

**153. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell
verwandten Naturprodukten**
IV. Synthese von (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein

Vorläufige Mitteilung

von Hans Mayer und August Rüttimann

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung, *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*,
CH-4002 Basel

Herrn Dr. *Otto Isler* zum 70. Geburtstag gewidmet

(4. VI. 80)

Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds
IV. Synthesis of (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-lutein

Summary

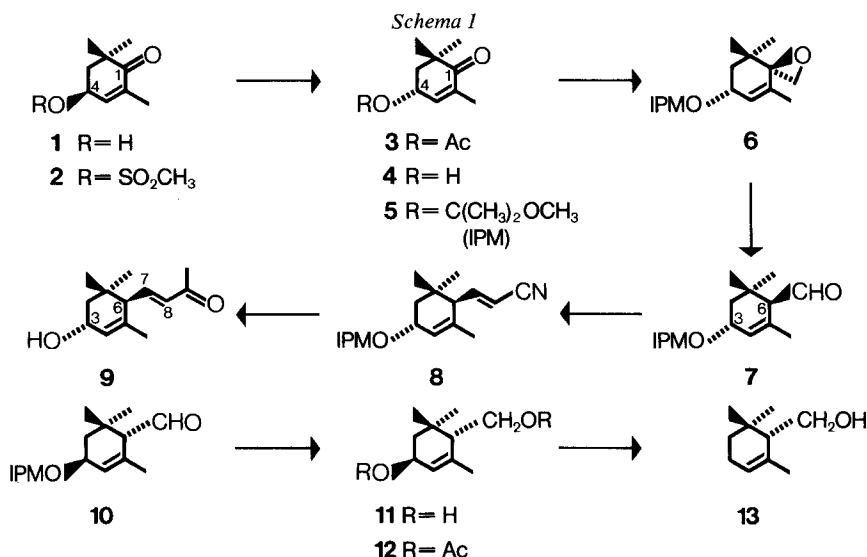
The synthesis of (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-lutein (**19**) according to the building principle $C_{25} + C_{15} = C_{40}$ is reported utilizing (*R*)-4-hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-2-cyclohexen-1-one (**4**) as a readily available key intermediate.

Lutein (**19**; β , ϵ -Carotin-3, 3'-diol [1]) ist eines der wichtigsten und am weitesten verbreiteten natürlichen Carotinoide [2] [3]. Die Konstitution des 1907 erstmals in kristalliner Form isolierten Pigments [4] wurde zu Beginn der Dreissigerjahre aufgeklärt [5]. Die absolute Konfiguration war Gegenstand eingehender Untersuchungen. So wurde die anfangs vorgeschlagene (3*R*, 3'*S*, 6'*R*)-Zuordnung [6] später revidiert und die (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Konfiguration eindeutig festgelegt [7-9].

Vor kurzem ist über die erste Totalsynthese von optisch inaktivem Lutein und seines 3'-Epimeren berichtet worden [9].

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir eine Synthese von (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein nach dem Schema $C_{25} + C_{15} = C_{40}$. Als Schlüsselverbindung zur Einführung der Chiralität an C(3') und C(6') wurde (*R*)-4-Hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-2-cyclo-

¹⁾ (*S*)-4-Hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**1**) wurde bereits erfolgreich zur Synthese optisch aktiver Carotinoide und verwandter Naturstoffe herangezogen [10-13].



hexen-1-on (**4**) eingesetzt, das leicht aus dem enantiomeren Hydroxyketon **1**¹⁾²⁾³⁾ [12] [Smp. 26,5–28°, $[\alpha]_D^{25} = -47,5^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH); CD.: 341 (+1,71), 236 (–16,97)] zugänglich ist (*Schema 1*).

Die Umsetzung von **1** mit Mesylchlorid ((C₂H₅)₃N, CH₂Cl₂, 0°) lieferte das Mesylat **2**²⁾ [Smp. 80–81°, $[\alpha]_D^{25} = -49,0^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH)], aus welchem mit Tetrabutylammoniumacetat [14] (Aceton, RT.) unter *Inversion* das ölige Acetat **3**²⁾ [$[\alpha]_D^{25} = +58,8^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH)] entstand. Dieses wurde ohne weitere Reinigung zu dem Hydroxyketon **4**²⁾³⁾ [Smp. 26–27°, $[\alpha]_D^{25} = +47,7^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH); CD.: 341 (–1,68), 235 (+17,0)] durch wässrig-methanolische KOH-Lösung bei RT. hydrolysiert. Ausbeute bez. auf **1**: 70%.

