

89. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus 6-Oxo-isophoron. VII. Synthese von Rhodoxanthin und (3*RS*,3'*RS*)-Zeaxanthin aus der C₁₅-Ringkomponente¹⁾

von Erich Widmer, Reinhard Zell, Hansjörg Grass und Roman Marbet

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Professor Dr. Walter Boguth zum 65. Geburtstag gewidmet

(24.II.82)

Technical Procedures for the Synthesis of Carotenoids and Related Compounds from 6-Oxo-isophorone.
VII. Synthesis of Rhodoxanthin and (3*RS*,3'*RS*)-Zeaxanthin from the C₁₅-Ring Component¹⁾

Summary

An efficient 7-step synthesis of (3*RS*,3'*RS*)-zeaxanthin (**3**) in 20% overall yield starting from 6-oxo-isophorone (**7**) is described. Intermediates are 6,6'-dihydro-rhodoxanthin (**4**) and rhodoxanthin (**1**), which are now accessible in 4 and 5 steps, and 45 and 25% overall yield, respectively. Novel methods for the simultaneous removal of the hydroxy group and the partial reduction of the triple bond of a monoalkynylated 1,4-dioxo-2-ene system have been developed.

1. Einleitung. – Rhodoxanthin (= 4',5'-Didehydro-4,5'-*retro*- β,β -carotin-3,3'-dion; **1**), einem in der Natur weit verbreiteten [1] roten Pigment, wurde von Kuhn & Brockmann [2] die im *Schema 1* skizzierte Konstitution sowie die all-*trans*-Konfiguration der Polyenkette zugeordnet. Die (*E*)-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindungen wurde erst in jüngster Zeit eindeutig festgelegt [3] [4].

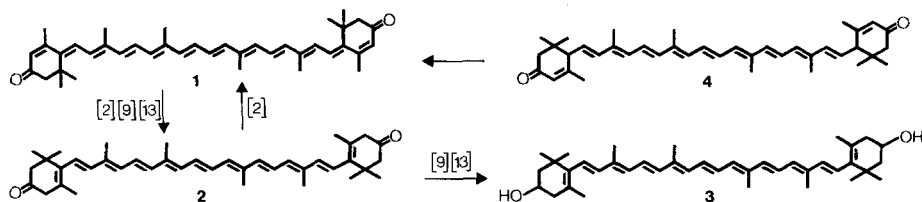
Rhodoxanthin (**1**) wurde zuerst partialsynthetisch aus Zeaxanthin (= β,β -Carotin-3,3'-diol) [5] sowie aus Eschscholtzanthin (= 4',5'-Didehydro-4,5'-*retro*- β,β -carotin-3,3'-diol) [6] [7] hergestellt. Später folgten Totalsynthesen von Mayer *et al.* [8], von Robeson [9], von Surmatis *et al.* [10] [11] sowie von Ellis *et al.* [12]. Die Gesamtausbeuten all dieser Synthesen betrugen jedoch höchstens 1–2%.

Kuhn & Brockmann [2] haben im Rahmen der Strukturaufklärung Rhodoxanthin (**1**) mit Zink zum 4,4'-Dihydro-rhodoxanthin (**2**) reduziert und dieses unter basischen Bedingungen mit Luftsauerstoff wieder zu **1** dehydriert. Das nun aus Rhodoxanthin (**1**) zugängliche **2** haben Robeson [9] sowie Mayer & Schwieter [13] durch Reduktion mit LiAlH₄ bzw. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in (3*RS*,3'*RS*)-Zeaxanthin (**3**)²⁾ übergeführt.

¹⁾ Teil I: VI. Mitteilung dieser Reihe [1].

²⁾ Auf Vorkommen und Synthesen von Zeaxanthin werden wir in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

