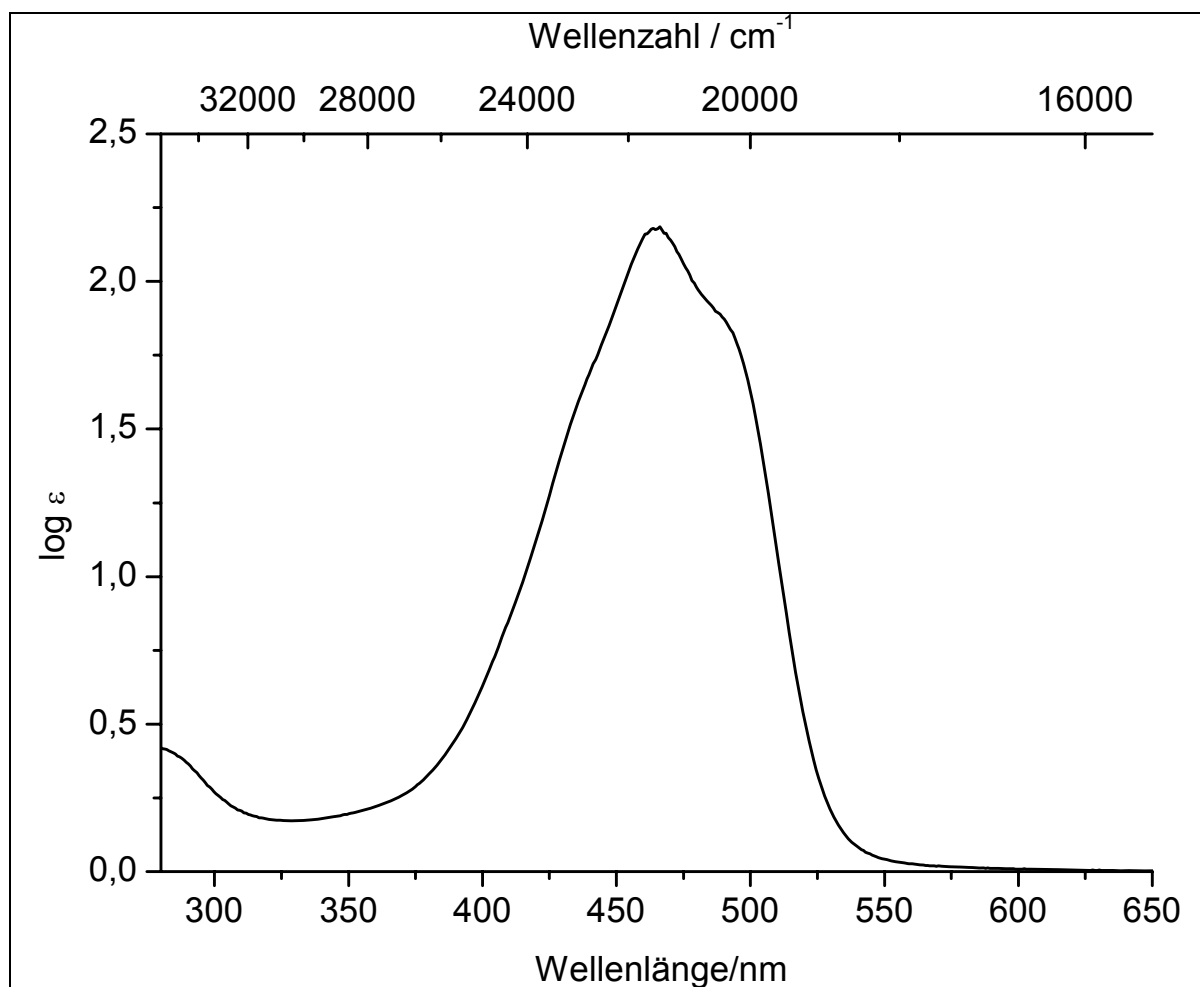


Abbildung 3-5: UV/Vis von Dihydroxyisorenieraten **10** in Tetrahydrofuran

UV/Vis-Spektrum (0.19 mg/10 ml Tetrahydrofuran):

λ_{\max} (ϵ): 466.8 nm ($128909 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), kein cis-Peak
[455 nm (Ethanol)]

Für das IR-Spektrum findet man:

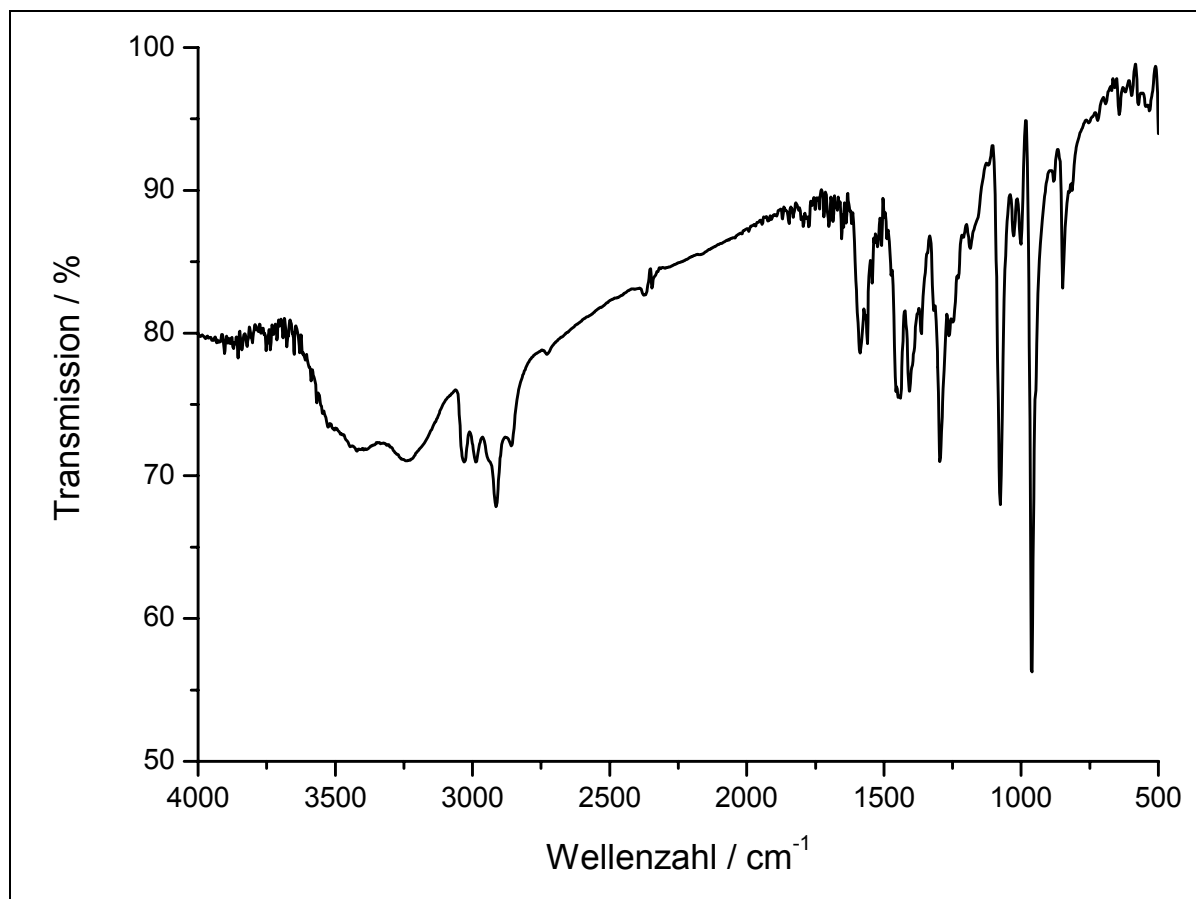


Abbildung 3-6: IR-Spektrum von Dihydroxyisorenieraten 10 (KBr)

IR-Spektrum (KBr):

Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Zuordnung
3430	-OH
3030	Aryl-H-Valenzschwingung
2987, 2913	(C-H)-Valenzschwingung
1587, 1560	(C=C)-Valenzschwingungen (m)
1439	C-H-Deformationsschwingungen
1296	(O-H)-Deformationsschwingung
1076	(C-O)-Valenzschwingung (s)
962	(C-H)- out-of-plane-deformation
849	pentasub. Aromat (w)

4 HPLC-Messungen

4.1 Das Cumolsystem nach Schmidt

In der Dissertation von M. Schmidt^[9] wurde ein Verfahren zur Bestimmung Radikalfängereigenschaften von Substanzen entwickelt. Dabei arbeitet man in einem Cumolsystem. Man legt Cumol in einem auf 37 °C temperierten abgeschlossenen Reaktionsgefäß, die zu untersuchende Substanz und einen Radikalstarter vor. Die Entstehung von Cumolhydroperoxid wird mittels HPLC verfolgt, indem in bestimmten Zeitabständen eine 50 µl Probe aus dem Reaktionsgefäß entnommen wird und in die HPLC-Apparatur injiziert wird.

Um Aussagen über die Unterdrückung der Cumolhydroperoxidbildung durch die Substrate treffen zu können, muss man zunächst das Verhalten des Cumols im System ohne Inhibitor untersuchen. In einer Kalibriermessung misst man Cumol zusammen mit Lösungsmittel und Radikalstarter. Man geht wie folgt vor:

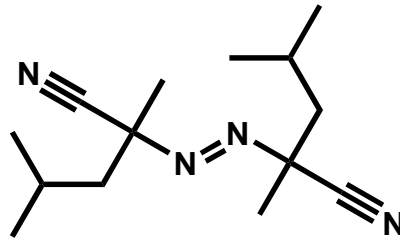
- 5 ml Cumol
- 4 ml Chlorbenzol (Lösungsmittel)
- 1 ml einer 0.045 M Lösung von AMVN in Chlorbenzol

Die Substanzen werden in das Probengefäß gegeben, luftdicht verschlossen und thermostatisiert.

Im Probengefäß liegen damit folgende molaren Verhältnisse vor:

- 3.6 mol/l Cumol
- 4.5 mmol/l AMVN

Auf den Probengefäßen ist ein Septum, durch das man mit einer HPLC-Spritze die Proben entnimmt und in die HPLC-Anlage injiziert werden. Man verwendet AMVN als Radikalstarter, da dieser bei der Messtemperatur sehr langsam zerfällt und so eine konstante Konzentration im Messsystem vorliegt.



2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) (AMVN)

$C_{14}H_{24}N_4$
248.37 g/mol

100



Abbildung 4-1: Messapparatur mit DAD-Detektor, Pumpe mit Mischbatterie, Reaktionsgefäße mit Thermostat im Hintergrund

Die HPLC ist mit einem Mischsystem ausgestattet. Als Laufmittel wird ein Lösungsmittelgemisch aus Hexan/Isopropanol 99/1 verwendet. Es wird mit einer Flussrate von 2 ml/min über eine Silicagelsäule von 6.0 mm Durchmesser und 150 mm Länge gepumpt. Die Körnchengröße der Säule beträgt 5 μ m. Als Detektor dient ein Diodenarray-Detektor, der UV/Vis-Spektren von 200 - 620 nm aufnehmen kann.

In diesem System wird ein Chromatogramm bei 254 nm aufgenommen. Den Peak von Cumolhydroperoxid erhält man bei ungefähr 2.3 min.

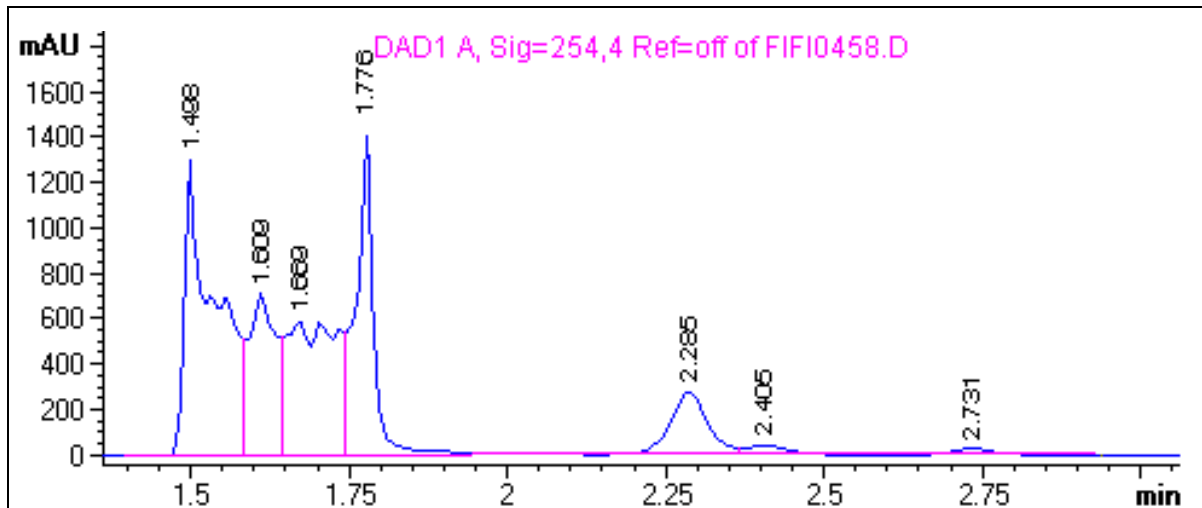


Abbildung 4-2: HPLC-Messung mit Chemstation 1.0

Zwischen 1.4 und 1.9 min liegen die Retentionszeiten von Chlorbenzol, Cumol und diversen Abbauprodukten.

Wie aus der Abbildung 4-3 ersichtlich ist, wird der Peak von Cumolhydroperoxid bei 2.285 min von dem Peak bei 2.405 min überlagert. Der zweite Peak stammt von einem Abbauprodukt des Cumolhydroperoxids und ist deshalb der Abbaurrate des Cumols proportional. Um besser integrieren zu können, wird der Bereich um den Cumolhydroperoxidpeak vergrößert:

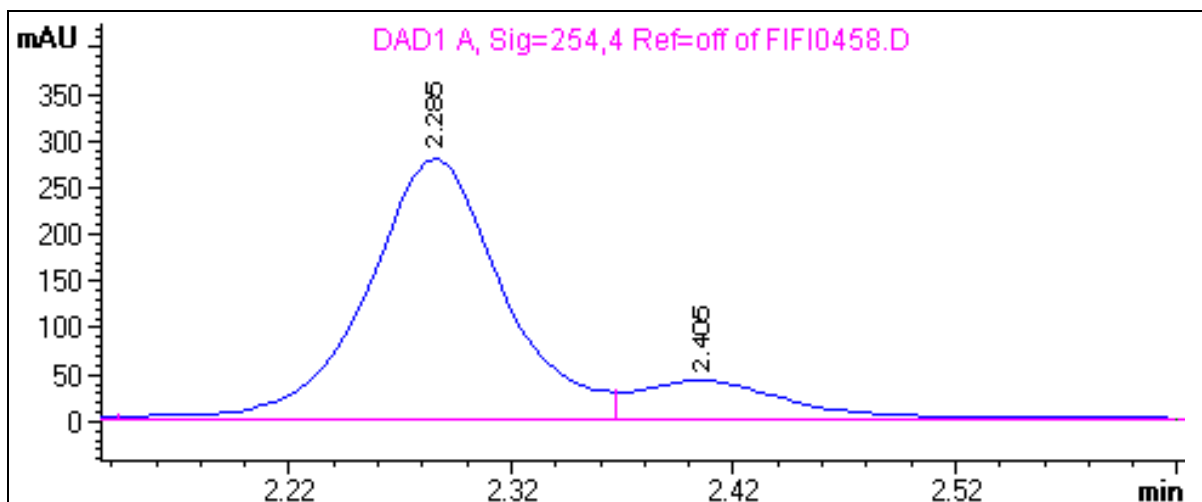


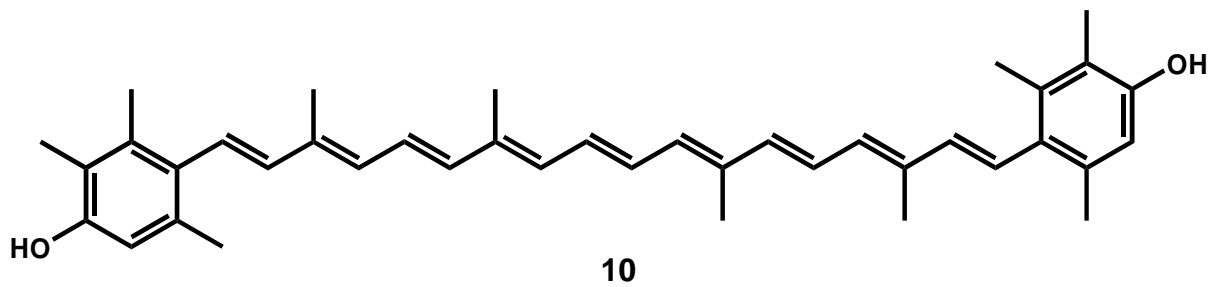
Abbildung 4-3: HPLC-Messung, Vergrößerung des Peaks von Cumolhydroperoxid

Da die beiden Peaks ineinander übergehen und davon auszugehen ist, dass die Extinktion der beiden Abbauprodukte durch Phenylringe verursacht wird und deshalb ungefähr gleich ist, macht man den geringsten Fehler, wenn man über alles integriert. Deshalb sind alle Messungen nach dieser Methode ausgewertet worden.

Jede Messung wird stets in beiden Reaktionsgefäßen zeitgleich angesetzt. Die Messproben werden abwechselnd aus den zwei Reaktionsgefäßen entnommen. Dies erlaubt es, systematische Fehler von vorneherein zu erkennen. Bei zwei Reaktionsgefäßen kann pro Ansatz nur alle 20-30 min eine Einzelmessung entnommen werden. Dies liegt an der Mindestlaufzeit der Chromatogramme. Damit die Säule gespült wird und der Detektor wieder eine saubere Nulllinie zeigt, sind je nach gemessenem Antioxidanz 10-15 min zwischen den Messungen notwendig. Ist der Abstand noch größer, wird die Messung zu ungenau. Mehr als zwei Messreihen sind aufgrund der Abnahme der Datenpunkte nicht sinnvoll.

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Messungen beschrieben und nach Darstellung aller gemessenen Konzentrationen an Antioxidanz die Messungen ausgewertet.

4.2 Dihydroxyisorenieraten



4.2.1 Kalibriermessung

Trägt man die Fläche des Doppelpeaks gegen die Reaktionszeit in Minuten auf, erhält man folgendes Diagramm:

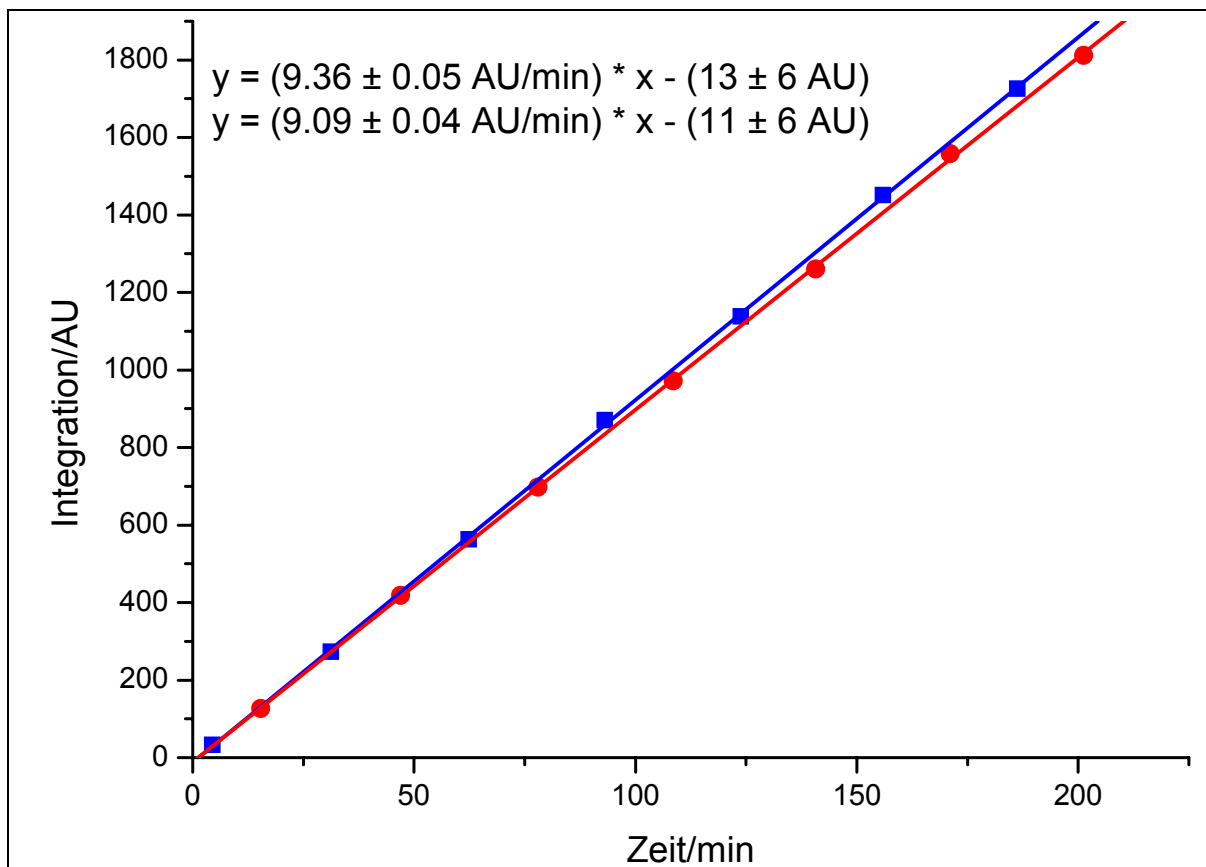


Abbildung 4-4: Messung von Cumolhydroperoxid ohne Antioxidanz mit 45 mmol/l AMVN

Die Messwerte liegen alle auf einer Geraden. Dies ist damit zu erklären, dass die Cumoloxidation aufgrund der in der Reaktionszeit immer gleichen Menge gebildeter Radikale, aus AMVN, immer mit der gleichen Geschwindigkeit abläuft. Die sich aus den Messwerten ergebene Steigung kann mit den Messgraphen aus den Messungen mit Antioxidanz verglichen werden und sagt etwas darüber aus, ob die Verbindungen die Bildung von Cumolhydroperoxid beschleunigen oder verlangsamen.

Der y-Achsenabschnitt von (-13 ± 6) AU ist dadurch zu erklären, dass die Lösung sich erst aufheizen muss und die Reaktion verzögert startet. Die Steigung von (9.23 ± 0.05) AU/min beschreibt die Geschwindigkeit, mit der sich das Cumolhydroperoxid bildet. Sie verläuft im Messbereich linear.

4.2.2 $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten

Es wird eine Verdünnungsreihe von Dihydroxyisorenieraten **10** angesetzt, wobei die Konzentrationen $5 \cdot 10^{-3}$, $2.5 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-3}$ und $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l betragen. Die bei der Kalibrierung eingesetzten 4 ml Chlorbenzol werden hier durch 4 ml $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10** in Chlorbenzol ersetzt, was im Messsystem eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l ergibt. Der zeitliche Verlauf der Reaktion wird wie oben beschrieben verfolgt.

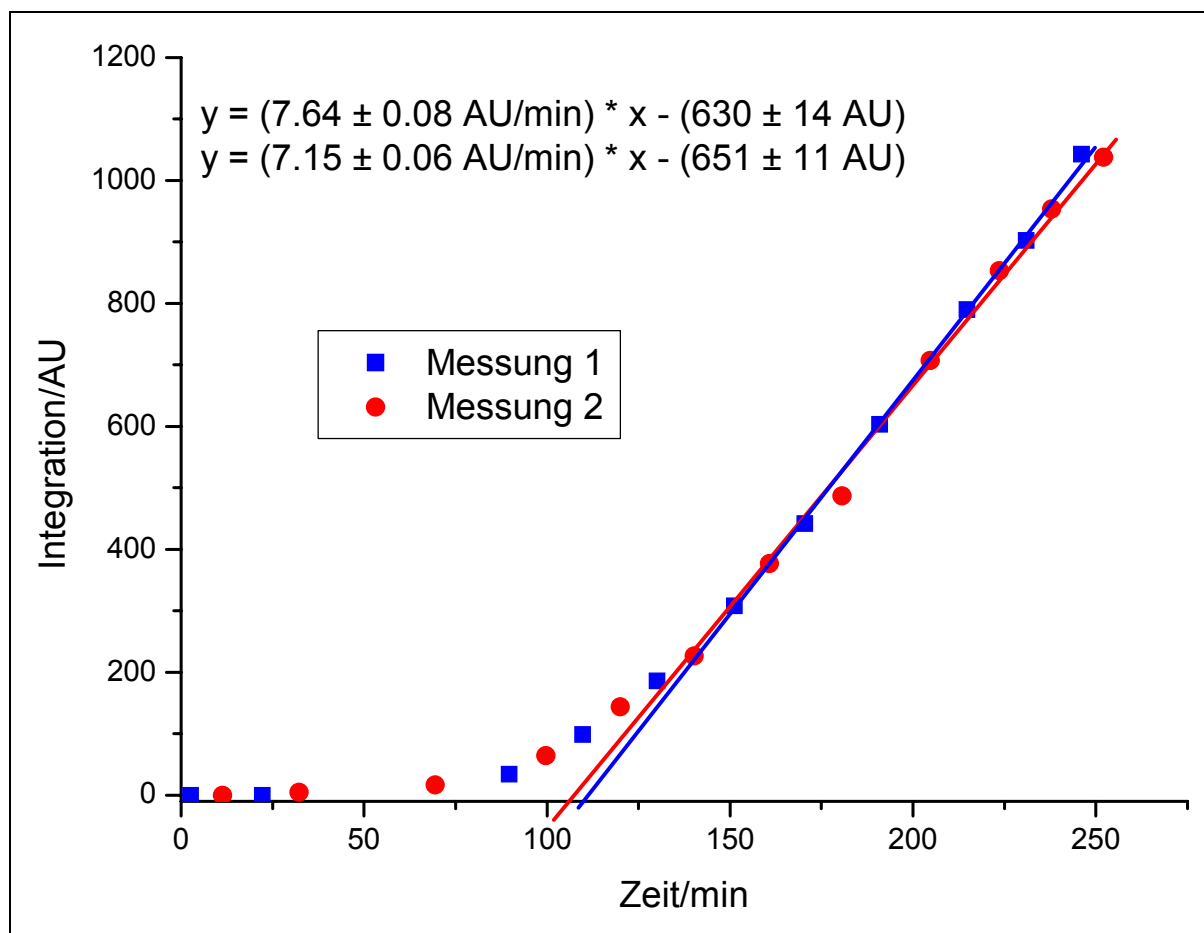


Abbildung 4-5: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10** im Cumolsystem

Die Messung von Dihydroxyisorenieraten **10** mit einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l zeigt zunächst einen sehr kleinen Anstieg bis etwa 75 min. Anschließend geht die Kurve bei Werten über 125 min in eine stärker ansteigende Gerade über. Dieser Kurvenverlauf zeigt sich bei allen Messungen mit Dihydroxyisorenieraten **10**.

Da der Graph mit einer Geraden beginnt und mit einer zweiten Geraden unterschiedlicher Steigung endet, wird dies zur Auswertung der Inhibitionseigenschaften ausgenutzt. Man erhält die Inhibitionszeit t_i aus dem Schnittpunkt der zweiten Geraden mit der x-Achse. Dieser beschreibt die Zeit, in der kein Cumolhydroperoxid gebildet wird. Da die erste Gerade eine sehr kleine Steigung hat und fast parallel zur x-Achse verläuft, wird diese vernachlässigt.

Der x-Achsenabschnitt der Geradengleichung ergibt sich aus:

$$y = mx + b, \text{ mit } y = 0$$
$$\Leftrightarrow x = \frac{-b}{m} = t_i$$

Damit ergibt sich für die beiden x-Achsenabschnitte von Messung 1 und 2:

$$t_{i1} = 112.3 \pm 1.3 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 110.9 \pm 2.1 \text{ min}$$

Die daraus resultierende durchschnittliche Inhibitionszeit t_i der Reaktion von Cumol zu Cumolhydroperoxid ist dann $t_i = 111.6 \text{ min}$. Berücksichtigt man die Genauigkeit der ermittelten Geradengleichungen ergibt sich daraus eine gerundete Inhibitionszeit $t_i = 1.9 \text{ h}$. Alle nachfolgenden Inhibitionszeiten sind aufgrund der Messungengenauigkeit in Stunden angegeben.

Die Steigung der beiden Geraden liegt in beiden Fällen leicht unterhalb des Referenzexperimentes. Das bedeutet, dass immer noch eine leichte Unterdrückung der Reaktion stattfindet, die damit zu erklären ist, dass beim Zerfall des Antioxidanz eine Substanz entsteht, die ebenfalls die Reaktion unterdrückt und zumindest im Messzeitraum nicht abgebaut wird.

Bildet man die Ableitung aus den beiden Kurven, so rechnet man $\delta\text{Fläche}(\text{Cumolhydroperoxid})$ nach δZeit . Da die Integration der Fläche proportional zur Konzentration ist, bildet man δc nach δt , was der Reaktionsgeschwindigkeit entspricht. Ein deutlicher Sprung in der Reaktionsgeschwindigkeit lässt auf eine Änderung des Reaktionprozesses schließen.

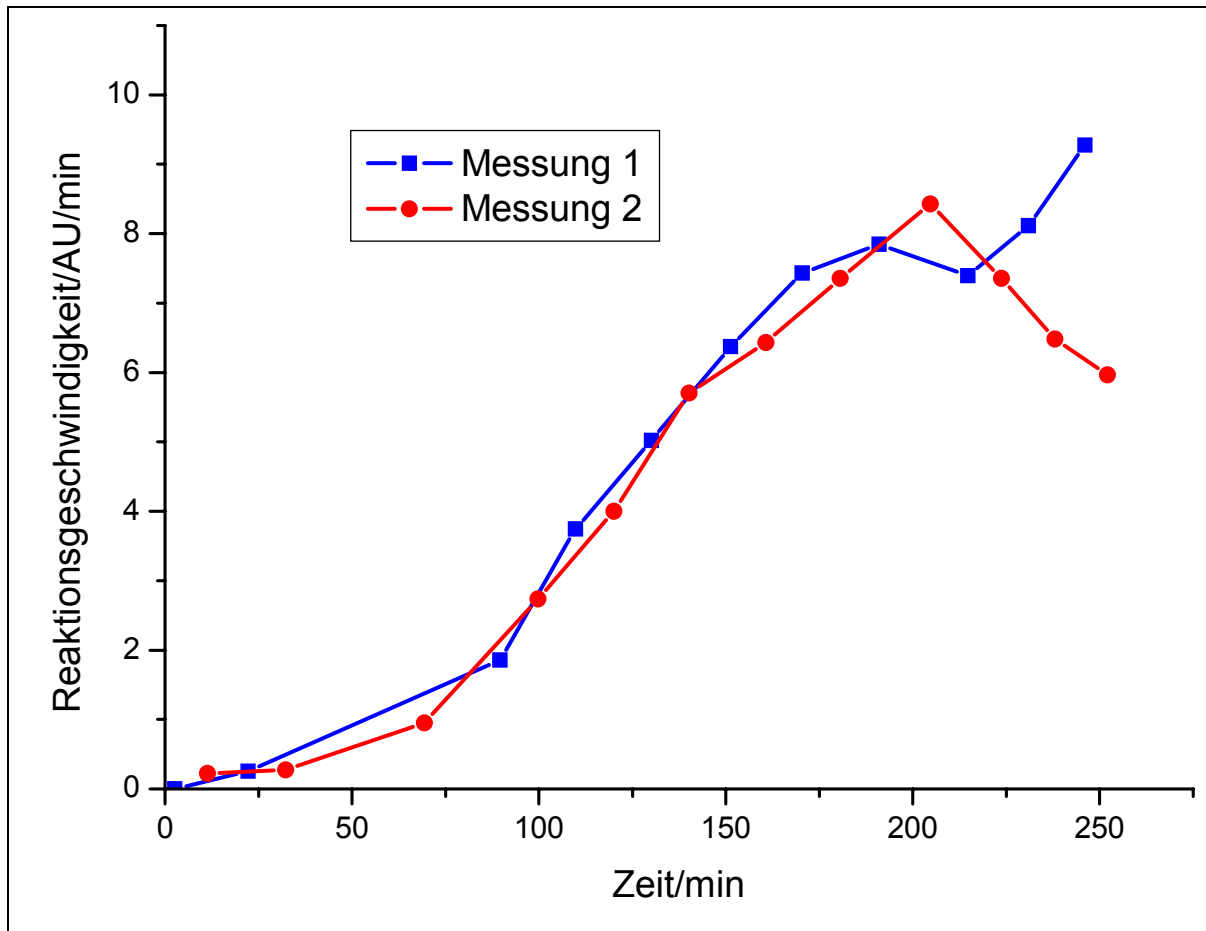


Abbildung 4-6: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten 10 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 75 min bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit fast konstant. Der Graph zeigt, dass sich bei etwa 75 min die Reaktion ändern muss. An dieser Stelle steigt die Reaktionsgeschwindigkeit stark, fast linear, an. Hier ist nur noch so wenig Carotinoid vorhanden, dass die Reaktion nicht mehr vollständig unterdrückt wird und langsam einsetzt. Da die eingesetzte Konzentration an Antioxidanz sehr gering ist, sind auch entsprechend wenige Abbauprodukte vorhanden, die die Reaktion weiterhin unterdrücken können. Diese Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bis zu 200 min zeigt, dass auch die Abbauprodukte mit der Zeit weniger werden. Nach etwa 175 min flacht die Reaktionsgeschwindigkeit ab und erreicht bei etwa 175-200 min ihr Maximum.

Auf die Darstellung der Carotinoidabnahme wurde verzichtet, da bei der kleinen Konzentration nur vier Messpunkte ermittelt werden konnten. Das macht nur zwei Messungen pro Messgefäß.

4.2.3 $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten

Im Reaktionsgefäß wird eine Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10** eingestellt. Es ergibt sich folgender Messverlauf:

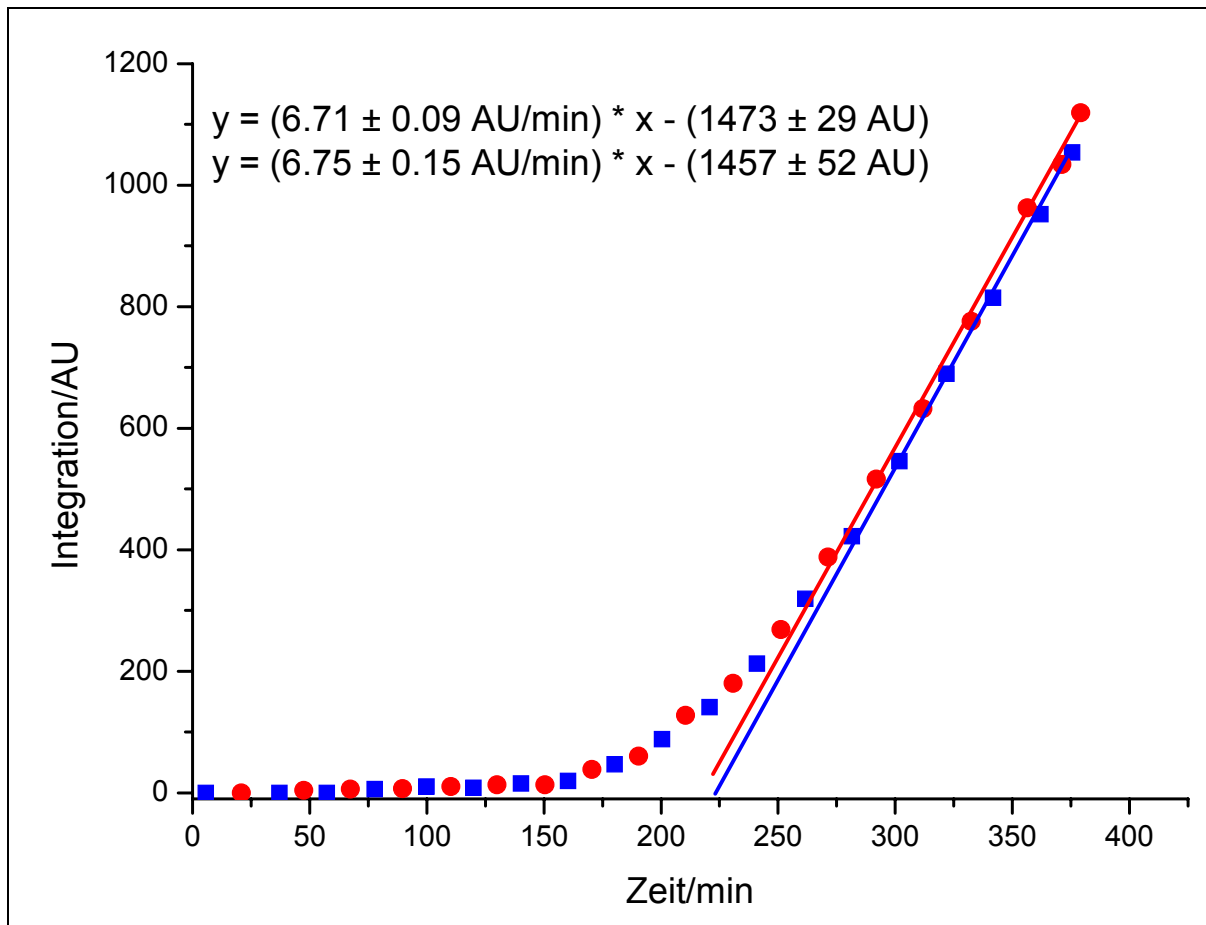


Abbildung 4-7: Messung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10** im Cumolsystem

Am Anfang liegt wieder eine Gerade mit einer Steigung von nahezu null vor. Ab einer Messzeit von 150 min beginnt diese leicht zu steigen, bevor sie in die zweite Gerade übergeht. Die Steigung der zweiten Geraden, bei der die Cumolhydroperoxidbildung schon begonnen hat, ist geringer als bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l. Dies bestätigt die These, dass ein Folgeprodukt, das jetzt aufgrund der höheren Konzentration von Dihydroxyisorenieraten **10** in größeren Mengen vorhanden ist, die Cumolhydroperoxidbildung ebenfalls verlangsamt.

Aus den beiden Geradengleichungen ergeben sich Inhibitionszeiten von:

$$t_{i1} = 219.5 \pm 1.4 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 215.9 \pm 2.8 \text{ min}$$

Aus den beiden Messungen ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 3.6 h.

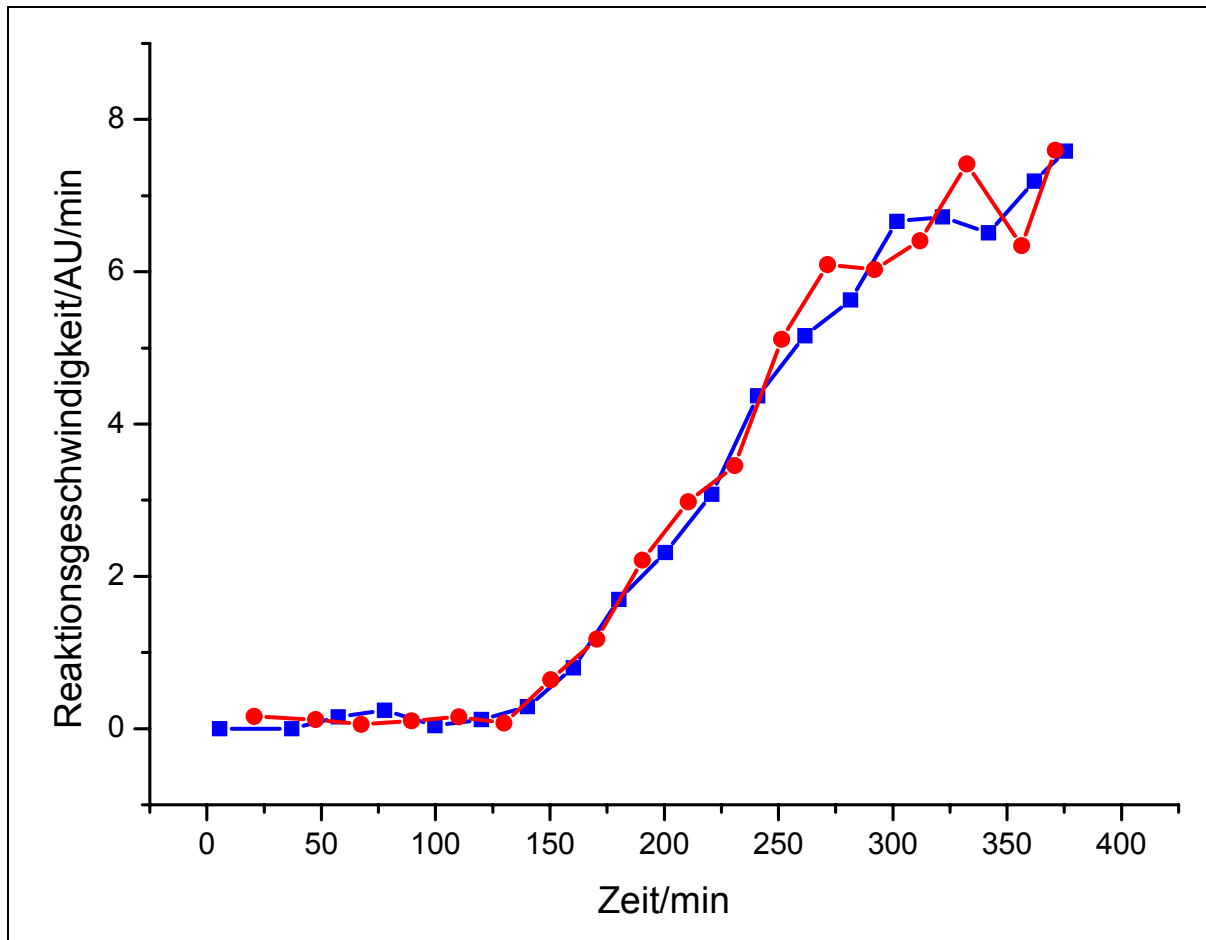


Abbildung 4-8: Derivatigraph von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten 10 im Cumolsystem

Der Graph zeigt, dass bis zu einer Zeit von 150 min keine Bildung von Cumolhydroperoxid stattfindet. Ab hier sieht man einen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Maximalwert wird dann bei etwa 350 min erreicht. Ab hier bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit im Rahmen der Messgenauigkeit konstant.

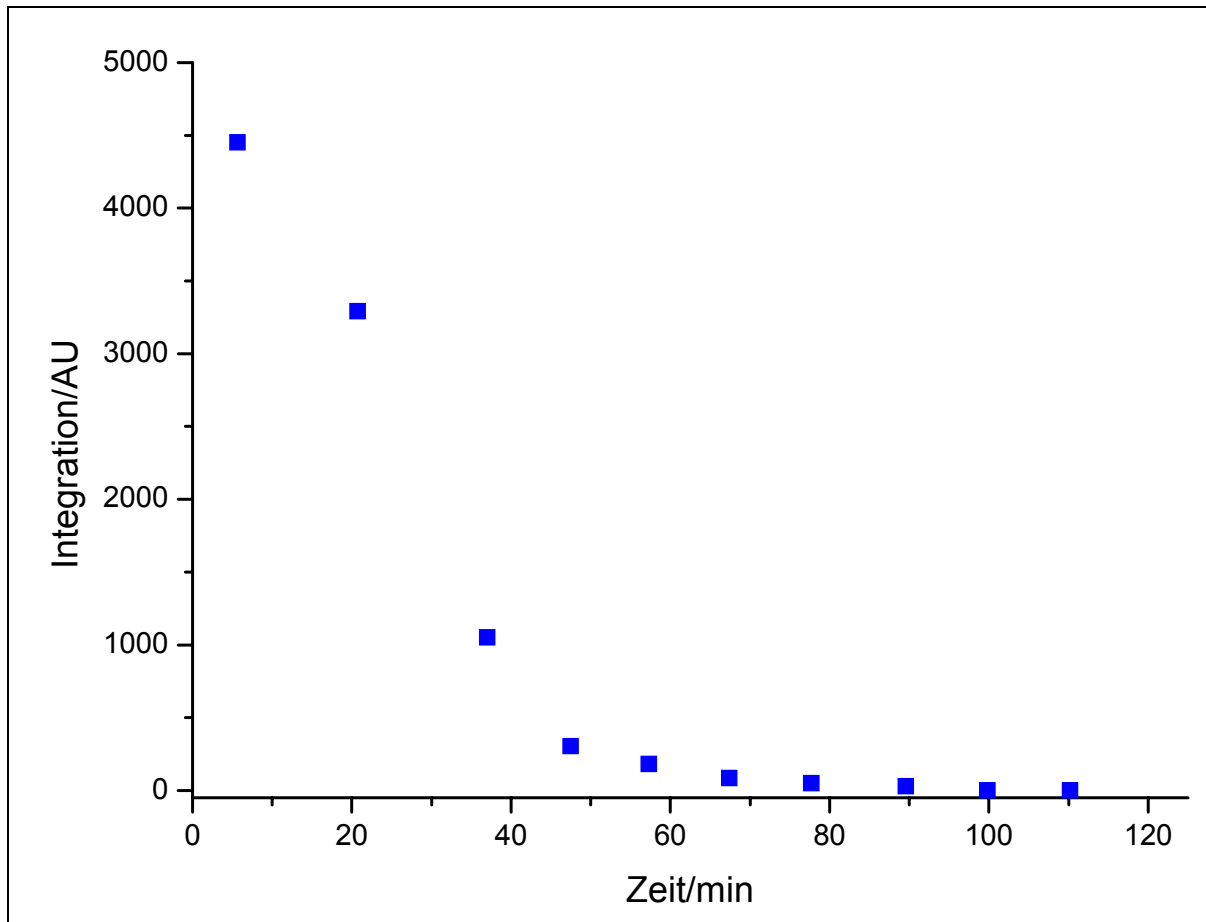


Abbildung 4-9: Abbau von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10** im Cumolsystem

Ab 110 min ist der Dihydroxyisorenieraten-Peak im HPLC-Diagramm nicht mehr auszuwerten, weil er zu klein wird. Dies deckt sich mit dem Derivatigraph, der ab einer Zeit von 150 min ansteigt. Die Reaktionslösung hat immer noch eine gelbe Farbe. Hierbei handelt es sich vermutlich um Abbauprodukte des Carotinoids.

4.2.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten

Es werden 4 ml $2.5 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dihydroxyisorenieratenlösung in die Probengefäße eingefüllt, so dass die Konzentration der Reaktionslösung $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l beträgt. Die Antioxidanz-Konzentration ist recht hoch und das Dihydroxyisorenieraten **10** löst sich nicht vollständig bei dieser Konzentration. Um zu vermeiden, dass die Säule verstopft, werden zu Beginn der Reaktion keine Messwerte aufgenommen, zumal die Löslichkeit im Eluent aus Hexan/Isopropanol 99/1 noch schlechter ist. Folgender Messverlauf wird nach 500 min ermittelt:

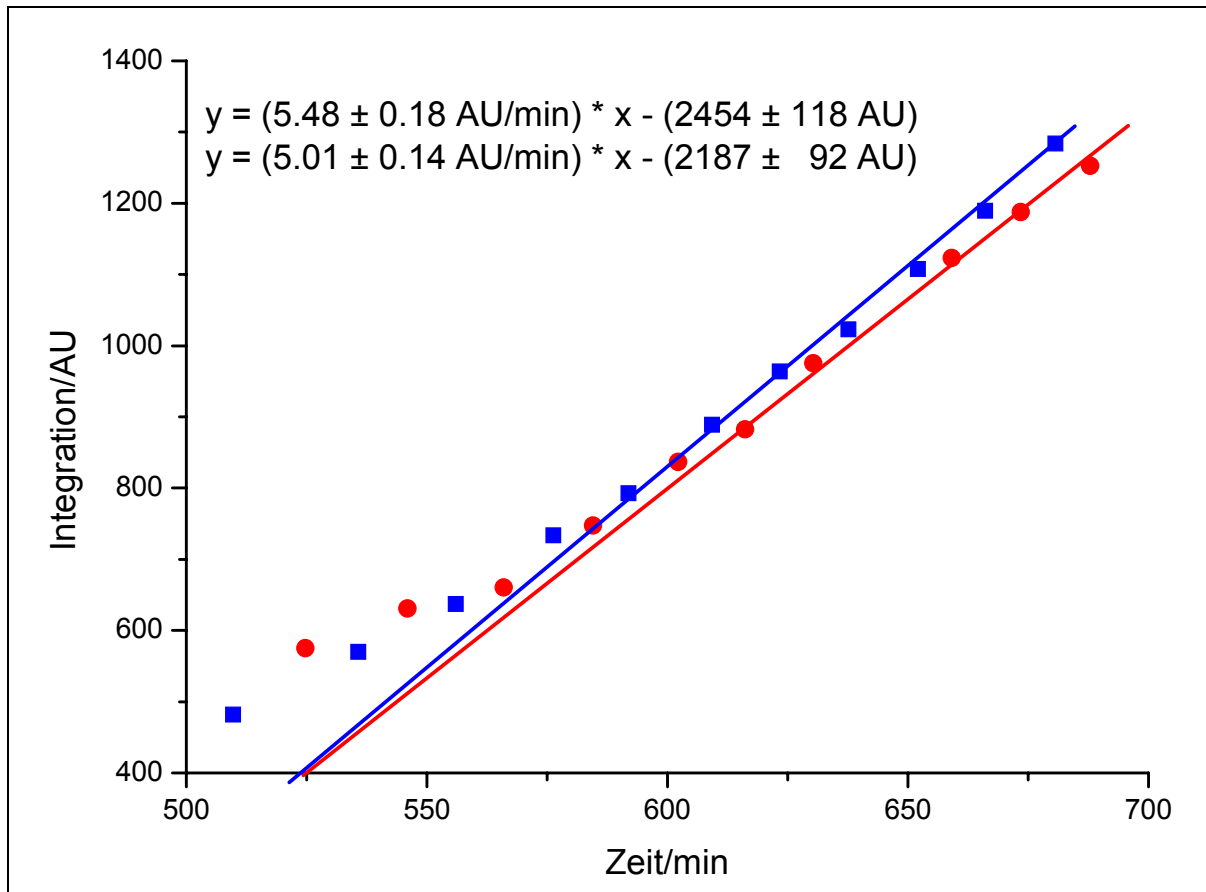


Abbildung 4-10: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10** im Cumolsystem

Erst nach 575 min steigt die Cumolhydroperoxid-Zunahme linear an. Vorher ändert sich die Steigung immer noch. Aus den Punkten nach 575 min wird die Geradengleichung bestimmt:

$$t_{i1} = 447.8 \pm 6.6 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 436.5 \pm 6.0 \text{ min}$$

Aus den beiden Werten ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 7.4 h.

4.2.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten

Die höchste vermessene Konzentration an Dihydroxyisorenieraten **10** ist $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Hierbei ist zu beachten, dass sich das Antioxidanz aufgrund der schlechten Löslichkeit im System trotz kräftigen Rührens am Rand der Probengefäße absetzen kann. Dies muss ständig kontrolliert werden. Es ergeben sich folgende Messkurven, wobei man bei der fehlenden Messzeit zu Beginn der Messung davon ausgehen kann, dass sich der Cumolhydroperoxid-Wert nicht stark geändert hat. Zum Schutz der HPLC-Säule wird erst ab 1200 min gemessen.

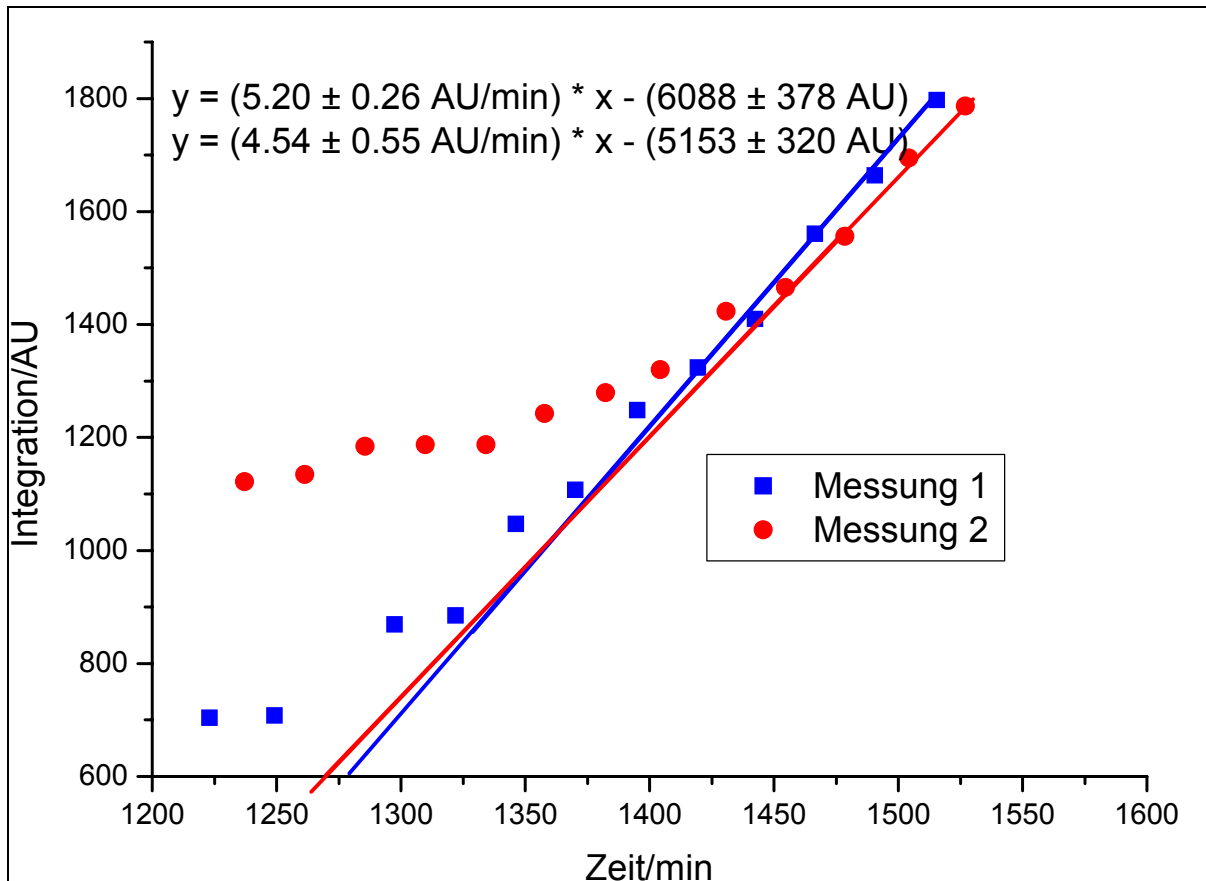


Abbildung 4-11: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dihydroxyisorenieraten **10 im Cumolsystem**

Bei der Messung 2 ist ein Rand aus nicht gelöstem Dihydroxyisorenieraten **10** am Reaktionsgefäß entstanden, der erst durch kräftigeres Rühren entfernt wurde, daher sind die beiden Messkurven so unterschiedlich. Das nachgelöste Dihydroxyisorenieraten **10** unterdrückt die Reaktion noch nachhaltig und erst anschließend ging der Messverlauf wieder in eine Gerade über. Die Geradengleichungen der Messwerte ergeben folgende Werte für die Inhibitionszeiten:

$$t_{i1} = 1171 \pm 13 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 1135 \pm 60 \text{ min}$$

Damit ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 1153 min oder 19.2 h.

4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse von Dihydroxyisorenieraten

Alle Messungen zeigen den gleichen Reaktionsverlauf. Setzt man die Reaktion an, so beobachtet man, dass sich die Lösung innerhalb weniger Minuten zu blau-braun verfärbt. Ist die blaue Farbe verschwunden, so ist auch kein Carotinoid mehr

nachzuweisen und die Lösung gelblich. Erst, wenn die gelbe Farbe nicht mehr zu sehen ist, geht die Messkurve in die steiler ansteigende Gerade über.

Trägt man die Konzentration gegen die Inhibitionszeit auf, so ergibt sich aus der Steigung der resultierenden Geradengleichung ein Maß für die Qualität des entsprechenden Antioxidanz:

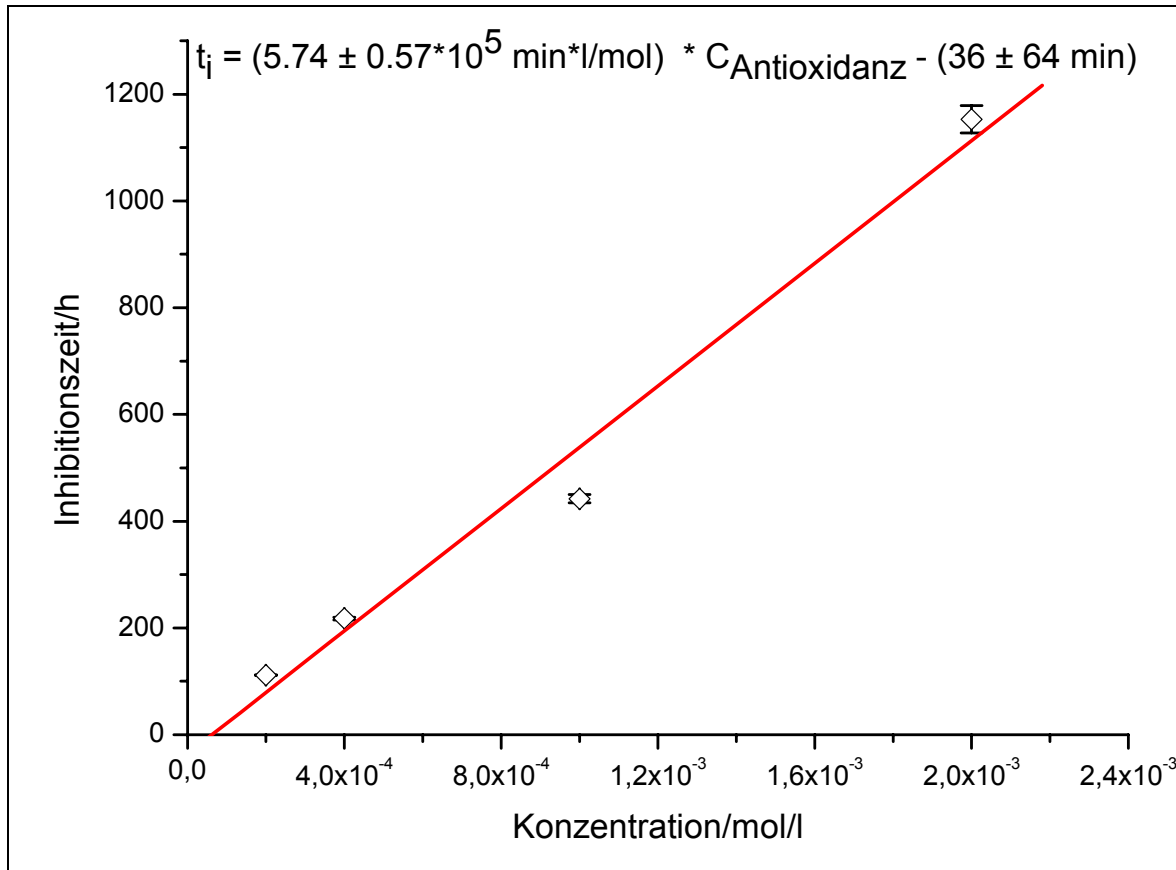


Abbildung 4-12: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Dihydroxyisorenieraten 10

Die Steigung der Geraden hat einen Wert von $5.74 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$ und einen y-Achsenabschnitt von -36 min . Mit Hilfe dieser Geradengleichung kann man zu jeder Konzentration die Inhibitionszeit berechnen.

4.3 Dimethoxyisorenieraten

4.3.1 Kalibriermessung

Für die Messung von Dimethoxyisorenieraten **72** wurde eine neue Radikalstarterlösung mit 45 mmol/l Radikalstarter angesetzt. Es ergibt sich folgende Kalibriermessung:

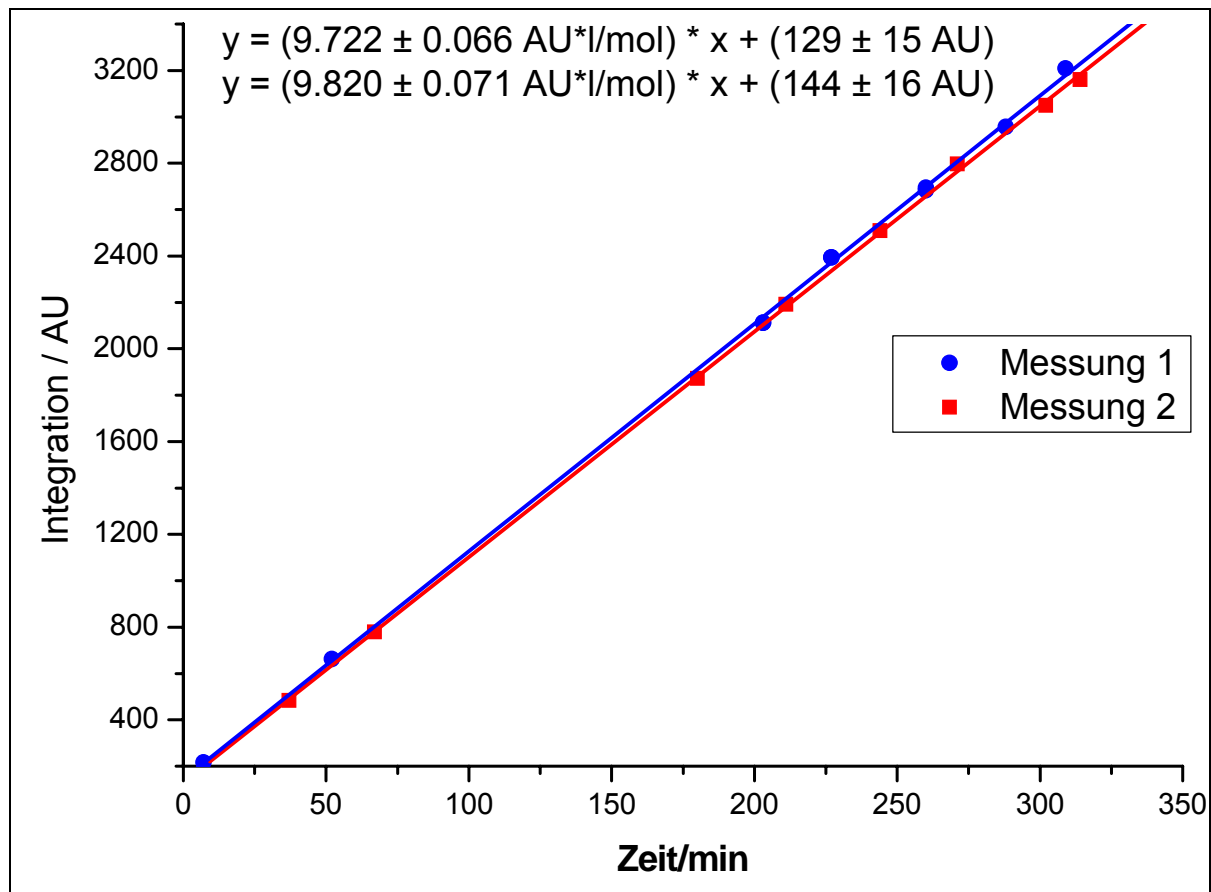


Abbildung 4-13: Kalibriermessung mit 5.56 g/l AMVN

Es ergibt sich eine durchschnittliche Steigung des Messgraphen von 9.77 AU*l/mol. Dies entspricht der Reaktionsgeschwindigkeit der Cumoloxidation ohne Inhibitor. Der Anteil von Cumolhydroperoxid im Cumol lässt sich durch den y-Achsenabschnitt ermitteln. Er liegt ungefähr bei 137 AU und ist hier so hoch, weil älteres Cumol verwendet wurde und die Reaktion von Cumol zu Cumolhydroperoxyd autoxidativ ist.

4.3.2 $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten

Eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten **72** wird im Reaktionsgefäß eingestellt. Bei der Messung ergibt sich folgender Graph:

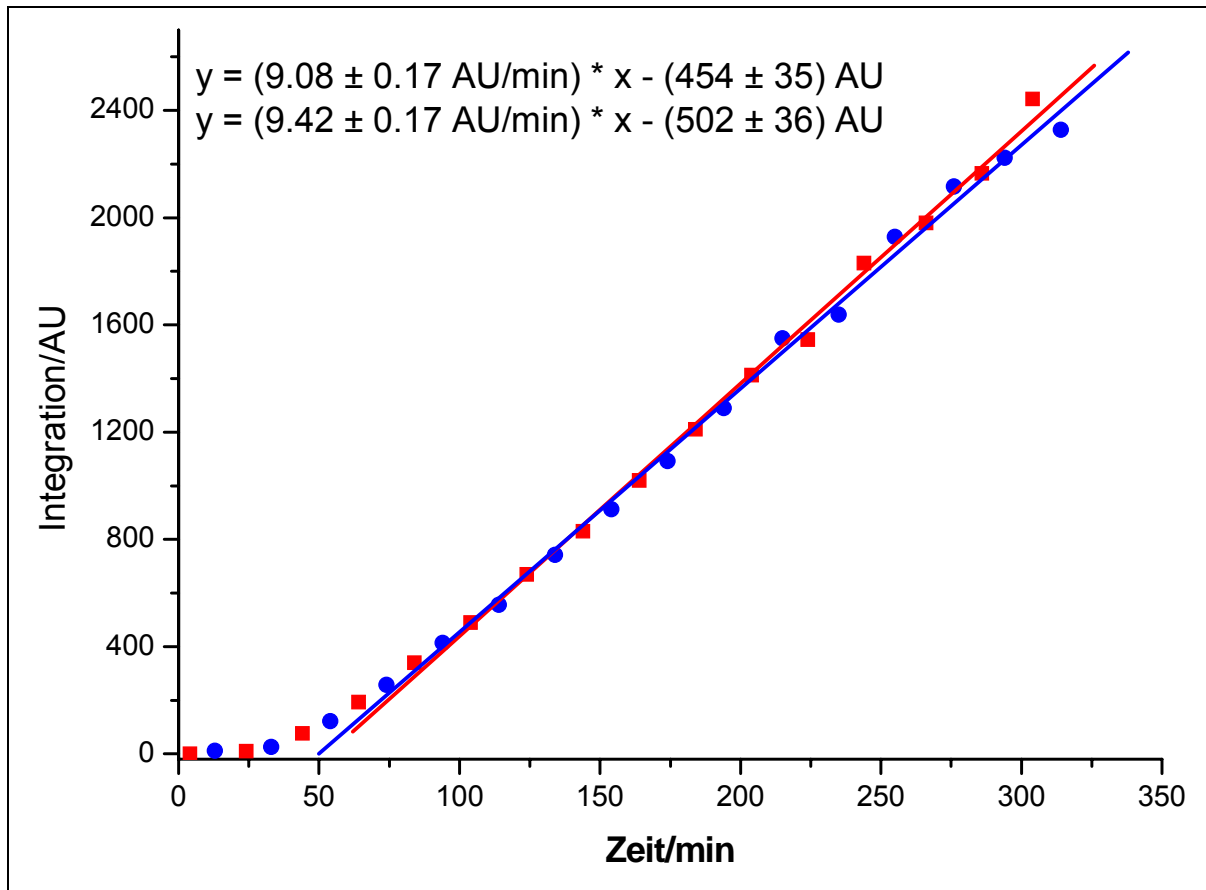


Abbildung 4-14: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

Die gemessenen Werte bleiben bis 25 min gleich. Ab 75 min gehen die Messwerte in eine Gerade über. Bestimmt man die Geradengleichungen und die sich daraus ergeben x-Achsenabschnitte, ergeben sich für die Inhibitionszeiten $t_{i1,2}$:

$$t_{i1} = 50.0 \pm 2.9 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 53.3 \pm 2.8 \text{ min}$$

Es ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit t_i von 0.9 h. Bestimmt man aus den beiden Graphen die Ableitung, ergibt sich folgendes Diagramm:

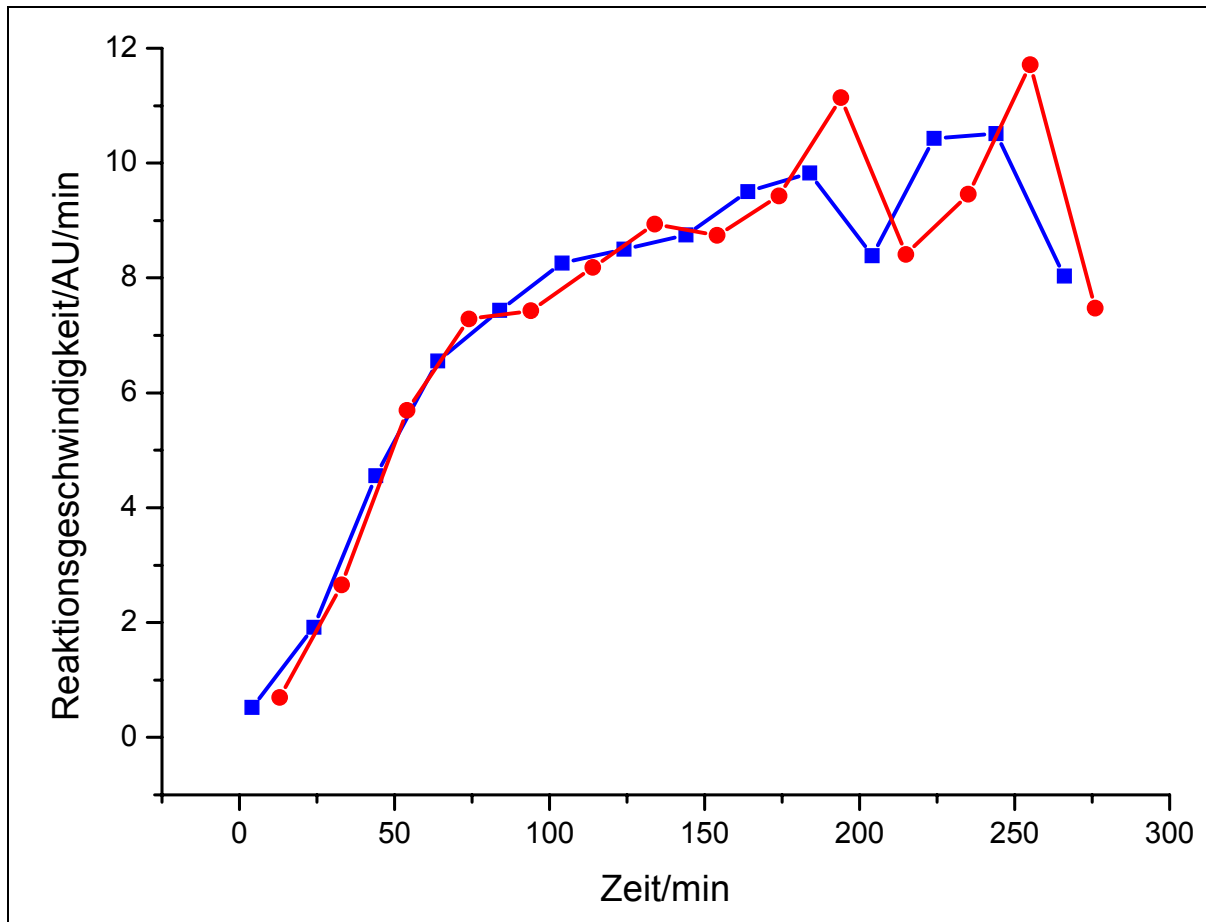


Abbildung 4-15: Ableitung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

Ab 75 min flacht die Reaktionsgeschwindigkeit ab und erreicht bei ca. 175 min die Geschwindigkeit des Referenzexperimentes von 9.77 AU/min. Man kann davon ausgehen, dass die beim Zerfall entstandenen Nebenprodukte auf die Reaktionsgeschwindigkeit keinen oder nur einen geringen Einfluss mehr haben.

4.3.3 $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten

Es wird eine Konzentration im Reaktionsgefäß von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten eingestellt. Man erhält folgende Kurven:

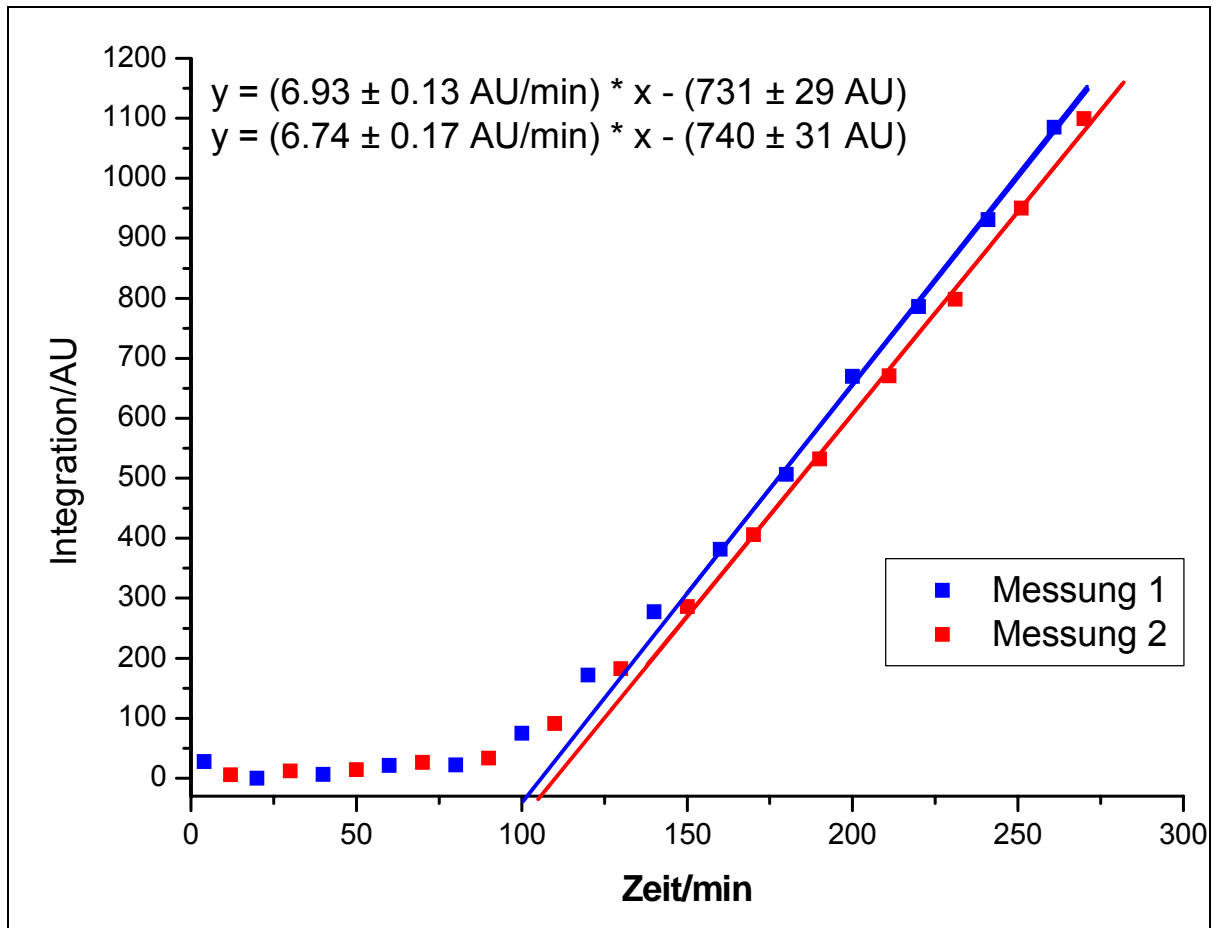


Abbildung 4-16: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

Bis 90 min bleiben die gemessenen Werte gleich. Hier ist die Reaktion vollständig unterdrückt. Danach ist die Bildung einer ansteigenden Geraden zu erkennen. Aus den beiden Messgeraden werden die Inhibitionszeiten $t_{i,2}$ berechnet:

$$t_{i1} = 105.5 \pm 2.2 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 109.8 \pm 1.8 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 1.8 h. Bildet man die Ableitung der beiden Kurven erhält man folgende Derivatigraphen:

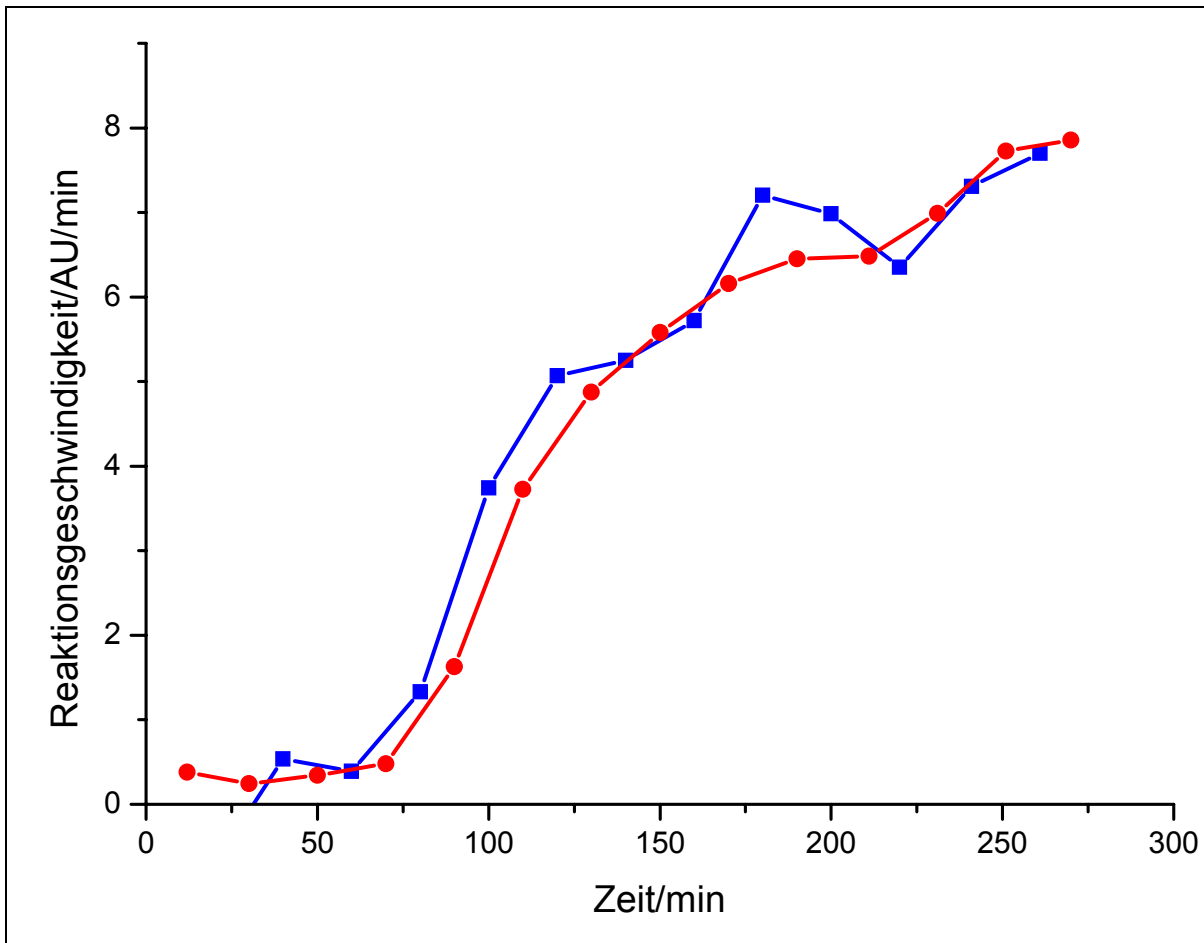


Abbildung 4-17: Ableitung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit ab einer Zeit von 70 min. Bei etwa 125 min flacht der Graph wieder ab und pendelt sich bei einem Maximum von unter 8 AU/min ein. Dies liegt unterhalb der Kalibriermessung von 9.77 AU/min.

4.3.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten

Es wird eine Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten **72** im Cumolsystem eingestellt. Die Auftragung der Zeit gegen die Fläche des HPLC-Diagramms ergibt:

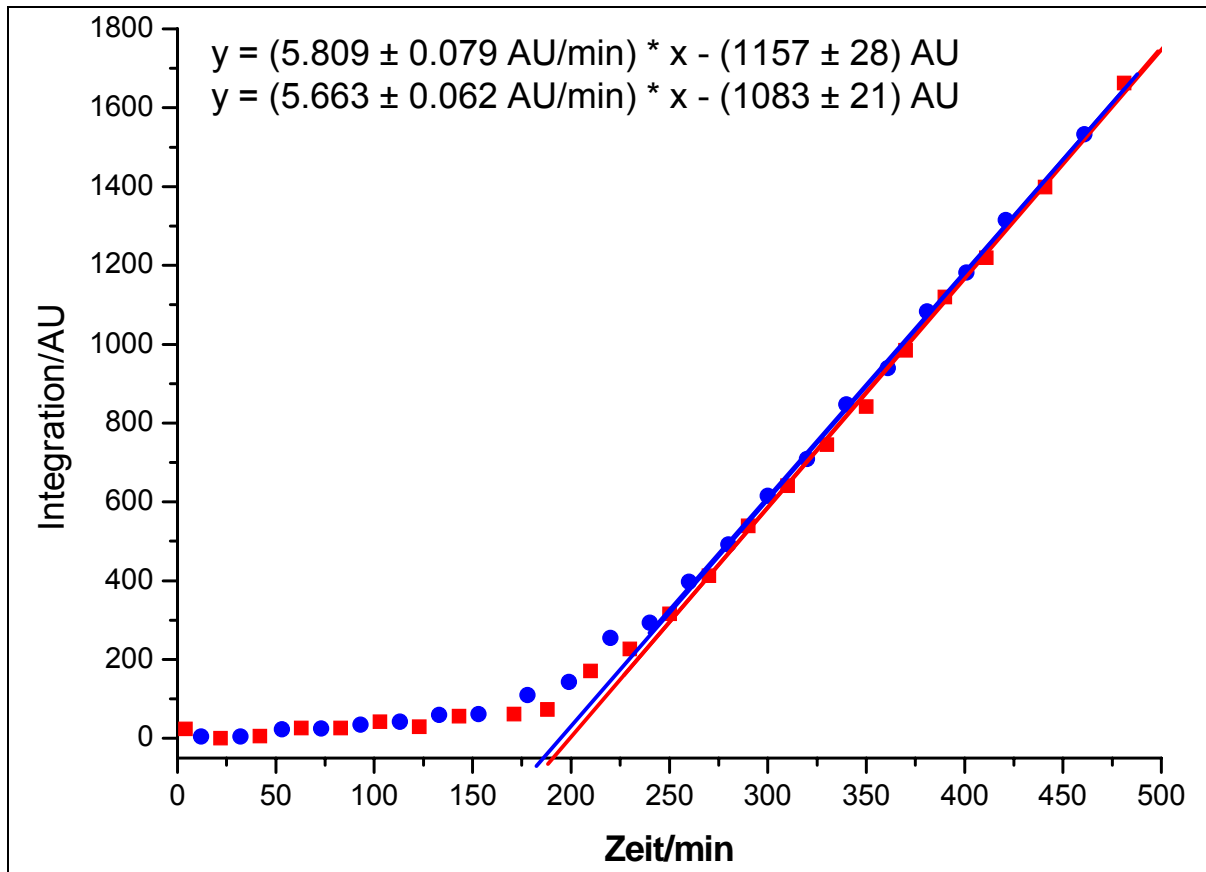


Abbildung 4-18: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

Man sieht bei 200 min einen deutlichen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Graph hat eine erste Gerade, die kaum ansteigt und eine zweite Gerade, deren Anstieg unterhalb der Kalibriermessung liegt. Aus den Geradengleichungen ergeben sich folgende Werte für die Inhibitionszeiten:

$$t_{i1} = 199.2 \pm 2.1 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 191.2 \pm 1.6 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich ein Durchschnittswert für die Inhibitionszeit von 3.3 h. Bestimmt man die Ableitung der beiden Graphen erhält man:

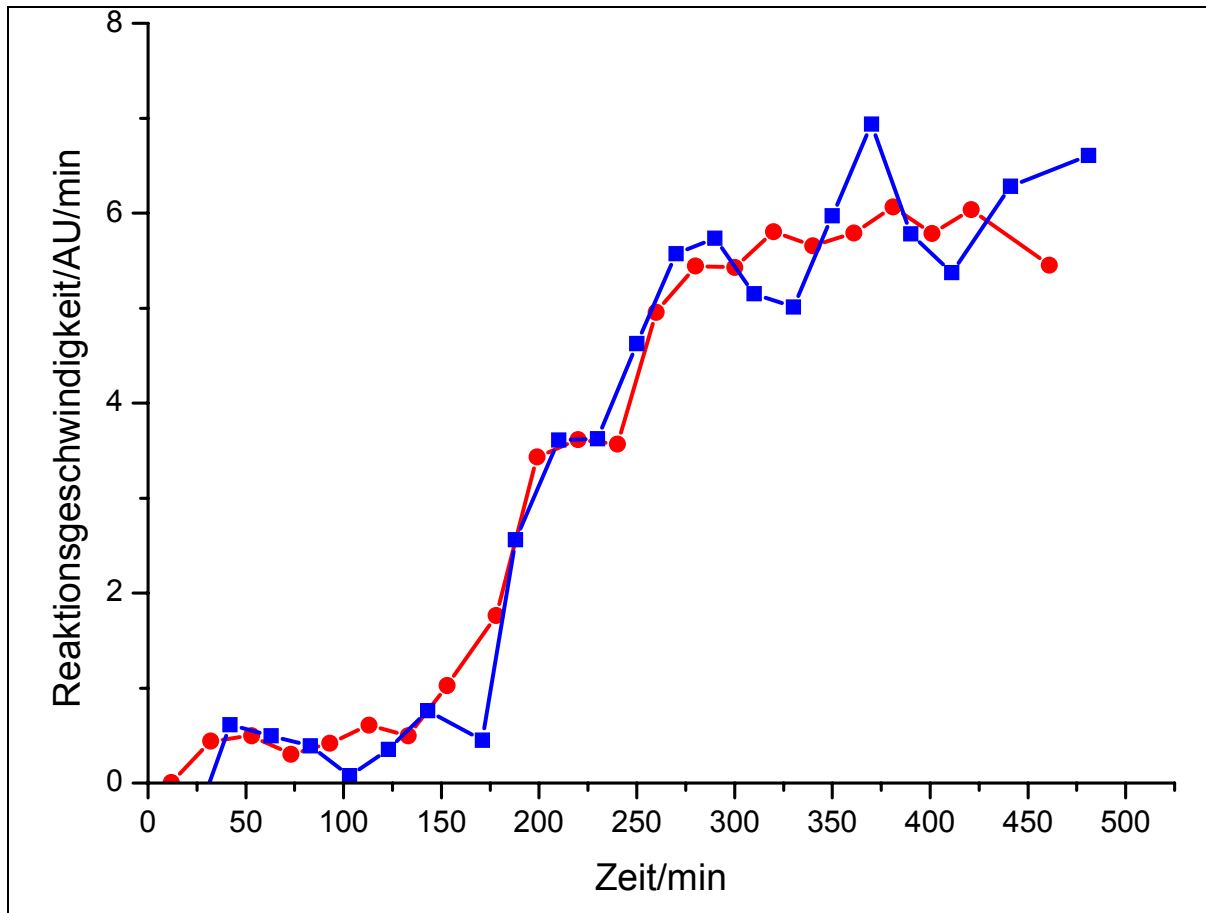


Abbildung 4-19: Ableitung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten **72** im Cumolsystem

Hier zeigt sich, dass ab etwa 175 min der Graph steil ansteigt, bis er bei über 300 min ein Maximum erreicht, das allerdings deutlich unterhalb des Wertes aus der Kalibrierung liegt. Die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit liegt um 6 AU/min, während sie im Kalibrierexperiment bei 9.77 AU/min lag. Die Abbauprodukte verlangsamen somit die Reaktion.

