

Streukurven der neutralen Atome genutzt. Vergleichsrechnungen mit  $\text{Si}^{4+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{O}^{2-}$  und  $\text{N}^{3-}$  lieferten sehr ähnliche Resultate, auch ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Besetzung Al auf 8a und Si auf 16d und dem umgekehrten Fall erkennen. Die Temperaturparameter wurden für 16d und 32e anisotrop verfeinert.

Mikro-Raman-Spektroskopie: Ar-Ionen-Laser ( $\lambda = 457.9 \text{ nm}$ , 2020-05S, Spectra-Physics, San Jose, CA); Doppelspektrometer (SPEX 1402, Spex Industries, Metuchen, NJ) mit einem ladungskoppelten Detektor (LN/CCD-1100 FB, Princeton Instruments, Trenton, NJ). Die laterale Auflösung betrug ca.  $20 \mu\text{m}$ .

Vickers-Härtens wurden unter gewöhnlichen Laborraumbedingungen mit einem LECO-M-400-G2-Mikrohärteprüfer gemessen; die Maximallast wirkte jeweils 10 s. Jeder Härtewert wurde gemäß Gleichung 1 berechnet. Hierbei ist  $P$  die Last in kg,  $\phi = 136^\circ$  der Flächenöffnungswinkel der Vickers-Pyramide und  $\langle 2a \rangle$  das Mittel der Eindruckdiagonalen (Abbildung 4).<sup>[24]</sup> Eine mittlere Härte von  $2789 \pm 64 \text{ HV}_{0.5}$  wurde aus zehn Eindrücken mit einer Last von 0.5 kg ermittelt. Vier weitere Eindrücke mit 1 kg ergaben  $2838 \pm 32 \text{ HV}_1$ . Es lässt sich daraus eine Gesamthärte von  $27.5 \text{ GPa}$  berechnen.

$$\text{HV} = P \sin(\phi/2)/\langle 2a \rangle^2 \quad (1)$$

Zur Berechnung der Eindruckrisszähigkeit wurde eine Palmquist-Rissgeometrie angenommen und die Formel von Shetty wegen ihrer guten Korellation zu Biegebruchversuchen ausgewählt.<sup>[25]</sup> Ein mittlerer Wert von  $4.6 \text{ MPa m}^{1/2}$  wurde aus den mittleren Rißlängen  $\langle 2c \rangle$  und Eindruckdiagonalen  $\langle 2a \rangle$  von vier der 0.5-kg- und drei der 1-kg-Eindrücke berechnet. Das Verhältnis  $\langle c \rangle/\langle a \rangle$  lag zwischen 2.5 und 3.2 bei allen Eindrücken.

Eingegangen am 20. September 2001 [Z17937]