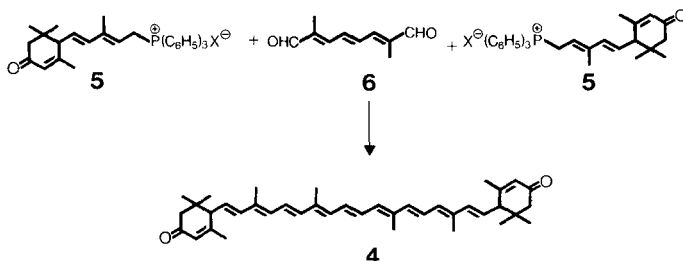
Schema 1



Da bisher ein ergiebiger Zugang zum Rhodoxanthin (1) und somit auch zum (3 *RS*, 3' *RS*)-Zeaxanthin (3) fehlte, haben wir ein neues Synthesekonzept entwickelt. Grundgedanke dabei war, dass unter den basischen Bedingungen der Dehydrierung $2 \rightarrow 1$ [2] auch 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (4) über das gleiche Zwischenprodukt zum Rhodoxanthin (1) führen müsste. Daraus ergab sich als einfacheres synthetisches Primärziel 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (4), indem der Aufbau des C_{40} -Gerüsts nach dem bewährten $C_{15} + C_{10} + C_{15}$ -Prinzip (vgl. z. B. [14]) und ohne die Schwierigkeiten der *retro*-Konfiguration geplant werden konnte (s. $5 + 6 + 5 \rightarrow 4$ in Schema 2).

In der vorangegangenen Mitteilung [1] haben wir bereits zwei einfache Zugänge zum C_{15} -Wittig-Salz 5, der Schlüsselverbindung dieses Konzeptes beschrieben. In dieser Mitteilung beschreiben wir nun einen noch ergiebigeren Zugang zur C_{15} -Ringkomponente 5 sowie deren Überführung in (3 *RS*, 3' *RS*)-Zeaxanthin (3) via 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (4) und Rhodoxanthin (1).

Schema 2

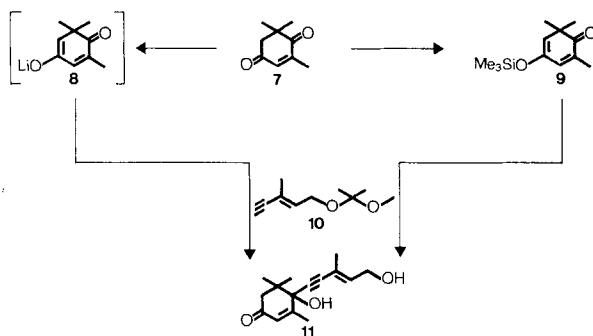


Die diastereomeren Komponenten von (6 *RS*, 6' *RS*)-6,6'-Dihydrorhodoxanthin (4), Racemat und *meso*-Form, wurden von Vecchi *et al.* [16] mittels HPLC. aufgetrennt und in der Folge charakterisiert. Dank der nun verfügbaren Analytik und Referenzproben konnten Schiedt *et al.* [17] im Eidotter (6 *S*, 6' *R*)-6,6'-Dihydrorhodoxanthin (*meso*) als Metaboliten von verfüttertem Lutein und (6 *S*, 6' *S*)-6,6'-Dihydrorhodoxanthin als Metaboliten von verfüttertem (3 *R*, 3' *R*)-Zeaxanthin nachweisen. Die absoluten Konfigurationen der isolierten Metaboliten wurden von Mayer [18] durch Synthese eindeutig bestimmt.

2. Ergebnisse. – Zunächst wurde 6-Oxo-isophoron (7)³⁾ mit Hilfe des geschützten [14] Vitamin-A-Bausteins 10 [19] zum C_{15} -Dihydroxyketon 11 aufgebaut. Wie im

³⁾ Die hier verwendete Numerierung entspricht der Carotinoid-Nomenklatur [15], während die ausführliche IUPAC-Nomenklatur nur in den Titeln des *Exper. Teils* angewandt wird.