Diastereoselektive Epoxidierung des öligen Isopropenyl(IPM)-äthers **5**⁴⁾²⁾ (*Schema 1*) [$[\alpha]_D^{25} = +87,0^\circ$ ($c = 0,5\%$, Dioxan)] mit Dimethylsulfoniummethylid [15–17] (aus Trimethylsulfoniummethylsulfat und NaNH₂ in flüssigem NH₃) gab in 90% Ausbeute das Epoxid **6**²⁾ [Smp. 64–65°, $[\alpha]_D^{25} = +88,6^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan)]. Die absolute Konfiguration der beiden Chiralitätszentren in **6** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse [18] der zu **6** enantiomeren Verbindung [Smp. 65–66°, $[\alpha]_D^{25} = -88,0^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan) [10]] gesichert werden.

Die anschliessende stereoselektive Öffnung des Epoxidringes von **6** unter Zusatz

²⁾ Elementaranalyse, IR., ¹H-NMR. und MS. der Verbindung sind im Einklang mit der Struktur. UV./VIS. und CD. (Dioxan): $\lambda_{\max}(\epsilon)_{\text{cm}}^{\text{cm}^{-1}}$ bzw. $\Delta\epsilon$ in nm. IR.: $\lambda_{\max}$ in cm^{–1}. ¹H-NMR. in CDCl₃, chemische Verschiebungen in ppm bzgl. TMS (=0 ppm), Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, br. = breites Signal. HPLC.: Uvikon LCD 725, 450 nm. Stationäre Phase: Lichrosorb SI 60,4 μm ; Mobile Phase: Hexan, 6,5% CH₂Cl₂, 2,5% 2-Propanol, 0,1% *N*-Äthyl-*N,N*-diisopropylamin; 95 bar; 1 ml/min.

³⁾ Die optische Reinheit der Verbindung wurde ¹H-NMR.-spektroskopisch (80 MHz) in Anwesenheit des chiralen Verschiebungsreagenses d-Eu(hfc)₃ überprüft.

⁴⁾ Hergestellt aus **4** und Isopropenylmethyläther unter Zusatz katalytischer Mengen TsOH (CH₂Cl₂, RT.).

katalytischer Mengen von $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OMgBr}$ (aus Äthylmagnesiumbromid und Aceton in Toluol, RT.) lieferte den gegen Säuren und Basen sehr instabilen, öligen Aldehyd **7**, der ohne Reinigung weiterverarbeitet werden muss.

Die Struktur der Verbindung **7** wurde IR- und $^1\text{H-NMR}$ -(80 MHz)-spektroskopisch überprüft. – IR. (flüssig): 2726 (CHO), 1724 (C=O nicht konjugiert), 1672 (C=C), 1382, 1372 (gem. CH_3 , CH_3), 1151, 1075, 1035 (C–O–C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +237,5^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan). – $^1\text{H-NMR}$.: 1,10 und 1,06 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,40 (s, 6 H, $\text{CH}_3(\text{IPM})$); 1,69 (m, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 2,60 (m, 1 H, H–C(6)); 3,31 (s, 3 H, OCH_3); 4,41 (m, 1 H, H–C(3)); 5,77 (m, 1 H, H–C(4)); das charakteristische Dublett bei 9,59 ppm ($J = 5$) ist dem Aldehydproton zuzuordnen.