4.3.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten

Im Reaktionsgefäß wird eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten **72** eingestellt. Man erhält folgenden Messgraphen:

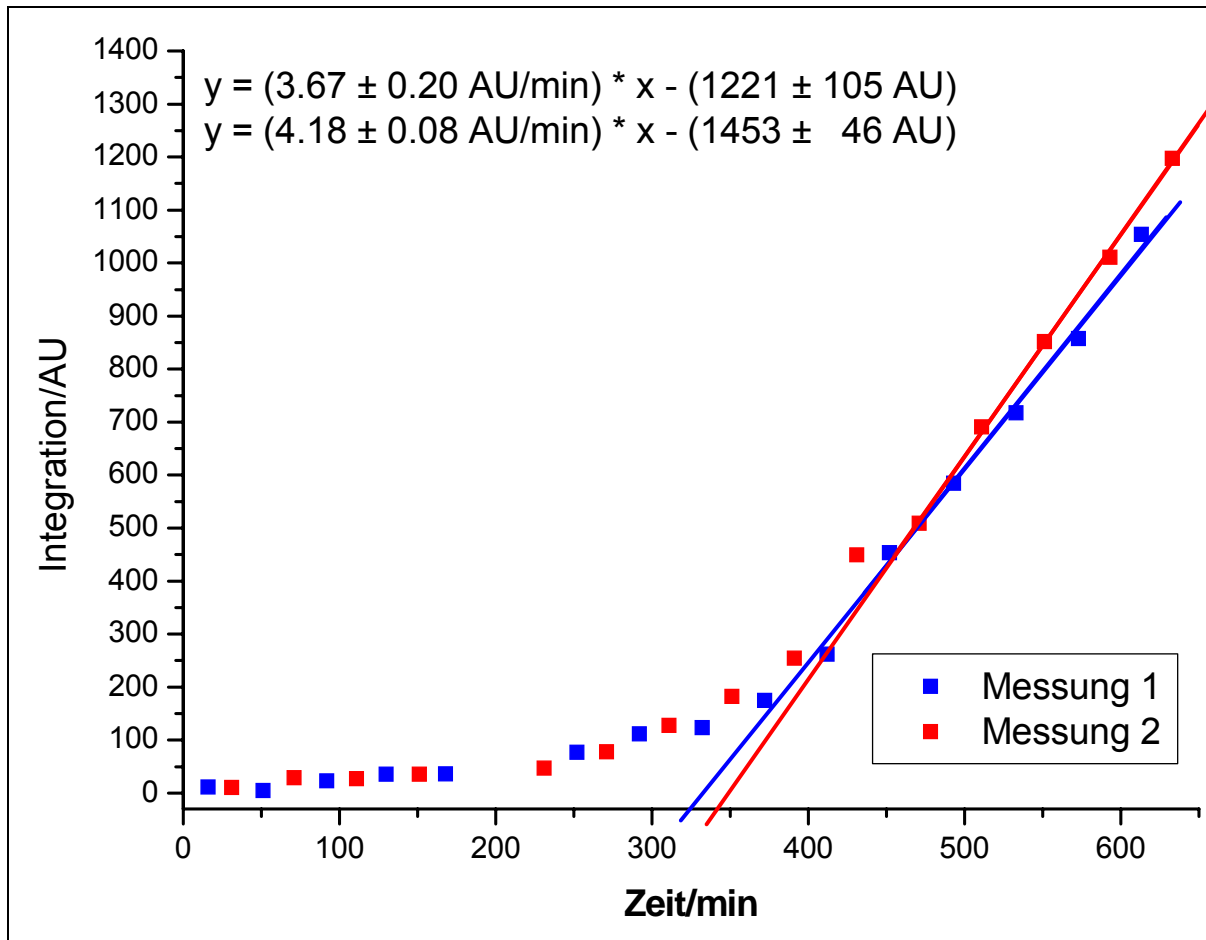


Abbildung 4-20: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

Bis 200 min bleiben die Messwerte fast auf dem gleichen Niveau. Dann beobachtet man einen leichten Anstieg, bis dann bei 350 min die Werte linear ansteigen. Aus den beiden Geradengleichungen ergeben sich Inhibitionszeiten t_i von:

$$t_{i1} = 332.9 \pm 10.3 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 343.6 \pm 4.1 \text{ min}$$

Aus den beiden Zeiten ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 5.6 h. Die Ableitung der beiden Graphen ergibt folgenden Verlauf für die Steigung:

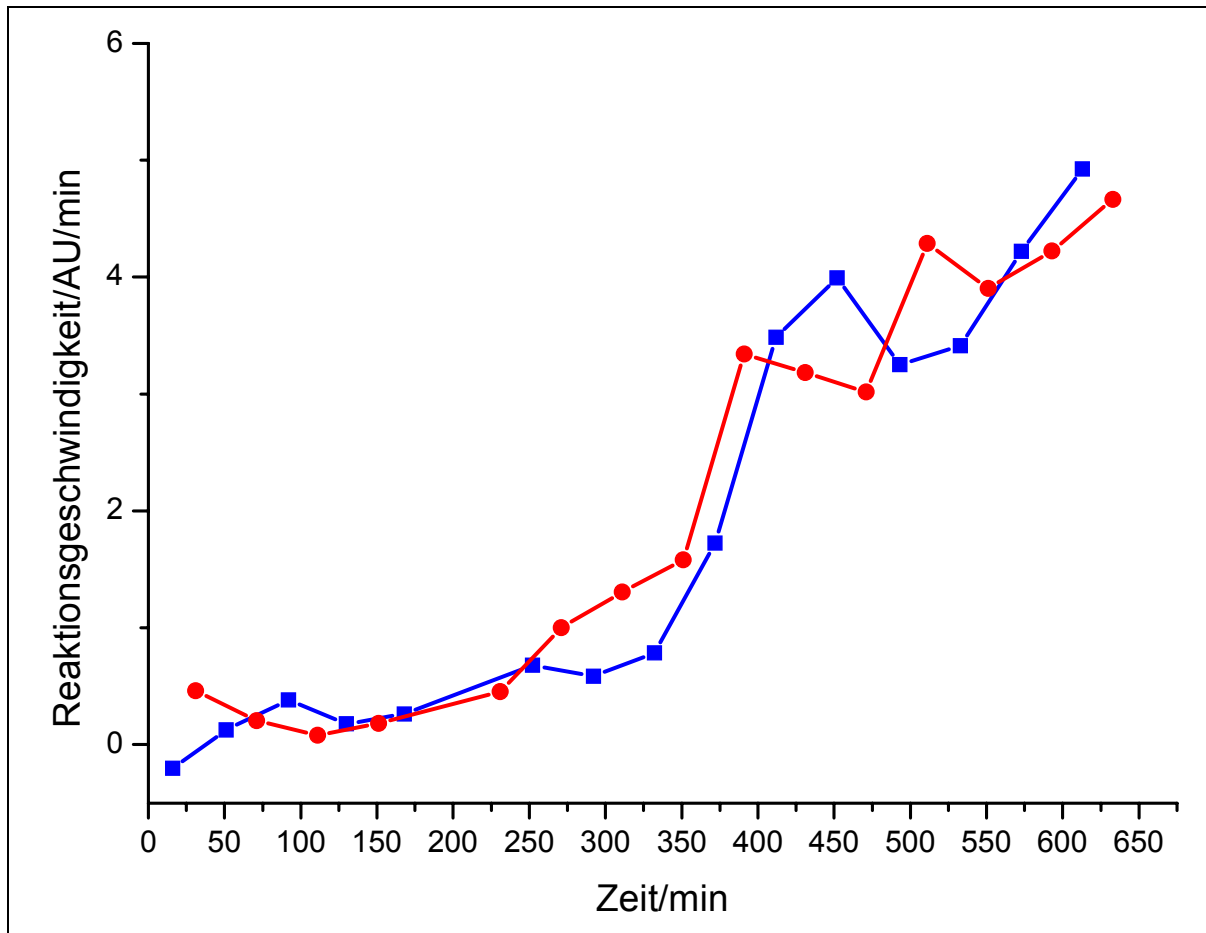


Abbildung 4-21: Ableitung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Dimethoxyisorenieraten **72** im Cumolsystem

Bei dieser Darstellung erkennt man, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bis 350 min nur leicht ansteigt. Dann erkennt man einen Sprung bis bei etwa 400 min die Reaktionsgeschwindigkeit der Kalibriermessung fast erreicht ist und konstant bleibt. Sie ist mit ca. 4 AU/min weniger als halb so groß als im Referenzexperiment. Da hier mehr Abbauprodukte aufgrund der höheren Konzentration entstehen, wird die Reaktion auch mehr verlangsamt.

4.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse von Dimethoxyisorenieraten

Trägt man die eingestellten Konzentrationen von Dimethoxyisorenieraten **72** gegen die bestimmten Inhibitionszeiten t_i auf, erhält man folgende Gerade:

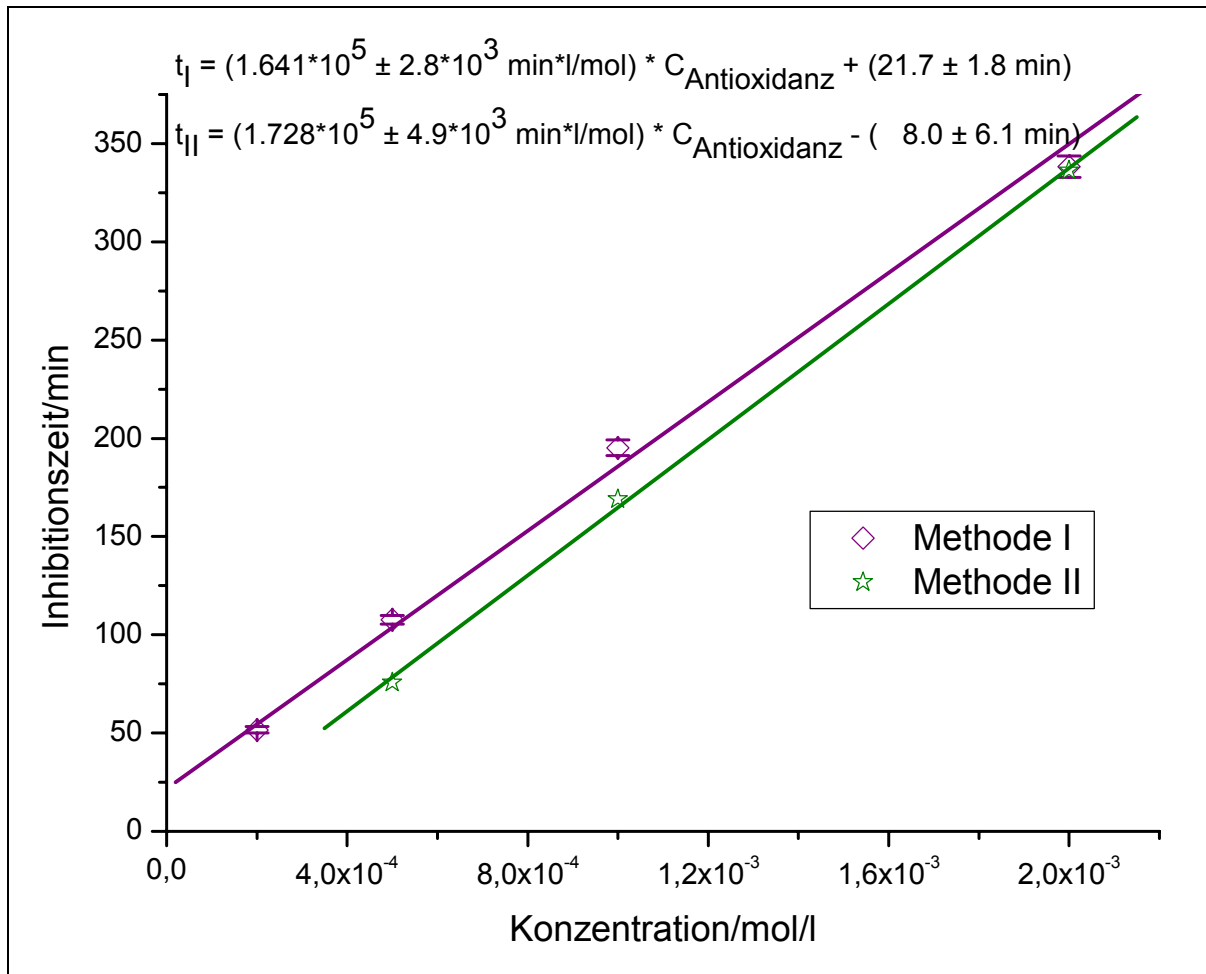


Abbildung 4-22: Konzentration gegen die Inhibitionszeiten t_i von Dimethoxyisorenieraten 72

Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Inhibitionszeit. Die Gradengleichung besitzt eine Steigung von $1.641 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$. Diese beschreibt die Inhibitionszeit pro Konzentration und damit die Güte der Inhibitionseigenschaften. Der y-Achsenabschnitt von 22 min sollte theoretisch bei null liegen. Ist kein Antioxidanz vorhanden, sollte die Reaktion auch nicht unterdrückt werden. Der Wert von 22 min entsteht aus der Bestimmungsmethode der Inhibitionszeiten (Methode I). Um dies zu untersuchen, wurde eine andere Bestimmungsmethode gewählt.

Bei der alternativen Methode (Methode II) verwendet man den Wert, ab der sich die Ableitung deutlich ändert. Dieser Wert ist bei der kleinsten Konzentration nicht bestimmbar, sodass die Gerade nur aus drei Messpunkten besteht.

Tabelle 4-1: Verschiedene Auswertmethode für die Inhibitionszeit

Konzentration	Methode I	Methode II
$2 \cdot 10^{-4}$ mol/l	51.7 min	
$5 \cdot 10^{-4}$ mol/l	107.7	75.6
$1 \cdot 10^{-3}$ mol/l	195.2	169
$2 \cdot 10^{-3}$ mol/l	338.3	336.2

Man erhält eine Steigung von $1.728 \cdot 10^5$ min \cdot l/mol. Dieser Wert ist mit dem aus der ersten Methode vergleichbar. Der y-Achsenabschnitt ist jedoch kleiner null und zeigt, dass bei beiden Methoden ein systematischer Fehler auftritt.

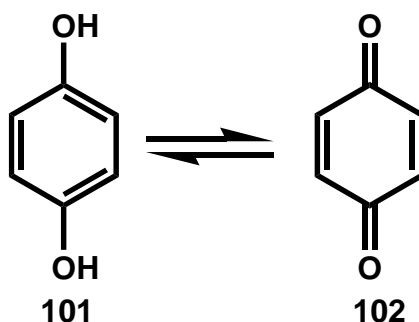
4.4 Hydrochinon

4.4.1 Kalibriermessung

Es wird die gleiche Starterlösung verwendet wie im Kapitel 4.3.1 bei Dimethoxyisorenieraten **72**.

4.4.2 $2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon

Derivate des Hydrochinons **101** sind Elektronenüberträger in der Atmungskette und befinden sich zum Beispiel in der Mitochondrienmembran. Sie besitzen zwei para-ständige phenolische Hydroxygruppen, die sich leicht zum Chinon **102** oxidieren lassen.



Da das Benzochinon **102** kein langes Polyensystem besitzt, eignet es sich als Modellsystem, um den Einfluss der p-Hydroxyphenyl-Endgruppe des Dihydroxyisorenieratens **10** zu untersuchen.

Zunächst wird eine Konzentration von $2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon **101** im Cumolsystem eingestellt:

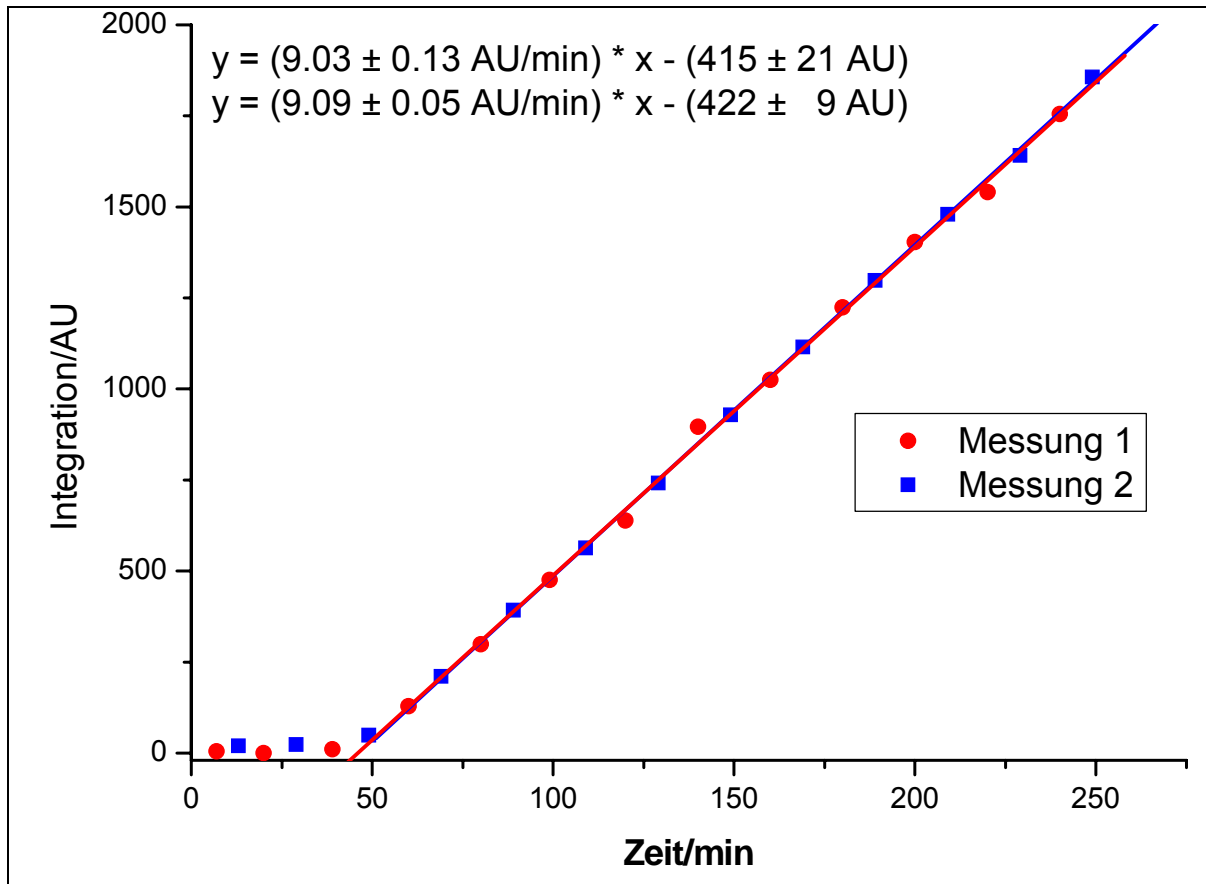


Abbildung 4-23: Messung von $2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon **101** im Cumolsystem

Es zeigt sich ein eindeutiger Knick bei ungefähr 45 min. Erst ab hier ist eine Bildung von Cumolhydroperoxid messbar. Das Hydrochinon **101** ist in der Lage, die Reaktion komplett zu unterdrücken. Erst, wenn es vollständig verbraucht ist, läuft die eigentliche Reaktion ab. Da hier der Knick eindeutig und scharf ist, ist davon auszugehen, dass nur ein Abbauprodukt aus dem Hydrochinon **101** entsteht. Dieses setzt die Geschwindigkeit des Referenzexperimentes nur leicht herab.

$$t_{i1} = 46.0 \pm 1.6 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 46.4 \pm 0.7 \text{ min}$$

Die mittlere Inhibitionszeit liegt bei 0.8 h. Der scharfe Knick zeigt sich auch, wenn man die Ableitungen der beiden Geraden betrachtet:

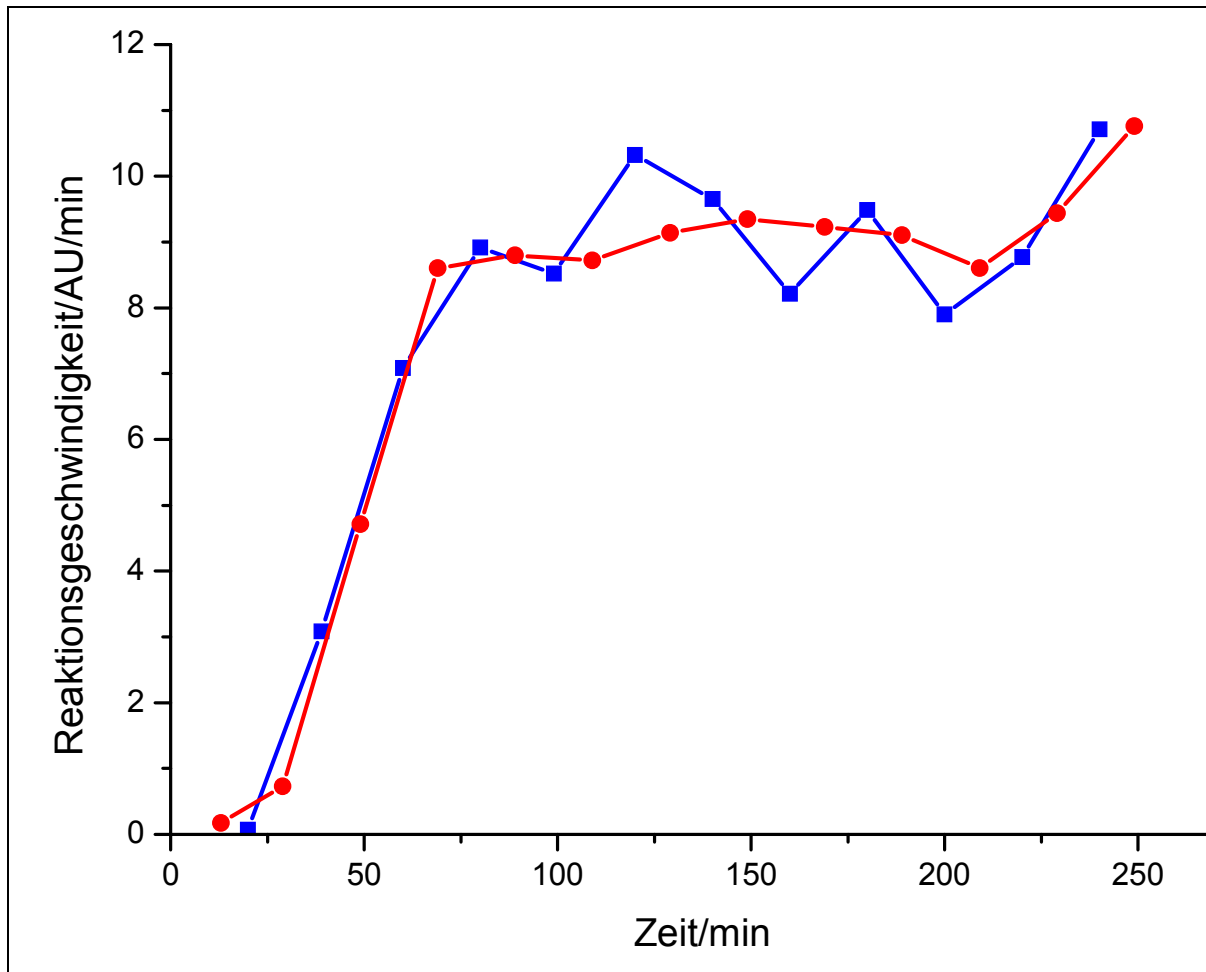


Abbildung 4-24: Ableitung der Messung von $2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon **101** im Cumolsystem

Hier kann man den Knick deutlich erkennen. Die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen 25 und 50 min sich stark ändert und dann stagniert um einen Wert von 9.5 AU/min. Die Vermutung, dass bei der Reaktion Benzochinon **102** entsteht, lässt sich anhand der HPLC-Messung bestätigen, indem eine Lösung von Benzochinon auf die Säule gegeben wird. Es ist eine Substanz bei 3.1 min detektierbar, die ein λ_{\max} von 240 nm in Hexan besitzt. Trägt man die Menge an Benzochinon gegen die Zeit auf, erhält man folgendes Diagramm:

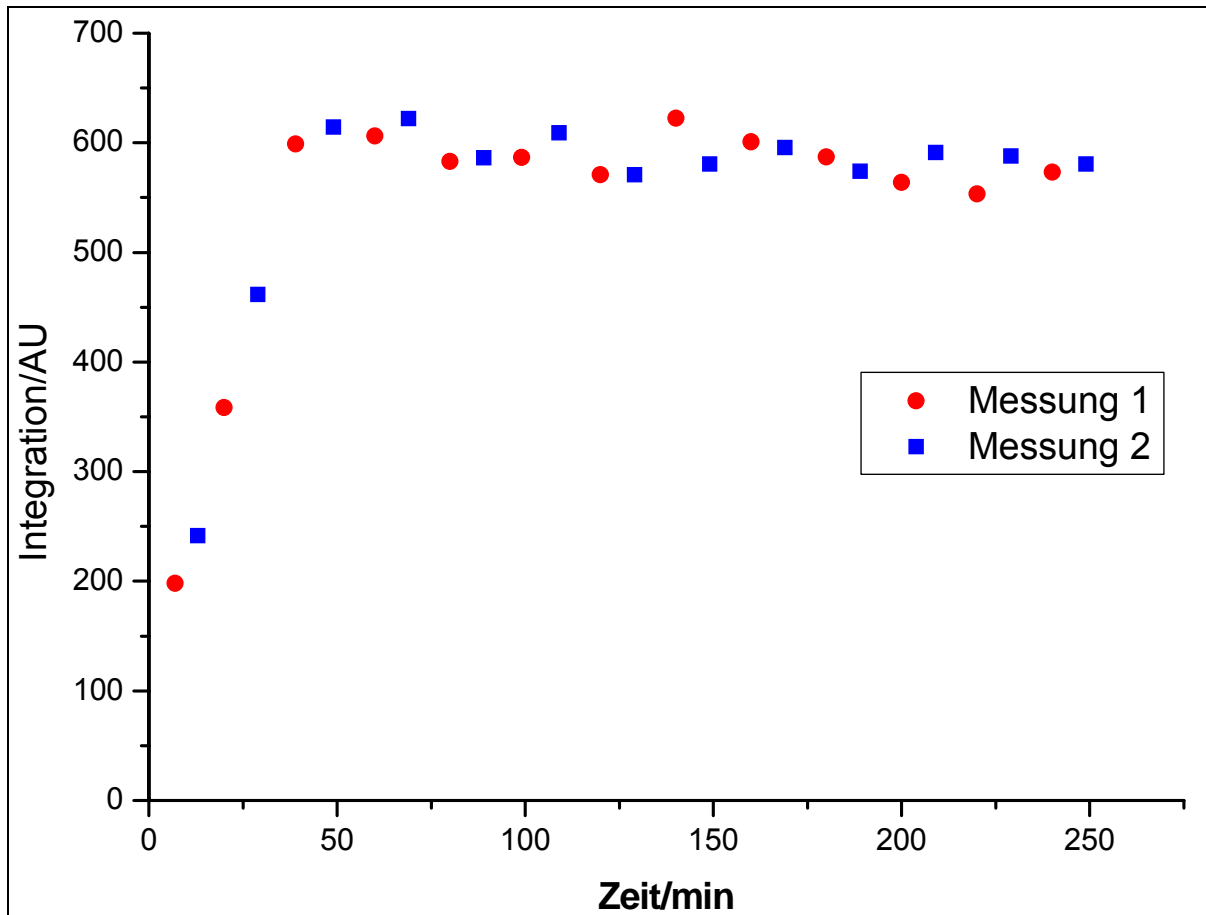


Abbildung 4-25: Messung der Konzentration von Benzochinon **102** bei einer Startkonzentration von $2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon **101**

Hier zeigt sich, dass nach ca. 50 min Benzochinon **102** entsteht. Danach bleibt die Konzentration nahezu konstant, mit leicht abfallendem Trend. Benzochinon **102** wird somit sehr langsam abgebaut, was der Grund dafür ist, dass die Geschwindigkeit der Kalibriermessung nicht erreicht wird, da im Messzeitraum immer Benzochinon vorhanden ist.

4.4.3 $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon

Setzt man eine Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon **101** im Cumolsystem beim Start der Reaktion an, erhält man folgenden Graphen:

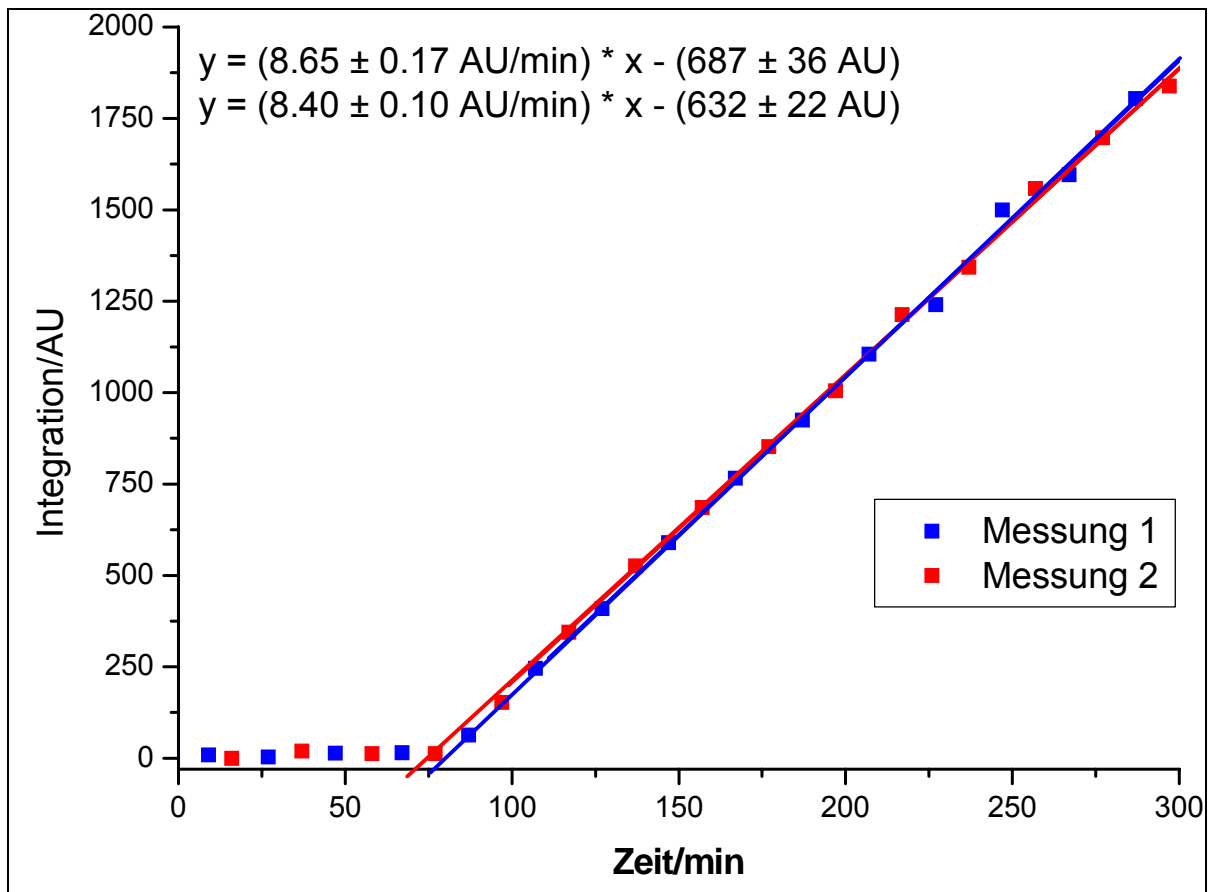


Abbildung 4-26: Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon 101 im Cumolsystem

Der Knick tritt bei 75 min auf. Vorher ist keine Reaktion zu beobachten und später zeigt sich ein linearer Anstieg. Die Inhibitionszeiten errechnen sich zu:

$$t_{i1} = 79.4 \pm 2.5 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 75.2 \pm 1.7 \text{ min}$$

Damit ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 1.3 h. Bildet man aus den beiden Graphen die Ableitung erhält man folgendes Diagramm:

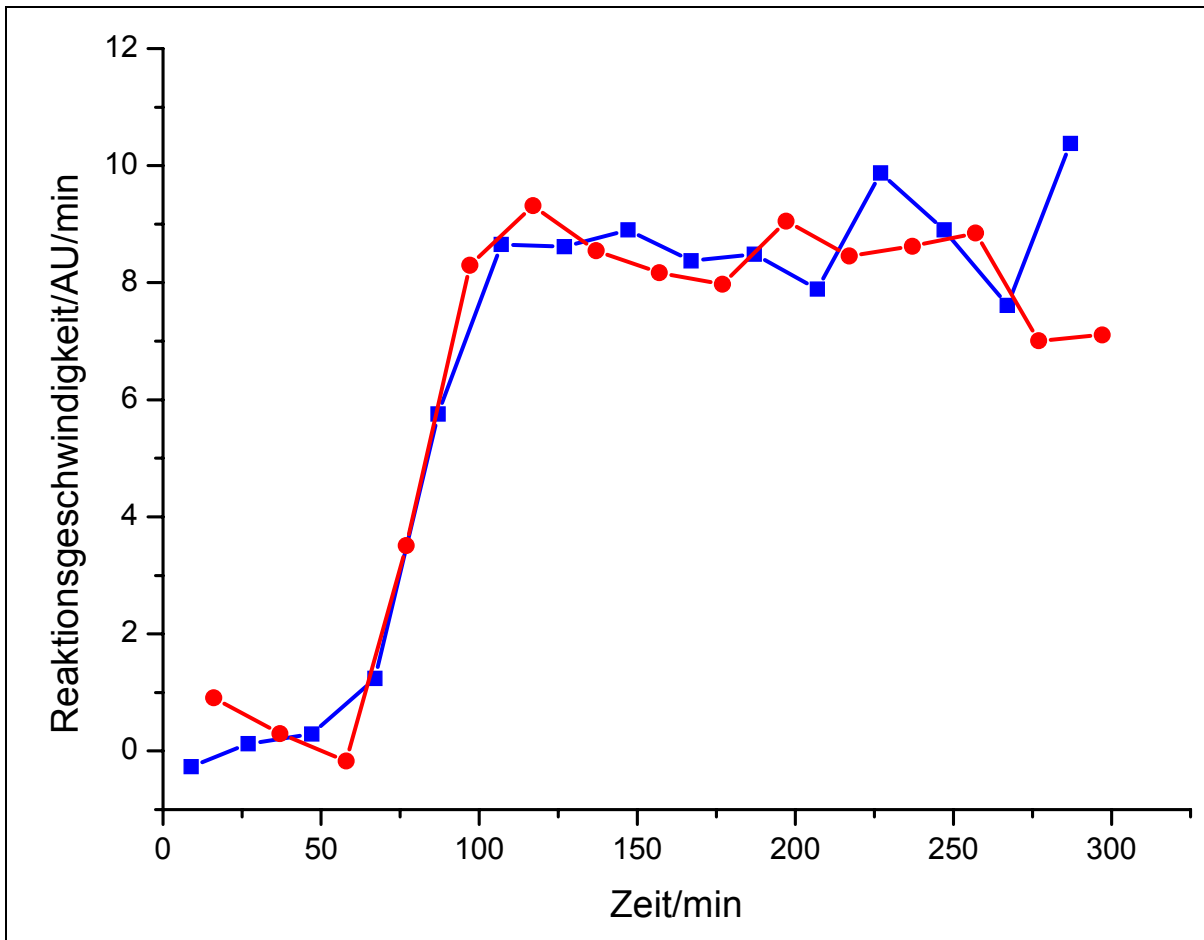


Abbildung 4-27: Ableitung der Messung von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon 101 im Cumolsystem

Bei der Reaktionsgeschwindigkeit ist ein deutlicher Sprung von 60 nach 100 min zu erkennen. Hier ändert sich die Reaktion, da bei 100 min die maximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird. Dies sollte auch anhand der Benzochinonkonzentration **102** zu erkennen sein:

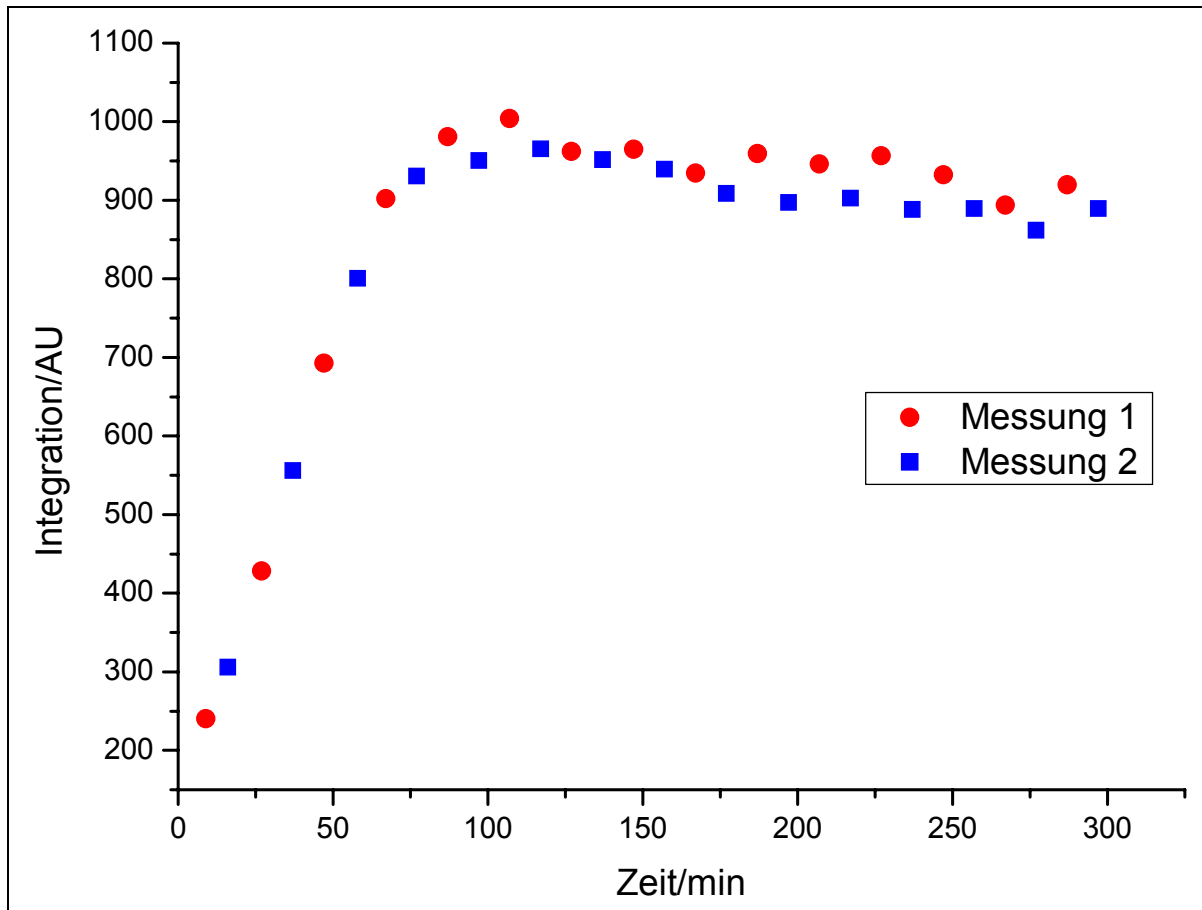


Abbildung 4-28: Messung der Konzentration von Benzochinon 102 bei einer Startkonzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l Hydrochinon 101

Man sieht einen deutlichen stetigen Anstieg der Benzochinonkonzentration bis zu ca. 70 min. Ab dieser Zeit nimmt die Kurve wieder leicht ab. Es zeigt sich somit, dass zunächst das Hydrochinon **101** oxidiert wird, bis es vollständig verbraucht ist. Danach wird das Benzochinon **102** nur sehr langsam abgebaut.

4.4.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon

Es wird eine Messung mit einer Hydrochinonkonzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l durchgeführt. Beim Ansetzen der Lösung für das Reaktionsgefäß muss eine Konzentration von $2.5 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon **101** angesetzt werden. Hierzu wird die Lösung eine Stunde im Ultraschallbad durchmischt. Es ist nicht möglich, die Menge Hydrochinon **101** komplett zu lösen. Man muss mit der Suspension weiter arbeiten. Im Reaktionskolben löst sich die Substanz dann aber aufgrund der höheren Temperatur und des Cumols komplett. Man beobachtet folgenden Messverlauf:

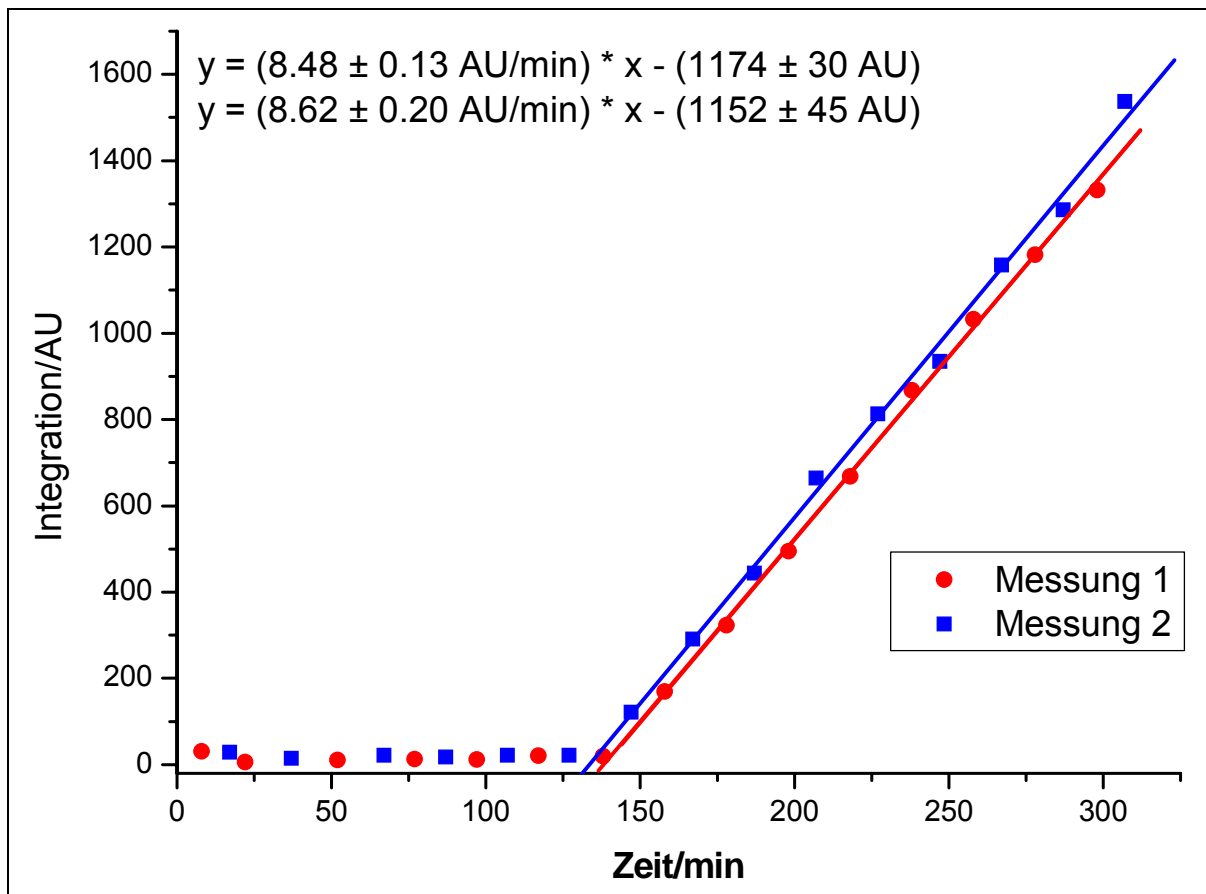


Abbildung 4-29: Ableitung der Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon 101 im Cumolsystem

Der Knick zeigt sich in dieser Messkurve bei 130 min. Vorher bleiben die Messwerte gleich und hinterher ist eine gleichmäßige Steigung zu erkennen. Die Steigung der Geraden liegt mit einem Durchschnitt von 8.6 AU/min leicht unterhalb der Kalibriermessung von 9.77 AU/min.

Es ergibt sich aus den Geradengleichungen Inhibitionszeiten t_i von:

$$t_{i1} = 138.5 \pm 1.4 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 133.6 \pm 2.2 \text{ min}$$

Die mittlere Inhibitionszeit ist 2.3 h. Errechnet man aus den beiden Messungen die Ableitung, so erhält man folgenden Graphen:

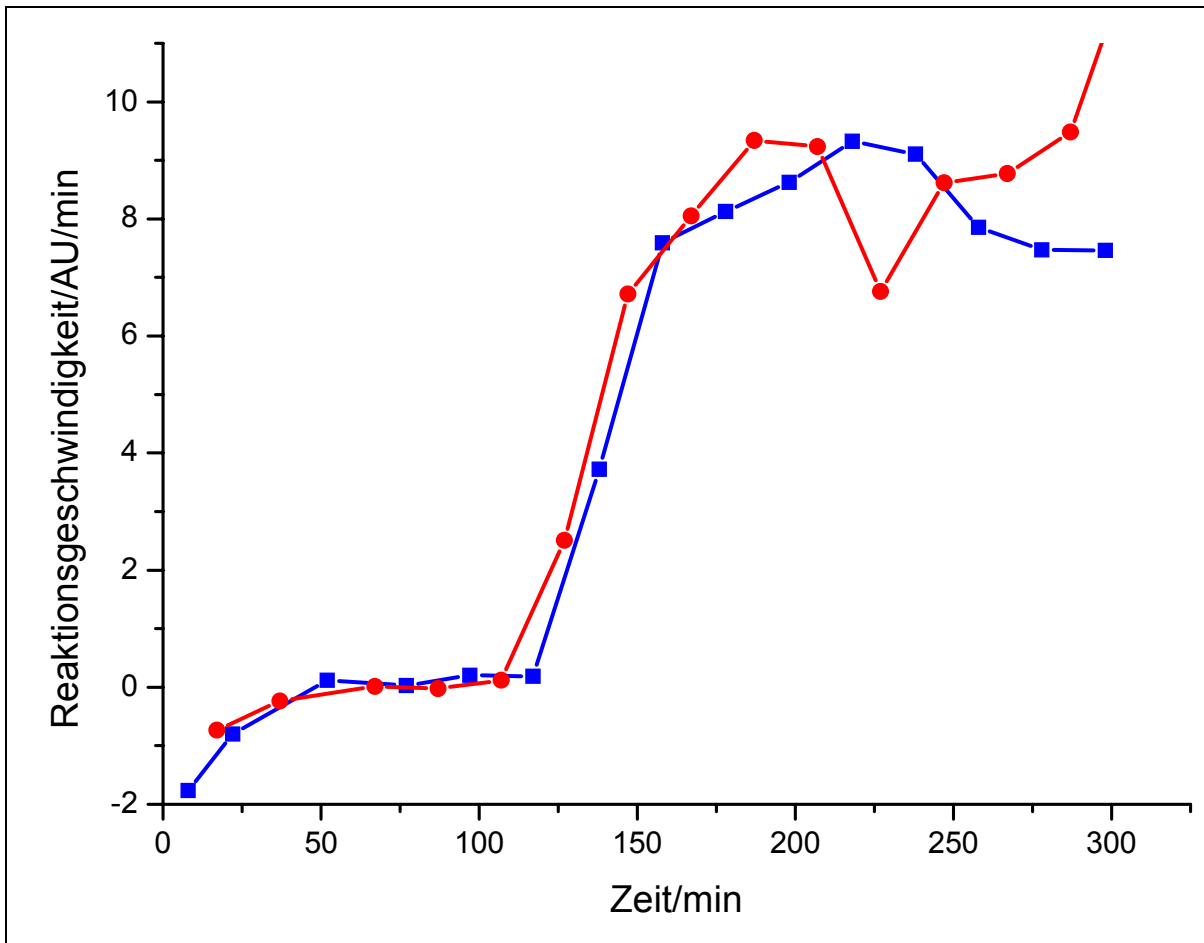


Abbildung 4-30: Ableitung der Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon 101 im Cumolsystem

Bis etwas über 100 min bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit konstant. Dann steigt sie stark an und erreicht ihr Maximum nach 170 min. Die maximale Reaktionsgeschwindigkeit liegt bei einem Wert von durchschnittlich 8.6 AU/min und ist damit genauso hoch wie bei der Messung der Konzentration an Hydrochinon von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

Diesen Verlauf erkennt man auch aus der Messung der Bildung des p-Benzochinons **102**:

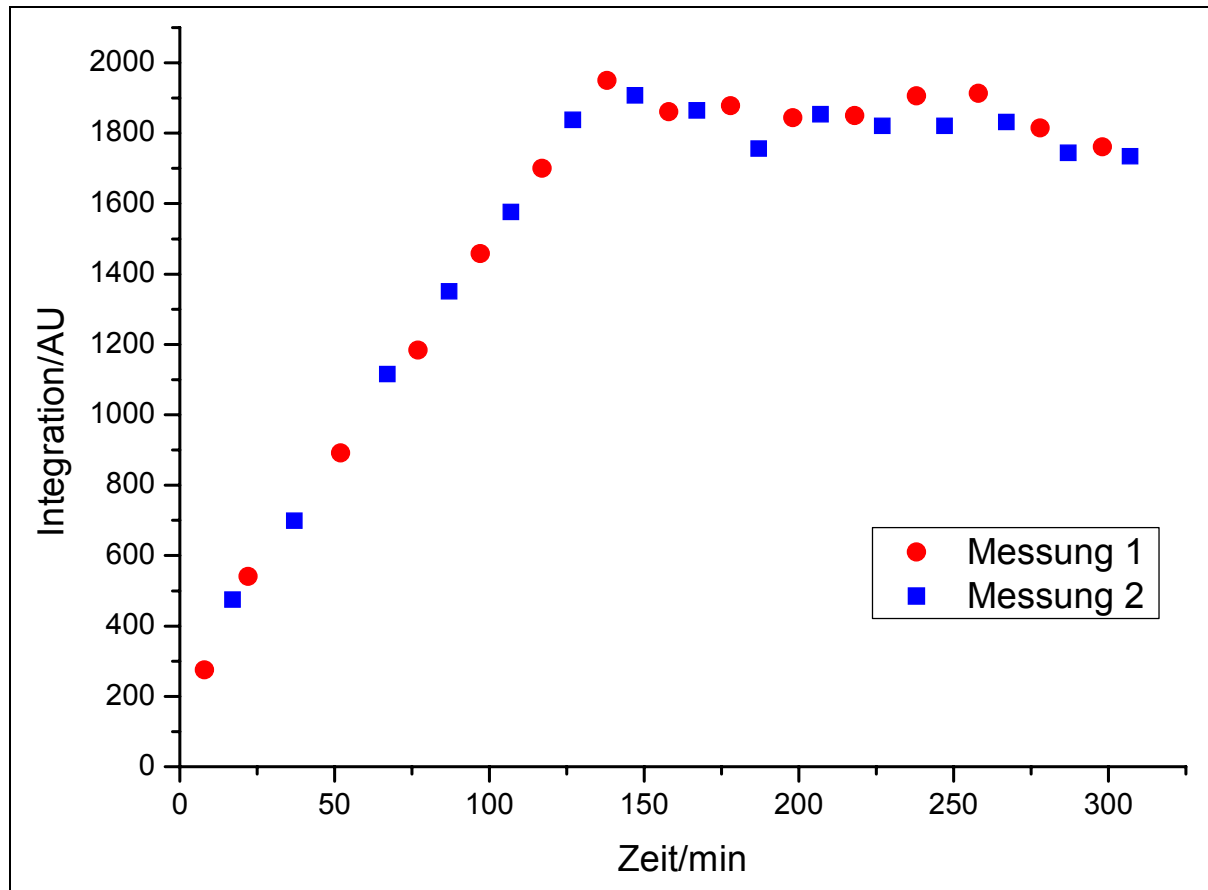


Abbildung 4-31: Messung der Konzentration von Benzochinon **102** bei einer Startkonzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon **101**

Bis 140 min steigt die Konzentration von Benzochinon **102** an. Danach ist alles Hydrochinon **101** in Benzochinon **102** umgewandelt und es findet nur ein langsamer Abbau des Oxidationsproduktes **102** statt, die Reaktion zum Teil inhibiert, weshalb die Steigung des Referenzexperimentes ohne Antioxidanz nicht erreicht wird.

4.4.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon

Die höchste vermessene Konzentration von Hydrochinon **101** ist $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Hierzu wird eine Suspension von $5 \cdot 10^{-3}$ mol/l angesetzt, die eine Stunde im Ultraschallbad homogenisiert wird. In der gemessenen Reaktionslösung löst sich die Verbindung vollständig. Man beobachtet folgenden Messverlauf:

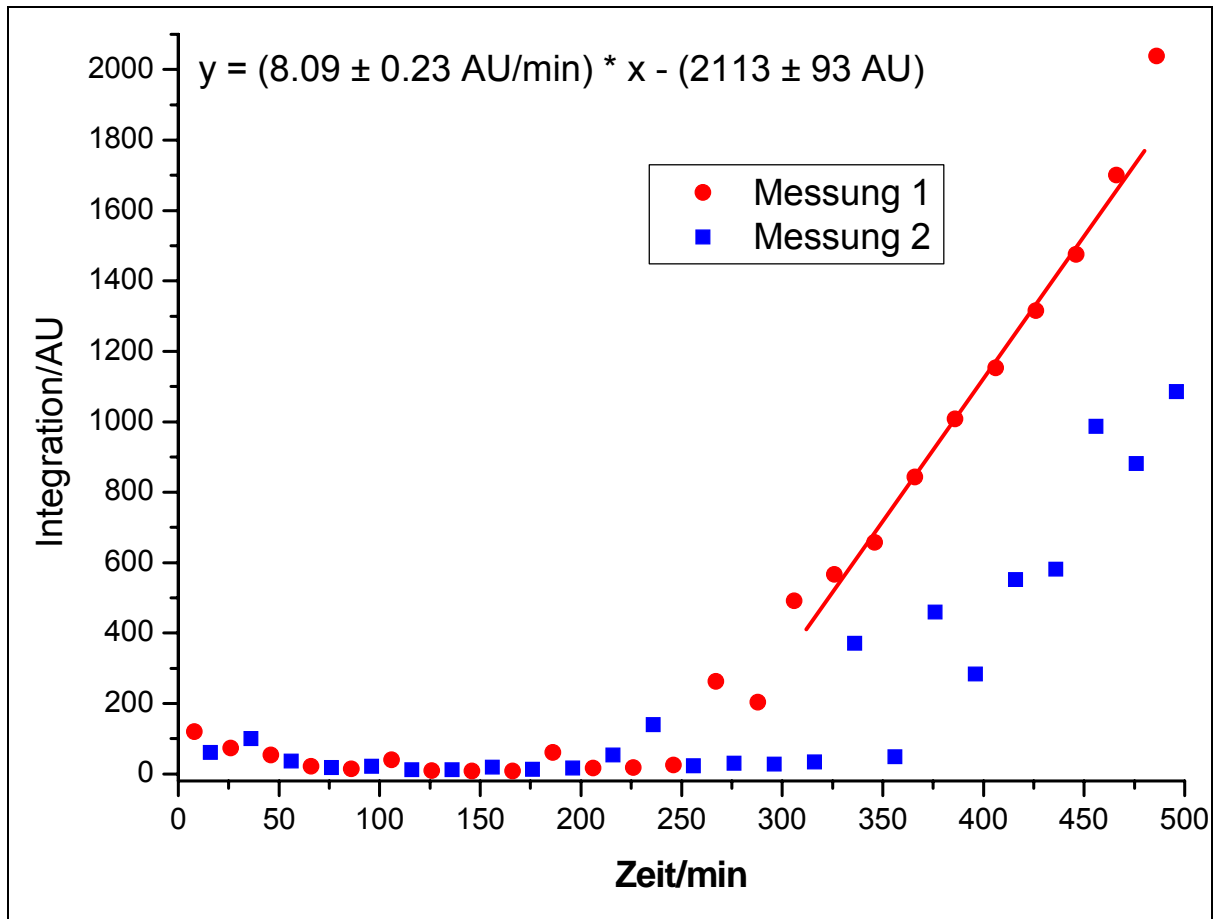


Abbildung 4-32: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon **101** im Cumolsystem

Bei der ersten Messung weichen einige Punkte etwas von den übrigen Messwerten ab. Dies liegt daran, dass die Säule von den sich bei der Reaktion bildenden Produkten überladen wird. Das entstehende Benzochinon **102** ist in Hexan nicht löslich. Die zweite Messung gibt keine vernünftigen Werte. Hier zeigt sich zunächst ab 236 min ein Anstieg der Kurven, wie er zu erwarten wäre. Danach streuen die Messwerte aber so stark, dass dieser Graph nicht auswertbar ist. Für die Bestimmung der Inhibitionszeit wird nur die erste Messung verwendet:

$$t_i = 261.2 \pm 3.9 \text{ min}$$

Diese ergibt eine Inhibitionszeit von umgerechnet 4.4 h. Glättet man die erste Messung nach, kann man die Ableitung des Graphen bestimmen:

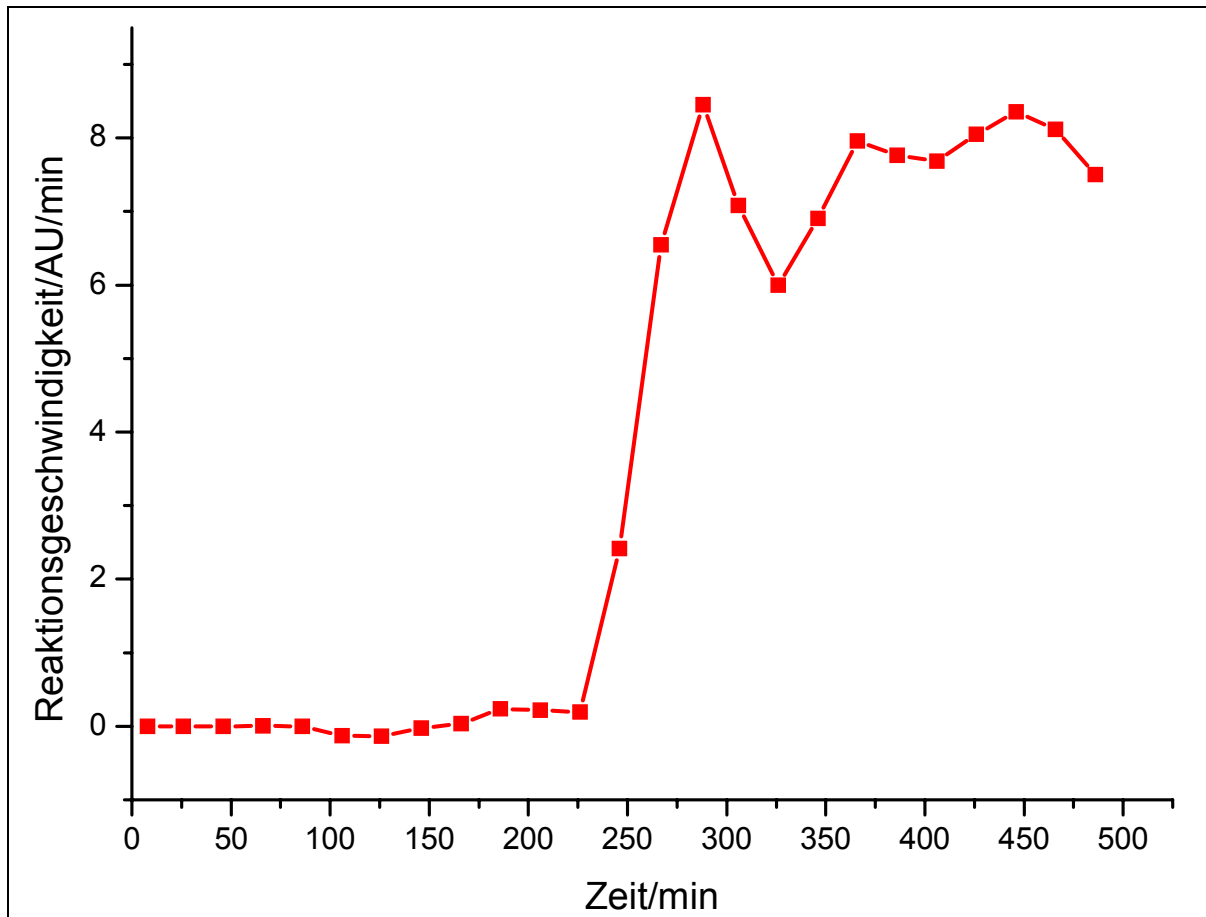


Abbildung 4-33: Ableitung der Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon 101 im Cumolsystem

Ab 225 min zeigt sich eine deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Bei 275 min erreicht der Graph sein Maximum. Die höchste erreichte Geschwindigkeit liegt mit 8.0 AU/min leicht unterhalb des Referenzexperimentes von 9.7 AU/min.

Die Bestimmung des entstandenen Benzochinons **102** aus der Messung 1 führt zu folgendem Diagramm:

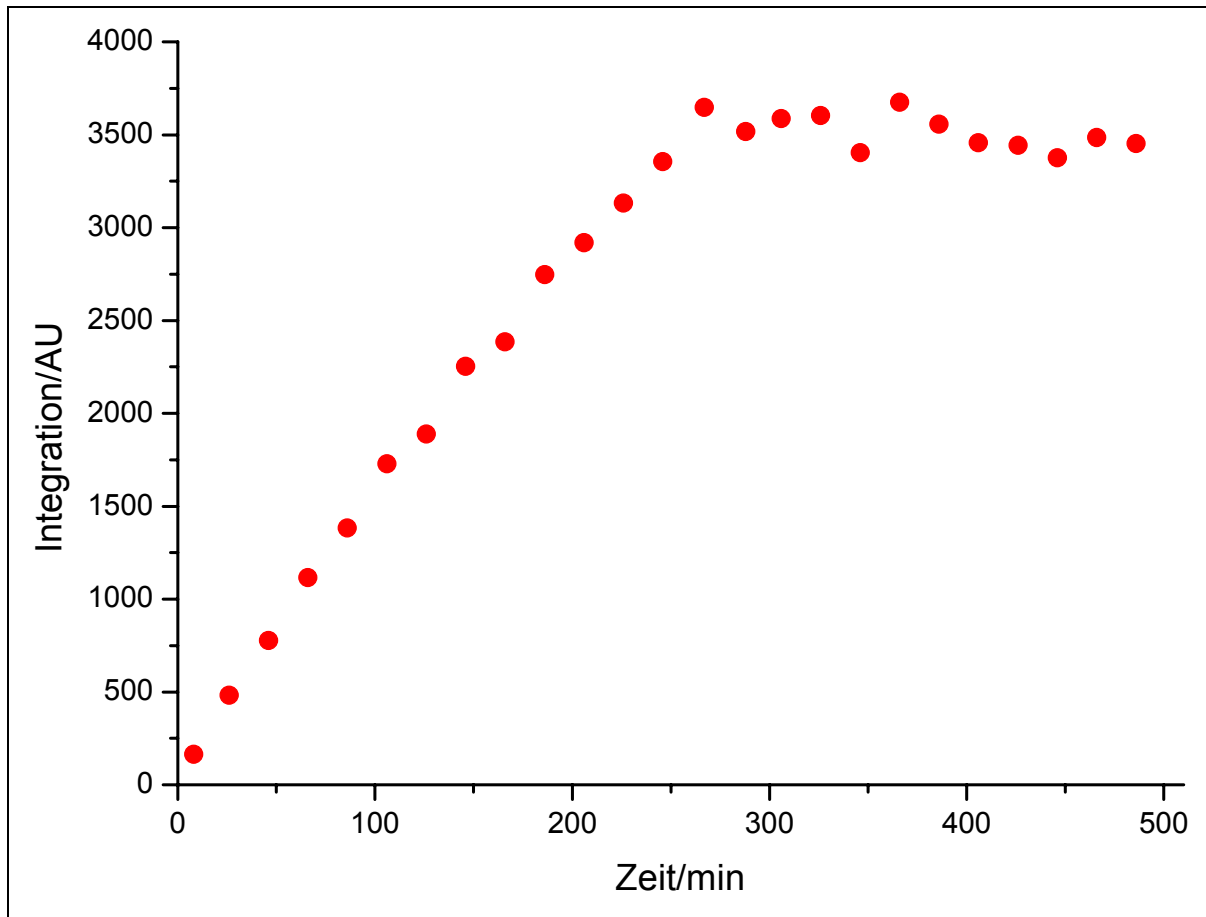


Abbildung 4-34: Messung der Konzentration von Benzochinon 102 bei einer Startkonzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Hydrochinon 101

Die Messwerte steigen fast linear an und erreichen nach 230 min ein Maximum. Ab dieser Zeit sinken sie wieder leicht.

4.4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse von Hydrochinon

Trägt man die eingesetzten Konzentrationen gegen die Inhibitionszeit t_i auf, erhält man folgende Gerade für Hydrochinon **101**, die sich deutlich von der Geraden für Dihydroxyisorenieraten **10** unterscheidet:

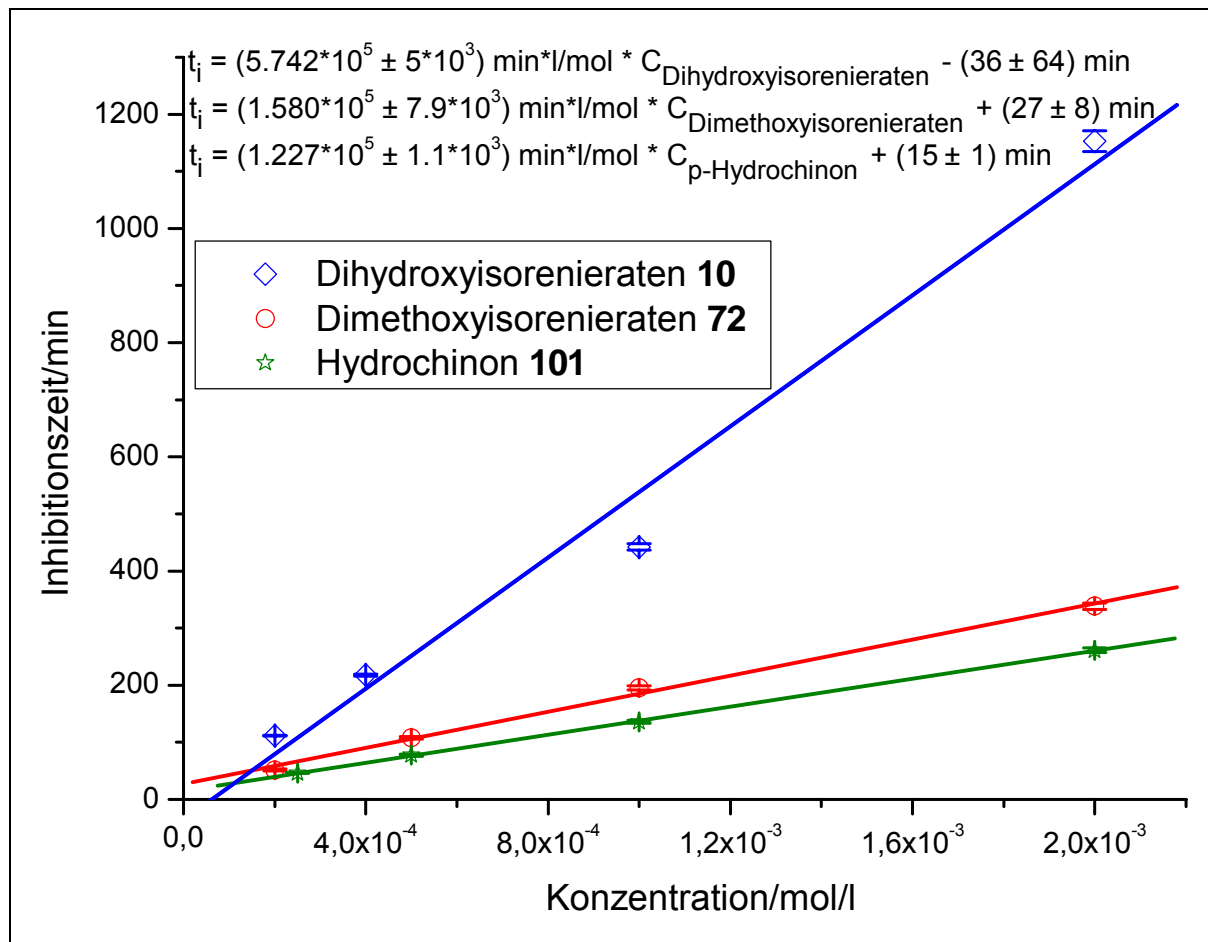
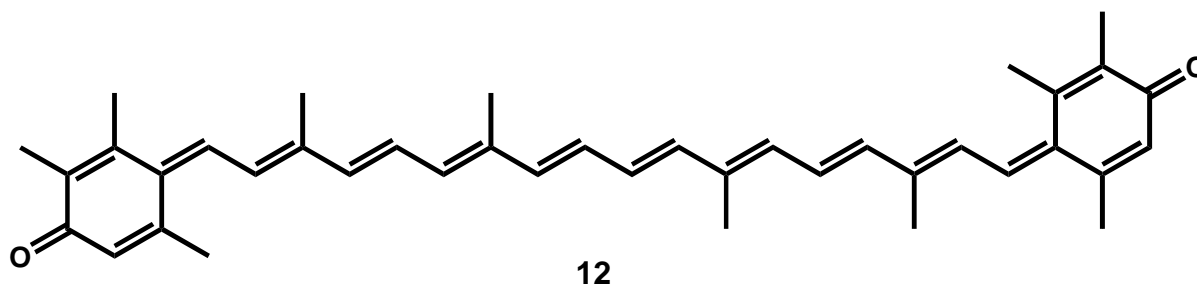


Abbildung 4-35: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Dihydrochinon 101, Dihydroxyisorenieraten 10 und Dimethoxyisorenieraten 72 im Cumolsystem

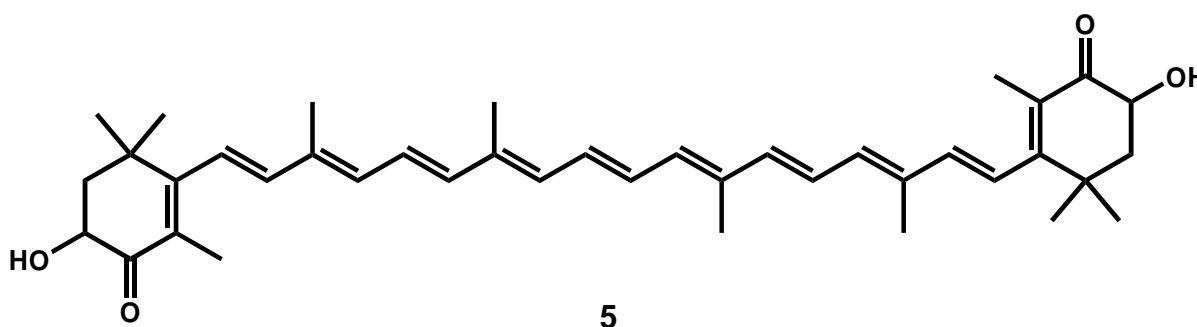
Die Steigungen dieser Geraden zeigen die Güte der Radikalfängereigenschaften. Die Steigung für Hydrochinon ist $1.227 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$. Der y-Achsenabschnitte beschreibt die Qualität der Bestimmungsmethode. Ist kein Antioxidanz vorhanden und damit die Konzentration null, so muss die Inhibitionszeit ebenfalls null sein. Für Hydrochinon **101** ist sie mit 15 min von allen bestimmten Geradengleichungen die, die am nächsten an Null herankommt. Dies ist damit zu erklären, dass nur das Benzochinon **102** als Abbauprodukt entsteht, das dann die Reaktion nur gering unterdrückt und die aufgetragenen Kurven so einen scharfen Knick zeigen.

Vergleicht man die beiden Carotinoide mit dem p-Hydrochinon **101** so zeigt sich, dass das p-Hydrochinon **101** ähnlich gute antioxidative Eigenschaften besitzt wie Dimethoxyisorenieraten **72** mit einem Wert von $1.580 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$, trotz der unterschiedlichen Funktionalität. Dihydroxyisorenieraten **10** hat einen viermal höheren Wert als Hydrochinon **101**. Vergleicht man ihn mit dem Dimethoxycarotinoid **72**, so ist er immerhin fast viermal so hoch. Dies zeigt, dass die guten antioxidativen Eigenschaften von Dihydroxyisorenieraten **10** nicht nur auf die phenolischen

Endgruppen und deren Oxidation zurückzuführen ist, sondern dass das oxidierte Retrocarotinoid **12** ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die antioxidativen Eigenschaften haben muss. Das Polyensystem von Dimethoxyisorenieraten **72** ist in etwa dem des Hydrochinons **101** gleichwertig. Kombiniert man diese Eigenschaften in Dihydroxyisorenieraten **10**, resultiert mehr als additive Verbesserung. Dazu kann möglicherweise das Oxidationsprodukt von **10**, nämlich das Retrocarotinoid **12**, beitragen.



4.5 Astaxanthin



Die Messungen von Astaxanthin **5** wurden durchgeführt, um Ergebnisse besser mit anderen Arbeiten vergleichen zu können. Dies ist deshalb wichtig, weil das bei dieser Arbeit verwendete ältere AMVN **100** eine deutliche Verlangsamung der Cumoloxidation bewirkt.

4.5.1 Kalibriermessung

Trägt man die Fläche des Doppelpeaks von Cumolhydroperoxid gegen die Reaktionszeit in Minuten auf, erhält man folgendes Diagramm:

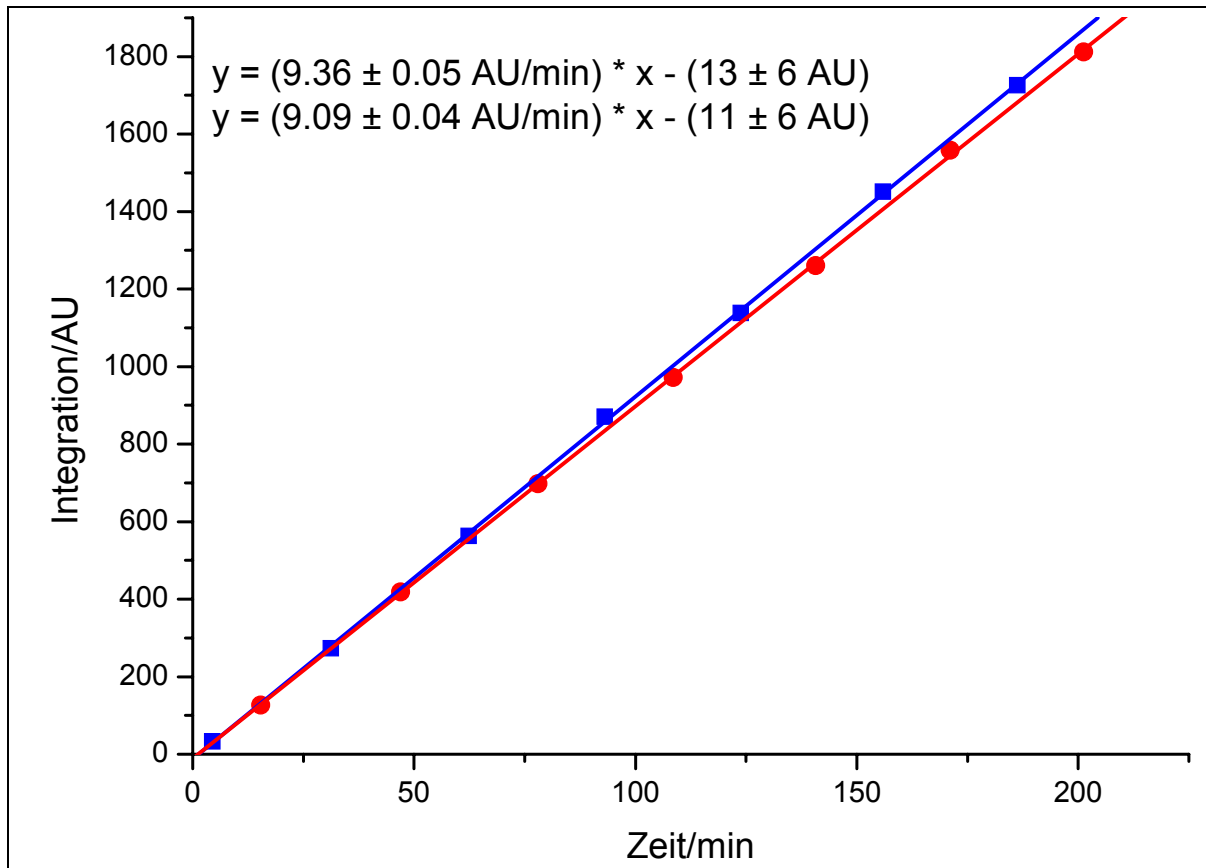


Abbildung 4-36: Messung von Cumolhydroperoxid ohne Antioxidanz mit 45 mmol/l AMVN

Die dargestellte Messung ist das Experiment mit Starter und Cumolhydroperoxid, die bei Astaxanthin **5** eingesetzt wurden. Der y-Achsenabschnitt zeigt dabei wieder einen negativen Wert, der wieder auf die Induktionsperiode zu Beginn der Messung zurückzuführen ist. Die Steigung liegt mit 9.23 etwas unterhalb der Steigung der Kalibrierung in den Messungen von Dihydroxyisorenieraten **10**, Dimethoxyisorenieraten **72** und p-Hydrochinon **101**.

4.5.2 $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin

Es wird eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin **5** im Reaktionsgefäß eingesetzt. Man erhält folgende Messgraphen:

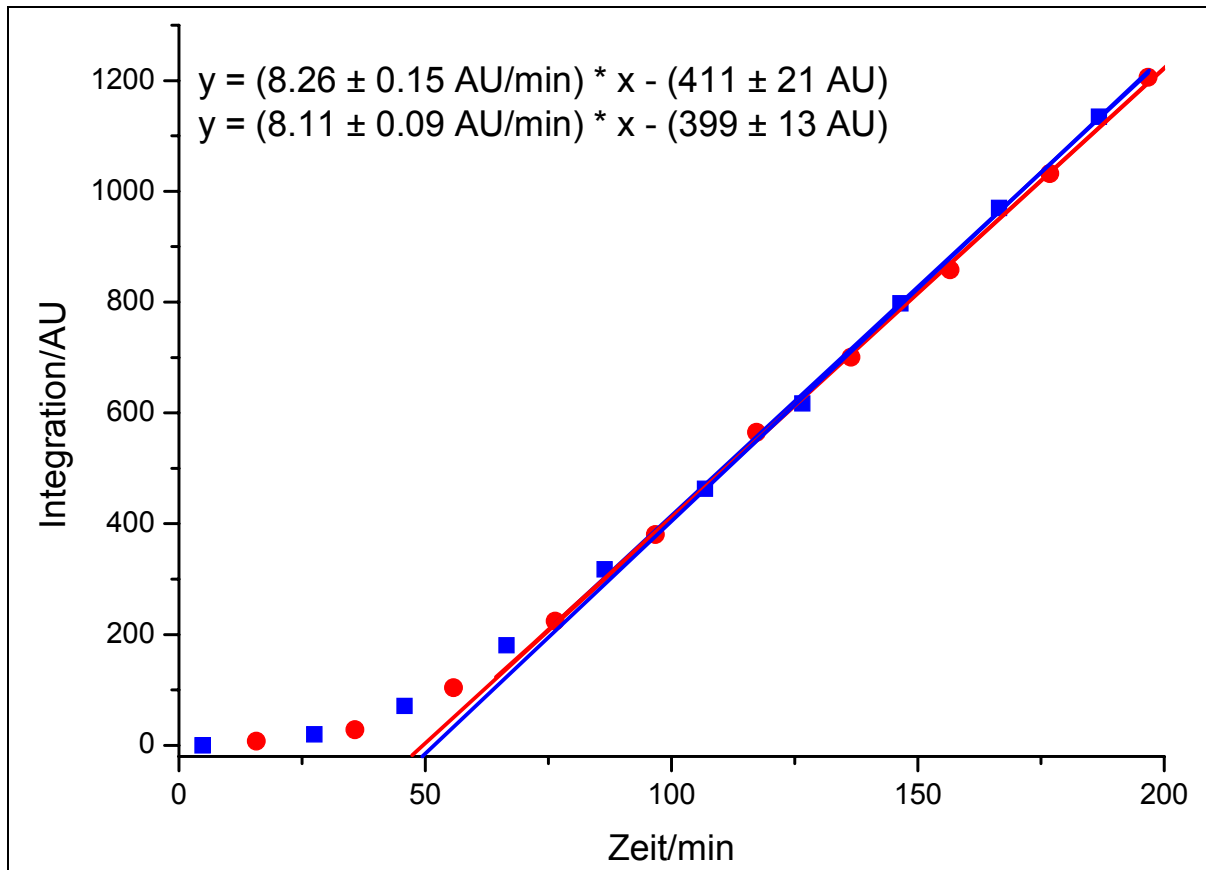


Abbildung 4-37: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Bei beiden Graphen beginnt der Anstieg der Steigung ab 40 min. Nach 70 min ist eine zweite Gerade erreicht. Aus dieser ergibt sich eine Inhibitionszeit t_i :

$$t_{i1} = 49.8 \pm 1.6 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 49.2 \pm 1.1 \text{ min}$$

Damit ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 0.8 h. Betrachtet man die Reaktionsgeschwindigkeit mit Hilfe der Ableitung der Graphen für diese Konzentration, so ergeben sich folgende Kurven:

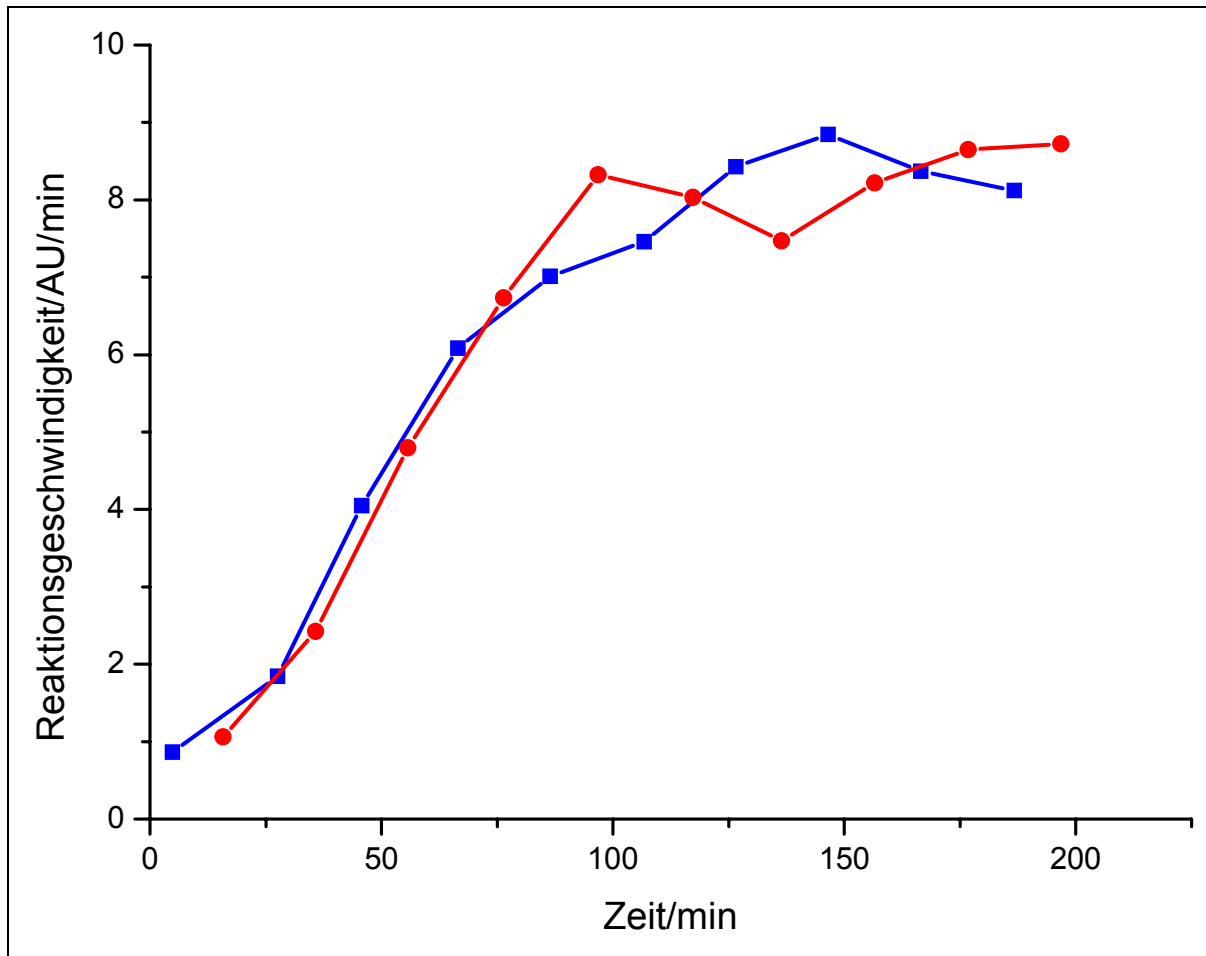


Abbildung 4-38: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

In diesem Fall findet bis etwa 25 min keine Reaktion zum Cumolhydroperoxid statt. Danach steigt die Reaktionsgeschwindigkeit stetig an, um dann bei 100 min den Maximalwert zu erreichen. Das bedeutet, dass das Astaxanthin 5 die Reaktion 25 min komplett unterdrückt und diese erst dann langsam beginnt, um schließlich bei über 100 min in der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit zu enden, die immer noch leicht unterhalb des Referenzexperimentes liegt.

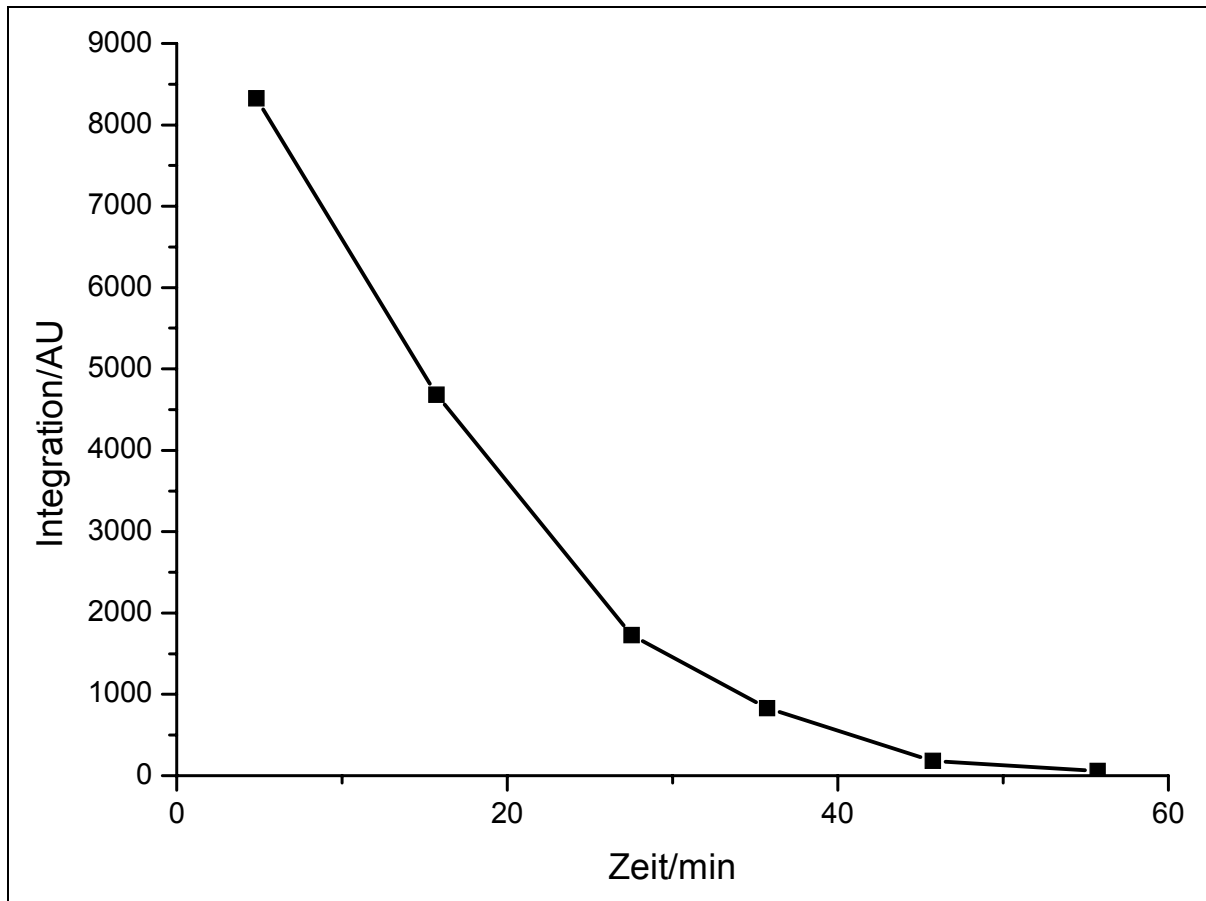


Abbildung 4-39: Abbau von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

An der Abbaukurve des Astaxanthins **5** lässt sich erkennen, dass bereits nach 20 min die Hälfte des Carotinoids abgebaut ist. Ab etwa dieser beginnt, wie oben beschrieben, die Reaktion zum Cumolhydroperoxid. Astaxanthin **5** ist nach 55 min vollständig abgebaut.

4.5.3 $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin

Im Reaktionsgefäß wird eine Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin **5** eingestellt. Es ergibt sich folgender Messverlauf:

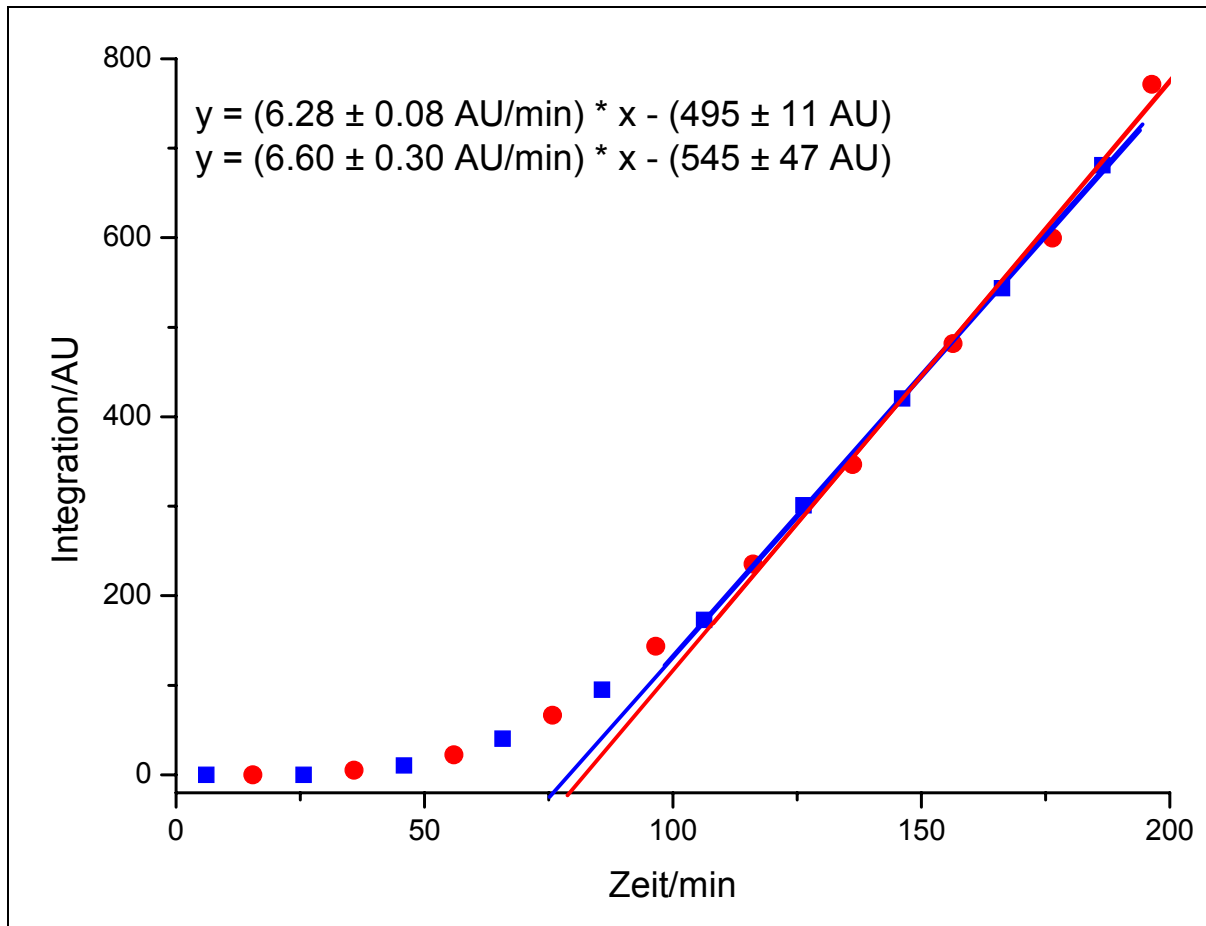


Abbildung 4-40: Messung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Am bleiben die Messwerte wieder gleich und liegen um null. Ab einer Messzeit von 30 min beginnt diese leichter Anstieg, bevor sie bei 110 min in einen linearen Verlauf übergehen.

