

## 3,3'-Dihydroxyisorenieratin, ein natürliches Carotinoid mit überlegenen antioxidativen und photoprotektiven Eigenschaften\*\*

Hans-Dieter Martin,\* Sebastian Kock, Roger Scherrers, Kaya Lutter, Tanja Wagener, Claas Hundsörfer, Susanne Frixel, Klaus Schaper, Hansgeorg Ernst, Wolfgang Schrader, Helmut Görner und Wilhelm Stahl\*

Carotinoide sind eine Gruppe von gelben bis purpurnen Farbstoffen, die im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet sind. Bis jetzt sind mehr als 750 Carotinoide isoliert worden. Sie haben eine wichtige Funktion als farbgebende Substanzen und wirken zudem als effiziente Antioxidantien und photoprotektive Agentien, die reaktive Sauerstoffspezies wie Singulett-Sauerstoff und freie Radikale abfangen. So schützen sie biologisch wichtige Moleküle vor oxidativem Abbau. In-vitro- und In-vivo-Studien belegen, dass natürliche Carotinoide UV-induzierte DNA-Schädigungen und Entzündungen verhindern.

3,3'-Dihydroxyisorenieratin (DHIR, **1**) ist ein Carotinoid mit einer außergewöhnlichen Struktur, das an den Enden methylierte, phenolische Endgruppen trägt und erstmals aus dem Bakterium *Streptomyces mediolani* isoliert wurde. Es kommt auch in den Membranen von *Brevibacterium linens* vor, das in der Milch- und Käseindustrie für die Produktion verschiedener Rotschimmelkäsespezialitäten wie Münster, Limburger oder Romadur Verwendung findet.<sup>[1]</sup>

In vier Modellsystemen zum Studium antioxidativer Eigenschaften untersuchten wir verschiedene Carotinoide, die für ihre hervorragende antioxidative Wirkung bekannt sind. **1** erwies sich als anderen Carotinoiden überlegen, z.B. Astaxanthin, Cryptoxanthin sowie den Macula-lutea-Pigmenten Zeaxanthin und Lutein (Strukturformeln siehe Hintergrundinformationen).<sup>[2]</sup> Die Messdaten zeigen, dass sich **1** wegen des Vorhandenseins von sowohl polyenischen als auch phenolischen Strukturen als difunktioneller Radikalfänger verhält. Seine Fähigkeit zum Löschen von Singulett-Sauerstoff ist der von Lutein und anderen polyenischen Carotinoiden vergleichbar; **1** wirkt als ein sehr rasch löschendes, Energie übertragendes Polyen und nicht als ein langsamer desaktivierendes Phenol. Weitere vier Studien in komplexeren Systemen wie Liposomen und humanen Fibroblasten belegen, dass **1** gegen Licht- und photooxidativen Schaden schützt. Es verhindert eine UV-induzierte Lipidoxidation sowie die Bildung von Thymidin-Dimeren und unterdrückt die Expression von Hämoxxygenase-1 (HO-1) (acht Assays werden in den Hintergrundinformationen beschrieben).

Die erste Synthese von **1** wurde früher beschrieben.<sup>[1a]</sup> Mit diesem Zugang war es jedoch nicht möglich, genügend Mengen für ausgedehnte analytische, biochemische und Antioxidationsstudien zu erhalten. In Schema 1 wird eine neue Totalsynthese von **1** und seinem Chinon **2**, das bislang nicht vollständig charakterisiert wurde, vorgestellt.<sup>[3]</sup> Diese Synthese vermeidet Schutzgruppen bei der abschließenden Wittig-Reaktion (**7** + **8** → **1**) und liefert im letzten Schritt 62 % Produktausbeute (Details und Charakterisierung: Siehe Experimentelles und Hintergrundinformationen).