- [1] T. Ekström, M. Nygren, *J. Am. Ceram. Soc.* **1992**, *75*, 259–276.
- [2] a) J.-W. Chen, R. Shuba in *The Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (Hrsg.: K. H. J. Buschow, R. W. Cahn, M. C. Flemings, B. Ilschner, E. J. Kramer, S. Mahajan), Elsevier, Amsterdam, **2001**, S. 8471–8476; b) F. L. Riley, *J. Am. Ceram. Soc.* **2000**, *83*, 246–265.
- [3] a) M. Haviar, H. Herbertsson, *J. Mater. Sci. Lett.* **1992**, *11*, 179–180; b) M. Haviar, H. Herbertsson, *J. Mater. Sci. Lett.* **1993**, *12*, 1888–1890; c) M. Haviar, Z. Lences, H. Herbertsson, *J. Mater. Sci. Lett.* **1997**, *16*, 236–238.
- [4] a) A. Zerr, G. Miehe, G. Serghiou, M. Schwarz, E. Kroke, R. Riedel, H. Fueß, P. Kroll, R. Boehler, *Nature* **1999**, *400*, 340–342; b) G. Serghiou, G. Miehe, O. Tschauner, A. Zerr, R. Boehler, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 4659–4661; c) K. Leinenweber, P. F. McMillan, G. H. Wolf, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3076–3078; d) N. Scotti, W. Kockelmann, J. Senker, S. Traßel, H. Jacobs, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1999**, *625*, 1435–1439.
- [5] Oft wird die Formel  $\text{Si}_{6-z}\text{Al}_z\text{O}_z\text{N}_{8-z}$  verwendet, wir folgen mit der Formel  $\text{Si}_{3-x}\text{Al}_x\text{O}_x\text{N}_{4-x}$ , welche die Grundverbindung  $\text{Si}_3\text{N}_4$  besser erkennen lässt, der Empfehlung von Ekström und Nygren.<sup>[1]</sup>
- [6] a) J. W. McCauley, persönliche Mitteilung; b) „ $\gamma$ - $\text{Al}_3\text{O}_3\text{N}^\bullet$ “ wird zwar in der JCPDS-Database gefunden (PDF-No. 36-50), in der zitierten Arbeit (W. Rafaniello, I. B. Cutler, *J. Am. Ceram. Soc.* **1981**, C128) sind jedoch keine Hinweise zur Zusammensetzung der untersuchten Alone zu finden.
- [7] a) J. W. McCauley, N. D. Corbin, *NATO ASI Ser. Ser. E* **1983**, *65*, 111–118; b) J. W. McCauley, N. D. Corbin, *J. Am. Ceram. Soc.* **1979**, *63*, 9–10; J. W. McCauley, N. D. Corbin, *J. Am. Ceram. Soc.* **1979**, *63*, 467–469.
- [8] M. Schwarz, G. Miehe, A. Zerr, E. Kroke, B. T. Poe, H. Fueß, R. Riedel, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 883–887.
- [9] T. Ekström, P. O. Käll, M. Nygren, P. O. Olsson, *J. Mater. Sci. Lett.* **1989**, *24*, 1853–1861.
- [10] a) Übersicht: E. Kroke, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 81–86; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 77–82; b) D. C. Rubie, *Phase Transitions* **1999**, *68*, 431–451; c) M. J. Walter, Y. Thibault, K. Wei, R. W. Luth, *Can. J. Phys.* **1995**, *73*, 273–286.
- [11] Die Werte sind für einen Ursprung der Einheitszelle bei  $\bar{3}m$  angegeben.
- [12] H. X. Willems, G. de With, R. Metselaar, R. B. Helmholdt, K. K. Petersen, *J. Mater. Sci. Lett.* **1993**, *12*, 1470–1473.
- [13] K. E. Sickafus, J. M. Wills, *J. Am. Ceram. Soc.* **1999**, *82*, 3279–3292.
- [14] Im Kristallgitter von  $\text{Si}_{3-x}\text{Al}_x\text{O}_x\text{N}_{4-x}$  mit statistischer Elementverteilung oder mit  $x =$  gebrochen rationale Zahl, haben einzelne Einheitszellen kein identisches Si:Al-Verhältnis. Folglich werden sich individuelle Si-O-, Si-N-, Al-O- und Al-N-Bindungslängen voneinander unterscheiden. Mit XRD ist lediglich ein Mittelwert zugänglich, was wir durch die Winkelklammern (und ) kennzeichnen.
- [15] a) K. Kato, Z. Inoue, K. Kijima, I. Kawada, H. Tanaka, T. Ymane, *J. Am. Ceram. Soc.* **1975**, *58*, 90–91; b) R. Grün, *Acta Crystallogr.* **1979**, *35*, 800–804.
- [16] J. Weiss, P. Greil, L. J. Gauckler, *J. Am. Ceram. Soc.* **1982**, C68–C69. (Eine Gitterkonstante für  $\text{Al}_3\text{O}_3\text{N}$  wird nicht explizit angegeben, kann aber aus Abbildung 2 auf S. C68 durch Extrapolation auf die Ordinate erhalten werden.)
- [17] H. Schulz, K. Thiemann, *Solid State Commun.* **1977**, *23*, 815–819.
- [18] H. Vollständig, E. Ito, M. Akaishi, S. Akimoto, O. Fukunaga, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **1990**, *66*, 7–9.
- [19] JCPDS-Database, PDF-No. 10-425.
- [20] A. Zerr, G. Miehe, G. Serghiou, M. Schwarz, E. Kroke, R. Riedel, R. Boehler, *Science and Technology of High Pressure* (Hrsg.: M. Manghnani, W. J. Nellis, M. F. Nicol), Universities Press, Hyderabad, Indien, **2000**, S. 914–917.
- [21] T. Sekine, H. He, T. Kobayashi, M. Tansho, K. Kimoto, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *344*, 395–399.
- [22] „Spinel Compounds: Structure and Properties Relations“: *J. Am. Ceram. Soc.* **1999**, *82*, 3279–3365 (Sonderheft).
- [23] a) D. B. Wiles, R. A. Young, *J. Appl. Crystallogr.* **1981**, *14*, 149–151; b) R. J. Hill, C. J. Howard, Australian Atomic Energy Comission, Report No M112, **1986**.
- [24] *Werkstoffprüfung*, 5. Aufl. (Hrsg.: H. Blumenauer), VEB Deutscher Verlag für Grundstoffsindustrie, Leipzig, **1984**, S. 118–119.
- [25] J. Dusza, *Scr. Metall. Mater.* **1992**, *26*, 337–342.