Aus den Geradengleichungen der zwei Geraden ergeben sich Inhibitionszeit von:

$$t_{i1} = 78.8 \pm 0.7 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 82.6 \pm 3.2 \text{ min}$$

Aus den beiden Messungen ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 1.3 h. Bildet man die Ableitung der beiden Graphen ab, so erhält man:

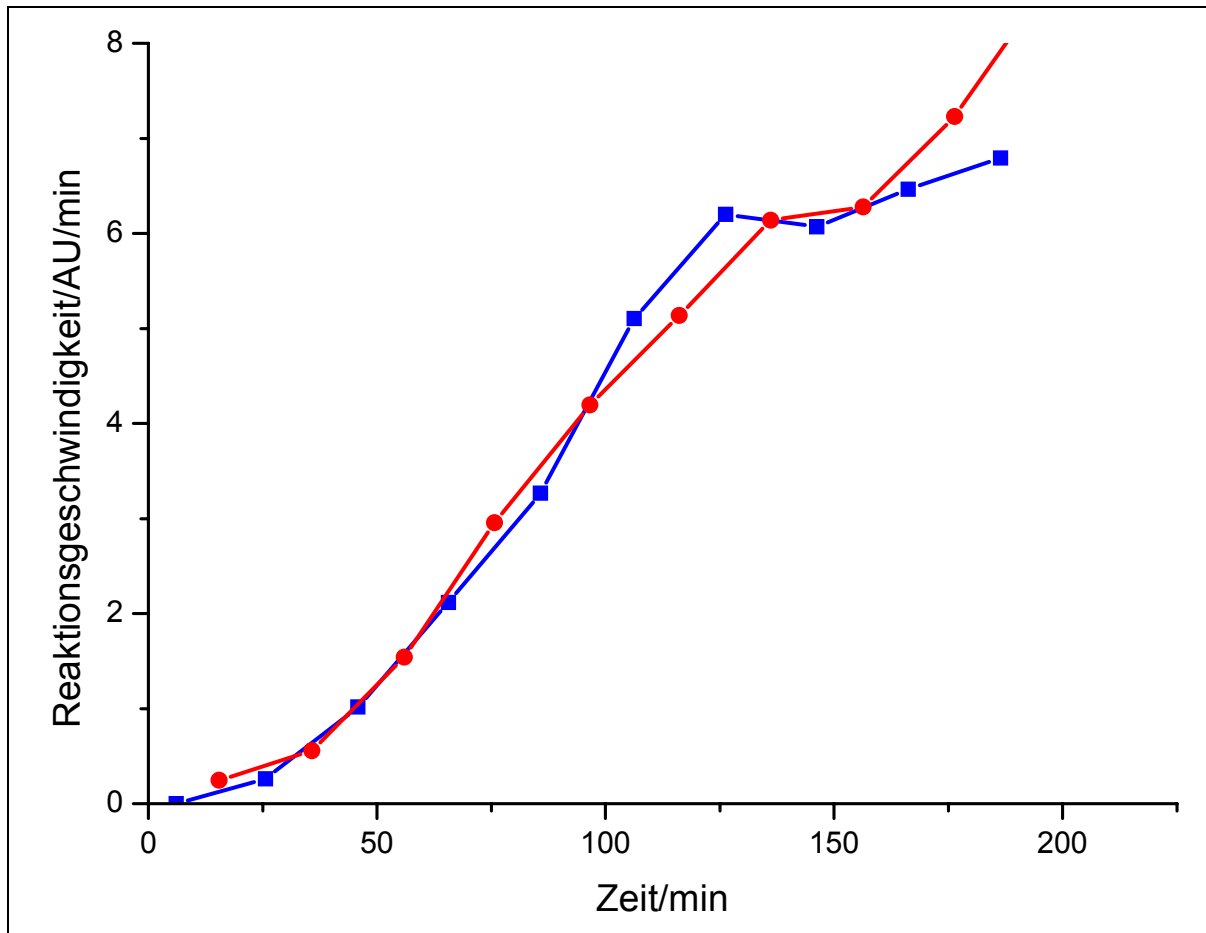


Abbildung 4-41: Derivatigraph von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Der Graph zeigt, dass bis zu einer Zeit von 50 min fast keine Bildung von Cumolhydroperoxid stattfindet. Ab hier sieht man einen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Maximalwert der Reaktionsgeschwindigkeit wird ab 125 min erreicht.

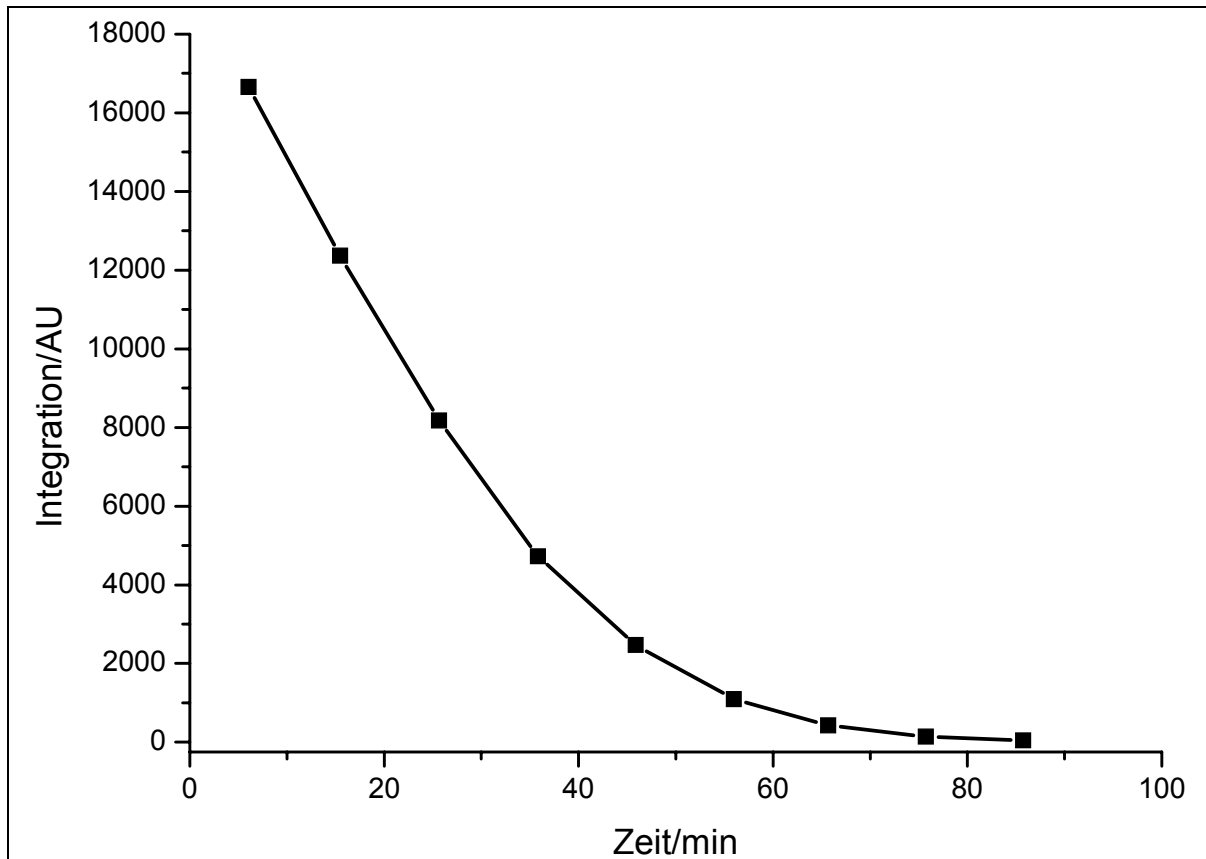


Abbildung 4-42: Abbau von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Ab 90 min ist der Astaxanthin-Peak im HPLC-Diagramm nicht mehr auszuwerten, weil er zu klein wird. Der noch vorhandene Inhibitionseffekt muss auf den Abbauprodukten des Carotinoids beruhen.

4.5.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin

Es werden 4 ml $2.5 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 in die Probengefäße eingefüllt, so dass die Konzentration der Reaktionslösung $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l beträgt. Folgender Messverlauf wird ermittelt:

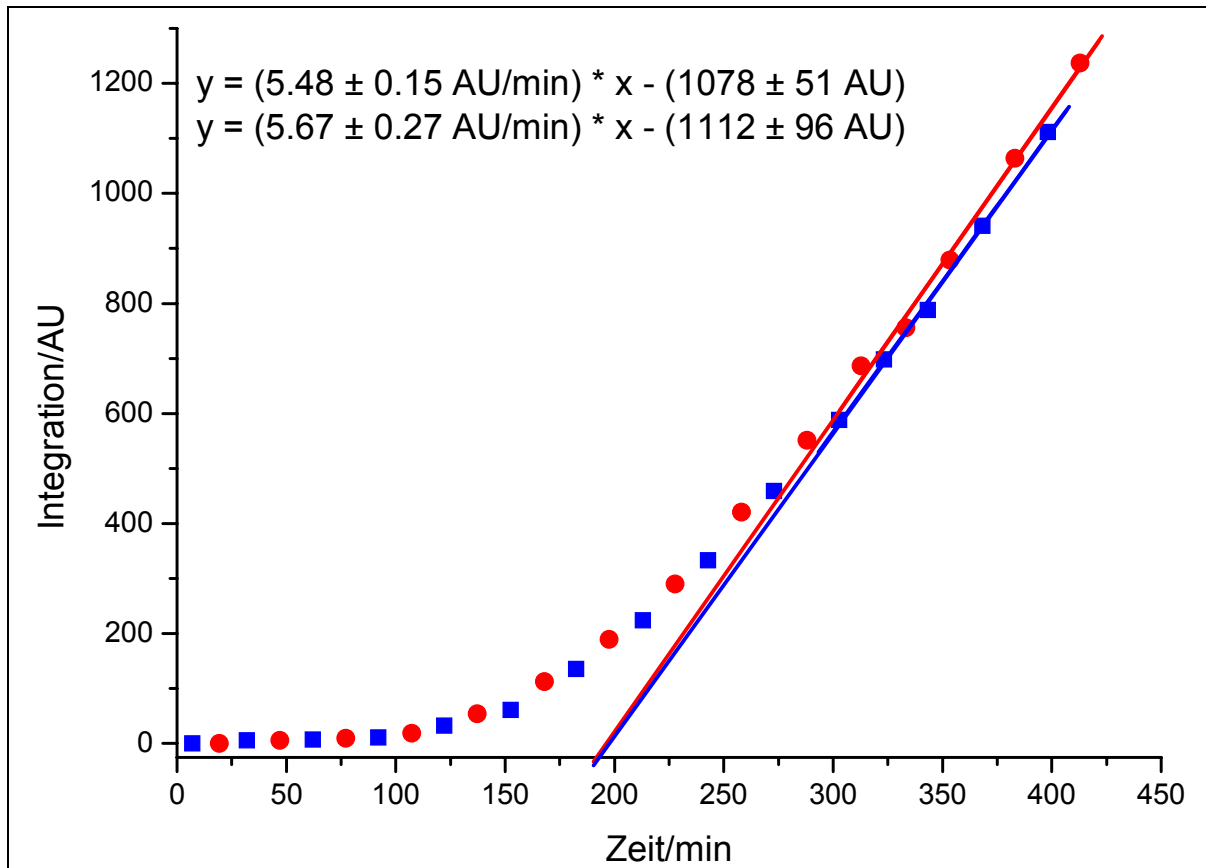


Abbildung 4-43: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Es ist zu Beginn der Messung nur ein leichter Anstieg der Werte zu verzeichnen. Die Werte werden dann ab 100 min deutlich größer, bis sie ab 250 min in einen linearen Verlauf übergehen. Die x-Achsenabschnitte der Geraden errechnen sich wie folgt:

$$t_{i1} = 196.7 \pm 3.8 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 196.1 \pm 7.3 \text{ min}$$

Aus den beiden Werten ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 3.3 h. Die Ableitung der beiden Graphen beschreibt den Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeit:

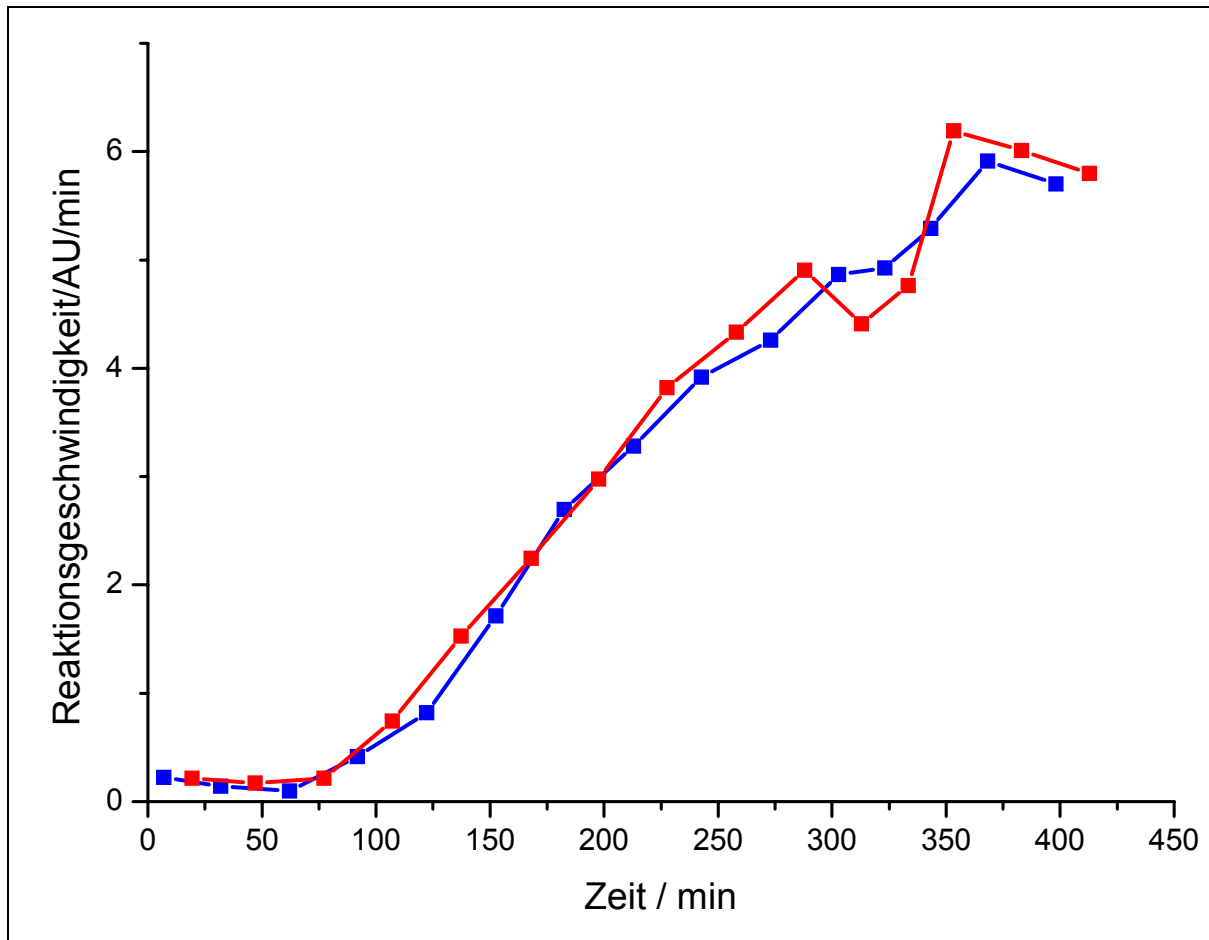


Abbildung 4-44: Derivatigraph von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Am Derivatigraph sieht man, dass die Reaktion bis 100 min vollständig unterdrückt ist. Erst dann beginnt die Reaktion mit einem stetigen Anstieg der Geschwindigkeit bis zu einer Zeit von 300 min, bei der dann die Steigung des Graphen wieder abnimmt.

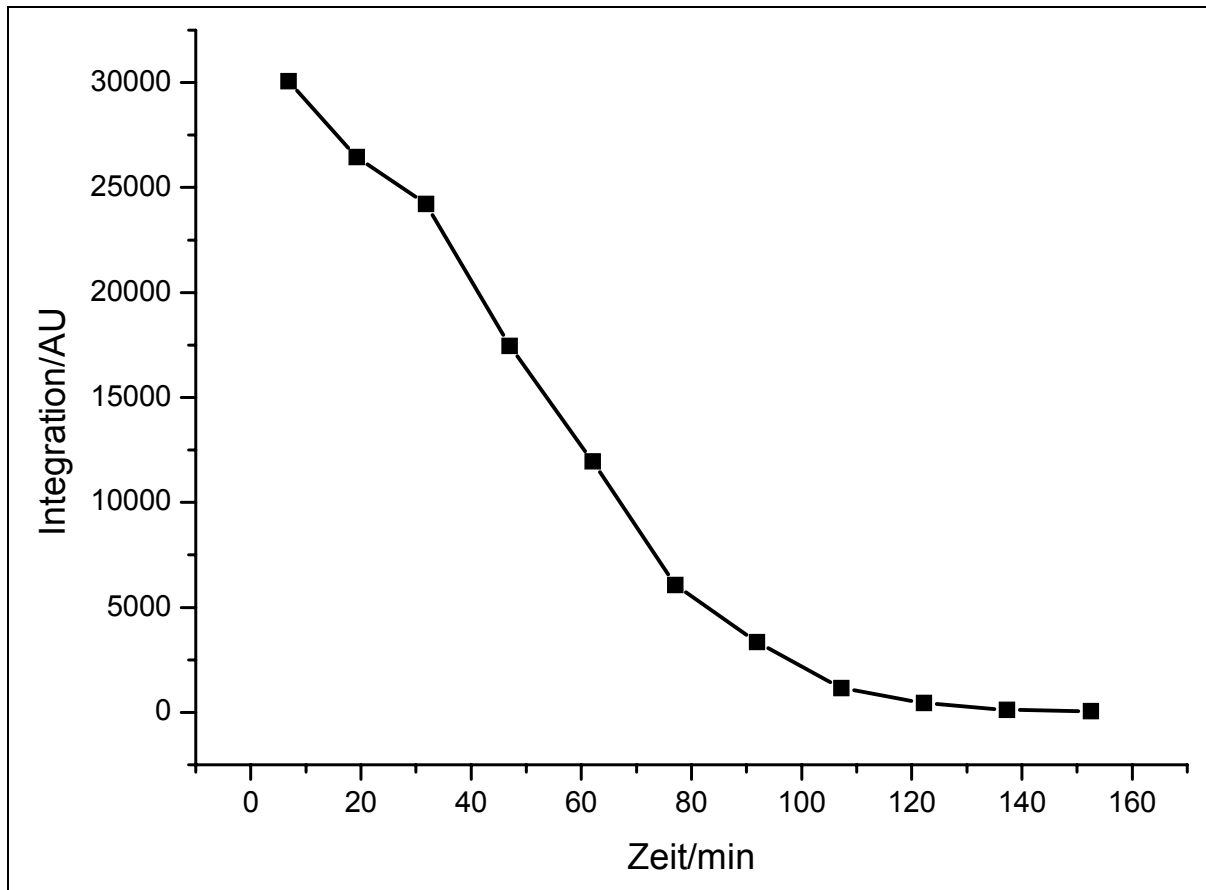


Abbildung 4-45: Abbau von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Der Trend des Derivatigraphen ist auch hier zu sehen. Bis 80 min sinkt die Konzentration von Astaxanthin 5 fast linear. Bis hier liegt die Reaktionsgeschwindigkeit im Derivatigraph nahe bei null. Über 100 min ist kaum noch Astaxanthin 5 vorhanden und nach 160 min ist dieses mit der HPLC nicht mehr nachweisbar.

4.5.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin

Die höchste vermessene Konzentration an Astaxanthin 5 ist $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Es ergeben sich folgende Messkurven:

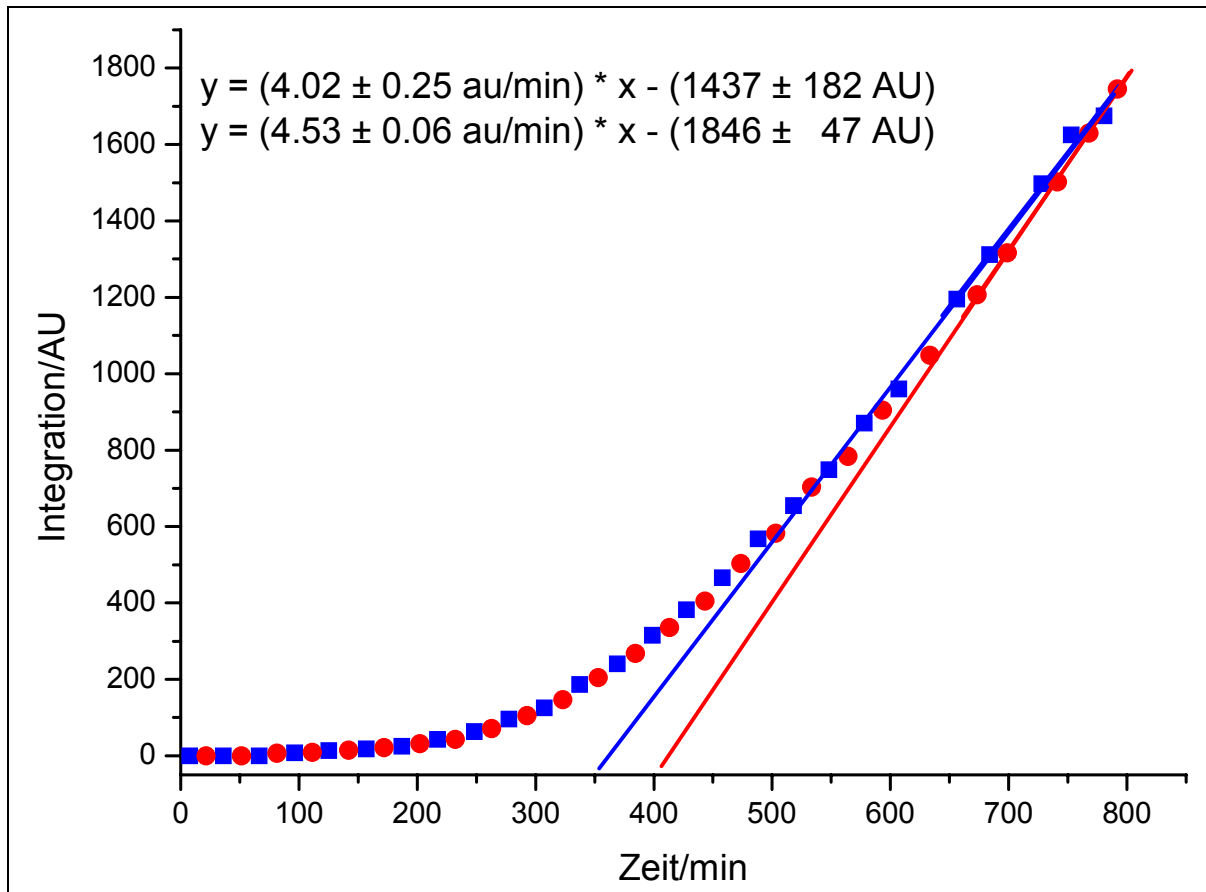


Abbildung 4-46: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 200 min steigen die Messwerte nur sehr leicht an. Anschließend steigt die Kurve an, bis die Messwerte ab 500 min einen linearen Verlauf annehmen.

Die Geraden ergeben folgende Werte für die Inhibitionszeiten:

$$t_{i1} = 358 \pm 21 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 408 \pm 5 \text{ min}$$

Damit ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 6.4 h. Die Ableitung der beiden Graphen ergibt:

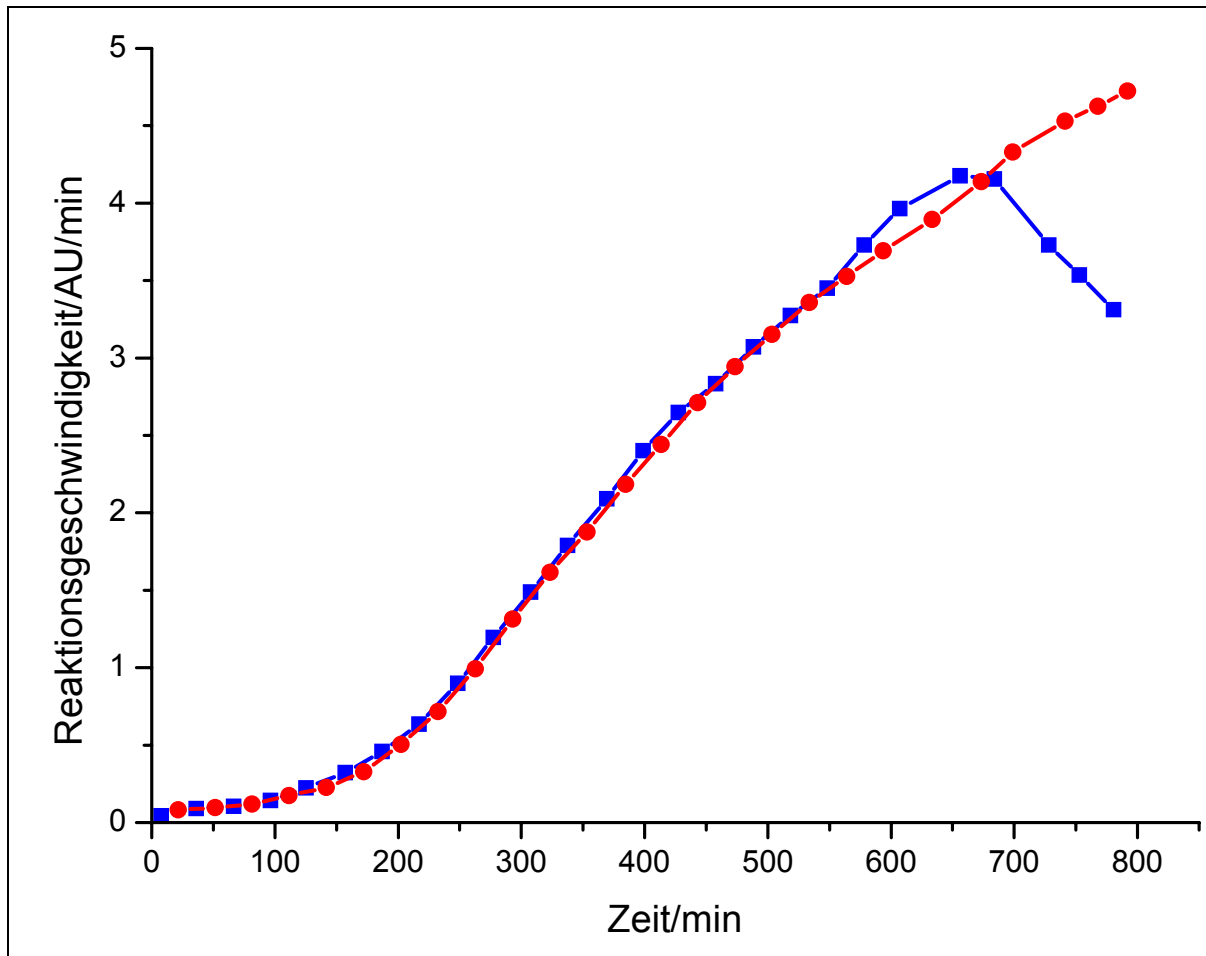


Abbildung 4-47: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Man erkennt auch hier, dass die Reaktionsgeschwindigkeit erst ab 200 min eine nennenswerte Größe erreicht. Dann steigt sie stetig bis 650 min an. Ab hier nimmt die Steigung wieder ab oder wird beim anderen Graphen sogar negativ.

Es konnte zwar eine Abbaukurve von Astaxanthin 5 ermittelt werden, die aber nicht sehr aussagekräftig ist, da ein Abbauprodukt dieselbe Retentionszeit wie Astaxanthin 5 hat. Nach etwa 200 min sieht man im UV-Spektrum des HPLC-Peaks, dass hier nicht nur das Spektrum von Astaxanthin 5 vorliegt, sondern noch eine zweite Substanz vorhanden sein muss, die das Spektrum überlagert und so eine sinnvolle Auftragung unmöglich macht.

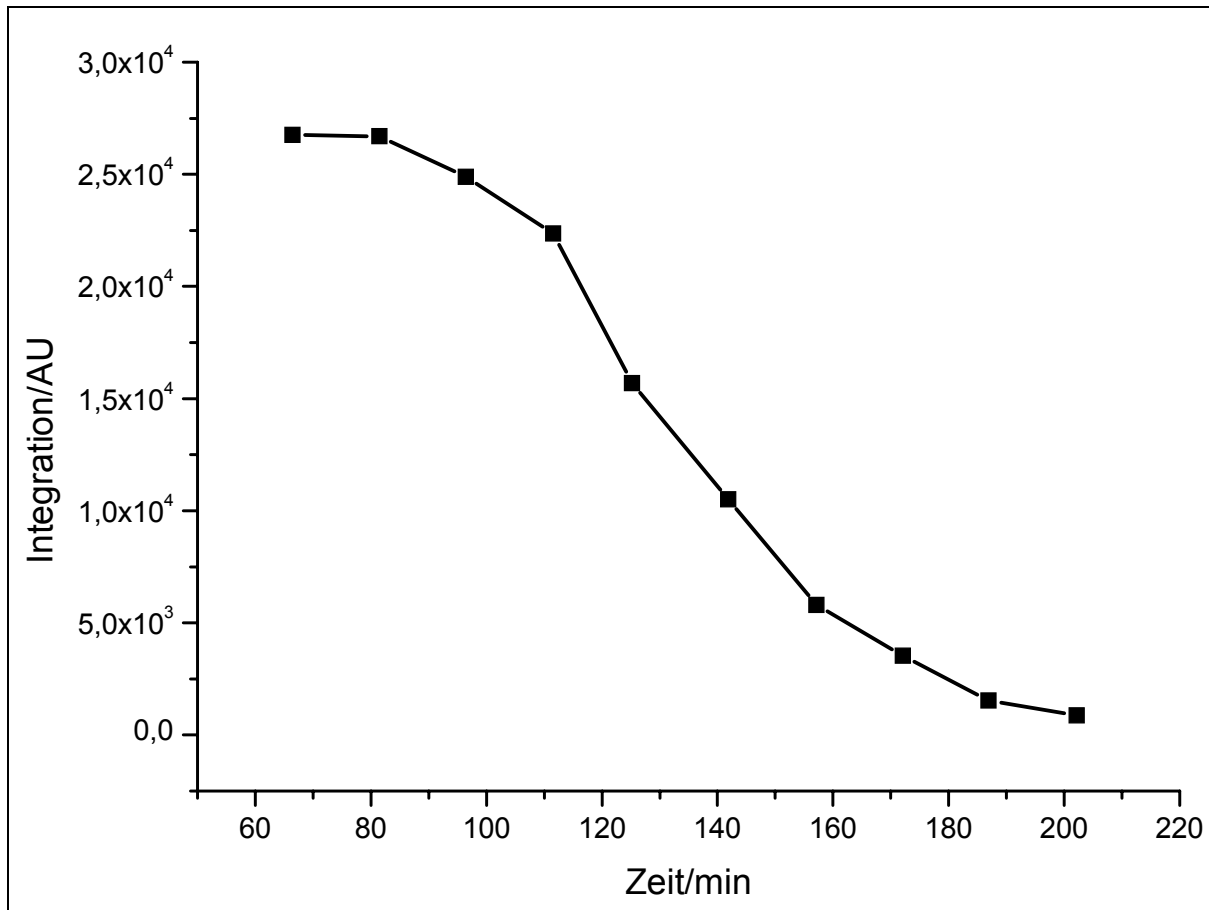


Abbildung 4-48: Abbau von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Astaxanthin 5 im Cumolsystem

Die Werte für die ersten 60 min sind nicht eingetragen, weil sie aufgrund der schlechten Löslichkeit im Lösungsmittel der HPLC nicht vernünftig erscheinen. Man erhält gleich zu Anfang einen sehr breiten Peak, der mehrere Maxima aufweist. Das UV/Vis-Spektrum ist aber das von Astaxanthin 5. Nach 200 min kommt ein Abbauprodukt hinzu, das bei 350 nm absorbiert, aber die gleiche Retentionszeit wie Astaxanthin 5 hat. Da man nach 200 min kein Astaxanthin 5 im UV/Vis-Spektrum mehr sehen kann, sind diese Werte nicht mehr aufgenommen. Dies ist aber auch der Punkt, in dem die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich zu steigen beginnt.

4.5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse von Astaxanthin

Mittelt man die Graphen der verschiedenen Konzentrationen, erhält man folgendes Diagramm:

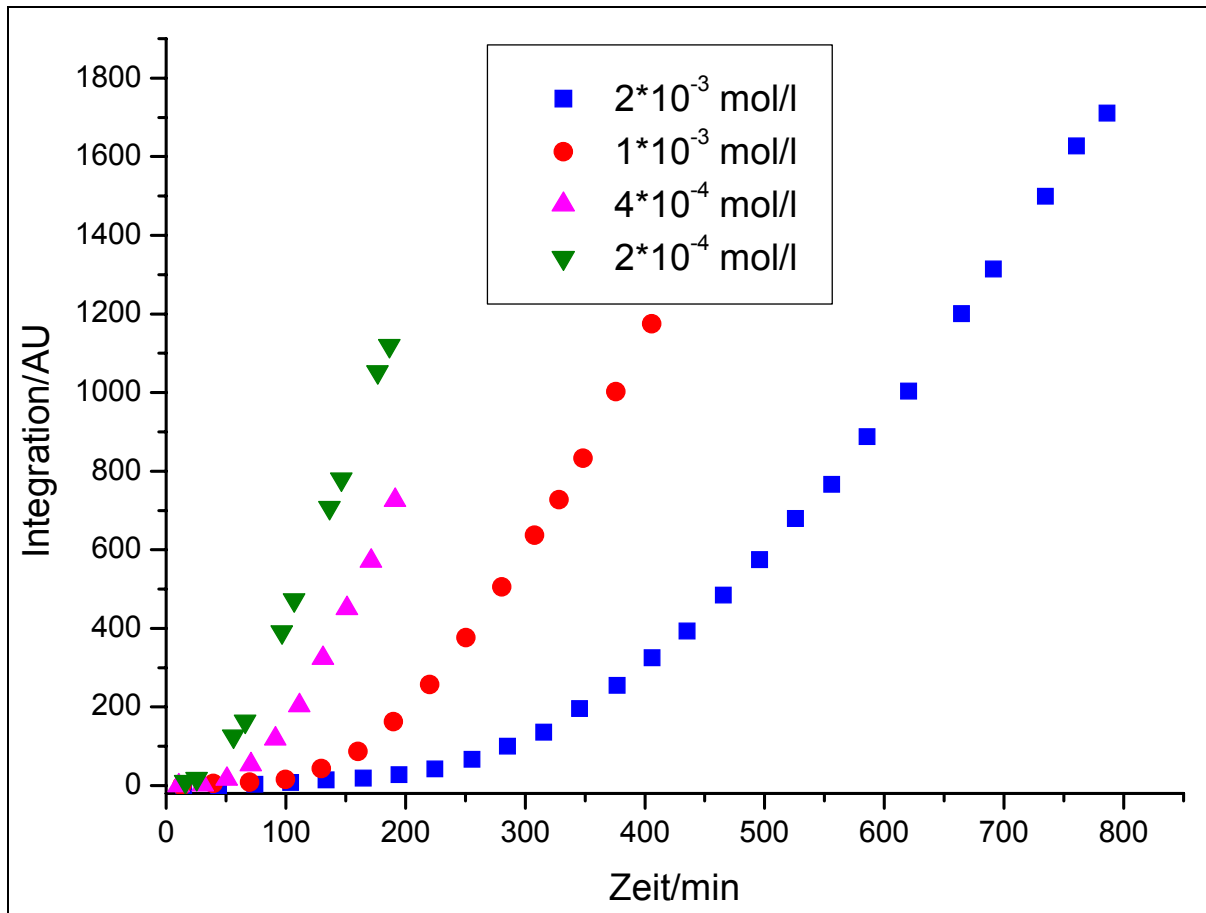


Abbildung 4-49: Messungen von Astaxanthin 5 bei verschiedenen Konzentrationen

Trägt man die Konzentration gegen die Inhibitionszeit auf, so kann man daraus die Inhibitionszeit für jede Konzentration ablesen. Aus der Steigung der Geradengleichung ergibt sich ein Maß für die Qualität des entsprechenden Antioxidanz:

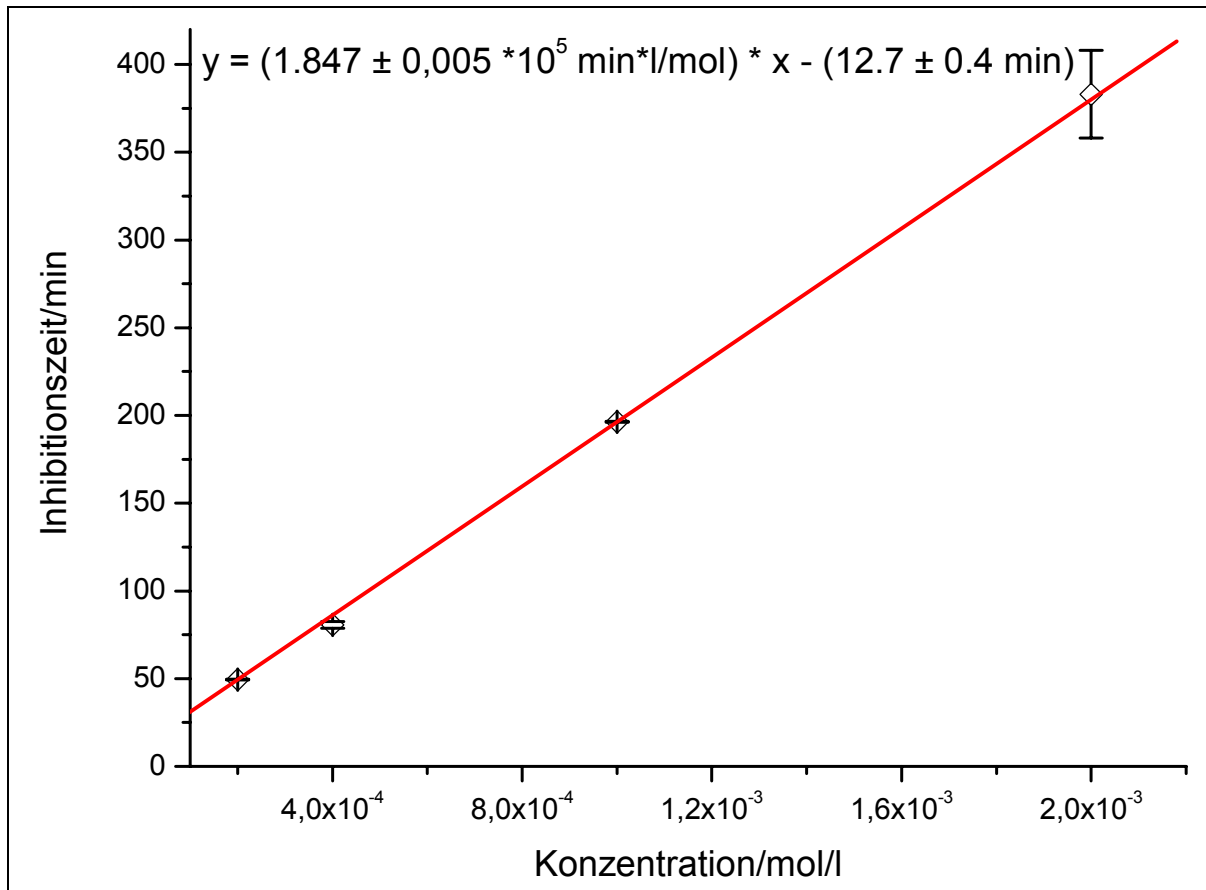


Abbildung 4-50: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Astaxanthin 5

Die Steigung der Geraden hat einen Wert von $1.847 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$.

4.5.6.1 Vergleich mit der Messung von Schmidt

Die Geradengleichung weicht von den Werten von M. Schmidt^[9] ab. Er hat folgende Messungen für Astaxanthin 5 abgebildet:

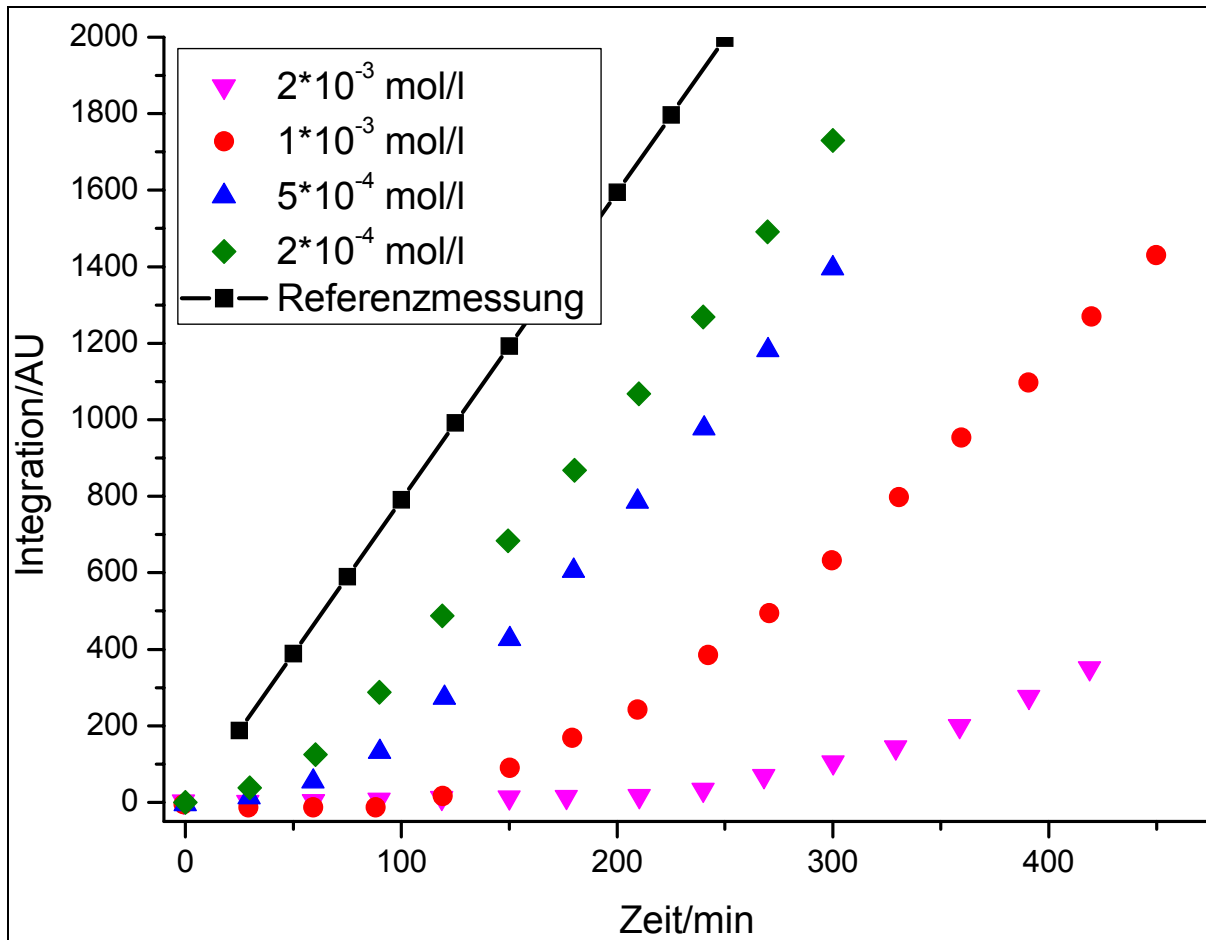


Abbildung 4-51: Messung von Astaxanthin 5 von M. Schmidt

Aus den in Abbildung 4-51 dargestellten Graphen ergeben sich folgende Werte für die Geradengleichungen:

Tabelle 4-2: Astaxanthin 5, Messwerte von Schmidt

Konzentration /mol/l	Steigung /AU/min	Fehler absolut	y-Achsen- abschnitt /AU	Fehler absolut	x-Achsen- abschnitt /min
$2 \cdot 10^{-3}$	2.47	0.00	-687	0	277.9
$1 \cdot 10^{-3}$	5.28	0.08	-950	29	179.8
$5 \cdot 10^{-4}$	6.02	0.17	-446	36	74.0
$1 \cdot 10^{-4}$	6.63	0.11	-304	21	45.8

Trägt man die Konzentrationen gegen die aus den x-Achsenabschnitten erhaltenen Unterdrückungszeiten auf, erhält man folgenden Graph:

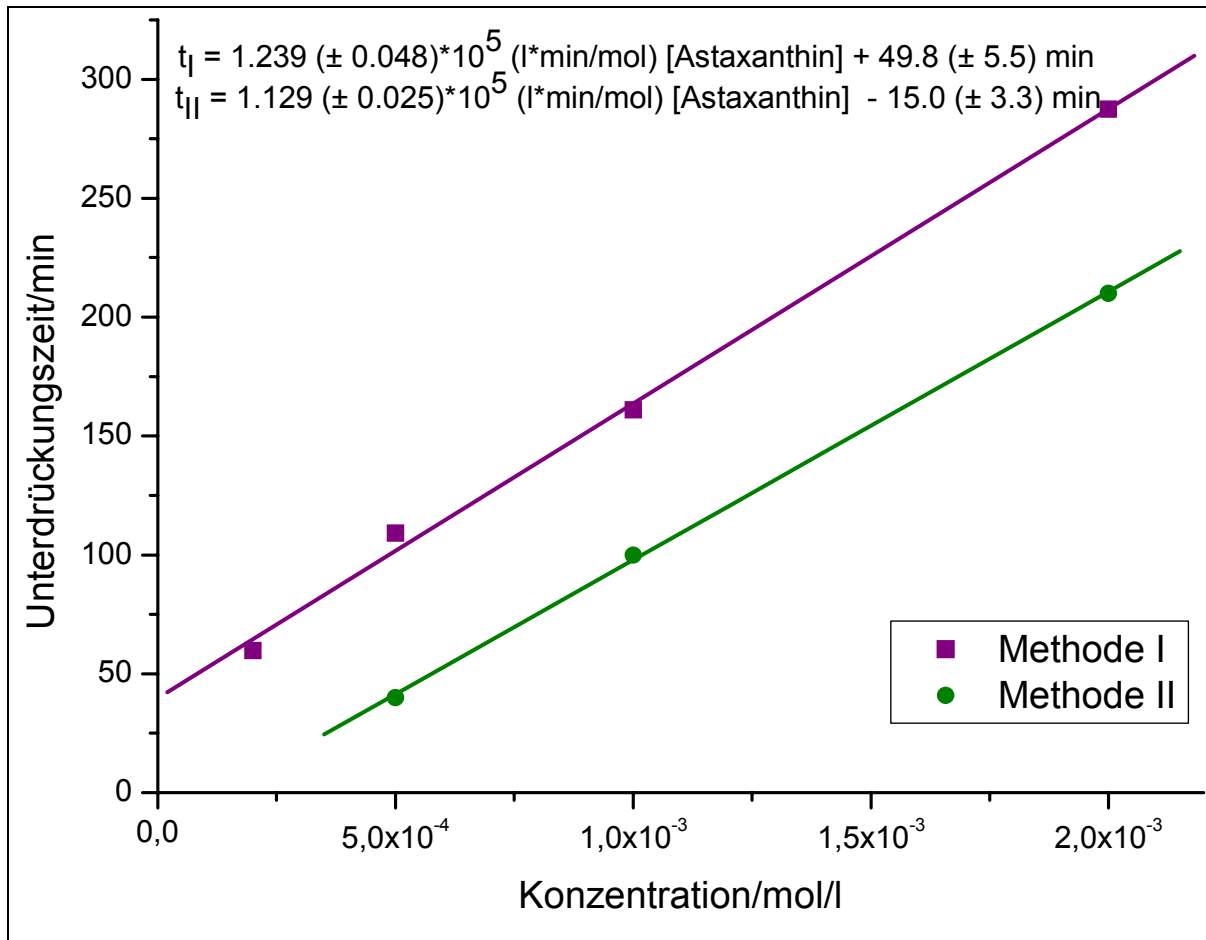


Abbildung 4-52: Unterdrückungszeit gegen Konzentration von Astaxanthin 5 mit zwei Bestimmungsmethoden

Bei Astaxanthin 5 ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Unterdrückungszeit. Die Steigung beträgt $1.239 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$. Diese liegt deutlich unterhalb der in dieser Arbeit gemessenen Steigung von $1.847 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$. Der y-Achsenabschnitt liegt mit 49.8 min deutlich über dem Nullpunkt. Eigentlich sollte, wie schon beschrieben, auch keine Unterdrückung stattfinden, wenn kein Antioxidanz vorhanden ist. Dass es trotzdem so ist, kann damit erklärt werden, dass die Abbauprodukte des Antioxidanz ebenfalls antioxidativ sind und die Reaktion unterdrücken. Eine weitere Ursache könnte aber auch die Auswertmethode sein.

Deshalb wird wie im Kapitel 4.3.6 eine alternative Auswertmethode verwendet. Die Werte sind so bestimmt worden, dass man die Zeit genommen hat, bei der die Reaktion von Cumolhydroperoxid beginnt, also die Zeit, bei der der Derivatigraph beginnt zu steigen. Hierbei sieht man, dass der y-Achsenabschnitt kleiner null ist, was zeigt, dass dieser Wert deutlich von der Auswertmethode abhängig ist. Da

auch hier, genau wie im vorhergehenden Kapitel, die erste Methode genauere Werte zulässt, sind alle anderen Werte mit dieser Methode bestimmt worden.

Beide Steigungen für die Geradengleichung weichen deutlich von der ab, die in dieser Arbeit bestimmt worden ist. Dies ist damit zu erklären, dass der Radikalstarter seit 4 Jahren im Tiefkühlschrank gelagert wurde und sich deshalb teilweise zersetzt hat. Er setzt nicht mehr die gleiche Menge an Radikalen frei wie bei den Messungen von Schmidt. Deshalb kann man die in dieser Arbeit gemessenen Werte nicht direkt mit den Werten aus früheren Arbeiten vergleichen, obwohl das gleiche Messsystem angewendet wurde.

Bei Hernández^[47] wurde die antioxidative Wirkung anders quantifiziert. Hier wurde die Kalibriermessung auf eins normiert und dann der gemessene Wert mit Antioxidanz nach 300 min in Relation zum Wert ohne Antioxidanz gesetzt. Da in dieser Arbeit nicht auf 1 normiert wird, erfolgt die Umrechnung durch die Bestimmung der Kalibriermessung bei 300 min. Hierzu wird in jede Geradengleichung der Kalibriermessung diese Zeit eingesetzt. Aus den beiden erhaltenen Werten wird das arithmetische Mittel bestimmt.

Für 300 min ergibt sich ein y-Wert von 2749 ± 32 AU. Hieraus lassen sich für Astaxanthin 5 bei 300 min folgende relative Peroxidbildungen errechnen, die sich aus dem arithmetischen Mittel der beiden Messungen bei 300 min ergeben haben. Hierzu werden wieder die beiden ermittelten Geradengleichungen genommen, die Zeit dort eingesetzt und das arithmetische Mittel aus den beiden Werten ausgerechnet. Der Wert wird dann durch die Kalibriermessung dividiert und mit 100 multipliziert. Bei der höchsten Konzentration liegt die Ausgleichsgerade für die Inhibitionszeit nicht auf den Messwerten bei 300 min. Deshalb wird hier der Messwert so ermittelt, dass man zwei Geraden zeichnet, die rechts und links von 300 min durch die Messwerte von Messung 1 und Messung 2 verlaufen. Der y-Wert bei 300 min wird für beide Geraden bestimmt und das arithmetische Mittel daraus gebildet:

Tabelle 4-3: Inhibitionsvermögen von Astaxanthin 5 bei 300 min

Astaxanthin 5/mol/l	Integration des Peroxids/AU	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	116	4.2	95.8
$1 \cdot 10^{-3}$	578	21.0	79.0
$4 \cdot 10^{-4}$	1412	51.3	48.7
$2 \cdot 10^{-4}$	2051	74.6	25.4

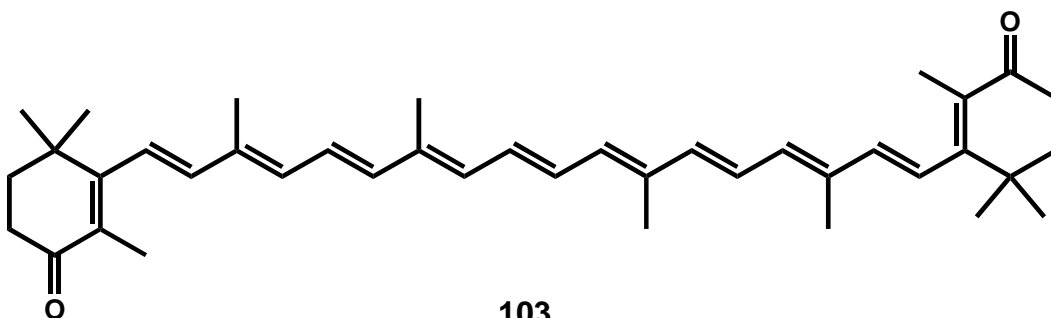
Diese Messwerte sind vergleichbar mit denen von Schmidt die in der folgenden Tabelle abgebildet sind:

Tabelle 4-4: Inhibitionsvermögen von Astaxanthin 5 bei 300 min bei Schmidt

Astaxanthin 5/mol/l	Integration des Peroxids/AU	Peroxid/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	105	4.4	95.6
$1 \cdot 10^{-3}$	633	26.4	73.6
$5 \cdot 10^{-4}$	1500	58.3	41.7
$2 \cdot 10^{-4}$	1729	72.2	27.1

Die beiden Tabellen zeigen, dass sich trotz des in dieser Arbeit verwendeten schlechteren AMVN's, die Messwerte nach der Auswertmethode der Peroxid inhibition vergleichen lassen.

4.6 Canthaxanthin



Die Messungen von Canthaxanthin **103** wurden durchgeführt, um Ergebnisse besser einordnen zu können. Dies ist deshalb wichtig, weil das bei dieser Arbeit verwendete ältere AMVN **100** eine deutliche Verlangsamung der Cumoloxidation bewirkt und Hernández kein Astaxanthin **5** vermessen hat.

4.6.1 Kalibriermessung

Trägt man die Fläche des Doppelpeaks von Cumolhydroperoxid gegen die Reaktionszeit in Minuten auf, erhält man folgendes Diagramm:

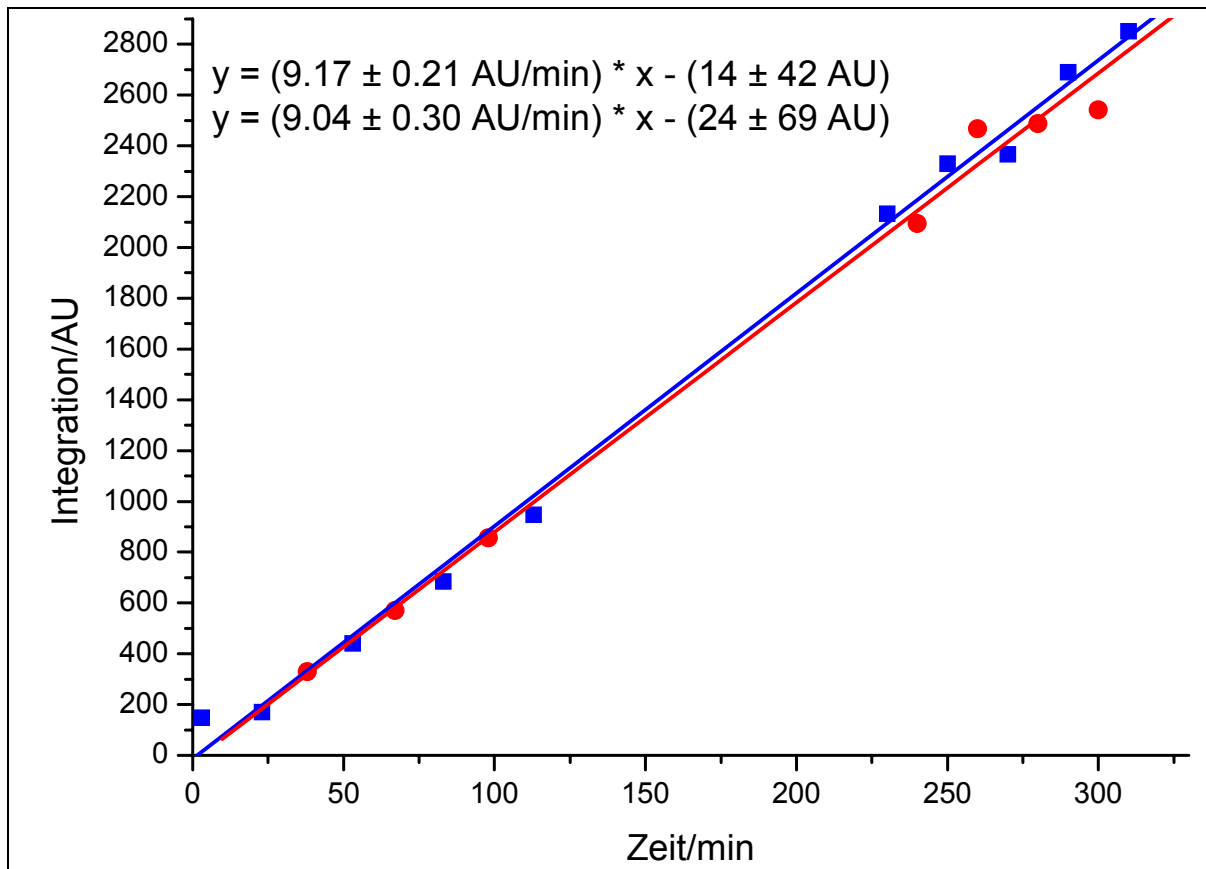


Abbildung 4-53: Messung von Cumolhydroperoxid ohne Antioxidanz mit 45 mmol/l AMVN

Die dargestellte Messung ist das Experiment mit der Starterlösung und dem Cumol, die bei Canthaxanthin **103** verwendet wurden. Der y-Achsenabschnitt zeigt dabei wieder einen negativen Wert, der wieder auf die Induktionsperiode zu Beginn der Messung zurückzuführen ist. Die Steigung liegt mit 9.11 etwas unterhalb der Steigung der Kalibriermessung in den Messungen von Dihydroxyisorenieraten **10**, Dimethoxyisorenieraten **72**, Astaxanthin **5**, Zeaxanthin **2** und p-Hydrochinon **101**.

4.6.2 $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin

Es wird eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin **103** im Reaktionsgefäß eingesetzt. Man erhält folgende Messgraphen:

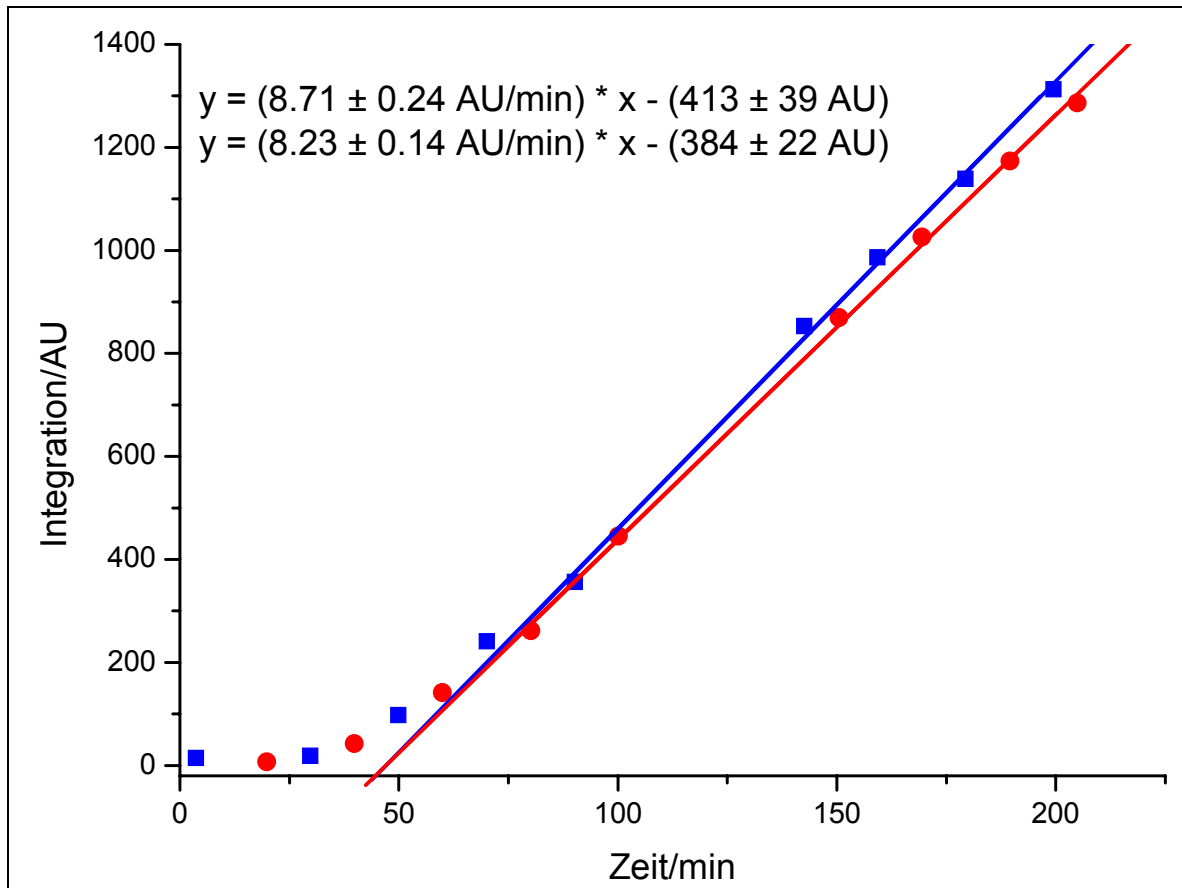


Abbildung 4-54: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Bei beiden Graphen beginnt der Anstieg der Steigung ab 40 min. Nach 75 min ist eine zweite Gerade erreicht. Aus dieser ergibt sich eine Inhibitionszeit t_i :

$$t_{i1} = 44.2 \pm 3.1 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 44.8 \pm 1.9 \text{ min}$$

Damit ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 0.7 h. Betrachtet man die Reaktionsgeschwindigkeit mit Hilfe der Ableitung der Graphen für diese Konzentration, so ergeben sich folgende Kurven:

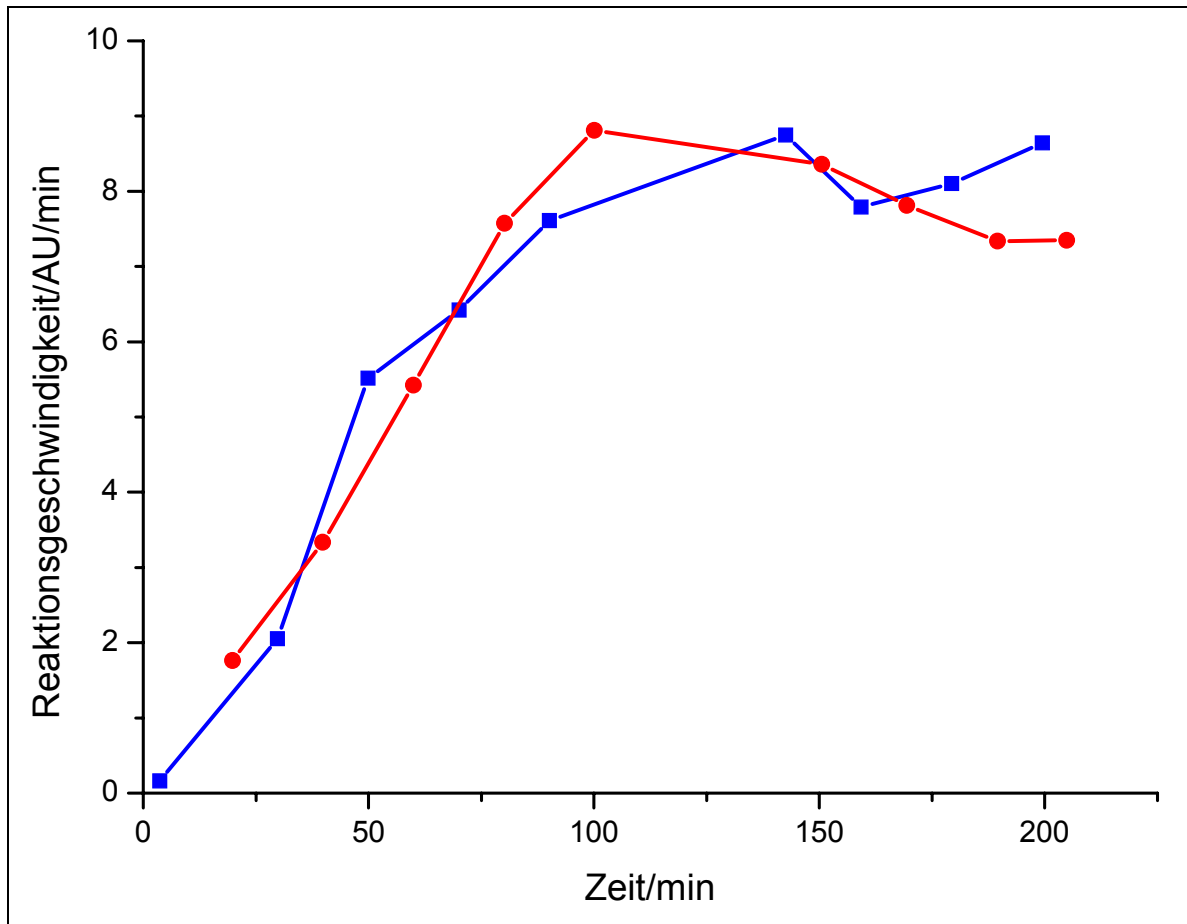


Abbildung 4-55: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 100 min steigt die Reaktionsgeschwindigkeit an. Danach erreicht sie ihren Maximalwert. Das bedeutet, dass das Canthaxanthin **103** die Reaktion bei dieser geringen Konzentration nicht unterdrücken kann. Bei über 100 min ist das Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit erreicht, die leicht unterhalb des Referenzexperimentes liegt.

4.6.3 $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin

Im Reaktionsgefäß wird eine Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin **103** eingestellt. Es ergibt sich folgender Messverlauf:

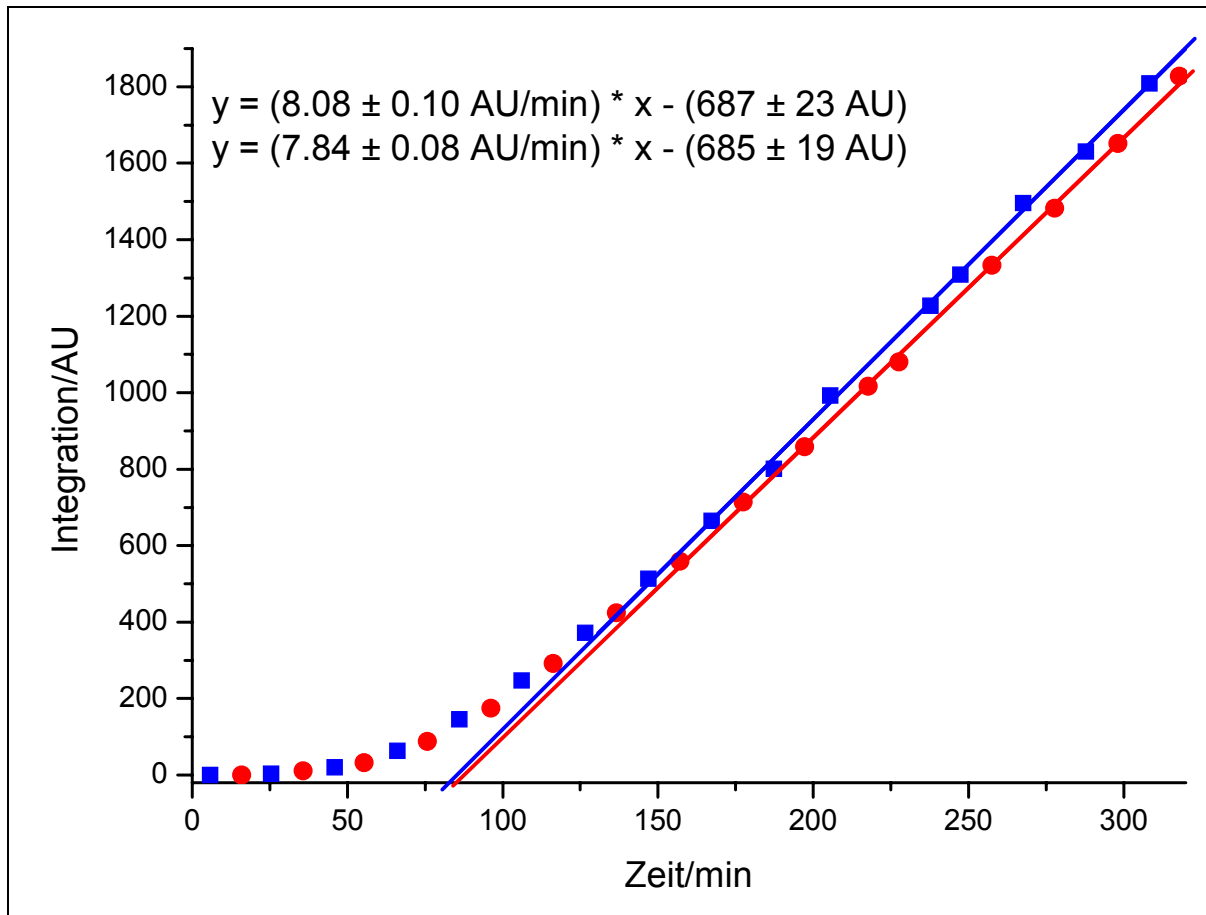


Abbildung 4-56: Messung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 25 min liegt die Fläche des Cumolhydroperoxidpeaks bei Null. Danach beginnt ein leichter Anstieg, bevor sie bei 130 min in einen linearen Verlauf übergehen.

Aus den Geradengleichungen der zwei Geraden ergeben sich Inhibitionszeit von:

$$t_{i1} = 83.2 \pm 1.8 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 85.8 \pm 1.5 \text{ min}$$

Aus den beiden Messungen ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 1.4 h. Bildet man die Ableitung der beiden Graphen ab, so erhält man:

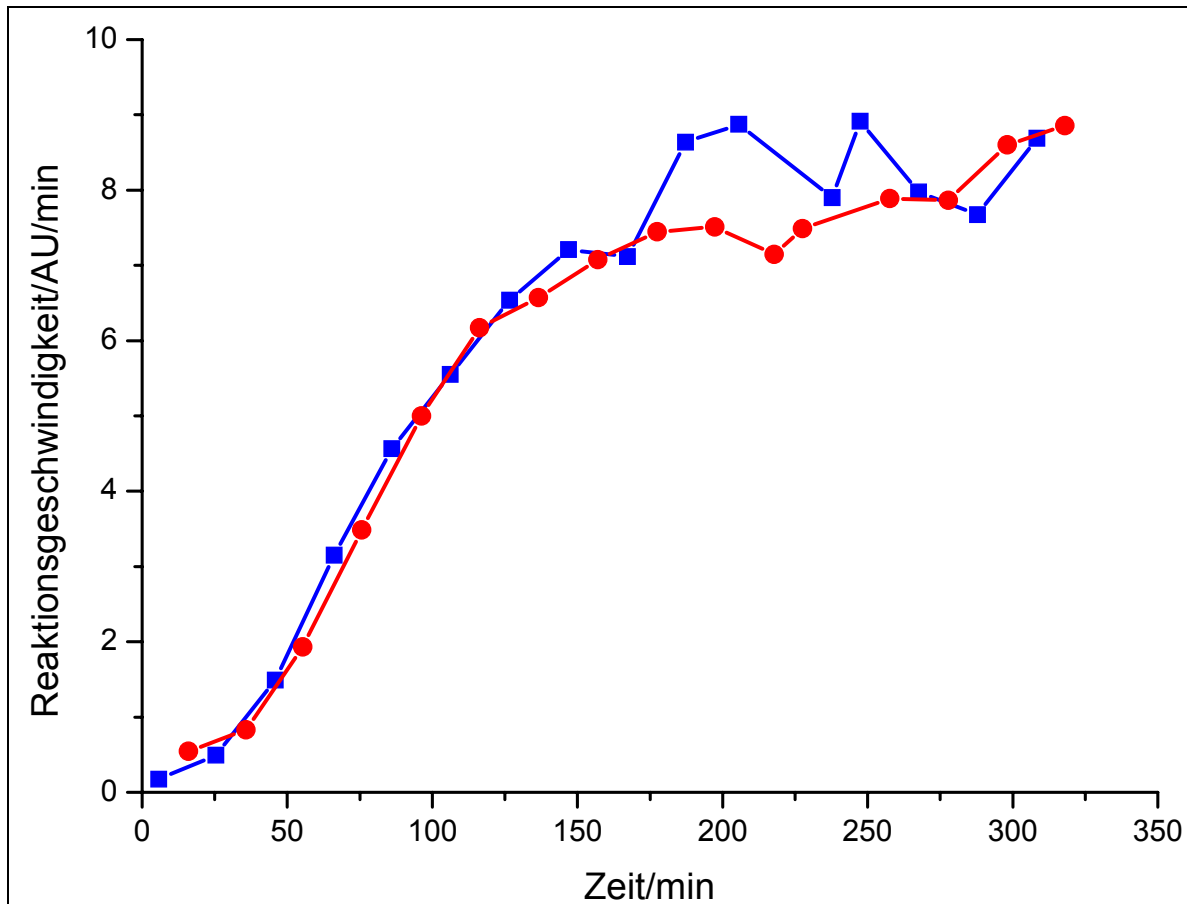


Abbildung 4-57: Derivatigraph von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Der Graph zeigt, dass bis zu einer Zeit von 25 min fast keine Bildung von Cumolhydroperoxid stattfindet. Ab hier sieht man einen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Maximalwert der Reaktionsgeschwindigkeit wird ab 130 min erreicht.

4.6.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin

Es werden 4 ml $2.5 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin **103** in die Probengefäße eingefüllt, so dass die Konzentration der Reaktionslösung $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l beträgt. Folgender Messverlauf wird ermittelt:

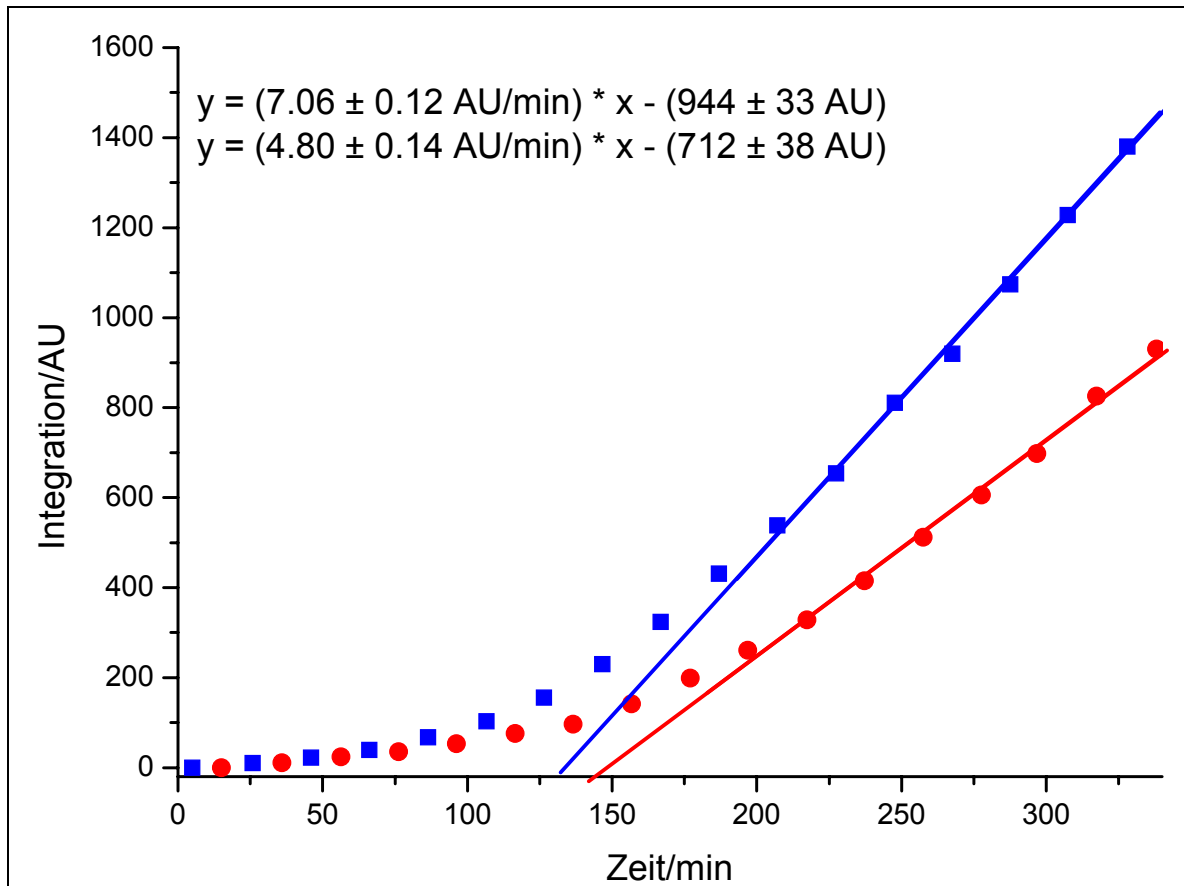


Abbildung 4-58: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Es ist zu Beginn der Messung nur ein leichter Anstieg der Werte zu verzeichnen. Die Werte werden dann ab 100 min deutlich größer, bis sie ab 250 min in einen linearen Verlauf übergehen. Die x-Achsenabschnitte der Geraden errechnen sich wie folgt:

$$t_{i1} = 131.3 \pm 2.4 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 144.6 \pm 3.5 \text{ min}$$

Aus den beiden Werten ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 2.3 h. Die Ableitung der beiden Graphen beschreibt den Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeit:

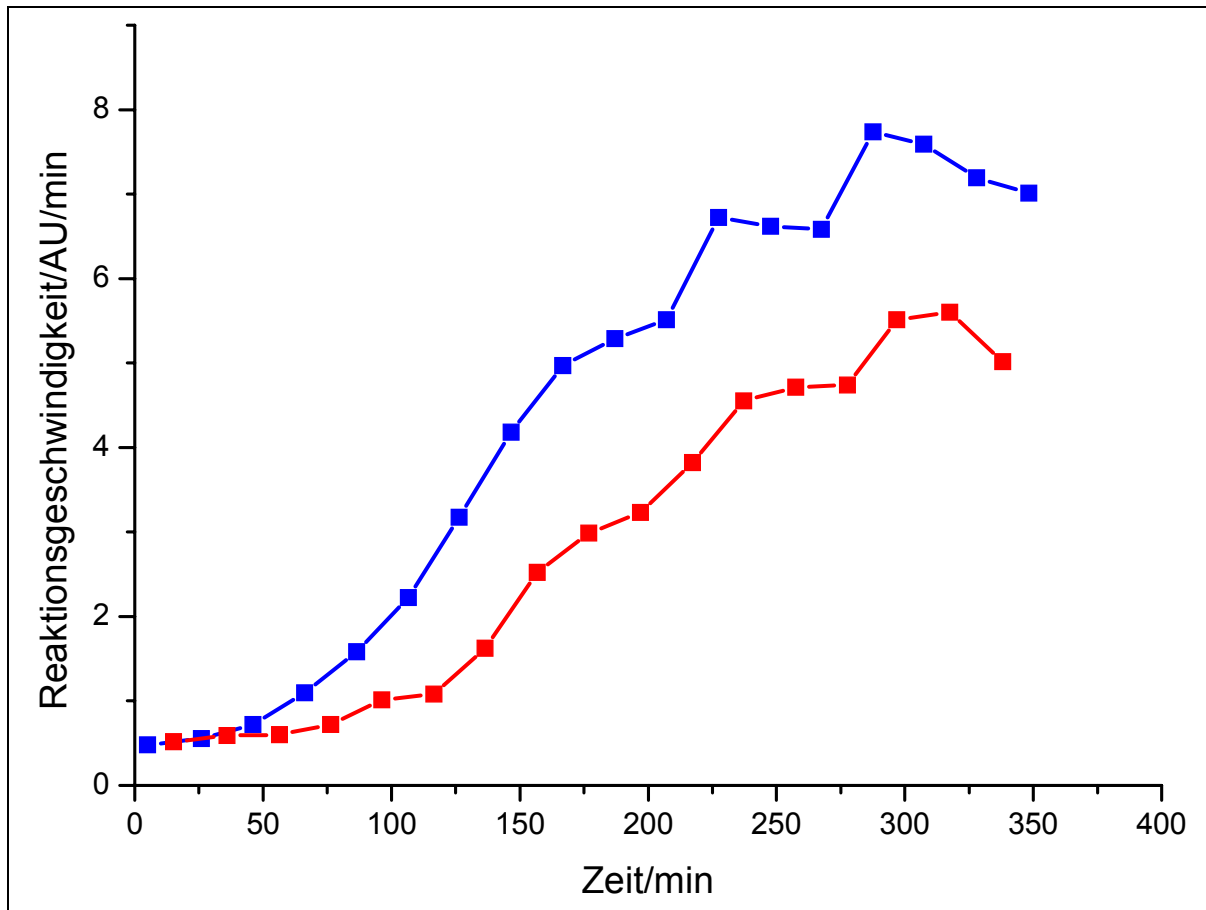


Abbildung 4-59: Derivatigraph von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolssystem

Am Derivatigraph sieht man, dass die Reaktion bis 100 min vollständig unterdrückt ist. Erst dann beginnt die Reaktion mit einem stetigen Anstieg der Geschwindigkeit bis zu einer Zeit von 240 min, bei der dann die Steigung des Graphen wieder abnimmt.

4.6.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin

Die höchste vermessene Konzentration an Canthaxanthin **103** ist $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Es ergeben sich folgende Messkurven:

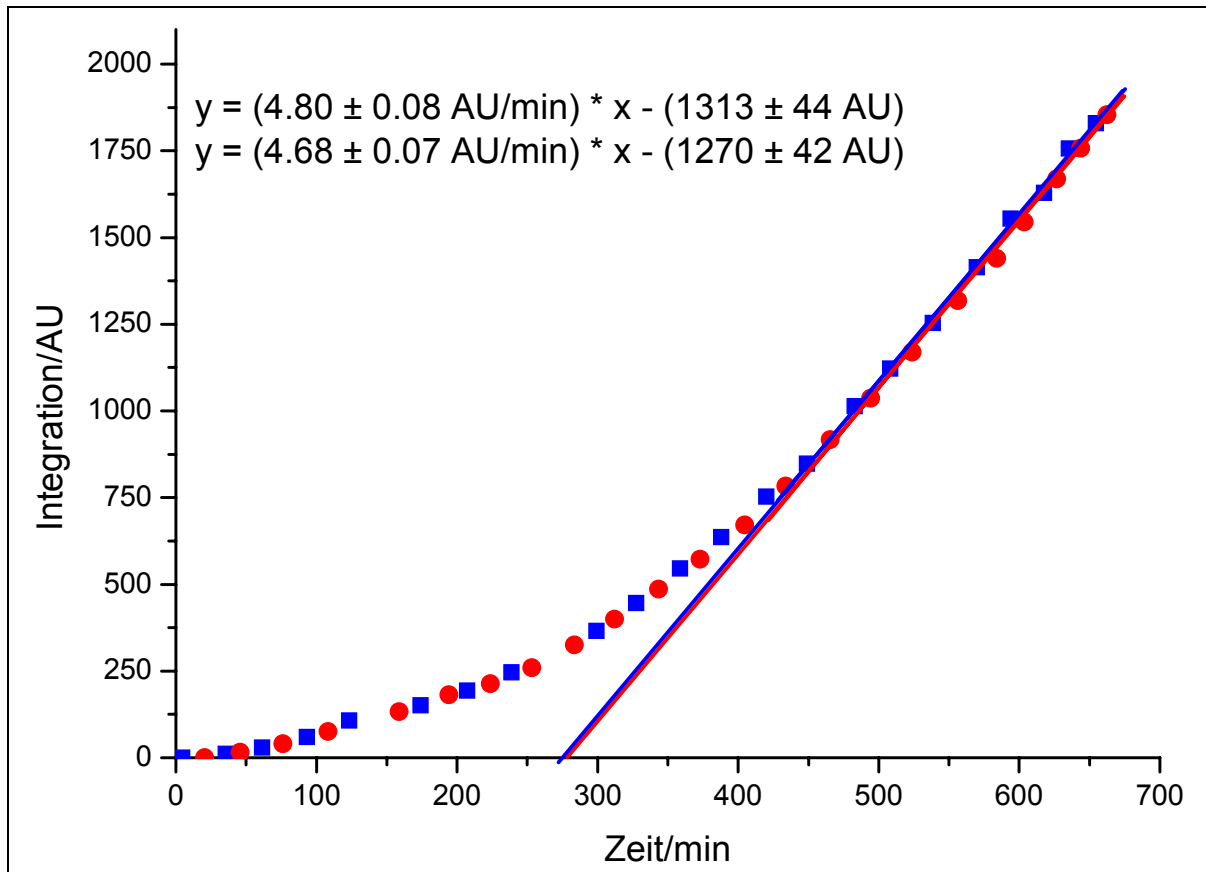


Abbildung 4-60: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 200 min steigen die Messwerte nur sehr leicht an. Anschließend steigt die Kurve stärker an, bis die Messwerte ab 450 min einen linearen Verlauf annehmen. Die Geraden ergeben folgende Werte für die Inhibitionszeiten:

$$t_{i1} = 268.9 \pm 4.5 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 266.4 \pm 4.8 \text{ min}$$

Damit ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit von 4.5 h. Die Ableitung der beiden Graphen ergibt:

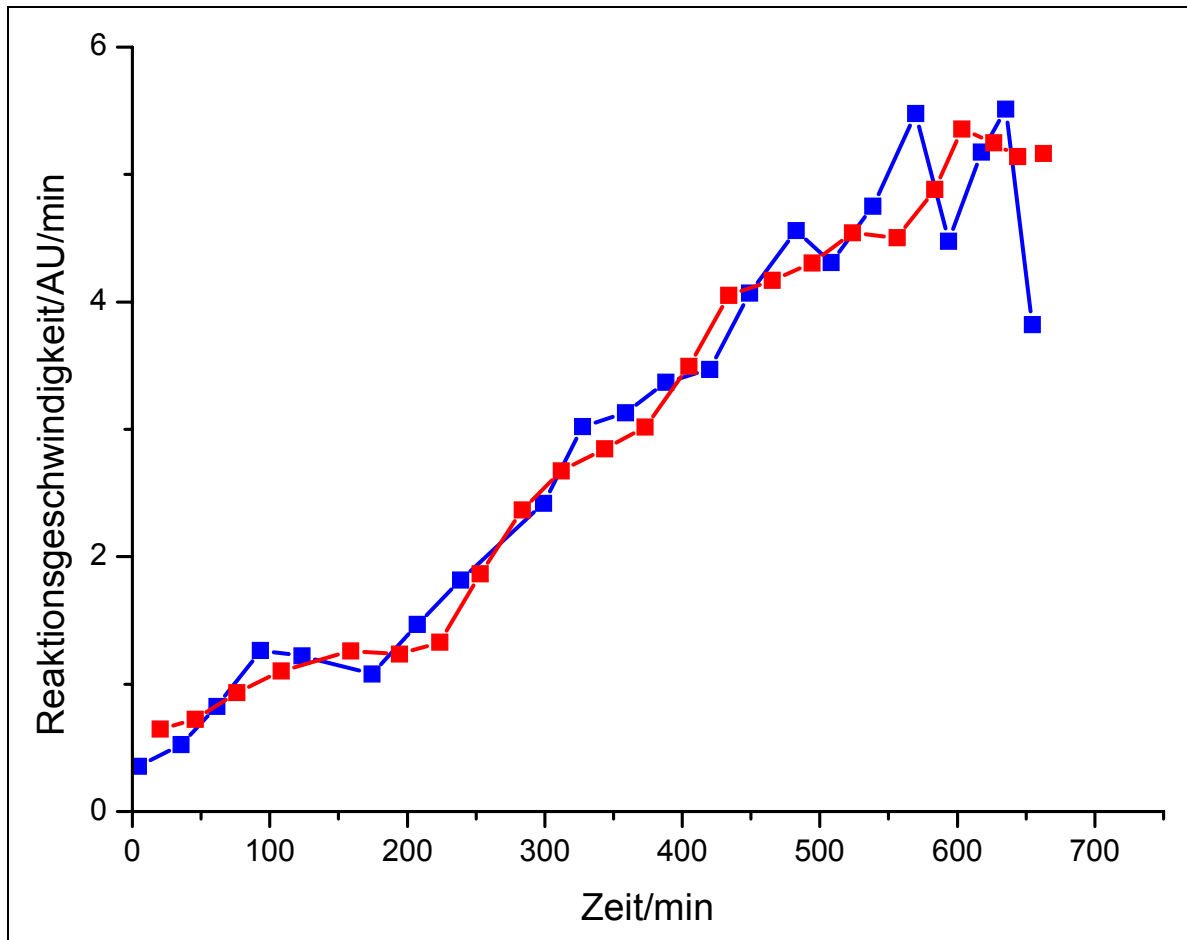


Abbildung 4-61: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Canthaxanthin 103 im Cumolsystem

Man erkennt auch hier, dass die Reaktionsgeschwindigkeit erst ab 200 min eine nennenswerte Größe erreicht. Dann steigt sie stetig bis 450 min an. Dort erreicht die Reaktionsgeschwindigkeit ihren Maximalwert.