Antioxidative Kapazitäten können auf einfache Weise verglichen werden, indem man Inhibitionszeiten im Cumol-Hydroperoxid-Inhibitionsassay bestimmt, der von Terao eingeführt und danach vielfach modifiziert wurde.<sup>[2b,d,4,5]</sup> Für Lutein (Abbildung 1) wurde eine Inhibitionszeit von 20 min ( $2 \times 10^{-4}$  M) bestimmt, wohingegen **1** sich als hervorragendes Antioxidans mit 107 min Inhibitionszeit bei der gleichen Konzentration erweist (Abbildung 1). **1** kann daher als hocheffizientes Hybrid- oder difunktionelles Antioxidans mit Charakteristika zwischen denen eines Polyphenols und eines Carotinoide bezeichnet werden. Der besondere Charakter von **1** wird noch deutlicher, wenn die Inhibitionszeiten weiterer antioxidativ wirksamer Carotinoide gegen die Konzentrationen aufgetragen werden (Abbildung 1, siehe auch Abbildung 2 in den Hintergrundinformationen). Das intermediäre Auftreten des Chinons **2** kann bei diesem Assay durch

[\*] Prof. H.-D. Martin, Dr. S. Kock, Dr. R. Scherrers, C. Hundsörfer, Dr. S. Frixel

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Naturstoffe und Photoprotektion, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)  
Fax: (+49) 211-811-4324

E-Mail: martin@uni-duesseldorf.de

K. Lutter, T. Wagener, Prof. W. Stahl

Institut für Biochemie und Molekularbiologie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)

E-Mail: wilhelm.stahl@uni-duesseldorf.de

Dr. K. Schaper

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Organische Photochemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Dr. H. Ernst

GVF/A, BASF SE, 67056 Ludwigshafen

Dr. W. Schrader

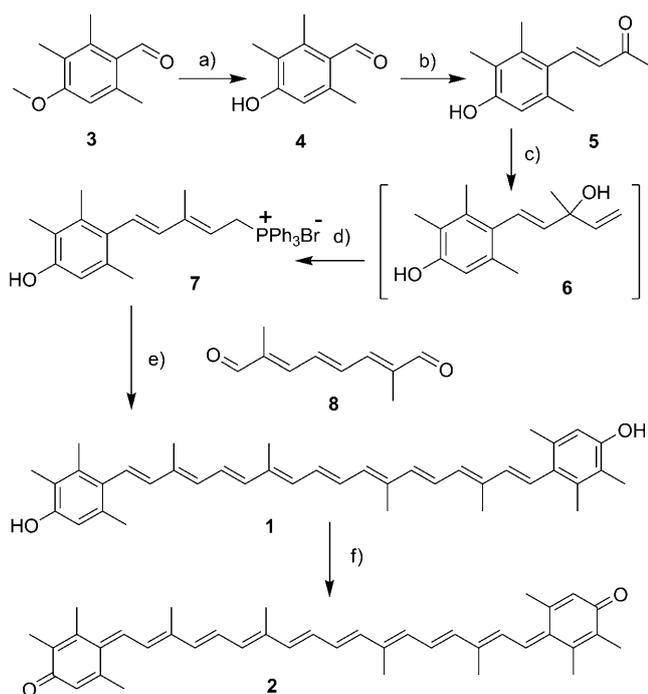
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr

Dr. H. Görner

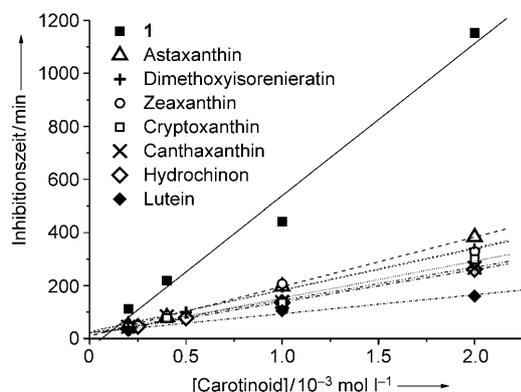
Biophysikalische Chemie, Max-Planck-Institut für Bioorganische Chemie, Mülheim an der Ruhr

[\*\*] Diese Arbeit ist im Sonderforschungsbereich SFB 663, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, entstanden und wurde auf seine Veranlassung unter Verwendung der ihm von der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung stehenden Mittel gedruckt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200803668> zu finden.



**Scheme 1.** a)  $\text{BBr}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b) (Triphenylphosphonium)propan-2-on-1-id,  $110^\circ\text{C}$ , Toluol; c) Vinylmagnesiumbromid,  $-5^\circ\text{C}$ , THF; d) Triphenylphosphan-Hydrobromid,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e) 1,2-Epoxybutan, Rückfluss, Ethanol; f)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , Aceton (die ausführliche Synthese ist in den Hintergrundinformationen zu finden).