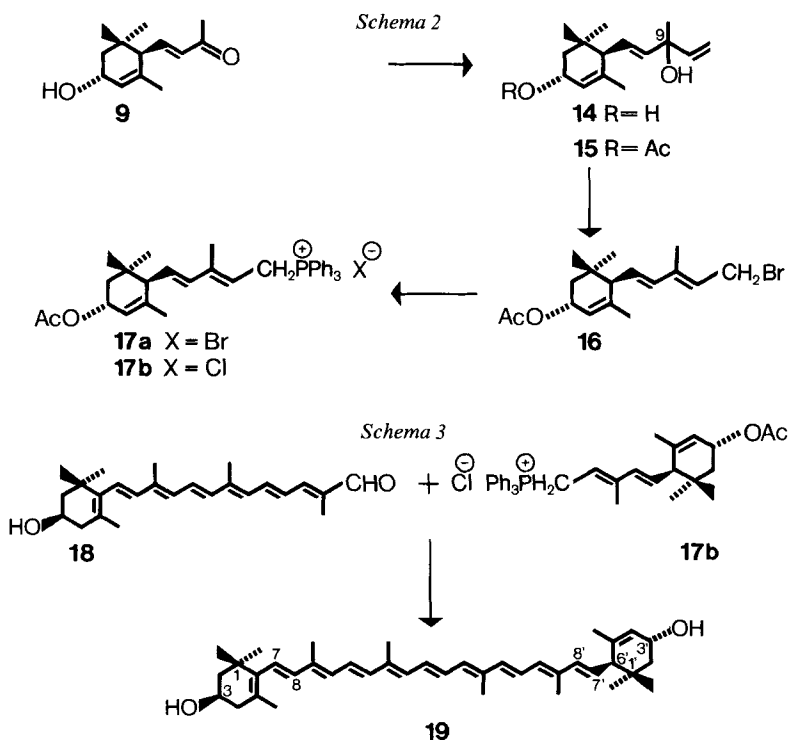
Die absolute Konfiguration am C(6) in **7**⁵ wurde durch Korrelation mit (*S*)- α -Cyclogeraniol (**13**) wie folgt festgelegt (*Schema 1*): Reduktion des zu **7** enantiomeren Aldehyds **10** [10] mit LiAlH_4 (THF, 0°), gefolgt von saurer Hydrolyse (10% H_2SO_4 , THF, 0°), gab das Diol **11**³) [Smp. $56\text{--}57^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -106,0^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)]. Acetylierung von **11** (Ac_2O , Pyridin, RT.) lieferte das ölige Diacetat **12**³) $[[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -181,8^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3)], das durch Behandlung mit Lithium in flüssigem NH_3 in **13**³) übergeführt wurde $[[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -109,2^\circ$ ($c = 1\%$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); [19]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -132,1^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)]. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 1,04 und 0,92 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,77 (m, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); $\sim 2,0$ (m, 2 H, H–C allylisch); 3,78 (d, $J = 3,5$, 2 H, CH_2O); $\sim 5,66$ (b, 1 H, H–C(4)). Die optische Reinheit der aus **12** hergestellten Verbindung **13** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$. überprüft und ergab einen Gehalt an (*R*)- α -Cyclogeraniol von unter 2%. Es zeigte sich, dass das bei 1,04 ppm gelegene Signal einer der beiden $\text{H}_3\text{C}(16,17)$ -Gruppen bei Anwesenheit beider Antipoden im Verhältnis $\sim 1:1$ deutlich aufspaltet.

Die Verlängerung des Aldehyds **7** um drei C-Atome gelang in Anlehnung an eine bereits am *rac*-3-Methoxy- α -cyclocitral angewandten Methode [7d]: Durch Horner-Reaktion mit Diäthylphosphono-acetonitril (NaH , 1,2-Dimethoxyäthan, RT.) wurde zuerst das Nitril **8**²) hergestellt (*Schema 1*), das ohne weitere Reinigung mit CH_3Li (Äther, $0\text{--}5^\circ$), gefolgt von saurer Hydrolyse (H_2SO_4 , Aceton, RT.), zu (3*R*, 6*R*)-3-Hydroxy- α -ionon (**9**)²) umgesetzt wurde [Smp. $57\text{--}58^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +301,8^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan). CD.: 323 ($-0,75$), 237 ($+25,37$) (Ausbeute bez. auf **6**: 21%). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 1,04 und 0,90 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,63 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 2,26 (s, 3 H, CH_3CO); 2,50 (d, $J = 10$, 1 H, H–C(6)); $\sim 4,26$ (m, 1 H, H–C(3)); 5,63 (m, 1 H, H–C(4)); 6,09 (d, $J = 16$, 1 H, H–C(8)); 6,56 ($d \times d$, $J = 10$ und 16, 1 H, H–C(7))].

Die gut kristallisierende Verbindung **9** wurde in ausgezeichneter optischer Reinheit erhalten. Erst bei Zusatz von optisch reinem (3*S*, 6*S*)-3-Hydroxy- α -ionon [Smp. $57\text{--}58^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -301,8^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan)] (hergestellt in analoger Weise aus **10** [10]) zeigte sich eine deutliche Aufspaltung des ursprünglich bei 0,90 ppm gelegenen Signals einer der beiden $\text{H}_3\text{C}(16,17)$ -Gruppen. Das CD. bestätigte die (6*R*)-Konfiguration von **9**; für die chiroptischen Eigenschaften der Verbindung ist offenbar nur das Zentrum an C(6) massgebend [7d].

