

112. Carotinoidsynthesen XXIV¹⁾.Weitere Umsetzungen von β - und α -Carotin mit Bromsuccinimid

von R. Entschel und P. Karrer.

(26. IV. 58.)

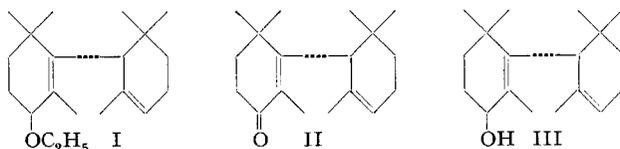
In einer kürzlich veröffentlichten Mitteilung²⁾ über Umsetzungsprodukte von β -Carotin mit Bromsuccinimid (NBS) wurde ausgeführt, dass die dort beschriebene Bildung von Carotinoid-äthern und -estern über Brom-carotine als Zwischenprodukte verläuft. Wir beschreiben unten die Darstellung eines solchen Monobrom- β -carotins, das allerdings wegen seiner Zersetzlichkeit nicht rein gefasst werden konnte, sowie dessen Umsetzungen zu Retro-dehydrocarotin, 4-Hydroxy- β -carotin und 4-Äthoxy- β -carotin.

30 Sek. nach Zugabe der Bromsuccinimidlösung zu jener des β -Carotins, d. h. nach Ablauf der Reaktionszeit, die wir für die verschiedenen Umsetzungen gewählt hatten, liess sich kein NBS mehr nachweisen; innerhalb dieses Zeitraums war die Bromierung des β -Carotins somit vollständig abgelaufen.

Lässt man auf β -Carotin NBS bei Gegenwart von Ameisensäure (statt wie früher²⁾ beschrieben Essigsäure) einwirken, so entsteht in analoger Reaktion 4,4'-Dihydroxy- β -carotin-formylester, der sich zu 4,4'-Dihydroxy- β -carotin verseifen oder mittels CH_3OH in 4,4'-Dimethoxy- β -carotin umwandeln lässt.

Aus natürlichem (+)- α -Carotin konnte durch Einwirkung von NBS in Äthanol-haltigem Chloroform 4-Äthoxy- α - $\Delta^{4',5'}$ -carotin (I) dargestellt werden, und aus letzterem durch nochmalige Bromierung mit NBS bei Gegenwart von $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 4-Keto- α -carotin (II); dieses bildet leicht ein Oxim.

Die Umsetzung von α -Carotin mit NBS in CHCl_3 bei Gegenwart von Eisessig ergab nach der Verseifung des primär gebildeten Acetats 4-Hydroxy- α - $\Delta^{4',5'}$ -carotin (III).



Kryptoxanthin findet sich bekanntlich in den roten Kelchen und Beeren von *Physalis Alkekengi* und *Physalis Franchetti*³⁾. Es liess sich feststellen, dass es darin zum mindesten teilweise als Palmitinsäureester vorkommt, denn diese Verbindung liess sich aus Rohphysalien (Zeaxanthin-dipalmitat) chromatographisch abtrennen. Smp. 114°. Vgl. experimenteller Teil.

¹⁾ XXIII. Mitteilung über Carotinoidsynthesen (irrtümlich als XXII. Mitteilung bezeichnet) siehe Helv. **41**, 402 (1958). – XXII. Mitteilung Helv. **41**, 32 (1958).

²⁾ R. Entschel & P. Karrer, Helv. **41**, 402 (1958).

³⁾ R. Kuhn & Ch. Grundmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1746 (1933).

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Untersuchung.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Frohofer* und Frä. *H. Wild* im mikroanalytischen Laboratorium des Chemischen Institutes der Universität Zürich ausgeführt.

Experimenteller Teil.

I. Allgemeine Arbeitsmethoden. Es fanden die früher²⁾ beschriebenen Methoden und Materialien Anwendung. Als Adsorbens zum Chromatographieren wurde, wenn nichts anderes angegeben, eine Mischung von Calciumhydroxyd/Celite 535 (4:1) benutzt. Zu den Versuchen mit β -Carotin verwendeten wir den von der Firma *Hoffmann-La Roche* Basel synthetisch hergestellten Farbstoff; α -Carotin wurde aus Rohcarotin natürlichen Ursprungs isoliert und chromatographisch gereinigt.