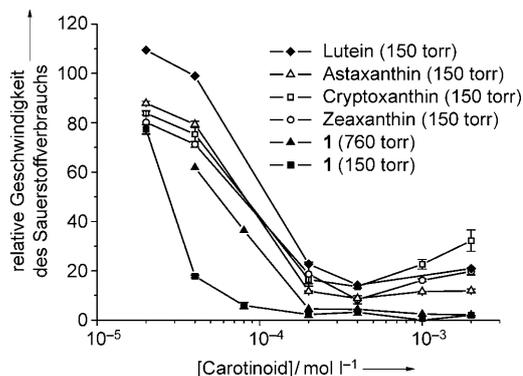
**Abbildung 1.** Konzentrationsabhängige Hemmung der Cumolhydroperoxidbildung. Die antioxidative Kapazität nimmt in der gezeigten Sequenz von oben (**1**,  $\blacksquare$ ) nach unten (Lutein,  $\blacklozenge$ ) ab. Das Konzept der Induktionsperiode, der Inhibitionszeiten und der Ketten brechenden Antioxidantien ist weiter in den Hintergrundinformationen erläutert.<sup>[5]</sup>

Farbänderungen von Rot nach Blau und dann nach Gelb erkannt werden.

**1** erwies sich als das beste Antioxidans in dieser Serie. Abbildung 1 demonstriert die konzentrationsabhängige Inhibition der Cumolhydroperoxid-Bildung. Werden die phenolischen Hydroxygruppen durch Methylierung blockiert (Dimethoxyisorenieratin in Abbildung 1), führt dies zu einem deutlichen Verlust der antioxidativen Wirkung. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass die Oxidation der phenolischen Grup-

pen zu einem konjugierten chinoiden System **2** eine zusätzliche antioxidative Option in **1** darstellt, die in typischen nichtphenolischen Carotinoiden nicht möglich ist.

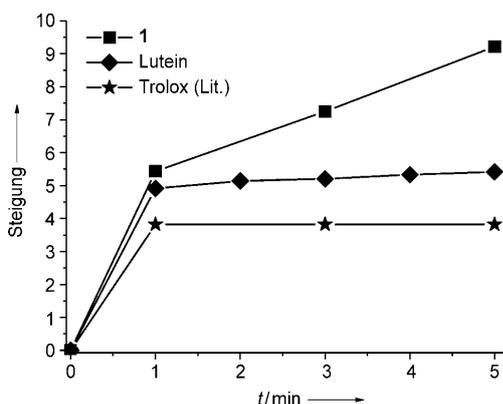
Ein zweiter Assay, der seinen Ursprung in Studien von Burton und Ingold hat – die von der Carotinoidkonzentration und dem Sauerstoffpartialdruck abhängige Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauchs –, gibt einen tieferen Einblick in den Sauerstoffverbrauch, den Einfluss der Konzentration und das mögliche Auftreten prooxidativer Effekte (Abbildung 2).<sup>[2b,d,6]</sup>



**Abbildung 2.** Abhängigkeit der relativen Sauerstoffverbrauchsgeschwindigkeit von der Konzentration des Carotinoids und dem Partialdruck des Sauerstoffs. Die Geschwindigkeiten sind für **1** bei einem Partialdruck des Sauerstoffs von 200 hPa (150 torr) und 1013 hPa (760 torr) aufgetragen.<sup>[2b,d,6]</sup> Für **1** wird keine Prooxidation festgestellt, selbst nicht bei 1013 hPa (760 torr) Partialdruck von Sauerstoff.

Die Verbrauchsgeschwindigkeit des Sauerstoffs in Abhängigkeit von der Carotinoidkonzentration fällt bei **1** viel steiler ab als bei den bekannten, antioxidativ wirksamen Carotinoiden Cryptoxanthin, Zeaxanthin, Lutein und Astaxanthin. Außerdem tritt kein Wiederanstieg der Geschwindigkeit (d.h. kein prooxidatives Verhalten) auf – selbst bei 1013 hPa (760 torr, siehe Abbildung 2) nicht –, wie es bei anderen Carotinoiden schon bei 200 hPa (150 torr) gefunden wird.<sup>[6]</sup> Schließlich zeigt **1** ein tieferes Minimum (nahe bei null) als die anderen gezeigten Carotinoide, selbst bei 1013 hPa.