4.6.6 Zusammenfassung der Ergebnisse von Canthaxanthin

Trägt man die Konzentration gegen die Inhibitionszeit auf, so kann man daraus die Inhibitionszeit für jede Konzentration ablesen. Aus der Steigung der Geradengleichung ergibt sich ein Maß für die Qualität des entsprechenden Antioxidanz:

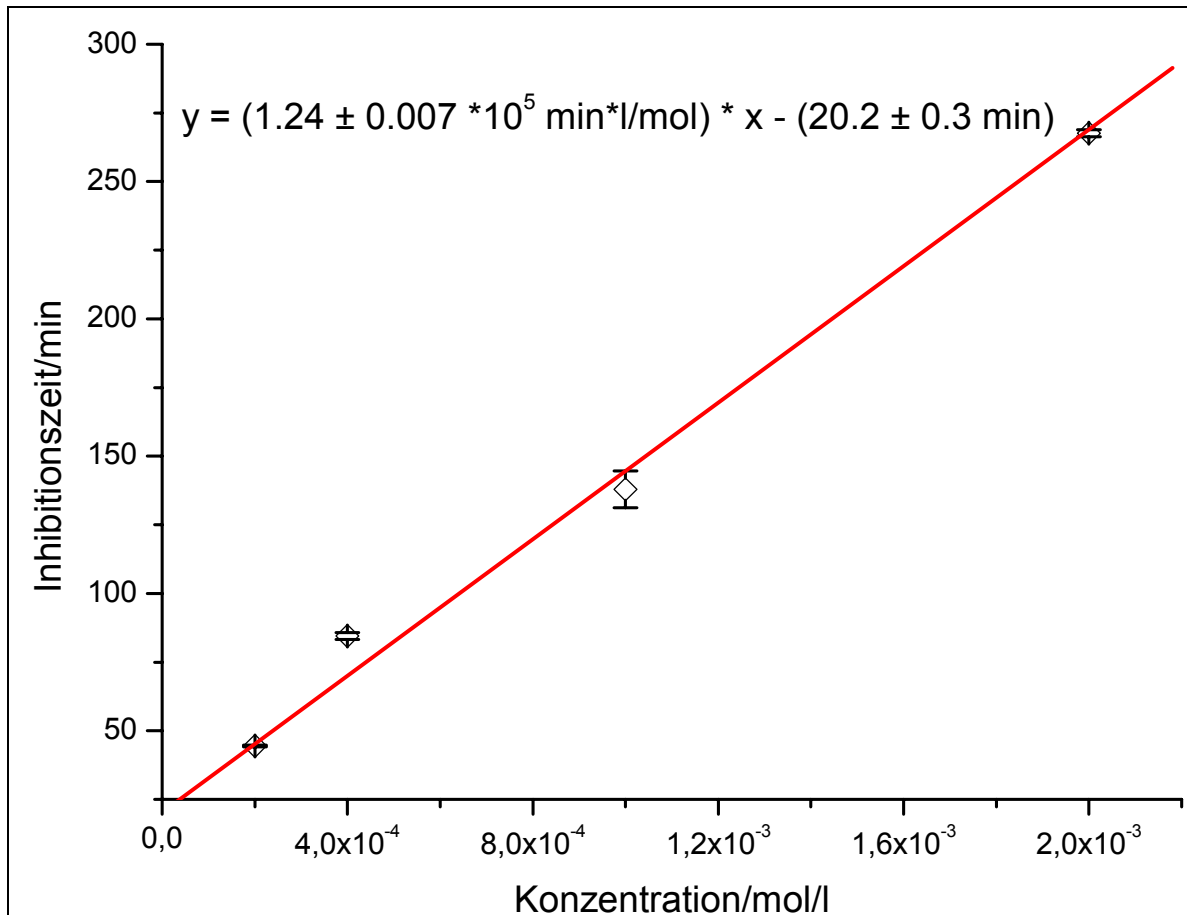


Abbildung 4-62: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Canthaxanthin 103

Die Steigung der Geraden hat einen Wert von $1,24 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$. Dieser Wert liegt deutlich unter dem des Astaxanthins. Er wird später mit Zeaxanthin **2** und Astaxanthin **5** verglichen.

4.6.6.1 Vergleich mit der Messung von Hernández

Der Wert für 300 min, der sich aus der Kalibriermessung ergibt, ist $2712 \pm 34 \text{ AU}$. Hieraus lassen sich für Canthaxanthin **103** bei 300 min folgende relative Peroxidbildungen errechnen, die sich aus dem arithmetischen Mittel der beiden Messungen bei 300 min ergeben haben:

Tabelle 4-5: Inhibitionsvermögen von Canthaxanthin 103 bei 300 min

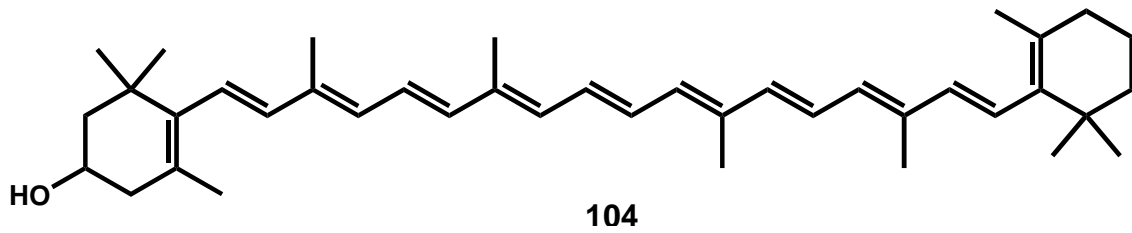
Canthaxanthin 113/mol/l	Integration des Peroxids/AU	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	130	4.8	95.2
$1 \cdot 10^{-3}$	951	35.1	64.9
$4 \cdot 10^{-4}$	1702	62.7	37.3
$2 \cdot 10^{-4}$	2142	79.0	21.0

Diese Messwerte weichen bei den höheren Konzentrationen etwas von den Messwerten bei Hernández ab:

Tabelle 4-6: Inhibitionsvermögen von Canthaxanthin 103 bei 300 min bei Hernández

Canthaxanthin 113/mol/l	Peroxid/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	6.5 ± 1.8	93.5 ± 1.8
$1 \cdot 10^{-3}$	17.5 ± 1.7	82.5 ± 1.7
$2 \cdot 10^{-4}$	78.9 ± 3.8	21.1 ± 3.8

4.7 Cryptoxanthin



Cryptoxanthin **104** soll mit Zeaxanthin **2**, Astaxanthin **5** und Canthaxanthin **103** verglichen werden. Es wird anschließend mit den Serumcarotinoiden β -Carotin **4**, Zeaxanthin **2**, Lycopin **3** und Lutein **1** verglichen.

4.7.1 Kalibriermessung

Es wurde das gleiche Cumol und die gleiche Starterlösung verwendet wie bei Canthaxanthin **103**.

4.7.2 $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin

Eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin **104** wird im Reaktionsgefäß eingestellt. Bei der Messung ergibt sich folgender Graph:

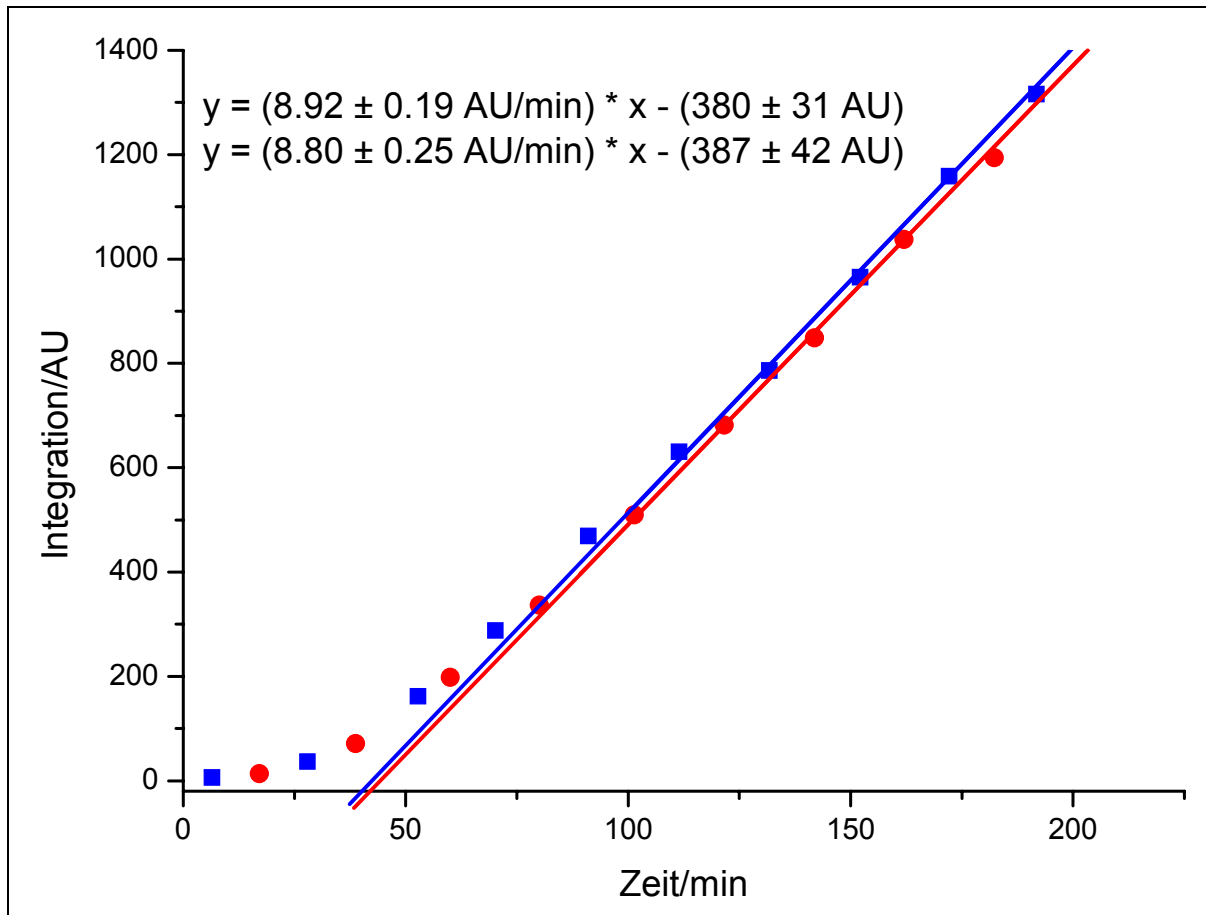


Abbildung 4-63: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Es zeigt sich ein leichter Anstieg der Werte bis diese bei 100 min in eine Gerade übergehen. Bestimmt man die Geradengleichung und den sich daraus ergebenden x-Achsenabschnitt, ergibt sich für die Inhibitionszeit t_i :

$$t_{i1} = 42.6 \pm 2.5 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 44.0 \pm 3.4 \text{ min}$$

Es ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit t_i von 0.8 h. Bestimmt man die Ableitung der beiden Graphen erhält man:

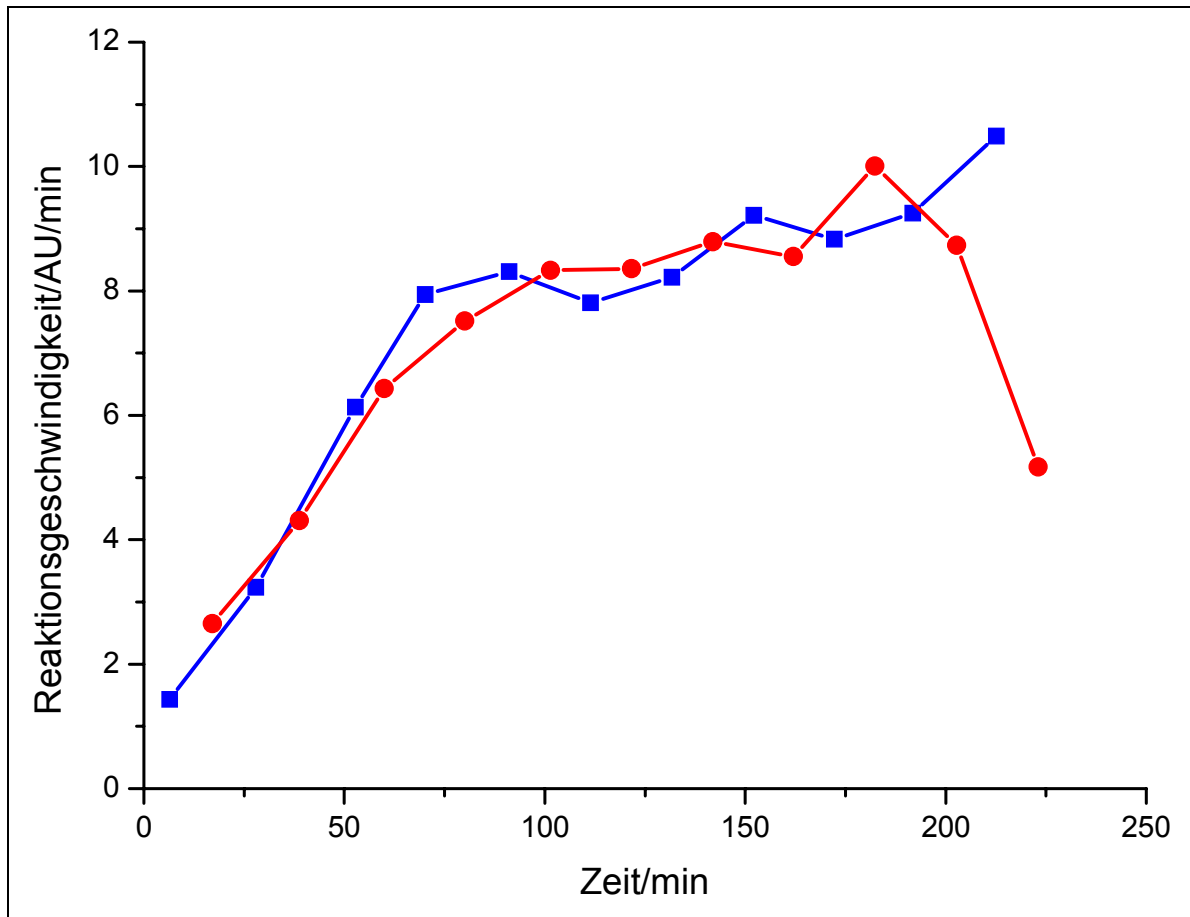


Abbildung 4-64: Ableitung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Ab 75 min stagniert die Reaktionsgeschwindigkeit bei dem Maximum von 9.28 AU/min. Da die Geschwindigkeit des Referenzexperimentes von 9.11 AU/min erreicht wird, kann man davon ausgehen, dass die beim Zerfall entstandenen Nebenprodukte auf die Reaktionsgeschwindigkeit keinen Einfluss mehr haben.

4.7.3 $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin

Es wird eine Konzentration im Reaktionsgefäß von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin **104** eingestellt. Man erhält folgende Kurven:

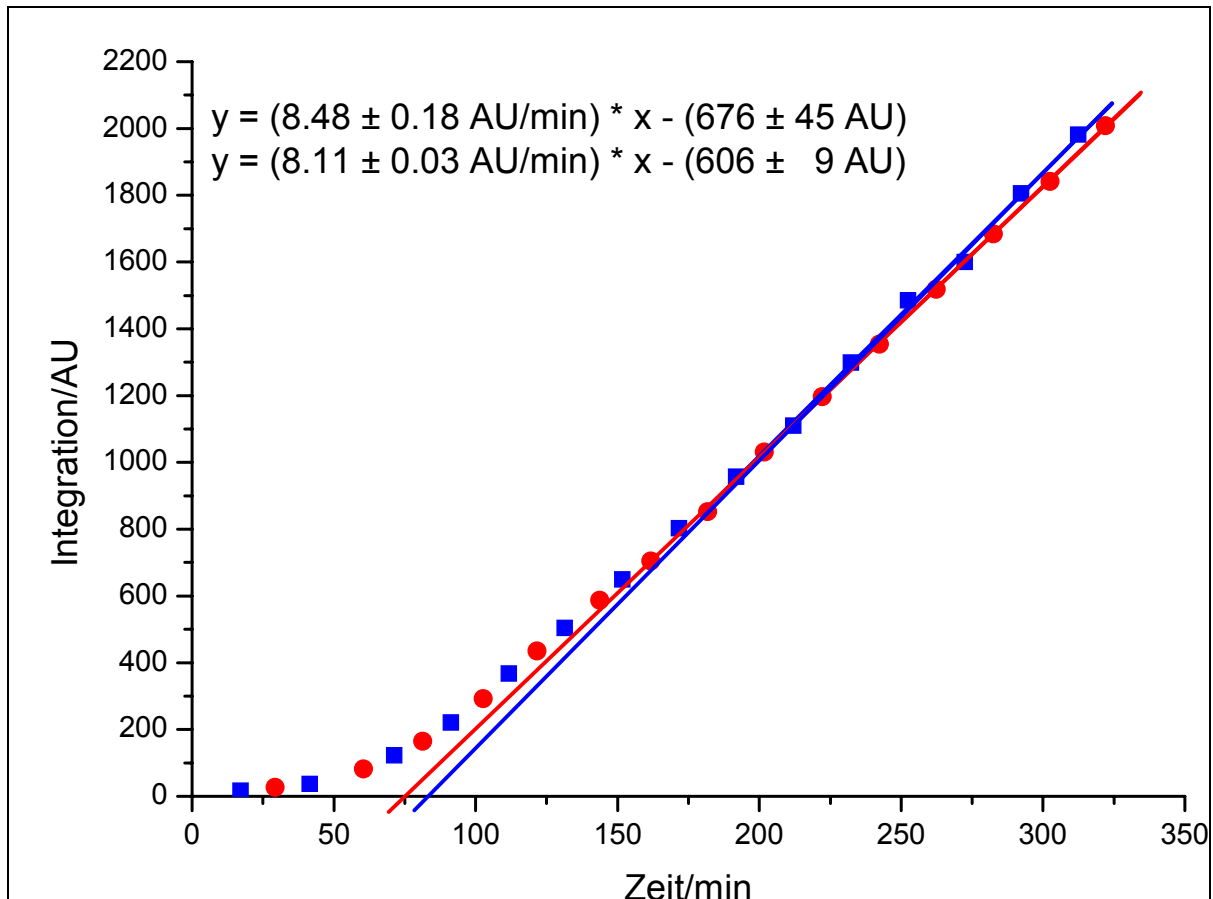


Abbildung 4-65: Messung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 50 min ist keine Änderung der Cumolhydroperoxidkonzentration zu beobachten. Hier ist die Reaktion vollständig unterdrückt. Danach ist eine Zunahme der Messwerte zu erkennen, die ab 200 min linear verläuft. Aus dieser Geraden werden die Inhibitionszeiten t_i berechnet:

$$t_{i1} = 79.7 \pm 3.5 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 74.7 \pm 0.8 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 1.3 h. Bildet man die Ableitung der beiden Kurven, erhält man:

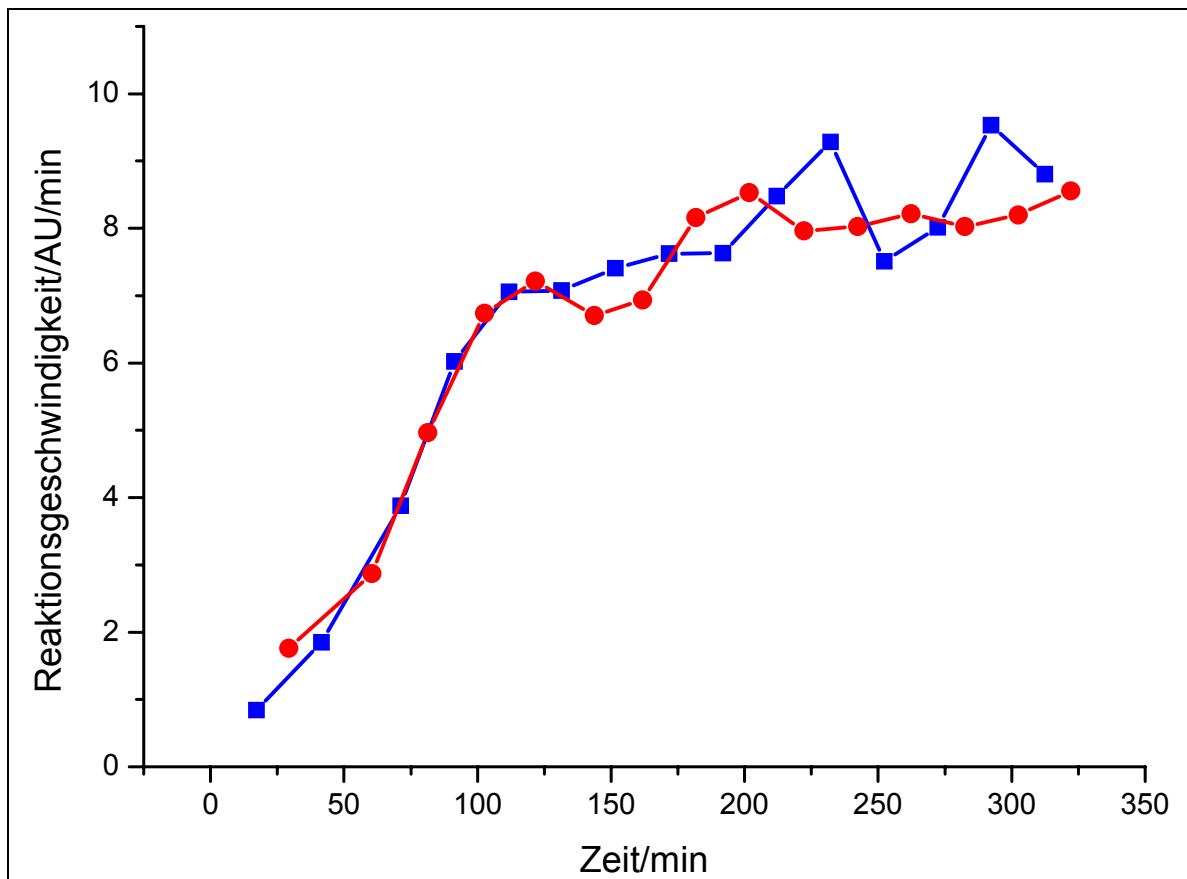


Abbildung 4-66: Ableitung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit bis 100 min. Bei etwa 100 min flacht der Graph wieder ab und pendelt sich bei einem Maximum von unter 8 AU/min ein. Dies liegt unterhalb der Kalibriermessung von 9.11 AU/min.

4.7.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin

Es wird eine Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin **104** im Cumolsystem eingestellt. Messwerte bis 240 min wurden nicht aufgenommen, da der Cumolhydroperoxid-Peak von einem Abbauprodukt des Cryptoxanthins **104** überlagert wird. Die Auftragung der Zeit gegen die Fläche des HPLC-Diagramms nach 240 min ergibt:

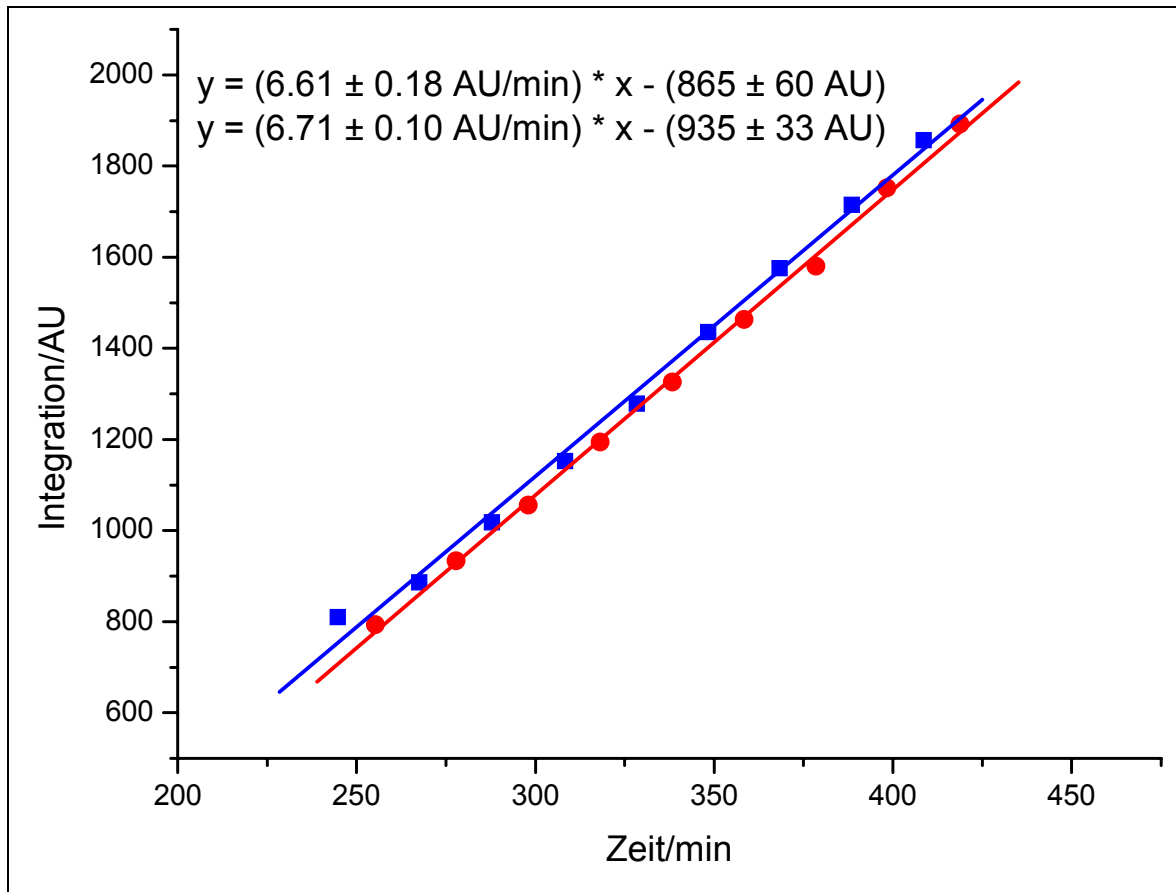


Abbildung 4-67: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Aus den Geradengleichungen ergeben sich folgende Werte für die Inhibitionszeiten:

$$t_{i1} = 130.9 \pm 5.4 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 139.3 \pm 2.8 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich ein Durchschnittswert für die Inhibitionszeit von 2.3 h.

4.7.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin

Im Reaktionsgefäß wird eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin **104** eingestellt. Man erhält folgenden Messgraphen:

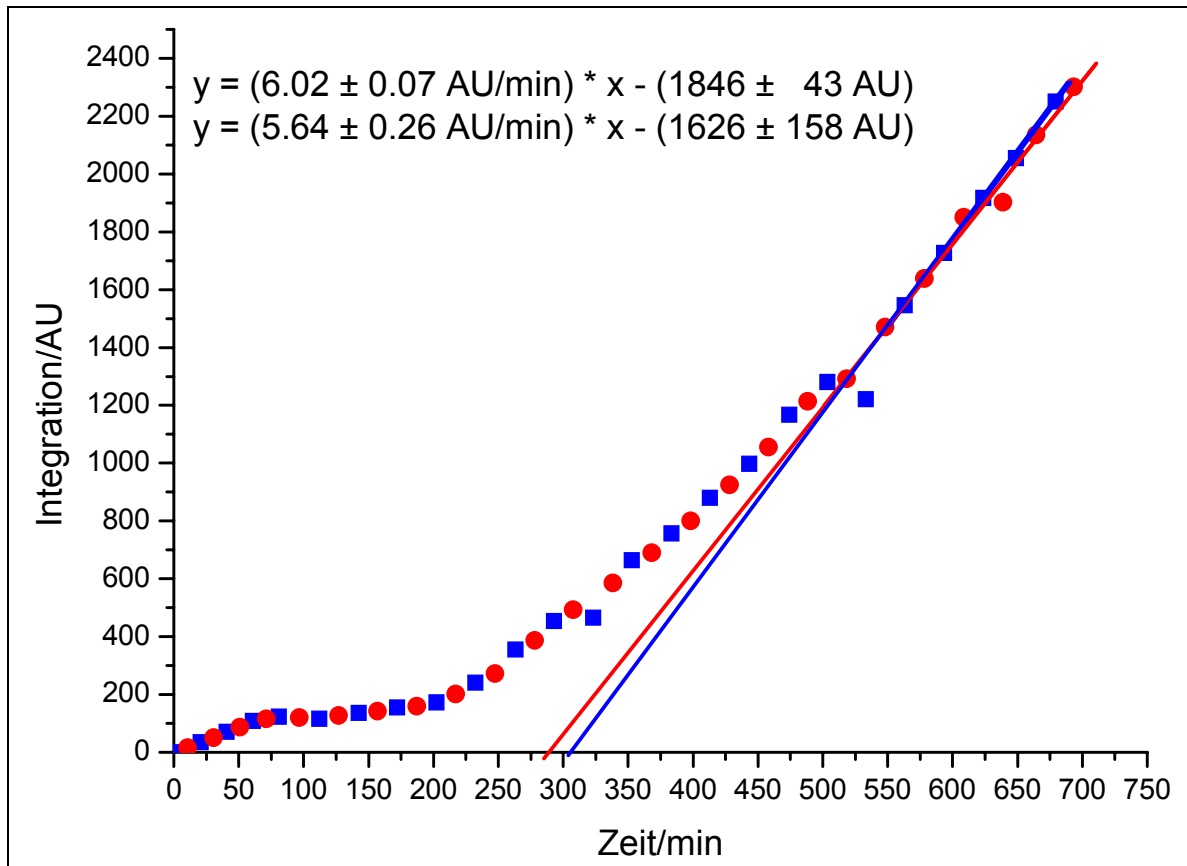


Abbildung 4-68: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Hier erkennt man, dass die Messwerte am Anfang nicht auf der x-Achse liegen. Dies liegt daran, dass ein Abbauprodukt des Cryptoxanthins **104** bei der gleichen Retentionszeit zu sehen ist und den Peak von Cumolhydroperoxid überlagert. Ab einer Zeit von 230 min ist dieses Abbauprodukt nicht mehr vorhanden und man misst nur noch Cumolhydroperoxid. Die Werte gehen nach 500 min in eine Gerade über. Aus den Geradengleichungen ergibt sich eine Inhibitionszeit t_i von:

$$t_{i1} = 310 \pm 4 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 288 \pm 14 \text{ min}$$

Aus den beiden Zeiten ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 5.0 h. Die entsprechende Ableitung dieser Kurven zeigt folgenden Verlauf:

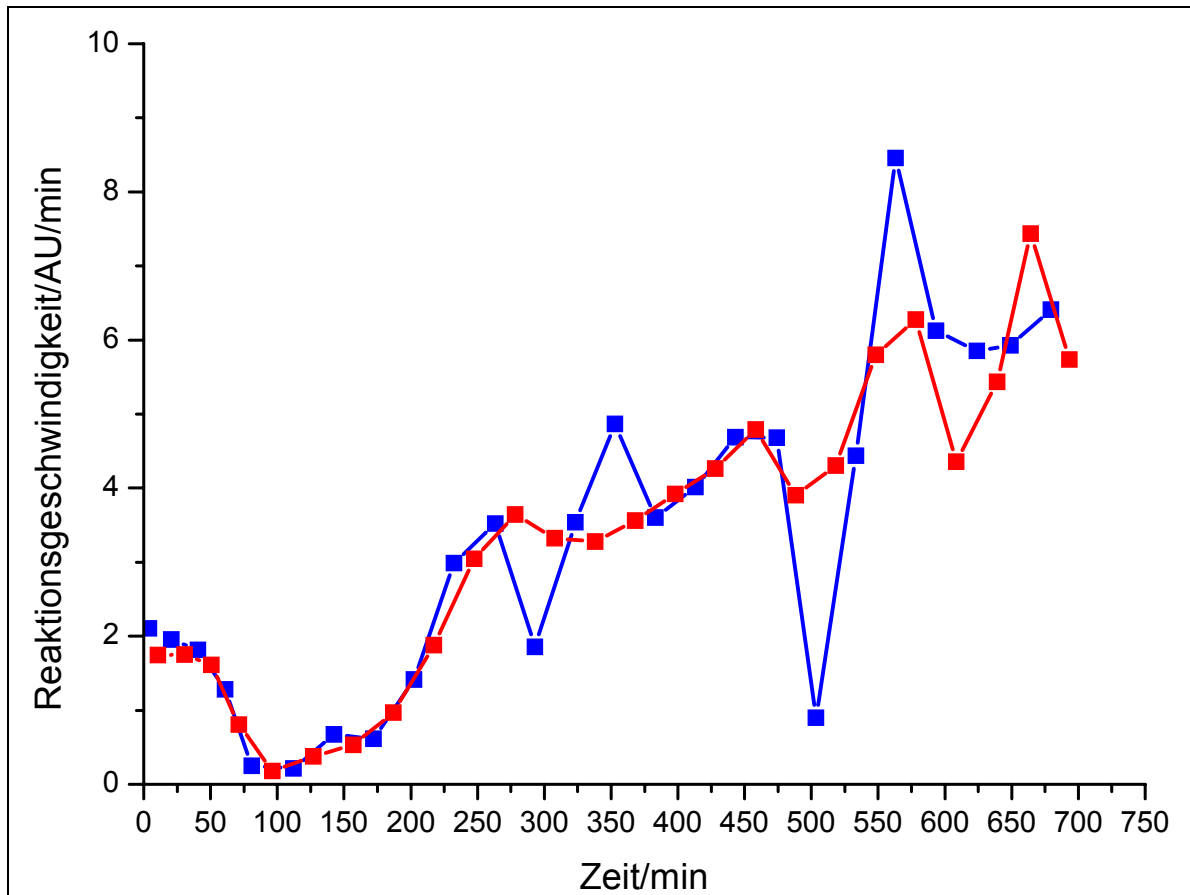


Abbildung 4-69: Ableitung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Cryptoxanthin 104 im Cumolsystem

Die Überlagerung des Cumolhydroperoxid-Peaks zeigt sich auch bei der Ableitung. Sie fällt zunächst ab, mit einer Konzentrationserniedrigung des Abbauproduktes erklärt werden kann. Das Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit liegt deutlich unterhalb des Referenzexperimentes von 9.11 AU/min.

4.7.6 Zusammenfassung der Messung von Cryptoxanthin

Trägt man die eingestellten Konzentrationen von Cryptoxanthin **104** gegen die bestimmte Inhibitionszeit t_i auf, erhält man folgende Gerade:

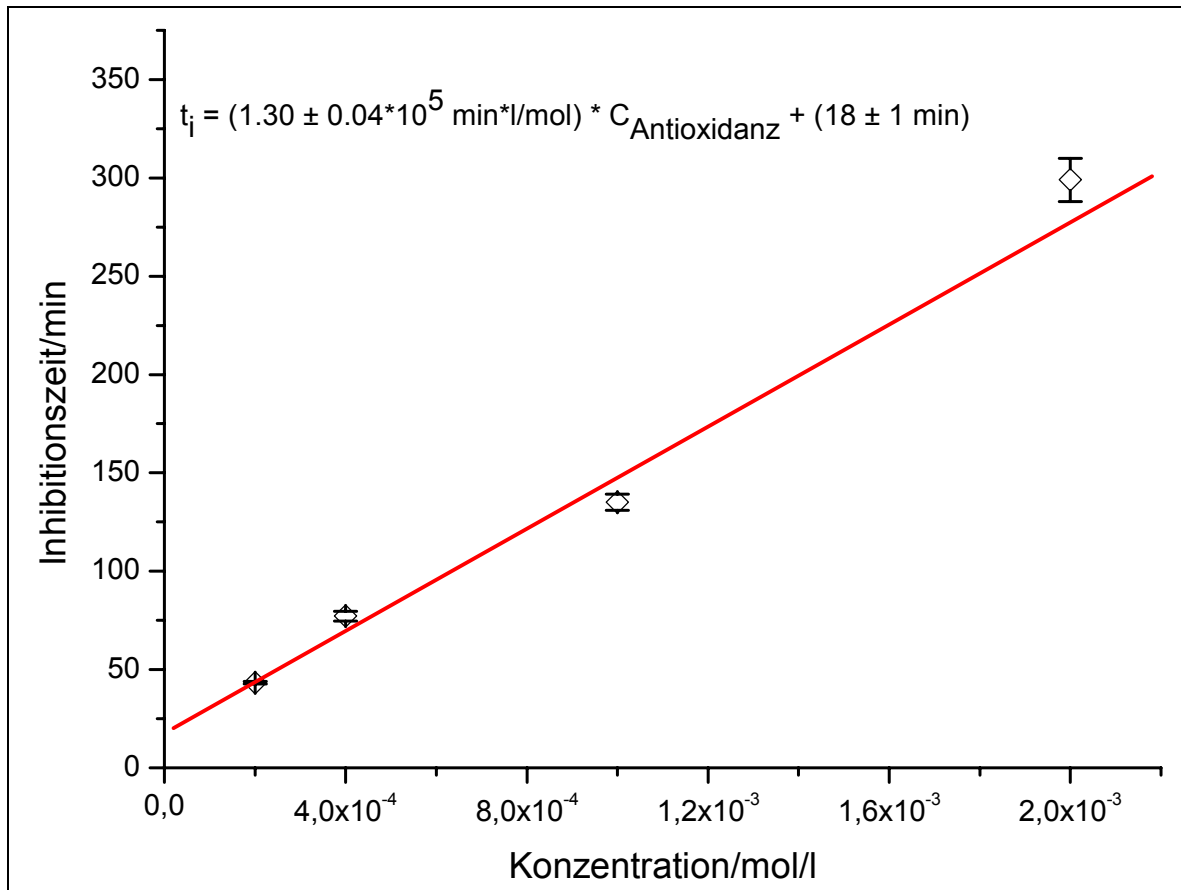


Abbildung 4-70: Konzentration gegen die Inhibitionszeit t_i von Cryptoxanthin 104

Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Inhibitionszeit. Die Steigung ist $1.30 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$. Damit liegt sie deutlich unter der von Astaxanthin 5 mit $1.837 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$.

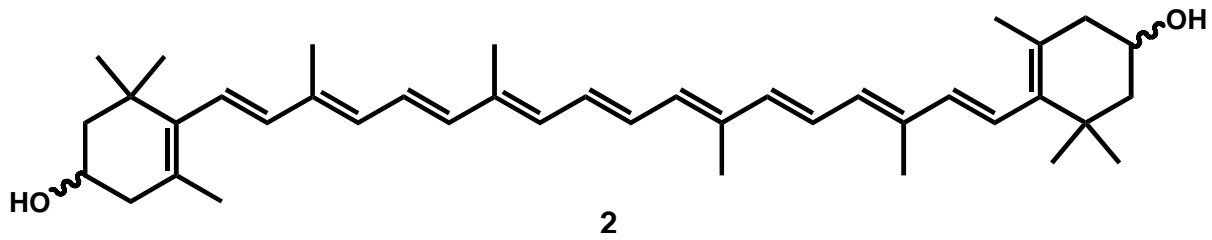
4.7.6.1 Auswertung nach Hernández

Um die Inhibitionsvermögen von Cryptoxanthin 104 nach 300 min, normiert auf die Messung ohne Antioxidanz, zu bestimmen, wird wie bei Astaxanthin 5 vorgegangen. Die Werte von Cryptoxanthin 104 bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ sind wegen eines Abbauprodukts mit der gleichen Retentionszeit wie Cumolhydroperoxid etwas zu hoch. Die relative Peroxidkonzentration liegt wie bei Canthaxanthin 103 bei 2712 AU. Mit den wie bei Astaxanthin 5 bestimmten Werten aus den Messungen der verschiedenen Konzentrationen von Cryptoxanthin 104 ergibt sich:

Tabelle 4-7: Inhibitionsvermögen von Cryptoxanthin 104

Cryptoxanthin 104 /(mol/l)	Integration des Peroxids/AU	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	460	17.0	83.0
$1 \cdot 10^{-3}$	1098	40.5	59.5
$4 \cdot 10^{-4}$	1848	68.1	31.9
$2 \cdot 10^{-4}$	2275	83.9	16.1

4.8 Zeaxanthin



Zeaxanthin **2** wurde ebenfalls schon im Arbeitskreis von Hernández^[47] vermessen. Die Messungen sind aber nicht mit der hier entwickelten Methode auswertbar. Deshalb wurden die Messungen wiederholt.

4.8.1 Kalibriermessung

Es wurde das gleiche Cumol und die gleiche Starterlösung verwendet wie bei Dihydroxyisorenieraten **10**.

4.8.2 $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin

Eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin **2** wird im Reaktionsgefäß eingestellt. Bei der Messung ergeben sich folgende Graphen:

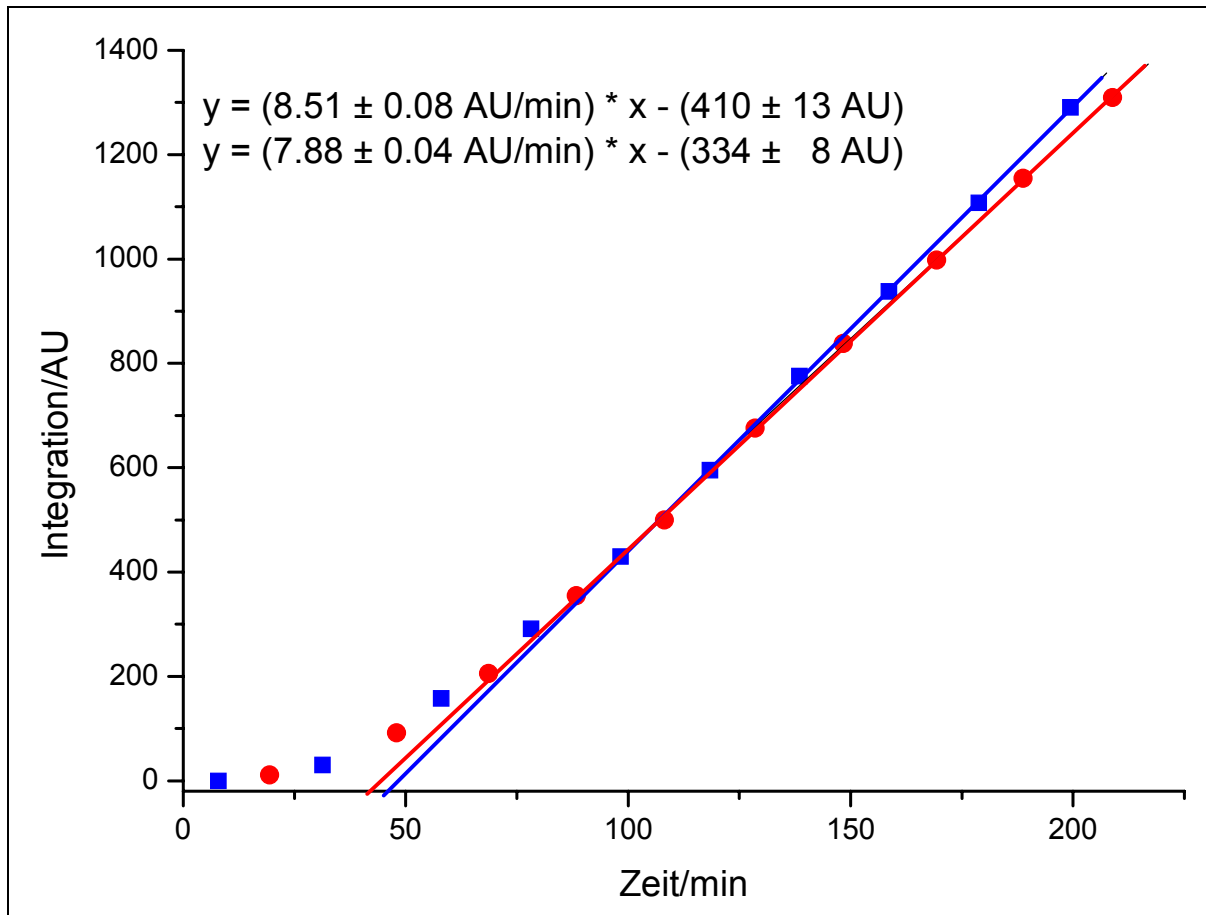


Abbildung 4-71: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Es zeigt sich ein stagnieren der Werte bis 30 min. Ab 70 min gehen die Messwerte in eine Gerade über. Bestimmt man die Geradengleichung und den sich daraus ergebenden x-Achsenabschnitt, ergibt sich für die Inhibitionszeit t_i :

$$t_{i1} = 48.2 \pm 1.1 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 42.4 \pm 0.8 \text{ min}$$

Es ergibt sich eine durchschnittliche Inhibitionszeit t_i von 0.8 h. Bestimmt man die Ableitung der beiden Graphen erhält man:

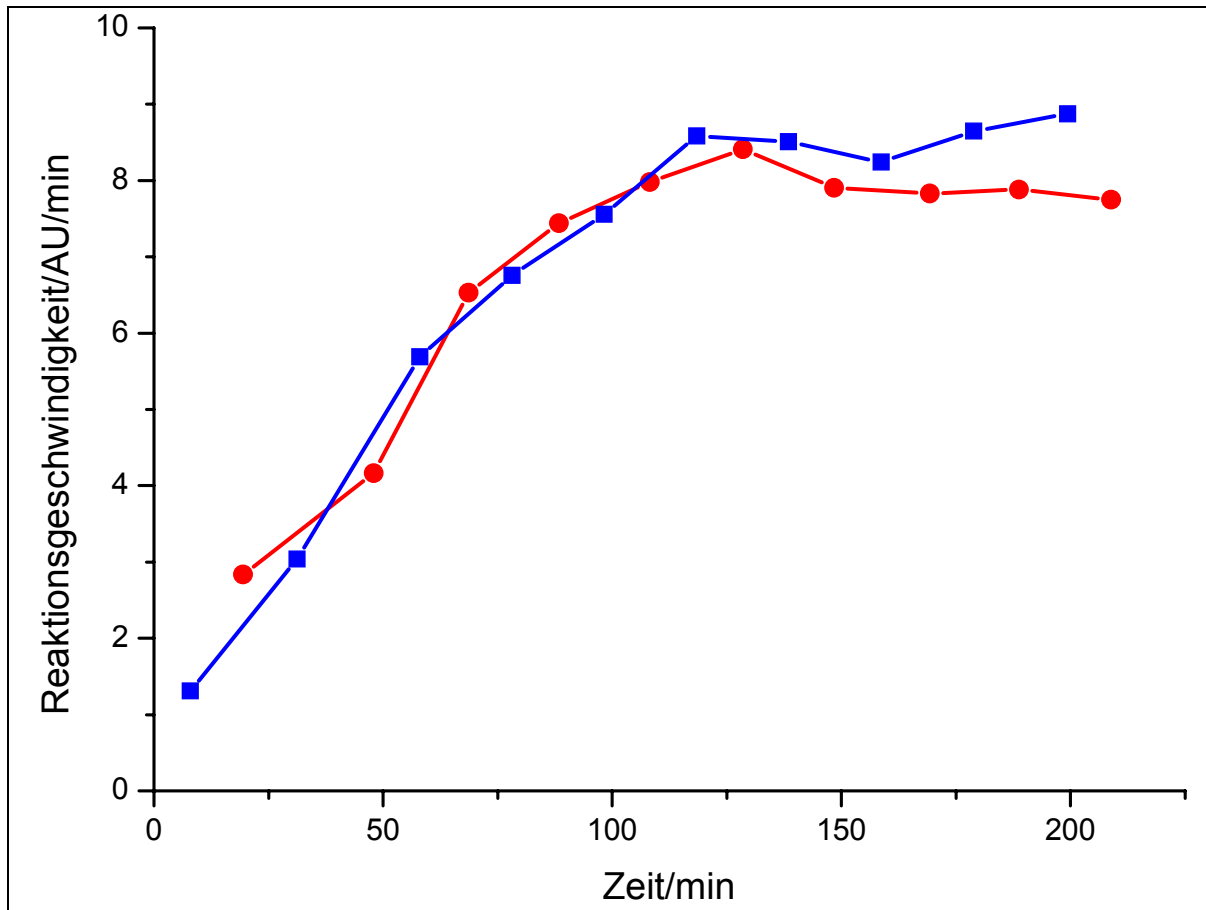


Abbildung 4-72: Ableitung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Ab 100 min stagniert die Reaktionsgeschwindigkeit bei dem Maximum von 8.58 AU/min. Da die Geschwindigkeit des Referenzexperimentes von 9.23 AU/min fast erreicht wird, kann man davon ausgehen, dass die beim Zerfall entstandenen Nebenprodukte auf die Reaktionsgeschwindigkeit nur sehr geringen Einfluss haben.

4.8.3 $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin

Es wird eine Konzentration im Reaktionsgefäß von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin 2 eingestellt. Man erhält folgende Kurven:

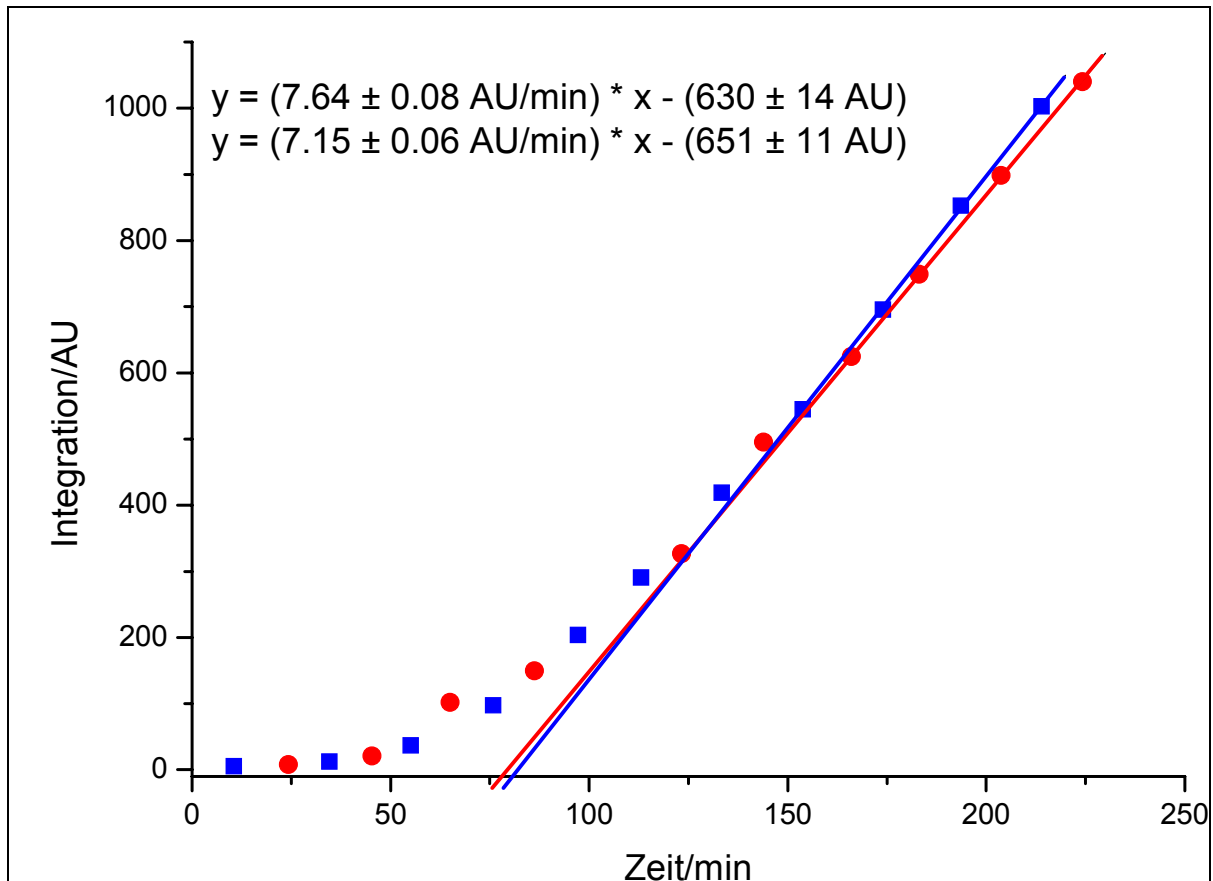


Abbildung 4-73: Messung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Bis zu einer Zeit von 50 min ist keine Änderung der Cumolhydroperoxidkonzentration zu beobachten. Hier ist die Reaktion vollständig unterdrückt. Danach ist eine Zunahme der Messwerte zu erkennen, die ab 125 min linear verlaufen. Aus dieser Geraden werden die Inhibitionszeiten t_i berechnet:

$$t_{i1} = 82.5 \pm 1.0 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 91.0 \pm 0.8 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 1.2 h. Bildet man die Ableitung der beiden Kurven, erhält man:

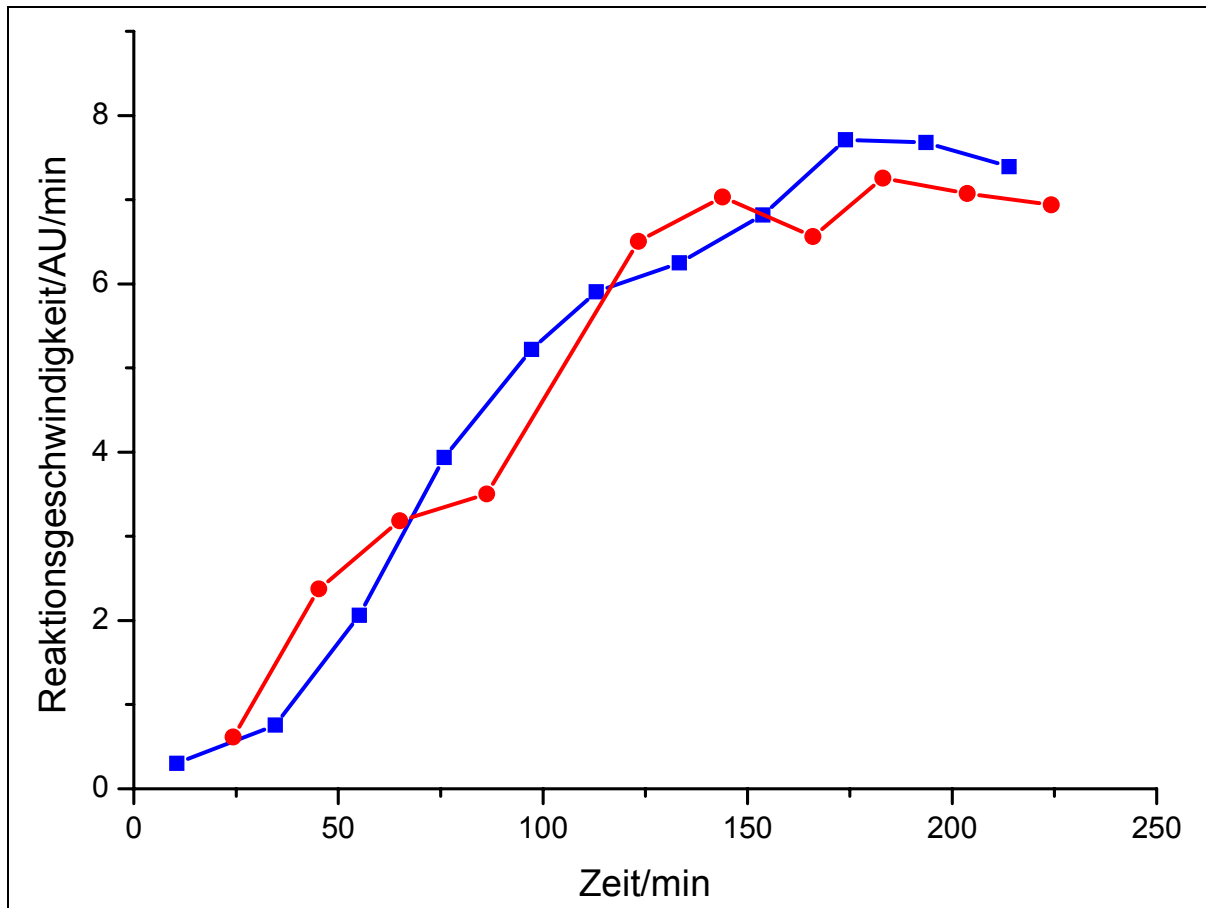


Abbildung 4-74: Ableitung von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit ab einer Zeit von 35 min. Bei etwa 125 min flacht der Graph wieder ab und pendelt sich bei einem Maximum von unter 8 AU/min ein. Dies liegt unterhalb der Kalibriermessung von 9.23 AU/min.

4.8.4 $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin

Es wird eine Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem eingestellt. Bei dieser Konzentration ist Zeaxanthin 2 nicht gut in Chlorbenzol löslich, weshalb wieder mit einer Suspension gearbeitet wird. Die Auftragung der Zeit gegen die Fläche des HPLC-Diagramms ergibt:

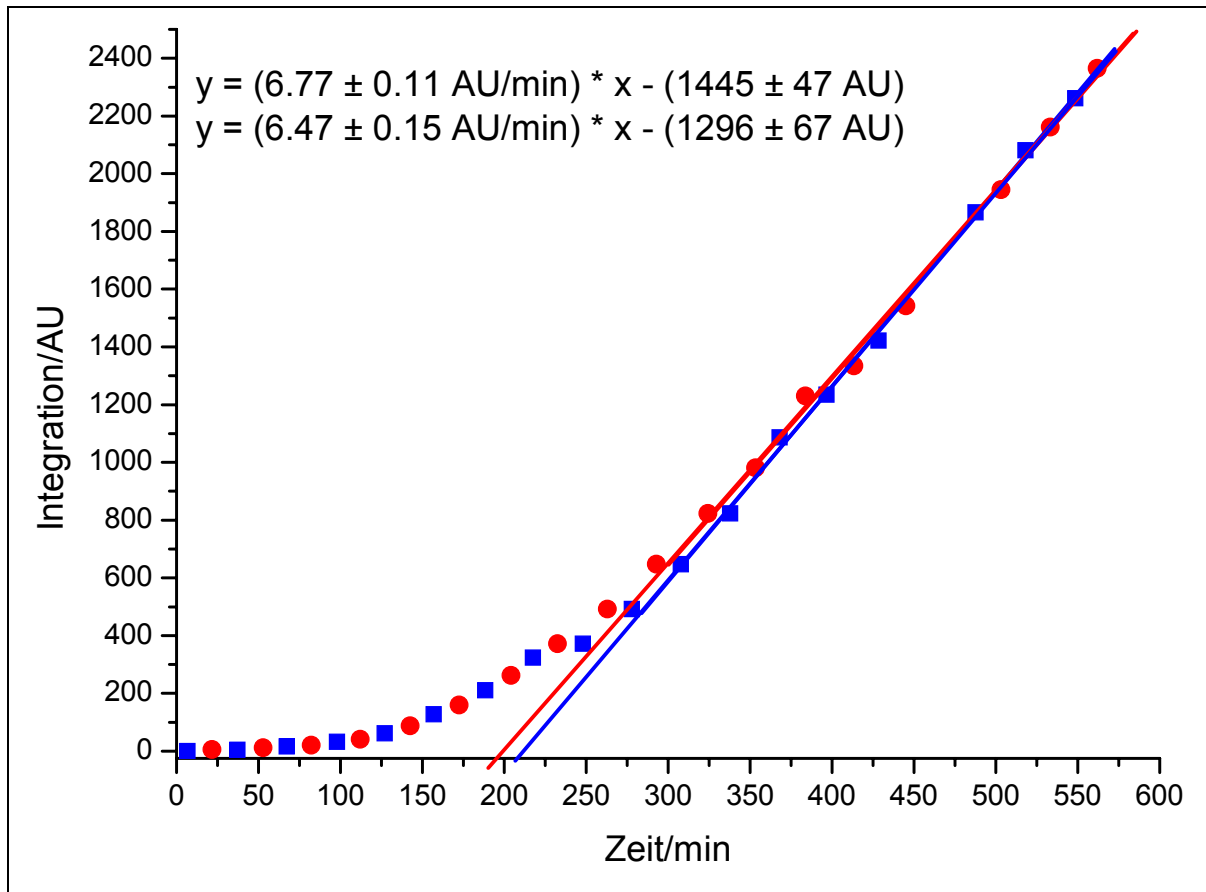


Abbildung 4-75: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Man sieht bei 100 min einen deutlichen Anstieg der Cumolhydroperoxidkonzentration. Der Graph hat eine erste Gerade, die kaum ansteigt und eine zweite Gerade, deren Anstieg unterhalb des Referenzexperimentes liegt. Aus den Geradengleichungen ergeben sich folgende Werte für die Inhibitionszeiten:

$$t_{i1} = 213.4 \pm 3.4 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 200.3 \pm 5.6 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich ein Durchschnittswert für die Inhibitionszeit von 3.4 h. Die Ableitung des Graphen mit einer Glättung über 5 Werte ergibt folgenden Verlauf für die Reaktionsgeschwindigkeit:

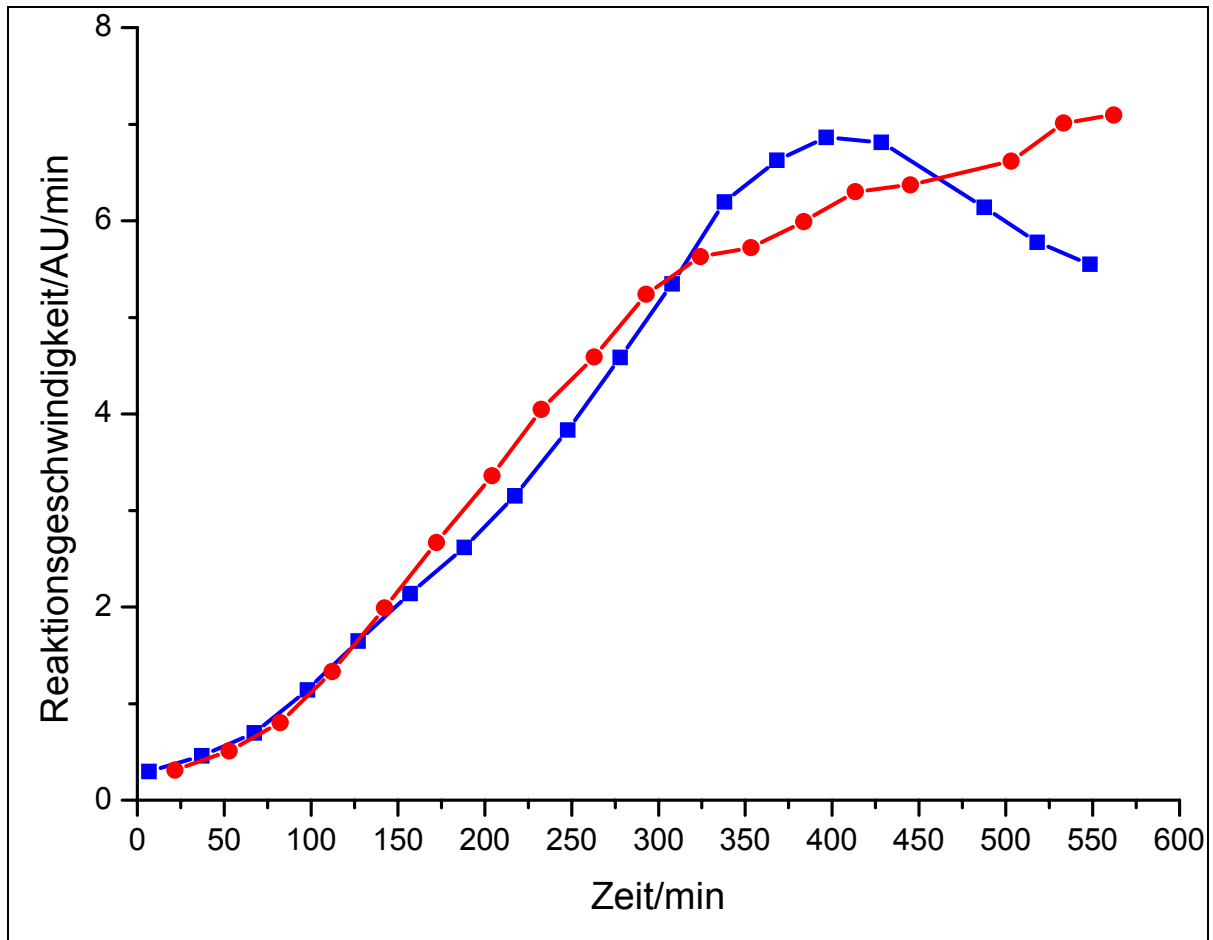


Abbildung 4-76: Ableitung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Hier zeigt sich das ab etwa 50 min der Graph steil ansteigt, bis er bei über 300 min ein Maximum erreicht, das allerdings deutlich unterhalb des Referenzexperimentes liegt. Die relative Reaktionsgeschwindigkeit liegt um 7.0 AU/min, während sie im Referenzexperiment bei 9.23 AU/min lag.

4.8.5 $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin

Im Reaktionsgefäß wird eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin 2 eingestellt. Um die HPLC-Säule zu schonen, wurden erst nach 540 min Messwerte aufgenommen, da bei dieser hohen Konzentration das Carotinoid nicht im Messsystem löslich ist. Ab diesem Zeitpunkt müssten die Werte in einer Geraden verlaufen. So wird vermieden, dass nicht gelöstes Zeaxanthin 2 auf die Säule gegeben wird. Man erhält folgenden Messgraphen:

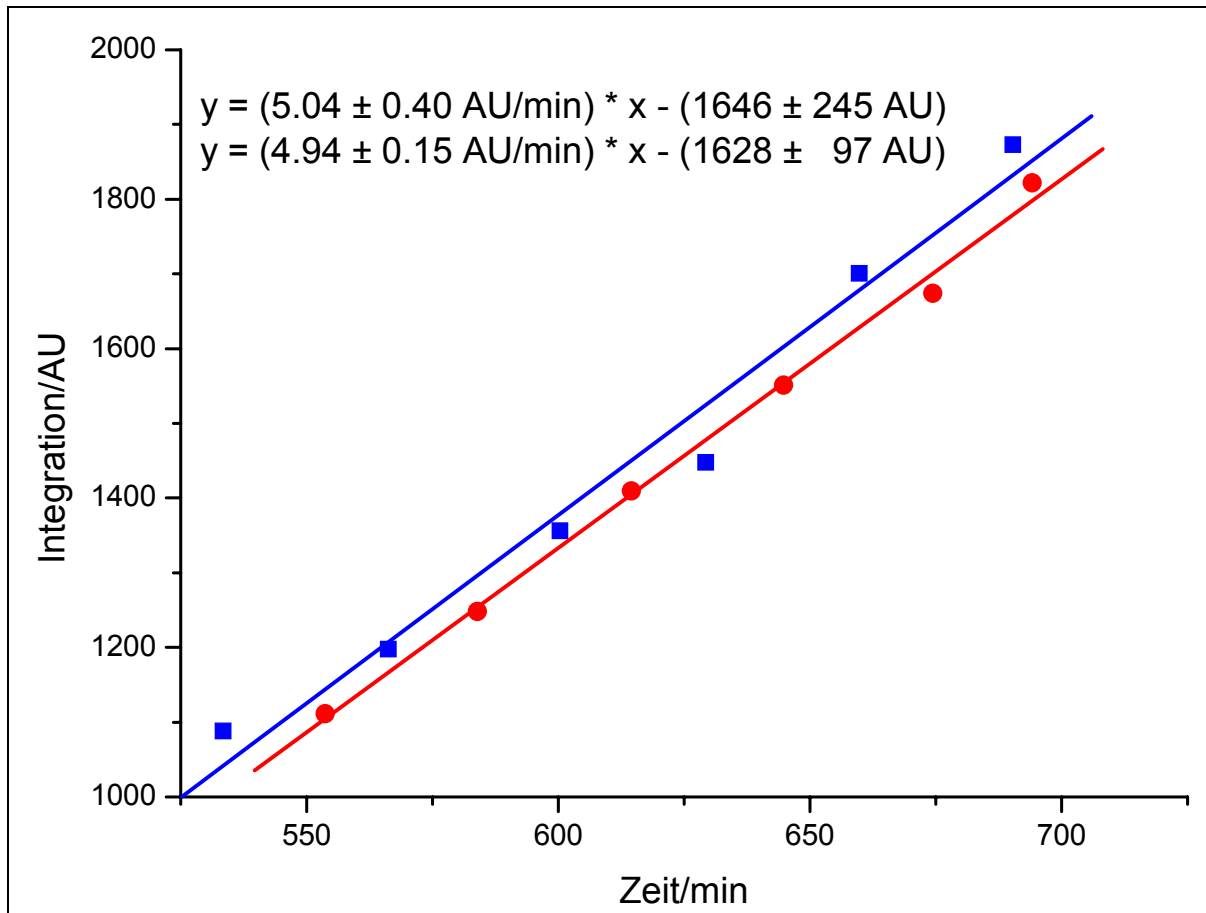


Abbildung 4-77: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Zeaxanthin 2 im Cumolsystem

Aus den beiden Geradengleichungen ergibt sich eine Inhibitionszeit t_i von:

$$t_{i1} = 327 \pm 21 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 330 \pm 9.4 \text{ min}$$

Aus den beiden Zeiten ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 5.5 h. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann auch aus der Steigung der Geradengleichung ermittelt werden. Sie ist mit 4.99 AU/min die niedrigste von allen gemessenen Geschwindigkeiten von Zeaxanthin und deutlich unter den 9.23 AU/min von der Kalibriermessung.

4.8.6 Zusammenfassung der Messung von Zeaxanthin

Trägt man die eingestellten Konzentrationen von Zeaxanthin 2 gegen die bestimmte Inhibitionszeit t_i auf, erhält man folgende Gerade:

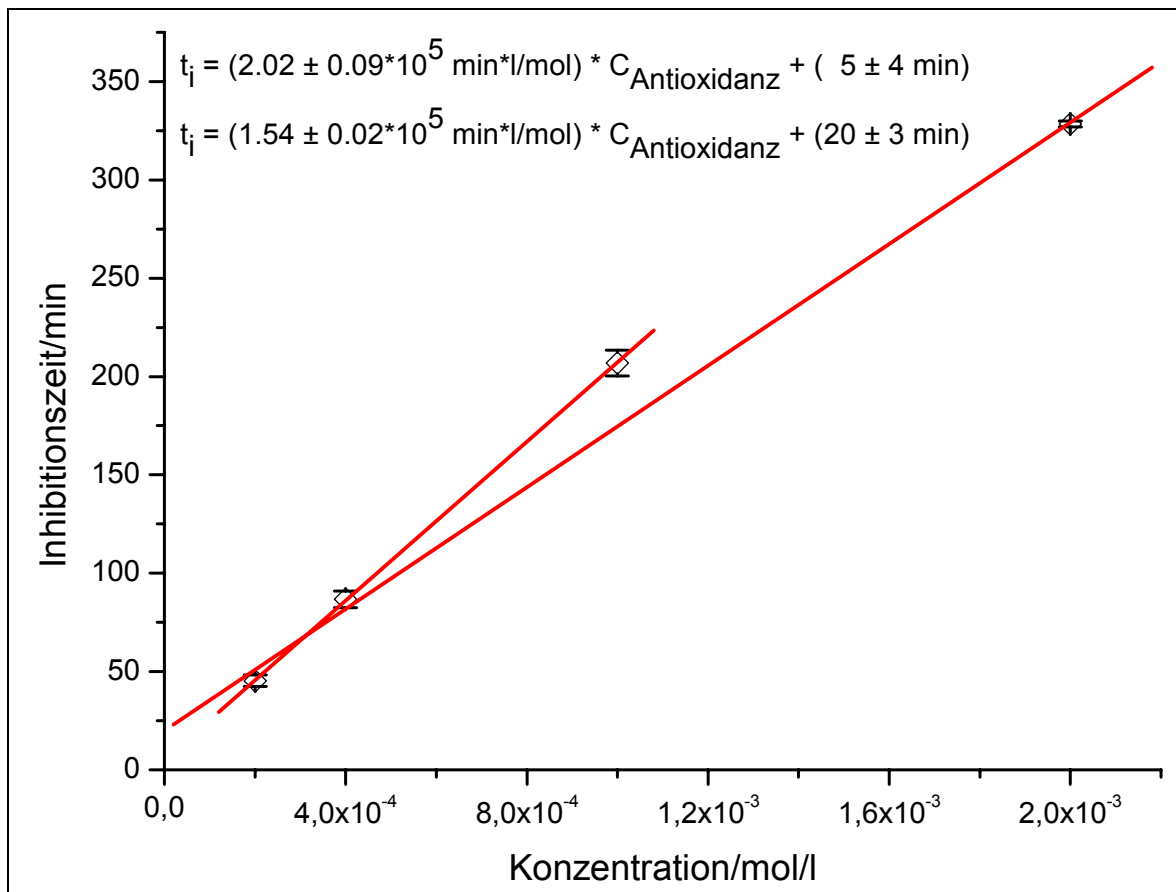


Abbildung 4-78: Konzentration gegen die Inhibitionszeit t_i von Zeaxanthin 2

Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration und der Inhibitionszeit. Der gefundene Wert bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l weicht etwas von den anderen Punkten ab. Dies kann daran liegen, dass es sich um eine Suspension handelt und bei dieser hohen Konzentration Zeaxanthin 2 so schlecht löslich ist, dass eine andere Kinetik zugrunde liegt. Bildet man die Geradengleichung aus den ersten drei Konzentrationen, ergibt sich eine Steigung von $2,02 \cdot 10^5$ min*l/mol. Die Geradengleichung über alle vier Konzentrationen hat eine Steigung von $1,54 \cdot 10^5$ min*l/mol und ist damit deutlich niedriger.

Vergleicht man die Werte mit Astaxanthin 5, so liegt die Steigung mit $1,837 \cdot 10^5$ min*l/mol im selben Bereich. Zeaxanthin 2 ist allerdings etwas besser, wenn man nur die ersten drei Werte berücksichtigt. Im Folgenden wird immer von der Steigung über alle Werte von $1,54 \cdot 10^5$ min*l/mol ausgegangen.

4.8.6.1 Auswertung nach Hernández

Um die Inhibitionsvermögen von Zeaxanthin 2 nach 300 min, normiert auf die Messung ohne Antioxidanz, zu bestimmen, wird wie bei Astaxanthin 5 vorgegangen.

Die Werte bei Zeaxanthin **2** bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l konnten aus oben genannten Gründen nicht aufgenommen werden. Die relative Peroxidkonzentration liegt wieder bei 2749 ± 32 AU. Mit den wie oben bestimmten Werten aus den Messungen der verschiedenen Konzentrationen von Zeaxanthin **2** ergibt sich:

Tabelle 4-8: Inhibitionsvermögen von Zeaxanthin 2

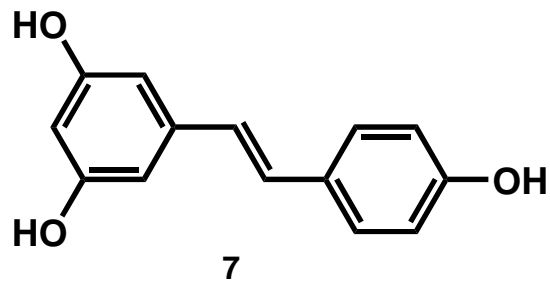
Zeaxanthin 2/(mol/l)	Integration des Peroxids/AU	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$1 \cdot 10^{-3}$	616	22.4	77.6
$4 \cdot 10^{-4}$	1578	57.4	42.6
$2 \cdot 10^{-4}$	2087	75.9	24.1

Tabelle 4-9: Inhibitionsvermögen von Zeaxanthin 2 bei Hernández

Zeaxanthin 2 Hernández/(mol/l)	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	3.2	96.8
$1 \cdot 10^{-3}$	33.6	66.4
$2 \cdot 10^{-4}$	79.4	20.6

Die Tabelle von Hernández zeigt andere Zeaxanthin-Werte als die, die hier bestimmt worden sind. Dies kann sowohl am alten AMVN **100** liegen, was auf Grund des Vergleiches mit den Messungen von Schmidt nicht wahrscheinlich ist, als auch am neuen Zeaxanthin **2**.

4.9 Resveratrol



Ein weiteres natürliches Olefin mit phenolischen Endgruppen ist das Resveratrol **7**. Hier kann sich nicht wie bei Dihydroxyisorenieraten **10** ein chinoides System ausbilden und somit sollten Unterschiede in den antioxidativen Eigenschaften zu sehen sein.

4.9.1 Kalibriermessung

Die zu dieser Messreihe verwendete Kalibriermessung ist die von Dimethoxyisorenieraten **72** im Kapitel 4.3.1.

4.9.2 Messung mit $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Resveratrol

Es wird eine Suspension von $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l in Chlorbenzol angesetzt, wovon 4 ml dem Reaktionssystem zugeführt werden, so dass eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l im Messsystem vorliegt.

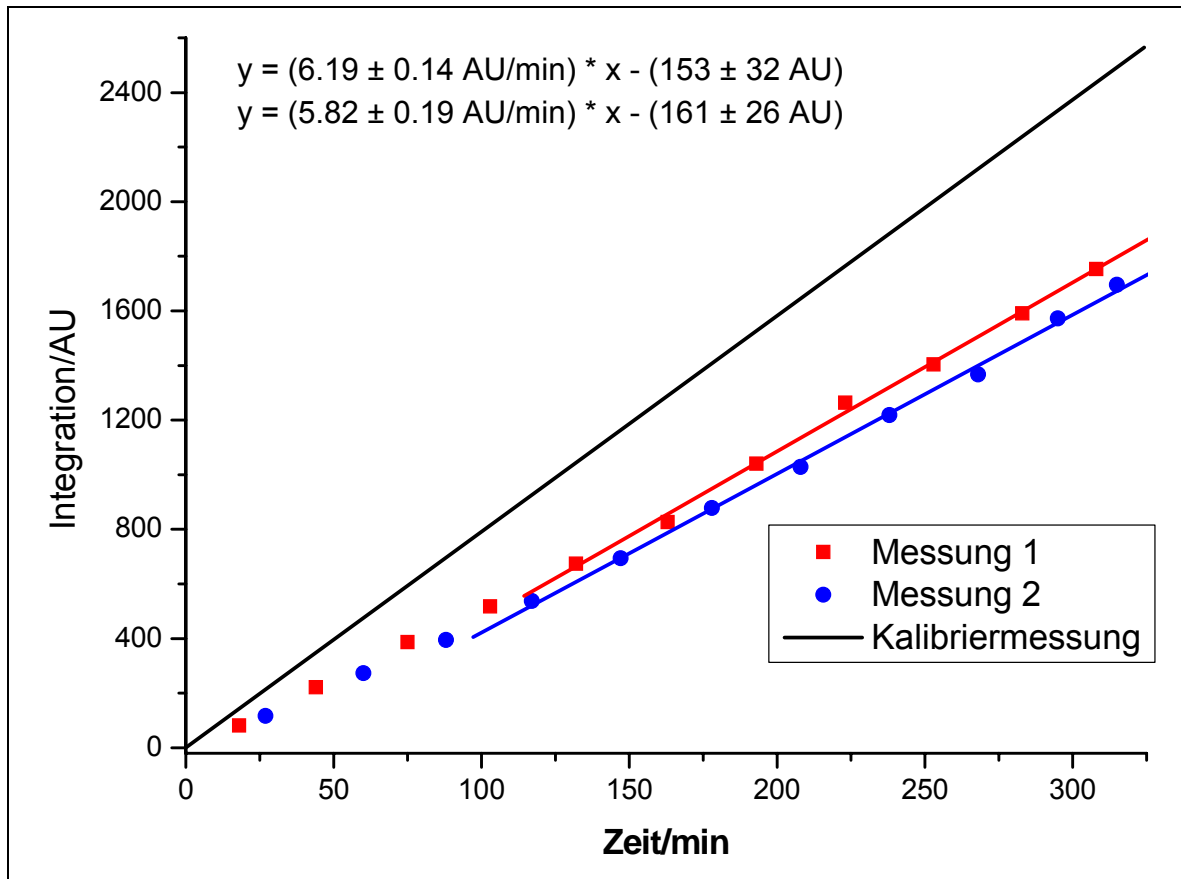


Abbildung 4-79: Messung von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Resveratrol 7 mit Kalibriermessung

Es zeigt sich in diesem Graphen kein eindeutiger Knick. Es ist deshalb nicht möglich ihn, wie bei den Carotinoiden beschrieben, auszuwerten. Bildet man den Mittelwert der beiden Messkurven, glättet den erhaltenen Graphen und leitet ihn dann ab, erhält man:

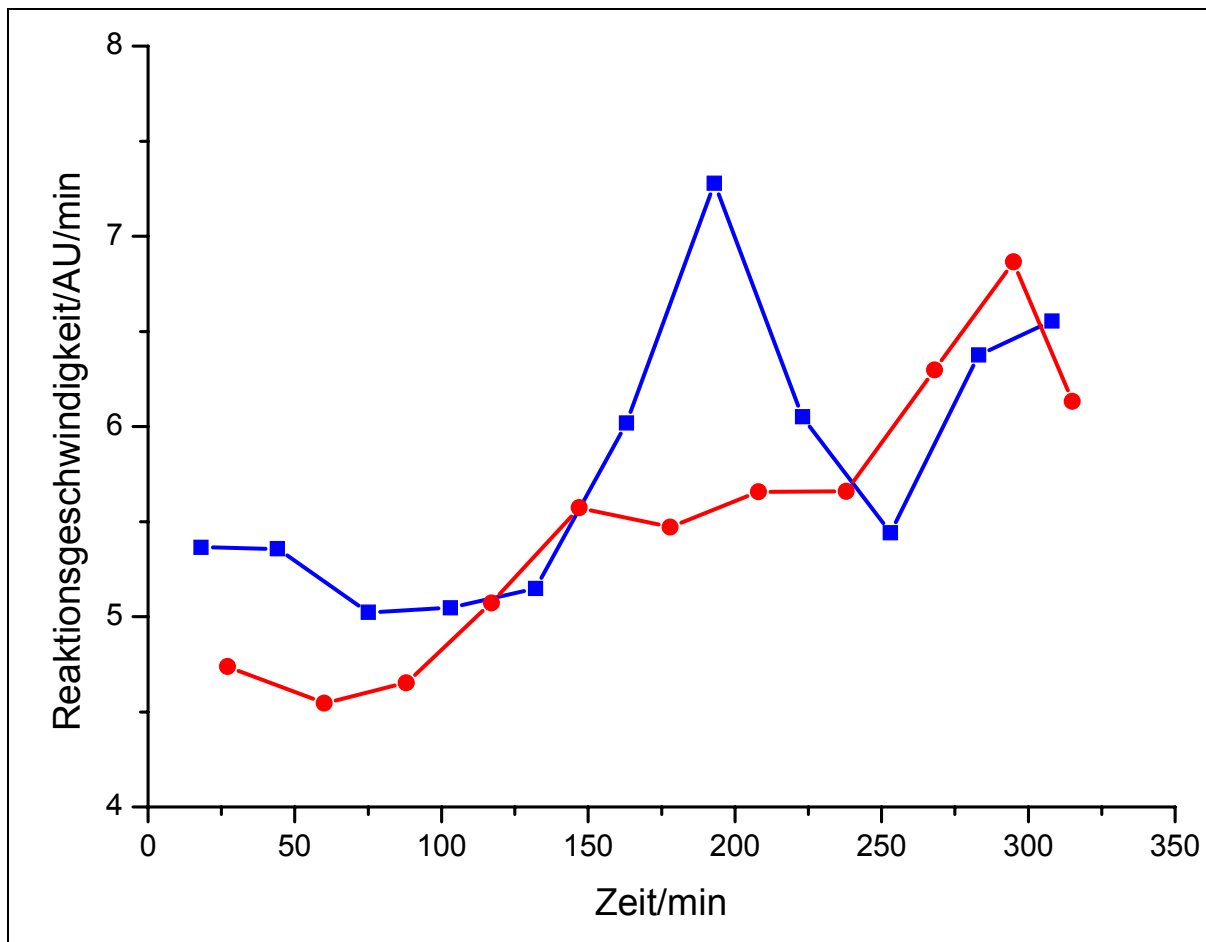


Abbildung 4-80: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Resveratrol 7 im Cumolsystem

Es zeigt sich deutlich, dass bis zu einer Zeit von 100 min die Reaktionsgeschwindigkeit im Rahmen der Messgenauigkeit konstant bleibt. Danach steigt sie an.

Die Wirkung der Radikalinhibition unterscheidet sich von den Carotinoiden. Resveratrol 7 lässt die Reaktion zu, verlangsamt sie aber bis zu einem gewissen Zeitpunkt. Da es in Hexan schlecht löslich ist, ist es mit dem verwendeten System nicht möglich, es über die Säule zu transportieren. Deshalb kann nicht untersucht werden, ob bei 100 min, dort wo der Derivatigraph eine Änderung der Geschwindigkeit zeigt, alles Resveratrol 7 verbraucht ist.

Die schlechte Löslichkeit im Reaktionssystem kann auch die Ursache für die schlechten Inhibitionseigenschaften sein. Es ist möglich, dass sich nur so viel Resveratrol 7 bei der Reaktion löst, dass diese nur teilweise unterdrückt werden kann. Das Resveratrol 7 löst sich ständig nach. Ist es verbraucht, so kommt es zum Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit. Um dies zu untersuchen, müsste sowohl das

Cumolsystem als auch das Eluent des HPLC-Gerätes geändert werden. Dies ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

Da sich im Derivatigraph eine Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit zeigt, wird eine Geradengleichung durch alle Punkte ab 100 min gelegt. Hieraus errechnet sich eine Teilinhibitionszeit t_{ii} von:

$$t_{ii1} = 31.5 \pm 4.6 \text{ min}$$

$$t_{ii2} = 29.3 \pm 3.8 \text{ min}$$

Daraus ergibt sich eine mittlere Teilinhibitionszeit von 0.5 h.

4.9.3 Messung mit $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol

Es wird eine Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol **7** im Reaktionssystem eingestellt. Es ergeben sich folgende Messkurven:

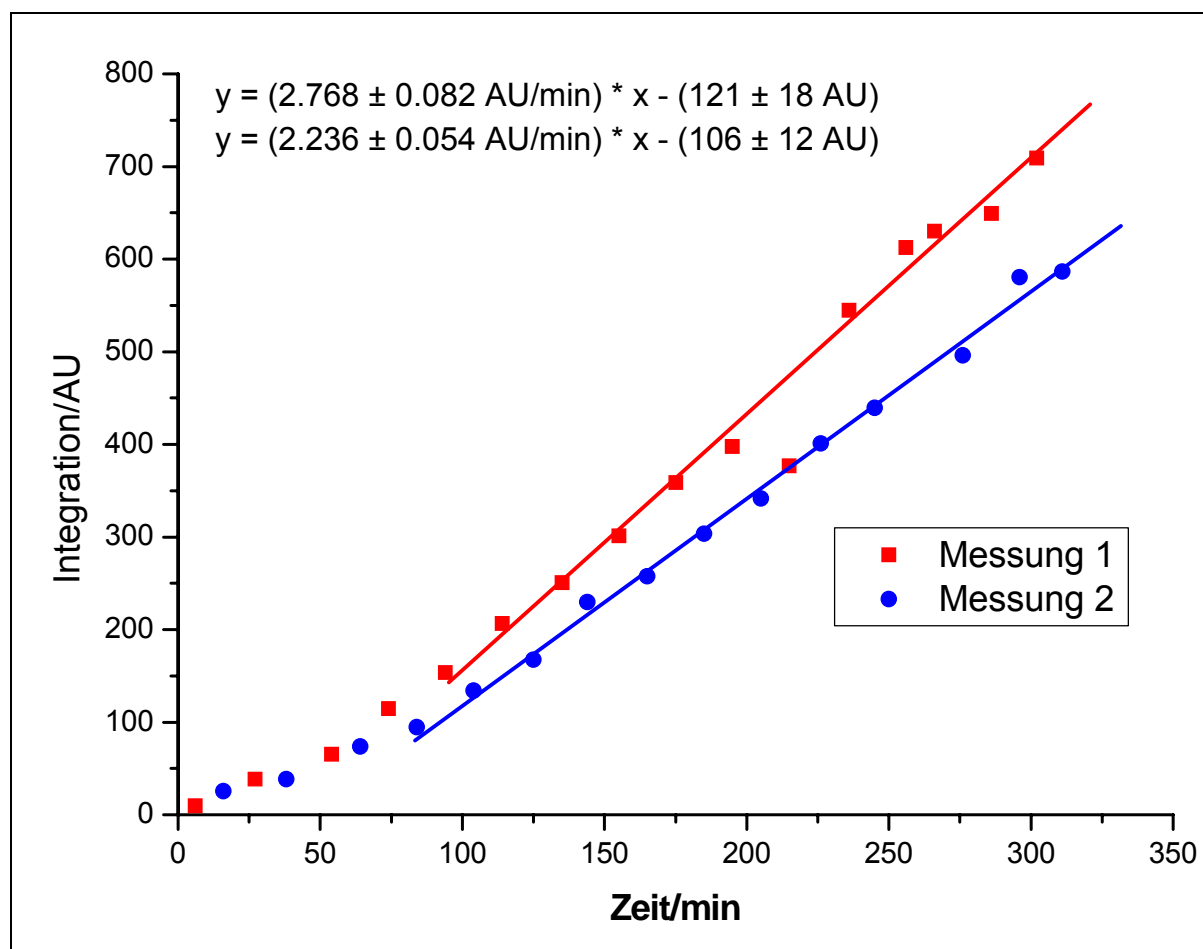


Abbildung 4-81: Messung von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol **7**

Der Graph in Abbildung 4-81 zeigt zunächst einen leichten Anstieg, der dann ab etwa 75 min stärker wird. Dieser Knick war bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Resveratrol **7** nicht zu sehen. Anschließend gibt es einen nahezu linearen Verlauf.