II. Reaktionen mit β -Carotin. – a) *4-Brom- β -carotin*; *präparative Darstellung von Retro-dehydro-carotin und Isokryptoxanthin*: 132 mg (1 Mol) NBS wurden in 40 ml Chloroform (*Merck*) gelöst, unter den üblichen Vorkehrungen bei -18° zu einer Lösung von 400 mg β -Carotin in 40 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Sek. später möglichst rasch und ohne Temperatur-Erhöhung in 4 gleiche Teile (1 bis 4) geteilt. Sofort anschliessend wurden 1) mit 20 Tropfen N-Äthyl-morpholin; 2) mit einer gekühlten Lösung von 0,3 ml Eisessig in 5 ml Chloroform und 30 Sek. später mit 1 g Äthylmorpholin; 3) mit einer gekühlten Lösung von 0,5 ml abs. Äthanol in 5 ml Chloroform und 30 Sek. später mit 10 Tropfen Äthylmorpholin versetzt. Den Teil 4) dampfte man unverzüglich i. V. bei einer Temperatur von $< 10^\circ$ ein.

Reaktionsprodukte: Teil 1) zeigte bereits wenige Min. nach dem Umsatz das Spektrum des Retro-dehydro-carotins. Man liess 1 Std. stehen, arbeitete wie üblich auf und chromatographierte. Entwickler: Petroläther mit 20% Benzol. Aus der roten Hauptzone wurden 19 mg Retro-dehydro-carotin vom Smp. 190° gewonnen. Ein zweiter Versuch lieferte aus 500 mg β -Carotin 120 mg reines (all-*trans*-) Retro-dehydro-carotin. Die Reaktion ist also zur präparativen Darstellung dieser Substanz durchaus geeignet. Isomere entstehen nur in sehr untergeordneter Masse.

Teil 2) lieferte nach Verseifung des Reaktionsproduktes mit methanolischer Kalilauge (während 15 Min. bei 50°) und Chromatographie mit Petroläther/Benzol 1:1 als Entwickler 5 mg 4,4'-Dihydroxy- β -carotin vom Smp. 166° , 12 mg β -Carotin und als Hauptprodukt 20 mg einer Substanz vom Smp. $170/173^\circ$, die bei Behandlung mit HCl/CHCl₃ Retro-dehydro-carotin ergibt und sich bei der Verteilungsprobe zwischen Petroläther und 95-proz. Methanol in beiden Phasen vorfindet. Es dürfte sich deshalb um 4-Hydroxy- β -carotin (Isokryptoxanthin) handeln.

$C_{40}H_{56}O$ (552,85) Ber. C 86,90 H 10,21% Gef. C 86,73 H 10,33%

Da für Isokryptoxanthin als Smp. $162/164^\circ$ angegeben wird⁴⁾, legten wir in einem Parallelversuch, in dem der Eisessig der NBS-Lösung (1 Mol NBS pro Mol β -Carotin) beigegeben war, Reproduzierbarkeit und Ausbeute fest. Man erhielt aus 500 mg β -Carotin: 33 mg 4,4'-Dihydroxy- β -carotin vom Smp. 167° , 120 mg 4-Hydroxy- β -carotin vom Smp. $172/173^\circ$, 15 mg Retro-dehydro-carotin vom Smp. 186° und 47 mg β -Carotin vom Smp. 178° .

Das UV.-Spektrum des Isokryptoxanthins ist identisch mit dem des β -Carotins.

Teil 3) Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie mit Petroläther + 5% Benzol als Entwickler wurden isoliert: 10 mg Retro-dehydro-carotin vom Smp. 186° , 13,5 mg einer Substanz vom Smp. $141/143^\circ$, die in allen Eigenschaften (HCl/CHCl₃-Reaktion, Spektrum) mit dem kürzlich²⁾ beschriebenen 4-Äthoxy- β -carotin übereinstimmt.

$C_{42}H_{60}O$ Ber. C 86,84 H 10,41 —OC₂H₅ 7,76%
(580,90) Gef. „ 87,06 „ 10,76 „ 7,96%

⁴⁾ *L. Wallcave & L. Zechmeister*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4495 (1953).