Ein dritter Assay nach Re et al.<sup>[7,8]</sup> untersucht die Reaktivität gegen freie Radikale relativ zu Trolox; aufgenommen wird die konzentrations- und zeitabhängige reduzierende Wirkung des Antioxidans auf das  $\text{ABTS}^{\cdot+}$ -Radikalkation.<sup>[7,8]</sup> Die Ergebnisse werden als TEAC („Trolox Equivalent Antioxidant Capacity“ zu bestimmten Zeitpunkten, z. B. 1 min oder 3 min) und/oder RAA(AUC) („relative antioxidant activity as area under curve“ für die gesamte Reaktionszeit, z. B. 5 min) tabelliert.<sup>[7]</sup> Resultate für **1** sind:  $\text{TEAC}_{1\text{min}} = 1.46$ ,  $\text{TEAC}_{5\text{min}} = 2.48$ ,  $\text{RAA}(\text{AUC})_{5\text{min}} = 1.86$  [vgl.  $\text{RAA}(\text{AUC})$ -Werte der zwei Phenole  $\alpha$ -Tocopherol (0.90) und Luteolin (1.49)<sup>[7]</sup> sowie der drei Polyene  $\beta$ -Carotin (2.50),<sup>[7]</sup> Lycopin (3.04)<sup>[7]</sup> und Lutein (1.35); Mittelwert ca. 1.9 (Abbildung 3)]. Phenole geben häufig kleinere Werte, die im Laufe der Zeit ansteigen können, Carotinoide liefern hingegen oft von Beginn an höhere Werte. **1** zeigt zunächst Phenolverhalten



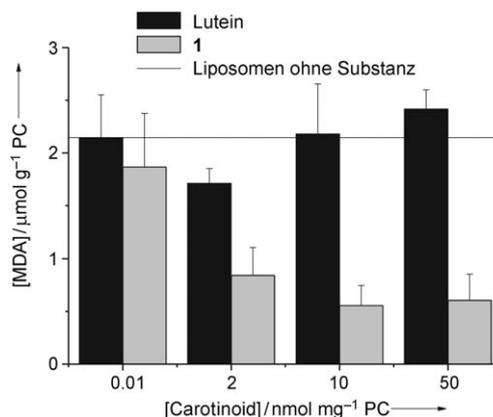
**Abbildung 3.** Die auf der Ordinate dieses Graphen aufgetragene Steigung wird wie folgt ermittelt: Die prozentuale Inhibition der ABTS<sup>+</sup>-Absorption bei 734 nm nach Zugabe eines Antioxidans wird gegen unterschiedliche Konzentrationen des Antioxidans aufgetragen.<sup>[7]</sup> Dadurch entstehen Geraden, deren Steigungen in dem hier gezeigten Diagramm gegen ausgewählte Zeitpunkte und die Gesamtzeit von 5 min aufgetragen sind. Die Fläche unter der Steigungs-Zeit-Kurve (AUC, area under curve) wird dann bestimmt (ABTS = 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure)).<sup>[7,8]</sup> Das Verhältnis zwischen dem AUC-Wert eines spezifischen Antioxidans und dem AUC-Wert für Trolox gibt den RAA(AUC)-Wert (RAA: relative antioxidant activity) einer Verbindung. Trolox: RAA(AUC)<sub>[5min]</sub> = 1.00 (per Definition), Lutein: RAA(AUC)<sub>[5min]</sub> = 1.35, 1: RAA(AUC)<sub>[5min]</sub> = 1.86.

und nach einigen Minuten schließlich Polyenverhalten, ein Beleg für seine Difunktionalität. Der Durchschnittswert von ca. 1.9 für den RAA(AUC)-Wert der fünf Vergleichsverbindungen ähnelt dem RAA(AUC)-Wert von **1**. Lutein ist weniger aktiv, möglicherweise, weil es eine konjugierte Doppelbindung weniger enthält (Abbildung 3).