Der Knick ist auch im Derivativgraphen zu sehen, wenn man die beiden Kurven über 5 Punkte glättet:

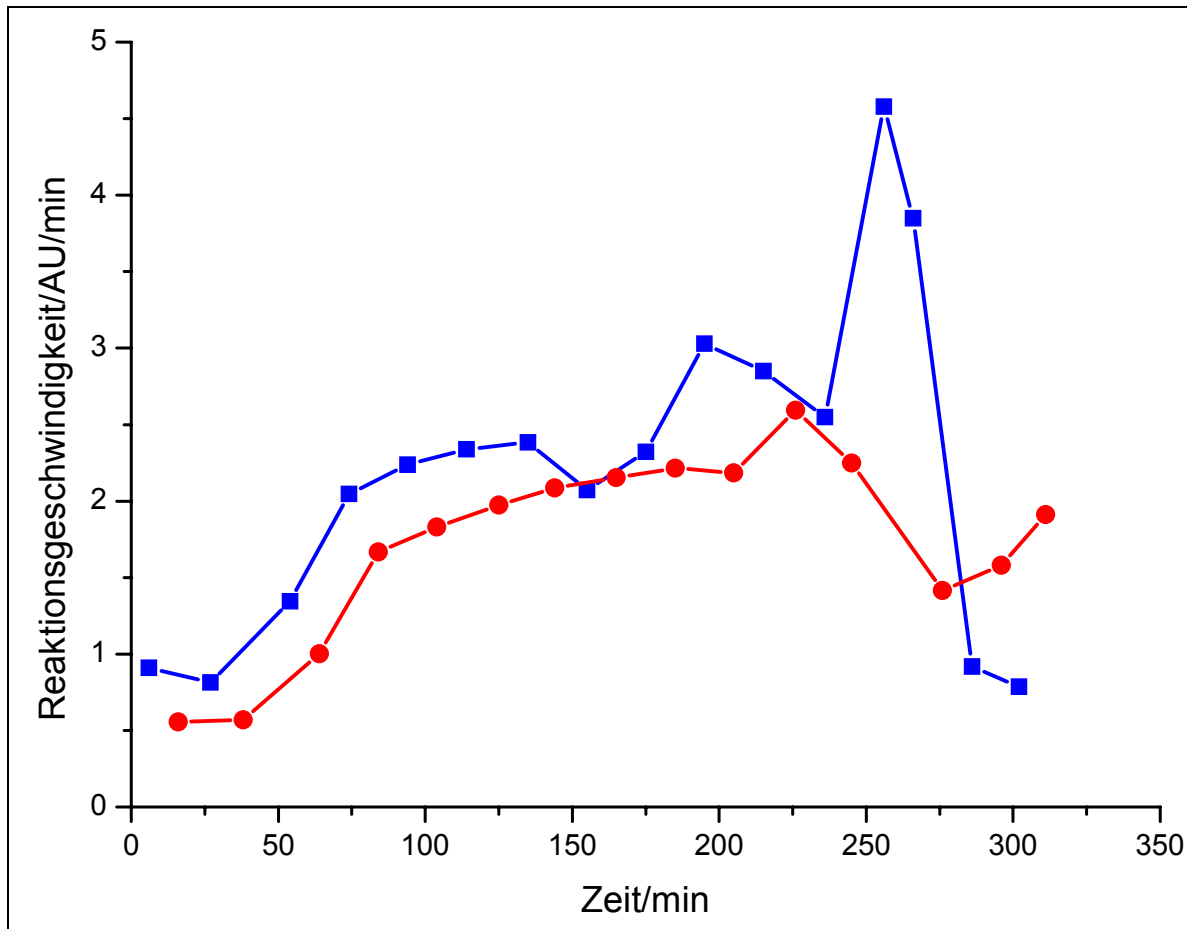


Abbildung 4-82: Derivativgraph von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol 7 im Cumolsystem

Der Graph steigt bis zu 75 min stetig an und bleibt dann auf etwa demselben Niveau stehen. Das bedeutet, dass bis zu diesem Zeitpunkt die Reaktionsgeschwindigkeit zunimmt. Danach bleibt die Geschwindigkeit im Rahmen der Messgenauigkeit konstant. Es wird deshalb eine Regressionsgerade durch die Werte über 100 min aus Abbildung 4-81 gelegt. Es ergibt sich eine Teilinhibitionszeit von:

$$t_{i1} = 48.8 \pm 5.1 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 51.5 \pm 4.1 \text{ min}$$

Daraus erhält man eine mittlere Teilinhibitionszeit von 0.8 h.

4.9.4 Messung mit $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol

Bei der Messung der Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l im Cumolsystem wurde ein Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit des Systems ohne Antioxidanz nach 100 min gefunden. Bei der Messung müsste dieser Wert aufgrund der zehnfachen Menge an

Antioxidanz mit $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l auch zehnmal so hoch sein. Die Messung wurde 1800 min durchgeführt, aber der erwartete Effekt ist nicht messbar.

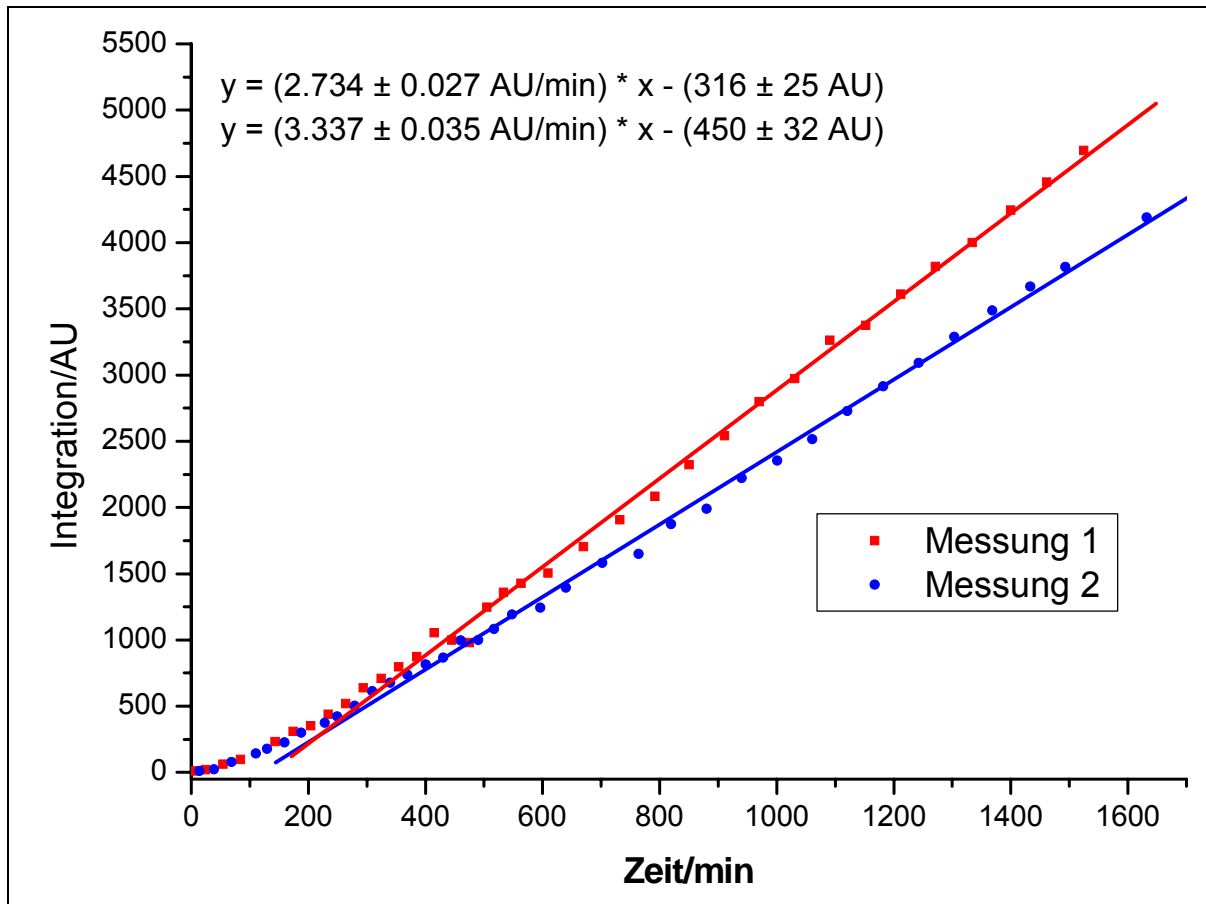


Abbildung 4-83: Messung von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol 7 im Cumolsystem

Bei einer Zeit von 0 bis 40 min zeigt der Graph ein leichtes Plateau. Hier scheint die Reaktion stark unterdrückt zu sein. Schon nach 100 min steigt der Graph dann mit einer Steigung von 2.7 bis 3.3 AU/min an. Um zu zeigen, dass diese Steigung konstant bleibt, werden noch 2 Messungen nach 36 h durchgeführt. Diese sind nicht abgebildet, zeigen aber keine Veränderung der Steigung. Ihr Wert von ca. 3 AU/min ist zwar halb so schnell wie bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l liegt aber leicht über den Werten von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Dies kann durch die Messungenauigkeit bedingt sein oder durch die Sättigung der Reaktion.

Berechnet man die Ableitung der beiden Graphen und glättet sie über fünf Punkte, so erhält man folgenden Derivatigraphen:

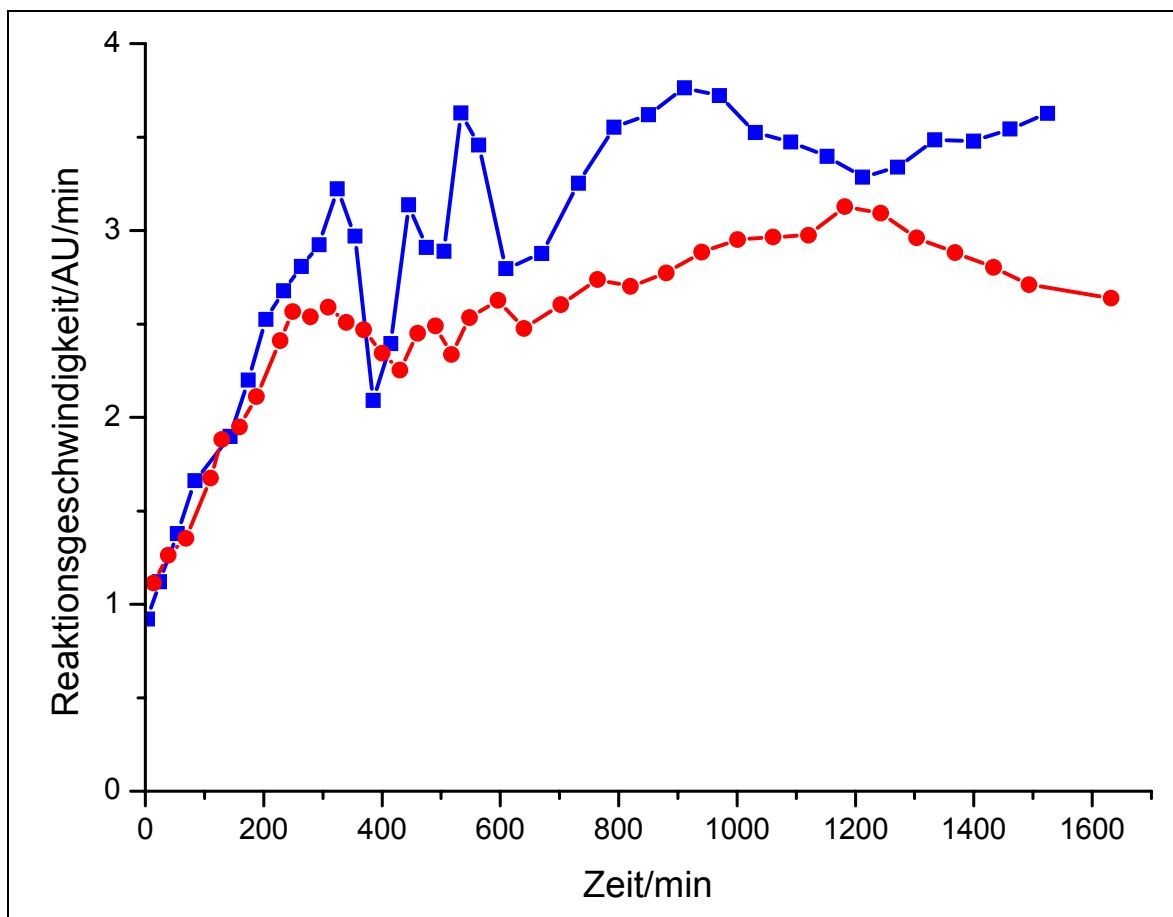


Abbildung 4-84: Derivatigraph von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Resveratrol 7 im Cumolsystem

Bis 250 min steigt der Graph stetig an und pendelt sich dann bei einem Maximum zwischen 2 und 3.5 AU/min ein. Resveratrol 7 unterdrückt die Reaktion bis 250 min und ist dann vollständig abgebaut. Ab diesem Zeitpunkt unterdrücken vermutlich ein oder mehrere Abbauprodukte die Reaktion. Diese Abbauprodukte werden nicht mehr weiter abgebaut und senken die Reaktionsgeschwindigkeit um die Hälfte. 48 h nach Beginn der Reaktion wurden noch einmal zwei Messungen durchgeführt, die auf der Regressionsgeraden lagen. Es lag somit auch nach einer so langen Messzeit keine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit vor. Das bedeutet, dass die Abbauprodukte des Resveratrols 7 tatsächlich nicht weiter zerfallen und die Inhibition der Reaktion deshalb über einen sehr langen Zeitraum stattfindet.

Da hier bei Werten über 200 min die Kurve nicht mehr steigt, wird die Ausgleichsgerade ab 200 min bestimmt:

$$t_{i1} = 123.5 \pm 7.9 \text{ min}$$

$$t_{i2} = 142.9 \pm 8.1 \text{ min}$$

Hieraus ergibt sich eine mittlere Inhibitionszeit von 2.2 min.

4.9.5 Zusammenfassung der Ergebnisse von Resveratrol

Bildet man die Mittelwertkurven der drei Messungen gleichzeitig mit der Kalibrierungsmessung in einem Diagramm ab, so erkennt man dass die oben beschriebene Vermutung der Sättigungskonzentration stimmt.

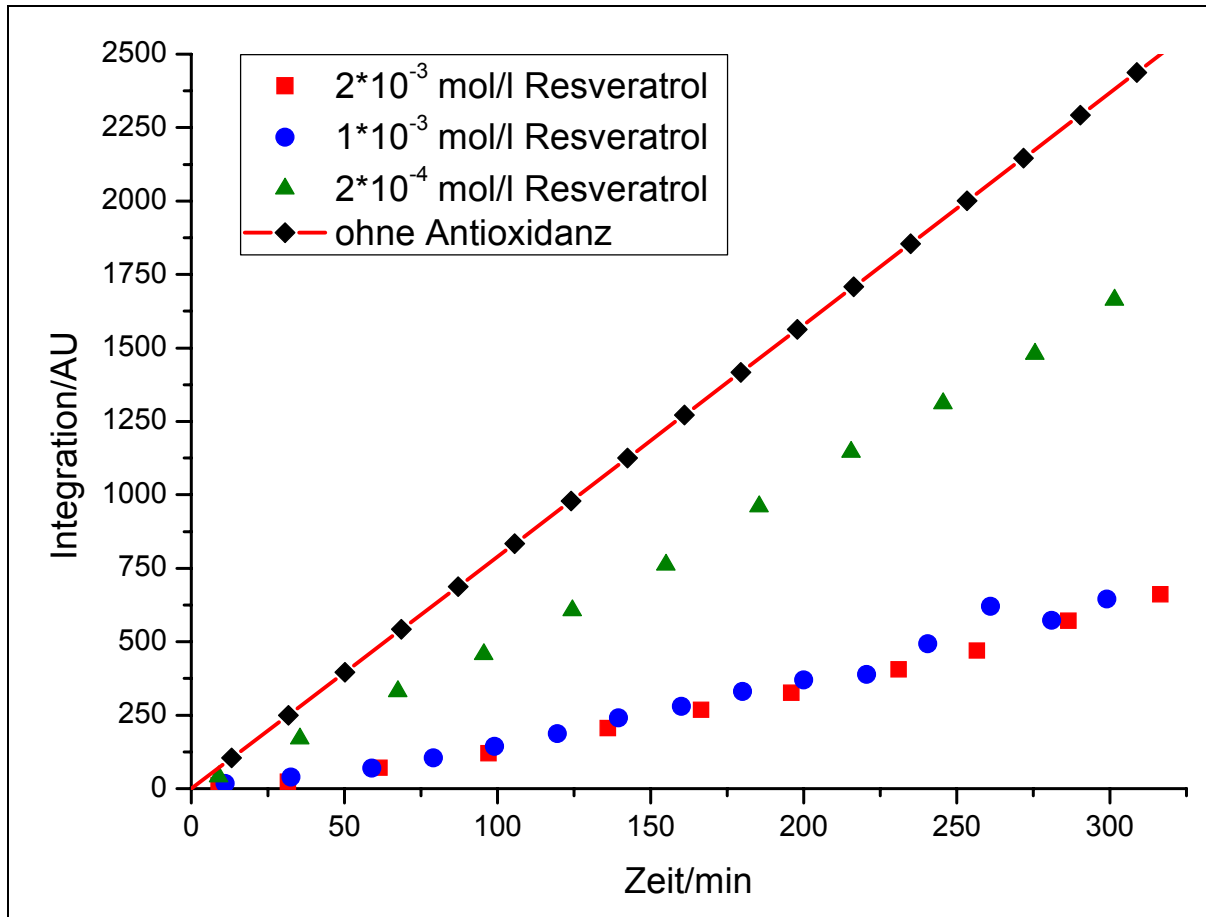


Abbildung 4-85: Vergleich aller Messungen von Resveratrol 7

Es gibt einen Unterschied zwischen der niedrigsten Konzentration und der mittleren. Bei der mittleren Konzentration ist die Lösung vermutlich schon übersättigt und durch eine Konzentrationserhöhung kommt es zu keiner nennenswerten Verbesserung der Radikalfängereigenschaften.

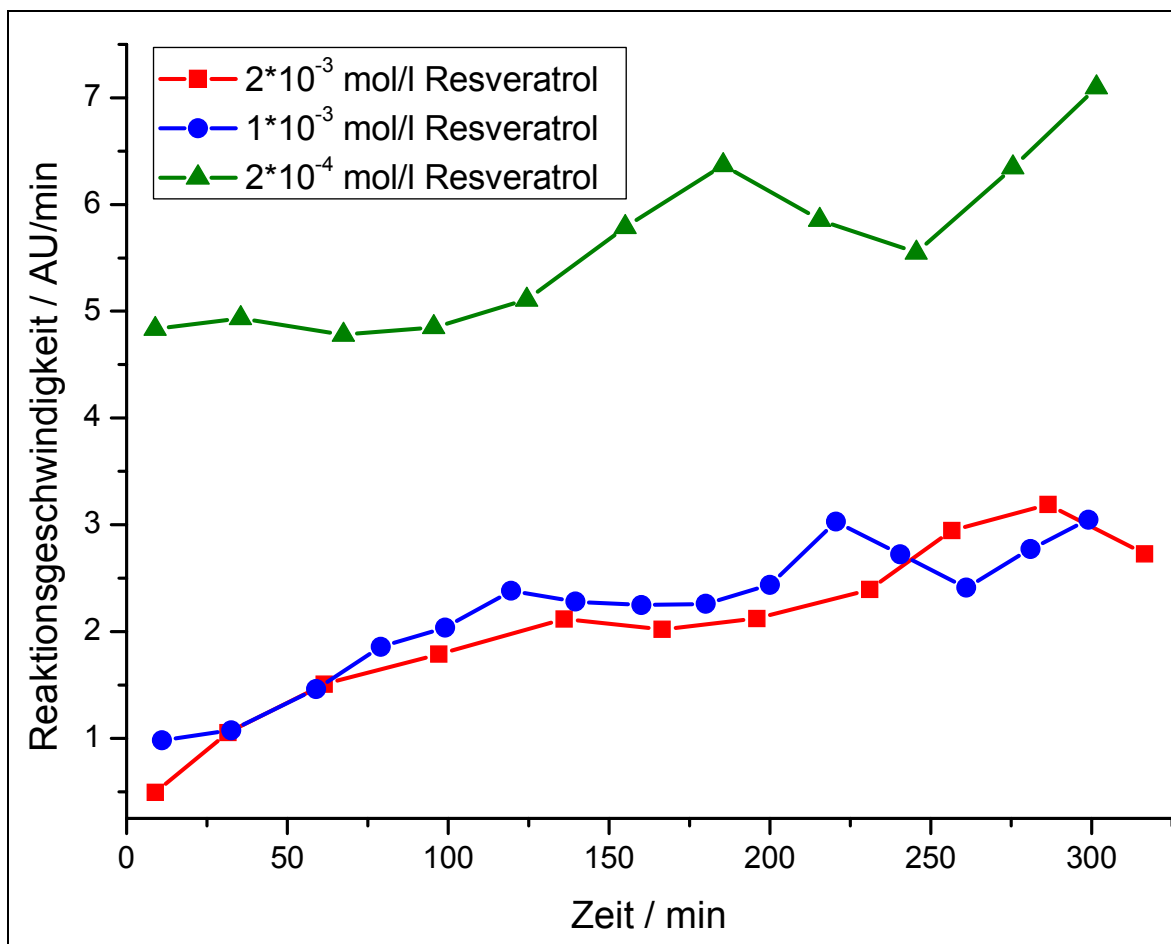


Abbildung 4-86: Vergleich der Ableitungen aller Messungen von Resveratrol 7

In dieser Darstellung zeigt sich genau wie in Abbildung 4-85, dass die beiden großen Konzentrationen praktisch die gleichen Messergebnisse liefern. Um die tatsächlichen Inhibitionseigenschaften von Resveratrol 7 zu untersuchen, bleibt somit nur die Möglichkeit, das Lösungsmittel zu wechseln. Hierzu müssten aber auch andere Substanzen zum Vergleich vermessen werden, was im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden konnte.

Tabelle 4-10: Inhibitionsvermögen von Resveratrol 7

Resveratrol 7/mol/l	Integration des Peroxids/AU	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	620	26.2	73.8
$1 \cdot 10^{-3}$	653	27.6	72.4
$2 \cdot 10^{-4}$	1663	70.2	29.8

Tabelle 4-11: Inhibitionsvermögen von Resveratrol 7 nach Hernández

Resveratrol 7/mol/l	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
$2 \cdot 10^{-3}$	22.1	77.9
$1 \cdot 10^{-3}$	27.8	72.2
$2 \cdot 10^{-4}$	53.6	46.4

Trägt man die Inhibitionszeit gegen die Konzentration auf, ergibt sich folgendes Diagramm:

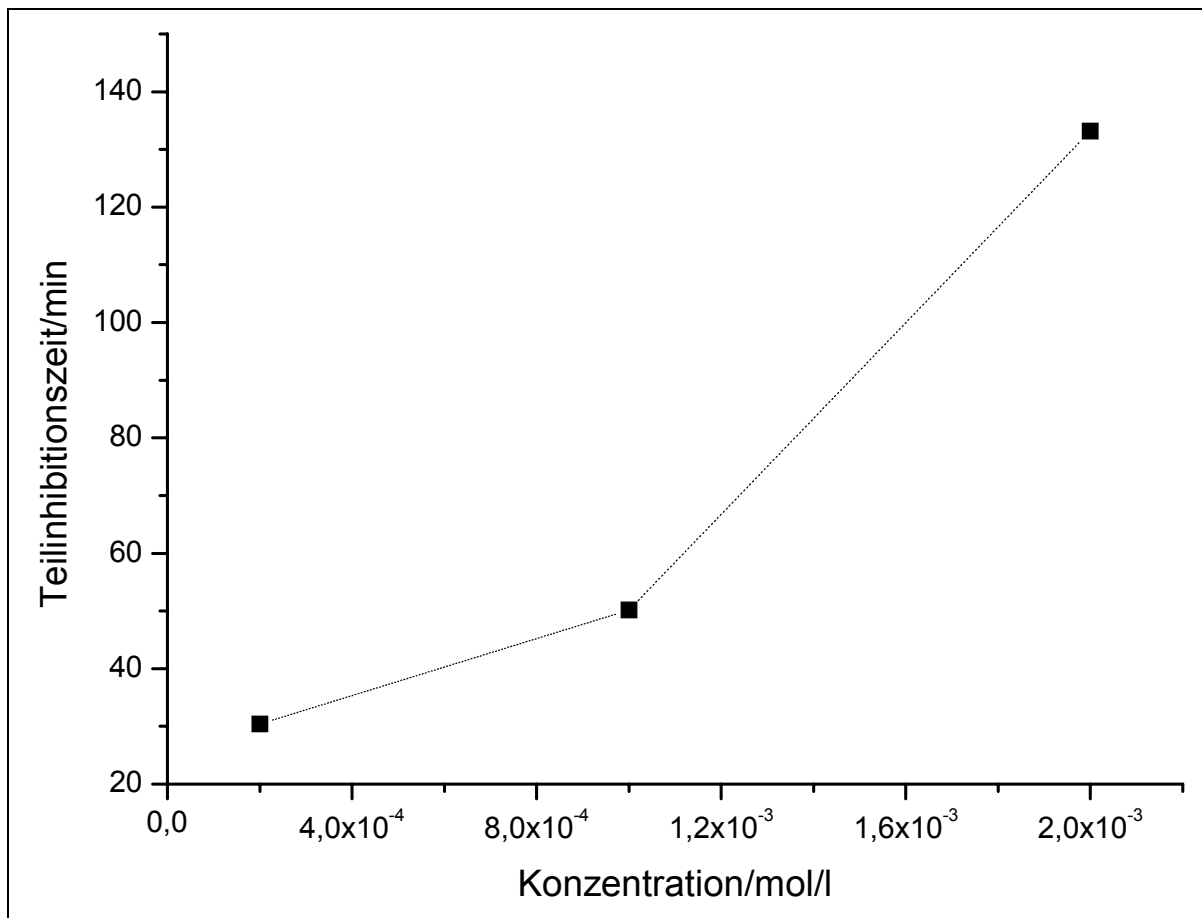


Abbildung 4-87: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Resveratrol 7

Beim Resveratrol 7 zeigt sich ein komplett anderes Verhalten als bei Carotinoiden. Die in dieser Arbeit untersuchten Substanzen zeigen in dieser Art von Diagrammen immer eine Gerade. Je mehr Resveratrol 7 vorhanden ist, desto länger kann die Reaktion unterdrückt werden, wobei dies einem nicht linearen Verhalten gehorcht. Da man Resveratrol 7 aufgrund der nicht vollständigen Inhibition, die wahrscheinlich auf die schlechte Löslichkeit zurückzuführen ist, nicht mit den anderen Verbindungen über die Inhibitionszeit vergleichen kann, wird die Peroxidinhibition bei kleinen Konzentrationen verwendet. Bei dieser geringen Konzentration liegt das

Resveratrol **7** gelöst vor und kann so mit den Messungen der anderen Verbindungen verglichen werden:

Tabelle 4-12: Peroxidinhibition in % der gemessenen Verbindungen bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l

Verbindung	Integration des Peroxids/AU	Peroxide/%	Peroxidinhibition/%
Dihydroxyisorenieraten 10	1578	57.3	42.7
Resveratrol 7	1663	70.2	29.8
Astaxanthin 5	2051	74.6	25.4
Zeaxanthin 2	2087	75.9	24.1
Canthaxanthin 103	2142	79.0	21.0
Cryptoxanthin 104	2275	83.9	16.1

Graphisch dargestellt ergibt für die Unterdrückung der Oxidation der gemessenen Verbindungen:

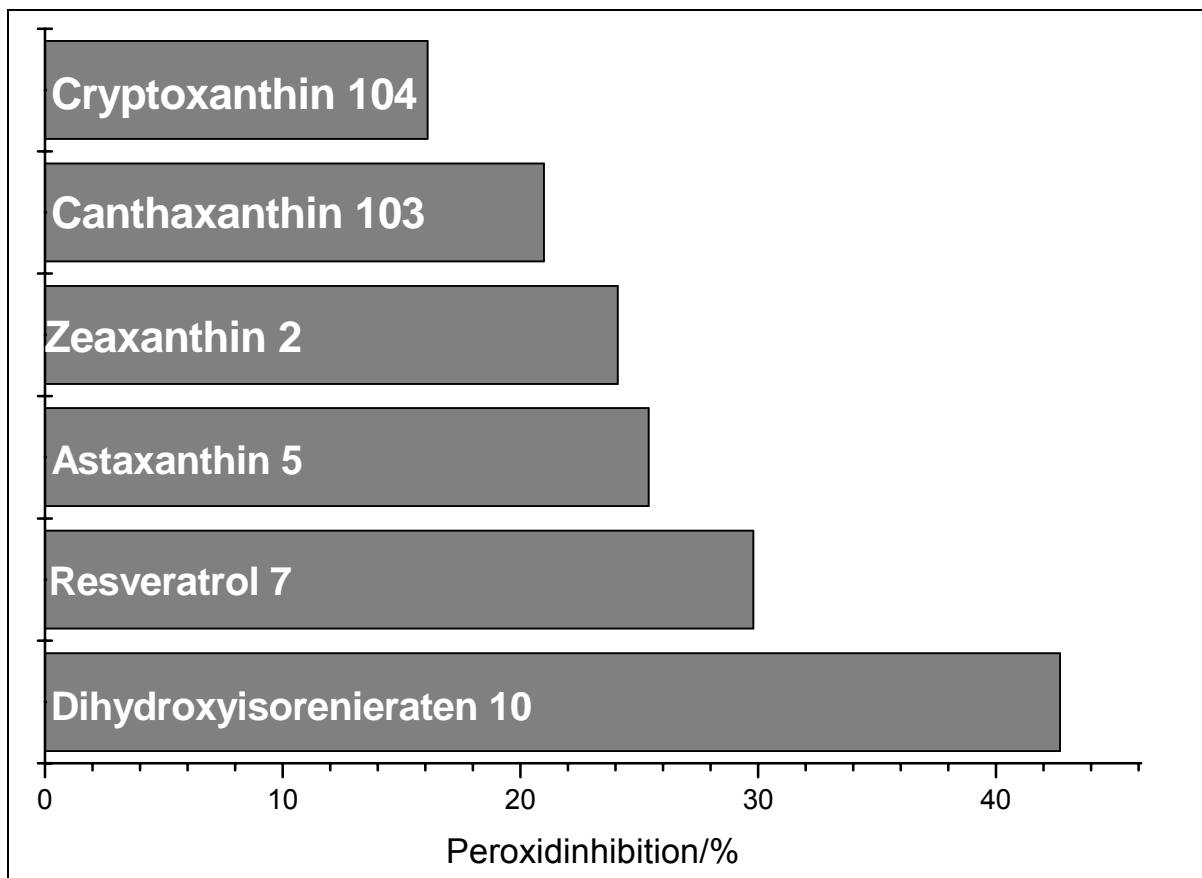


Abbildung 4-88: Peroxid inhibition von Canthaxanthin 103, Zeaxanthin 2, Astaxanthin 5, Resveratrol 7 und Dihydroxyisorenieraten 10 bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l

Resveratrol **7** ist bei der geringen Konzentration und vollständiger Löslichkeit bei der verwendeten Methode nach Hernández und Schmidt ein besseres Antioxidanz als Astaxanthin **5**, Zeaxanthin **2**, Canthaxanthin **103** und Cryptoxanthin **104**. Dihydroxyisorenieraten **10** ist aber wiederum deutlich besser.

4.10 Auswertung

Im folgenden Kapitel sollen die in dieser Arbeit gemachten Messungen nach der HPLC-Messmethode mit einander verglichen werden.

4.10.1 Diskussion der Messungen über Inhibitionszeiten

Zum Vergleich werden für die verschiedenen Verbindungen die gemessenen Konzentrationen gegen die Inhibitionszeit aufgetragen. Man erhält folgendes Diagramm:

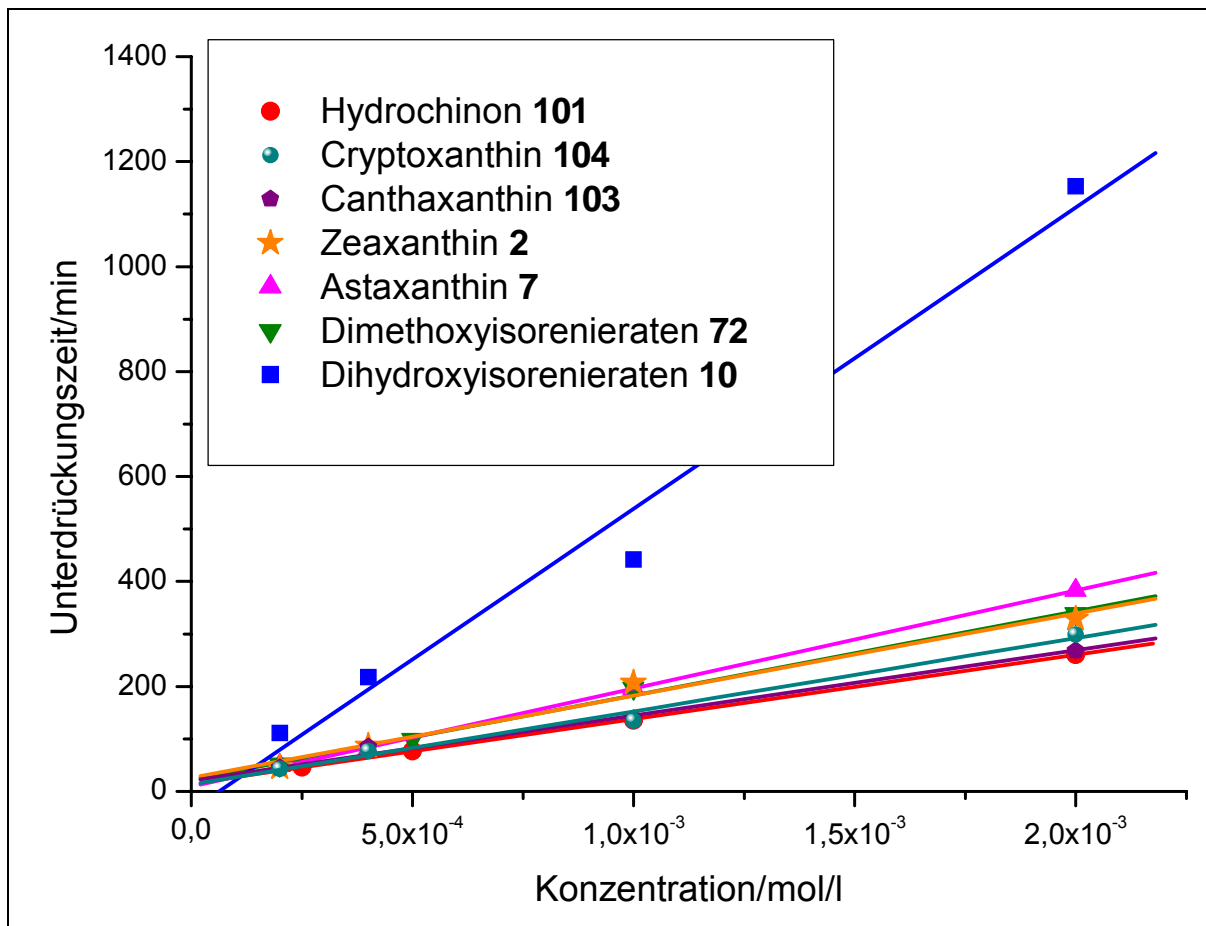


Abbildung 4-89: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Hydrochinon 101, Astaxanthin 5, Dimethoxyisorenieraten 72 und Dihydroxyisorenieraten 10

Für die einzelnen Messgrößen ergeben sich folgende lineare Regressionen:

Tabelle 4-13: Zusammenfassung der Geradengleichungen

Verbindung	Steigung/ min*l/mol	Abweichung/ min*l/mol	Y-Achsen- abschnitt/min	Abweichung /min
Hydrochinon 101	$1.23 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^3$	15.2	1.2
Canthaxanthin 103	$1.24 \cdot 10^5$	$0.7 \cdot 10^3$	20.2	0.4
Cryptoxanthin 104	$1.30 \cdot 10^5$	$0.4 \cdot 10^3$	17.7	1.2
Zeaxanthin 2	$1.54 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^3$	19.9	2.7
Dimethoxyisorenieraten 72	$1.60 \cdot 10^5$	$8 \cdot 10^3$	23.1	8.9
Astaxanthin 5	$1.85 \cdot 10^5$	$0.5 \cdot 10^3$	12.7	0.4
Dihydroxyisorenieraten 10	$5.74 \cdot 10^5$	$50 \cdot 10^3$	-36	64

Die y-Achsenabschnitte sollten theoretisch alle null sein, da bei Abwesenheit des Antioxidanz keine Inhibitionszeit messbar ist. Das Vorhandensein einer Inhibitionszeit liegt an der Bestimmungsmethode. Alle Messgraphen zeigen beim Auftragen der Zeit gegen die Integration einen Knick zeigen. Dieser Knick ist nur bei Hydrochinon **101** wirklich scharf, während er bei den Carotinoiden aufgrund der Abbauprodukte, die ebenfalls antioxidativ sind, eher sanft gekrümmt ist. Daher wird die Bestimmung der Inhibitionszeit fehlerbehaftet sein.

Bei Hydrochinon **101**, wo der Knick scharf ist, liegt der y-Achsenabschnitt bei 15.2 min, bei Dihydroxyisorenieraten **10**, wo der Knick am stärksten gekrümmt ist, ist er bei 15.3 min. Ein weiterer Fehler entsteht dadurch, dass die Messwerte nur alle 5 bis 30 min aufgenommen werden können, da sonst aufgrund der häufigeren Messungen das Reaktionsvolumen zu klein wird und somit das Verhältnis zwischen dem Lösungsmittelvolumen und dem im Gefäß vorhandenen Sauerstoff zu sehr variiert. Die Gefäßwände haben laut Schmidt ebenfalls Einfluss auf die Reaktion.^[9] Die Bestimmung der Inhibitionszeit wird bei höheren Zeitabständen zwischen den Messungen ungenauer.

Die Inhibitionseigenschaften der gemessenen Verbindungen lassen sich über die Steigung quantifizieren, soweit die ermittelten Werte auf einer Geraden liegen. Somit kann man sagen, dass Dimethoxyisorenieraten **72** ein schlechteres Antioxidanz ist als Astaxanthin **5**, weil es die Reaktion pro Molekül kürzer unterdrücken kann. Astaxanthin **5** ist deutlich besser als Hydrochinon **101**.

Die Inhibitionseigenschaften des Hydrochinons **101** hängen von der Oxidierbarkeit ab. Da es leicht zum Benzochinon **102** oxidiert werden kann, gibt es bereitwillig seine

beiden Protonen und zwei Elektronen an die Radikale ab. Das Sauerstoffradikal reagiert hierbei nicht mit einem Polyensystem, sondern mit den beiden phenolischen Gruppen, die dadurch zum Benzochinon **102** oxidiert werden.

Astaxanthin **5** und Dimethoxyisorenieraten **72** können keine chinoide Form ausbilden. Das erklärt, dass ihre Inhibitionseigenschaften um den Faktor drei schlechter als beim Dihydroxyisorenieraten **10** sind. Das dieses die chinoide Form ausbildet, ist an der Reaktionslösung zu erkennen. Kurz nach Zugabe des Starters wird die Lösung tief blau. Dies ist auf die Bildung der chinoiden Form zurückzuführen. Leider ist es mit der verwendeten HPLC-Säule nicht möglich, diese Form nachzuweisen. Vielleicht entsteht sie aber auch in nur kleinen Mengen und reicht aufgrund der intensiven Färbung aus, um die Lösung blau erscheinen zu lassen. Dafür würde die Tatsache sprechen, dass die blaue Färbung im Laufe der Zeit immer mehr verschwindet, bis schließlich nur noch eine orange bis gelbe Lösung übrig bleibt.

Das besondere an Dihydroxyisorenieraten **10** ist auch der Umstand, dass die Inhibition der Reaktion immer noch anhält, nachdem das Carotinoid und auch die blaue Farbe nicht mehr nachzuweisen sind. Es entstehen somit Abbauprodukte, die die Reaktion immer noch unterdrücken.

Interessant ist auch der Vergleich zwischen den Carotinoiden, die eine Cyclohexanendgruppe besitzen: Cryptoxanthin **103** und Zeaxanthin **2**. Canthaxanthin **104** ist mit einer Steigung von $1.24 \text{ min}^* \text{ l/mol}$ nach dieser Auswertemethode das schlechteste Antioxidanz der gemessenen Serumcarotinoide. Es besitzt zwei Ketofunktionen an den Endgruppen. Cryptoxanthin **103** besitzt keine Ketofunktion und nur eine Hydroxygruppe. Es ist mit einer Steigung von $1.30 \text{ min}^* \text{ l/mol}$ ein nur geringfügig besseres Antioxidanz. Zeaxanthin **2** mit seinen zwei Hydroxygruppen ist mit $1.54 \text{ min}^* \text{ l/mol}$ besser.

Diese Werte lassen sich mit Astaxanthin **5** vergleichen. Dieses Carotinoid besitzt zwei Hydroxy- und zwei Ketogruppen. Es hat somit beide Funktionalitäten und ist mit einer Steigung von $1.85 \text{ min}^* \text{ l/mol}$ das beste Antioxidanz in dieser Reihe.

4.10.2 Auswertung über Peroxidinhibition

Die gemessenen Carotinoide können auch über die Peroxidinhibition mit den im Arbeitskreis vermessenen Serumcarotinoiden verglichen werden. Zusätzlich wird noch Canthaxanthin **104** zum Vergleich mit aufgeführt.

Hierbei fällt auf, dass die Unterdrückung der Cumoloxidation der verschiedenen Antioxidanzien bei verschiedenen Konzentrationen verschieden gut ist. Deshalb muss man jeden Konzentrationsbereich separat betrachten.

Tabelle 4-14: Peroxidinhibition der gemessenen Carotinoide bei verschiedenen Konzentrationen

Carotinoid	$2 \cdot 10^{-4}$ mol/l	$1 \cdot 10^{-3}$ mol/l	$2 \cdot 10^{-3}$ mol/l
Lutein 1(Hernández)	10.6 %	50.9 %	76.0 %
Lycopin 3(Schmidt)	11.1 %	57.6 %	84.0 %
Astaxanthin 5	25.4 %	89.0 %	95.8 %
Zeaxanthin 2	24.4 %	77.6 %	96.8 % ^[47]
Cryptoxanthin 104	16.1 %	59.5 %	83.0 %
Canthaxanthin 103	21.0 %	64.9 %	95.2 %

Der Zeaxanthin-Wert bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l wurde von Hernández^[47] übernommen.

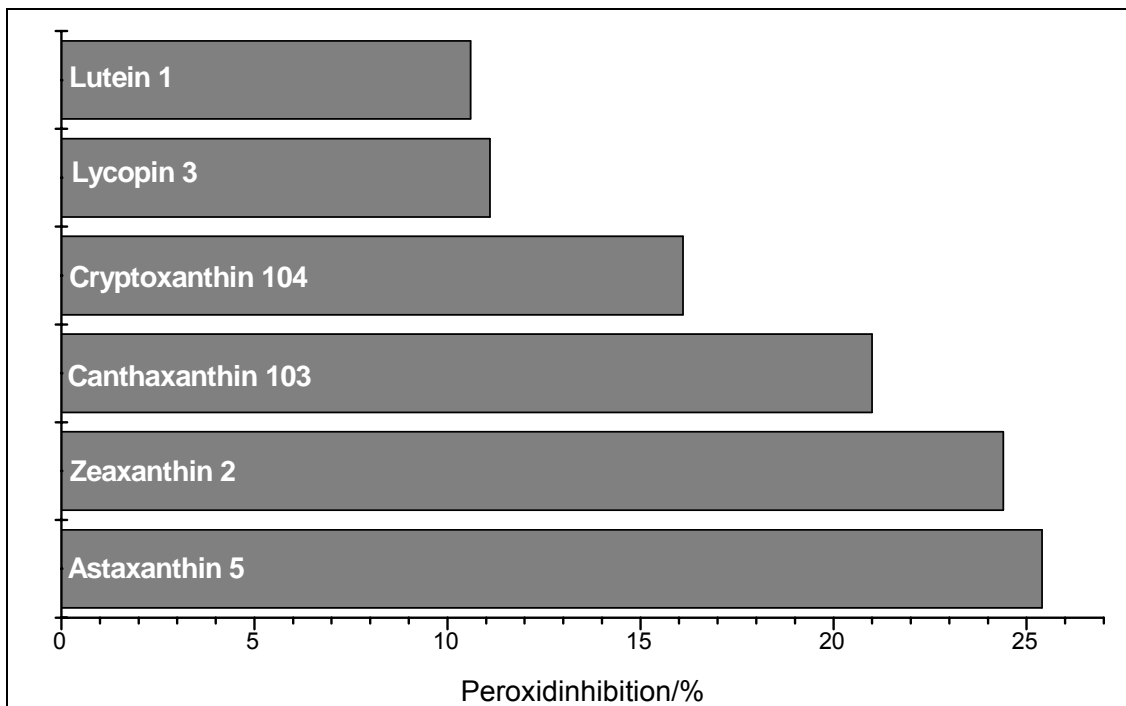
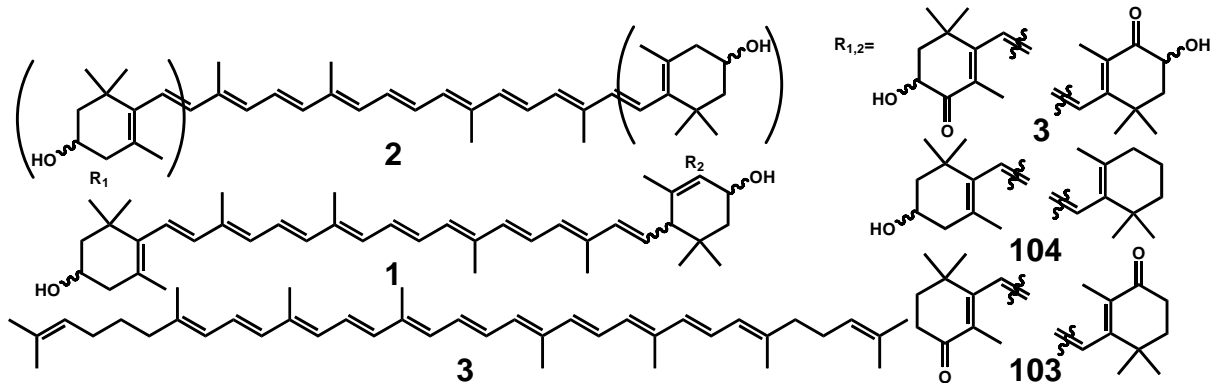


Abbildung 4-90: Peroxidinhibition der Carotinoide bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l nach 300 min

Bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l ist Astaxanthin 5 das beste Antioxidanz. Es besitzt zwei Keto- und zwei Hydroxygruppen. Zeaxanthin 2 hat fast die gleiche Peroxidinhibition. Es hat keine Ketogruppe und zwei Hydroxygruppen.

Canthaxanthin **103** ist ein deutlich schlechteres Antioxidanz. Dieses Carotinoid hat nur zwei Ketogruppen. Eine noch geringere Peroxidinhibition zeigt Cryptoxanthin **104**. Es besitzt nur eine Hydroxygruppe. Es setzt sich deutlich von Lutein **1** und Lycopin **3** ab. Lutein **1** hat zwar einen Sechsring, das Polyensystem ist aber kürzer. Lycopin **3** besitzt keinen stabilisierenden Ring und ist in der Reihe das schlechteste Antioxidanz.



Der stabilisierende Ring ist somit genauso wichtig für die antioxidativen Eigenschaften, wie das Polyensystem. Keto- und Hydroxygruppen haben auch einen deutlichen Einfluss auf die Eigenschaften, denn Astaxanthin **5** besitzt beides und ist das beste Antioxidanz der gemessenen Verbindungen. Die Ketogruppe scheint im Vergleich zwischen Canthaxanthin **103** und Zeaxanthin **2** schlechter zu sein als die Hydroxygruppe.

Betrachtet man die Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l erhält man folgende Ergebnisse:

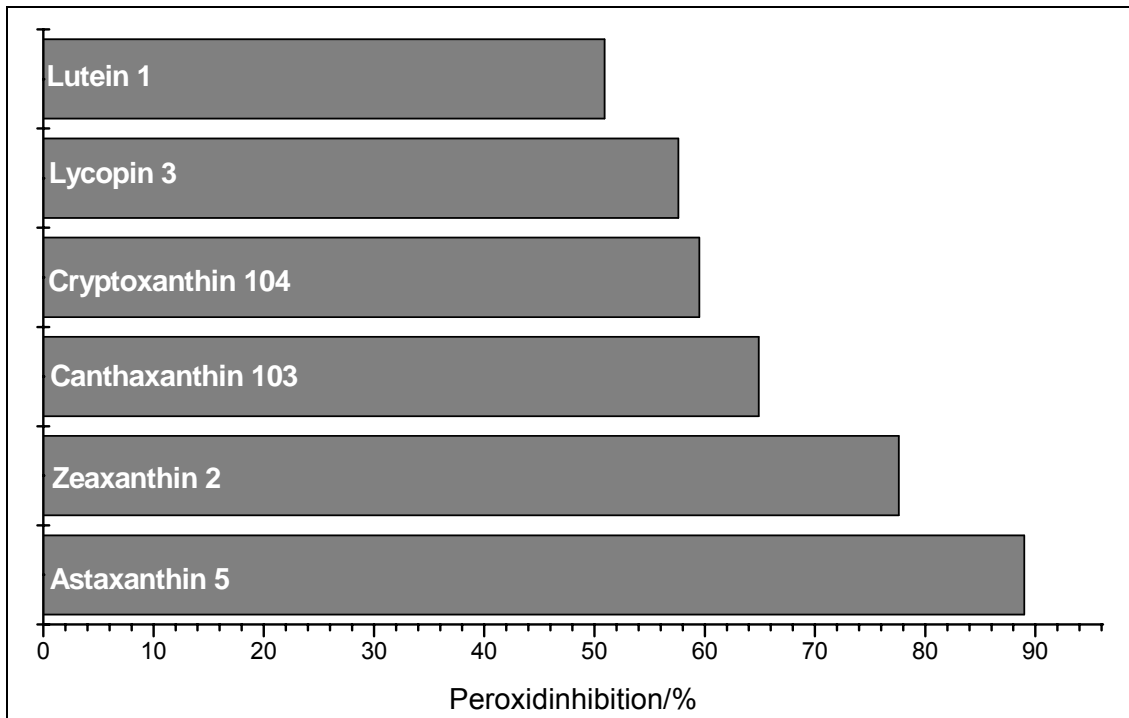


Abbildung 4-91: Peroxidinhibition der Carotinoide bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l nach 300 min

Auch bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l ist Astaxanthin 5 das beste Antioxidanz.

Bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l ergibt sich folgendes Diagramm:

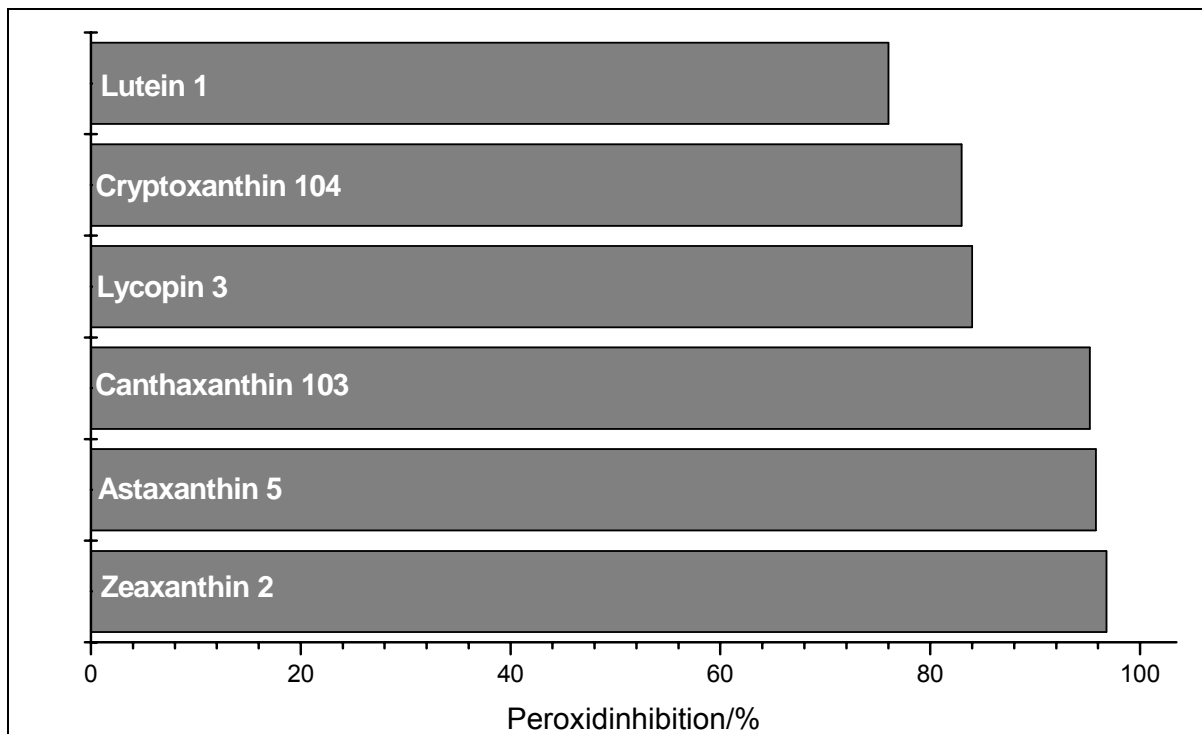


Abbildung 4-92: Peroxidinhibition der Carotinoide bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l nach 300 min

Bei dieser hohen Konzentration liegen die Inhibitionswerte näher zusammen. Zeaxanthin **2**, Astaxanthin **5** und Canthaxanthin **103** haben nahezu die gleichen Werte und sind nicht mehr unterscheidbar. Lycopin **3** und Cryptoxanthin **104** zeigen ebenfalls gleiche Werte, die aber deutlich hinter den anderen liegen. Lutein **1** ist mit seinem kürzeren Polyensystem trotz der Hydroxyfunktion auch hier wieder das schlechteste Antioxidanz der gemessenen Verbindungen

Alle drei gemessenen Konzentrationen zeigen, dass sowohl die Hydroxy- als auch die Ketogruppe eine wichtige Funktionalität für die antioxidativen Eigenschaften von Carotinoiden sind, die neben Polyensystem die Xanthophylle zu guten Antioxidanzien macht. Die Kombination von allem, Astaxanthin **5**, unterdrückt bei jeder Konzentration die Bildung des Cumolhydroperoxid am stärksten. Die Hydroxygruppe, Zeaxanthin **2**, hat einen höheren Einfluss auf die Eigenschaften als die Ketogruppe, Canthaxanthin **5**. Dies ist ein ähnliches Ergebnis wie bei der Auswertung über die Inhibitionszeit.

5 Druckmessung

Bei der in Kapitel 4 beschriebenen Messmethode bestimmt man das Entstehen von Cumolhydroperoxid. Dies entsteht durch Aufnahme von Sauerstoff aus dem Gasraum des Reaktionsgefäßes. Eine weitere Möglichkeit, die Reaktion von Cumol zu Cumolhydroperoxid zu beobachten, ist die Messung der Änderung des Sauerstoffpartialdruckes mit der Zeit.

In den folgenden Kapiteln wird zunächst die Methode erklärt und dann werden die Messungen beschrieben. Eine Erklärung und Vergleich der Messungen erfolgt am Ende des Kapitels.

5.1 Das Druckmesssystem nach Frixel

Die von Ruck und von Frixel^[14] ausgearbeitete Messmethode bestimmt die Aktivität eines Antioxidanz, in dem der Sauerstoffpartialdruck gemessen wird. Es wird das gleiche Reaktionssystem wie bei den Messungen in Kapitel 4 gemachten Messungen verwendet. So sind die beiden Messmethoden miteinander vergleichbar.

Bei dieser Methode wird prinzipiell in zwei verschiedene Gasmischen gemessen. Einmal wird in normaler Atmosphäre bei einem Sauerstoffpartialdruck von 150 Torr gemessen und zum zweiten bei einem Sauerstoffpartialdruck von 15 Torr, der dem Sauerstoffdruck in menschlichen und tierischen Geweben entspricht.

Für die Kalibriermessung, die in regelmäßigen Abständen wiederholt werden muss, um die Richtigkeit der Messungen zu überprüfen, wird folgender Ansatz verwendet.

- 5 ml Cumol
- 4 ml Chlorbenzol (Lösungsmittel)
- 1 ml einer Lösung aus 0.45 M AMVN **100** gelöst in Chlorbenzol

Im Probengefäß liegen damit folgende molaren Verhältnisse vor:

- 3.6 mol/l Cumol
- 0.045 mol/l AMVN

Das Probengefäß ist kleiner als beim Messsystem nach Schmidt. Dies ist möglich, da die Messzeit bei Frixel nur 90 min beträgt und somit das Volumen an verbrauchtem Sauerstoff kleiner ist als bei der HPLC-Messung. Die Messzeit wurde im Rahmen dieser Arbeit verlängert, um eine weitere Auswertemethode zu etablieren. Das Messgefäß ist ebenfalls aus Braunglas. Die Messlösung wird angesetzt und mit einer 10 ml Spritze durch ein Septum in das Probengefäß gegeben. Dieses wird zuvor an

die Messapparatur angeschlossen und alles zusammen durch dreimaliges Sekurieren mit dem entsprechenden Gasgemisch gespült.

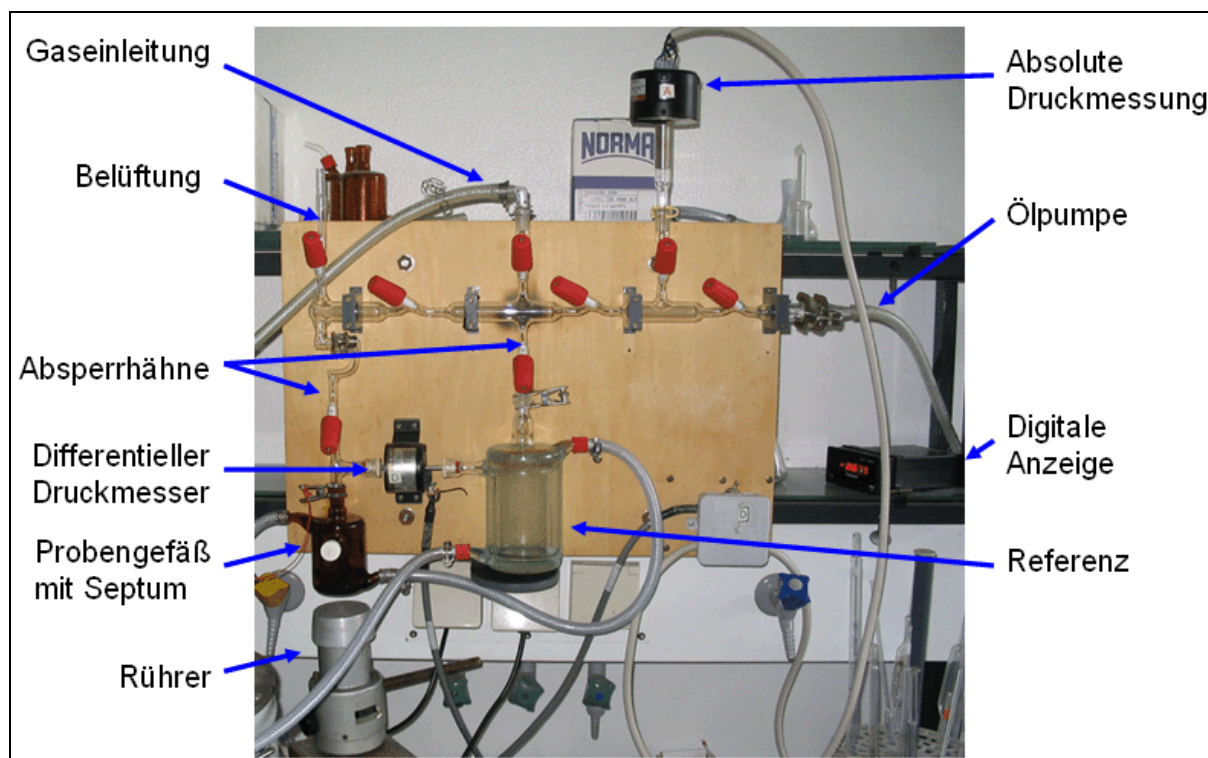
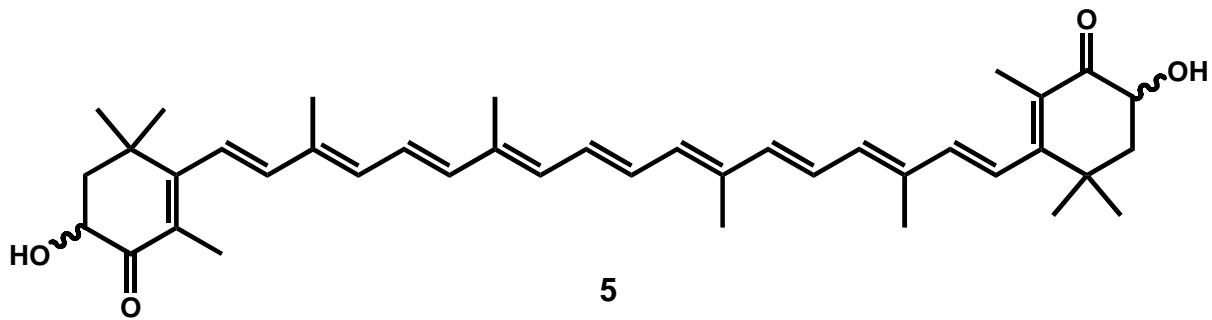


Abbildung 5-1: Druckapparatur nach Frixel, Absolute Druckmesser (1-1300 mbar), Differentieller Druckmesser (100 Torr)

Beim Injizieren wird gleichzeitig belüftet bzw. bei einem Partialdruck von 15 Torr mit einem mit dem Gasgemisch befüllten Ballon der Druck ausgeglichen und danach sofort wieder geschlossen. Nach Injektion der Lösung werden die Messwerte aufgenommen und gespeichert. Die Messwerte werden durch einen differentiellen Drucknehmer gemessen. Dieser ist zwischen dem Probengefäß und einem Referenzgefäß angebracht und misst eine Differenz bis 100 Torr. Die Temperaturregulierung erfolgt mittels eines Thermostaten, der beide Gefäße gleichzeitig regelt. Es wird eine Temperatur von 30 °C eingestellt, um den Dampfdruck des Lösungsmittels möglichst klein zu halten. Nach dem Injizieren der Messlösung werden die Absperrhähne geschlossen, damit sich die Druckdifferenz aufbauen kann.

Die Auswertung der Messungen wird am Beispiel von Astaxanthin **5** einmal demonstriert und ist bei den anderen gemessenen Verbindungen identisch.

5.2 Astaxanthin



5.2.1 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Astaxanthin bei 150 Torr

Es wird eine Mischungsreihe von Astaxanthin **5** mit sechs Konzentrationen in Chlorbenzol angesetzt. Statt des in der Kalibriermessung verwendeten reinen Chlorbenzols, werden jeweils vier Milliliter der Lösungen zur Reaktionslösung hinzu gegeben. Hierzu füllt man noch fünf Milliliter Cumol und ein Milliliter der Starter Lösung in das Reaktionsgefäß. Es wird zunächst bei einem Sauerstoffpartialdruck von 150 Torr im Cumolsystem gemessen.

Die Messungen bei jeder Konzentration wurden mindestens zweimal durchgeführt.

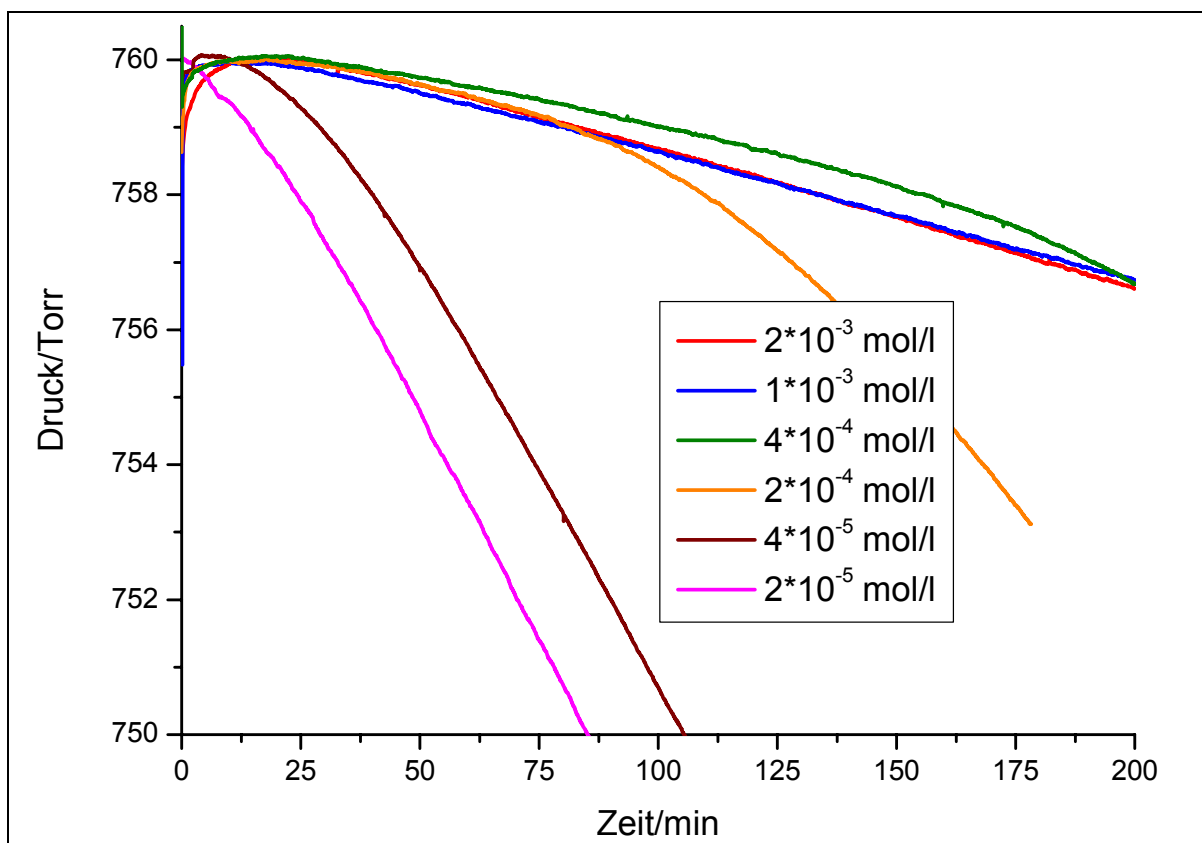


Abbildung 5-2: Messung der Druck-Zeit-Kurve von Astaxanthin 5 bei 150 Torr Sauerstoff

Bei den Messungen wird alle drei Sekunden ein Messwert aufgezeichnet. Ein kürzeres Zeitintervall ist aus technischen Gründen nicht möglich. Es sind hier exemplarische Messungen abgebildet.

Wie das HPLC-Experiment zeigt, unterdrückt Astaxanthin **5** zwar die Reaktion des Cumols zum Cumolhydroperoxid, es reagiert dabei aber selbst mit Sauerstoff und verbraucht ihn. Es ist nur ein leichter konzentrationsabhängiger Sauerstoffverbrauch zu beobachten. Ein starker Abfall des Drucks, wie zum Beispiel bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l nach 100 min, ist auf die Cumolreaktion zurückzuführen, die von Abbauprodukten des Antioxidanz zwar verlangsamt aber nicht vollständig unterdrückt wird.

Wertet man die Messkurven nach Frixel^[14] aus, legt man eine Ausgleichsgerade durch alle Messwerte zwischen 50 und 70 min. In diesem Zeitraum erkennt man einen deutlichen Unterschied in den Steigungen der Ausgleichsgeraden. Bei den kleinen Konzentrationen wird die Reaktion nicht mehr unterdrückt wodurch der Betrag der Steigung sehr groß wird. Bei den hohen Konzentrationen hat die Cumoloxidation noch nicht begonnen und der Betrag der Steigung ist somit kleiner. Die Reaktionsgeschwindigkeit in SI-Einheiten ergibt sich nach Frixel aus der Steigung multipliziert mit einem Umrechnungsfaktor von $665.7 \text{ M} \cdot \text{min}/(\text{s} \cdot \text{Torr})$.

Die Inhibitionszeit, die bei den HPLC-Messungen bestimmt wurde, ist eine weitere Möglichkeit, die Messkurven auszuwerten. Als Inhibitionszeit wird der Punkt gesucht, an dem sich die Steigung der entsprechenden Messkurve signifikant ändert. Dieser entspricht dem Übergang von der Antioxidanzoxidation zur Cumoloxidation. Im Folgendem wird exemplarisch diese Auswertmethode an einer Messung bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l gezeigt. Die Messkurve wird zuerst über 300 Punkte geglättet, um anschließend eine sinnvolle Ableitungskurve zu erhalten. Hierdurch legt man zwei Hilfslinien, um durch den Schnittpunkt die Inhibitionszeit zu bestimmen:

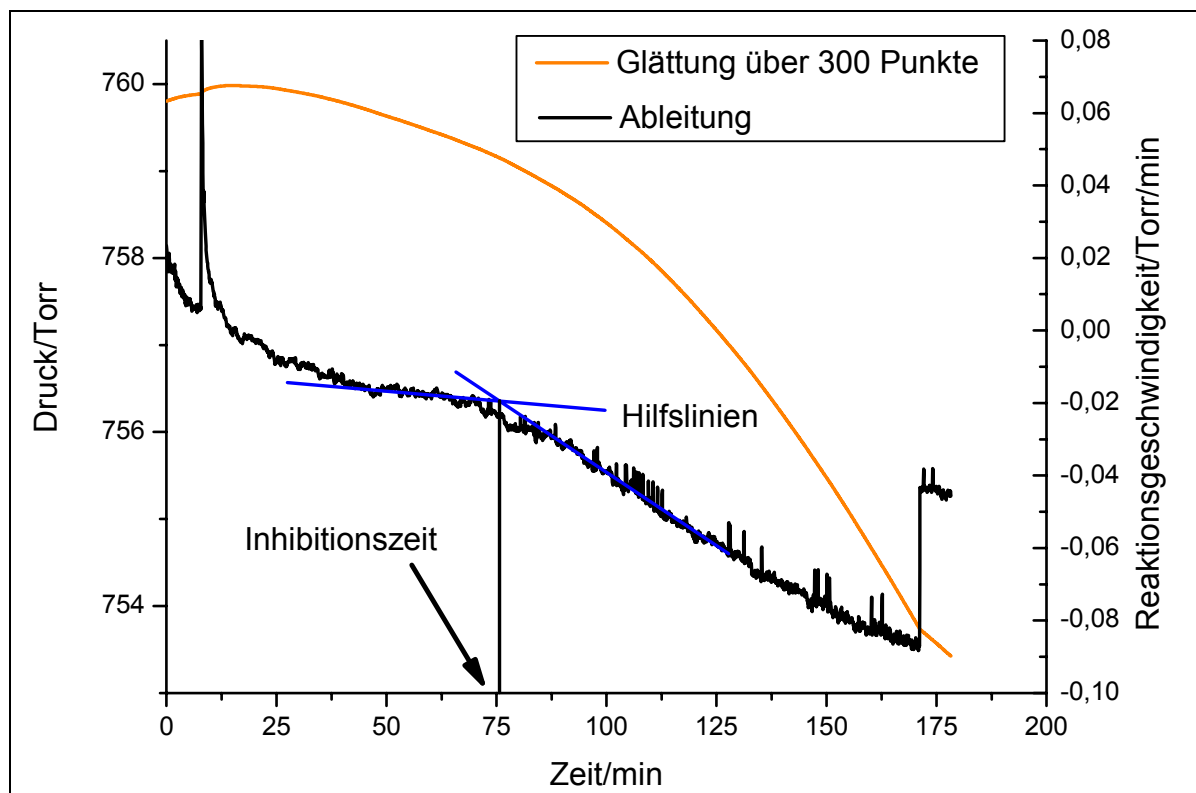


Abbildung 5-3: Bestimmung der Inhibitionszeit für eine Konzentration von Astaxanthin 5 von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l

Dies wurde für alle Messungen durchgeführt und ergibt folgende Werte:

Tabelle 5-1: Auswertung der Druckmessung von Astaxanthin 5 bei 150 Torr

Astaxanthin 5 /mol/l	Inhibition /min	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit / 10^{-8} mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
$2 \cdot 10^{-3}$	637	-0.01895	12.62	± 0.05
$2 \cdot 10^{-3}$	622	-0.01691	11.26	± 0.06
$1 \cdot 10^{-3}$	347.5	-0.01710	11.38	± 0.04
$1 \cdot 10^{-3}$	341.1	-0.01763	11.74	± 0.05
$4 \cdot 10^{-4}$	159.8	-0.01306	8.69	± 0.04
$4 \cdot 10^{-4}$	138.7	-0.01355	9.02	± 0.04
$2 \cdot 10^{-4}$	77.4	-0.01774	11.81	± 0.05
$2 \cdot 10^{-4}$	77.4	-0.01734	11.54	± 0.05
$4 \cdot 10^{-5}$		-0.12100	80.55	± 0.16
$4 \cdot 10^{-5}$		-0.11731	78.09	± 0.07
$2 \cdot 10^{-5}$		-0.13332	88.75	± 0.14
$2 \cdot 10^{-5}$		-0.13069	87.00	± 0.09

Das σ in dieser und den folgenden Tabellen ist die Standardabweichung der bestimmten Gerade zwischen 50 und 70 min.

Trägt man die Konzentration gegen die Inhibitionszeit der verschiedenen Messungen auf, erhält man eine Gerade. Die resultierende Steigung ist ein Maß für die Güte des entsprechenden Antioxidanzes:

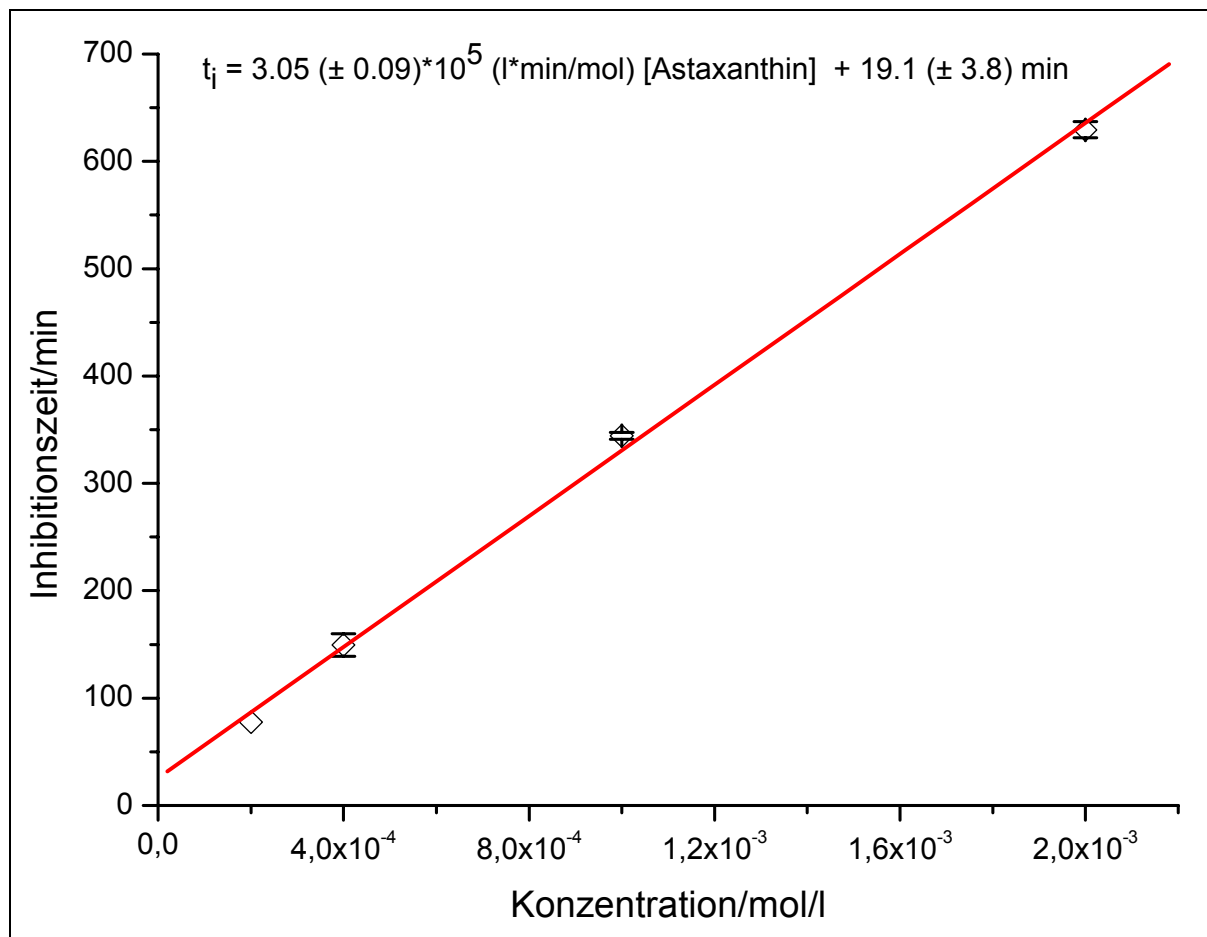


Abbildung 5-4: Konzentration gegen die Inhibitionszeit von Astaxanthin 5 im Cumolssystem bei 150 Torr

Die Steigung ist mit $3.05 \cdot 10^5 \text{ l*min/mol}$ deutlich höher als im HPLC-Experiment mit $1.85 \cdot 10^5 \text{ l*min/mol}$. Dies kann mit der Reaktionstemperatur erklärt werden, die hier niedriger ist und so das AMVN 100 weniger Radikale freisetzt.

5.2.2 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Astaxanthin bei 15 Torr

Bei dieser Messung stellt man eine Atmosphäre mit einem Sauerstoffpartialdruck von 15 Torr ein. Es werden die gleichen Konzentrationen wie bei 150 Torr Sauerstoffpartialdruck gemessen:

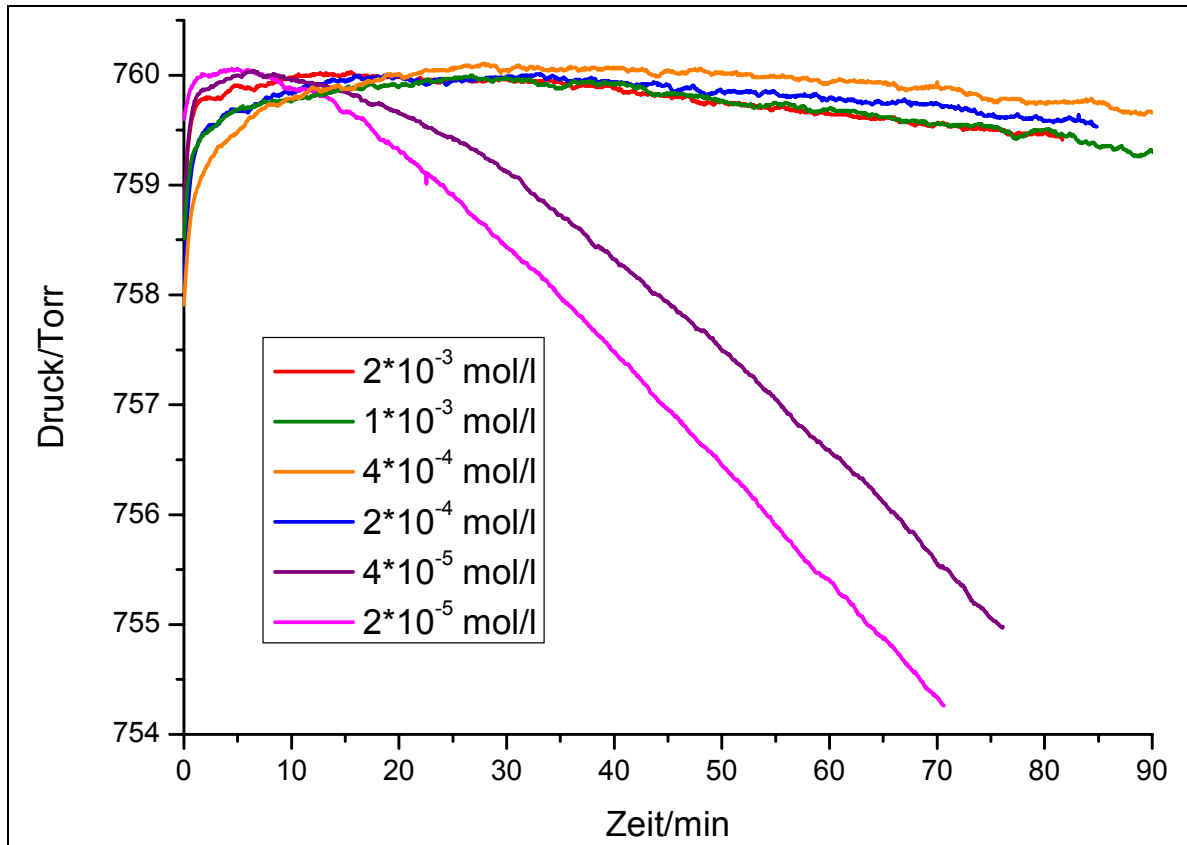


Abbildung 5-5: Messung der Druck/Zeit-Kurve von Astaxanthin 5 bei 15 Torr Sauerstoff

Es werden die Steigungen zwischen 50 und 70 min bestimmt. Es ist nicht sinnvoll, die Inhibitionszeiten zu ermitteln, da bei einem Partialdruck von 15 Torr bei den hohen Konzentrationen der Sauerstoff komplett verbraucht wird und so die Hilfslinien nicht gezeichnet werden können. Außerdem ist auch bei den kleinen Konzentrationen die Änderung der Steigung viel weniger deutlich als bei 150 Torr Sauerstoffdruck. Es ergeben sich folgende Reaktionsgeschwindigkeiten:

Tabelle 5-2: Auswertung der Druckmessung von Astaxanthin 5 bei 15 Torr

Astaxanthin 5 /mol/l	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit /10 ⁻⁸ mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
2*10 ⁻³	-0.01381	9.19	±0.05
2*10 ⁻³	-0.01001	6.66	±0.05
1*10 ⁻³	-0.00667	4.44	±0.07
4*10 ⁻⁴	-0.00849	5.65	±0.15
4*10 ⁻⁴	-0.00680	4.53	±0.07
2*10 ⁻⁴	-0.01008	6.71	±0.09
2*10 ⁻⁴	-0.00989	6.58	±0.12
4*10 ⁻⁵	-0.09551	63.58	±0.12
4*10 ⁻⁵	-0.09205	61.28	±0.09
2*10 ⁻⁵	-0.10527	70.08	±0.10
2*10 ⁻⁵	-0.10242	68.18	±0.08

Die Auftragung dieser Werte nach Frixel ergibt folgendes Diagramm:

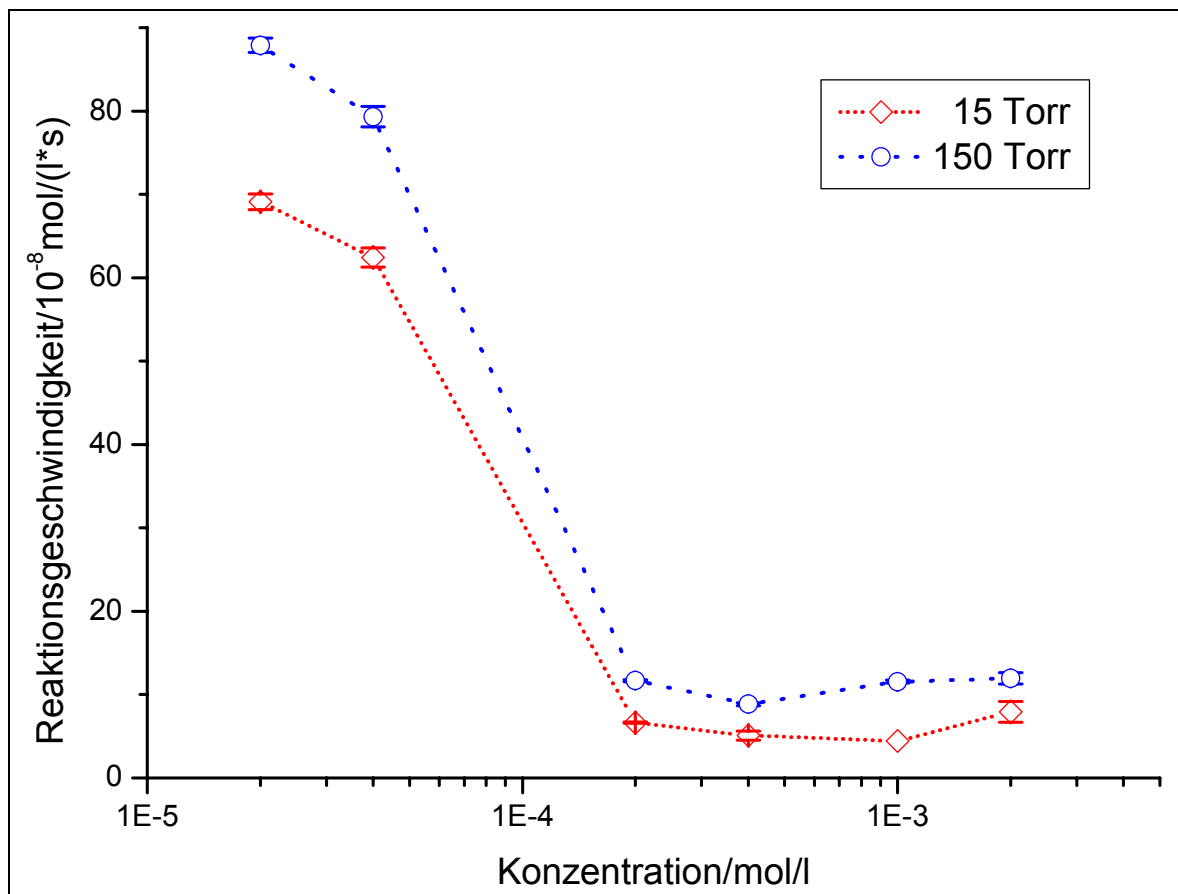


Abbildung 5-6: Konzentration gegen Reaktionsgeschwindigkeit von Astaxanthin 5 zwischen 50 und 70 min im Cumolsystem bei 15 und 150 Torr Sauerstoffpartialdruck

Die ersten Werte, bei den Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-5}$ mol/l und $4 \cdot 10^{-5}$ mol/l, liegen fast im Bereich der Kalibriermessung. Hier ist die Antioxidanz schon verbraucht und der gemessene Prozess ist die Oxidation von Cumol zu Cumolhydroperoxid. Wie zu erwarten ist bei einem höheren Sauerstoffpartialdruck die Reaktionsgeschwindigkeit größer.

Bei der Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l ändert sich der Prozess für den Sauerstoffverbrauch. Nach 50 min ist noch nicht alles Antioxidanz verbraucht. Die Cumoloxidation ist noch unterdrückt. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist entsprechend niedrig.

Bei höheren Konzentrationen bis zu $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l steigt die Reaktionsgeschwindigkeit an. In den Arbeiten von Burton und Ingold^[48] sowie bei Frixel ist dies als prooxidativer Effekt bezeichnet worden. Darunter versteht man einen höheren Sauerstoffverbrauch aufgrund einer höheren Konzentration an Antioxidanz. Durch die HPLC-Messungen von Schmidt und die dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass keine Beschleunigung der Cumoloxidation zu beobachten ist. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs ist ausschließlich auf den Sauerstoffverbrauch des Antioxidanzes selbst zurückzuführen.

Um die Messergebnisse mit Frixel vergleichen zu können, werden beide Messungen in einem Diagramm dargestellt:

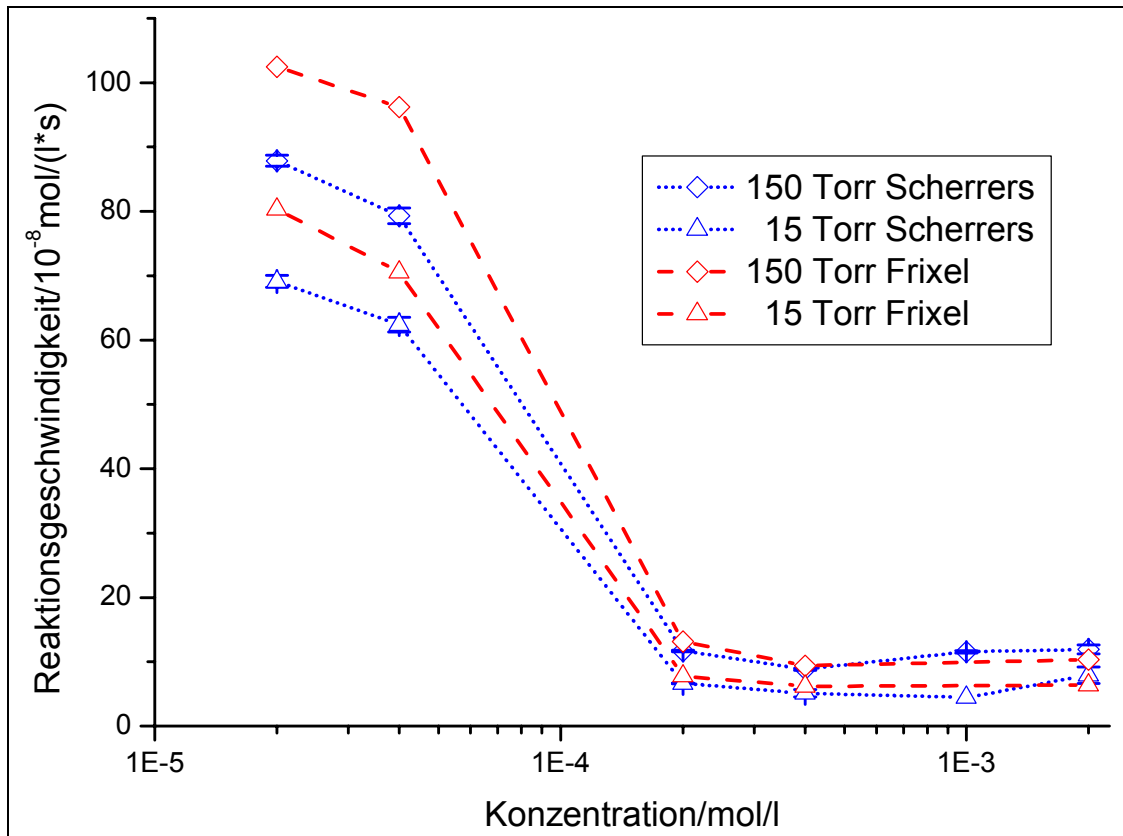


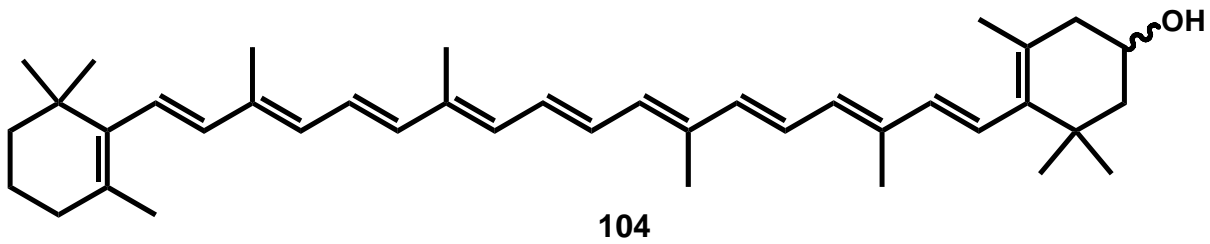
Abbildung 5-7: Vergleich der Astaxanthinmessungen von Scherrers und Frixel

Es zeigt sich, dass die Werte von Frixel über den hier gemessenen liegen. Dies ist durch das AMVN **100** zu erklären. Es wurde für Frixel neu angeschafft. Nach vier Jahren im Tiefkühlschrank wurde es in dieser Arbeit verwendet, weshalb die Aktivität herabgesetzt ist. Außerdem ist das Messvolumen nicht exakt das gleiche wie bei Frixel, da die Apparatur nach einem Defekt repariert werden musste.

