

Gegen Sauerstoff wenig reaktive C-Radikale: radikal andere Antioxidantien

Hans-Gert Korth*

Stichwörter:

Antioxidantien · Autoxidation · Homolyse · Peroxide · Radikale

Viele organische Stoffe unterliegen in Gegenwart von Luftsauerstoff einem oxidativen Abbau, der primär meist zu Hydroperoxiden führt. So lernt (hoffentlich!) jeder Chemiestudent von der Gefährdung durch die Anreicherung von Peroxiden in verschiedenen organischen Lösungsmitteln, insbesondere aliphatischen Ethern. Solche Autoxidationen verlaufen – z.B. nach photochemisch oder durch redoxaktive Übergangsmetallionen ausgelöster Initiierung – im Allgemeinen als Kettenreaktion mit Peroxylradikalen als Kettentragenden Intermediaten [Gl. (1)–(3)].^[1,2]

Initiierung:



Reaktionskette:



Die Unterdrückung von Peroxidationen durch Antioxidantien ist von großer wirtschaftlicher Bedeutung – man denke z.B. an die Verhinderung des „Ranzigwerdens“ von Speisefetten^[3] sowie die Stabilisierung von Treibstoffen und Schmierölen^[4] oder Polymeren.^[5]

Dem oxidativen Angriff auf lebende Organismen hat die Natur im Laufe der Evolution eine Reihe von effizienten Antioxidantien zur Unterdrückung dieses „oxidativen Stresses“ entgegengesetzt.^[6,7] Vitamin E, mit seiner wirksamsten Komponente α -Tocopherol, ist das wichtigste lipophile Antioxidans in vivo^[8,9] und dient vorzugsweise der Verhinderung der Lipidperoxidation. Im Zusammenspiel mit dem wasserlöslichen Antioxidans Vitamin C (Ascorbinsäure)^[10] zeigt sich häufig ein synergistischer Schutzeffekt. In vielen Pflanzen finden sich phenolische Verbindungen mit hoher antioxidativer Aktivität, beispielsweise Quercetin (Eichenholz) oder Resveratrol (Weintrauben). Weiterhin werden unter anderem dem Ubichinon/Ubichinol-10 (Coenzym Q₁₀) und den Carotinoiden (z.B. Vitamin A) gute antioxidative Eigenschaften zugesprochen. Wie sich der vorstehend zitierten Literatur entnehmen lässt, sind die meisten aller natürlichen und synthetischen Antioxidantien H-Atomdonoren (überwiegend (Poly-)Phenole oder Enole), deren antioxidative Wirkung entsprechend den Gleichungen (4) und (5) auf der Übertragung eines H-Atoms beruht, d.h., ein Ketten brechendes Antioxidans AH unterbricht die Peroxidation durch Abfangen der Ketten tragenden Peroxylradikale.^[11]

Kettenabbruch:

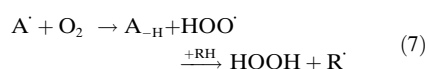
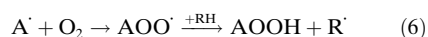


Im Idealfall werden somit von jedem Molekül des Antioxidans zwei Peroxylradikale unschädlich gemacht.

An effiziente Antioxidantien werden folgende Anforderungen gestellt:

a) Die Geschwindigkeitskonstante für den H-Atomtransfer [Gl. (4)] muss viel größer sein als die Geschwindigkeitskonstante für Reaktion (3), d.h. $k_4 \gg k_3$.

b) Das Antioxidansradikal A^{\cdot} sollte nicht mit molekularem Sauerstoff reagieren, da eine solche Reaktion mit Gleichung (5) konkurriert und die Oxidationskette aufrechterhält [Gl. (6), (7)].



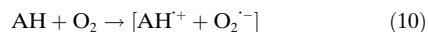
c) Das Radikal A^{\cdot} sollte nicht mit dem Substrat RH reagieren, da eine solche Reaktion die Oxidationskette aufrechterhält [Gl. (8)].



d) Das Antioxidans sollte keine direkte Reaktion (H-Abstraktion) mit Sauerstoff eingehen [Gl. (9)].



e) Das Ionisationspotential (IP) von AH sollte hoch genug sein, um einen protonengekoppelten Elektronentransfer zu vermeiden [Gl. (10)].