Teil 4) Der Eindampfrückstand wurde mit kaltem Petroläther ausgezogen und der Extrakt vorsichtig eingeengt. Nach kurzer Zeit konnten 33 mg einer schön kristallisierten Substanz abfiltriert werden, die jedoch einen äusserst unscharfen Smp. hatte: 80–120°. Br-Gehalt: 16,14%. Nach sehr verlustreichem Umkristallisieren aus (kaltem) Benzol Hexan betrug der Smp. 118–122°. Spektrum: λ max 453/454 m μ , $\epsilon = 105000$ –110000; ausgeprägte Schulter bei 475–480 m μ . Beim Versetzen einer Lösung mit Äthylmorpholin erscheint das Spektrum des Retro-dehydro-carotins.

$C_{40}H_{55}Br$ (615,77) Ber. Br 12,98% Gef. Br 16,20%

Die beschriebene Substanz kann wegen ihrer grossen Zersetzlichkeit keinen Anspruch auf Reinheit erheben, doch besteht kein Zweifel, dass im wesentlichen 4-Brom- β -carotin vorliegt.

b) *Reaktion in Gegenwart von Ameisensäure.* Anstelle von Essigsäure können zur Darstellung von hydroxylhaltigen Carotinoiden bzw. deren Estern²⁾ auch andere Säuren, z. B. wasserfreie Ameisensäure, verwendet werden. Die zunächst entstehenden Formiate (im IR.-Spektrum erscheint eine starke Carbonylbande bei 5,81 μ) sind jedoch gegen polare Reagentien, z. B. Alkohole, noch wesentlich empfindlicher als die entsprechenden Acetate: Methanolzusatz zu einer kalten Benzollösung dieser Ester führt fast augenblicklich zu weitgehender Verätherung. Zur Verseifung muss deshalb die zur Verwendung kommende methanolische Kalilauge 10–20% Wasser enthalten. Die Ausbeute, z. B. an 4,4'-Dihydroxy- β -carotin, ist wenig geringer als beim Arbeiten in Gegenwart von Eisessig.

c) *Isokryptoxanthin-acetat (4-Acetoxy- β -carotin).* 35 mg Isokryptoxanthin wurden mittels Acetanhydrid/Pyridin acetyliert, das Produkt in petrolätherischer Lösung ausgewaschen, mit Benzol als Entwickler chromatographiert, die orangefarbene Hauptzone mit reinem Äther eluiert und das erhaltene Isokryptoxanthin-acetat (wegen seiner Löslichkeit in Hexan) aus Benzol/Isopropanol kristallisiert: 16 mg, Smp. 135–137°

$C_{42}H_{58}O_2$ (594,89) Ber. C 84,80 H 9,83% Gef. C 84,82 H 9,87%

*Wallcave & Zechmeister*⁴⁾ geben für Isokryptoxanthin-acetat einen Smp. von 108° an.

III. Reaktionen mit α -Carotin. – a) *Darstellung von 4-Äthoxy- α - $\Delta^{4'}$, $\Delta^{5'}$ -carotin.* 100 mg α -Carotin wurden in 15 ml Chloroform (*Merck*) gelöst und, wie früher für β -Carotin beschrieben, bei –18° mit einer Lösung von 33 mg NBS (1 Mol) in 15 ml Chloroform umgesetzt. Die Farbe der Mischung war zuerst braun, wurde aber schon vor der 30 Sek. später erfolgenden Zugabe von 70 mg Äthylmorpholin etwas röter und ging schliesslich wieder in die des Ausgangsproduktes über. Nach Erwärmung auf Zimmertemperatur wurde mit Petroläther verdünnt, mit $\frac{1}{20}$ -n. Salzsäure, halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach Verdampfen der Lösungsmittel (i. V.) chromatographiert. Entwickler: Petroläther mit 5% Benzol. Unter einer schmalen roten Zone, aus der etwas (weiter unten eingehender beschriebenes) 4-Keto- α -carotin isoliert wurde, beobachtete man einen breiten, gelborangefarbenen Abschnitt. Die daraus gewonnene Substanz (45 mg) sprechen wir auf Grund ihrer Eigenschaften als 4-Äthoxy- α - $\Delta^{4'}$, $\Delta^{5'}$ -carotin an; Smp. 176–178°, Spektrum ähnlich wie α -Carotin: λ max. 422,5 m μ ($\epsilon = 103000$), 446 m μ ($\epsilon = 153200$) und 475 m μ ($\epsilon = 140300$).