Der vierte Assay untersucht die Aktivität gegen reaktive Sauerstoffspezies im angeregten Zustand, also auch gegen O<sub>2</sub>(<sup>1</sup>Δ<sub>g</sub>)-Singulett-Sauerstoff.<sup>[9,2a,c,d]</sup> Die meisten Carotinoide löschen Singulett-Sauerstoff über einen Mechanismus, bei dem ein Begegnungskomplex (<sup>1</sup>(Δ·S<sub>0</sub>)) durch innere Umwandlung (internal conversion) in einen anderen Begegnungskomplex (<sup>3</sup>(Σ·T<sub>1</sub>)) überführt wird.<sup>[9c,d]</sup> Von besonderem Interesse war, ob **1** überwiegend phenolisches oder polyenisches Lösungsverhalten zeigt. Die Geschwindigkeitskonstante *k<sub>q</sub>* für das Löschen von Singulett-Sauerstoff durch **1** wird wie folgt bestimmt: O<sub>2</sub>(<sup>1</sup>Δ<sub>g</sub>) bildet sich durch Bestrahlung in Gegenwart des Sensibilisators Acridin (λ<sub>exc</sub> = 308 nm) und Löschen des so erzeugten Triplettzustandes von Acridin durch Sauerstoff. Die Lebensdauer τ<sub>s</sub> = 1/*k<sub>s</sub>* des erhaltenen Singulett-Sauerstoffs ist lösungsmittelabhängig und beträgt z. B. τ<sub>s</sub> = 0.03 ms in Dichlormethan. In Gegenwart eines Löschers steigt die Geschwindigkeitskonstante *k<sub>s</sub>* mit der Konzentration des Löschers an. Der molare dekadische Absorptionskoeffizient für **1** in Dichlormethan beträgt ε<sub>466</sub> = 1.3 × 10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. Eine Analyse der Daten durch eine Stern-Volmer-Gleichung findet sich in Abbildung 4 in den Hintergrundinformationen und liefert *k<sub>q</sub>* = 9.7 × 10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. Beim Vergleich mit den Werten anderer Carotinoide (typische Werte: *k<sub>q</sub>* = 10<sup>9</sup>–10<sup>10</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>; *k<sub>q</sub>*(Lutein) = (12 ± 4) × 10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)<sup>[9,2a,c,d]</sup> und Phenole (*k<sub>q</sub>* ≈ 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)<sup>[10]</sup> zeigen diese Daten, dass **1** die Polyenkette und nicht die langsamer reagierenden Phenolgruppen ein-

setzt.<sup>[10]</sup> Das Auftreten des Chinons **2** kann in Assay 1 (wie oben erwähnt) anhand einer Verfärbung beobachtet werden, ob **2** aber auch bei den anderen drei Assays eine Rolle spielt, ist noch nicht geklärt.

Für die Untersuchung auf eine mögliche Schutzwirkung von **1** gegen photooxidative Schädigungen wurde ein Liposomenmodell verwendet (Details siehe Hintergrundinformationen). Dazu wurden **1** und, zum Vergleich, Lutein in multilamellare Liposomen aus Eigelb-Lipiden eingebaut. Zum Auflösen der Photooxidation wurde mit UV-Licht (UV-A- oder UV-B-Licht) bestrahlt, und als Parameter der oxidativen Lipidschädigung wurde die Bildung von Malondialdehyd gemessen. Ein typisches Experiment ist in Abbildung 4

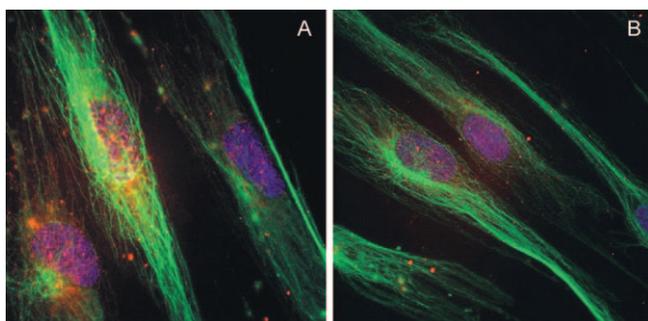


**Abbildung 4.** Malondialdehyd (MDA)-Konzentrationen in Liposomen, die mit **1** oder Lutein beladen sind, nach Bestrahlung mit UV-A-Licht (27.5 J cm<sup>-2</sup>).