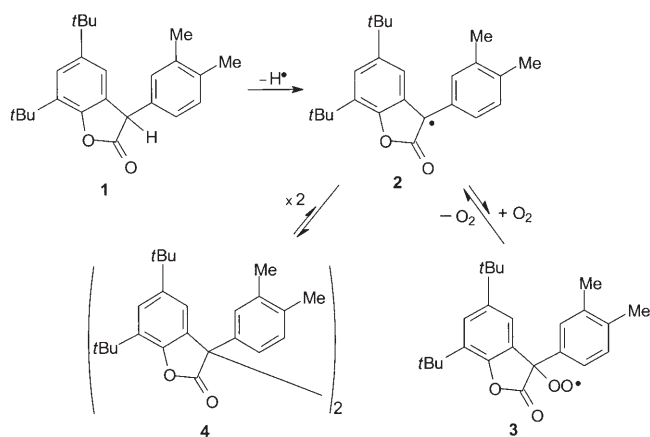
Die Konkurrenz der Gleichungen (3) und (4) ist entscheidend für den Kettenabbruch, weshalb eine niedrige homolytische Bindungsdissoziationsenthalpie (BDE) von AH ein wesentlicher Faktor für seine antioxidative

[*] Dr. H.-G. Korth
Institut für Organische Chemie
Universität Duisburg-Essen, Campus Essen
Universitätsstraße 5
45117 Essen (Deutschland)
Fax: (+49) 201-183-4259
E-Mail: hans-gert.korth@uni-duisburg-essen.de

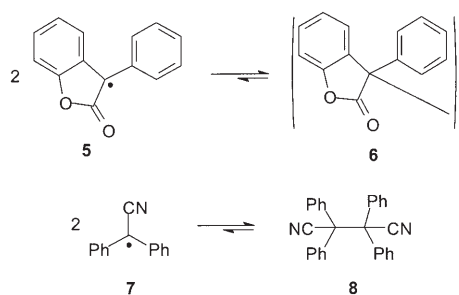
Wirksamkeit ist. In der Tat findet man häufig innerhalb einer Reihe strukturell ähnlicher Verbindungen, z. B. bei Phenolen, eine gute inverse Korrelation zwischen der Bindungsdissoziationsenthalpie und der antioxidativen Aktivität. Die Punkte a)–e) verdeutlichen jedoch, dass gute Radikalfänger (radical scavengers) nicht notwendigerweise auch gute Antioxidantien sind. Es ist eine häufig anzutreffende falsche Denkweise, Verbindungen, die prinzipiell gut zum H-Atomtransfer befähigt sind, ausschließlich anhand der Stärke der zu spaltenden X-H-Bindung ($X = C, N, O, S$) als potenzielle Antioxidantien zu propagieren.^[12]

Nun haben kürzlich Scaiano und Mitarbeiter eine neue Form von Antioxidantien vorgestellt, die sie als „radikal andere Antioxidantien“ („radically different antioxidants“) bezeichnen.^[13] Die Autoren setzten keine auf H-Transfer beruhenden Antioxidantien ein, sondern Verbindungen, die thermisch zu kohlenstoffzentrierten Radikalen dissoziieren, und machten sich für die antioxidative Wirkung die hohe Geschwindigkeit von Radikal-Radikal-Reaktionen zunutze.

Bei der Untersuchung des kommerziellen, für die Langzeitstabilisierung von Polymeren entwickelten Lactons **1**^[14,15] beobachteten sie, dass das daraus durch H-Abstraktion gebildete Radikal **2** nicht merklich mit Sauerstoff zum erwarteten Peroxylradikal **3** reagiert (Schema 1).^[16] Dies war insofern unerwartet, als C-zentrierte Radikale allgemein sehr rasch mit Sauerstoff umgesetzt werden.



Schema 1.



Schema 2.