Die Synthese des C_{15} -Phosphoniumsalzes **17** wurde nach der in *Schema 2* gezeigten Reaktionsfolge durchgeführt: die Umsetzung von **9** mit Vinylmagnesiumchlorid (THF, -30°) ergab den allylischen Alkohol **14** (Epimerengemisch an C(9)),

⁵) Die Numerierung der Verbindungen **7–19** erfolgte nach den Regeln der Carotinoid-Nomenklatur, vgl. [1].



der ohne weitere Reinigung in das Acetat **15**²⁾ (Epimerengemisch an C(9)) verwandelt wurde. Behandlung von **15** mit 48proz. wässriger Bromwasserstoffsäure (Äther, -12° bis -15°) lieferte das instabile ölige Bromid **16**, das sofort mit Triphenylphosphin (Essigester, RT.) zum Wittig-Salz **17a** umgesetzt wurde. Nachfolgende Behandlung einer Lösung von rohem **17a** in Methylenchlorid mit gesättigter NaCl-Lösung ergab das kristalline Phosphoniumchlorid **17b**²⁾ [Smp. $166-167^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = +182,7^{\circ}$ ($c=1\%$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,96 und 0,81 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,35 (d, $J=4$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,58 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 2,03 (s, 3 H, CH_3CO); 2,31 (d, $J=10$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); $\sim 4,8$ bis $5,6$ (m, 6 H, $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(4)$, $\text{H-C}(7)$, $\text{H-C}(10)$, CH_2P); 6,0 (d, $J=10$, 1 H, $\text{H-C}(8)$); $\sim 7,5$ bis $8,1$ (m, 15 H, aromatische H)]. Ausbeute bez. auf **9**: 30%.

Eine Wittig-Olefinierung (50proz. wässrige KOH-Lösung, CH_2Cl_2 , 2-Propanol, RT.)⁶⁾ von **17b** (Schema 3) mit (*R*)-3-Hydroxy-12'-apo- β -carotin-12'-al (**18**)²⁾ [10] [Smp. $185-187^{\circ}$; UV./VIS. (Hexan): 412 (2100), 435 (Schulter). - CD.: 302 ($-3,52$), 255 ($+1,15$)] führte schliesslich in 25% Ausbeute bez. auf **18** zu all-*trans*-(3*R*,3'*R*,6'*R*)-Lutein (**19**)²⁾ [Smp. $183-185^{\circ}$; UV./VIS. (Dioxan): 429 (1680), 453 (2515), 482 (2259); CD.: 288 ($-2,39$), 247,5 ($+6,33$); $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 0,849 und 0,998 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16',17')$); 1,074 (s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,37 ($d \times d$, $J_{2',3'}=7$,

⁶⁾ Unter den Reaktionsbedingungen der Olefinierung blieb die Acetoxyschutzgruppe erhalten. Das als Kondensationsprodukt zuerst erhaltene rohe Luteinmonoacetat wurde ohne weitere Reinigung sofort mit wässrig-methanolischer KOH-Lösung zu **19** hydrolysiert.