## Eine Methode zur thermischen Erzeugung von Aryloxyradikalen bei Raumtemperatur und deren Anwendung zur Untersuchung der Oxidation von Low-Density-Lipoprotein (LDL)\*\*

Thomas Paul\* und Keith U. Ingold\*

Antioxidativ wirkende Phenole (ArOH) reagieren mit Peroxyradikalen (ROO<sup>•</sup>) zu relativ unreaktiven Aryloxyradikalen (ArO<sup>•</sup>) [Gl. (1)], die in homogener Lösung ein

[\*] Dr. T. Paul,<sup>[+]</sup> Dr. K. U. Ingold  
National Research Council of Canada  
100 Sussex Drive, Ottawa, Ontario, K1A 0R6 (Canada)  
Fax: (+1) 613-941-8447  
E-mail: Thomas.Paul@avecia.com  
Keith.Ingold@nrc.ca

[+] Aktuelle Adresse:  
Avecia Ltd., P.O. Box 42, Hexagon House  
Blackley, Manchester, M9 8ZS (UK)  
Fax: (+44) 161-721-5240

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Foundation for Cancer Research finanziell unterstützt. Wir möchten uns bei M. C. Depew und J. K. S. Wan (Queen's University, Kingston, Canada) für Ihre freundliche Hilfe bei der Aufnahme der ESR-Spektren sowie bei D. Leek für die Durchführung der NMR-Messungen bedanken.

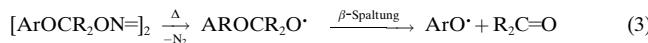
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

zweites Peroxylradikal abfangen [Gl. (2)].<sup>[1, 2]</sup>  $\alpha$ -Tocopherol (TocH, Vitamin E) ist das aktivste lipidlösliche Antioxidans in

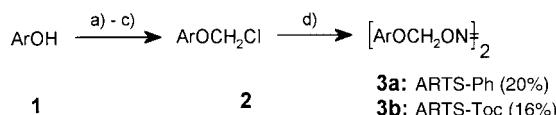


Säugetieren,<sup>[2]</sup> das aber als Prooxidans in menschlichem Low-Density-Lipoprotein (LDL) wirkt.<sup>[3]</sup> Oxidativ modifiziertes LDL kann Atherosklerose auslösen.<sup>[4]</sup> Verschiedene Verbindungen (z.B. Enzyme, Übergangsmetalle), die für die LDL-Modifizierungen in vivo verantwortlich sein sollen, wurden in Betracht gezogen.<sup>[5]</sup> Die Radikal-induzierte Oxidation von LDL, bei der TocH den Radikalcharakter von wasserlöslichen Peroxylradikalen in die LDL-Partikel transferiert, wurde eingehend untersucht. Das entstandene Tocopheroxylradikal (Toc $^\cdot$ ) initiiert eine Peroxidationskettenreaktion der Lipide in den LDL-Partikeln, ein Vorgang der als Tocopherol-vermittelte Peroxidation (TMP) bezeichnet wird.<sup>[6]</sup> Das Tyrosylradikal, das bei der Reaktion von Myeloperoxidase mit Tyrosin (in einer Ausbeute von 25%) während der Immunabwehr erzeugt wird, kann ebenfalls die LDL-Oxidation initiieren.<sup>[7]</sup> Diese Beispiele für Schädigungen von biologischen Systemen durch Aryloxyradikale zeigen, dass die Reaktionen dieser Radikale in quantitativen In-vitro-Studien unter Verwendung thermolabiler Verbindungen, die einen „sauberen“ und definierten ArO $^\cdot$ -Fluss erzeugen, untersucht werden sollten. Die Entwicklung einer thermischen Aryloxyradikal-Quelle (Aryloxy Radical Thermal Source, ARTS), die selektiv jedes mögliche Aryloxyradikal erzeugt, war daher eine herausfordernde Aufgabe.<sup>[8]</sup>

Hyponitrite, deren Zerfall nicht durch Übergangsmetalle oder Radikale induziert wird,<sup>[9, 10]</sup> zerfallen bei Raumtemperatur zu N<sub>2</sub> und einem Alkoxyradikal. Vermutlich unterliegen Aryloxlalkoxyradikale einer sehr schnellen  $\beta$ -Spaltung zu Aryloxyradikalen [Gl. (3)].<sup>[11]</sup> Mit einer Syntheseroute für Aryloxlalkylhyponitrite, die für viele verschiedene