$C_{42}H_{60}O$ Ber. C 86,84 H 10,41 —OC₂H₅ 7,76%
(580,90) Gef. „ 86,87 „ 10,43 „ 7,95%

Bei der Reaktion dieser Substanz mit salzsäurehaltigem Chloroform (in Chloroformlösung) wurde nach chromatographischer Reinigung (Petroläther + 10% Benzol als Entwickler) ein Farbstoff erhalten, der in seinen Eigenschaften mit dem von *Zechmeister et al.*⁵⁾ beschriebenen 3,4-Dehydro- α -carotin übereinstimmt und also das aus 4-Äthoxy- α -carotin zu erwartende Alkoholabspaltungsprodukt darstellt: Smp. 188/190°, λ max 456 μ mit $\epsilon = 127200$.

Mit NBS lässt sich Äthoxy- α -carotin zum entsprechenden Keton umsetzen:

⁵⁾ G. Karmakar & L. Zechmeister, J. Amer. chem. Soc. **77**, 55 (1955).

b) *Darstellung von 4-Keto- α -carotin.* Während diese Substanz durch direkte Oxydation von α -Carotin mit 2 Mol NBS nur in sehr unbefriedigender Ausbeute erhalten werden konnte, führte die Weiteroxydation von Äthoxy- α -carotin zum Erfolg. 100 mg Äthoxy- α -carotin wurden mit 30,7 mg NBS (1 Mol.) in Chloroform *Merck* umgesetzt, die Reaktionsmischung wie üblich aufgearbeitet und chromatographiert. Entwickler: Petroläther mit zuerst 20, später 30% Benzol. Man beobachtete eine rote Hauptzone, aus der 33 mg 4-Keto- α -carotin kristallisiert erhalten wurden. Smp. 189/190°. Spektrum: λ max 453,5 $m\mu$, $\epsilon = 132200$; ausgeprägte Schulter bei 470 $m\mu$. Das IR.-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 6,01 μ .

$C_{40}H_{54}O$ (550,84) Ber. C 87,21 H 9,88% Gef. C 86,94 H 9,98%

6,5 mg Ausgangsprodukt wurden zurückgewonnen.

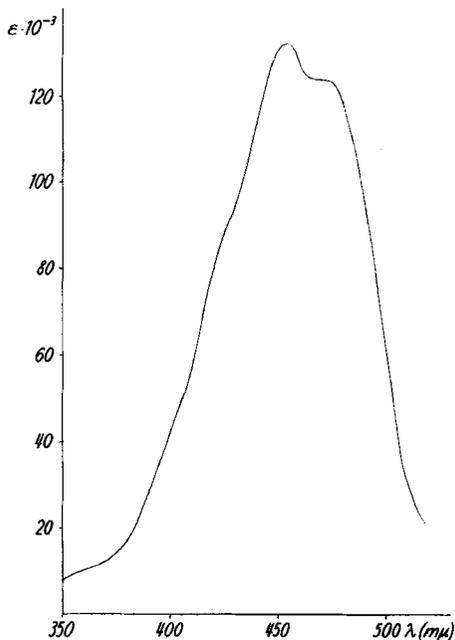


Fig. 1.

4-Keto- α -carotin in Hexan.

Oxim des 4-Keto- α -carotins: 15 mg 4-Keto- α -carotin wurden in 2,5 ml Pyridin weitgehend gelöst, mit 60 mg Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und die Mischung 45 Min. lang unter N_2 auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Benzol, Auswaschen der Lösung mit Wasser und Verdampfen des Lösungsmittels chromatographierte man aus Benzol an Calciumcarbonat. Die orangefarbene Hauptzone ergab (nach dem Umkristallisieren) 8 mg Oxim vom Smp. 220/221°. Spektrum: λ max 451,5 $m\mu$ ($\epsilon = 132400$) und 476,5 $m\mu$ ($\epsilon = 117700$).