Der Systematische Fehler beträgt ungefähr:

$$Frixel - Wert * \frac{7}{8} = Scherrers - Wert$$

5.3 Cryptoxanthin



5.3.1 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Cryptoxanthin bei 150 Torr

Es wird eine Verdünnungsreihe von Cryptoxanthin **104** erstellt und anschließend werden die verschiedenen Konzentrationen im Cumolsystem vermessen. Es ergeben sich folgende Messkurven:

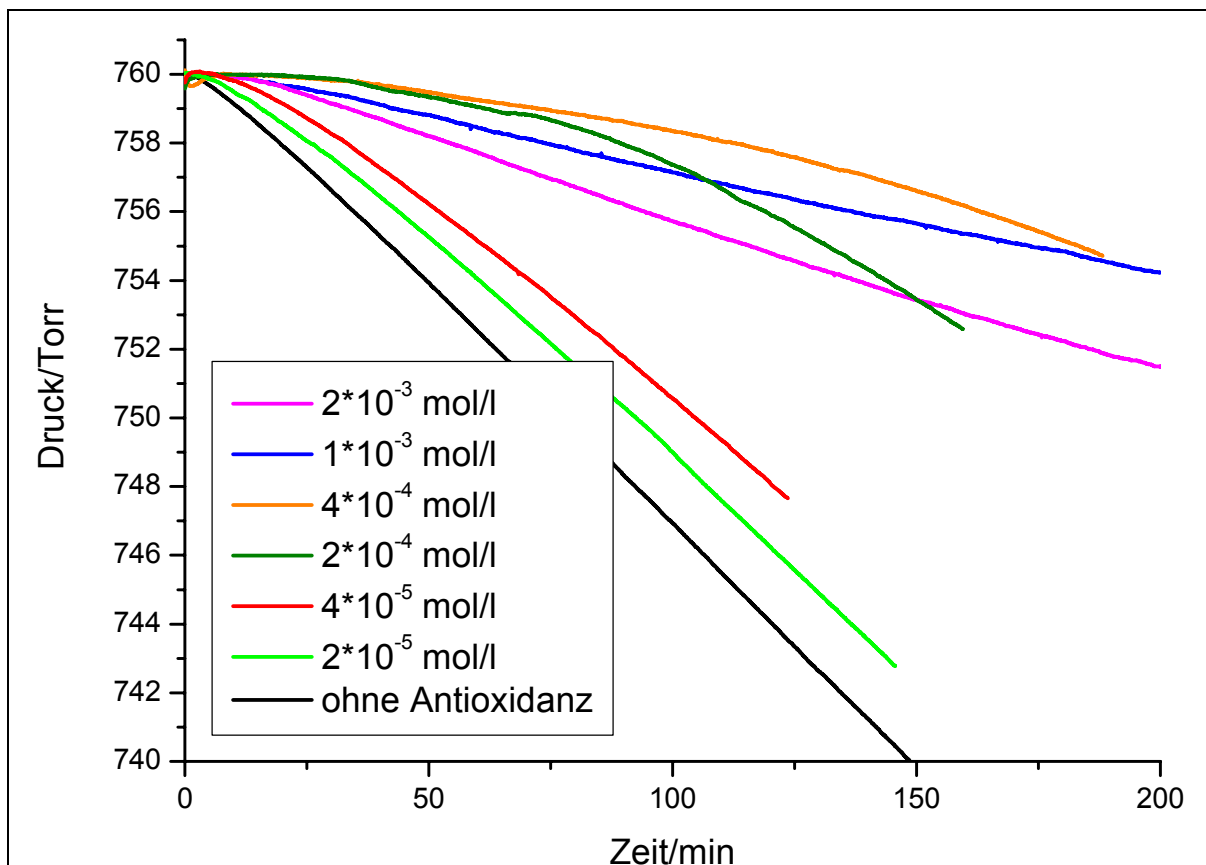


Abbildung 5-8: Messung der Druck/Zeit-Kurve von Cryptoxanthin 104 bei 150 Torr Sauerstoff

Die gemessenen Werte werden wie oben beschrieben ausgewertet. Man erhält folgende Tabelle:

Tabelle 5-3: Auswertung der Druckmessung von Cryptoxanthin 104 bei 150 Torr

Cryptoxanthin 104 /mol/l	Inhibition /min	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit /10 ⁻⁸ mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
2*10 ⁻³	403	-0.04182	27.84	±0.11
2*10 ⁻³	408	-0.05188	34.54	±0.04
1*10 ⁻³	246	-0.03694	24.59	±0.06
1*10 ⁻³	235	-0.03104	20.66	±0.08
4*10 ⁻⁴	98.2	-0.02128	14.17	±0.05
4*10 ⁻⁴	95.8	-0.01958	13.03	±0.05
2*10 ⁻⁴	63.9	-0.02715	18.07	±0.09
2*10 ⁻⁴	53.7	-0.02224	14.81	±0.08
4*10 ⁻⁵		-0.10873	72.38	±0.11
4*10 ⁻⁵		-0.11775	78.39	±0.06
2*10 ⁻⁵		-0.12490	83.15	±0.05
2*10 ⁻⁵		-0.12711	84.62	±0.05
0		-0.12967	86.32	±0.06

Die Inhibitionszeiten, die in der obigen Tabelle fehlen, können nicht bestimmt werden, da man in der Ableitung keinen definierten Punkt finden kann.

Trägt man die Konzentration gegen die Inhibitionszeit auf, so erhält man für Cryptoxanthin **104**:

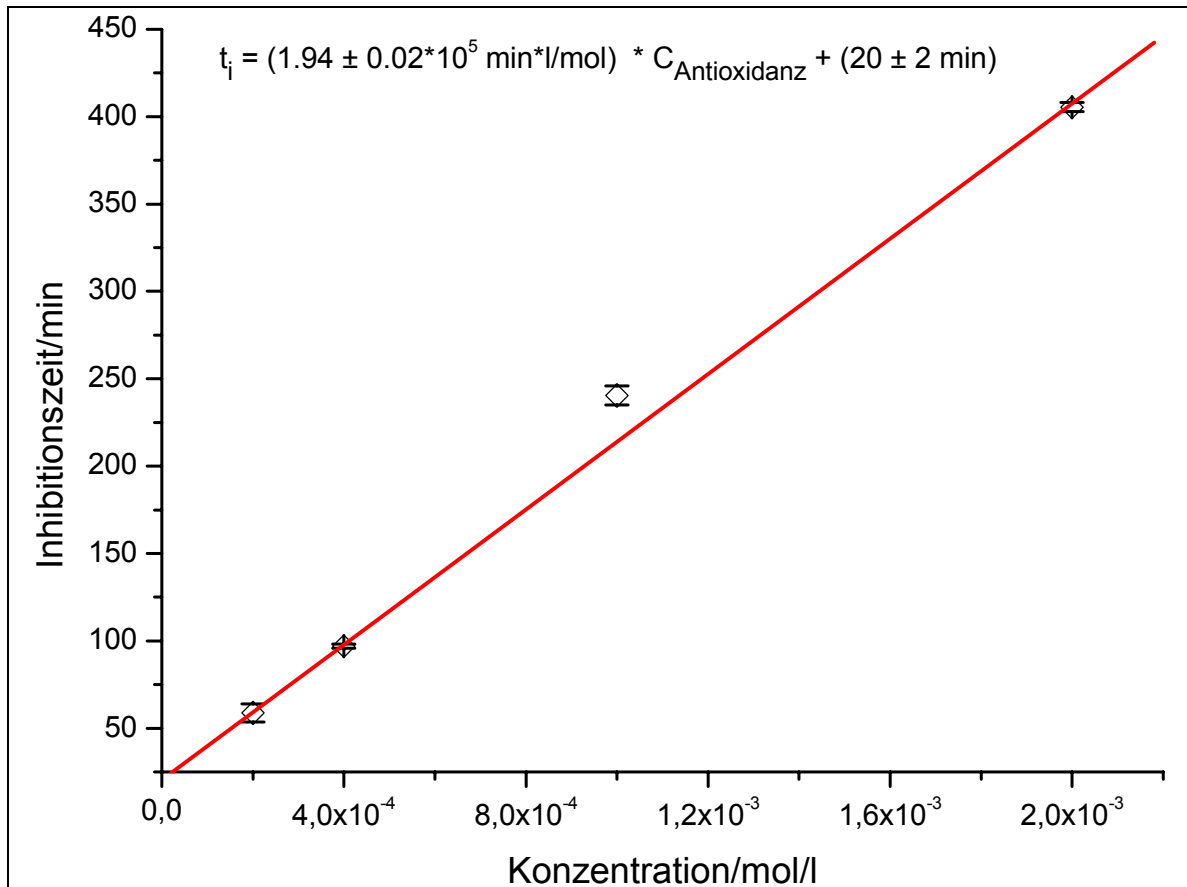


Abbildung 5-9: Konzentration gegen Inhibitionszeit von Cryptoxanthin 103 bei 150 Torr Sauerstoff

Die Güte der antioxidativen Eigenschaften von Cryptoxanthin **104** ist mit einer Steigung von $1.94 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$ deutlich niedriger als die von Astaxanthin **5** mit $3.05 \cdot 10^5 \text{ min} \cdot \text{l/mol}$.

5.3.2 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Cryptoxanthin bei 15 Torr

Die gleiche Messung wird auch bei 15 Torr durchgeführt. Es ergeben sich folgende Messkurven:

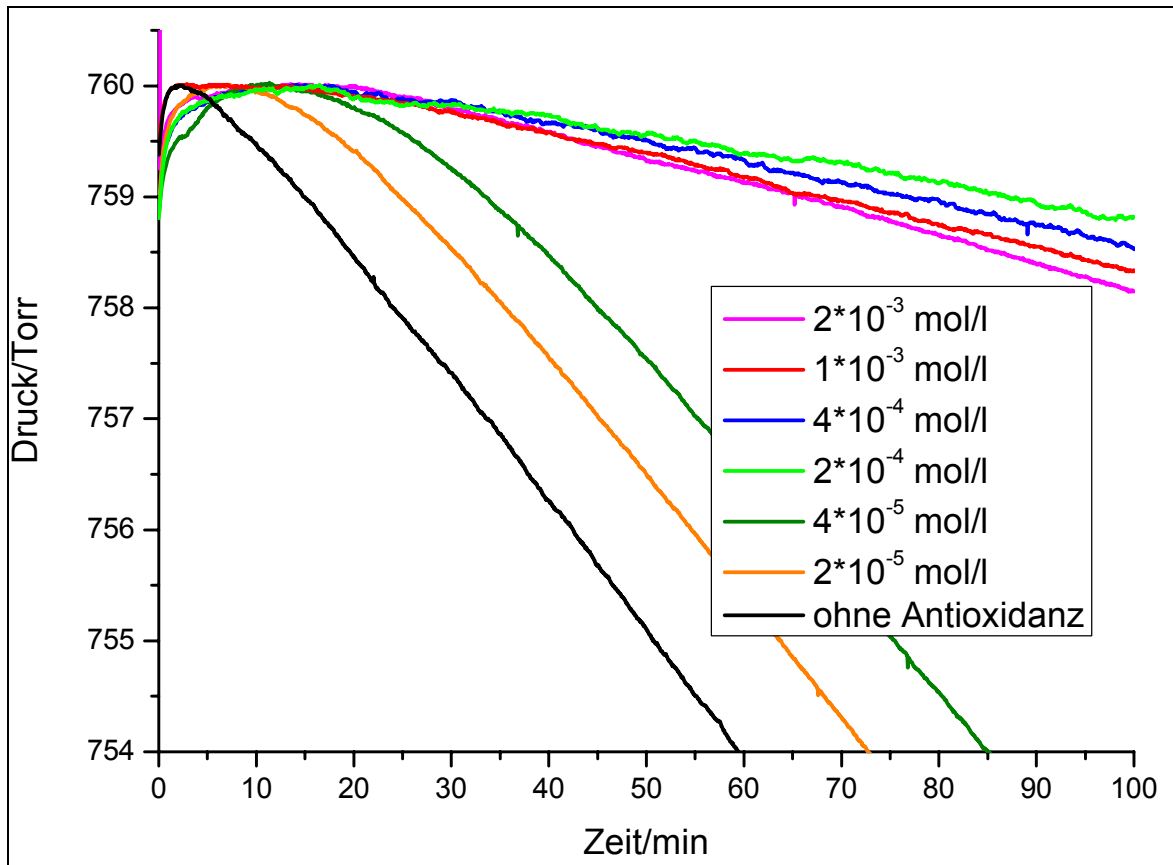


Abbildung 5-10: Messung der Druckabnahme bei Cryptoxanthin 104 bei 15 Torr Sauerstoff

Die Auswertemethode über die Inhibitionszeit kann bei dieser Messung nicht angewendet werden. Bei den hohen Konzentrationen ist der Sauerstoff schon vom Antioxidanz verbraucht, bevor die Cumoloxidation zur Hauptreaktion wird.

Die Steigung zwischen 50 und 70 min wird wie oben in einer Tabelle festgehalten:

Tabelle 5-4: Auswertung der Druckmessung von Cryptoxanthin 104 bei 15 Torr

Cryptoxanthin 104 /mol/l	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit /10 ⁻⁸ mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
2*10 ⁻³	-0.02466	16.41	±0.04
2*10 ⁻³	-0.02132	14.19	±0.05
1*10 ⁻³	-0.02036	13.55	±0.05
1*10 ⁻³	-0.01944	12.94	±0.08
4*10 ⁻⁴	-0.01332	8.87	±0.10
4*10 ⁻⁴	-0.01248	8.31	±0.10
2*10 ⁻⁴	-0.01220	8.12	±0.04
2*10 ⁻⁴	-0.01374	9.15	±0.10
4*10 ⁻⁵	-0.10304	68.59	±0.06
4*10 ⁻⁵	-0.09857	65.62	±0.07
2*10 ⁻⁵	-0.11199	74.55	±0.08
2*10 ⁻⁵	-0.10984	73.12	±0.04
0	-0.11724	78.04	±0.04

Trägt man diese Werte nach Frixel in ein Konzentrations/Geschwindigkeits-Diagramm auf erhält man:

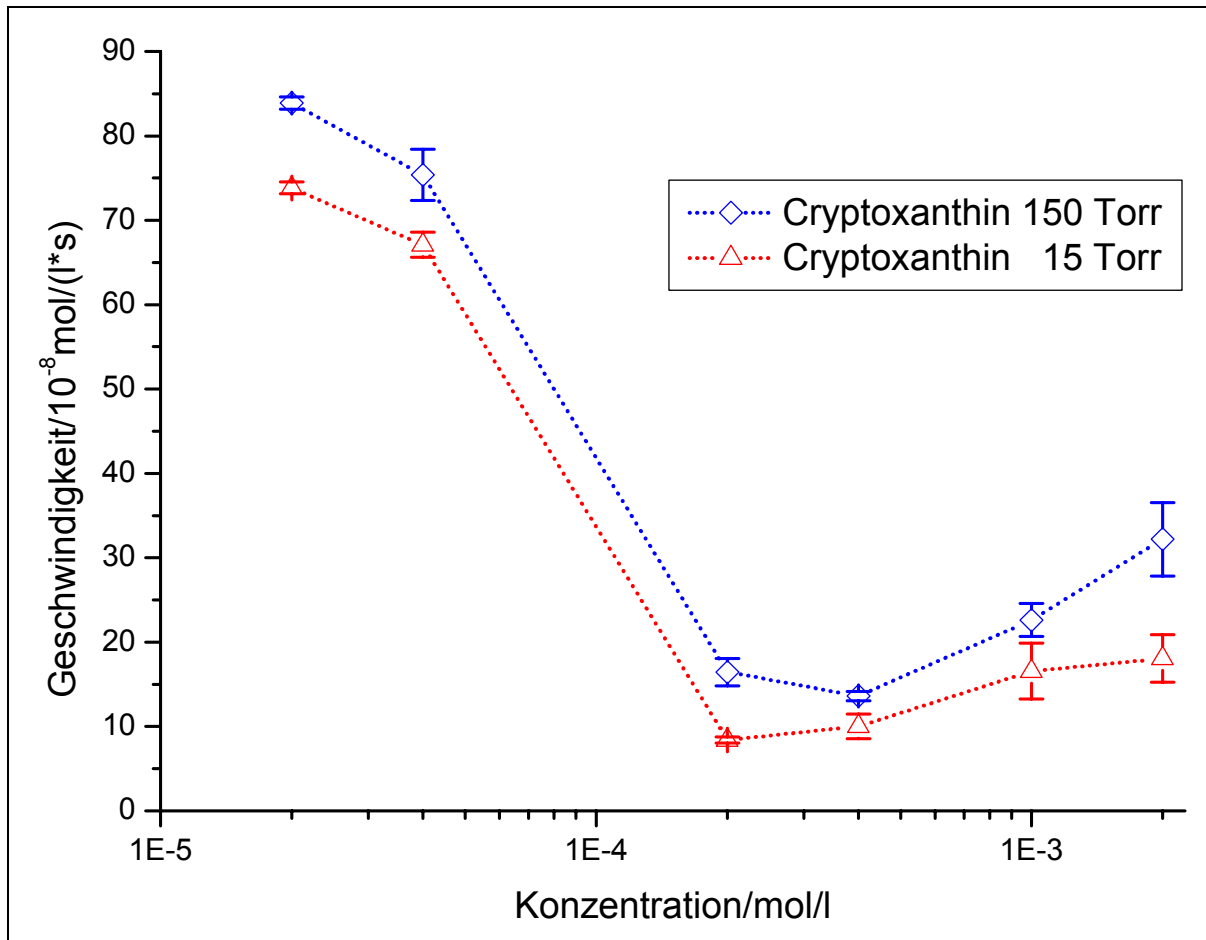
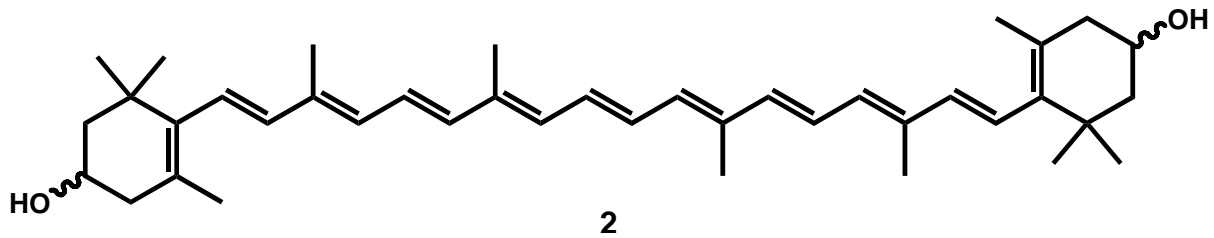


Abbildung 5-11: Konzentration gegen Reaktionsgeschwindigkeit von Cryptoxanthin 103 bei 15 und 150 Torr

Betrachtet man den Graphen, so erkennt man zunächst, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei niedrigerem Sauerstoffpartialdruck ebenfalls niedrig ist. Bei beiden Sauerstoffdrücken weist die Kurve bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l ein Minimum auf und steigt dann wieder an. Dieser Anstieg ist deutlich stärker als beim Astaxanthin 5. Cryptoxanthin 104 wird schneller oxidiert als Astaxanthin 5.

5.4 Zeaxanthin



5.4.1 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Zeaxanthin bei 150 Torr

Zeaxanthin **2** wird bei einem Sauerstoffpartialdruck von 150 Torr vermessen. Dabei ist zu beachten, dass es nicht gut löslich ist, was das Pipettieren erschwert. Es ergeben sich die Messkurven:

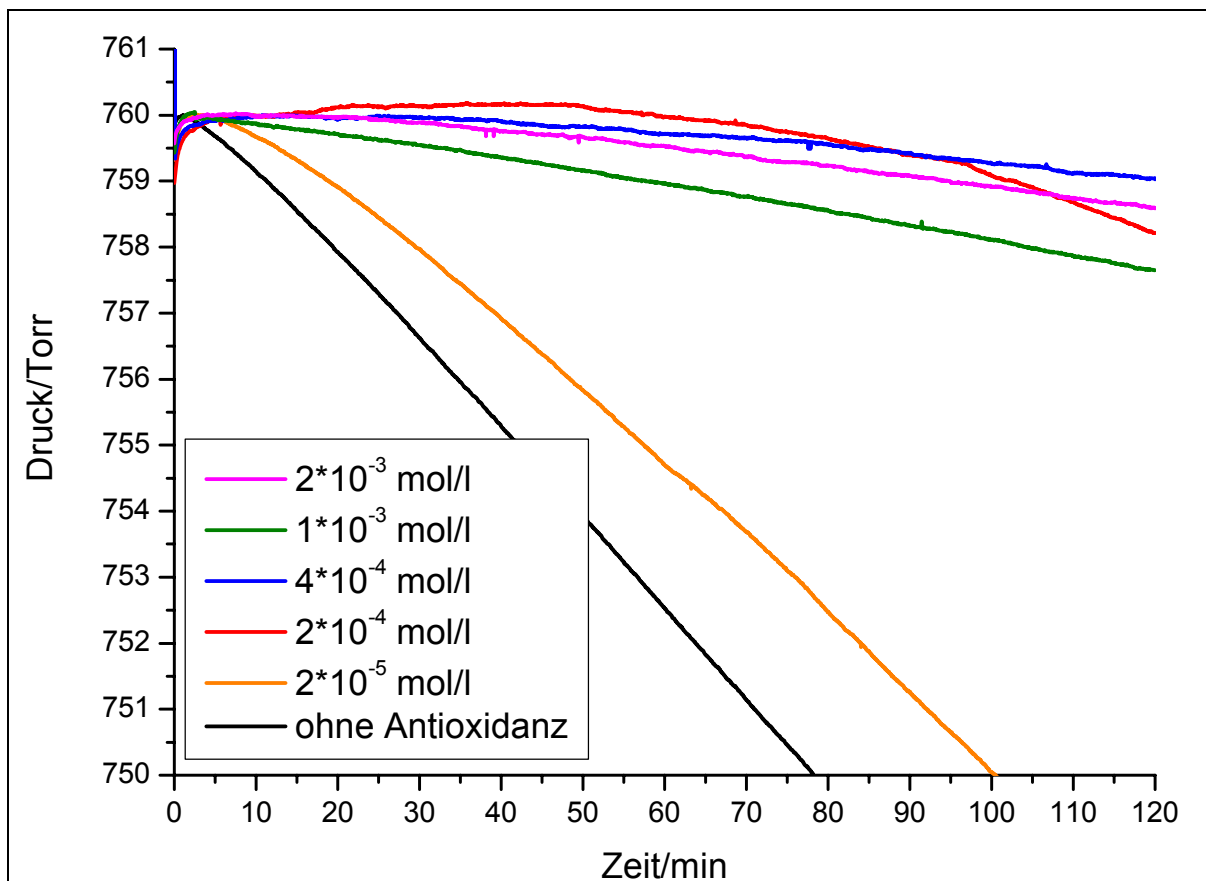


Abbildung 5-12: Messung der Druckabnahme bei Zeaxanthin 2 bei 150 Torr Sauerstoff

Aus den abgebildeten Kurven wird wie oben beschrieben die Geschwindigkeit der Reaktion bestimmt. Für die abgebildeten Kurven ergibt sich:

Tabelle 5-5: Auswertung der Druckmessung von Zeaxanthin 2 bei 150 Torr

Zeaxanthin 2 /mol/l	t_i /min	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit / 10^{-8} mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
$2 \cdot 10^{-3}$	470	-0.02908	19.36	± 0.08
$2 \cdot 10^{-3}$	469	-0.02638	17.56	± 0.04
$1 \cdot 10^{-3}$	259	-0.02576	17.15	± 0.06
$1 \cdot 10^{-3}$	256	-0.02413	16.06	± 0.06
$1 \cdot 10^{-3}$	276	-0.02292	15.26	± 0.04
$4 \cdot 10^{-4}$		-0.01191	7.93	± 0.07
$4 \cdot 10^{-4}$	85	-0.01685	11.22	± 0.07
$2 \cdot 10^{-4}$	59	-0.03574	23.79	± 0.10
$2 \cdot 10^{-4}$	57	-0.03500	23.30	± 0.11
$4 \cdot 10^{-5}$	51	-0.10873	72.38	± 0.11
$4 \cdot 10^{-5}$	47.8	-0.10532	70.11	± 0.09
$2 \cdot 10^{-5}$	36.4	-0.12644	84.17	± 0.13
$2 \cdot 10^{-5}$	40	-0.12834	85.44	± 0.25
0		-0.13940	92.80	± 0.04

Trägt man die Konzentration gegen die Inhibitionszeit auf, so ergibt sich eine Gerade, die ein Maß für die Güte der antioxidativen Eigenschaften von Zeaxanthin 2 ist:

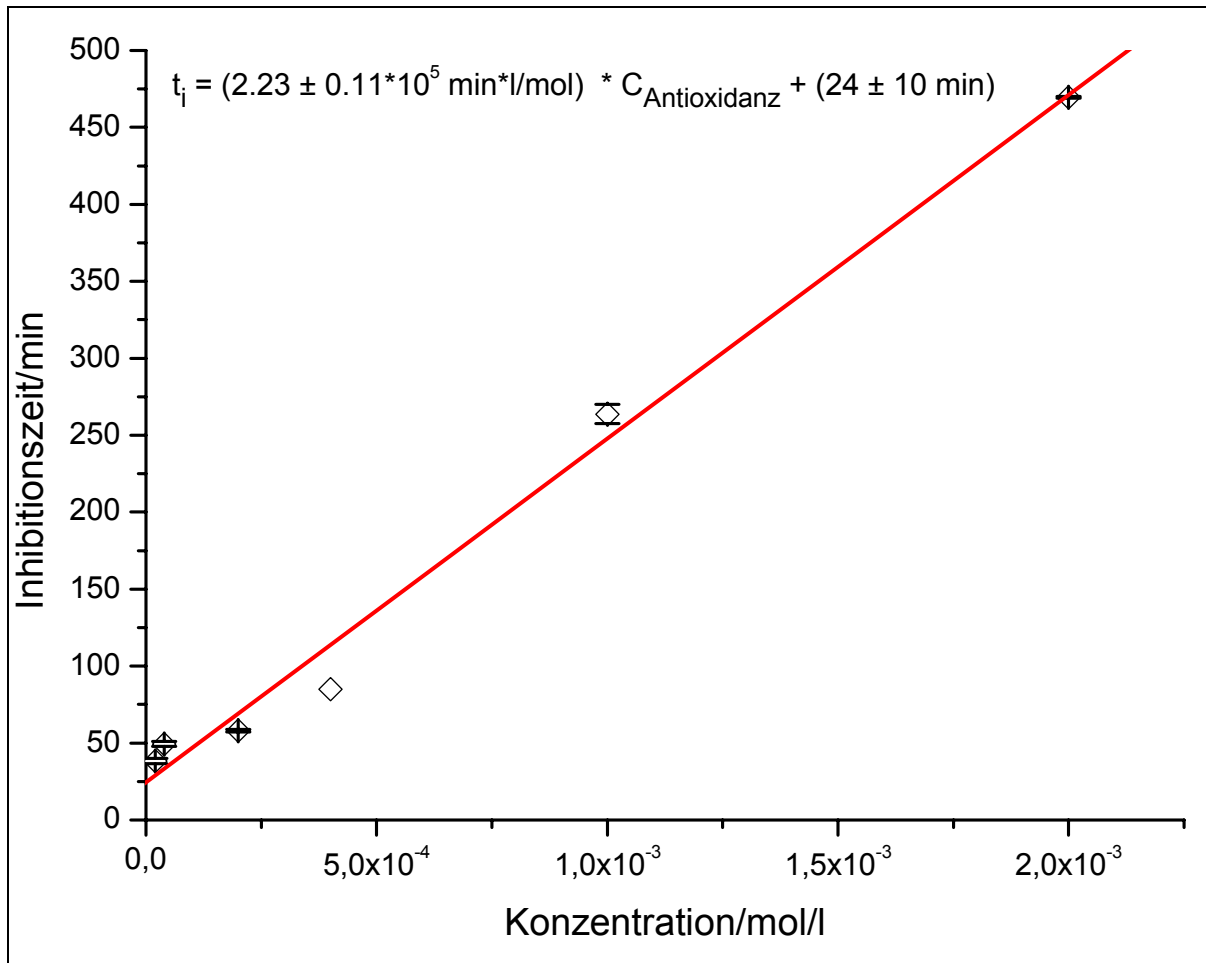


Abbildung 5-13: Konzentration gegen Inhibitorzeit von Zeaxanthin 2 bei 150 Torr im Cumolsystem

Die Steigung von 2.23 min*l/mol liegt deutlich über der von Cryptoxanthin **104** und unterhalb der von Astaxanthin **5**.

5.4.2 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Zeaxanthin 2 bei 15 Torr

Misst man verschiedenen Konzentrationen von Zeaxanthin 2 bei 15 Torr Sauerstoffpartialdruck, ergeben sich folgende Kurven:

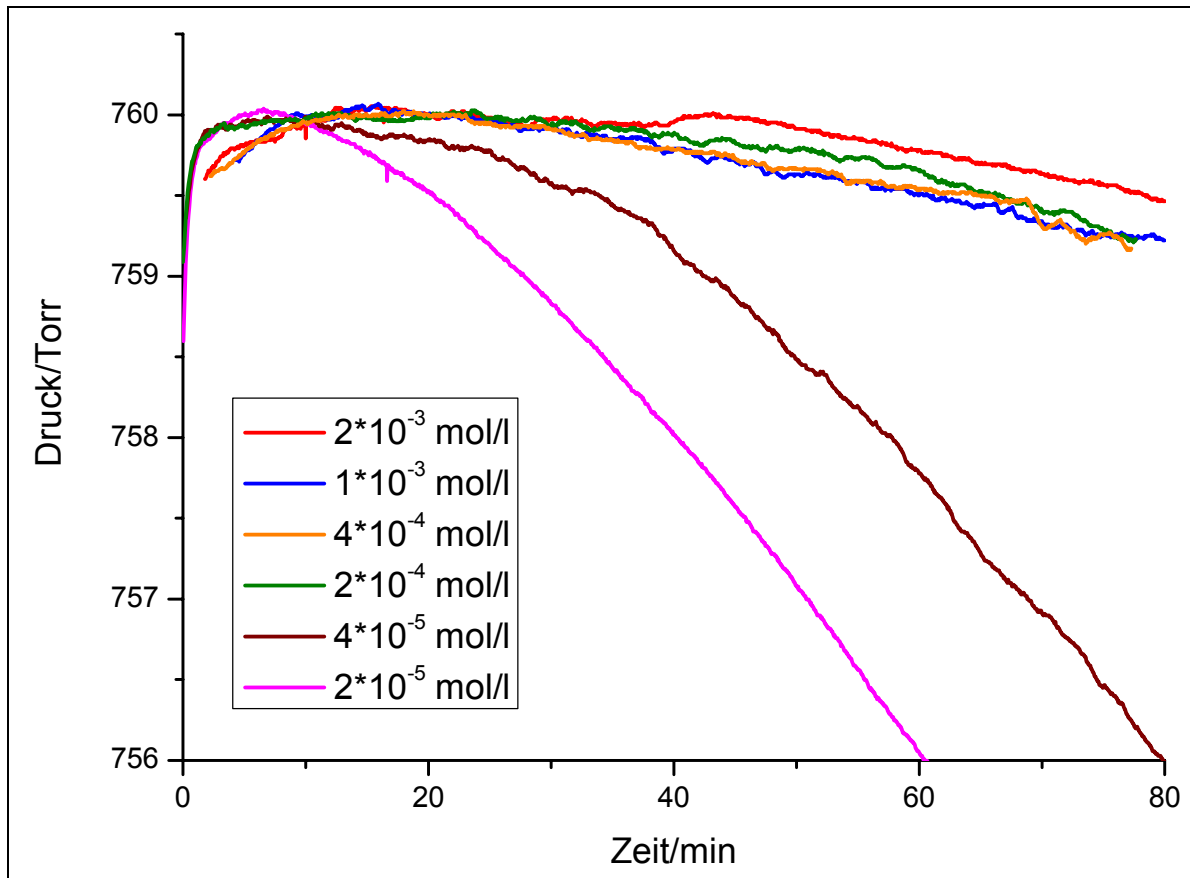


Abbildung 5-14: Messung der Druckabnahme bei Zeaxanthin 2 bei 15 Torr Sauerstoff

Auf die abgebildeten Kurven lässt sich die Auswertemethode nach Frixel anwenden. Man erhält folgende Tabelle:

Tabelle 5-6: Auswertung der Druckmessung von Zeaxanthin 2 bei 15 Torr

Zeaxanthin 2 /mol/l	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit /10 ⁻⁸ mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
2*10 ⁻³	-0.01671	11.12	±0.03
2*10 ⁻³	-0.01418	9.44	±0.04
2*10 ⁻³	-0.01430	9.52	±0.04
1*10 ⁻³	-0.01529	10.18	±0.08
1*10 ⁻³	-0.01465	9.75	±0.11
4*10 ⁻⁴	-0.00846	5.63	±0.05
4*10 ⁻⁴	-0.01336	8.89	±0.16
4*10 ⁻⁴	-0.01165	7.76	±0.07
2*10 ⁻⁴	-0.01234	8.21	±0.06
2*10 ⁻⁴	-0.01340	8.92	±0.04
4*10 ⁻⁵	-0.08321	55.39	±0.20
4*10 ⁻⁵	-0.09999	66.57	±0.20
2*10 ⁻⁵	-0.10605	70.60	±0.06
2*10 ⁻⁵	-0.10349	68.89	±0.05
2*10 ⁻⁵	-0.10617	70.68	±0.05
0	-0.13940	92.80	±0.04

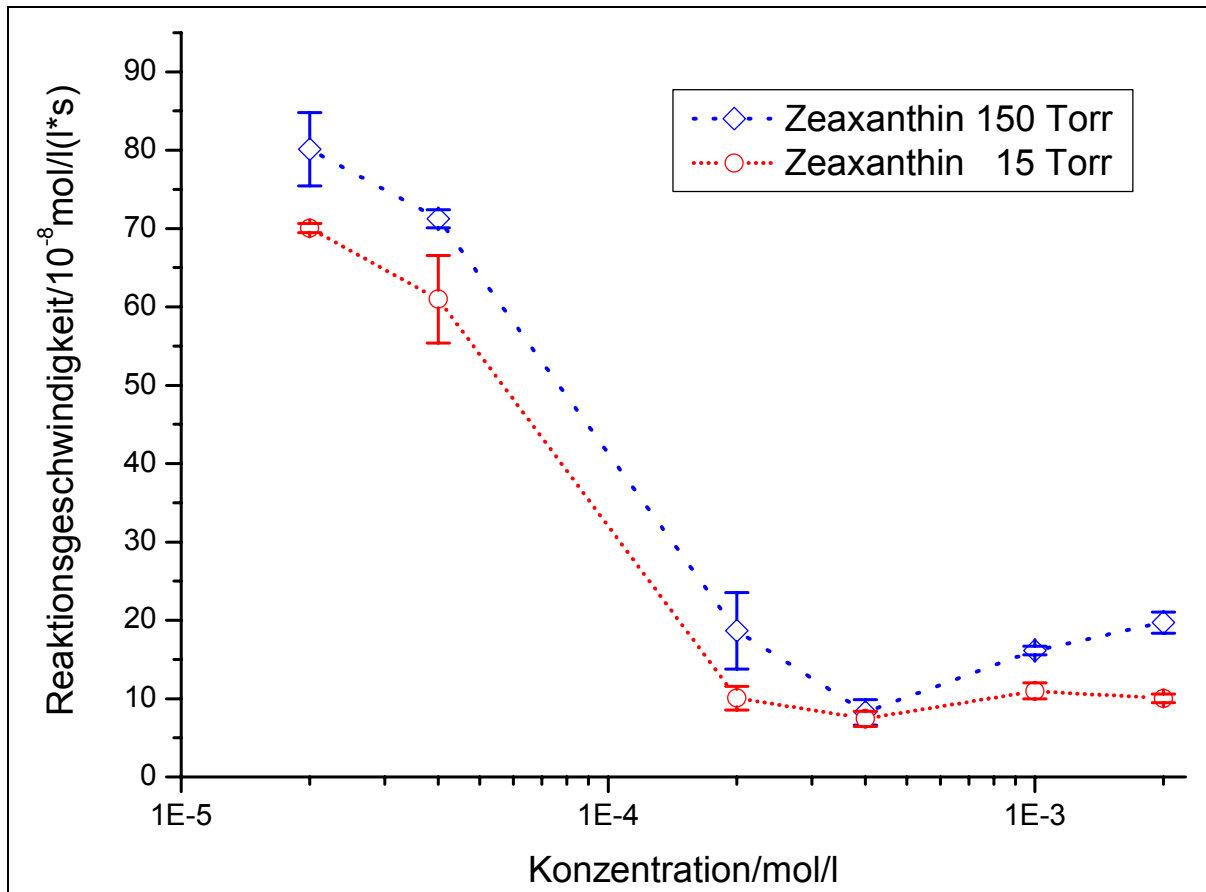
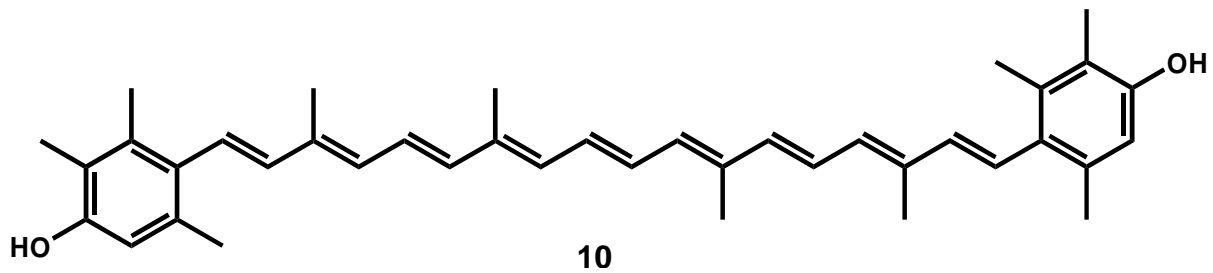


Abbildung 5-15: Konzentration gegen Oxidationsgeschwindigkeit von Zeaxanthin 2 im Cumolssystem bei 15 und 150 Torr

Die Differenz der Reaktionsgeschwindigkeiten bei verschiedenen Drücken ist ähnlich wie bei den anderen Carotinoiden. Der erneute Anstieg der Oxidation bei höheren Konzentrationen, ist auch hier zu erkennen. Er fällt aber nicht so deutlich aus wie bei Cryptoxanthin **103**.

5.5 Dihydroxyisorenieraten



5.5.1 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Dihydroxyisorenieraten bei 150 Torr

Da Dihydroxyisorenieraten **10** schlecht löslich ist, werden die Lösungen für die beiden höchsten Konzentrationen einzeln angesetzt und die anderen durch eine Verdünnungsreihe hergestellt. Misst man die Reaktion, so erhält man folgende Messkurven:

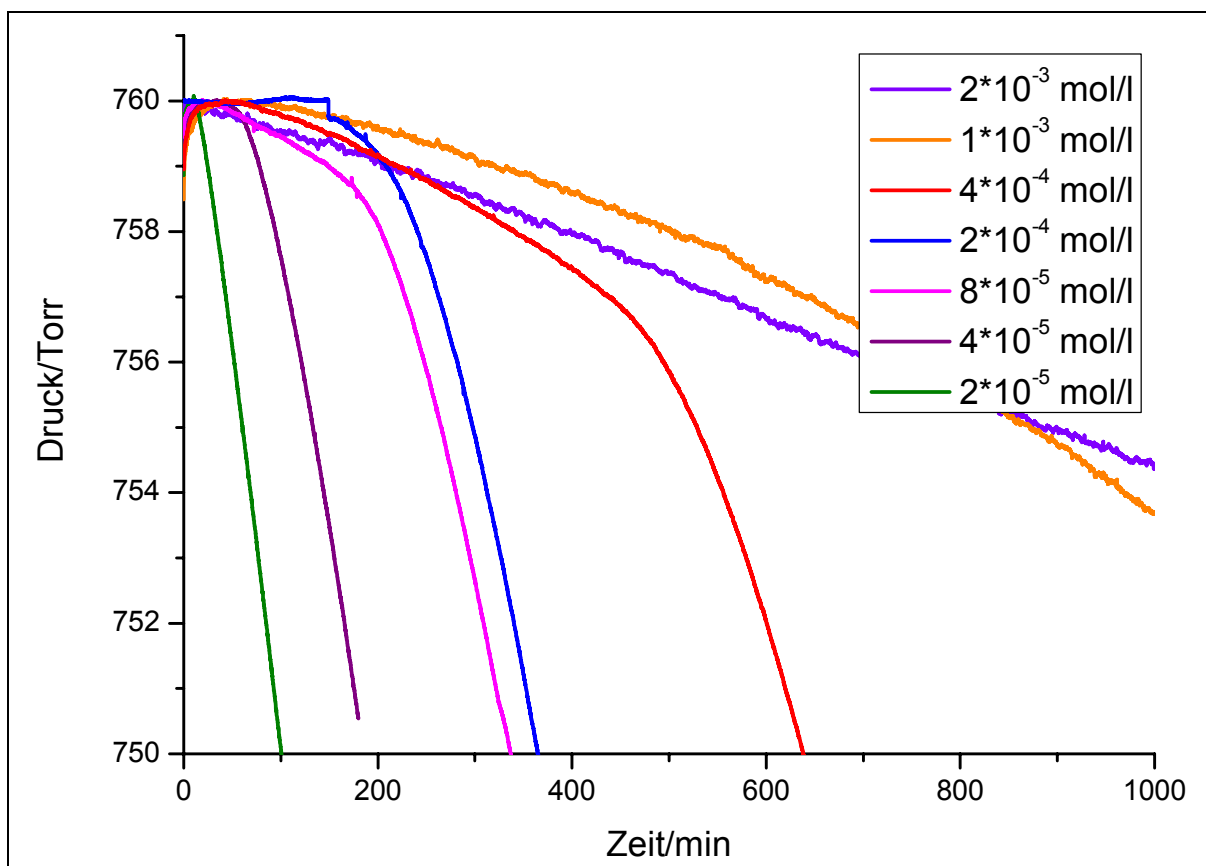


Abbildung 5-16: Zeit/Druck-Kurve von Dihydroxyisorenieraten **10** bei 150 Torr Sauerstoffdruck

Eine Bestimmung der Inhibitionszeiten ist bei dieser Messung nicht möglich. Mit Hilfe der Ableitung der Messkurven kann man keinen eindeutigen Inhibitionszeitpunkt

festlegen. Aus den Messwerten kann man folgende Werte für die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen 50 und 70 min bestimmen:

Tabelle 5-7: Auswertung der Druckmessung von Dihydroxyisorenieraten 10 bei 150 Torr

Dihydroxyisorenieraten 10 /mol/l	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit /10 ⁻⁸ mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
2*10 ⁻³	-0.00305	2.03	±0.11
2*10 ⁻³	-0.00293	1.95	±0.21
1*10 ⁻³	+0.00130	0.00	±0.10
1*10 ⁻³	+0.00085	0.00	±0.08
4*10 ⁻⁴	-0.00305	2.03	±0.04
4*10 ⁻⁴	-0.00662	4.41	±0.06
2*10 ⁻⁴	-0.00360	2.40	±0.05
2*10 ⁻⁴	-0.00022	0.15	±0.03
2*10 ⁻⁴	-0.00642	4.27	±0.05
8*10 ⁻⁵	-0.00573	3.81	±0.04
8*10 ⁻⁵	-0.00826	5,50	±0.04
8*10 ⁻⁵	-0.01269	8,45	±0.04
4*10 ⁻⁵	-0.02593	17.26	±0.21
4*10 ⁻⁵	-0.02739	18.23	±0.20
2*10 ⁻⁵	-0.11900	79.21	±0.07
2*10 ⁻⁵	-0.11352	75.57	±0.07
0	-0.13940	92.80	±0.04

Trägt man diese Werte nach Frixel auf, erhält man folgendes Diagramm:

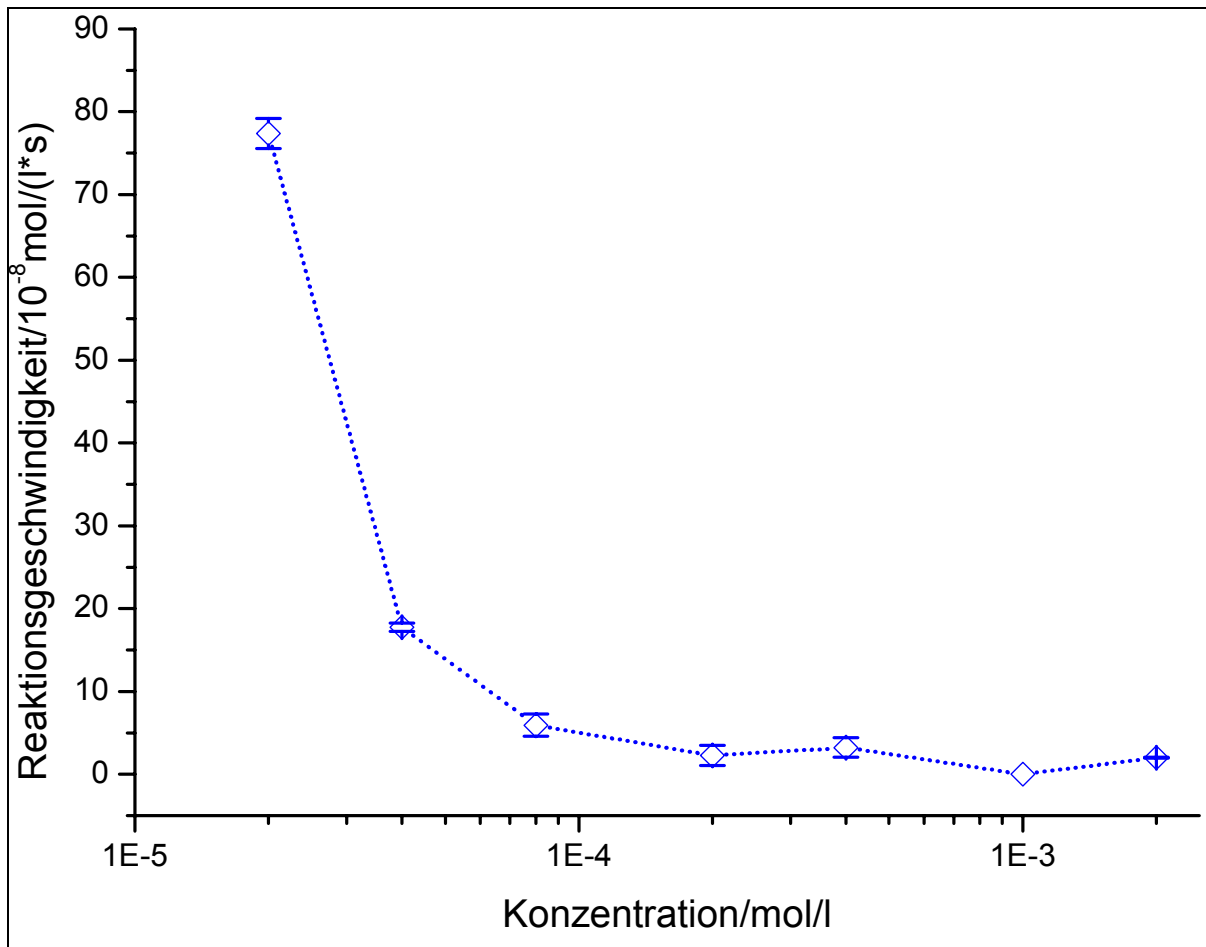


Abbildung 5-17: Konzentration gegen Reaktionsgeschwindigkeit von Dihydroxyisorenieraten 10 bei 150 Torr Sauerstoff

Man erkennt, dass selbst bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$ die Reaktion schon fast vollständig unterdrückt ist und die Geschwindigkeit bei $17.74 \cdot 10^8 \text{ mol/(l*s)}$ liegt. Danach findet im Vergleich zu den anderen Carotinoiden wie Astaxanthin **5**, Cryptoxanthin **104** und Zeaxanthin **2** fast keine Reaktion mehr statt. Dies ist bemerkenswert, da bei anderen Carotinoiden die Reaktionsgeschwindigkeit bei dieser Konzentration noch bei über $60 \cdot 10^{-8} \text{ mol/(l*s)}$ liegt.

Bei sehr hohen Konzentrationen ist im Vergleich zu den anderen Carotinoiden, auch kein erhöhter Sauerstoffverbrauch zu erkennen. Dies ist bis jetzt nur noch bei dem von Schmidt synthetisierten BHT-Carotinoid **13** beobachtet worden. Vermutlich wird nach dem Quenchen des Radikals das Carotinoid **10** oxidiert, was an der blauen Farbe zu erkennen ist. Die anderen oxidierten Carotinoide wie Astaxanthin **5** oder Zeaxanthin **2** reagieren aber nach dieser Oxidation weiter mit Sauerstoff, wenn auch mit teilweise sehr geringer Geschwindigkeit, während das chinoide Retrocarotinoid stabil bleibt und kein weiterer Sauerstoff verbraucht wird. Möglicherweise werden alle

gebildeten Starterradikale vom System Phenol **10** / Chinon **12** abgefangen und perfekt neutralisiert, bevor Sauerstoff eingreifen kann. Dies ist wahrscheinlich ein Grund für die große Stabilität des Dihydroxyisorenieraten **10**.

5.5.2 Druckmessung der Sauerstoffabnahme von Dihydroxyisorenieraten **10** bei 760 Torr

In einer reinen Sauerstoffatmosphäre zeigten die bei Frixel gemessenen Carotinoide bei den drei höchsten Konzentrationen einen noch deutlicheren Anstieg der Geschwindigkeit als bei 150 und 15 Torr. Um zu zeigen, dass dies bei Dihydroxyisorenieraten **10** nicht der Fall ist, wird auch hier eine Messung in reinem Sauerstoff durchgeführt.

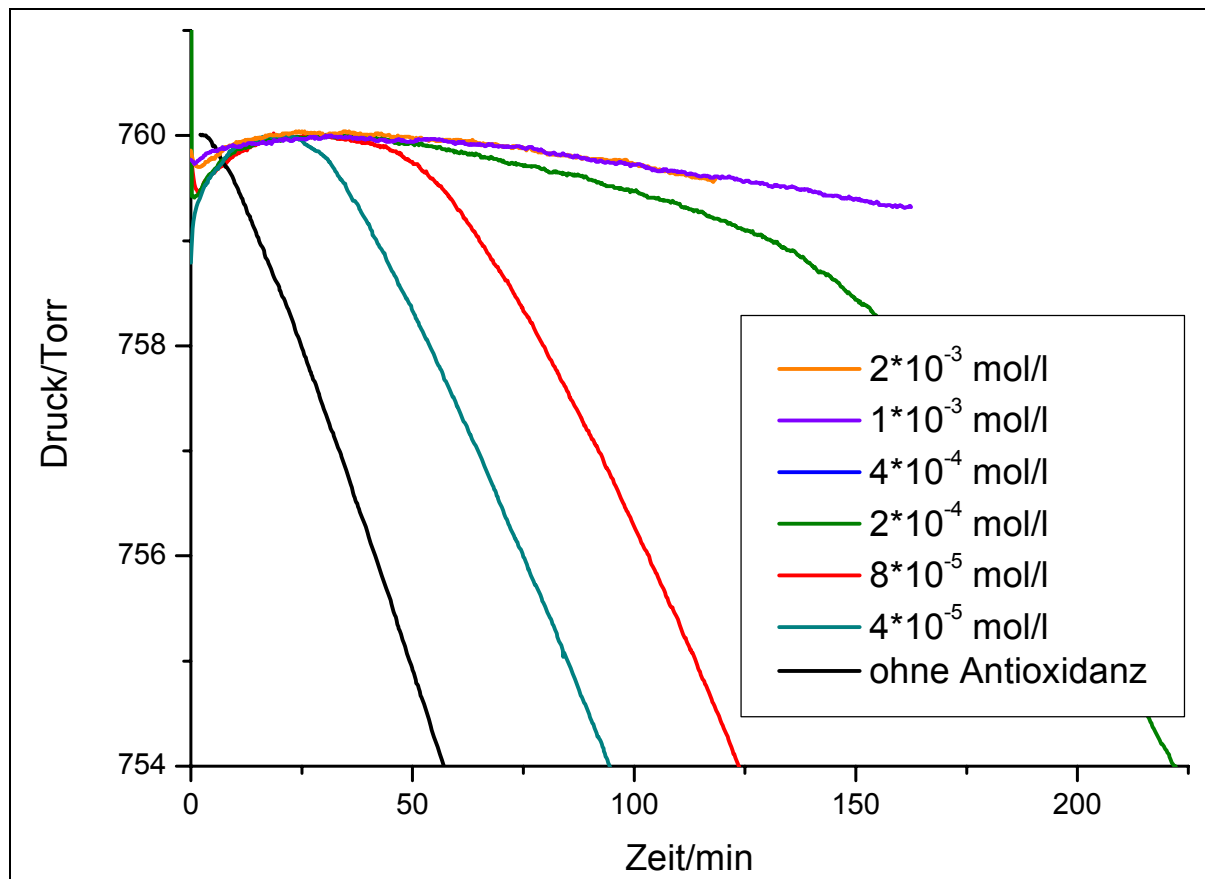


Abbildung 5-18: Messung der Druckabnahme bei Dihydroxyisorenieraten **10** bei 760 Torr Sauerstoff

Aus diesen Messkurven ergeben sich folgende Werte für die Reaktionsgeschwindigkeit:

Tabelle 5-8: Auswertung der Druckmessung von Dihydroxyisorenieraten **10** bei 760 Torr

Dihydroxyisorenieraten 10 /mol/l	Steigung /Torr/min	Geschwindigkeit /10 ⁻⁸ mol/(l*s)	σ /mol/(l*s)
2*10 ⁻³	-0.00312	2.08	±0.13
1*10 ⁻³	-0.00372	2.48	±0.10
4*10 ⁻⁴	-0.00660	4.39	±0.13
2*10 ⁻⁴	-0.00685	4.56	±0.10
8*10 ⁻⁵	-0.05466	36.39	±0.36
4*10 ⁻⁵	-0.09287	61.82	±0.13
0	-0.13514	89.96	±0.13

Trägt man die erhaltenen Messwerte in einem Diagramm auf, ergibt sich folgende Abbildung:

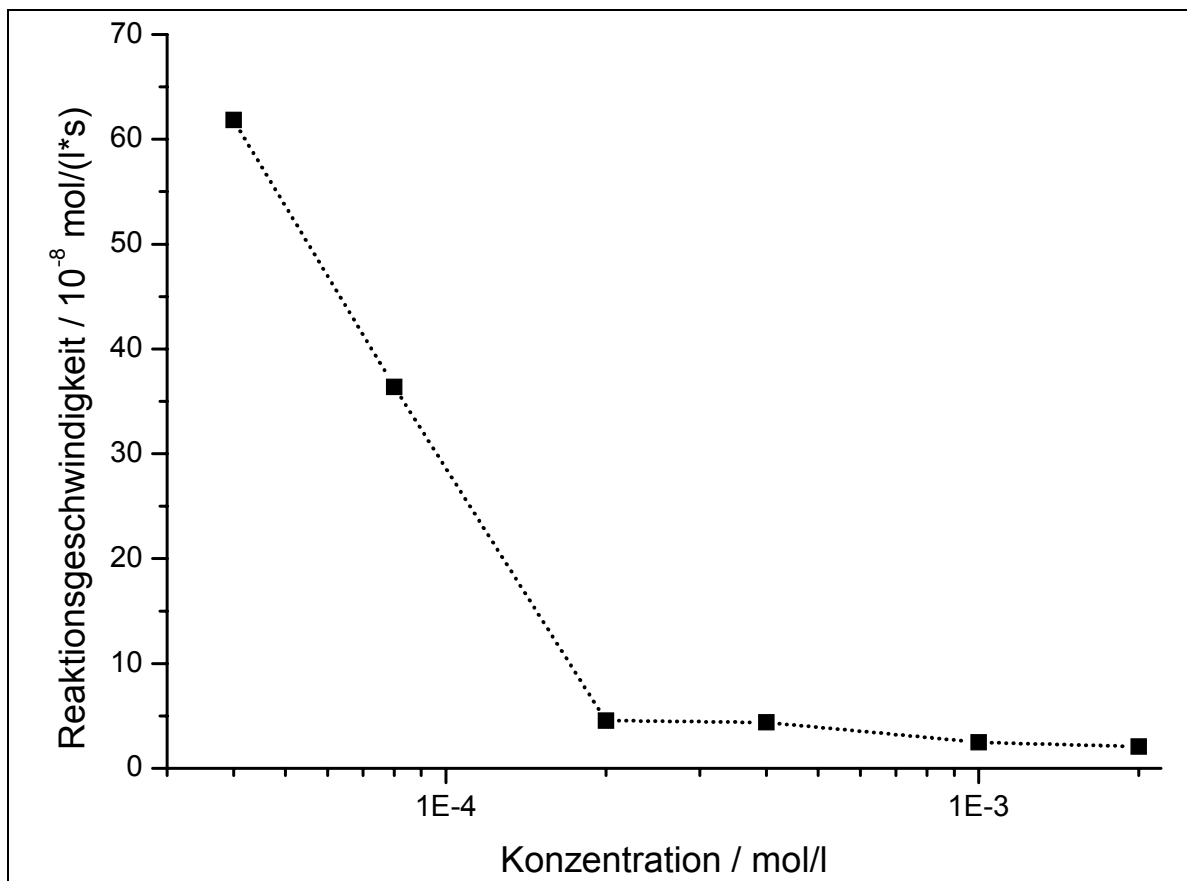


Abbildung 5-19: Konzentration gegen Reaktionsgeschwindigkeit von Dihydroxyisorenieraten **10** bei 760 Torr Sauerstoff

Bei Dihydroxyisorenieraten **10** zeigt sich deutlich, dass zu höheren Konzentrationen hin auch bei hohem Sauerstoffpartialdruck die Reaktionsgeschwindigkeit immer noch

weiter abnimmt. Dies steht im Einklang mit den von Frixel gemachten Messungen für das BHT-Carotinoid.

5.6 Auswertung der Druckmessung

Vergleicht man die Konzentration/Geschwindigkeits-Auftragungen der einzelnen Carotinoide, so ergibt sich folgendes Diagramm:

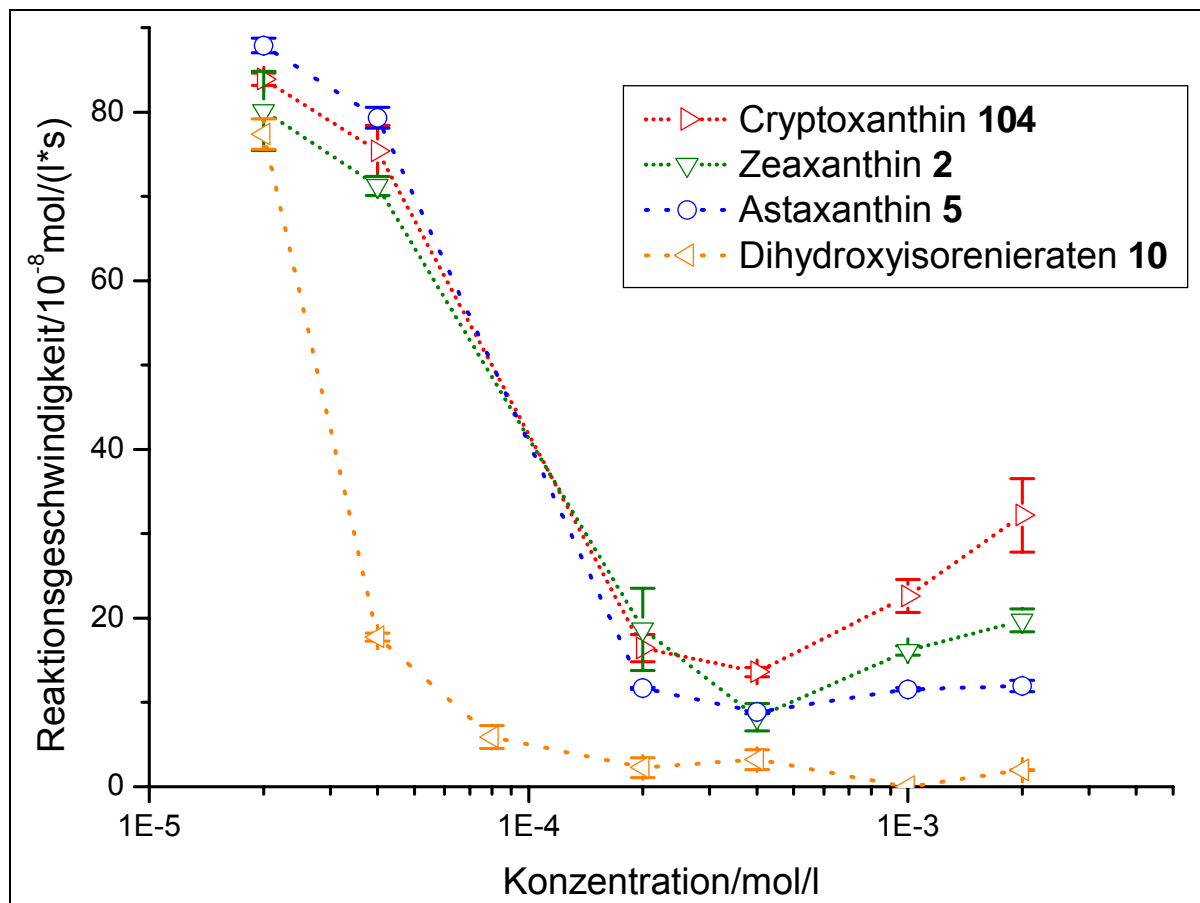


Abbildung 5-20: Ergebnisse der Druckmessungen verschiedener Carotinoide im Vergleich bei 150 Torr Sauerstoff

Das abgebildete Diagramm zeigt durch den Verlauf der Kurven, dass hier durch die Auswertmethode zwei verschiedene Prozesse gemessen werden. Einmal ist die Hauptreaktion die Oxidation des Cumols bei leichter Unterdrückung von den Abbauprodukten der Antioxidanzien und einmal ist die Hauptreaktion der Sauerstoffverbrauch des Carotinoids bei inhibierter Oxidation des Cumols.

Dieser Abfall der beobachteten Reaktionsgeschwindigkeit liegt zwischen $4 \cdot 10^{-5}$ und $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l und verdeutlicht den Wechsel der Hauptreaktion von der Cumoloxidation zur Antioxidanzoxidation. Bei Dihydroxyisorenieraten **10** und dem BHT-Carotinoid **13** bei Frixel liegt er schon vor $4 \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Die erneute Zunahme der Geschwindigkeit bei hohen Konzentrationen ist am deutlichsten bei reinen Polyenen, am geringsten bei den Polyenonen und bei den untersuchten phenolischen Carotinoiden überhaupt nicht zu beobachten.

Da bei der Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l die Reaktion bei den meisten Carotinoiden von der reinen Cumoloxidation zur Oxidation des Carotinoids mit verlangsamer Cumoloxidation übergeht, kann man die ermittelten Reaktionsgeschwindigkeiten gut miteinander vergleichen. Es ergibt sich folgendes Diagramm:

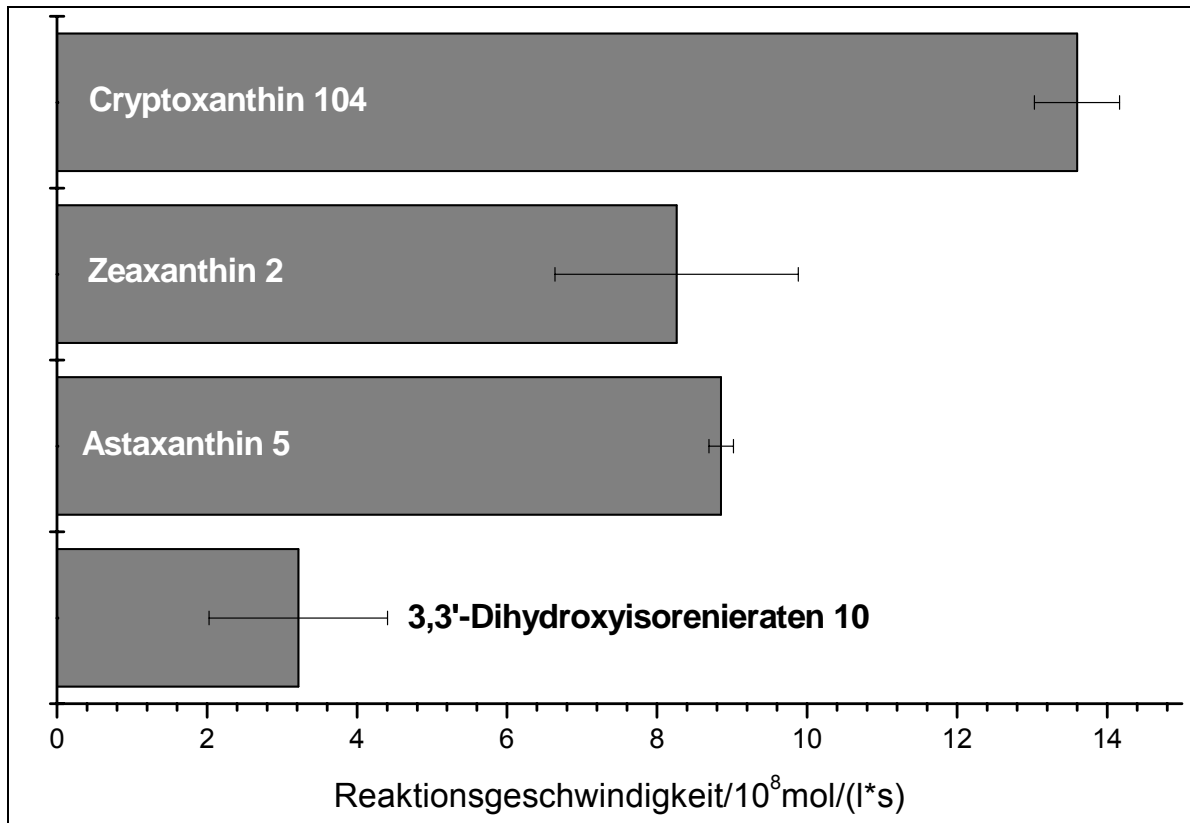


Abbildung 5-21: Reaktionsgeschwindigkeit bei 150 Torr und einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l

Das Diagramm bestätigt noch einmal die Interpretation, die in der oben gemacht wurde. Cryptoxanthin **104** ist weniger inhibierend als Zeaxanthin **2** und Astaxanthin **5**. Zeaxanthin **2** und Astaxanthin **5** haben bei dieser Konzentration fast die gleiche Wirksamkeit. Dihydroxyisorenieraten **10** erweist sich als das effektivste Antioxidanz in dieser Reihe, die Reaktionsgeschwindigkeit ist halb so groß wie bei Astaxanthin **5**.

Die Messwerte der höchsten Konzentration $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l Antioxidanz zeigen die Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauchs des Carotinoids bei vollständiger Unterdrückung der Cumoloxidation. Da die Messwerte hier deutlich unterschiedlich sind, kann man hier die Unterschiede im antioxidativen Verhalten gut erkennen:

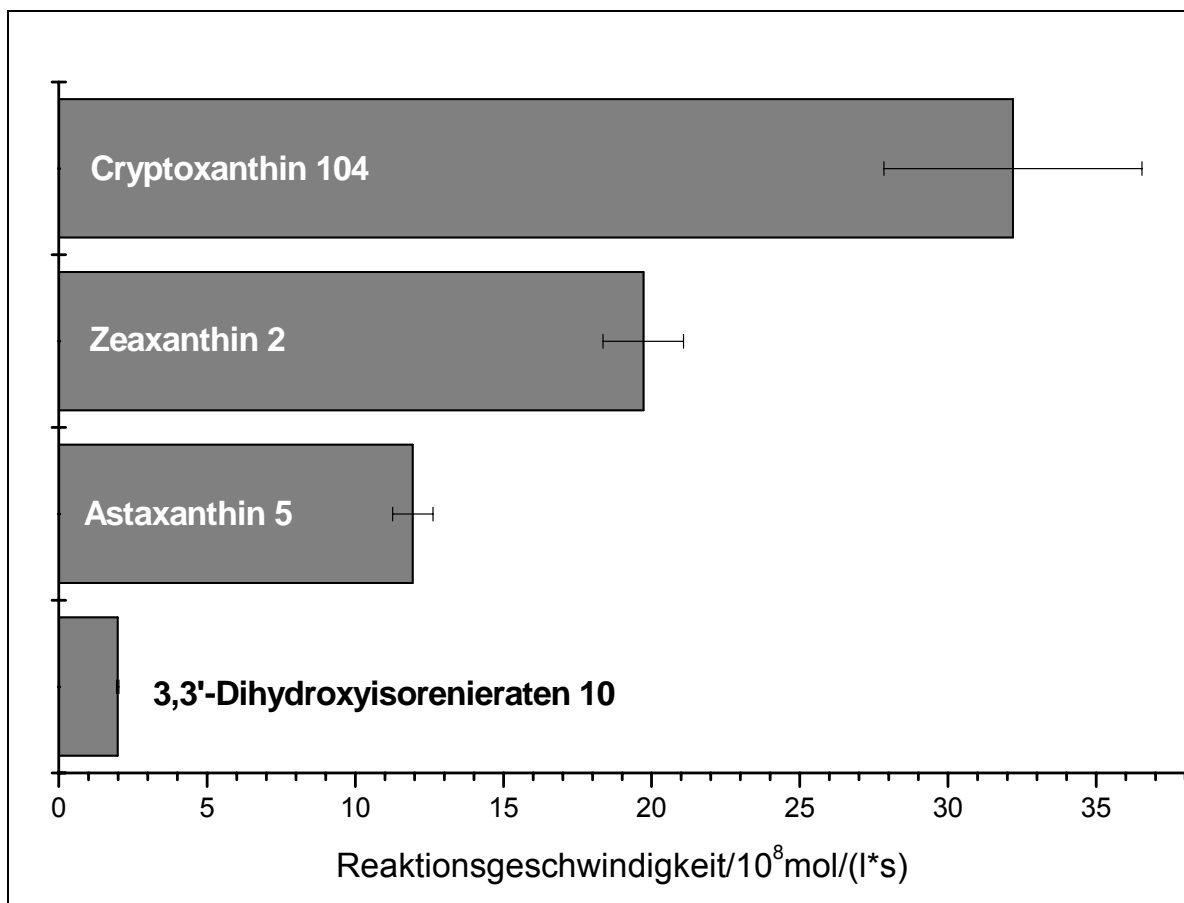
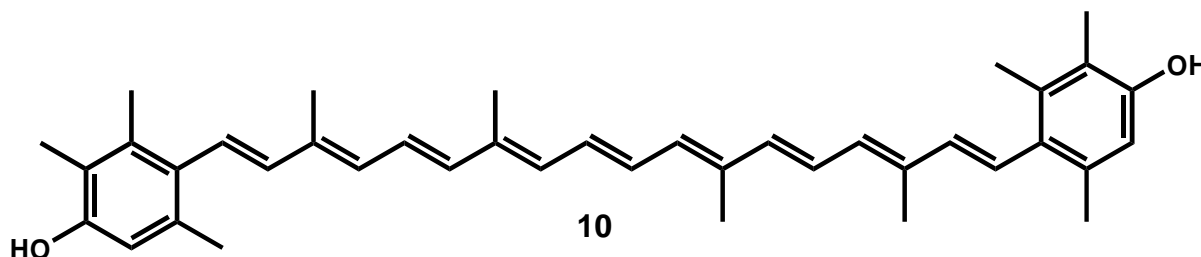


Abbildung 5-22: Reaktionsgeschwindigkeit bei 150 Torr und einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l

Cryptoxanthin **104** ist wie bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l das schlechteste Antioxidanz der abgebildeten Verbindungen. Zeaxanthin **2** ist besser, was durch die zwei Hydroxygruppen zu erwarten ist. Astaxanthin **5** besitzt sowohl eine Hydroxy- als auch eine Ketofunktion an seinen Cyclohexenringen und ist wiederum ein besseres Antioxidanz als Cryptoxanthin **104** und Zeaxanthin **2**. Dihydroxyisorenieraten **10** ist wieder das beste Antioxidanz der gemessenen Verbindungen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit war geplant, phenolische Carotinoide als Antioxidanzien darzustellen. Die vielstufige Synthese des 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** gelang dank erfolgreicher Optimierung der Schlüsselschritte und der verwendeten Schutzgruppen.



In dieser Arbeit wurden verschiedene Antioxidanzien miteinander verglichen. Dies geschah nach zwei Methoden: bei der ersten wurde die Bildung des oxidativen Produktes mit einer HPLC-Anlage erfasst, bei der zweiten wurde der zeitliche Verbrauch an Sauerstoff durch eine Druckmessung bestimmt. Es wurde ein neuer konzentrationsunabhängiger Deskriptor eingeführt, der beschreibt, wie lange die untersuchte Reaktion vom Antioxidanz vollständig unterdrückt wird. Man erhält ihn aus der Steigung des Konzentrations/Inhibitionszeit-Diagramms. Die HPLC-Messungen ergeben folgende Daten:

Tabelle 6-1: Zusammenfassung der Geradengleichungen im Konzentrations/Inhibitionszeit-Diagramm aus der HPLC-Messung

Verbindung	Steigung/ min*l/mol	σ /min*l/mol	y-Achsen- abschnitt/min	σ /min
Hydrochinon 101	$1.23 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^3$	15.2	1.2
Canthaxanthin 103	$1.24 \cdot 10^5$	$0.7 \cdot 10^3$	20.2	0.4
Cryptoxanthin 104	$1.30 \cdot 10^5$	$0.4 \cdot 10^3$	17.7	1.2
Zeaxanthin 2	$1.54 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^3$	19.9	2.7
Dimethoxyisorenieraten 72	$1.60 \cdot 10^5$	$8 \cdot 10^3$	23.1	8.9
Astaxanthin 5	$1.85 \cdot 10^5$	$0.5 \cdot 10^3$	12.7	0.4
Dihydroxyisorenieraten 10	$5.74 \cdot 10^5$	$50 \cdot 10^3$	15.3	1.4

Trägt man die Werte aus der Tabelle 6-1 in ein Diagramm auf, ergibt sich folgendes Bild für die antioxidativen Eigenschaften der gemessenen Verbindungen. Es ist zu beachten, dass hier größere Werte bessere antioxidative Eigenschaften bedeuten.

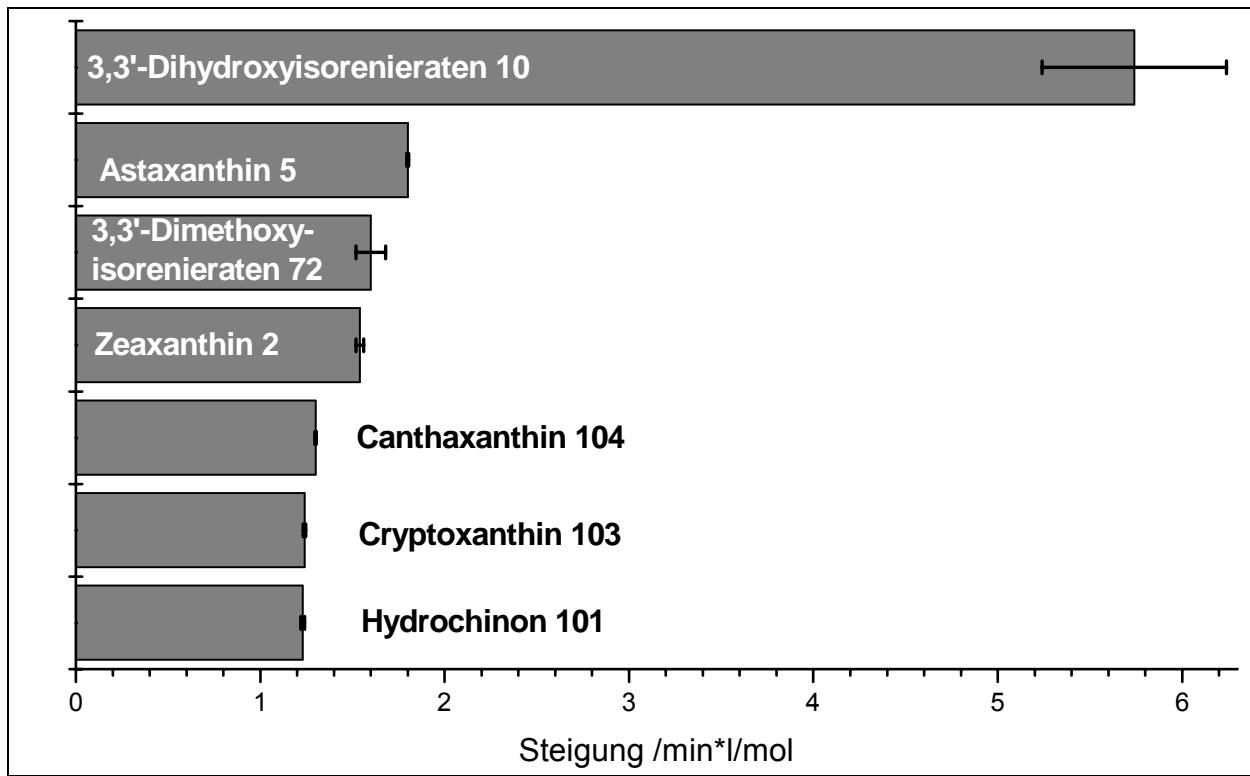
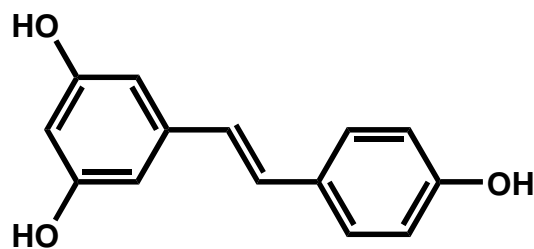


Abbildung 6-1: Steigung der Konzentration/Inhibitionszeit-Geraden als Maß für die Antioxidanzeigenschaften der Verbindungen



7

Resveratrol **7** weist insofern Besonderheiten auf, als es nur eine olefinische Doppelbindung besitzt und es aufgrund der Stellung der Hydroxygruppen keine chinoide Form bilden kann. Die unzureichende Löslichkeit in Chlorbenzol erlaubt nur Messungsvergleiche im Konzentrationsbereich von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l. Vergleicht man diese Daten nach der Auswertung von Hernández^[47]: ergibt sich für das Inhibitionsvermögen von Resveratrol **7** im Vergleich zu den anderen Carotinoiden:

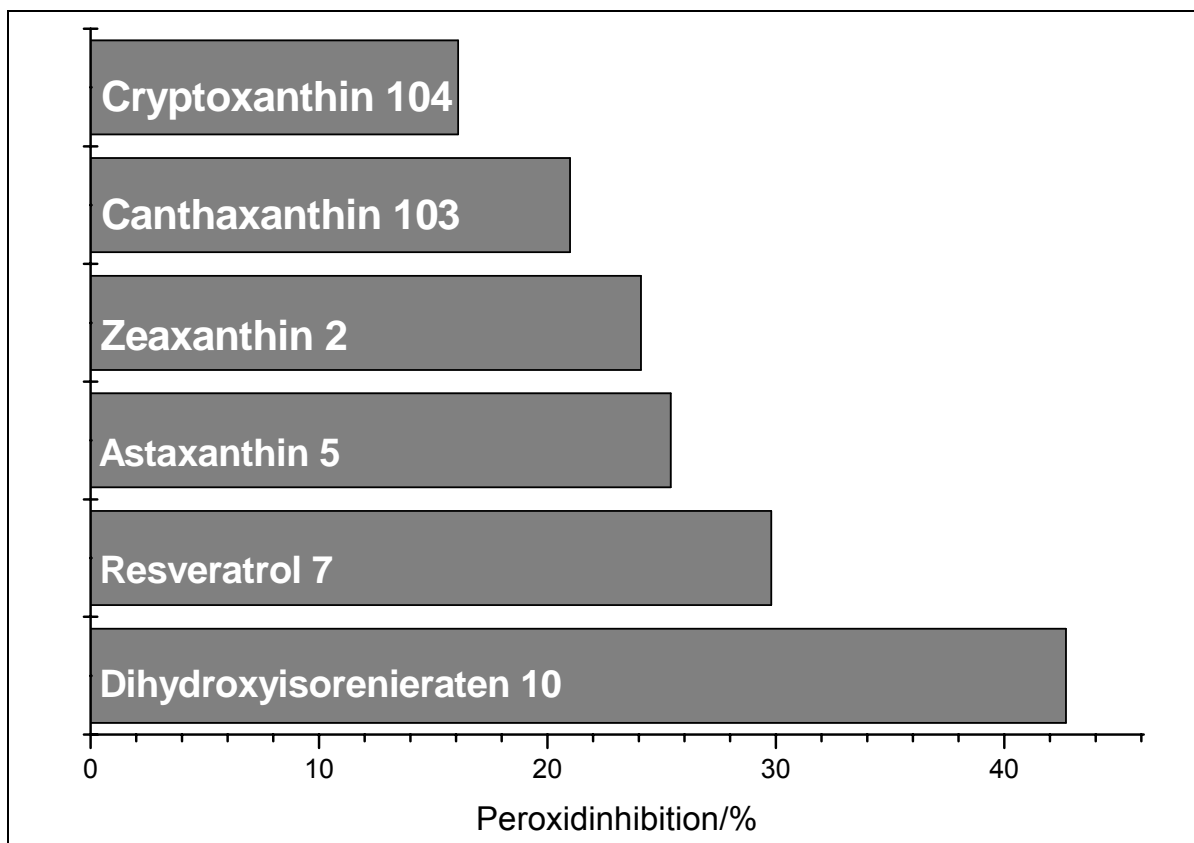


Abbildung 6-2: Peroxidinhibition von Zeaxanthin 2, Astaxanthin 5, Resveratrol 7 und Dihydroxyisorenieraten 10 bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l

Bei der zweiten Methode, der Sauerstoffdruckmessung, kann das Auswerteverfahren mit Inhibitionszeiten außer auf die Kurven von 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** ebenfalls angewendet werden. Aus den gemessenen Verbindungen ergibt sich:

Tabelle 6-2: Zusammenfassung der Geradengleichungen aus der Druckmessung

Verbindung	Steigung/ min* l/mol	Abweichung/ min* l/mol	Y-Achsen- abschnitt/min	Abweichung /min
Cryptoxanthin 103	$1.94 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^3$	20	2
Zeaxanthin 2	$2.23 \cdot 10^5$	$11 \cdot 10^3$	24	10
Astaxanthin 5	$3.05 \cdot 10^5$	$9 \cdot 10^3$	19.1	4

Wertet man die Messwerte der Verbindungen nach Frixel^[14] durch Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit bei $4 \cdot 10^{-4}$ mol/l aus, so erhält man aus der Auftragung der Geschwindigkeiten folgendes Diagramm für die antioxidativen Eigenschaften, wobei die Werte von Resveratrol **7** von Frixel stammen und es aufgrund der schlechten Löslichkeit mit Ethanol angelöst worden ist:

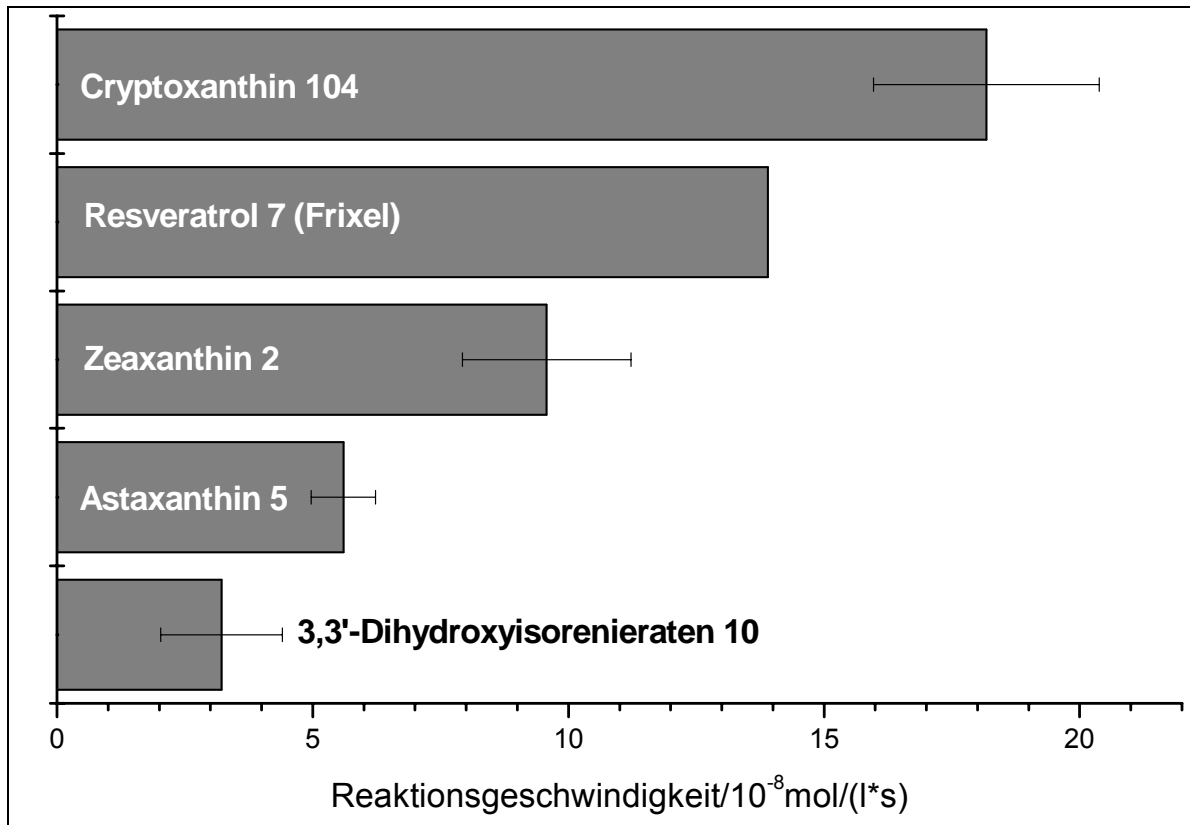


Abbildung 6-3: Reaktionsgeschwindigkeit bei 150 Torr Sauerstoff bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$

Wählt man das Auftragsverfahren nach Frixel^[14], muss beachtet werden, dass hierbei größere Werte schlechtere antioxidative Eigenschaften bedeuten.

Sowohl die erste Methode als auch die zweite Methode zeigen, dass das 3,3'-Dihydroxyisorenieraten **10** das beste Antioxidanz in der Reihe der hier untersuchten Verbindungen ist. Dies wird auf die Fähigkeit zur Bildung eines p-chinoiden Systems zurückgeführt. Ferner kann festgestellt werden, dass bei den gemessenen nicht aromatischen Xanthophyllen der Effekt der funktionellen Gruppen, wie Hydroxy- und Ketogruppen eine Rolle spielt. Astaxanthin **5** ist aufgrund beider Funktionen von diesen das beste Antioxidanz.

Damit gelang es, die Arbeitshypothese zu belegen, dass ein Synergismus entsteht aus der Verknüpfung von phenolischen Gruppen und einem Polyengerüst, wodurch die antioxidativen Fähigkeiten beider Strukturelemente sogar noch potenziert werden.

7 Experimententeil

7.1 Allgemeines

Folgende Geräte und Hilfsmittel wurden zur Reinigung, Reaktionskontrolle und/oder Charakterisierung der Produkte benutzt:

Tabelle 7-1

Brechungsindizes

Refraktometer

Carl-Zeiss 90213

Schmelzpunkte

Reichardt Thermovar, Büchi SMP-20

(Schmelzpunkte sind unkorrigiert)

^1H -NMR-Spektren

200 MHz, Bruker AM 200

300 MHz, Varian VXR 300

500 MHz, Bruker AM 500

^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren

81 MHz, Bruker AM 200

122 MHz, Varian VXR 300

^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren

75 MHz, Varian VXR 300

125 MHz, Bruker AM 500

FT-IR-Spektren

Bruker Vektor 22

UV/Vis-Spektroskopie

Perkin Elmer Lambda 19

Säulenchromatographie

Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck

Dünnschichtchromatographie

DC-Alufolien Kieselgel 60 mit UV-Indikator F₂₅₄, Fa. Merck

Massenspektroskopie

Varian MAT 311A, 70 eV, 100 μA , bis

300 °C Quelltemperatur

Folgenden Damen und Herren bin ich zu großem Dank für ihre Mithilfe bei der Anfertigung dieser Dissertation verpflichtet:

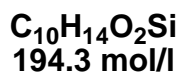
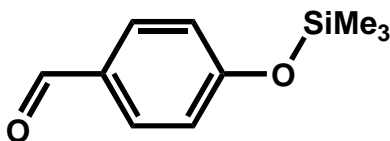
Herrn Dr. Hansgeorg Ernst (BASF) für die zur Verfügungstellung vieler Chemikalien und den gewinnbringenden Diskussionen zur Synthese von Dihydroxyisorenieraten **10**.