Phenole anwendbar sein sollte (Schema 1)<sup>[9, 12]</sup>, wurden **3a**, ARTS-Ph (Ar=Ph), als mögliche Phenoxyradikal-Vorstufe, und **3b**, ARTS-Toc (Ar=Tocopheryl), als mögliche Toc $^\cdot$ -Quelle, hergestellt.<sup>[13]</sup> Die Zerfallsgeschwindigkeiten von **3a** und **3b** wurden durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und waren nahezu identisch, z.B. bei 37°C: 9.1 × 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> für ARTS-Ph (in CD<sub>3</sub>CN) und 10 × 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> für ARTS-Toc (in CDCl<sub>3</sub>). ARTS-Ph zersetzte sich mit der gleichen Geschwindigkeit in CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O (1:1) und wasserfreiem CD<sub>3</sub>CN, d.h., der Zerfall ist lösungsmittelunabhängig. Die

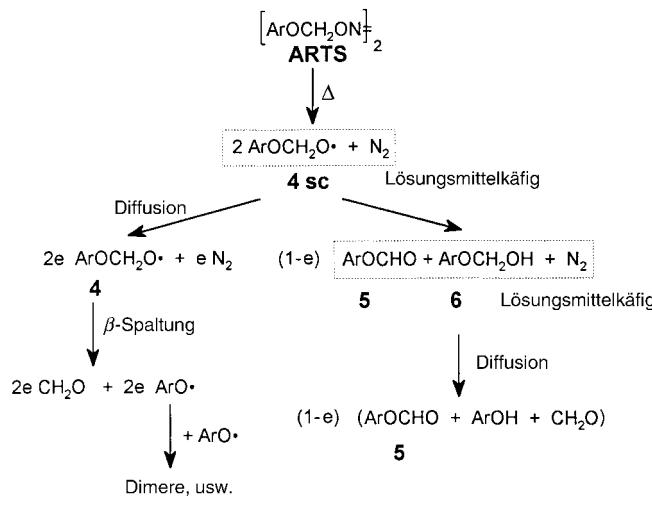


Ar = Ph,  $\alpha$ -Tocopheryl

Schema 1. Synthese von ARTSs. a) NaH in DMF, 0°C, 30 min, CICH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, 20°C, 6 h; b) m-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 10 min; c) CH<sub>3</sub>COCl in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C bis 20°C, 3 h;<sup>[12]</sup> d) Ag<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0°C bis 20°C, 1–5 h.<sup>[9]</sup> Physikalische Daten der neuen Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt.

Arrhenius-Parameter für den Zerfall von ARTS-Ph (basierend auf Messungen bei drei unterschiedlichen Temperaturen zwischen 23°C und 37°C) sind: E<sub>A</sub> = 106 kJ mol<sup>-1</sup> und log(A/s<sup>-1</sup>) = 14.8.

Der wahrscheinlichste Zerfalls weg von ARTS ist in Schema 2 dargestellt. Das zunächst erzeugte Alkoxyradikal-Paar (**4sc**) diffundiert entweder aus dem Lösungsmittelkäfig (mit einer Ausbeute e) oder disproportioniert innerhalb des



Ar = Ph (**a**)  
 $\alpha$ -Tocopheryl (**b**)  
 Schema 2. Thermische Zerfallsreaktionen von ARTS.

Lösungsmittelkäfig zu **5** und **6**, wobei letzteres wahrscheinlich zu ArOH und Formaldehyd zerfällt. Unter den meisten Umständen jedoch wird die Mehrzahl der freien Alkoxyradikale **4** einer  $\beta$ -Spaltung unterliegen und das gewünschte Aryloxyradikal ArO $^\cdot$  erzeugen, während H-Atom-Abstraktionen unter Bildung von **6** nur eine geringe Rolle spielen. Übereinstimmend mit Schema 2 führte die Thermolyse von **3a** zu PhOH, **5a**, Formaldehyd, Biphenolen, Phenoxyphenolen und Polyphenolen und der Zerfall von **3b** lieferte TocH, **5b**, Formaldehyd, Tocopherolchinon und verschiedene Tocopherol-Dimere.<sup>[14]</sup> Diese Produkte weisen auf die Erzeugung, zumindest zu bestimmten Teilen, von freien Aryloxyradikalen aus beiden ARTS hin, was durch den ESR- und UV/VISspektroskopischen Nachweis von Toc $^\cdot$  während des Zerfalls von **3b** (Abbildung 1) bestätigt wurde. Die maximale Gleichgewichtskonzentration von Toc $^\cdot$  ([Toc $^\cdot$ ]<sub>mss</sub>) war lösungsmittelabhängig, so war für 1.1 mM **3b** in Chlorbenzol bei 20°C [Toc $^\cdot$ ]<sub>mss</sub> ≈ 5.5 μM, während [Toc $^\cdot$ ]<sub>mss</sub> in Cyclohexan nur halb so groß war. In 1,4-Cyclohexadien konnte Toc $^\cdot$  nicht nachgewiesen werden. Die Geschwindigkeitskonstante der  $\beta$ -Spaltung ( $k_\beta$ ) in unpolaren Lösungsmitteln konnte abgeschätzt werden, da die Geschwindigkeit der  $\beta$ -Spaltung in Cyclohexan ungefähr der Geschwindigkeit der H-Abstraktion von Cyclohexan entspricht, kurzum  $k_s[c\text{-C}_6\text{H}_{12}] = 1.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ <sup>[15]</sup> × 9.3 M = 1.1 × 10<sup>7</sup> s<sup>-1</sup>. Eine genauere Abschätzung ergab  $k_\beta \approx 1.8 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  in unpolaren Lösungsmitteln (siehe Hintergrundinformationen), außerdem kann man vermuten, dass die Reaktion in polaren Lösungsmitteln schneller