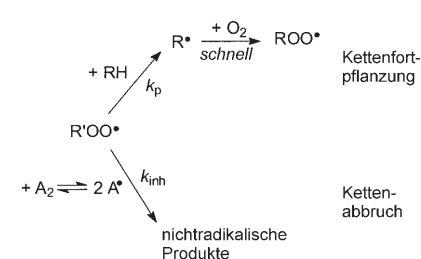
Viele resonanzstabilisierte C-Radikale bilden in hohen Ausbeuten Dimere, die sich bei hinreichend hoher sterischer Überfrachtung durch relativ schwache C-C-Bindungen auszeichnen und dann, wie im Fall von **2** \rightleftharpoons **4**, mit ihren Radikalen im thermischen Gleichgewicht stehen. Das klassische Beispiel ist das von Gomberg im Jahr 1900 erstmals beschriebene Triphenylmethylradikal (Ph_3C^\bullet).^[17] Eine entsprechende Situation fanden Scaiano und Mitarbeiter auch bei den Radikal-Dimer-Paaren **5** \rightleftharpoons **6** und **7** \rightleftharpoons **8** vor (Schema 2).^[18,19] Wegen der gegenüber Ph_3C^\bullet geringeren sterischen Hinderung liefert die Rekombination von **2**, **5** und **7** ausschließlich die „Kopf-Kopf“-Dimere **4**, **6** bzw. **8**,^[20] für die C-C-BDEs im Bereich von 23–26 kcal mol⁻¹ bestimmt wurden.^[19] Daraus lässt sich z. B. für **4** abschätzen, dass bei 30 °C und mikromolaren Konzentrationen weniger als 0.1 % als freies Radikal **2** im Gleichgewicht vorliegen.

Die Reaktion der Radikale **2**, **5** und **7** mit Sauerstoff wurde mithilfe der Laserblitzlichtphotolyse gemessen. Im μ s-Zeitfenster nach Erzeugung der Radikale konnte in sauerstoffgesättigter Benzol-Lösung keine Abnahme ihrer

UV/Vis-Absorption gemessen werden, während z. B. das Diphenylmethylradikal (Ph_2CH^\bullet) im gleichen Zeitraum effizient gelöscht wurde.^[16] Die Inertheit gegen Sauerstoff ist bemerkenswert, da selbst das Triphenylmethylradikal, wie schon von Gomberg beobachtet, mit Sauerstoff ein isolierbares Peroxid ($Ph_3COOCPh_3$) liefert.^[17,21] Selbst unter Berücksichtigung eines Gleichgewichtes **2** \rightleftharpoons **3** bedeutet dies, dass **2** ca. 1000-mal unreaktiver gegen Sauerstoff ist als Ph_3C^\bullet . Dies lässt darauf schließen, dass die geringe Reaktivität von **2**, **5** und **7** gegen O_2 auf die elektronenziehende Wirkung der C=O- bzw. CN-Gruppe zurückzuführen ist.^[18]

Die Radikale **2**, **5**, und **7** reagieren jedoch sehr schnell mit Peroxylradikalen, d. h., trotz der niedrigen Gleichgewichtskonzentrationen an freien Radikalen sollten die Dimere **4**, **6** und **8** also effiziente Radikalfänger sein. Dies bestätigte sich auch beim Abfangen von kohlenstoffzentrierten Radikalen.^[22]

Die antioxidative Aktivität wurde anhand zweier Konkurrenzsysteme ermittelt: der Autoxidation von Cumol (Isopropylbenzol) und von Styrol (Vinylbenzol).^[23] Die Reaktionen wurden durch thermischen Zerfall von 2,2'-Azobisisobutyronitril in Chlorbenzol an Luft bei 30 °C initiiert, wobei das schnell gebildete (2-Cyanisopropyl)peroxylradikal ($R^\bullet OO^\bullet$) die Reaktionskette startet. Entsprechend Schema 3 besteht in



Schema 3.

Gegenwart der Dimere A_2 und der Radikale A^\bullet eine Konkurrenz zwischen Kettenfortpflanzung (Sauerstoffaufnahme) und Kettenabbruch.

Die antioxidative Aktivität wird also durch das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_p der Kettenfortpflanzung und k_{inh} des Kettenabbruchs bestimmt. Die Wirksamkeit der Antioxidantien **4**, **6** und **8** wurde bestimmt, indem die Sauerstoffaufnahme mit der Zeit gemessen wurde. Dabei zeigte sich, dass bis zum vollständigen Verbrauch der Dimere praktisch keine Sauerstoffaufnahme feststellbar war und pro Reaktionszyklus zwei Peroxylradikale abgefangen wurden. Die Dimere waren wirksamer als das häufig eingesetzte 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyanisol (DBHA), mit **8** als wirksamster Verbindung. Die Inhibierungskonstanten k_{inh} sind mit Werten von $(2-7) \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (zum Vergleich: DBHA: $1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ^[24]) zwar deutlich kleiner als die von α -Tocopherol ($3.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ^[24]), doch lässt sich anhand des niedrigen prozentualen Gleichgewichtsanteils an freiem Radikal abschätzen, dass die Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion von **2**, **5** und **7** mit Peroxylradikalen im Bereich von $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ liegen sollten – bezüglich der eigentlichen Abfangreaktion sind diese Radikale also bessere Antioxidanten als Vitamin E.