dargestellt. Nach Bestrahlung der Kontroll-Liposomen mit UV-A-Licht von 27.5 J cm<sup>-2</sup> werden etwa 2.1 μmol MDA pro mg Phospholipid gebildet (schwarze Linie). In Gegenwart von **1** (0.01–50 nmol mg<sup>-1</sup> Phospholipid) nimmt die MDA-Bildung bis auf einen Wert von etwa 0.5 μmol MDA pro mg Phospholipid ab, ein Hinweis auf die antioxidative Wirkung der Substanz. Im Vergleich zeigt Lutein nur schwache antioxidative Wirkung. Protektive Wirkungen von DHIR **1** wurden auch bei Dosen von 10 J cm<sup>-2</sup> UV-A gemessen; die Schutzwirkung der Substanz war unter UV-B-Bestrahlung (0.5 und 1.5 J cm<sup>-2</sup>) weniger ausgeprägt. In diesem System ist vermutlich ebenfalls die strukturelle Difunktionalität von **1** – Absorption im UV-Bereich und Radikalfänger – für die überlegene Wirkung verantwortlich. HPLC-Analysen haben zudem gezeigt, dass die Substanz unter UV-Bestrahlung stabiler ist als Lutein. Die Schutzwirkung von **1** gegen UV-Licht wurde auch in Zellkulturexperimenten an humanen Hautfibroblasten (ATCC-CRL-2076) untersucht, wobei wieder Lutein als Vergleichssubstanz fungierte. Dabei war keine der Verbindungen, mit oder ohne UV-Bestrahlung, zelltoxisch (Sulforhodamin-B-Test).<sup>[11]</sup> Die Expression von HO-1 als zelluläre Antwort auf eine UV-Bestrahlung wurde auf Proteinebene durch Western-Blot-Analyse untersucht. Nach UV-A-induzierter Photooxidation war die Expression von HO-1 erhöht. Die Expression von HO-1 war hingegen

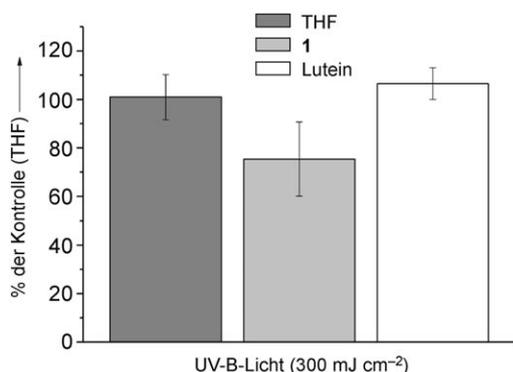
um 30% geringer als bei der bestrahlten Kontrolle (20 Jcm<sup>-2</sup>), wenn die Zellen vor Bestrahlung 24 h lang mit 1.5 μM **1** behandelt wurden. Die gleiche Vorbehandlung mit Lutein hatte keine Auswirkungen.

Die Bildung von Cyclobutanpyrimidin-Dimeren ist eine Hauptschädigung der DNA bei Bestrahlung von Gewebe mit UV-B-Licht. In humanen Hautfibroblasten finden sich nach Exposition mit UV-B-Licht (300 mJ cm<sup>-2</sup>) Thymidin-Dimere, die mit spezifischen Antikörpern sichtbar gemacht werden können (Abbildung 5 A). Wurden die Zellen 24 h lang mit **1**



**Abbildung 5.** Bildung von Thymidin-Dimeren (Immunfärbung, rot) in humanen Hautfibroblasten; Kontrolle (A), vorinkubiert mit **1** (B). DNA (DAPI-Färbung, blau), Zytoskelett β-Tubulin (Immunfärbung, grün). DAPI = 4',6-Diamidino-2-phenylindol.

vorbehandelt, werden unter gleichen Bedingungen weniger Thymidin-Dimere gebildet (Abbildung 5 B). Die quantitative Auswertung ergab, dass die Bildung von Thymidin-Dimeren in Gegenwart von **1** um 25% geringer war als bei der unbehandelten Kontrolle; Lutein hatte keine Wirkung (Abbildung 6). Da die Bildung von Cyclobutanpyrimidin-Dimeren



**Abbildung 6.** Bildung von Thymidin-Dimeren in humanen Hautfibroblasten, vorinkubiert mit **1** oder Lutein; Kontrolle: THF.

eine photochemische Reaktion der DNA-Basen ist und nicht mit photooxidativen Prozessen zusammenhängt, ist wahrscheinlich eine Absorption von UV-B-Licht durch **1** für diesen Schutzeffekt verantwortlich.

Das natürliche phenolische Carotinoid **1** zeichnet sich durch herausragende antioxidative und photoprotektive Eigenschaften aus, wie in acht unabhängigen Testsystemen de-

monstriert wurde. **1** ist anderen Carotinoiden, z.B. Lutein, dem Hauptcarotinoid in der Macula lutea, überlegen. Die mögliche Verwendung von **1** und seinem Oxidationsprodukt, dem Chinon **2**, als Lebensmittel- und Futterfarbstoff, Kosmetikbestandteil, Lichtschutzkomponente und Antioxidans werden zurzeit untersucht. Die Verbindungen könnten auch bei der Prävention degenerativer Erkrankungen, z.B. der altersabhängigen Degeneration der Macula lutea, Anwendung finden.