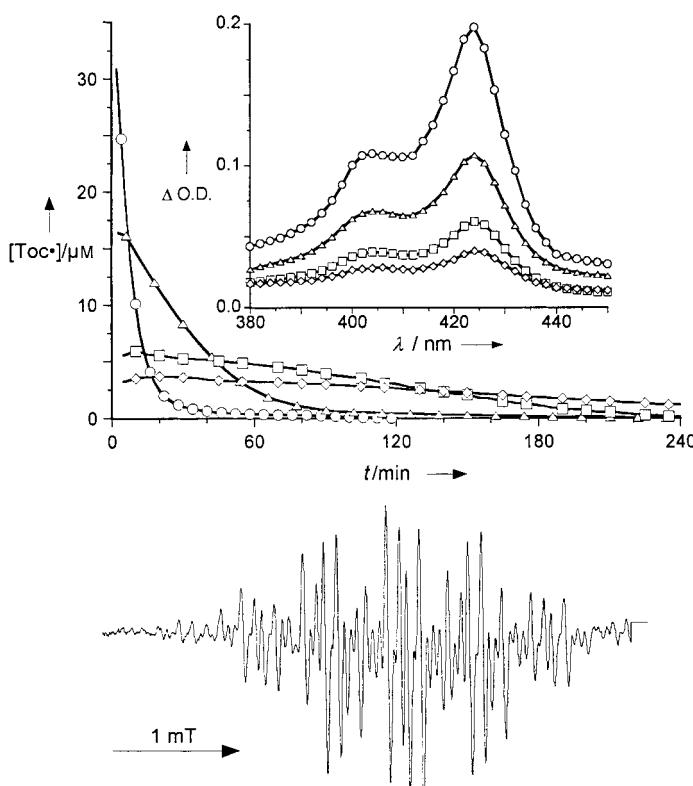


Abbildung 1. Thermischer Zerfall von **ARTS-Toc**. Oben: Mit UV/Visspektroskopie ( $\lambda = 424 \text{ nm}$ )<sup>[14]</sup> ermittelter Konzentrationsverlauf von  $\text{Toc}^{\cdot}$  während des Zerfalls von 1 mM **ARTS-Toc** in Chlorbenzol. Eingeschub: Die bei der maximalen  $\text{Toc}^{\cdot}$ -Konzentration gemessenen UV/Vis-Spektren. Legende: 20 °C (○), 25 °C (□), 37 °C (△) und 50 °C (◇). Unten: ESR-Spektrum, aufgenommen während des Zerfalls von **ARTS-Toc** (10 mM) bei Raumtemperatur in Benzol. Folgende Hyperfeinkopplungskonstanten wurden durch Simulation ermittelt:  $a(\text{CH}_3) = 0.644 \text{ mT}$ ,  $a(\text{CH}_3) = 0.492 \text{ mT}$ ,  $a(\text{CH}_3) = 0.104 \text{ mT}$ ,  $a(\text{CH}_2) = 0.162 \text{ mT}$ ,  $a(\text{CH}_2) = 0.016 \text{ mT}$  (Linienbreite: 0.015 mT).

verlaufen wird.<sup>[11, 15]</sup> So war  $[\text{Toc}^{\cdot}]_{\text{mss}}$  in Cyclohexen mit 1 M Methanol ( $[\text{Toc}^{\cdot}] = 4 \mu\text{M}$ ) ca. zweimal höher als in reinem Cyclohexen. Wahrscheinlich unterliegt **4** ausschließlich einer  $\beta$ -Spaltung in Chlorbenzol. Die minimale Ausbeute der aus dem Lösungsmittel diffundierenden Alkoxyradikale ( $e$ ) in Chlorbenzol bei 20 °C ist 5%, basierend auf der Zerfalls geschwindigkeit von **3b** ( $1.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ),  $[\text{Toc}^{\cdot}]_{\text{mss}}$  und der kleinsten Geschwindigkeitskonstanten für die  $\text{Toc}^{\cdot}/\text{Toc}^{\cdot}$ -Reaktion ( $2k = 1000 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>[14]</sup> Die Anwesenheit einer Spur von  $\text{TocH}$ -Dimeren beschleunigte die  $\text{Toc}^{\cdot}/\text{Toc}^{\cdot}$ -Reaktion drastisch.<sup>[14]</sup> Da dieses Dimer ein mögliches Produkt des Zerfalls von **3b** ist, wird der wahre Wert von  $e$  wahrscheinlich > 5% sein.