Herrn Behm für die Messung der ^{31}P - und ^1H -NMR-Spektren am 200 MHz Gerät, Frau Breuer für die Messungen der Standard ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektren, Frau I. Menzel für die Messung der FT-IR-Spektren und einiger UV-Spektren, den mit mir im Labor arbeitenden Doktoranden Herrn Dipl. Chem. H. Tüllmann und P. Taureg und den Vorgängern Frau Dr. B. Blödorn und Frau Dr. S. Frixel für die tolle Arbeitsatmosphäre und Unterstützung bei den durchzuführenden Arbeiten, den Nachbarlaboren mit Frau Dipl. Chem. D. Maydt, Frau Dipl. Chem. M. Flasch, Herrn Dipl. Chem. P. Doro, Herrn Dipl. Chem. P. Noack, Herrn Dipl. Chem. S. Herweg, Herrn Dr. M. Korgler und Herrn Dipl. Chem. D. Domaschke für die Unterstützung mit Lösungsmitteln und die hervorragende Arbeitsatmosphäre, Herrn Dr. T. Hoffmann, Frau Dr. S. Köhn und Stefan „Zwockel“ Lachenicht für die nette Atmosphäre im Anfängerpraktikum und der Unterstützung bei allen Arbeiten, Frau V. Foremny und Frau I. Reinartz für ihre freundliche Hilfe in organisatorischen Angelegenheiten und Privat Dozent Dr. K. Schaper, Dr. H. Dickopp, Dr. B. Meyer und Dr. S. Beutner für ihre Diskussionsbereitschaft und Unterstützung bei chemischen und EDV-bedingten Problemen, Herrn E. Schönstein für seine freundliche Versorgung mit Verbrauchsmaterial und für die Beschaffung der Gasflaschen und den angebotenen Kaffees, den ich immer ablehnen musste, bei meinen vielen Vertiefungsstudenten, die gar nicht alle aufgezählt werden können, für ihre Beiträge zu den Synthesen, bei Herrn Dipl. Chem. S. Kock für seine Diplomarbeit, die Diskussionen zur Synthese und der Messungen.

Abschließend möchte ich mich bei allen anderen, hier nicht ausdrücklich erwähnten Mitgliedern und Angestellten der OC I für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die gute Arbeitsatmosphäre bedanken.

Ferner danke ich meinen Eltern und meinen Großeltern für ihre Unterstützung vom ersten Semester bis jetzt, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und Frau Brigitte Bier für die Diskussionsbereitschaft, Unterstützung und liebevoller Pflege meiner Nerven.

7.1.1 Versuch 1: Darstellung von 4-Trimethylsilyloxybenzaldehyd



63

150 ml Diethylether, 10.0 g (0.099 mol) Triethylamin und 10.0 g (0.082 mol) Hydroxybenzaldehyd werden im 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler vorgelegt. Dazu tropft man 8.9 g (0.082 mol) Chlortrimethylsilan und rührt eine Stunde. Anschließend lässt man über Nacht stehen.

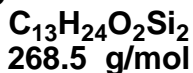
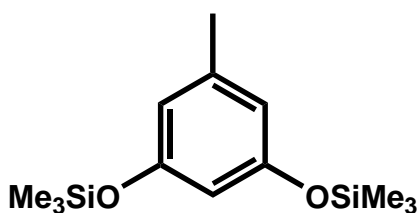
Man filtriert den Feststoff ab und wäscht mit Ether nach. Der Ether wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 14.4 g (0.074 mol, 90 % der Theorie) [Lit.^[24]: 96 %]

Siedepunkt: 71 °C, 0.012 mbar [Lit.^[49]: 66 °C, 0.015 mbar]

Brechungsindex: $n_{20}^D = 1.5198$ [Lit.^[50]: $n_{20}^D = 1.5198$]

7.1.2 Versuch 2: Darstellung von 3,5-Bis(trimethylsilyloxy)toluol



48

In einem Dreihalskolben mit Kühler und Tropftrichter werden 16.6 g (0.197 mol) Pyridin, 200 ml abs. Toluol und 10.0 g (80.6 mmol) wasserfreies 5-Methylresorcin vorgelegt. Hierzu werden 22.7 g (0.209 mol) Chlortrimethylsilan zugetropft. Danach wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 200 ml Natronlauge (1 M) hydrolysiert.

Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 16.3 g (61.7 mmol, 87 %)

[Lit.^[51]: 90 %]

Siedepunkt: 73 °C, 0.013 mbar

Brechungsindex: $n_d^{20} = 1.4730$

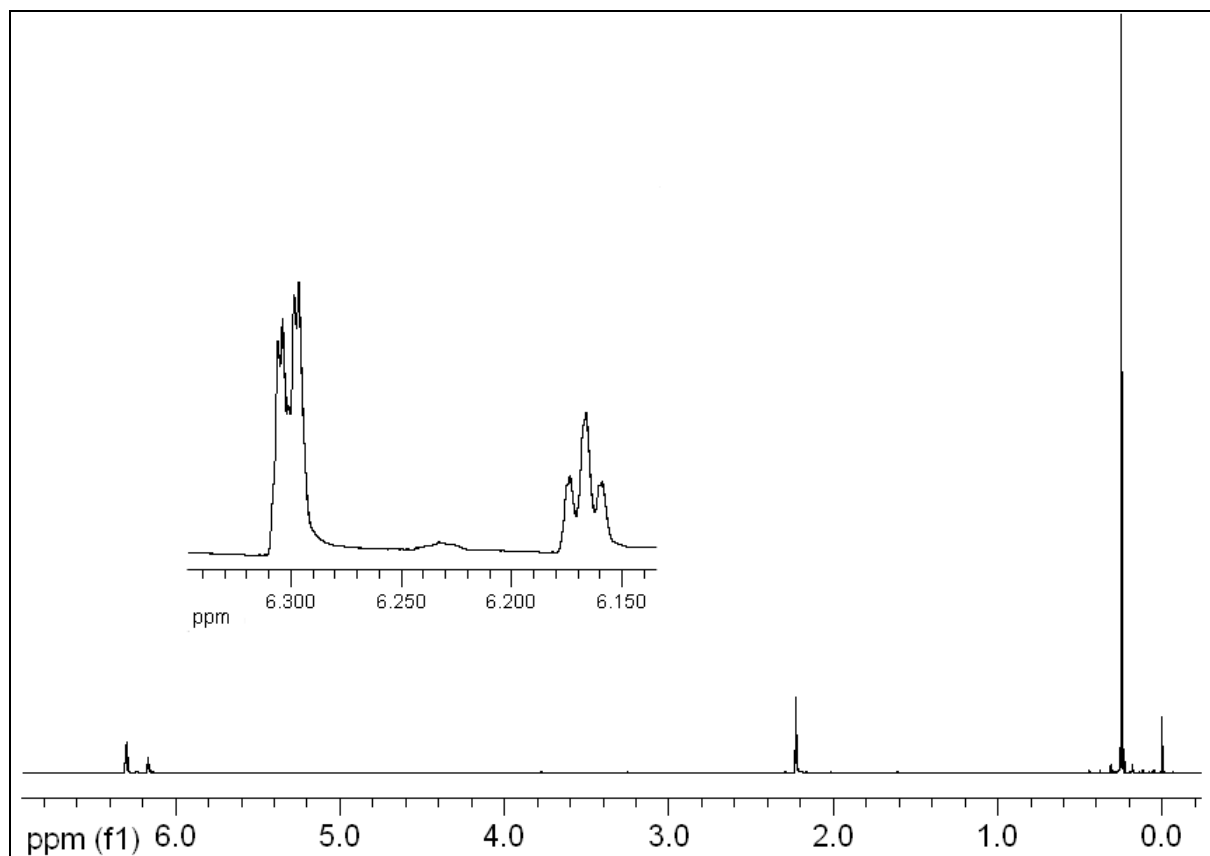
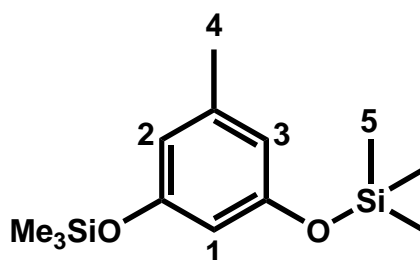


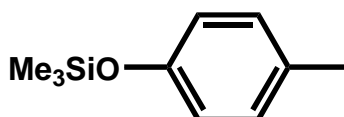
Abbildung 7-1: ¹H-NMR 300 MHz in CDCl₃ von 48



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 6.29 - 6.31$ (m, 2H, H2,3); 6.15-6.18 (m, 1H, H1); 2.22-2.24 (m, 3H, H4); 0.25 (s, 9H, H5) ppm

7.1.3 Versuch 3: Darstellung von (4-Methylphenoxy)trimethylsilan



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OSi}$
180.32 g/mol

52

Im Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Thermometer werden 7.9 g (99 mmol) Pyridin, 10.8 g (99.9 mmol) p-Cresol **51** und 100 ml abs. Diethylether vorgelegt. Unter Rühren werden 10.8 g (99.4 mmol) Chlortrimethylsilylchlorid gemischt mit 10 ml abs. Diethylether langsam zugetropft. Es wird über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird mit Wasser hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Es wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, der Diethylether am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

Siedepunkt: 40 °C, 0.013 mbar [Lit.^[52]: 86-87 °C, 23 mbar]

Ausbeute: 16.0 g (88.7 mmol, 89 %) [Lit.^[53]: keine Angabe]

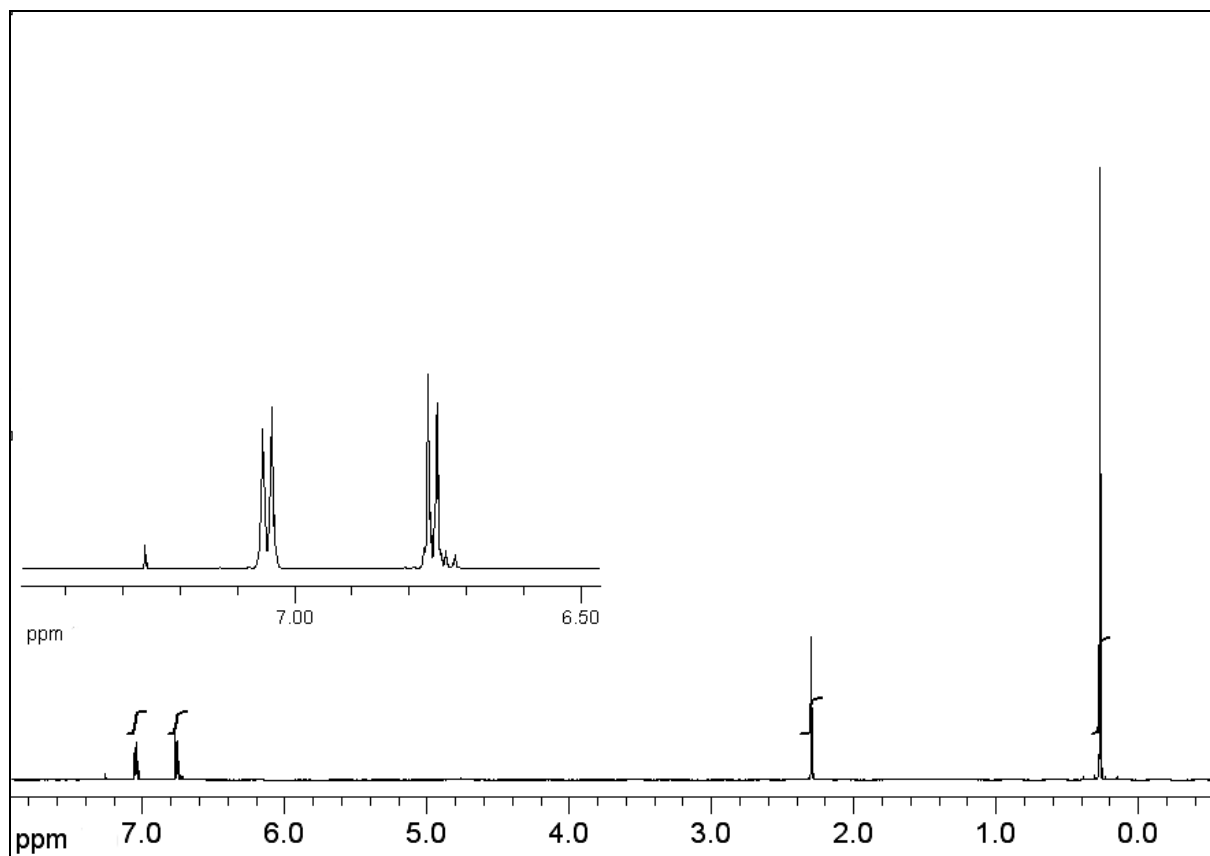
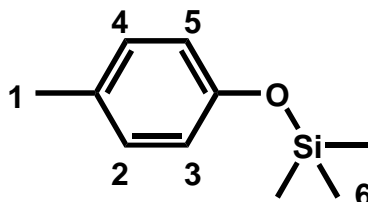


Abbildung 7-2: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 52

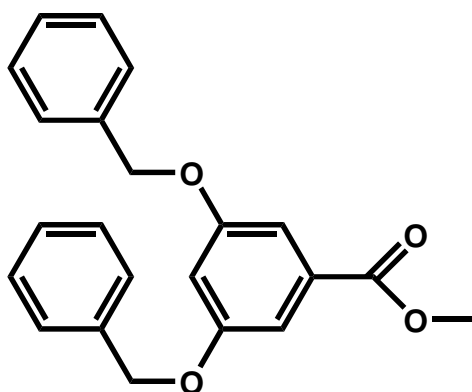


$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.05$ (M, 2H, H3, H5), 6.76 (M, 2H, H2, H4), 2.30 (s, 3H, H1),

0.27 (s, 9H, H4) ppm

7.1.4 Versuch 4: Darstellung von 3,5-Bis(benzyloxy)methylbenzoat



$C_{22}H_{20}O_4$
Mol. Wt.: 348.39

28

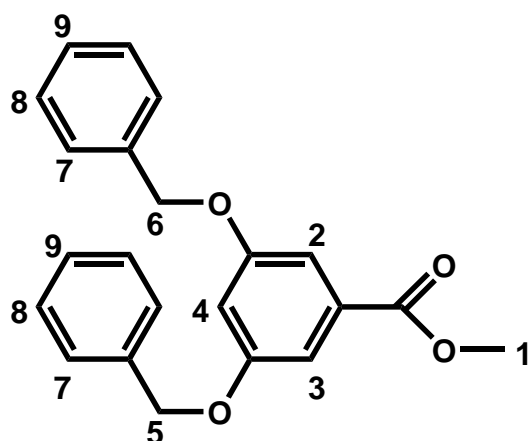
Unter Stickstoffatmosphäre wird 49.0 g (0.355 mol) Kaliumcarbonat in absolutem Aceton zusammen mit 13.6 g (0.0809 mol) Ester **26** vorgelegt. Nach einer Stunde unter Rückfluss wird das Benzylbromid innerhalb einer halben Stunde hinzuge tropft und noch 2 h zum Rückfluss erhitzt. Es wird mit 600 g Eiswasser hydrolysiert und dreimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der zurückbleibende Feststoff aus Ether/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 24.0 g (68.8 mmol, 85 %)

[Lit.^[27]: 96 %]

Schmelzpunkt: 66 °C

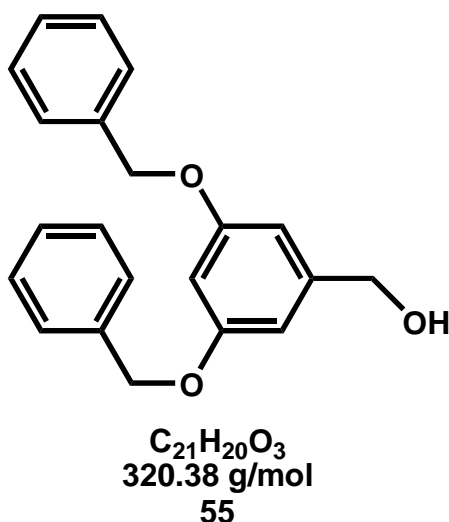
[Lit.^[29]: 67-68 °C]



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

δ = 7.40 (m, 10H, H7,8,9); 6.83 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H2,3); 6.76 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H4); 5.93 (s, 4H, H5,6); 3.81 (s, 3H, H1) ppm

7.1.5 Versuch 5: Darstellung von (3,5-Bisbenzyloxyphenyl)methanol



6.0 g (17 mmol) des Esters **28** werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und 1.4 g (37 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden vorsichtig hinzugegeben. Es wird 2 h zum Rückfluss erhitzt, mit 5 ml Methanol, 10 ml Wasser und 10 ml 10%iger Natronlauge hydrolysiert und über Celite gefiltert. Das Lösungsmittel wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt

Ausbeute: 5.3 g (17 mmol, 100 %)

[Lit.^[28]: 97 %]

Schmelzpunkt: 75 °C

[Lit.^[30]: 77 °C]

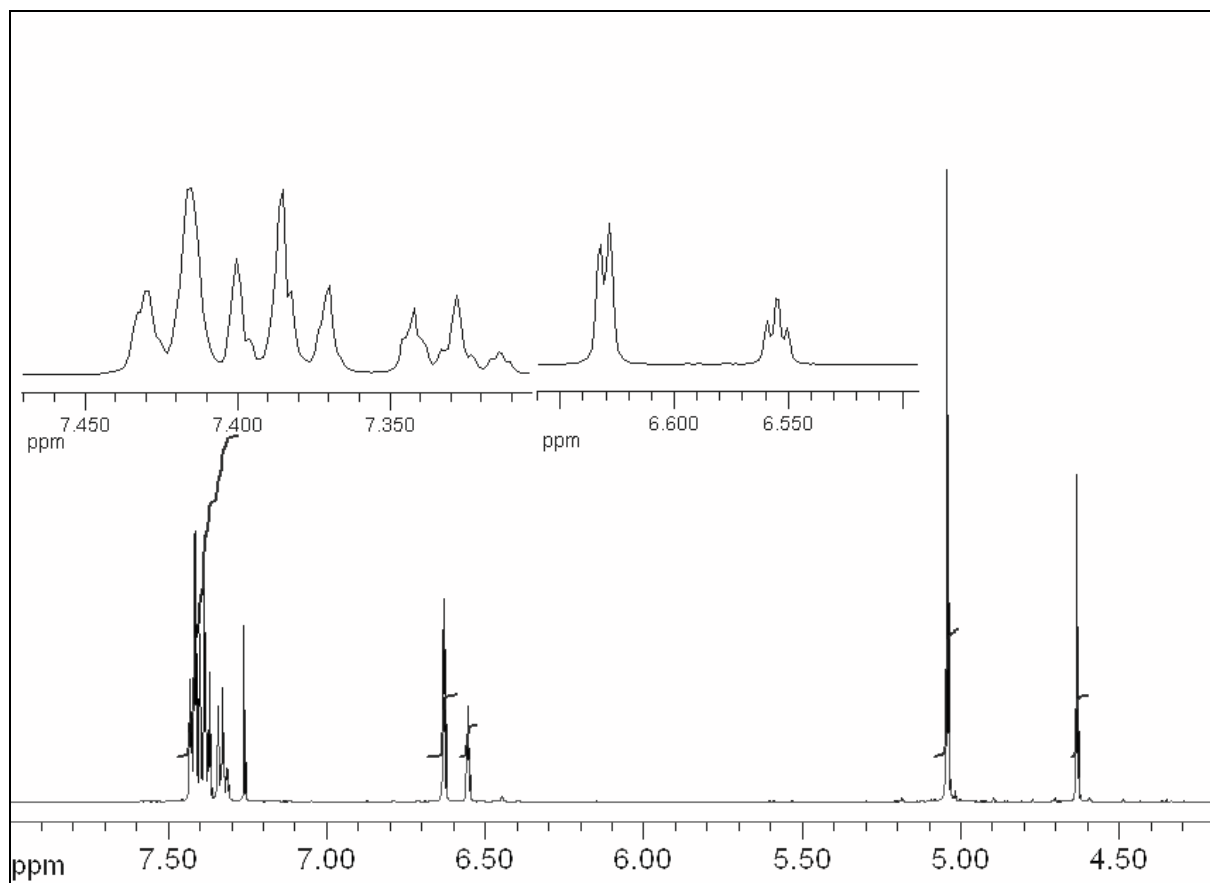
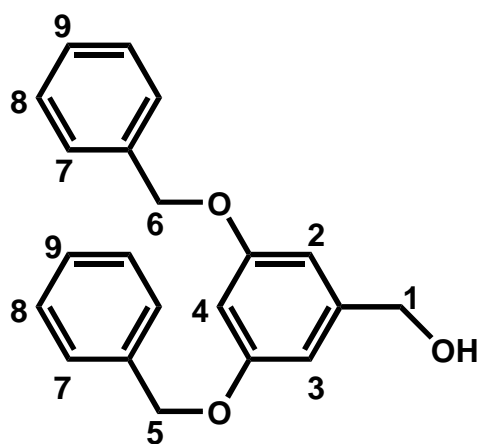


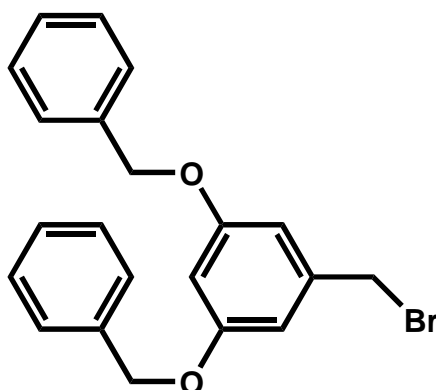
Abbildung 7-3: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 55



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.30\text{-}7.44$ (m, 10H, H7,8,9), 6.63 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H2,3), 6.55 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H4), 5.04 (s, 4H, H5,6), 4.63 (s, 2H, H1) ppm

7.1.6 Versuch 6: Darstellung von 1,3-Bis(benzyloxy)-5-(bromomethyl)-benzol



$C_{21}H_{19}BrO_2$
383.28 g/mol

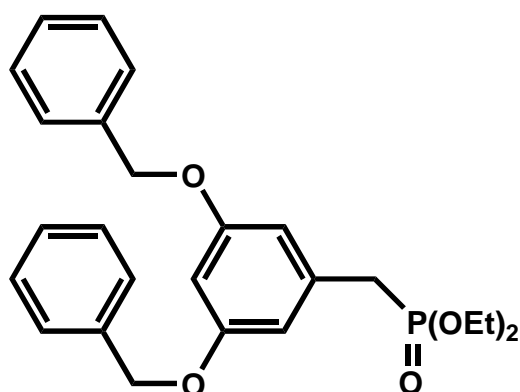
56

Bei 0 °C gibt man 8.6 g (32 mmol) Phosphortribromid und 10.2 g (31.8 mmol) 3,5-Bis-(benzyloxy)-benzylalkohol **55** in 135 ml abs. Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre zusammen und rührt für 2 h. Anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Es wird mit 600 ml Eiswasser hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Diethylether am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein Öl **56**, das sofort weiter verarbeitet wird.

Ausbeute: 9.8 g (26 mmol, 82 %)

[Lit.^[29]: 83 %]

7.1.7 Versuch 7: Darstellung von Diethyl-3,5-bis(benzyloxy)-benzylphosphonat



$C_{25}H_{29}O_5P$
440.47 g/mol

57

9.8 g (26 mmol) Bromid **56** und 5.1 g (31 mmol) Triethylphosphit werden bei 140 °C 8 h gerührt und dabei wird das entstehende Ethylbromid abdestilliert. Anschließend destilliert man Rückstand im Hochvakuum ab. Das Produkt **57** bleibt zurück.

Schmelzpunkt: 154 °C [Lit.^[29]: 156-158 °C]

Ausbeute: 10.1 g (23.9 mmol, 92 %) [Lit.^[29]: 95 %]

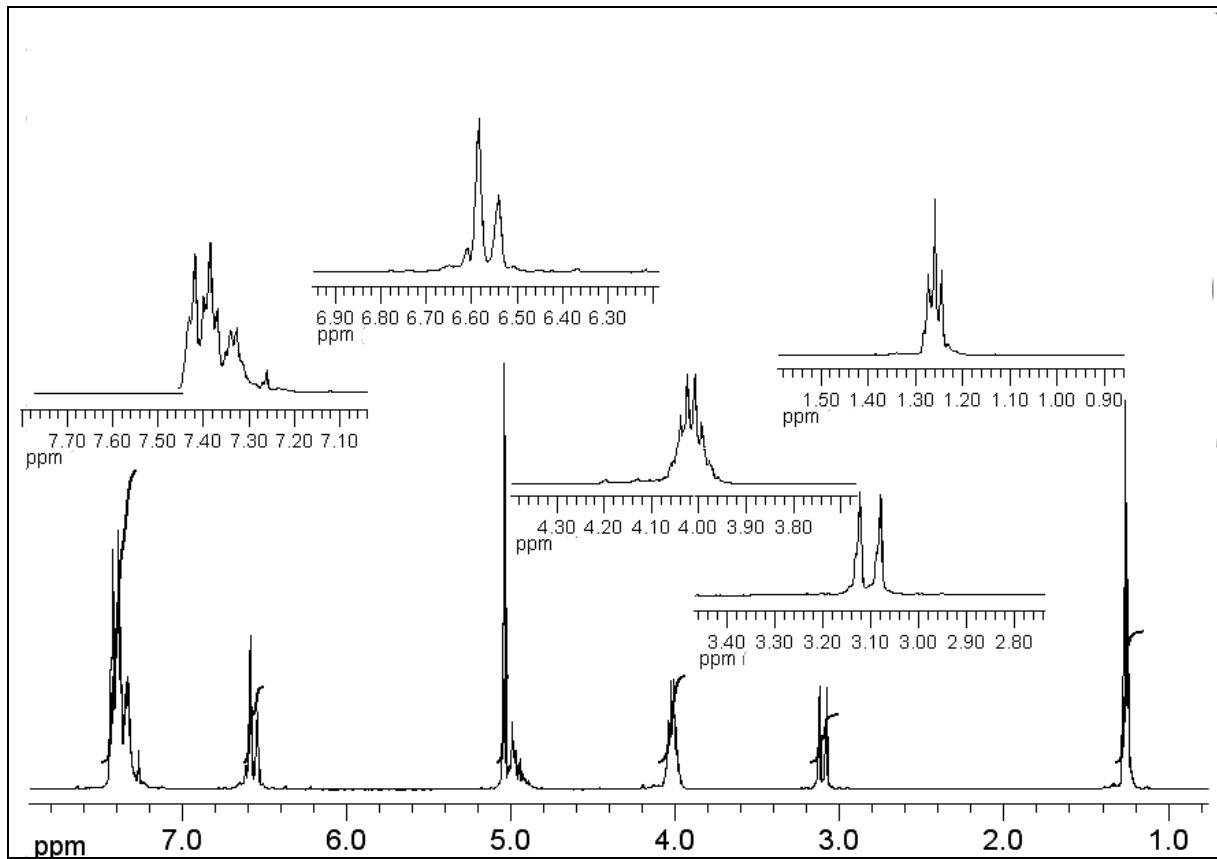
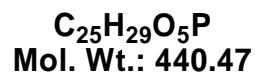
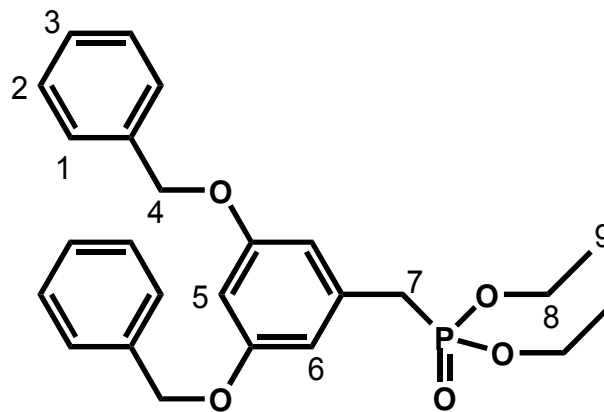


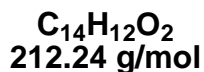
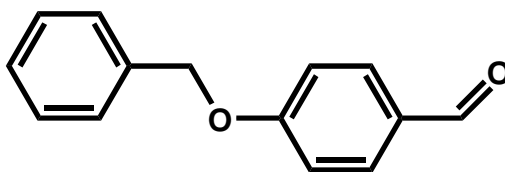
Abbildung 7-4: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 57



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.43 - 7.26$ (m, 10H, H1,2,3), 6.58 (s, 2H, H6), 6.54 (s, 1H, H5), 5.04 (s, 4H, H4), 4.01 (m, 4H, H8), 3.10 (d, 2H, $^2J_{\text{HP}} = 21.6$ Hz, H7), 1.26 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, H9) ppm

7.1.8 Versuch 8: Darstellung von 4-Benzyloxybenzaldehyd

**63**

26.8 g (0.219 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd **46** und 110 g (0.769 mol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton vorgelegt und 1.5 h gekocht. Anschließend tropft man 38.0 g (0.222 mol) Benzylbromid **27** hinzu. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluss fällt ein Feststoff aus. Der Feststoff wird aus Methanol umkristallisiert.

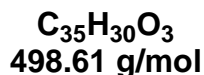
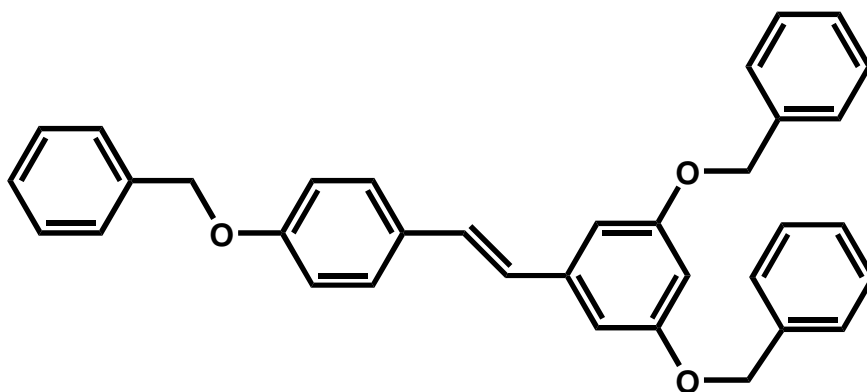
Schmelzpunkt: 76 °C

[Lit.^[54]: 76 °C (Ethanol)]

Ausbeute: 21.0 g (98.9 mmol, 45 %)

[Lit.^[30]: 78 %]

7.1.9 Versuch 9: Darstellung von 1,3-Bis-(benzyloxy)-5-(4-benzyloxy-styryl)benzol

**29**

3.0 g (75 mmol) 60%iges Natriumhydrid wird in 250 ml Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre vorgelegt. 18.0 g (40.9 mmol) Phosphonat **57** wird bei Raumtemperatur zugetropft. Nach einer Stunde gibt man 9.0 g (42 mmol) Aldehyd **58** hinzu und rührt über Nacht. Es wird mit 200 ml Wasser und 10 ml 2 N Salzsäure

hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden gesammelt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Ethylacetat wird am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird mit Methylenchlorid über Kieselgel chromatographiert. Das Produkt **29** läuft mit der Front.

Schmelzpunkt: 154 °C

[Lit.^[29]: 156-158 °C]

Ausbeute: 1.6 g (3.21 mmol, 7.8 %)

[Lit.^[29]: 76 %]

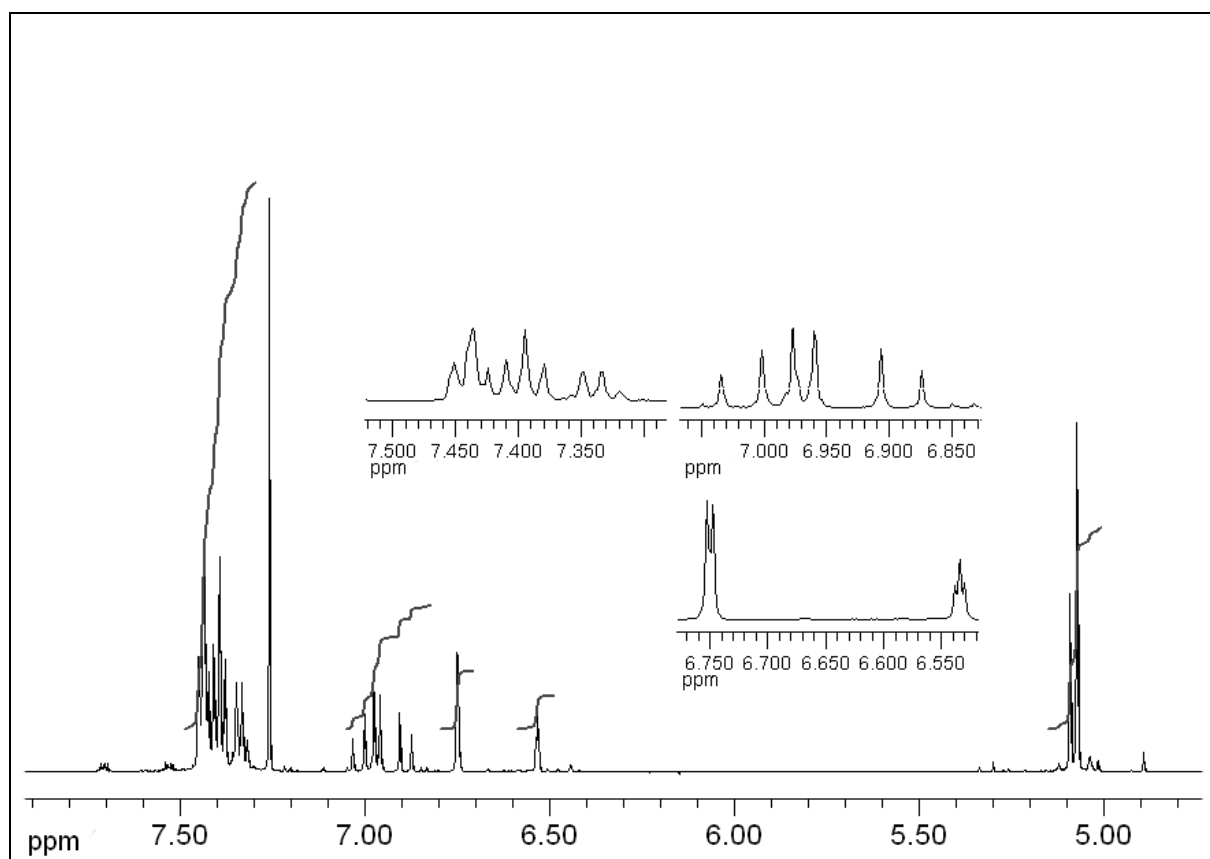
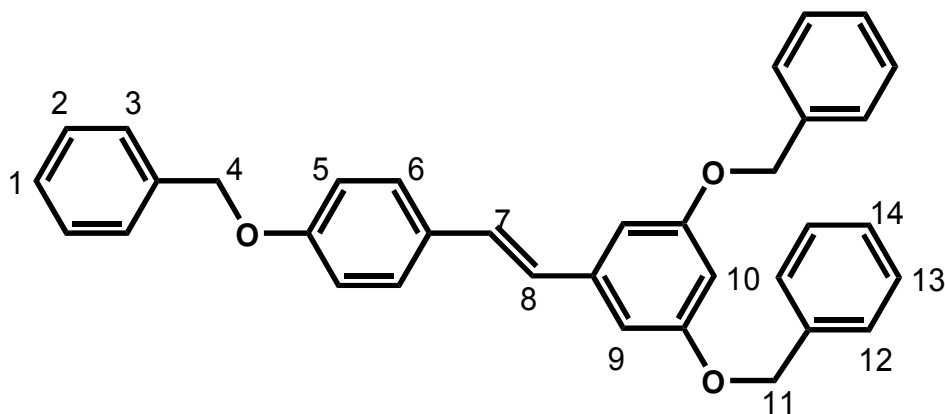


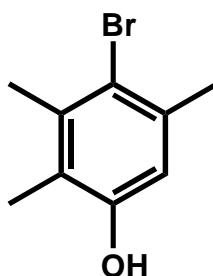
Abbildung 7-5: ¹H-NMR 500 MHz in CDCl₃ von **29**



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.46\text{-}7.31$ (m, 15H, H1,2,3,12,13,14), 7.02 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, H8), 6.89 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, H7), 6.75 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H9), 6.53 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H10), 5.09 (s, 2H, H4), 5.07 (s, 4H, H11) ppm

7.1.10 Versuch 10: Darstellung von 4-Brom-2,3,5-trimethylphenol

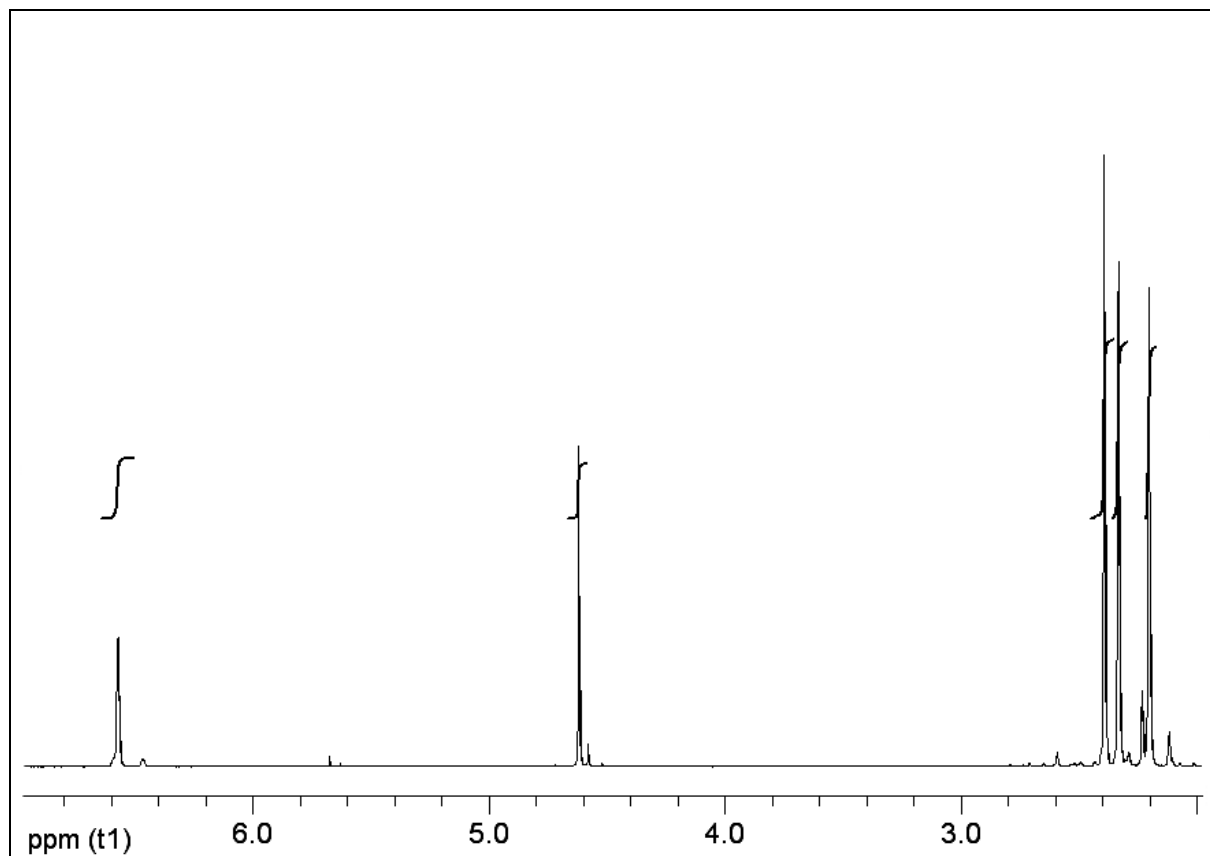
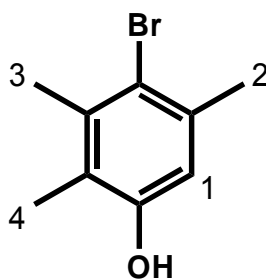


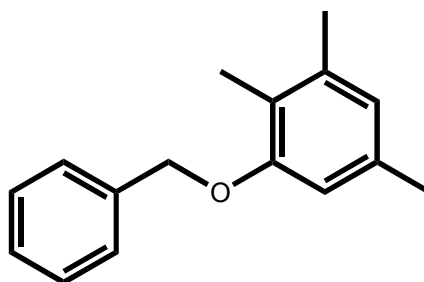
$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}$
215.09 g/mol
59

In einem 250 ml Dreihalskolben legt man 13.6 g (100 mmol) 2,3,5-Trimethylphenol **41** in 100 ml Eisessig vor. Man tropft 4.1 ml (78 mmol) Brom in 10 ml Eisessig zu und achtet darauf, dass die Temperatur zwischen 10 und 15 °C gehalten wird. Nach einer Stunde wird mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt. Dabei fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Die Substanz wird gereinigt, indem man sie in Ether löst und mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Anschließend wird der Ether mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 7.8 g (36 mmol, 36 %)

Schmelzpunkt: 110 °C

[Lit.^[55]: 110-111 °C]Abbildung 7-6: ¹H-NMR 200 MHz in CDCl₃ von 59¹H-NMR 200 MHz in CDCl₃: $\delta = 6.57$ (s, 1H, H1), 4.62 (s, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, H2), 2.33 (s, 3H, H3), 2.20 (s, 3H, H4) ppm

7.1.11 Versuch 11: 1-Benzyl-2,3,5-trimethylphenol

C₁₆H₁₈O
226.31 g/mol

62

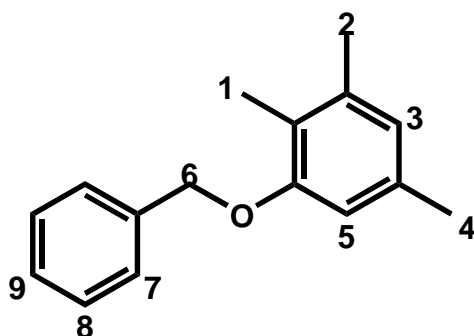
20.0 g (147 mmol) 2,3,5-Trimethylphenol werden in 50 ml Ethylenglykoldimethylether gelöst. Unter Rühren werden 8.47 g (147 mmol) festes Kaliumhydroxid zugegeben. Nach kurzer Zeit ist die Lösung gelb-rötlich. Nun werden 17.8 ml (0.15 mol) Benzylbromid zugetropft, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Die Suspension wird noch 6 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Flüssigkeit wird mit 5%iger Natronlauge und Diethylether extrahiert. Danach wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zu der verbleibenden Flüssigkeit gibt man die gleiche Menge Ethanol, wobei aus der Lösung unter Kühlung über Nacht weiße Plättchen ausfallen.

Ausbeute: 17.5 g (77.4 mmol); 53 %

Schmelzpunkt: 37 - 38 °C [Lit.^[56]: 34.5 - 37.5 °C]

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

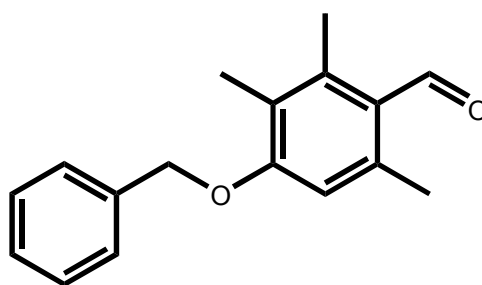
$\tilde{\nu}$ = 2915, 2871 (C-H-Valenz), 1580 (C=C-Valenz), 1454 (C-H-Deformation), 1108 (C-O-Valenz), 824 (Tetrasub. Aromat) cm⁻¹



$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.6-7.4$ (m, 5H, H7,8,9), 6.73 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, 2H, H3,5), 5.13 (s, 2H, H6), 2.39 (s, 3H, H2), 2.35 (s, 3H, H2), 2.28 (s, 3H, H1) ppm

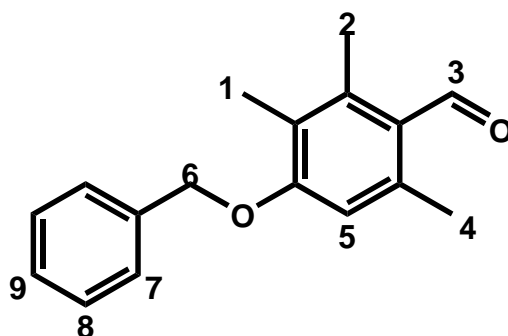
7.1.12 Versuch 12: 4-Benzyloxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyd



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$
254.32 g/mol
63

Unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluss werden 9.0 ml (98 mmol) POCl_3 und 7.6 ml Dimethylformamid vorgelegt. Danach werden 17.2 g (76.1 mmol) 3-Benzyloxy-1,2,5-trimethylbenzen in 200 ml DMF zugetropft. Die rote Lösung wird 24 h bei 90°C gerührt (besser: länger Rühren, höhere T). Unter Rühren mit dem Glasstab wird die noch heiße Lösung auf 300 ml Eiswasser geschüttet und die Suspension mit Natriumhydroxidplättchen auf pH 6 gebracht. Nun wird mit 150 ml Ethylacetat 1 h gerührt. Die Ethylacetatphase wird mit Wasser gewaschen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung entsäuert und noch einmal mit Wasser extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Flüssigkeit ließ sich nicht kristallisieren.

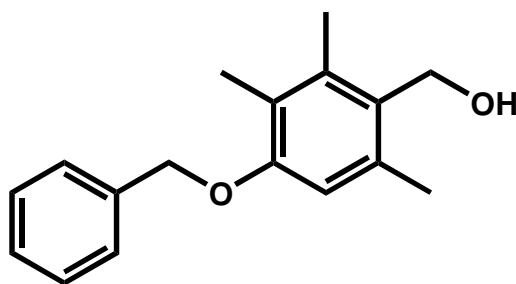
Rohausbeute: 16.5 g (64.9 mmol);



$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz, CDCl_3 :

$\delta = 10.55$ (s, 1H, H3), 7.54 – 7.40 (m, 5H, H7,8,9), 6.66 (s, 1H, H5), 5.13 (s, 2H, H6), 2.61 (s, 3H, H4), 2.56 (s, 3H, H2), 2.25 (s, 3H, H1) ppm

7.1.13 Versuch 13: 4-Benzyloxy-2,3,6-trimethylbenzylalkohol



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$
256.34 g/mol

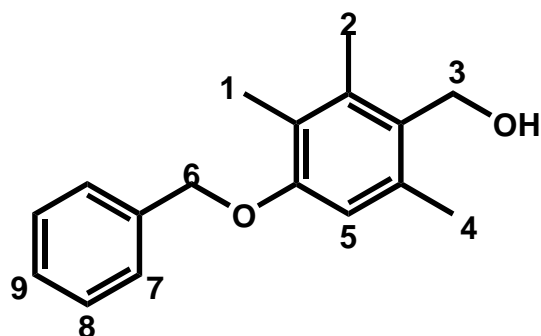
64

8.0 g (31 mmol) 4-Benzyloxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyd werden in 25 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.7 g (44 mmol) Natriumborhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur werden langsam 44 ml Wasser zugegeben. Es wird noch ca. 48 h bei RT gerührt bis die Gasentwicklung beendet ist. Es wird über Celite abfiltriert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wird in wenig Ethylacetat gelöst und mit Petrolether 60/80 ein weißer Feststoff ausgefällt.

Ausbeute: 4.0 g (16 mmol); 50 %

Schmelzpunkt: 76 °C

R_f : 0.38 (Essigsäureethylester/ Hexan 1:2)



$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz, CDCl_3 :

$\delta = 7.50 - 7.35$ (m, 5H, H7,8,9), 6.68 (s, 1H, H5), 5.09 (s, 2H, H6), 4.74 (s, 2H, H3), 2.43 (s, 3H, H4), 2.38 (s, 3H, H2), 2.26 (s, 3H, H1) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 12.03, 15.59, 19.90, 59.32, 70.02, 111.54, 123.54, 127.06, 127.65, 128.43, 129.23, 135.17, 137.48, 137.68, 156.09

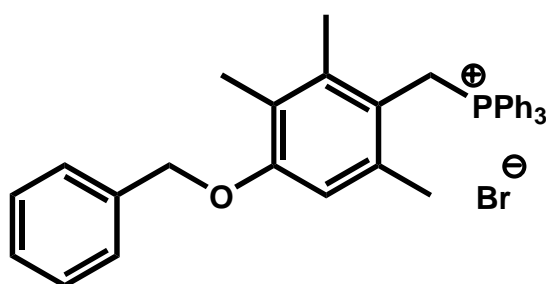
IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\tilde{\nu} = 3423$ (O-H-Valenz), 3020 (Aryl-H-Valenz), 2966, 2916 (C-H-Valenz), 1595 (C=C-Valenz), 1454 (C-H-Deformation), 1317 (O-H-Deformation), 1117 (C-O-Valenz) cm^{-1}

Massenspektrum (Low-Res / T: 120 °C / Peaks > 4 %):

m/z [%]: 257 (4.8) [$\text{M}^+ + 1$], 256 (24.6) [M^+], 148 (4.1), 92.1 (8.1), 91 (100)

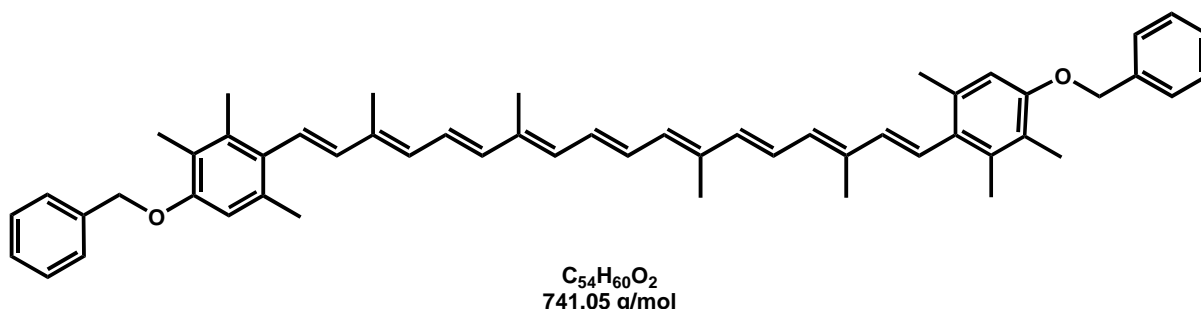
7.1.14 Versuch 14: (4-Benzyloxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-triphenylphosphoniumbromid



$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{BrOP}$
581.52 g/mol

65

7.1.15 Versuch 15: 1,18-Bis[(4-benzyloxy)-2,3,6-trimethylphenyl]-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaen



66

Zu einer Suspension von 0.87 g (1.49 mmol) 4-Benzyloxy-2,3,6-trimethylbenzyl-Triphenylphosphoniumhydrobromid in 25 ml abs. Diethylether werden bei 0 °C unter Argonatmosphäre 4.0 ml (6.4 mmol) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) innerhalb von 90 min zugegeben. Dabei wird die weiße Suspension tiefrot. Nach der Zugabe von 5 ml Dichlormethan, um Reste der Base zu zerstören, wird im Argongegenstrom 0.15 g (0.51 mmol) Crocetindialdehyd mit 25 ml abs. Dichlormethan zugegeben. Danach wird 4 h unter Rückfluss gekocht. Es wird auf 0 °C abgekühlt und mit 50 ml Methanol aufgefüllt. Bei -10 °C wird über Nacht auskristallisiert und anschließend abfiltriert. Das rote Pulver wird aus Chloroform/ Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.15 g (0.14 mmol) gelb-orange Nadeln; 14 %

Schmelzpunkt: 177 - 178 °C

R_f: 0.98 (Toluol/ Essigsäureethylester 9:1),
0.63 (Toluol/ Hexan 7:3)

¹H-NMR: siehe Hauptteil Abbildung 3-4

Massenspektrum (Low-Res / T: 320 °C / Peaks > 1.8 %):

m/z [%]: 742 (3.8) [M⁺+1], 741 (6.0) [M⁺], 650 (2.4), 649 (4.2) [M-92], 635 (2.4) [M-106], 583 (1.9) [M-158], 382.3 (3.5), 342.3 (2.6), 305.2 (2.7), 279.2 (4.9), 265.1 (2.4), 251.1 (5.1), 239.2 (11.5), 226.2 (1.9), 221.1 (1.9), 158.1 (2.5), 156.1 (4.1), 149.1 (10.6), 145.2 (5.6), 106.1 (12.6), 105.1 (10.3), 92.1 (28.6), 91.1 (100),

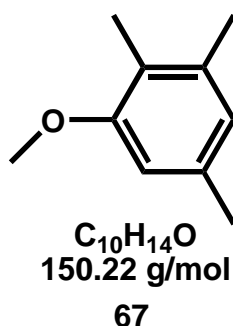
IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3451 (O-H-Valenz), 3043 (C-H-Aromat), 2915 (CH₃-Valenz), 2871 (CH₂-Valenz), 1569 (C=C-Valenz), 1472 (C-H-Deformation), 1239 (C-O-Valenz) cm⁻¹

UV/Vis-Spektrum (0.16 mg/10 ml Chloroform):

λ_{\max} (ϵ): 466.8 nm (121700 l mol⁻¹ cm⁻¹), kein cis-Peak
456 nm (Aceton)

7.1.16 Versuch 16: Darstellung von Methoxy-2,3,5-trimethylbenzol



16.0 g (0.440 mol) 60%iges Natriumhydrid werden in 300 ml abs. DMSO vorgelegt. Dann tropft man 30.0 g (0.220 mol) 2,3,5-Trimethylphenol **41** zu. Hierbei ist eventuell Kühlung erforderlich. Anschließend tropft man 31.2 g (0.220 mol) Methyljodid so zu, dass die Temperatur 25 °C nicht überschreitet. Es wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 300 ml Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wird fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 31.0 g (0.207 mol, 95 %) [Lit.^[57]: 90 %]

Siedepunkt: 87 °C, 10 mbar [Lit.^[58]: 92-93 °C, 13 mbar]

Brechungsindex: $n_d^{20} = 1.5150 - 1.5180$

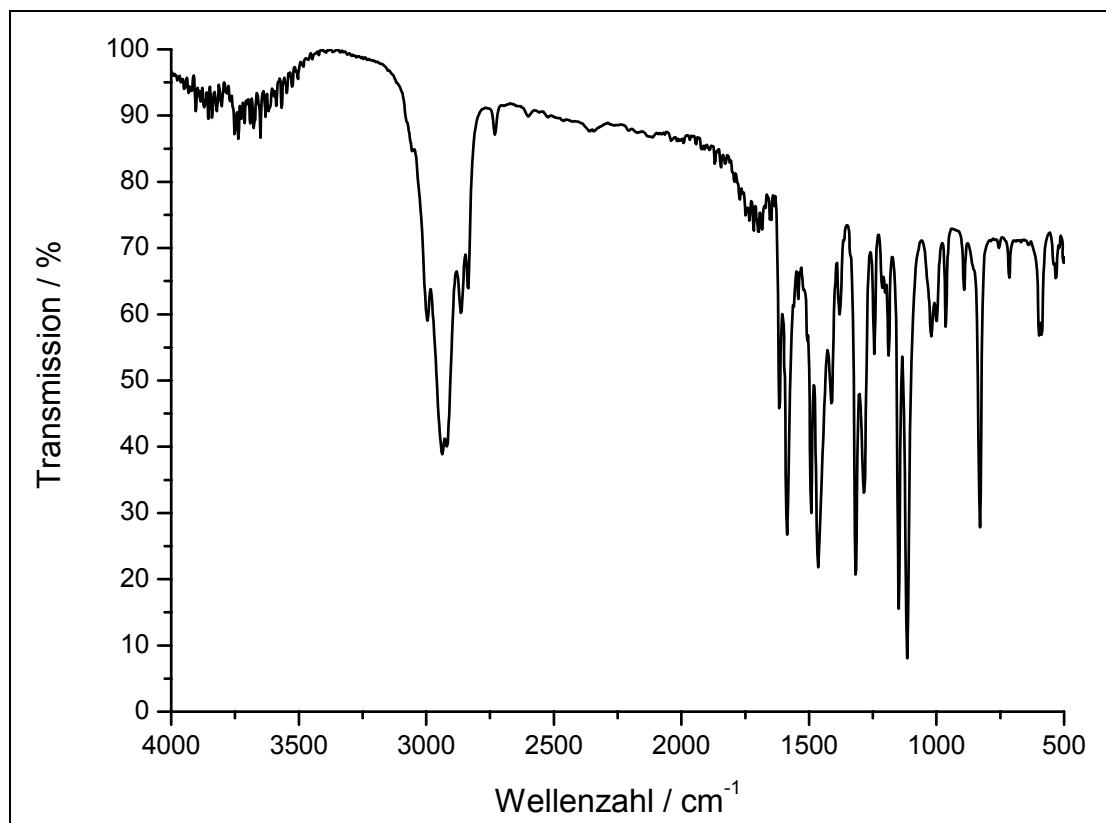


Abbildung 7-7: IR-Spektrum von 67 (Film)

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 2995 (-CH₃-Valenz), 2937 (=C-H-Valenz), 1587 (C=C-Valenz), 1490 (Ringschwingung), 1148 (C-O-C-Valenz), 1115 (C-O-C-Valenz)

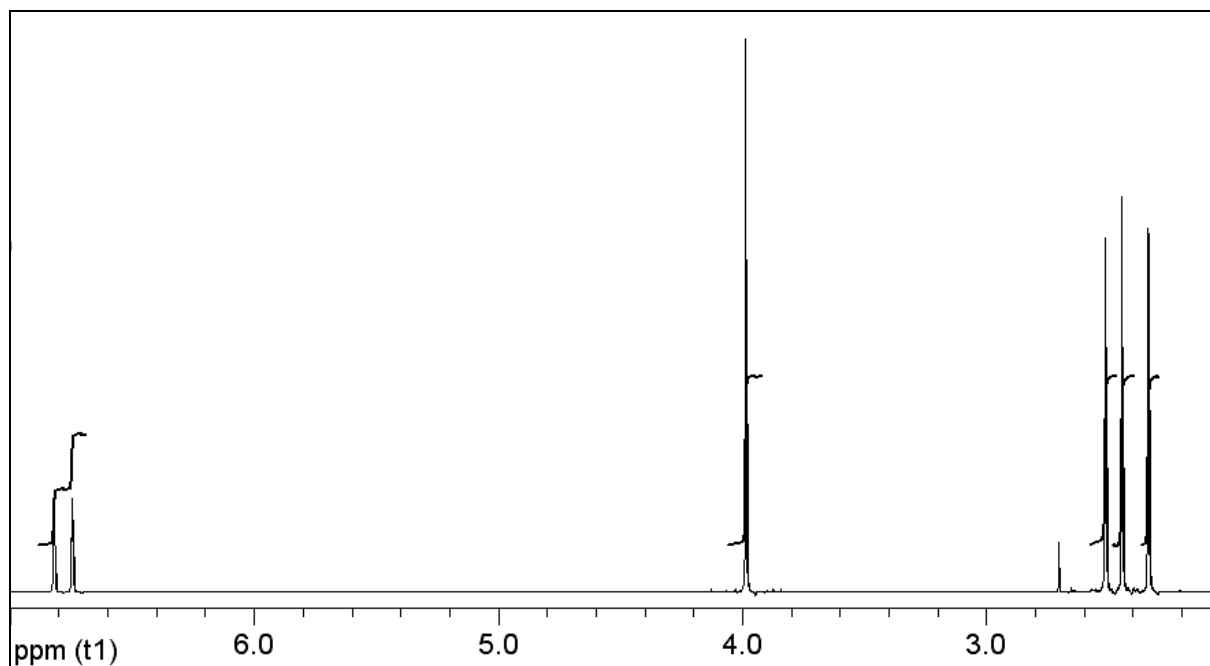
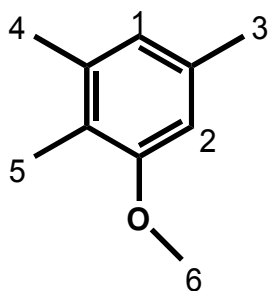


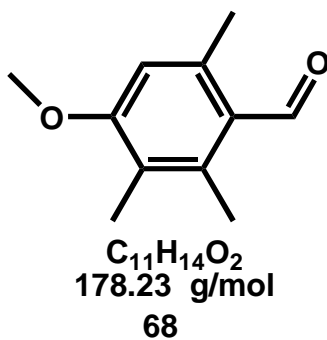
Abbildung 7-8: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 67



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 6.82$ (s, 1H, H_2), 6.75 (s, 1H, H_1), 3.99 (s, 3H, H_6), 2.51 (S, 3H, H_4), 2.45 (s, 3H, H_3), 2.34 (S, 3H, H_5) ppm

7.1.17 Versuch 17: Darstellung von 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyd



Zu 27 ml (0.37 mol) abs. Dimethylformamid (DMF) werden 33 ml (0.22 mol) Phosphorylchlorid zugetropft und dabei wird die Temperatur mit einem Wasserbad auf 15 °C gehalten. Anschließend wird 15 min gerührt. 41.0 g (0.340 mol) 2,3,5-Trimethylmethoxyphenol **67** werden zugetropft und die Temperatur ebenfalls auf 15 °C gehalten. Anschließend erhitzt man für 16 h auf 95 °C.

Die Reaktionslösung wird unter starkem Rühren zum Hydrolysieren auf Eiswasser gegossen. Anschließend bringt man die Lösung mit Natriumhydroxid auf pH 5 und rührt 2 h mit Ethylacetat. Die organische Phase wird abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Ethylacetat wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 41.8 g (0.235 mol, 69 %)

[Lit.^[37]: 70 %]

Schmelzpunkt: 62 °C, Hexan

[Lit.^[59]: 63-65 °C]

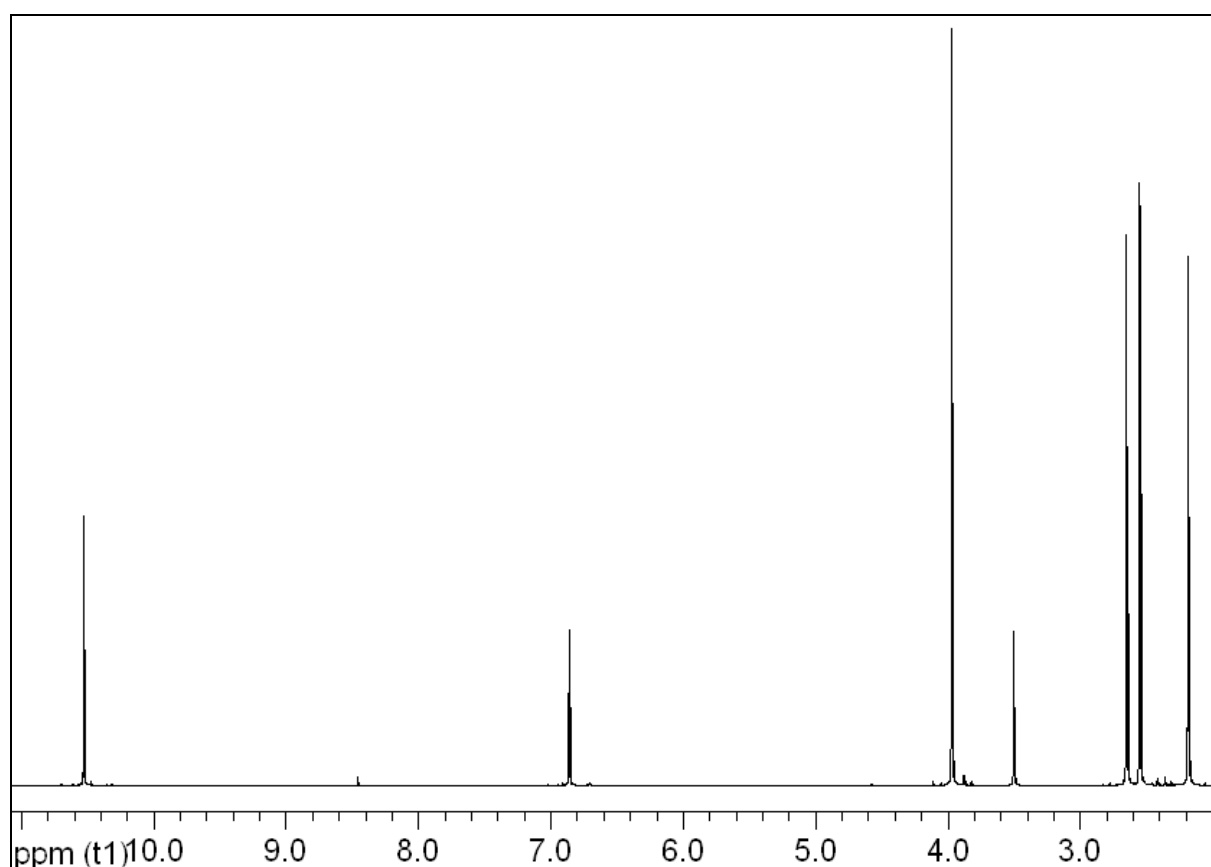
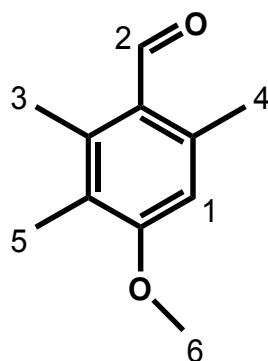


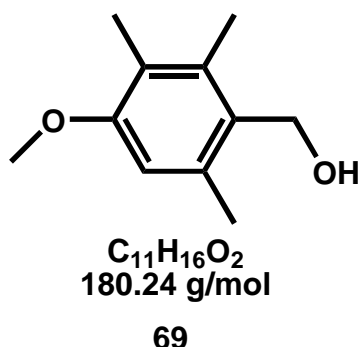
Abbildung 7-9: ¹H-NMR 500 MHz in CDCl₃ von **68**



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 10.53$ (s, 1H, H2), 6.86 (s, 1H, H1), 3.97 (s, 3H, H6), 2.65 (s, 3H, H4), 2.55 (s, 3H, H3), 2.18 (s, 3H, H5) ppm

7.1.18 Versuch 18: Darstellung von 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenylmethanol



1.5 g (40 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wird in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur 4.0 g (22 mmol) Aldehyd **68** gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran zu, erhitzt 1.5 h und gibt noch mal 0.50 g (13.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid hinzu. Es wird 1 h zum Rückfluss erhitzt. Zum Hydrolysieren tropft man Wasser hinzu, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Der entstandene Lithiumaluminiumhydroxid-Niederschlag wird mit möglichst wenig 10%iger Schwefelsäure gelöst. Dann wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und anschließend wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein weißes Pulver **69** zurück.

Schmelzpunkt: 108 °C

[Lit.^[60]: 108-110 °C]

Ausbeute: 3.8 g (21 mmol, 95 %)

[Lit.^[37]: 93 %]

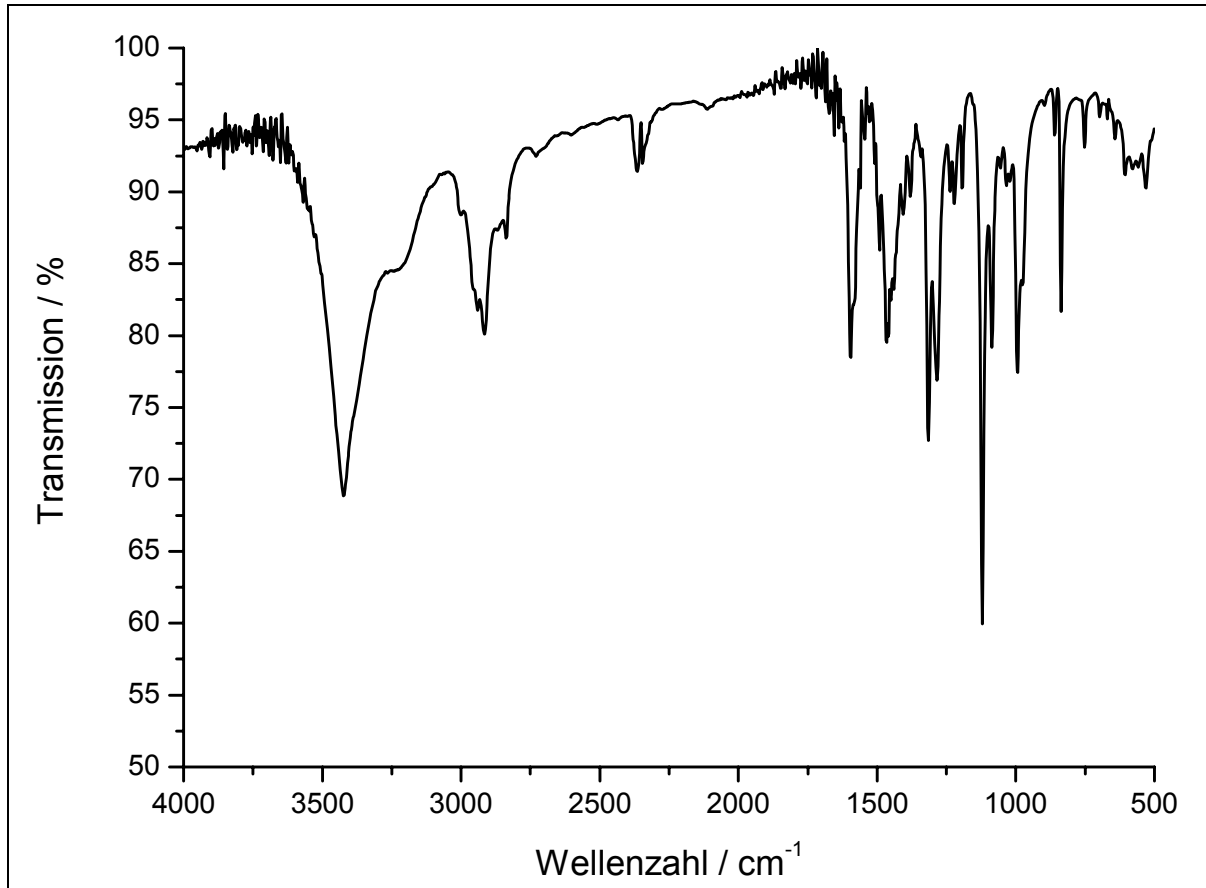


Abbildung 7-10: IR-Spektrum von 69 (KBr-Pressling)

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\tilde{\nu}$ = 3424 (O-H-Valenz), 2916 (CH₃-Valenz), 2837 (CH-Valenz), 1466 (Ringschwingung), 1121 (C-O-C-Valenz), 1086 (C-O-C-Valenz) cm⁻¹

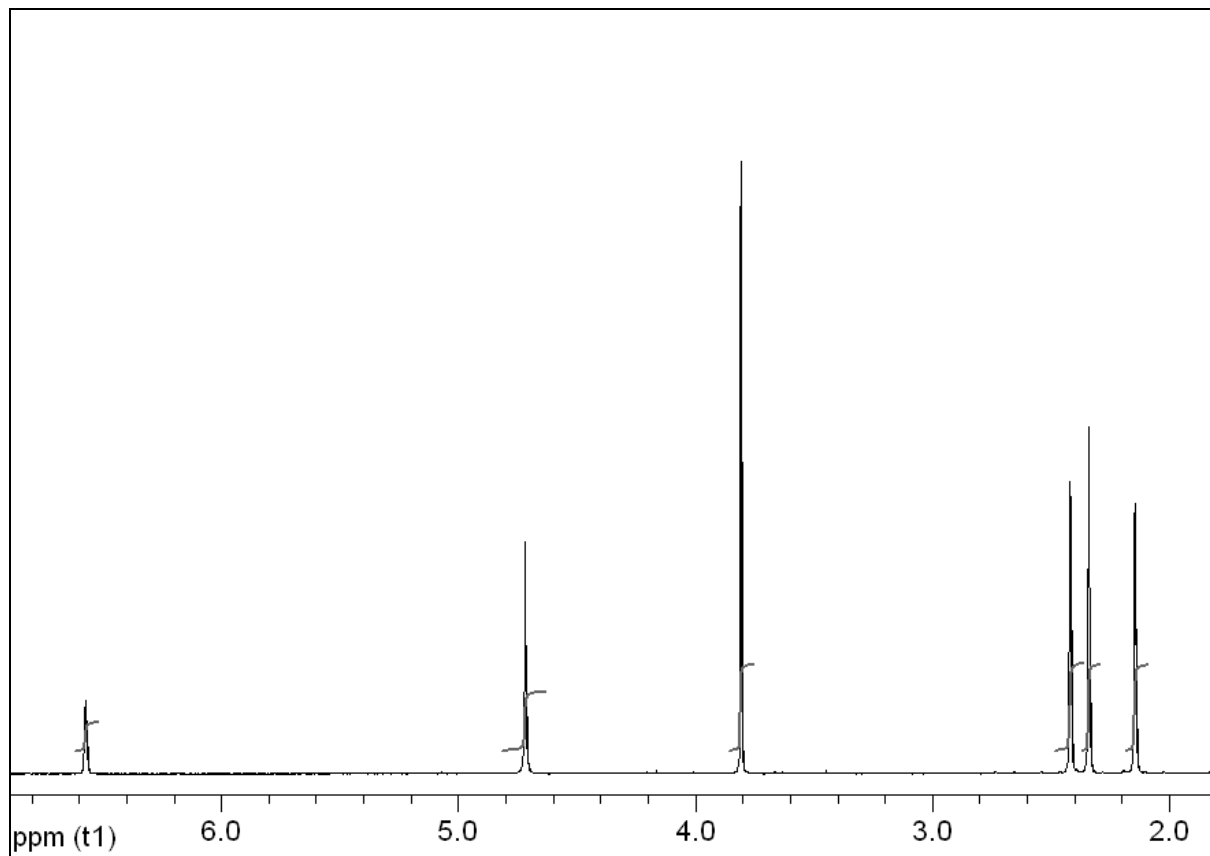
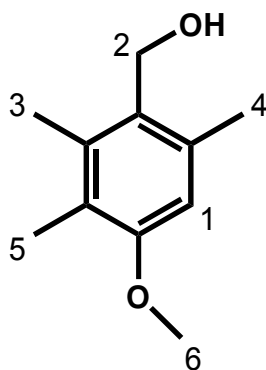


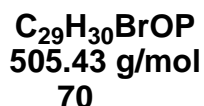
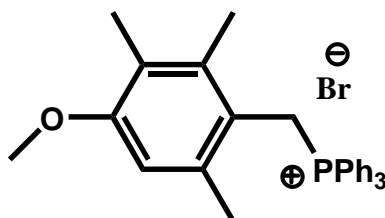
Abbildung 7-11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 200 MHz in CDCl_3 69



$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 6.57$ (s, 1H, H1), 4.72 (s, 2H, H2), 3.81 (s, 3H, H6), 2.42 (s, 3H, H3), 2.45 (s, 3H, H4), 2.34 (s, 3H, H5) ppm

7.1.19 Versuch 19: Darstellung von (4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzyl)-Triphenylphosphoniumhydrobromid

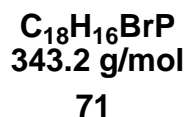
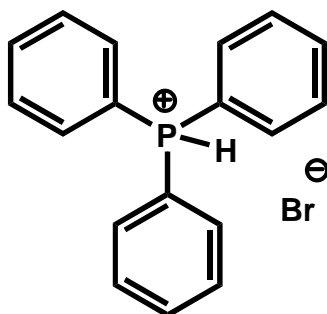


5.51 g (21.0 mmol) Triphenylphosphin werden in 12 ml Methanol gelöst und 2.7 ml konz. (24 mmol) Bromwasserstoffsäure werden hinzu getropft. Über 1 h tropft man eine Lösung von 3.78 g (21.0 mmol) Benzylalkohol **69** in 200 ml Methanol zu. Anschließend rührt man vier Tage bei Raumtemperatur. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man löst das Phosphoniumsalz in wenig Methylenechlorid und tropft unter kräftigem Rühren vorsichtig Diethylether hinzu. Es fällt ein beigefarbener Feststoff **70** aus.

Schmelzpunkt: 225 °C [Lit.^[37]: 225 °C]

Ausbeute: 10.2 g (20.2 mmol, 96 %) [Lit.^[37]: 95 %]

7.1.20 Versuch 20: Darstellung von Triphenylphosphoniumhydrobromid



In einem Einhalskolben werden 131.0 g (0.499 mol) Triphenylphosphin und 350 ml 48%ige Bromwasserstoffsäure vorgelegt und für 5 min auf 70 °C erhitzt. Es wird abgekühlt und dreimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Es wird mit viel Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Der entstandene Feststoff **71** wird mit warmem Ethylacetat gewaschen. Es bleibt ein weißes Pulver zurück.

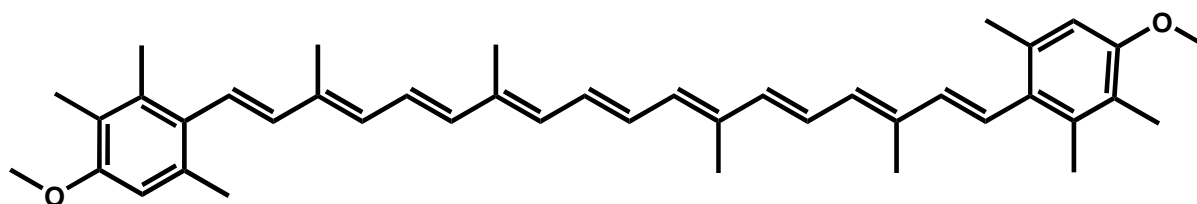
Schmelzpunkt: 189 °C [Lit.^[38]: 185-195 °C]

Ausbeute: 131.8 g (0.384 mol, 77 %) [Lit.^[38]: 97 %]

³¹P-¹H}-NMR -Spektrum 81 MHz in CDCl₃

δ / ppm = -9.03

7.1.21 Versuch 21: Darstellung von 3,3'-Dimethoxyisorenieraten



C₄₂H₅₂O₂
588.86 g/mol

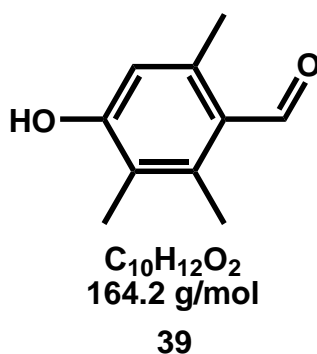
72

0.296 g (6.161 mmol) Natriumhydrid 60%ig werden in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und 2.51 g (6.16 mmol) Phosphonat, gelöst in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft. Man lässt 2 h rühren und tropft anschließend 0.609 (2.054 mmol) Crocetindialdehyd zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Es wird mit gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird in Ethanol suspendiert und für 4 h unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt, wobei das Carotinoid ausfällt.

Ausbeute: 632 mg (0.760 mmol, 37 %)

Spektroskopische Daten siehe Kapitel 3.2.3

7.1.22 Versuch 22: Darstellung von 4-Hydroxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyd



In einem 1 l-Zweihalskolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Trockenrohr wird 37.0 g (0.208 mol) Methoxybenzaldehyd **68** in 500 ml abs. Methylenchlorid vorgelegt. 100 g (0.399 mol) Bortribromid werden unter Eiskühlung langsam zugetropft und über Nacht gerührt.

Es wird mit Wasser hydrolysiert. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und die Phasen des Filtrats getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff wird aus Toluol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 140 - 146 °C

[Lit.^[61]: 150 °C]

Ausbeute: 30.1 g (0.183 mol, 88 %)

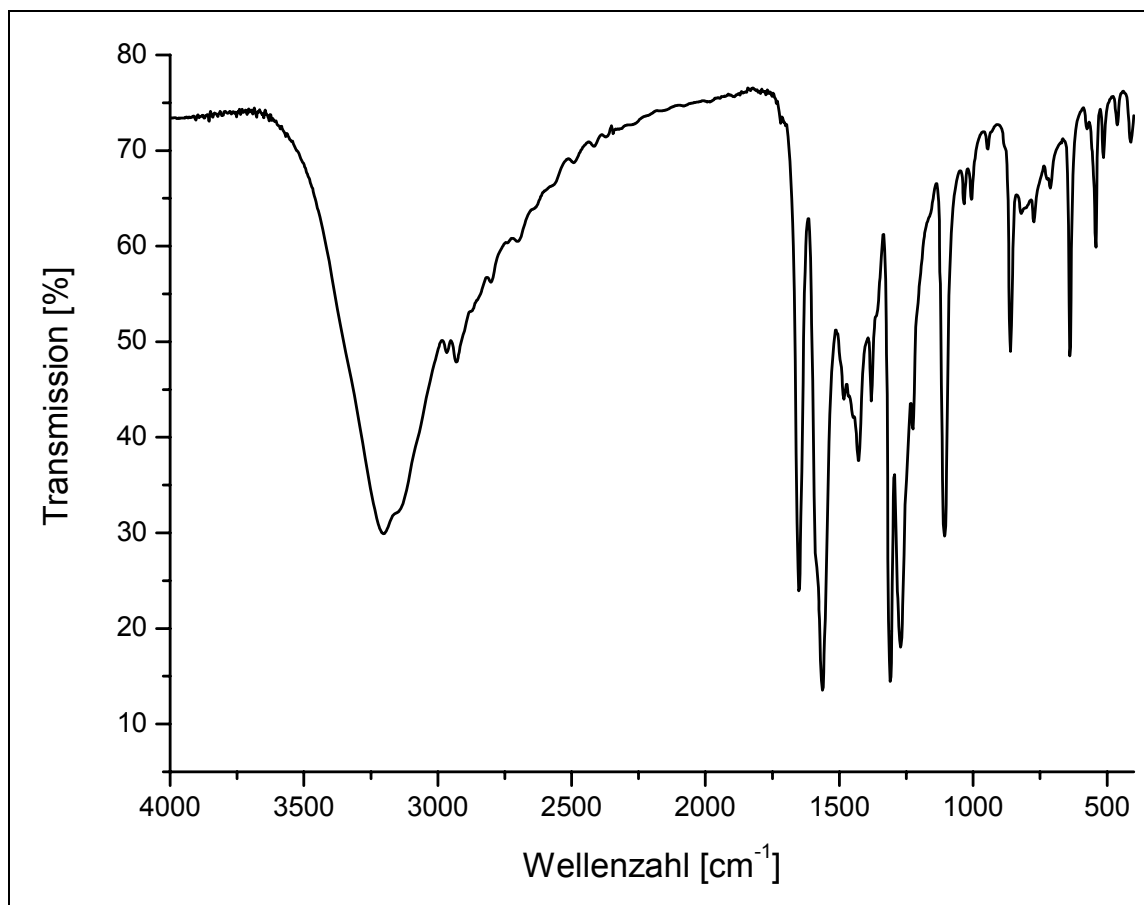


Abbildung 7-12: IR-Spektrum (KBr) von 39

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3205 (-OH), 2934 (CH-Valenz), 1662 (Aryl-CHO), 1575 (s) (Aromatische (C=C)-Valenz., Konjugation), 1264 (s) (CO)-Deform.), 1108 (CO-Valenz.), 855 (w) (CH-Deform out of plane) cm^{-1}

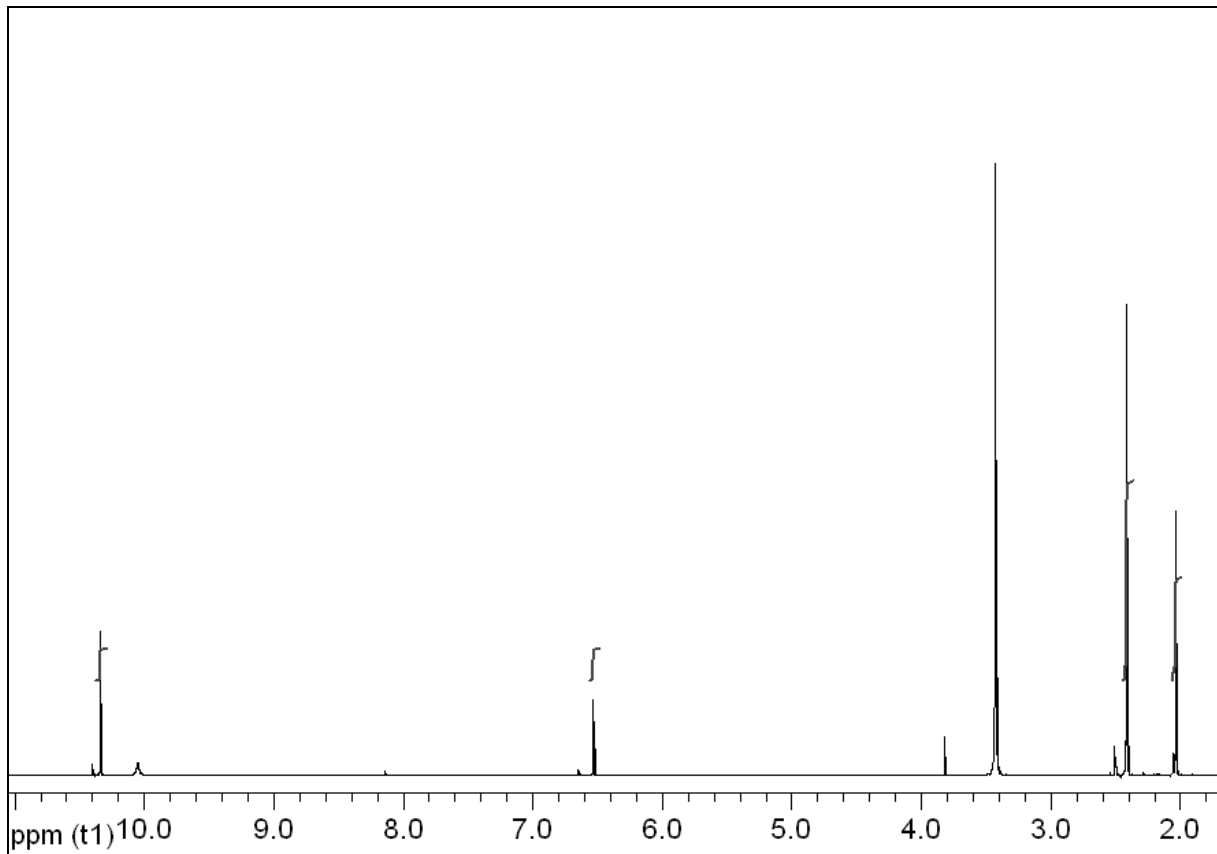
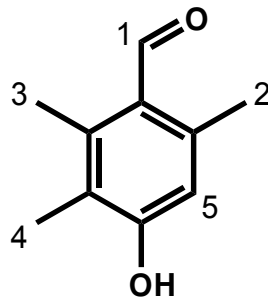


Abbildung 7-13: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in DMSO-D6 von 39



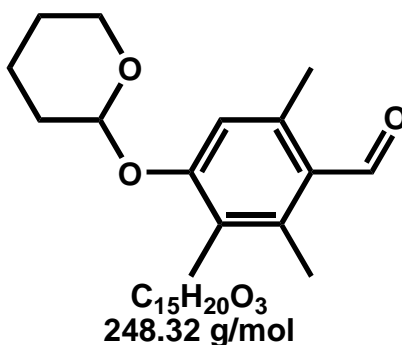
$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 10.36$ (s, 1H, H1), 10.18 (s, 1H, Ph-OH), 6.57 (s, 1H, H5), 2.43 (s, 6H, H2,3), 2.03 (s, 3H, H4) ppm

Massenspektrum (EI / Peaks > 5 %):

m/z [%]: 165 [$\text{M}^+ + 1$], 164 [M^+], 163 (100), 136, 135, 121, 107, 91

7.1.23 Versuch 23: Darstellung von 2,3,6-Trimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)benzaldehyd



73

17.7 g (0.108 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd **39**, 33 ml (0.37 mol) 2,3-Dihydropyran und einige Tropfen Salzsäure werden in 400 ml Chloroform gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend hydrolysiert mal mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase noch einmal mit Chloroform, vereinigt die Chloroformphasen und trocknet diese mit Magnesiumsulfat. Anschließend entfernt man das Chloroform am Rotationsverdampfer. Das zurückbleibende Öl wird über Kieselgel mit Methylenchlorid filtriert.