### Experimentelles

Die vollständigen Synthesen, allgemeinen Methoden, Charakterisierung der Substanzen und Strukturformeln aller Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt.

Wichtige Daten von **1** und **2**. **1**: Ausbeute: 62%; Schmp. 228–230 °C; UV/Vis (THF): λ<sub>max</sub> (ε) = 280 (25970), 466 nm (130000); HR-MS (Finnigan MAT95/70 eV, EI): ber. (C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>): 560.365057, gef.: 560.365431. **2**: Ausbeute: 61%; Schmp. > 250 °C; Vis (n-Hexan): λ<sub>max</sub> (ε) = 548 nm (151000); HR-MS (ESIpos): ber. (C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Na): 581.339270, gef.: 581.338995.

Eingegangen am 28. Juli 2008

Online veröffentlicht am 25. November 2008

**Stichwörter:** Carotinoide · Chinone · Photooxidationen · Photoprotektion · Singulettauerstoff

- [1] a) F. Arcamone, B. Camerino, E. Cotta, G. Franceschi, A. Grein, S. Penco, C. Spalla, *Experientia* **1969**, *25*, 241–242; b) W. Kohl, H. Achenbach, H. Reichenbach, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 207–210; c) L. Dufosse, M. C. de Echanove, *Food Res. Int.* **2005**, *38*, 967–973; d) F. Guyomarc'h, A. Binet, L. Dufosse, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *24*, 64–70; e) L. Dufosse, *Food Technol. Biotechnol.* **2006**, *44*, 313–321.
- [2] a) D. Baltshun, S. Beutner, K. Briviba, H. D. Martin, J. Paust, M. Peters, S. Röver, H. Sies, W. Stahl, A. Steigel, F. Stenhorst, *Liebigs Ann.* **1997**, 1887–1893; b) H. D. Martin, C. Jäger, C. Ruck, M. Schmidt, R. Walsh, J. Paust, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 302–308; c) H. D. Martin, C. Ruck, M. Schmidt, S. Sell, S. Beutner, B. Mayer, R. Walsh, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2253–2262; d) S. Beutner, B. Bloedorn, S. Frixel, I. Hernández-Blanco, T. Hoffmann, H. D. Martin, B. Mayer, P. Noack, C. Ruck, M. Schmidt, I. Schülke, S. Sell, H. Ernst, S. Haremza, G. Seybold, H. Sies, W. Stahl, R. Walsh, *J. Sci. Food Agric.* **2001**, *81*, 559–568.
- [3] G. Nybraaten, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 370–372.
- [4] J. Terao, *Lipids* **1989**, *24*, 659–661.
- [5] Das Konzept der Induktionsperiode, der Induktionszeiten und der Radikalketten brechenden Antioxidantien wird beschrieben in: G. W. Burton, D. O. Foster, B. Perly, T. F. Slater, I. C. P. Smith, K. U. Ingold, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **1985**, *311*, 565–578.
- [6] a) G. W. Burton, K. U. Ingold, *Science* **1984**, *224*, 569–573; b) G. W. Burton, *J. Nutr.* **1989**, *119*, 109–111.
- [7] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231–1237.
- [8] S. Hünig, H. Balli, H. Conrad, A. Schott, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *676*, 36–51.
- [9] a) P. F. Conn, W. Schalch, T. G. Truscott, *J. Photochem. Photobiol. B* **1991**, *11*, 41–47; b) P. di Mascio, S. Raiser, H. Sies, *Arch. Biochem. Biophys.* **1989**, *274*, 532–538; c) R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5509–5513; d) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685–1757.

- [10] a) C. R. Lambert, H. S. Black, T. G. Truscott, *Free Radical Biol. Med.* **1996**, *21*, 395–400; b) C. Tournaire, S. Croux, M. T. Maurette, I. Beck, M. Hocquaux, A. M. Braun, E. Oliveros, *J. Photochem. Photobiol. B* **1993**, *19*, 205–215; c) V. Avila, S. G. Bertolotti, S. Criado, N. Pappano, N. Debattista, N. A. Garcia, *Int. J. Food Sci. Technol.* **2001**, *36*, 25–33; d) S. Beutner, B. Bloedorn, T. Hoffmann, H. D. Martin, *Methods Enzymol.* **2000**, *319*, 226–241.
- [11] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107–1112.
-