Es scheint sich bei den hier vorgestellten Dimer-Radikal-Systemen um eine vielversprechende neue Art von Antioxidantien zu handeln. Wegen ihrer Hydrophobie eignen sich die bisher untersuchten Verbindungen für die Anwendung in nichtwässrigen Medien. Man darf auf die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen, besonders an Modellen der Lipidperoxidation, ge-

spannt sein. Die antioxidativen Eigenschaften gängiger Antioxidantien (z. B. Phenole), die auf der Übertragung von H-Atomen beruhen, ist in polaren, besonders in H-Brücken bildenden Medien, stark reduziert.^[25] Diese Einschränkung entfällt bei den C-zentrierten Radikalen der hier vorgestellten Antioxidantien weitgehend.

Ein mögliches Hindernis für praktische Anwendungen der „radikal anderen Antioxidantien“ könnte die Langzeitstabilität der Radikal-Dimer-Gleichgewichte sein. Zwar war im Zeitfenster von 100 μs keine Reaktion mit Sauerstoff messbar, doch könnte eine sehr langsame Bildung von (möglicherweise schwer löslichen) Peroxiden letztlich zu einer Desaktivierung der Antioxidantien führen. Dieser Aspekt muss noch geprüft werden.

- [1] K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 1–9.
- [2] N. Porter, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 262–268.
- [3] J. Pokorny, N. Yanishlieva, M. Gordon, *Antioxidants in Foods*, Woodhead Publishing, Cambridge, **2001**.
- [4] R. M. Mortier, S. T. Orszulik, *Chemistry and Technology of Lubricants*, Blackie Academic & Professional, London, **1997**.
- [5] H. Zweifel, *Stabilization of Polymeric Materials*, Springer, Berlin, **1997**.
- [6] B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4. Aufl., Oxford University Press, New York, **2004**.
- [7] F. Shahidi, *Natural Antioxidants: Chemistry, Health Effects, and Applications*, The American Oil Chemist's Society, Champaign, IL, **1997**.
- [8] G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 194–201.
- [9] E. Niki, N. Noguchi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 45–51.
- [10] M. B. Davies, J. Austin, D. A. Partridge, *Vitamin C: Its Chemistry and Biochemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**.
- [11] J. A. Howard in *Peroxyl Radicals* (Hrsg.: Z. B. Alfassi), Wiley, Chichester, **1997**, S. 283.
- [12] P. Mulder, H.-G. Korth, K. U. Ingold, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 370–374.
- [13] M. Frenette, P. MacLean, L. R. C. Barclay, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16432–16433.
- [14] P. Nesvadba, S. Evans, C. Kröhnke, J. Zingg, *Ger. Offen.* 4432732, **1995**.
- [15] H. S. Laver, P. Nesvadba, *Eur. Pat. Appl.* 857765, **1998**.
- [16] J. C. Scaiano, A. Martin, G. P. A. Yap, K. U. Ingold, *Org. Lett.* **2000**, 2, 899–901.
- [17] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757–771.
- [18] E. Font-Sanchis, C. Aliaga, K.-S. Focsaneanu, J. C. Scaiano, *Chem. Commun.* **2002**, 1576–1577.
- [19] M. Frenette, C. Aliaga, E. Font-Sanchis, J. C. Scaiano, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2579–2582.
- [20] Das Dimer des Triphenylmethylradikals ist bekanntermaßen nicht das „Kopf-Kopf“-Dimer Hexaphenylethan, sondern das „Kopf-Schwanz“-Dimer, ein Cyclohexadienylderivat: H. Lankamp, W. T. Nauta, C. MacLean, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1249–1254.
- [21] H. Wieland, *Chem. Ber.* **1911**, 44, 2550–2556.
- [22] K.-S. Focsaneanu, C. Aliaga, J. C. Scaiano, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4979–4982.
- [23] L. R. C. Barclay, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 1–16.
- [24] G. W. Burton, T. Doba, J. E. Gabe, L. Hughes, F. L. Lee, L. Prasad, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7053–7065.
- [25] D. W. Snelgrove, J. Luszyk, J. Banks, P. Mulder, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 469–477.