Das Phenoxyradikal konnte während des thermischen Zerfalls von **3a** bei 23 °C nicht detektiert werden, wahrscheinlich weil die  $\text{PhO}^{\cdot}/\text{PhO}^{\cdot}$ -Reaktion ( $2k = 1 - 12 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )<sup>[16]</sup> viel schneller als die  $\text{Toc}^{\cdot}/\text{Toc}^{\cdot}$ -Reaktion ist.<sup>[14]</sup> Dennoch konnte  $e$  für **3a** unter der Annahme, dass die Reaktion von **4sc** innerhalb des Lösungsmittelkäfigs gleiche Mengen an **5a** und  $\text{PhOH}$  liefert, abgeschätzt werden. Die GC-Analyse zeigte jedoch einen Überschuss an  $\text{PhOH}$  und Biphenolen im Vergleich zu **5a**. Aus dem Wert des Überschusses an Phenol konnte abgeschätzt werden, dass  $e$  ca. 20% entspricht.

Die von Aryloxyradikalen induzierte Peroxidation von LDL wurde ausgewählt, um die Anwendbarkeit von **ARTS** in biologischen In-vitro-Systemen zu demonstrieren. Eine frisch präparierte LDL Dispersion wurde mit **3a** versetzt und bei 37 °C solange inkubiert bis sie nahezu vollständig zerfallen war. Der  $\text{TocH}$ -Verbrauch und die Bildung von Cholesterolesterhydroperoxiden (CEO OH) weisen einen für TMP charakteristischen Verlauf auf, d.h., die Peroxidation ist schneller in Gegenwart von  $\text{TocH}$  und wird langsamer nach dem vollständigen Verbrauch von  $\text{TocH}$  (Abbildung 2).<sup>[6]</sup> Außerdem erfolgt die Bildung von CEO OH bei Verwendung

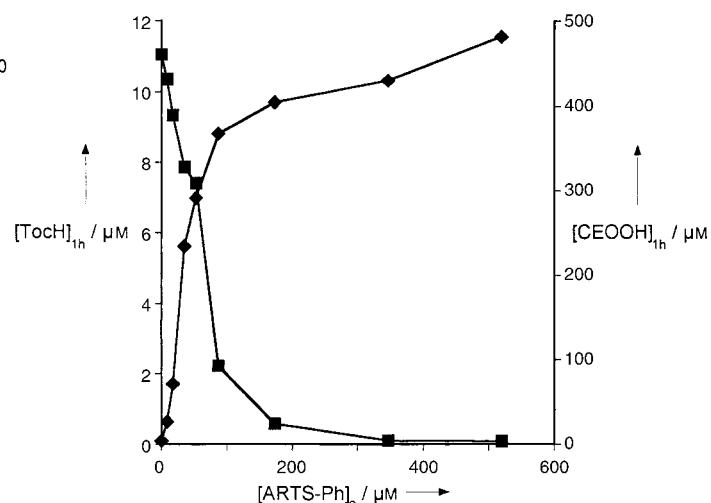
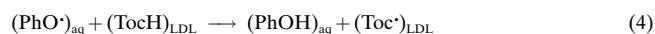


Abbildung 2. Konzentration von Cholesterolesterhydroperoxiden (CEO OH, ◆) und  $\alpha$ -Tocopherol (TocH, ■) in 1.8  $\mu\text{M}$  LDL-Dispersion in phosphatgepufferter Saline (PBS) (pH 7.4, 50 mM) nach Inkubation für 1 h bei 37 °C in der Gegenwart der angegebenen Menge **ARTS-Ph**. Eine Lösung von **ARTS-Ph** in DMSO wurde verwendet, sodass die zugegebene Menge nicht mehr als 1% der gesamten 300  $\mu\text{L}$  LDL-Dispersion ausmachte.

geringer Konzentrationen von **3a** in einer Kettenreaktion, sodass ein signifikanter Anteil  $\text{TocH}$  nach einer einstündigen Inkubation übrig blieb, d.h.  $d[\text{CEO OH}]/d[\text{PhO}^{\cdot}] \approx 16$  bei einer anfänglichen Konzentration von  $[\text{3a}] = 35 \mu\text{M}$  (siehe Hintergrundinformationen). Das heißt, dass TMP in LDL durch den Angriff von  $\text{PhO}^{\cdot}$  auf  $\text{TocH}$  initiiert wird [Gl. (4)].