$C_{40}H_{55}ON$ (565,85) Ber. N 2,48% Gef. N 2,83%

Die Verbindung ist allgemein wesentlich schwerer löslich als das entsprechende Keton.

c) *Darstellung von 4-Hydroxy- α - $\Delta^{4',5'}$ -carotin.* 100 mg α -Carotin in 15 ml zusatzfreiem Chloroform wurden mit einer Lösung von 33 mg (1 Mol.) NBS und 0,3 ml Eisessig in zusatzfreiem Chloroform (Zugabe der Essigsäure erst nach Kühlung) bei -18° wie üblich um-

gesetzt und nach Zusatz von 1 g Äthylmorpholin und Erwärmung auf Zimmertemperatur aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt löste man in 4 ml Benzol und verseifte durch Zugabe von 25 ml methanolischer KOH während 10 Min. bei 50°. Dabei bildeten sich bereits Kristalle, die wir jedoch, um das Alkali auszuwaschen und das Reaktionsprodukt zu chromatographieren, wieder (in Benzol) gelöst haben. Entwickler: Petroläther/Benzol 1:1. Aus der breiten, gelborangefarbenen Hauptzone wurden 46 mg 4-Hydroxy- α -carotin isoliert. Smp. 177°. Verteilung zwischen Petroläther und 95-proz. Methanol ca. 1:1.

$C_{40}H_{56}O$ (552,85) Ber. C 86,90 H 10,21% Gef. C 87,10 H 10,34%

Die Spektralkurve gleicht in der Form der des α -Carotins: λ max. 422 m μ ($\epsilon = 98000$), 446 m μ ($\epsilon = 146200$) und 475 m μ ($\epsilon = 134000$).

Die Reaktion mit Salzsäure-haltigem Chloroform nimmt den gleichen Verlauf und führt zum gleichen Produkt wie beim Äthoxy- α -carotin.

IV. Kryptoxanthin-palmitat. Bei der Reinigung von Rohphysalien wurde aus einer im Calciumhydroxyd-Chromatogramm unter dem Physalien liegenden Zone eine neue Substanz kristallin isoliert. Sie schmilzt bei 114°, das UV.-Spektrum entspricht der Form und der Lage der Maxima nach dem des β -Carotins, den Extinktionen nach dem einer Substanz mit einem Molekulargewicht von ca. 790. Dies und die Analysenwerte stimmen auf Kryptoxanthin-palmitat:

$C_{56}H_{86}O_2$ (791,26) Ber. C 85,00 H 10,96% Gef. C 85,41 H 11,12%

Durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge erhält man (nach Chromatographie aus Benzol an Calciumhydroxyd/Celite 4:1) Kryptoxanthin: Smp. 168°.

$C_{40}H_{56}O$ (552,85) Ber. C 86,90 H 10,21% Gef. C 86,94 H 10,34%

V. Kryptoxanthin-acetat. Acetyliert man Kryptoxanthin (aus Rohphysalien) in üblicher Weise mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, so erhält man nach chromatographischer Reinigung und Kristallisation aus einem grossen Volumen Benzol/Methanol in ca. 50-proz. Ausbeute Kryptoxanthin-acetat vom Smp. 143°.

$C_{42}H_{58}O_2$ (594,89) Ber. C 84,80 H 9,83% Gef. C 84,87 H 9,77%

Der angegebene Smp. liegt wesentlich höher als der früher von Kuhn & Grundmann³⁾ gefundene (117/118°), doch wurde jenes Produkt nicht chromatographiert.

Zusammenfassung.

Das bei der Einwirkung von Bromsuccinimid (NBS) auf β -Carotin entstehende unbeständige Monobrom- β -carotin wurde, allerdings nicht rein, isoliert und zu Retro-dehydro-carotin, 4-Hydroxy- β -carotin und 4-Äthoxy- β -carotin umgesetzt.

Aus natürlichem α -Carotin konnte durch NBS in Äthanol-haltigem Chloroform 4-Äthoxy- α - $\Delta^{4',5'}$ -carotin und aus letzterem durch nochmalige Bromierung mit NBS bei Gegenwart von C_2H_5OH 4-Keto- α -carotin dargestellt werden. α -Carotin liess sich durch NBS in $CHCl_3$ bei Gegenwart von Eisessig nach Verseifung des primär gebildeten Acetats in 4-Hydroxy- α - $\Delta^{4',5'}$ -carotin überführen.

In *Physalis*-Kelchen findet sich neben Physalien Kryptoxanthin-palmitat.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.