Ausbeute: 25.3 g (0.102 mol, 94 %)

[Lit.^[40]: keine Angabe]

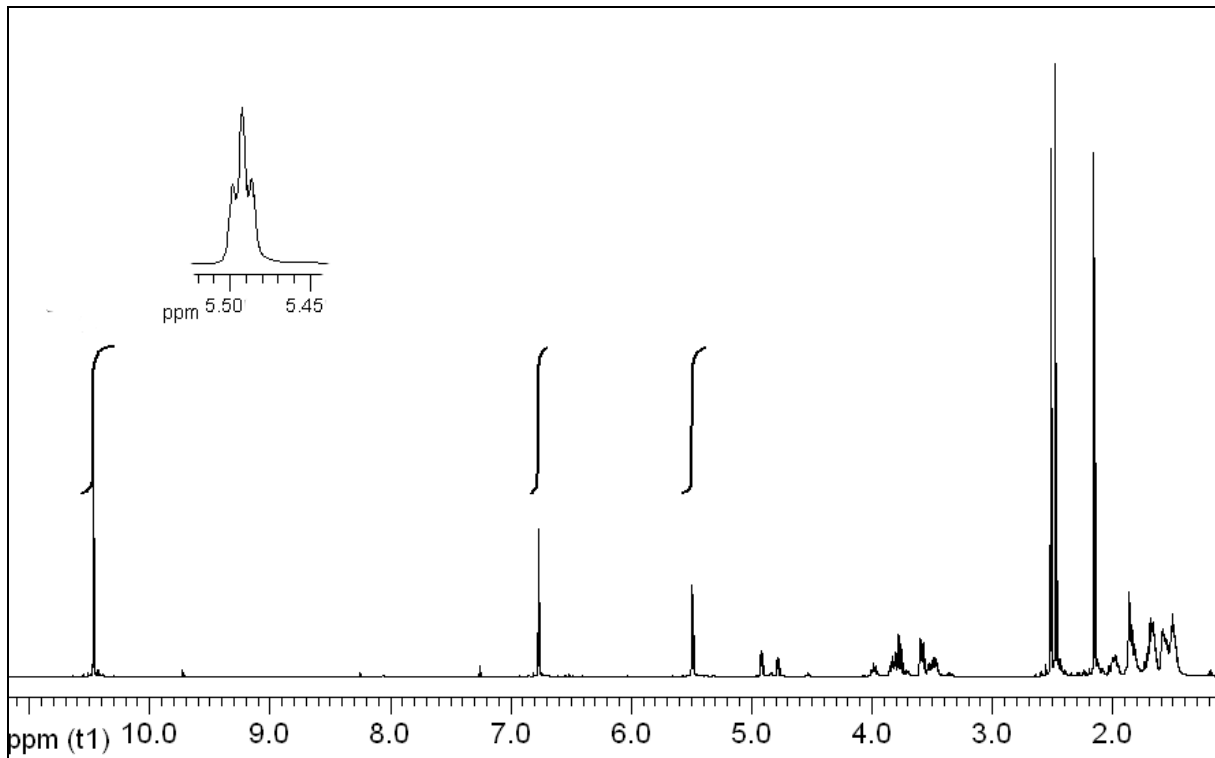
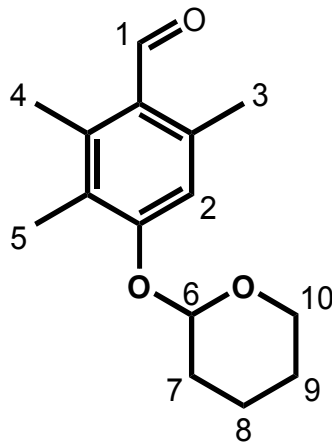


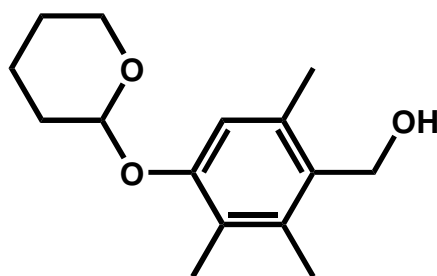
Abbildung 7-14: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 73



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 10.47$ (s, 1H, H₁), 6.77 (s, 1H, H₂), 5.49 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, H₆), 3.81-3.55 (m, 2H, H₁₀), 2.51 (s, 3H, H₃), 2.47 (s, 3H, H₄), 2.15 (s, 1H, H₅), 2.10-1.45 (m, 6H, H₇₋₉) ppm

7.1.24 Versuch 24: Darstellung von [2,3,6-Trimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenyl]methanol



$C_{15}H_{22}O_3$
250.33 g/mol

74

In 300 ml abs. Diethylether wird 4.5 g (0.12 mol) Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt. Es werden 17.1 g (69.9 mmol) des in Ether gelösten Acetals **73** hinzugegeben und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 1 l Diethylether hinzu und hydrolysiert so lange mit Ammoniumchloridlösung, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Der entstandene Feststoff wird abgetrennt, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende Feststoff aus Hexan umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 85 °C [Lit.^[11]: 85 °C]

Ausbeute: 14.5 g (57.9 mmol, 83 %) [Lit.^[40]: 80 %]

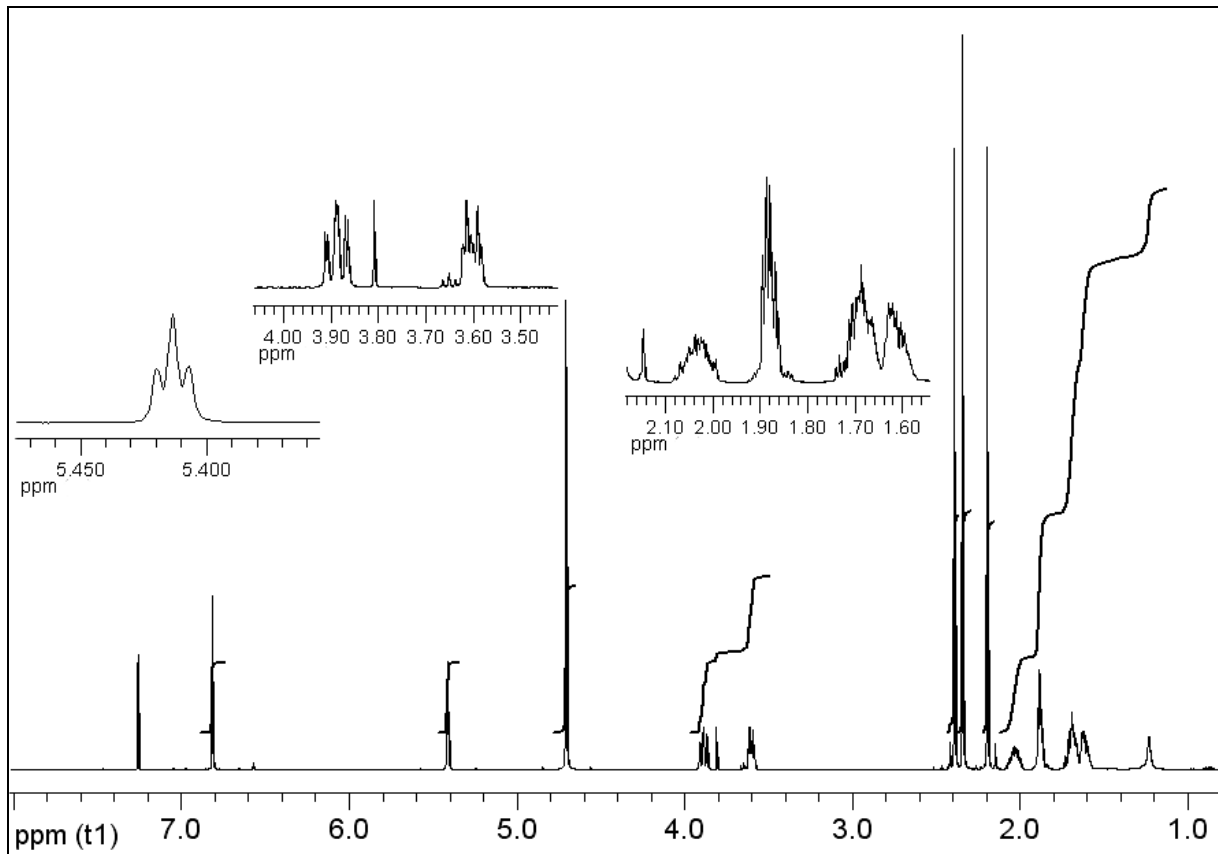
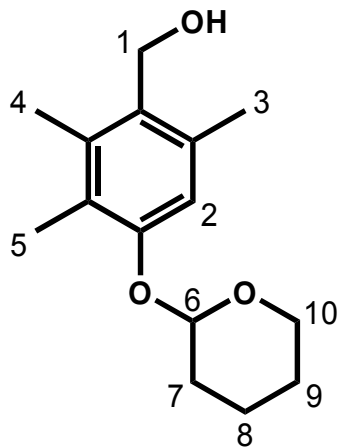


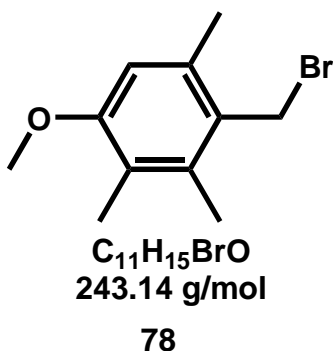
Abbildung 7-15: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 74



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 6.82$ (s, 1H, H2); 5.41 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H6); 4.70 (s, 2H, H1); 3.92-3.57 (m, 2H, H10); 2.39 (s, 3H, H3); 2.34 (s, 3H, H4); 2.20 (s, 3H, H5); 2.15-1.35 (m, 6H, H7-9) ppm

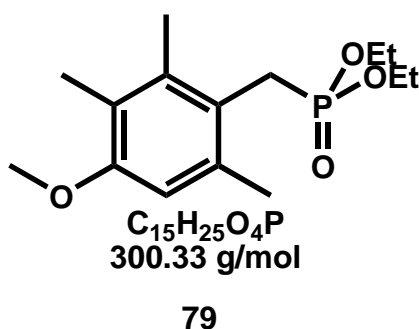
7.1.25 Versuch 25: 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)methylbromid



10.5 g (58.3 mmol) 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzylalkohol **67** werden in Methylenchlorid gelöst und unter Kühlung mit 6 ml (63 mmol) Phosphortribromid versetzt. Nachdem man das Reaktionsgemisch 18 h hat Rühren lassen, hydrolysiert man mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Anschließend trocknet man über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Es bleibt ein gelbes Öl **78** zurück.

Rohausbeute: 13.2 g (54.3 mmol, 93 %)

7.1.26 Versuch 26: Diethyl-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)methylphosphonat



4.2 g (17 mmol) 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzylbromid wird in Toluol gelöst und 4.0 g (24 mmol) Triethylphosphit zugegeben. Anschließend kocht man bei einer Heizbadtemperatur von 130 °C und destilliert das entstehende Ethylbromid über eine Vigreuxkolonne ab. Nach etwa 3 h Erhitzen wird das Toluol entfernt und das überschüssige Triethylphosphit abdestilliert.

Ausbeute: 5.8 g (19 mmol, 89 %)

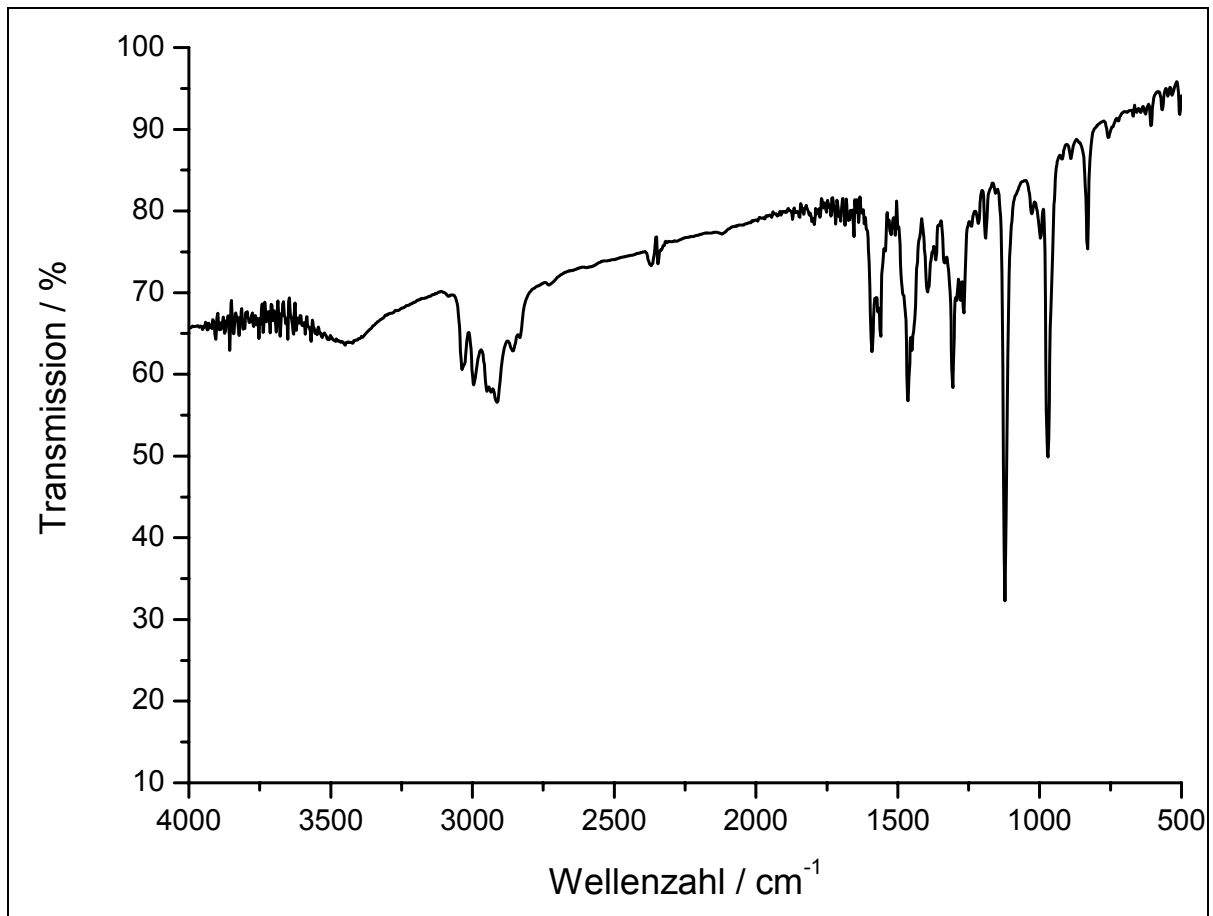
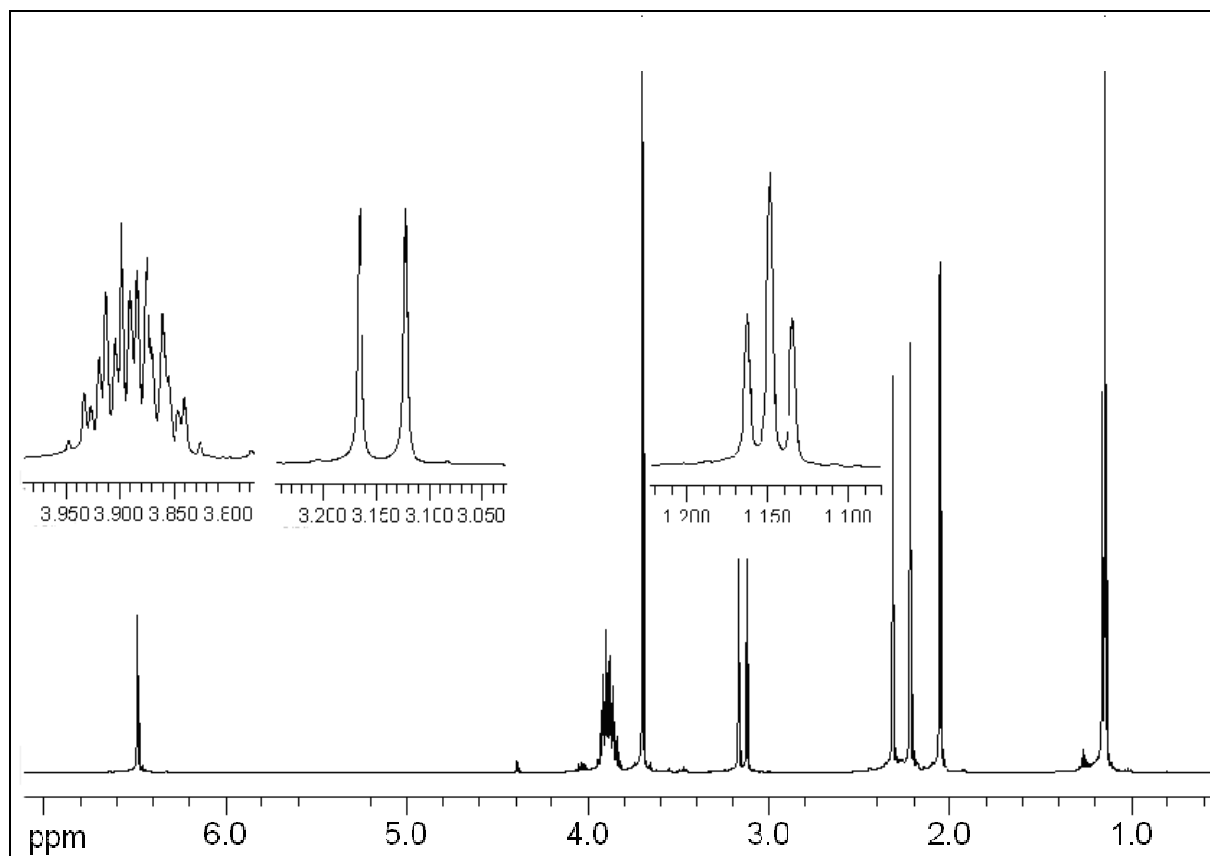
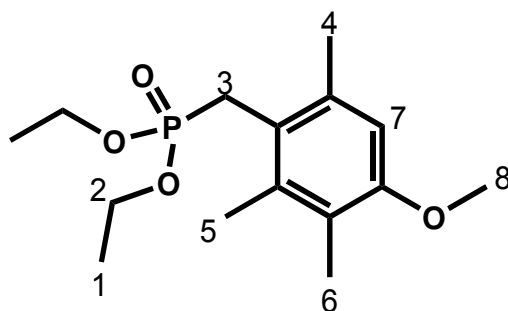


Abbildung 7-16: IR-Spektrum von 79 (KBr)

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3036 (=C-H-Valenz), 2995 (CH₃-Valenz), 2916 (CH-Valenz), 1591 (Ringschwingung), 1123 (C-O-C-Valenz), 1119 (C-O-C-Valenz) cm⁻¹

Abbildung 7-17: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 79

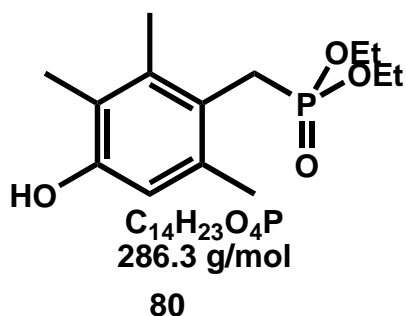
$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz :

$\delta = 6.55$ (s, 1H, H7), 4.01-3.89 (m, 4H, H2), 3.76 (s, 3H, H8), 3.21 (d, 2H, $^3J_{\text{HP}} = 21.5$ Hz, H3), 2.38 (s, 3H, H6), 2.29 (s, 3H, H4), 2.12 (s, 3H, H5), 1.21 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H1) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ 500 MHz:

$\delta = 155.9, 137.1, 135.1, 122.7, 120.6, 110.2, 61.7, 61.6, 55.2, 28.5, 27.4, 21.1, 16.6, 16.3, 11.9$ ppm

7.1.27 Versuch 27: Diethyl-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)methylphosphonat



10.0 g (34.9 mmol) Methoxyphosphonat wird in abs. Methylenchlorid gelöst und 10 ml (58 mmol) Bortribromid unter Kühlung mit einer Spritze dazugetropft. Zum Hydrolysieren schüttet man die Reaktionsmischung auf Eiswasser. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt. Die wässrige Lösung wird mit Methylenchlorid und 2 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und der erhaltene Feststoff aus Ethylacetat/Hexan (1/4) umkristallisiert.

Ausbeute: 3.0 g (11 mmol, 32 %)

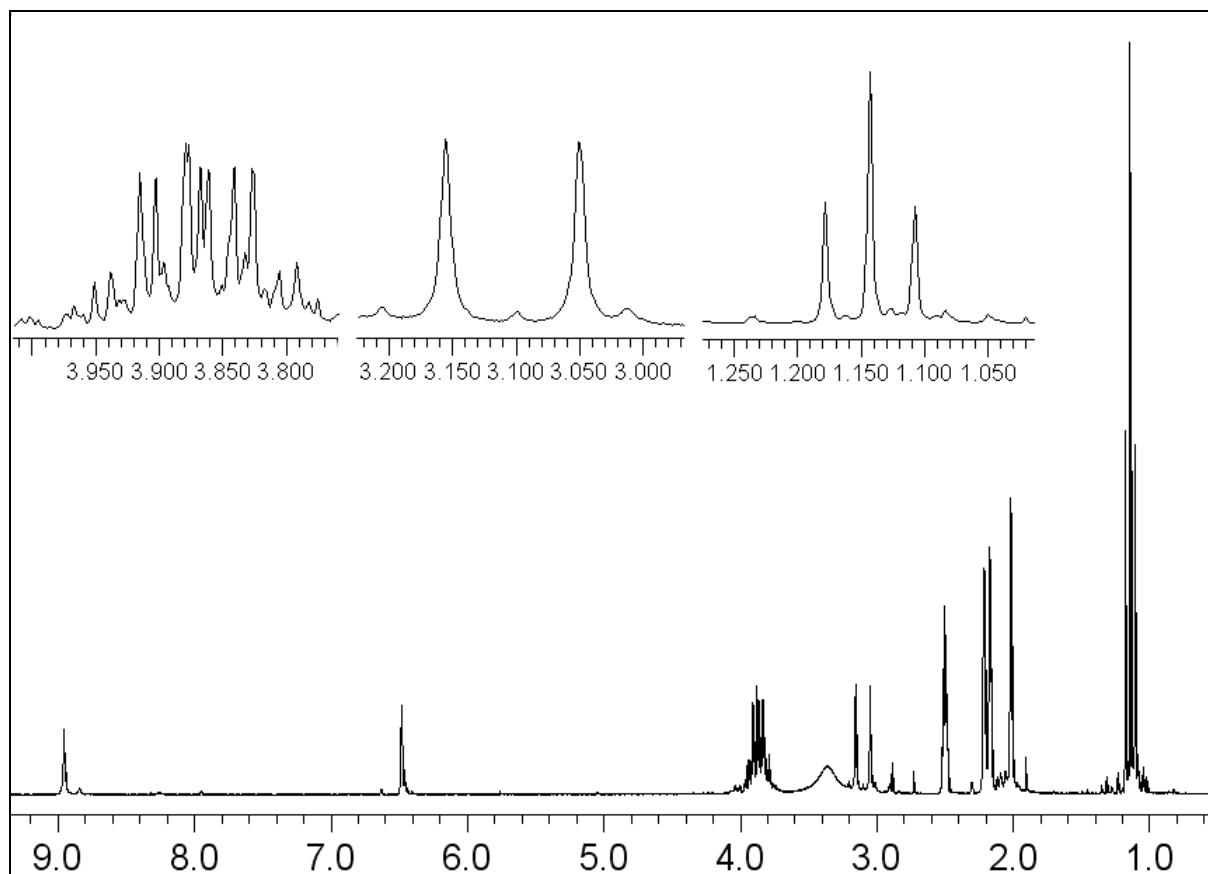
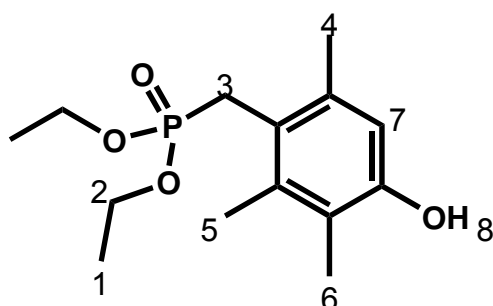


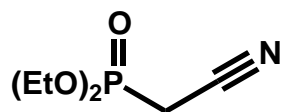
Abbildung 7-18: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz von 80 in CDCl_3



$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz :

$\delta = 8.96$ (s, 1H, H8), 6.18 (s, 1H, H7), 3.93-3.79 (m, 4H, H2), 3.10 (d, 2H, $^3J_{\text{HP}} = 21.1$ Hz, H3), 2.22 (s, 3H, H6), 2.17 (s, 3H, H4), 2.02 (s, 3H, H5), 1.14 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, H1) ppm

7.1.28 Versuch 28: Darstellung von Cyanmethylphosphonsäurediethylester



$C_7H_{13}O_3P$
176.15 g/mol

83

In einem 500 ml-Zweihalskolben werden unter Stickstoffatmosphäre 107 g (1.42 mol) Chloracetonitril **82** und 279 g (1.67 mol) Triethylphosphin 8 h auf 140 °C erhitzt. Anschließend wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 237 g (1.34 mol, 94 %)

[Lit.^[62]: 95 %]

Siedepunkt: 95 °C; 0.016 mbar

[Lit.^[63]: 110°C; 0.3 mbar]

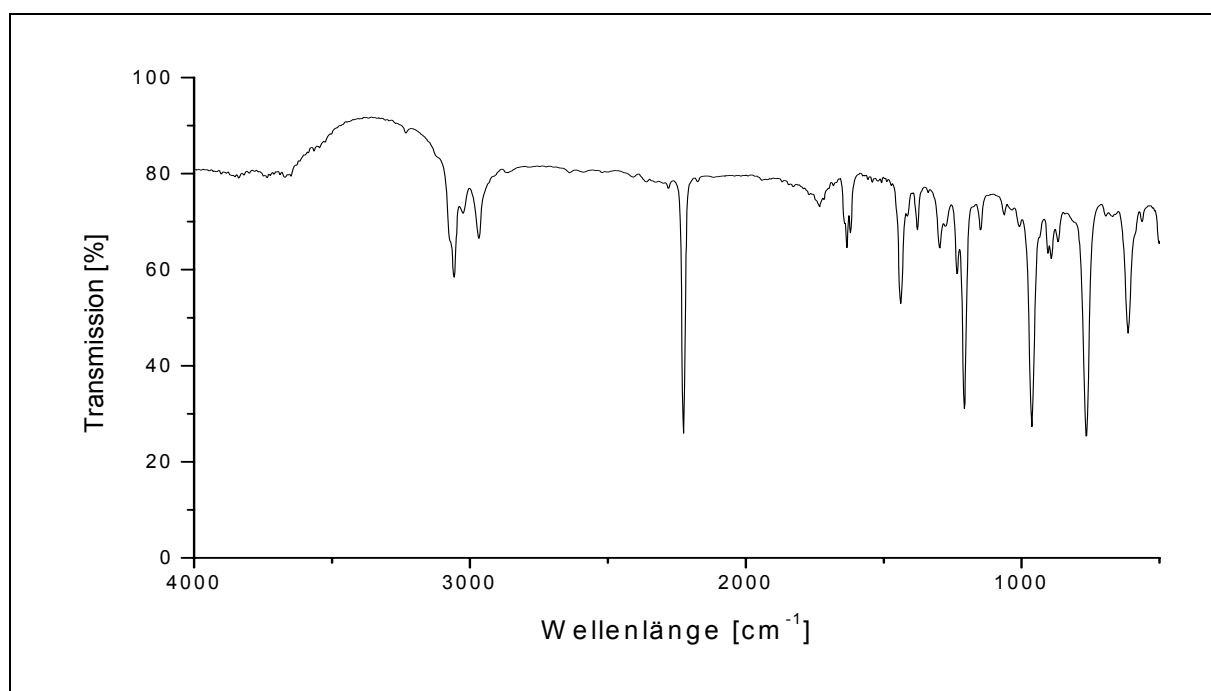


Abbildung 7-19: IR-Spektrum 83 (Film)

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 2987 (s, CH₂-Valenz), 2910 (s, CH₃-Valenz), 2256 (m, C≡N-Valenz), 1269 (s, P=O-Valenz), 1023 (s, P-O-Et-Valenz) cm⁻¹

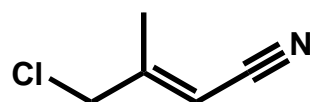
¹H-NMR 500 MHz in CDCl₃:

δ = 1.25 (m, 6H, ³J_{HH} = 7 Hz, CH₃), 2.82 (d, 2H, ²J_{HP} = 21 Hz, P-CH₂), 4.10 (m, 4H, ³J_{HH} = 7 Hz, CH₂) ppm

³¹P-NMR 85 MHz in CDCl₃:

δ = 15.94 ppm (s)

7.1.29 Versuch 29: Darstellung von 4-Chlor-3-methylbut-2-ennitril



C₅H₆ClN
115.56 g/mol

84

Bei Raumtemperatur wird 36.6 g (207 mmol) C₂-Phosphonat **83** in 70 ml abs. Diethylether gelöst und zu einer Suspension aus 1.5 l abs. Diethylether und 8.3 g (207 mmol) 60 % Natriumhydrid hinzuge tropft. Danach wird ½ h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 15.9 g (172 mmol) Chloraceton in ca. 50 ml Diethylether gelöst und ebenfalls bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 100 ml Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die Lösung im Vakuum fraktioniert destilliert.

Siedepunkt: 79 °C, 12 mbar

[Lit.^[64]: 83 °C, 20 mbar]

Ausbeute: 10.2 g (88.3 mmol, 51%)

[Lit.^[65]: 72 %]

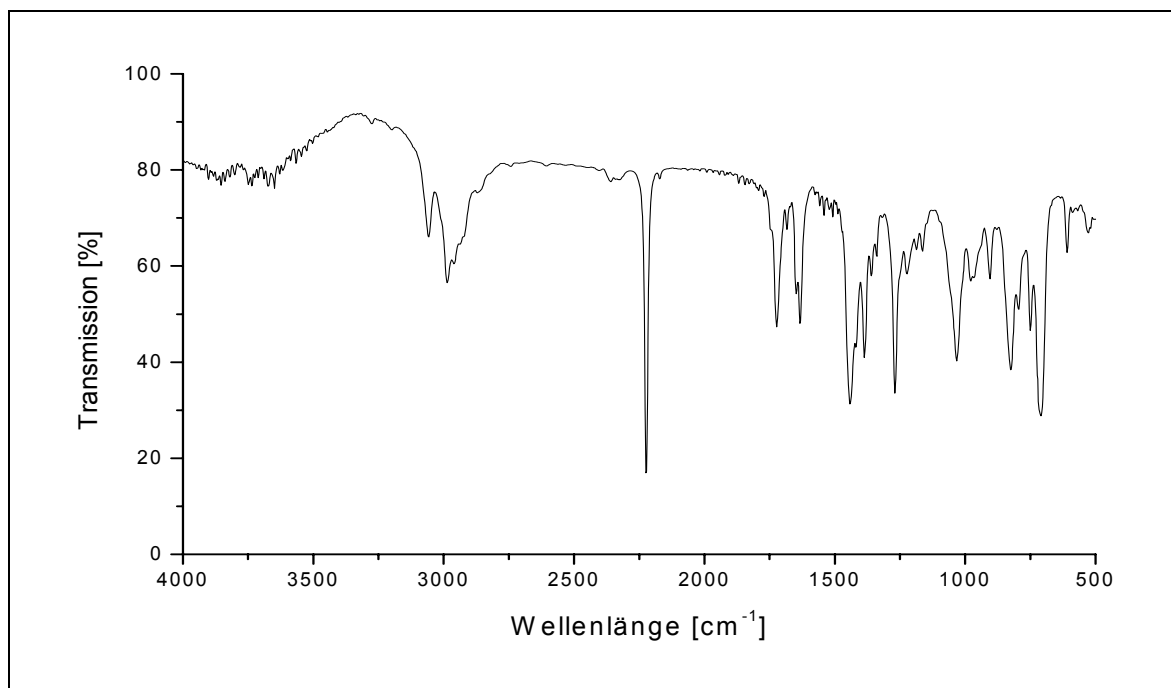


Abbildung 7-20: IR-Spektrum 84 (Film)

IR-Spektrum (Film), 103:

$\tilde{\nu}$ = 3058 (m, C=C-H-Valenz), 2987 (m, CH₂-, CH₃-Valenz), 2223 (s, -C≡N-Valenz),
710 (S, C-Cl) cm⁻¹

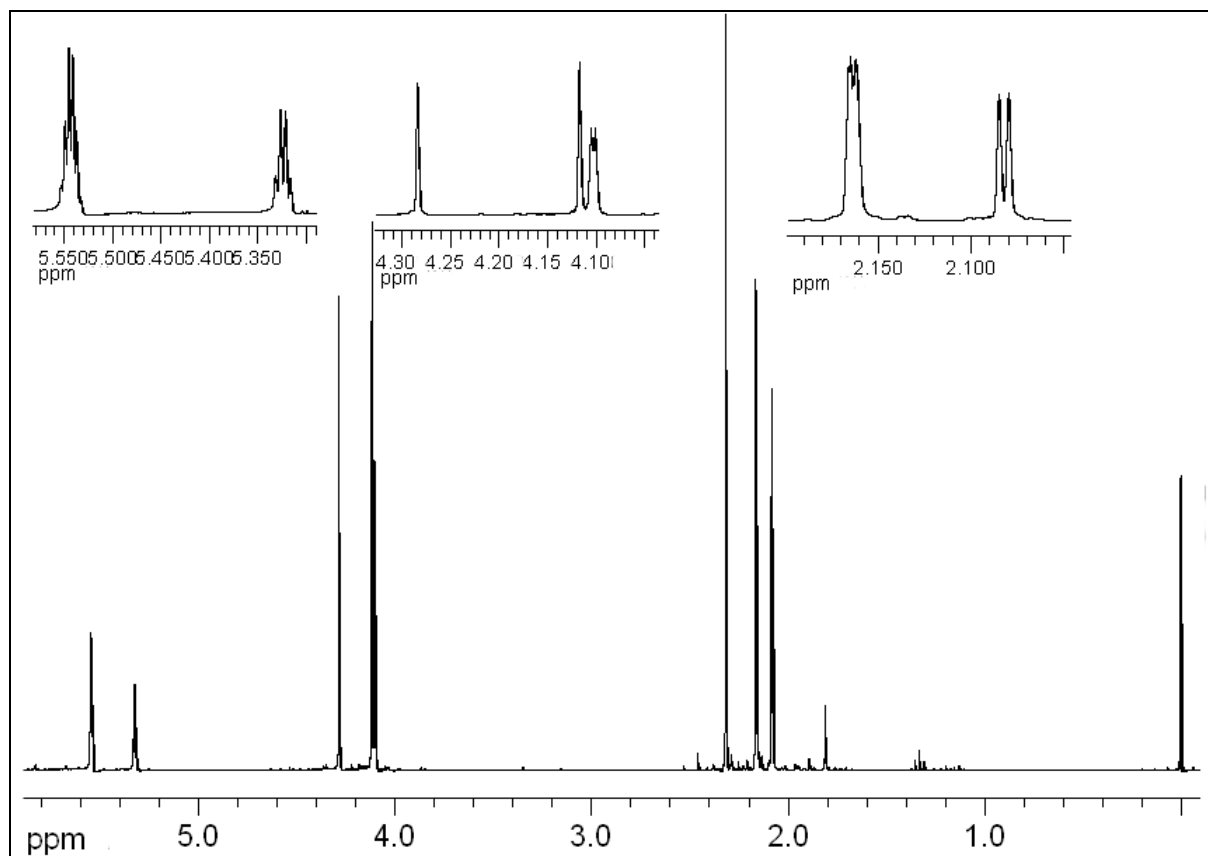
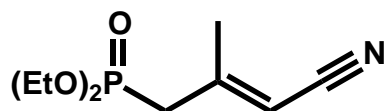


Abbildung 7-21: $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CDCl_3 **84**

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 5.54 - 5.33$ (m, 1H, $=\text{C-H}$ cis/trans), $4.28 - 4.10$ (s, 2H, CH_2 cis/trans), 2.17 (s, 3H, cis- CH_3), 2.07 (d, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 3$ Hz, trans- CH_3) ppm
cis/trans = 50/50

7.1.30 Versuch 30: Darstellung von 3-Cyan-3-methylprop-2-en-1-ylphosphonsäurediethylester



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{P}$
217.2 g/mol

85

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Kühler und Gaseinleitungsrohr werden 10.2 g (88.6 mol) des C_5 -Chlorids **84** mit 18.0 g (108 mmol) Triethylphosphit

zusammengegeben und unter Stickstoffatmosphäre für 2 h auf 200 °C erhitzt. Anschließend wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 16.8 g (77.3 mmol, 87 %) [Lit.^[66]: 89 %]

Siedepunkt: 110 °C, 0.001 mbar [Lit.^[67]: 135-145 °C, 0.5 mbar]

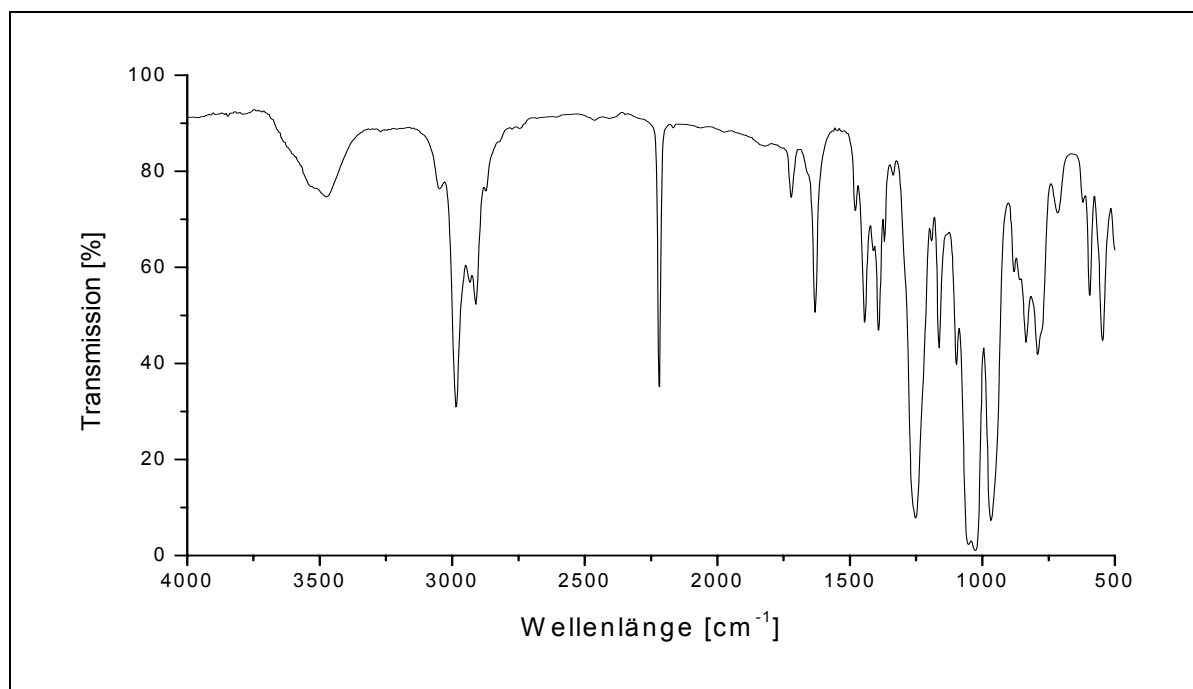


Abbildung 7-22: IR-Spektrum (Film) von 85

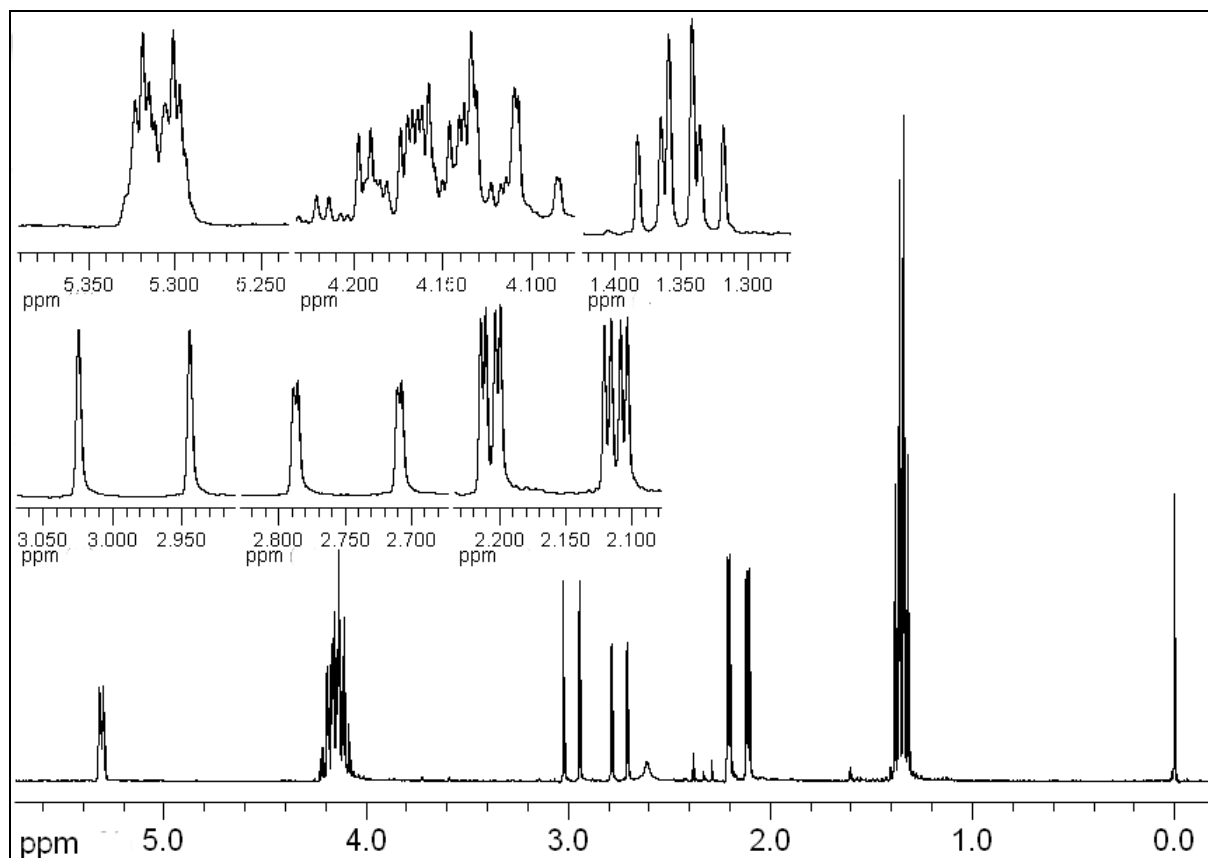
IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 2985$ (s, -CH₃), 2911 (m, -CH₂), 2219 (s, -C≡N) cm⁻¹

¹H-NMR 300 MHz in CDCl₃:

$\delta = 1.34$ (t, 6H, ³J_{HH} = 7 Hz, -CH₂-CH₃), 2.10 (d, 3H, ⁴J_{HP} = 3 Hz, =CH-CH₃), 2.20 (d, 3H, ⁴J_{HP} = 3 Hz, CH₃), 2.74 (dd, 2H, ²J_{HP} = 23 Hz, ⁴J_{HH} = 1 Hz, trans-CH₂), 2.98 (d, ²J_{HP} = 23 Hz, cis-CH₂), 4.13 (m, 4H, O-CH₂), 5.29 (m, 1H, =CH), 5.31 (m, 1H, =CH) ppm

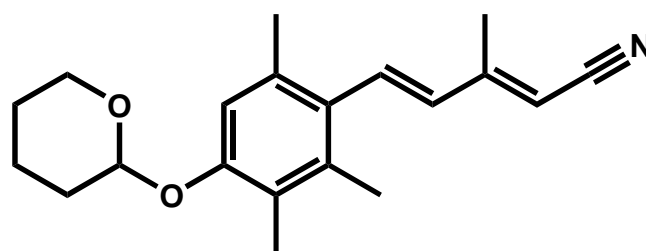
cis/trans = 50/50

Abbildung 7-23: $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CDCl_3 von 85

$^{31}\text{P-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

$\delta = 23.97$ (s); 23.34 (s) ppm

7.1.31 Versuch 31: Darstellung von (2E,4E)-3-Methyl-5-[2,3,6-trimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenyl]penta-2,4-dienenitril



$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$
311.42 g/mol

86

In einem Kolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Stickstoffatmosphäre 19.4 g (78.1 mmol) Aldehyd **73**, 3.8 g (95 mmol) 60%iges

Natriumhydrid und Tetrahydrofuran vorgelegt. 20.4 g (93.9 mmol) Phosphonat **85** wird mit 75 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Dann wird über Nacht gerührt. Es wird mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält ein Öl, das über eine Filtersäule mit Methylenchlorid gereinigt wird. Es entsteht ein gelbes Öl **86**.

Ausbeute: 21.7 g (69.7 mmol, 89 %)

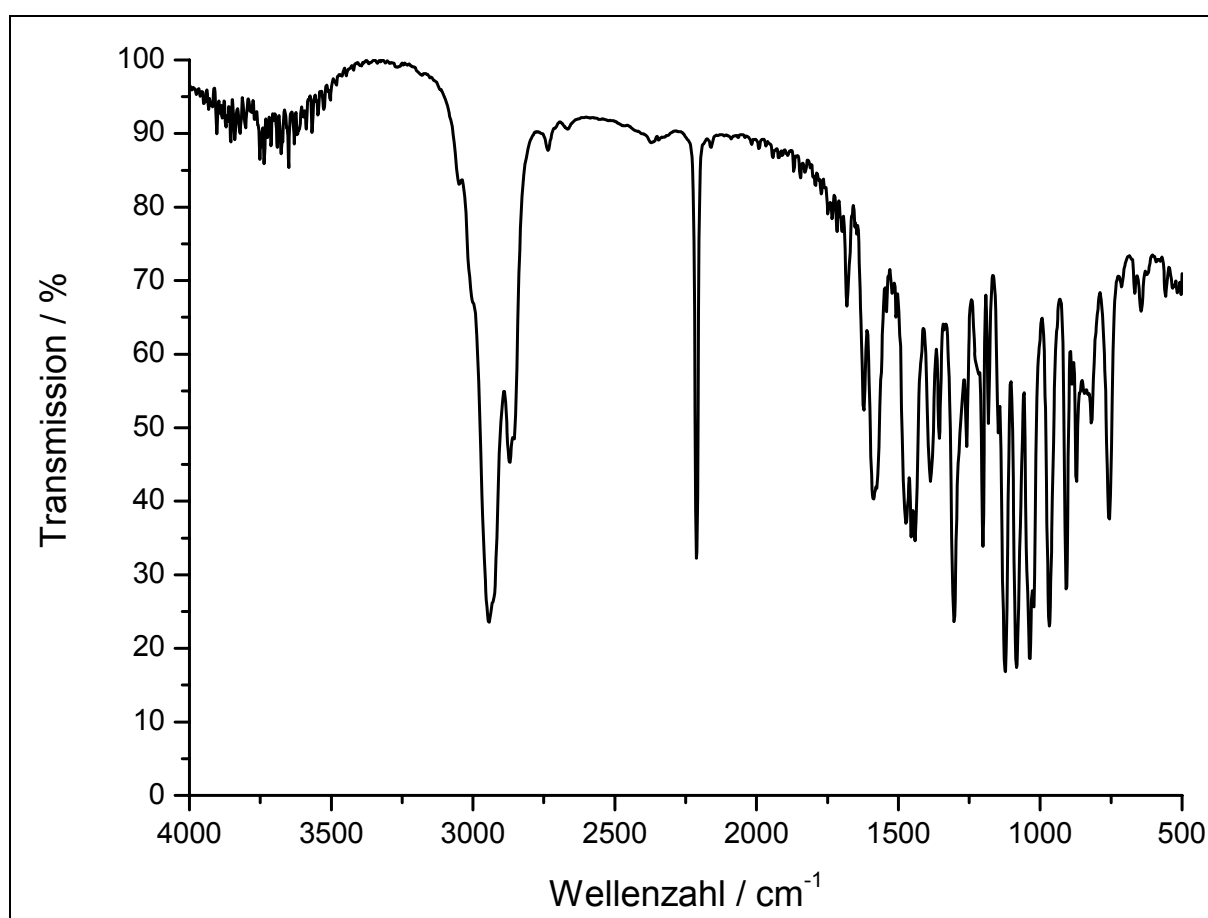


Abbildung 7-24: IR-Spektrum von **86** (KBr-Pressling)

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 2943 (CH₂-Valenz); 2870 (CH-Valenz), 2212 (C≡N-Valenz), 1304 (C-O-C-Valenz) cm⁻¹

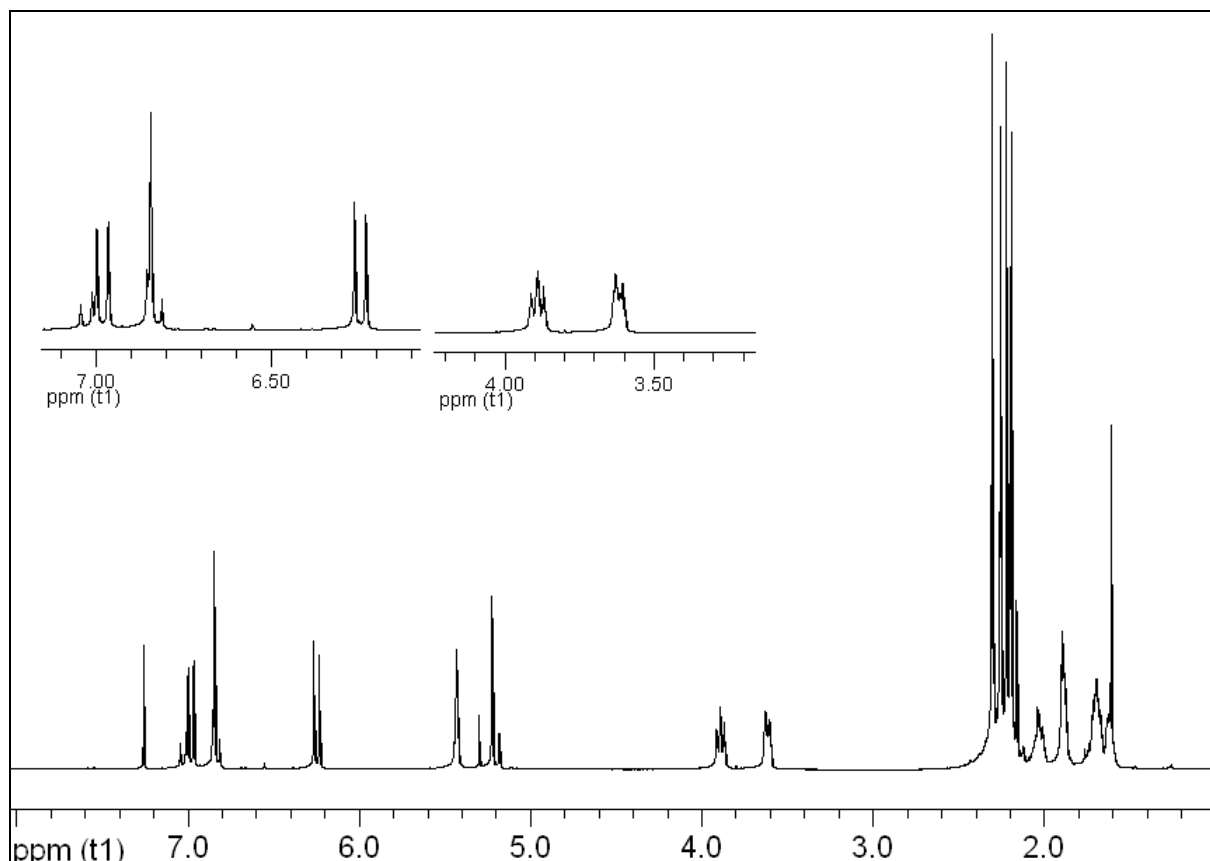
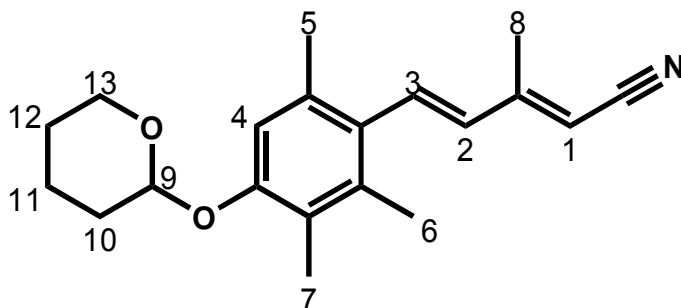


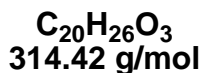
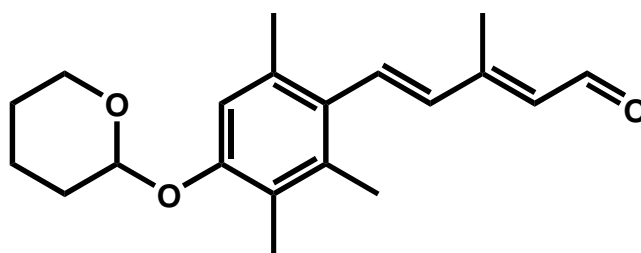
Abbildung 7-25: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 86



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

δ = 6.98 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, H3); 6.86 (s, 1H, H4); 6.26 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, H2); 5.44 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, H9); 5.23 (s, 1H, H1), 3.92 - 3.60 (m, 2H, H13), 2.32, 2.27, 2.23, 2.21 (s, je 3H, H5-8); 2.08 - 0.72 (m, 6H, H10,11,12) ppm

7.1.32 Versuch 32: Darstellung von (2E,4E)-3-Methyl-5-[2,3,6-trimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenyl]penta-2,4-dienal



96

In einem 250 ml-Dreihalskolben werden unter Stickstoffatmosphäre 10.9 g (35.0 mmol) Nitril **86** in 100 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -76 °C abgekühlt. Dann tropft man 105 ml (105 mmol) 0.1 molare Dibutylisopropylaluminiumhydrid-Lösung (Aldrich) in Methylenchlorid so zu, dass die Temperatur -60 °C nicht überschreitet. Danach rührt man 1 h, lässt die Temperatur auf -20 °C steigen und rührt eine weitere Stunde.

Zur Hydrolyse tropft man die Lösung unter Stickstoffstrom in eine 0 °C kalte Mischung aus 20 ml Wasser, 50 g Silicagel und 100 ml Diethylether. Anschließend wird die Lösung über Kieselgel filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dann wird das Öl in Methylenchlorid aufgenommen und noch einmal über Kieselgel filtriert. Man erhält ein gelbes Öl **96**.

Ausbeute: 8.3 g (26 mol, 74 %)

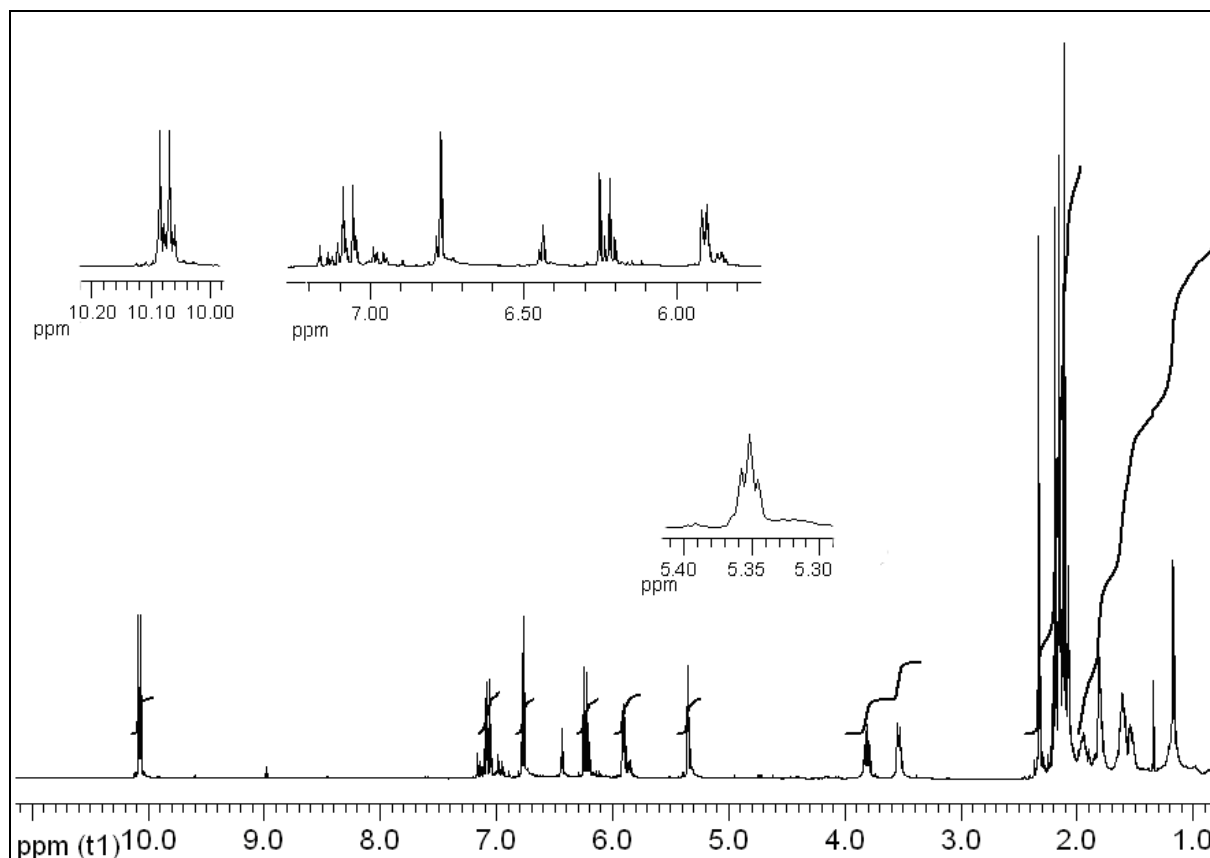
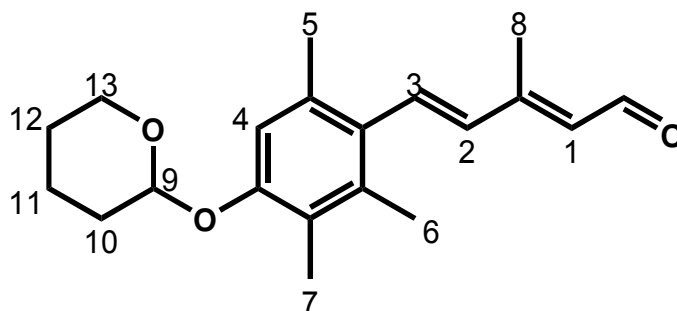


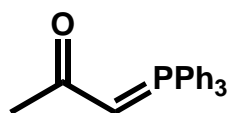
Abbildung 7-26: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 96



$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 10.17$ (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, CHO), 7.17 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$ Hz, H3), 6.86 (s, 1H, H4), 6.33 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$ Hz, H2), 6.00 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H1), 5.45 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H9), 3.94-3.60 (m, 2H, H13), 2.40 (s, 3H, H8), 2.23 (s, 3H, H6), 2.25 (s, 3H, H5), 2.21 (s, 3H, H7), 2.17-0.82 (m, 6H, H10-12) ppm

7.1.33 Versuch 33: Acetylidentriphenylphosphoran



$C_{21}H_{19}OP$
318.35 g/mol

37

300.0 g (1.144 mol) Triphenylphosphin werden in 900 ml Chloroform gelöst, mit 78.5 ml (1.14 mol) Chloraceton versetzt und die Mischung wird 6 h unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung wird langsam zu 1.5 l Diethylether getropft und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und luftgetrocknet.

Ausbeute: 351.0 g (0.988 mol, 87 %) [Lit.^[42]: 92 %]

Schmelzpunkt: 235 °C [Lit.^[42]: 235 - 236 °C]

351 g (0.988 mol) Acetyltriäthylphosphoniumchlorid werden in 1500 ml Wasser aufgeschlämmt und zu dieser Lösung werden 1100 ml einer 10%igen Natriumcarbonatlösung zugetropft. Nach vollendeter Zugabe rührt man noch 8 h bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 300 g (0.954 mol); 95 % [Lit.^[42]: 95 %]

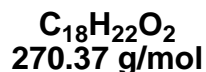
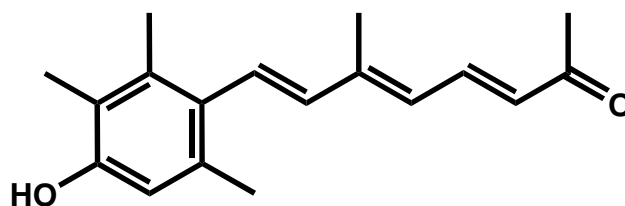
Schmelzpunkt: 201 °C [Lit.^[42]: 198-199 °C]

1H -NMR 500 MHz in $CDCl_3$:

δ = 7.43-7.67 (m, 15H, Ar), 3.69 (d, $^2J_{HP}$ = 26.6 Hz, 1H, -CH=P), 2.09 (s, 3H, -CH₃) ppm

^{31}P - $\{^1H\}$ -NMR 500 MHz in $CDCl_3$

δ = 15.50 ppm

7.1.34 Versuch 34: Darstellung von (3E,5E,7E)-8-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-6-methylocta-3,5,7-trien-2-on**90**

In einem Einhalskolben werden 4.5 g (14 mmol) Aldehyd **87** und 5.4 g (14 mmol) Ylid **89** in 200 ml abs. Chloroform 24 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man abkühlen, engt am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel ein und gibt Diethylether hinzu. Hierbei fällt das Triphenylphosphinoxid aus, das abgesaugt wird. Anschließend wird der Diethylether am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird mit Ethylacetat/Petrolether 1:1 über Kieselgel 60 säulenchromatographisch gereinigt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl **90** zurück.

Ausbeute: 3.1 g (11 mmol, 79 %)

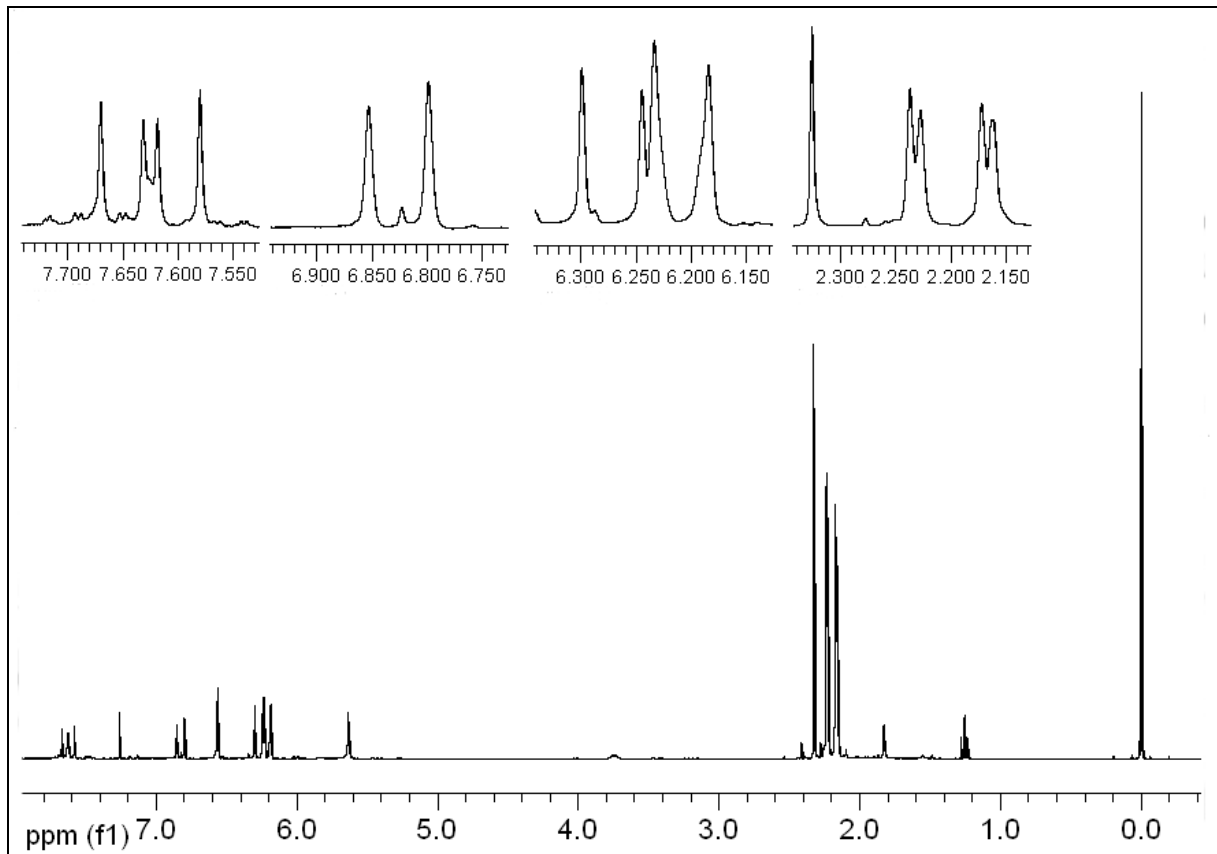
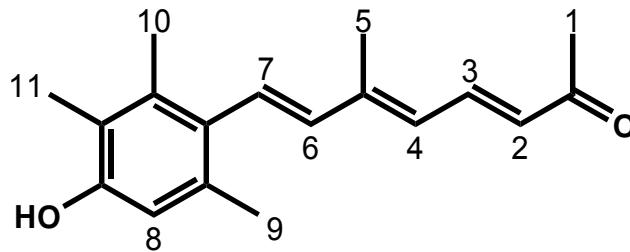
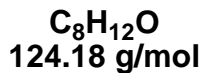
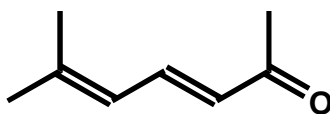


Abbildung 7-27: $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CDCl_3 von 90



$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.63$ (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, H3), 6.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, H7), 6.27 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, H6), 6.21 (m, 2H, H₂ und H4), 5.63 (s, 1H, Phenol), 2.32 (s, 3H, H5), 2.23 (s, 3H, H9), 2.22 (s, 3H, H10), 2.17 (s, 3H, H11), 2.16 (s, 3H, H5) ppm

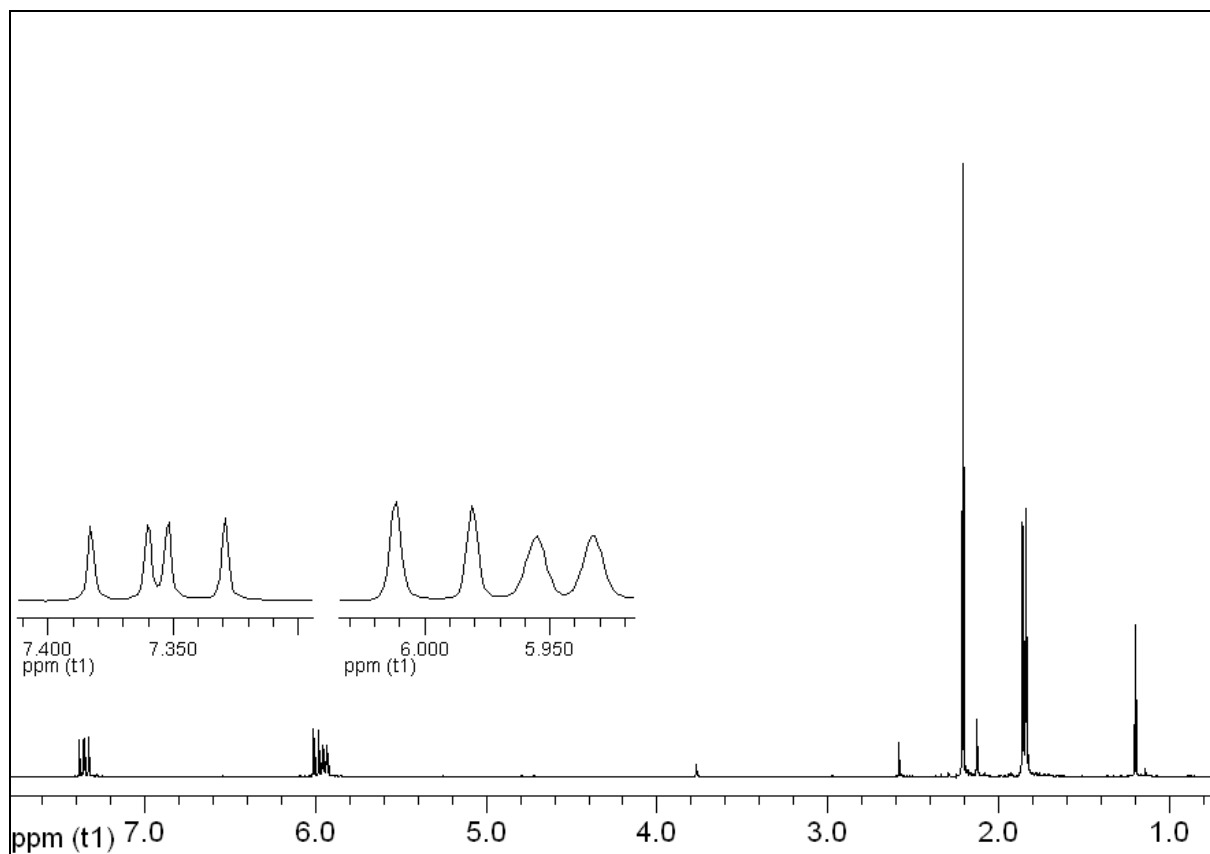
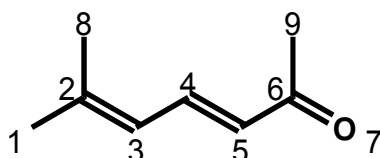
7.1.35 Versuch 35: Darstellung von (E)-6-Methylhepta-3,5-dien-2-on**92**

375 ml Aceton werden mit 10.2 g (0.121 mmol) Aldehyd **91** vorgelegt. Dann werden 16 ml (65 mmol) 2 molare Natronlauge zugetropft und anschließend wird 3 h gerührt. Die Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert und am Rotationsverdampfer bei 40 °C das Lösungsmittel abgedampft. Anschließend wird mit Wasser und Ether aufgenommen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird dann mit konz. Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum fraktioniert destilliert.

Siedepunkt: 91 °C, 18 mbar

[Lit.^[68]: 87-88 °C, 20 mbar]

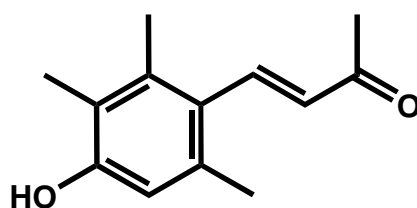
Ausbeute: 10.8 g (87.0 mmol, 72 %)


 Abbildung 7-28: $^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 von 92


$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 :

$\delta = 7.34$ (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, H4), 5.97 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, H5), 5.91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, H3), 2.18 (s, 3H, H9), 1.82 (m, 6H, H1 und H8) ppm

7.1.36 Versuch 36: Darstellung von (E)-4-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)but-3-en-2-on



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$
204.26 g/mol

4.1 g (25 mmol) Aldehyd **39** werden in 125 ml Ethanol gelöst und 8.0 g (25 mmol) Ylid **37**, gelöst in 25 ml Ethanol, werden hinzugegeben. Man lässt 2 d rühren und erhitzt noch einmal 6 h zum Rückfluss. Der Feststoff wird abfiltriert und die ethanolische Lösung am Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein gelber Feststoff **96** zurück, der aus Benzol umkristallisiert wird.

Schmelzpunkt: 106 °C

[Lit.^[69]: 106.5 °C]

Ausbeute: 3.7 g (18 mmol, 72 %)

[Lit.^[69]: keine Angabe]

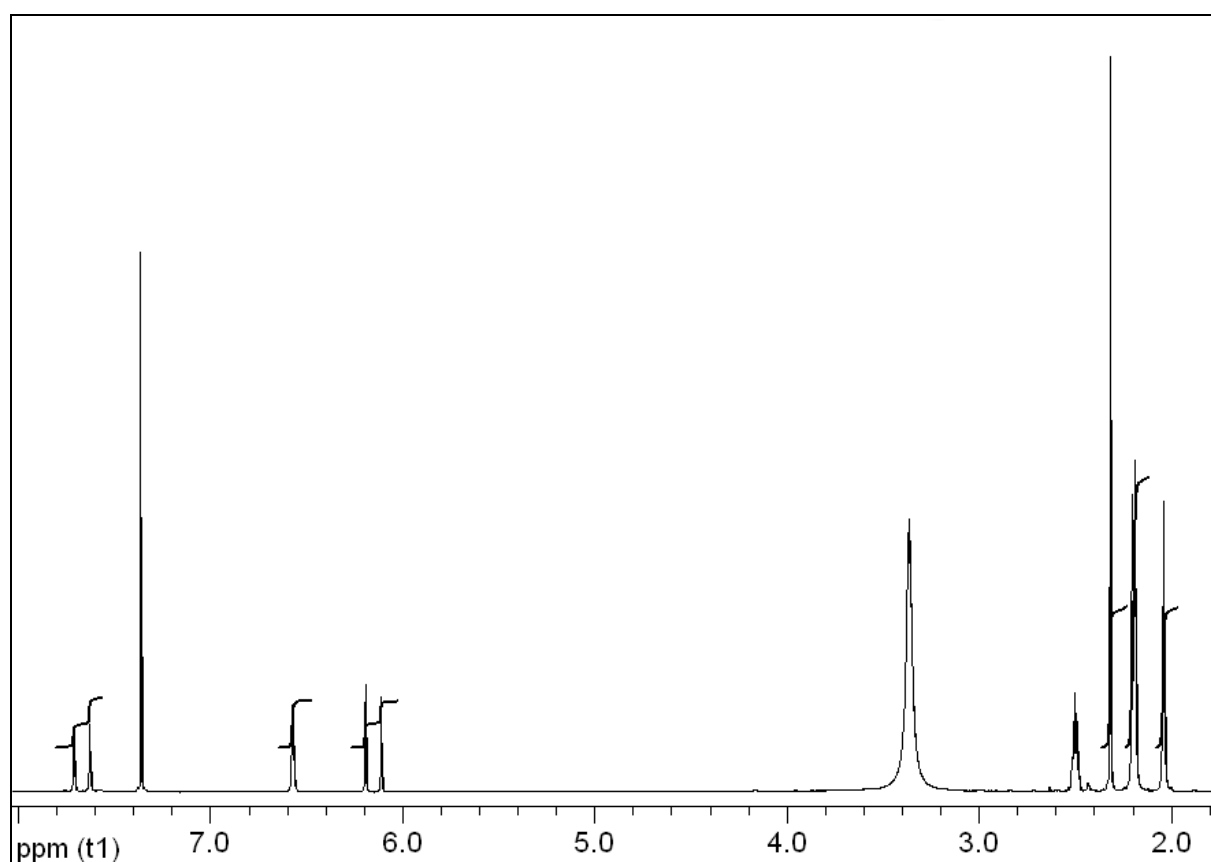
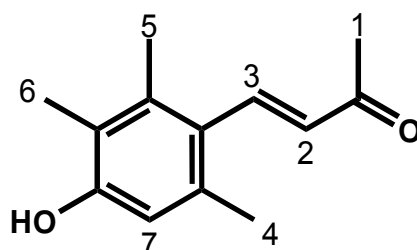


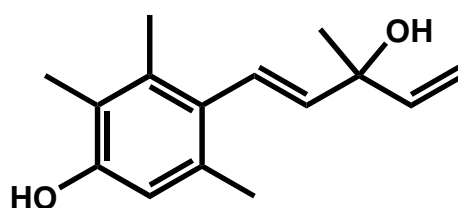
Abbildung 7-29: ¹H-NMR 200 MHz in DMSO von **96**



$^1\text{H-NMR}$ 200 MHz in DMSO:

$\delta = 7.67$ (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.6$ Hz, H2); 7.36 (s, 1H, Phenol-OH), 6.57 (s, 1H, H7); 6.15 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.6$ Hz, H3); 2.32 (s, 3H, H1); 2.20 (s, 3H, H4) 2.19 (s, 3H, H5); 2.26 (s, 3H, H6) ppm

7.1.37 Versuch 37: 5-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methylpent-1,4-dien-3-ol

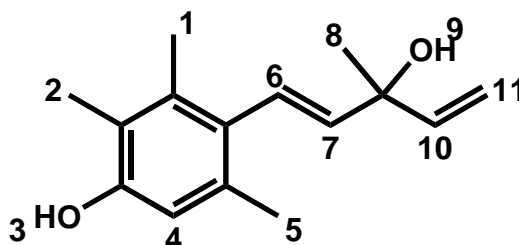


$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$
232.32 g/mol

42

Unter Argon werden 3.0 g (15 mmol) 4-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)but-3-en-2-on vorgelegt und 70 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Die Lösung wird unter Rühren mittels Eis/Kochsalzbad auf ca. -10 °C abgekühlt und langsam, so dass die Temperatur 0 °C nicht überschreitet, 50 ml (50 mmol) Vinylmagnesiumbromidlösung (1M in THF) zugetropft. Innerhalb von 20 min wird mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Rohausbeute: 4 g gelb-braunes, zähes Öl



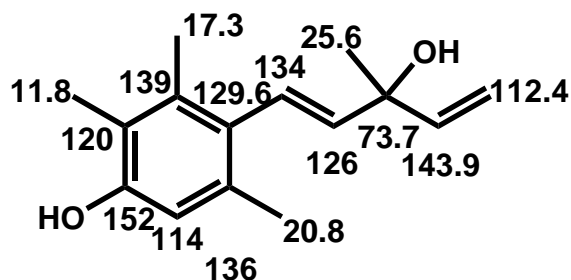
$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz in CDCl_3 (Edukt / Produkt: 1/10):

$\delta = 1.49$ (s, 3 H, H₁), 1.74 (s, 1 H, H₉), 2.19 (s, 3 H, H_{1,5}), 2.19 (s, 3 H, H₂), 2.2 (s, 3 H, H₅), 4.8 (s, 1H, H₃), 5.13 (dd, 1 H, $^2J = 1.1$ Hz, $^3J = 10.7$ Hz, H₆), 5.32 (dd, 1 H,

$^2J = 1.1$ Hz, $^3J = 17.3$ Hz, H_6), 5.68 (d, 1 H, $^3J = 16.4$ Hz, H_{11}), 6.08 (dd, 1 H, $^3J_1 = 10.6$ Hz, $^3J_2 = 17.3$ Hz, H_7), 6.24 (d, 1 H, $^3J = 16.5$ Hz, H_{10}) ppm

^{13}C -NMR-Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 11.78, 17.29, 20.77, 25.59, (28.7, 67.96(\text{THF})), 73.69, 112.44, 114.08, 119.93, 126.11, 129.63, 133.99, 136.1, 139.89, 143.92, 152.02$ ppm



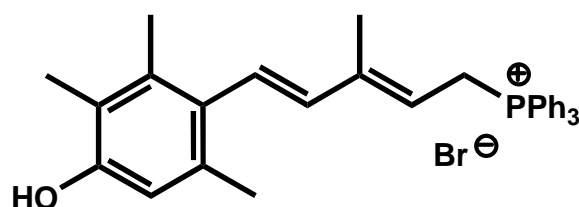
IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\tilde{\nu} = 3378$ (O-H-Valenz), 2975 (C-H-Valenz), 1592 (C=C-Valenz), 1308 (O-H-Deromation), 1085 (C-O-Valenz), 980 (C-H-Deromation) cm^{-1}

Massenspektrum (GC/MS / Peaks > 10 %):

m/z [%]: 232 (20) [M^+], 190 (10), 189 (100), 175 (42), 174 (14), 161 (13), 160 (43), 159 (11), 145 (26),

7.1.38 Versuch 38: [5-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methylpenta-2,4-dien-1-yl]triphenylphosphoniumbromid



$C_{33}H_{34}BrOP$
557.5 g/mol

99

4.0 g (17 mmol) 5-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methylpent-1,4-dien-3-ol **42** und 5.9 g (17 mmol) Triphenylphosphoniumhydrobromid werden in 100 ml abs.

Dichlormethan gelöst und 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wird in 1.5 l Diethylether getropft, der weiß-gelbe Feststoff abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 9.2 g (61 mmol); 96 %

Schmelzpunkt: 130 °C

Massenspektrum:

Maldi [Substanz (0.5 mg/ml CHCl₃)/Dithranol (25 mg/ml CHCl₃) 1:5]

m/z: 477.199 erwartet: 477.235

IR-Spektrum (KBr-Pressling):

$\tilde{\nu}$ = 3411 (-OH-Valenz), 3060 (Aryl-H-Valenz), 2916 (C-H-Valenz), 2870 (C-H-Valenz), 1588 (C=C-Aromat-Valenz), 1437 (P-Phenyl), 1117 (C-O-Valenz)

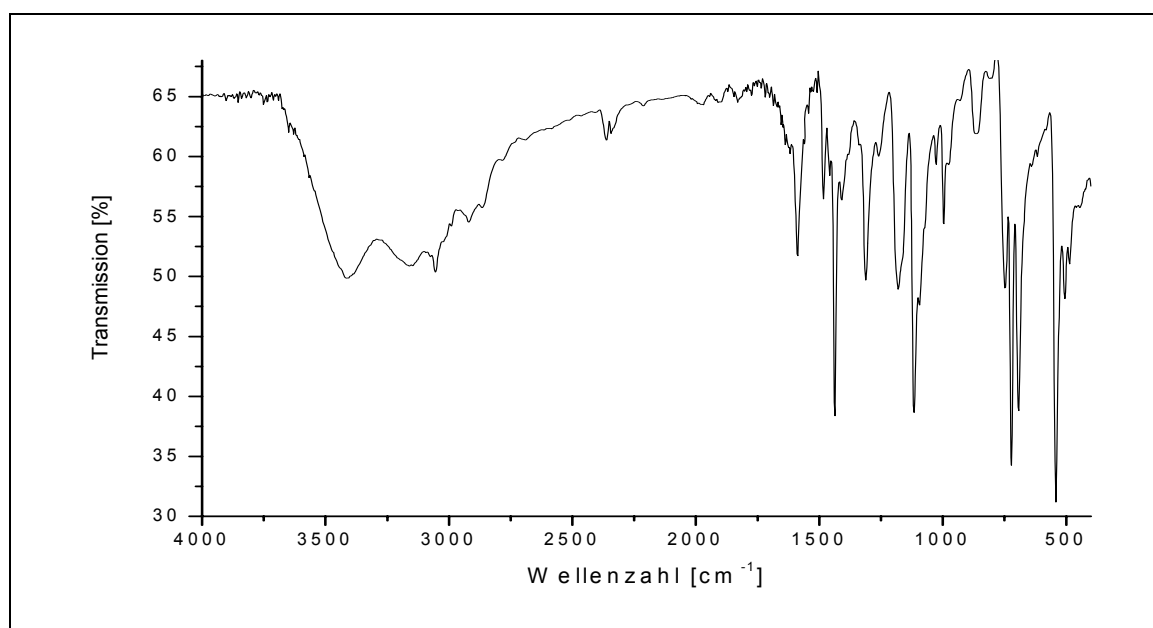


Abbildung 7-30: IR-Spektrum von 99 (KBr)

³¹P-¹H-NMR -Spektrum (81 MHz, CD₃OD):

δ [ppm] = 21.59, 21.88 (*cis*, *trans*)

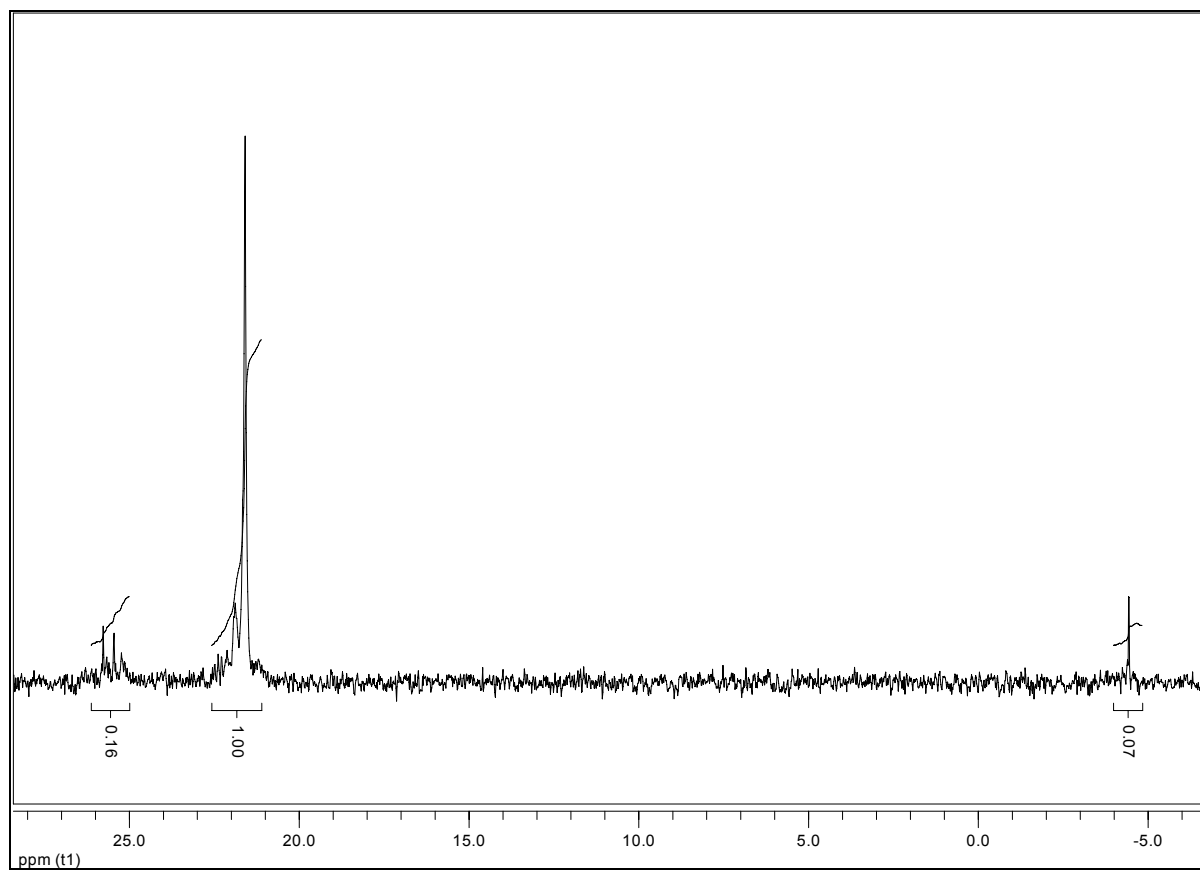


Abbildung 7-31: $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ -Spektrum 81 MHz, DMSO von 99

8 Literatur

- [1] R. S. Mullikan, *Rev. Mod. Phys.* **1932**, 4, 1.
- [2] H. K. J. W. Ellis, *Z. Phys.* **1933**, 86, 583.
- [3] R. S. C. Schweitzer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1685-1757.
- [4] N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry, Vol. 1*, 1 ed., The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., Menlo Park, **1978**.
- [5] B. Fessler, *Deutsche Apotheker-Zeitung* **2000**, 42, 4824-4825.
- [6] B. R. Hammond, Wooten, B.R., Snodderly, D.M., *Optom. Vis. Sci.* **1997**, 74, 499-504.
- [7] R. Pelz, Schmidt-Faber, B. Hesecker, H., *Zeitschr. Ernährungswissenschaften* **1998**, 37, 319-326.
- [8] W. Stahl, H. Sies, *Arch. Biochem. Biophys. J.* **1996**, 336, 1-9.
- [9] M. Schmidt, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2001**.
- [10] M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1957**, 30, 111.
- [11] F. Arcamone, B. Camerino, E. Cotta, Francesc.G, A. Grein, S. Penco, C. Spalla, *Experientia* **1969**, 25, 241-&.
- [12] W. Kohl, Achenbach, H., Reichenbach, H, *Phytochemistry* **1983**, 22, 207-210.
- [13] Nybraate G., Liaaenje S., *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 370-&.
- [14] S. K. Frixel, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2002**.
- [15] L. Dufossé, P. Mabon, A. Binet, *J. Dairy Sci.* **2001**, 84, 354-360.
- [16] P. Krubasik, G. Sandmann, *Molecular Genetics and Genomics* **2000**, 263, 423-432.
- [17] F. Guyomarc'h, A. Binet, L. Dufossé, *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* **2000**, 24, 64-70.
- [18] J. Moan, *Photochem. Photobiol.* **1990**, 6, 343-344.
- [19] I. Driver, Lowdell, C.P., Ash, D.V., *Phys. Med. Biol* **1991**, 36, 805-813.
- [20] B. W. Henderson, Dougherty, T.J., T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.* **1992**, 55, 145-157.
- [21] B. W. Henderson, Dougherty, T.J., *Photochem. Photobiol.* **1992**, 55, 145-157.
- [22] G. Laustriat, *Biochimie* **1986**, 68, 771-778.
- [23] S. Kraus, Dissertation, Justus-Liebig-Universität (Gießen), **2004**.
- [24] H. Plieninger, B. Schwarz, H. Jaggy, U. Huberpatz, H. Rodewald, H. Irgartinger, K. Weinges, *Liebig's Annalen der Chemie* **1986**, 1772-1778.
- [25] H. Becker, *Organikum*, 19 ed., Dt. Verl. der Wiss., Leipzig, **1993**.
- [26] C. Köpsel, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2000**.
- [27] X. Cao, F. Wang, S. Guo, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3149-3158.
- [28] K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2001**, 49, 192-196.
- [29] K. Thakkar, R. L. Geahlen, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2950-2955.
- [30] J. L. M. van Nunen, B. F. B. Folmer, R. J. M. Nolte, *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 283-291.
- [31] C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, 3 ed., B. G. Teubner, Stuttgart, **1990**.
- [32] S. Kock, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Düsseldorf), **2004**.
- [33] A. H. Fauq, C. Ziani-Cherif, E. Richelson, *Tetrahedron-Asymmetry* **1998**, 9, 2333-2338.

- [34] R. D. G. Cooper, J. B. Davis, B. C. L. Weedon, *Journal of the Chemical Society* **1963**, 5637-&.
- [35] N. Okukado, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2345-2346.
- [36] M. Fujino, M. Wakimasu, C. Kitada, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1981**, *29*, 2825-2831.
- [37] H. J. Bestmann, P. Ermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1740-1745.
- [38] A. Hercouet, M. Lecorre, *Synthesis-Stuttgart* **1988**, 157-158.
- [39] A. Valla, D. Cartier, B. Valla, R. Le Guillou, Z. Andriamialisoa, R. Labia, D. Breithaupt, S. Savy, A. Binet, L. Dufossé, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3314-3319.
- [40] F. Arcamone, B. Cameron, G. Franceschi, S. Penco, *Gazz. Chim. Ital.* **1970**, *100*, 581-590.
- [41] R. Scherrers, Diplomarbeit, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **1998**.
- [42] F. Stenhorst, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **1996**.
- [43] R. Gebhard, J. M. L. Courtin, J. B. Shadid, J. Vanhaveren, C. J. Vanhaeringen, J. Lugtenburg, *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas-Journal of the Royal Netherlands Chemical Society* **1989**, *108*, 207-214.
- [44] A. Chopra, G. Moss, B. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin-Trans 1* **1988**, 1371-1381.
- [45] J. Haugan, *Acta Chemica Scandinavia* **1994**, 657-644.
- [46] H. Pfander, A. Lachenmeier, M. Hadorn, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 1377-1382.
- [47] I. Hernández-Blanco, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität (Düsseldorf), **2003**.
- [48] G. W. Burton, Ingold, K. U., *Science* **1984**, *224*, 569-573.
- [49] R. G. Neville, J. J. McGee, *Journal of Organometallic Chemistry* **1964**, *2*, 485-490.
- [50] e. a. Liu, *Journal of Chinese Chemical Society (Taipei)* **1973**, *20*, 214-218.
- [51] R. J. Horvat, S. D. Senter, *Organic Mass Spectrometry* **1983**, *18*, 413-417.
- [52] W. Verboom, G. W. Visser, D. N. Reinhoudt, *Synthesis-Stuttgart* **1981**, 807-809.
- [53] F. A. Henglein, J. Kramer, *Chemische Berichte-Recueil* **1959**, *92*, 2585-2592.
- [54] P. C. Ruenitz, R. F. Arrendale, W. F. Schmidt, C. B. Thompson, N. T. Nanavati, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 192-197.
- [55] V. A. Mikhailov, V. A. Savelova, M. Y. Rodygin, *Russian Journal of Organic Chemistry* **1993**, *29*, 1868-1870.
- [56] H. W. Gibson, F. C. Bailey, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 557-560.
- [57] Z. Andriamialisoa, A. Valla, D. Cartier, R. Labia, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2926-2929.
- [58] A. W. Fort, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 332-&.
- [59] G. I. Samokhvalov, N. I. Zakharova, N. N. Sokolova, T. M. Filippova, O. I. Raigorodskaya, et al., *Pharm.Chem.J.(Engl.Transl.)* **1994**, *28*, 343-348.
- [60] B. A. Pawson, K. K. Chan, J. Denoble, R. J. L. Han, V. Piermattie, A. C. Specian, S. Srisethnil, P. W. Trown, O. Bohoslawec, L. J. Machlin, E. Gabriel, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1059-1067.
- [61] H. Dakshinamurty, M. Santappa, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1839.
- [62] D. Hoischen, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Düsseldorf), **1996**.
- [63] E. Schaumann, F. F. Grabley, *Liebig's Annalen der Chemie* **1979**, 1715-1733.
- [64] P. Kurtz, *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* **1960**, *631*, 21-56.
- [65] H. Machleidt, R. Wessendorf, *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *674*, 1.
- [66] H. Machleidt, R. Wessendorf, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *679*, 20.

-
- [67] A. Trehan, T. Mirzadegan, R. S. H. Liu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3769-3780.
[68] R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1283-1290.
[69] T. Oritani, M. Nanjyo, M. Fujita, K. Yamashita, *Agricultural and Biological Chemistry* **1978**, *42*, 1437-1438.