$J_{\text{gem}} = 13$, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2')$; 1,48 (t , $J_{2,3} \sim 12$, $J_{\text{gem}} \sim 12$, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$); 1,626 (s , 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18')$); 1,739 (s , 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,84 ($d \times d$, $J_{2',3'} = 6$, $J_{\text{gem}} = 13$, 1 H, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2')$); 1,912 (s , 3 H, $\text{H}_3\text{C}(19')$); 1,970 (s , 9 H, $\text{H}_3\text{C}(19)$, $\text{H}_3\text{C}(20)$ und $\text{H}_3\text{C}(20')$); 2,04 ($d \times d$, $J_{3,4} = 10$, $J_{\text{gem}} = 17$, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$); $\sim 2,33$ bis 2,45 (m , 2 H, $\text{H}-\text{C}(6')$ und $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(4)$); $\sim 4,0$ (m , 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$); 4,25 (b , $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(3')$); 5,43 ($d \times d$, $J_{6',7'} = 10$, $J_{7',8'} = 15,5$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(7')$); 5,55 (s , 1 H, $\text{H}-\text{C}(4')$); $\sim 6,12$ (s , 2 H, $\text{H}-\text{C}(7)$ und $\text{H}-\text{C}(8)$); $\sim 6,15$ (m , 3 H, $\text{H}-\text{C}(8')$, $\text{H}-\text{C}(10)$ und $\text{H}-\text{C}(10')$); $\sim 6,26$ (m , 2 H, $\text{H}-\text{C}(14)$ und $\text{H}-\text{C}(14')$); 6,36 (d , $J_{11,12} = 15$, 2 H, $\text{H}-\text{C}(12)$ und $\text{H}-\text{C}(12')$); $\sim 6,55$ bis 6,71 (m , 4 H, $\text{H}-\text{C}(11)$, $\text{H}-\text{C}(11')$, $\text{H}-\text{C}(15)$ und $\text{H}-\text{C}(15')$); HPLC.: 98,3%]. Die Verbindung **19** war in allen Eigenschaften mit natürlichem Lutein⁷⁾ [7] identisch.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir Frau Dr. M. Grosjean (UV/VIS. und optische Drehungen), den Herren Dr. L. Chopard (IR.), Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold, W. Grunauer (NMR.), W. Meister (MS.), Dr. K. Noack (CD.) und Dr. J.J. Daly (Röntgenstruktur), für die HPLC.- und GC.-Analysen den Herren Dr. M. Vecchi und E. Glinz und für die Elementaranalysen Dr. A. Dirscherl. Den Herren K. Holzhauser und J.-M. Zielinski danken wir für vorzügliche experimentelle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Nomenclature of Carotenoids (Rules approved 1974). IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Pure Appl. Chem. 41, 407 (1975).
- [2] O. Isler, 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971.
- [3] O. Straub, 'Key to Carotenoids. Lists of Natural Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1976.
- [4] R. Willstätter & W. Mieg, Ann. Chem. 355, 1 (1907).
- [5] P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper & R. Morf, Helv. 14, 614 (1931); R. Nilsson & P. Karrer, Helv. 14, 843 (1931); P. Karrer, A. Zubrys & R. Morf, Helv. 16, 977 (1933).
- [6] D. Goodfellow, G.P. Moss & B.C.L. Weedon, Chem. Commun. 1970, 1578; T.E. De Ville, M.B. Hursthouse, S.W. Russel & B.C.L. Weedon, Chem. Commun. 1969, 1311.
- [7] a) C.H. Eugster, Angew. Chem. 1970, 259; b) R. Buchecker, P. Hamm & C.H. Eugster, Chimia 25, 192 (1971); c) Chimia 26, 134 (1972); d) Helv. 57, 631 (1974).
- [8] A.G. Andrewes, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, Acta Chem. Scand. B28, 139 (1974).
- [9] B.C.L. Weedon, Pure Appl. Chem. 47, 161 (1976).
- [10] H. Mayer, Pure Appl. Chem. 51, 535 (1979).
- [11] R.K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann, Food Chem. 5, 15 (1980).
- [12] F. Kienzle & H. Mayer, Helv. 61, 2609 (1978).
- [13] F. Kienzle, H. Mayer, R.E. Minder & H. Thommen, Helv. 61, 2616 (1978).
- [14] E.J. Corey & S. Terashima, Tetrahedron Lett. 1972, 111.
- [15] E.J. Corey & M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).
- [16] M. Rosenberger & G. Saucy, DOS 2.520.186 (1975).
- [17] R. Marbert, CH 614.201 (1975).
- [18] J.J. Daly, unveröffentlicht.
- [19] R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tschanner, C.H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff, Helv. 56, 2548 (1973).
- [20] H. Pfander, Pure Appl. Chem. 51, 565 (1979).

⁷⁾ Wir danken Frau K. Schiedi für die Bereitstellung eines Vergleichspräparates.

⁸⁾ Die Tatsache, dass die beschriebene Synthese von (3*R*,3'*R*,6'*R*)-Lutein (**19**) über **7** (Konfigurationsbeweis via **11** und **13**) als Zwischenprodukt abläuft, bestätigt die von Eugster *et al.* [7d] bezüglich der stereoisomeren 3-Hydroxy-cyclogeraniol-gezogenen Schlussfolgerungen.