TMP kann als Erklärung für die früheren Beobachtungen dienen, dass die von der Myeloperoxidase erzeugten Tyrosylradikale die LDL-Oxidation initiieren und dieser Prozess nicht durch  $\text{TocH}$  inhibiert wird.<sup>[7b]</sup> Bei geringer Konzentration von **3a** werden ungefähr 0.2 Moleküle  $\text{TocH}$  pro  $\text{PhO}^{\cdot}$ -verbraucht (siehe Hintergrundinformationen). Dieser Wert sollte 0.5 sein, sofern alle  $\text{PhO}^{\cdot}$  von  $\text{TocH}$  zerstört werden, und dies impliziert, dass die  $\text{PhO}^{\cdot}/\text{PhO}^{\cdot}$ -Kupplungsreaktionen wahrscheinlich unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen sehr wichtig ist.

Der von Aryloxyradikalen induzierte oxidative Stress wurde bisher notgedrungen Weise weitgehend ignoriert, da geeignete Vorstufen fehlten. Die vorgestellte Synthese von zwei **ARTS** löst dieses Problem und stellt eine neue Methode zur Untersuchung des Effekts von gezielt erzeugten Flüssen

von ArO<sup>•</sup>-Radikalen auf biologisch wichtige Ziele zur Verfügung. Derzeitig entwickeln wir einen Syntheseweg für wasserlösliche ARTSs, sodass letztlich die gezielte Erzeugung von Tyrosylradikalen möglich wird.

### Experimentelles

ESR-Spektren wurden mit einem Varian-E104-Spektrometer (9.5 GHz) bei Raumtemperatur unter einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre aufgenommen. Folgende Messparameter wurden verwendet: Mikrowellenleistung = 2 mW, Modulationsamplitude = 0.04 mT, Modulationsfrequenz = 100 kHz, Messzeit = 8 min. Die Hyperfein-Kopplungskonstanten wurden durch Simulation des ESR-Spektrums mit dem Programms WINSIM erhalten.<sup>[17]</sup> NMR-Messungen erfolgten auf einem Bruker-400-DRX-Spektrometer. Frisch isoliertes LDL<sup>[18]</sup> in PBS wurde mit einer bekannten Menge einer Lösung von **3a** in DMSO vermischt und für 1 h bei 37 °C inkubiert. CEOOH und ToCH wurden auf bekannte Weise analysiert.<sup>[19]</sup>

Eingegangen am 27. August 2001 [Z17803]

- [1] L. R. Mahoney, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 555–563; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 547–555.
- [2] G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Rev.* **1986**, *19*, 194–201.
- [3] V. W. Bowry, K. U. Ingold, R. Stocker, *Biochem. J.* **1992**, *288*, 341–344.
- [4] D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. E. Carew, J. C. Khoo, J. L. Witzum, *N. Engl. J. Med.* **1989**, *311*, 915–924.
- [5] J. W. Heinecke, *Curr. Opin. Lipidol.* **1997**, *8*, 268–274, zit. Lit.
- [6] V. W. Bowry, R. Stocker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6029–6044.
- [7] a) J. W. Heinecke, *Atherosclerosis* **1998**, *141*, 1–15; b) M. I. Savenkova, D. M. Mueller, J. W. Heinecke, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 20394–20400; c) J. W. Heinecke, W. Li, H. L. Daehnke III, J. A. Goldstein, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 4069–4077.
- [8] Einige Methoden zur Erzeugung von Aryloxyradikalen durch thermischen Zerfall einer Vorstufe sind bekannt, aber entweder ist ihre Synthese auf mit sterisch hinderlichen Gruppen substituierter Phenole beschränkt (C. D. Cook, M. Fraser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3716–3719) oder ein weiteres, reaktiveres Radikal wird simultan in stöchiometrischer Menge erzeugt (P. M. Lahti, D. A. Modarelli, F. C. Rossitto, A. L. Inceli, A. S. Ichimura, S. Ivatury, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1730–1738).
- [9] C. A. Ogle, S. W. Martin, M. P. Dziobak, M. W. Urban, G. D. Mendenhall, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3728–3733.
- [10] K. U. Ingold, T. Paul, M. J. Young, L. Doiron, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12364–12365; T. Paul, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *382*, 253–261.
- [11] Eine Reaktion mit ähnlicher Thermochemie ist die β-Spaltung des 2-Phenylethoxylradikals, die eine Geschwindigkeitskonstante von  $2.3 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  (in Benzol) aufweist, siehe: G. D. Mendenhall, L. C. Stewart, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5109–5114.
- [12] Ø. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, *42*, 515–523.
- [13] Siehe Hintergrundinformation für die physikalischen Daten neuer Verbindungen.
- [14] V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5456–5467, zit. Lit.
- [15] D. V. Avila, C. E. Brown, K. U. Ingold, J. Lusztyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 466–470.
- [16] J. A. Howard, J. C. Scaiano in *Landolt-Börnstein, New Series Vol. 13d*, (Hrsg.: H. Fischer), Springer, Berlin, **1984**, S. 142–192.
- [17] Das Program WINSIM wurde am National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA, entwickelt und kann auf der folgenden Website bezogen werden: epr.niehs.nih.gov.
- [18] B. H. Chung, J. P. Segrest, M. J. Ray, J. D. Brunzell, J. E. Hokanson, R. M. Krauss, K. Baudrie, J. T. Cone, *Method Enzymol.* **1986**, *128*, 181–209.
- [19] W. Sattler, D. Mohr, R. Stocker, *Method Enzymol.* **1994**, *233*, 469–489.

### Tetra- und Pentacyclopentadien – zwei neue Donor-substituierte Liganden für Metallkomplexe\*\*

Ingo Emme, Stefan Redlich, Thomas Labahn,  
Jörg Magull und Armin de Meijere\*

*Professor Oskar Glemser zum 90. Geburtstag gewidmet*

Die Feinanpassung von Liganden ist eines der wichtigsten Instrumente, um die Eigenschaften von Metallkomplexen zu beeinflussen, beispielsweise um die katalytische Aktivität und die Stereoselektivität in Metall-katalysierten Reaktionen zu erhöhen. Sowohl elektronische als auch sterische Faktoren spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Cyclopentadien und seine substituierten Analoga gehören zu den häufig benutzten Liganden.<sup>[1]</sup> Obwohl eine große Vielfalt substituierter Cyclopentadiene hergestellt worden ist, ist sehr wenig über Cyclopropyl-substituierte Derivate bekannt. Dabei hat die Cyclopropylgruppe einzigartige elektronische Eigenschaften,<sup>[2, 3]</sup> indem sie ein besonders guter Donor für Elektronenmangelzentren ist, und sterisch ist sie einer Ethyl- näher als einer Isopropylgruppe.<sup>[4]</sup> Wir beschreiben hier die ersten Synthesen von Tetra- und Pentacyclopentadien<sup>[5]</sup> und einigen ihrer Metallkomplexe.

Nach dem Protokoll von Sato et al. für die Hydromagnesierung von Alkinen<sup>[6]</sup> wurde leicht zugängliches Dicyclopentadienylacetylen **1**<sup>[7]</sup> durch Behandlung mit Isobutylmagnesiumbromid in Gegenwart von Titanocendichlorid in Diethylether in 1,2-Dicyclopentadienylmagnesiumbromid **2** umgewandelt, und dieses lieferte beim Zutropfen zu einer Lösung von *n*-Butylformiat in Tetrahydrofuran 1,2,4,5-Tetracyclopentadien **3** ohne Weiteres in 56 % Ausbeute (Schema 1). Das erwartete 1,2,4,5-Tetracyclopentadien-1,4-dien-3-ol **10** (*R* = H) wurde lediglich in mäßiger Ausbeute zusammen mit einer isomeren Verbindung und einer größeren Menge polymeren Materials isoliert, wenn *n*-Butylformiat zur

[\*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dr. I. Emme, Dipl.-Chem. S. Redlich  
Institut für Organische Chemie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 551-399475  
E-mail: Armin.deMeijere@chemie.uni-goettingen.de  
Dipl.-Chem. T. Labahn, Prof. Dr. J. Magull  
Institut für Anorganische Chemie  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 4, 37077 Göttingen (Deutschland)

[\*\*] Small Ring Building Blocks in Organic Synthesis, Teil 74. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie sowie von den Firmen BASF AG und Chemetall GmbH (Chemikalien) unterstützt. Die Autoren danken Prof. Burkhard König, Regensburg, und Prof. Pierre H. Dixneuf, Rennes (Frankreich), für die Messung der Oxidationspotentiale der neuen Ferrocene und Herrn Dr. Burkhard Knieriem, Göttingen, für sein sorgfältiges Korrekturlesen des endgültigen Manuskripts. – Teil 73: H. Nüske, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **2001**, 3509–3511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3411–3413; Teil 72: A. de Meijere, M. von Seebach, S. I. Kozhushkov, S. Cicchi, T. Dimoulas, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3789–3795.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.