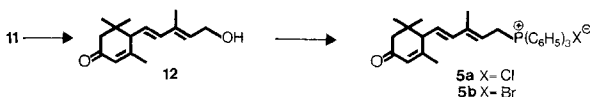
Schema 3



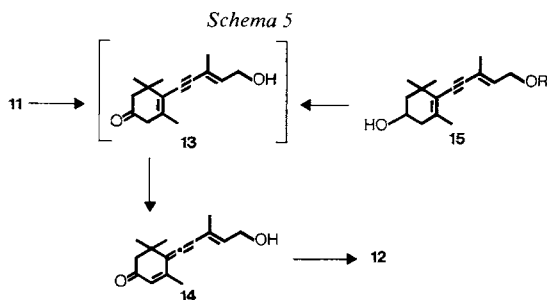
Schema 3 dargestellt, konnte die erforderliche Regioselektivität bei der Alkylierung auf 2 Wegen erzielt werden. Bei Versuchen zu seiner Herstellung mit LDA (Lithium-diisopropylamid) erwies sich das Li-enolat **8** als sehr instabil und verharzte. Wurde jedoch das 6-Oxo-isophoron (**7**) bei -40° in eine Lösung von 2,3 Mol-Äquiv. des Lithiumsalzes von **10** in flüssigem Ammoniak eingetragen, reagierte das *in situ* durch Transmetallierung gebildete **8** direkt zum stabilen C(6)-Additionsprodukt weiter, und das C_{15} -Dihydroxyketon **11** wurde in 93proz. Ausbeute isoliert. Das Zweistufenverfahren über den Silylenoläther **9** war zwar mit einem etwas grösseren Aufwand verbunden, andererseits liess sich jedoch das Lithiumsalz von **10** mit Butyllithium in THF bei -10° herstellen und im Mol-Verhältnis von nur 1,3:1 mit dem Silylenoläther umsetzen. Mit diesem Verfahren wurde **11** bei vergleichbarer Alkylierungsausbeute noch etwas reiner erhalten, was für den weiteren Syntheseverlauf aber unerheblich war.

In der nun folgenden Schlüsselstufe **11** $\rightarrow$ **12** dieser Synthese wurden mit Zink im gleichen Arbeitsgang auf völlig neuartige Weise in hoher Ausbeute die anguläre Hydroxygruppe eliminiert und die Dreifachbindung partialreduziert (Schema 4).

Schema 4



Bekannte Verfahren [20–22] zur Partialreduktion von Dreifachbindungen mittels Zink arbeiten mit extremen Überschüssen (100–400 Mol-Äquiv.) an Reduktionsmittel. Schon bei der Partialreduktion der mit einem Enon-System konjugierten Dreifachbindung in der Astaxanthin-Reihe [23] mittels Zink/Eisessig verwendeten wir aber sehr geringe Überschüsse. Die Reduktion von **11** mit Zink/Eisessig ergab jedoch neben Zersetzungsprodukten nur geringe Mengen der Verbindung **13** (Schema 5). Bei früheren Versuchen zur Herstellung des acetylenischen Hydroxyketons **13** aus **15** mittels Jones-Oxydation hatten wir beobachtet, dass sich **13** unter enolisierenden Bedingungen zum Allen **14** isomerisiert. Zur Begünstigung dieser Umlagerung von **13** zu **14**, das dann ein leicht reduzierbares konjugiertes Dienon-



System enthält, wurde in der Folge die Zinkreduktion im basischen Milieu untersucht. In Gegenwart von NaOH-Lösung konnte mit dem System **11**/NaCN/Zink 1:0,6:6 in wässrig-alkoholischem Medium in 5 Std. bei RT. eine vollständige Umsetzung erzielt werden: das Hydroxyketon **12** wurde in 81proz. Ausbeute isoliert.

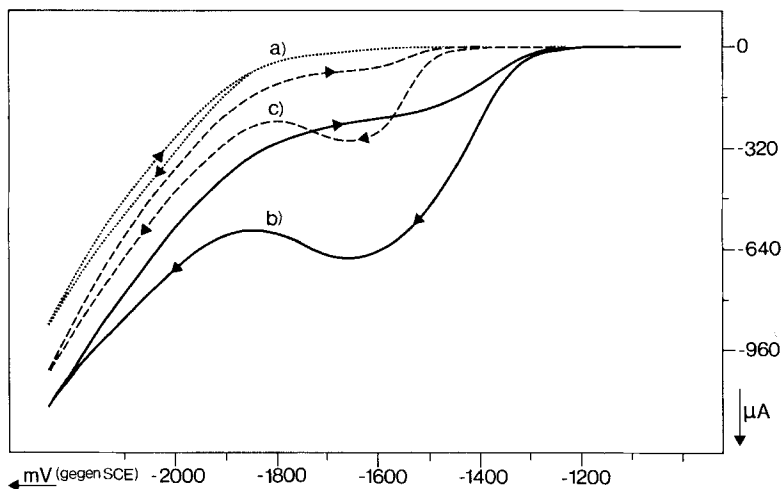
Das Natriumcyanid liess sich auch durch andere Komplexierungsmittel wie Natrium-äthylen-diamintetraacetat oder Natrium-nitrilotriacetat ersetzen. Solche Zusätze konnten ganzlich entfallen, wenn hochreines Zink⁴⁾ mit einer grossen spezifischen Oberfläche eingesetzt wurde.

Bei Einsatz von nur 1 Mol-Äquiv. Zink blieb die Reaktion nach Reduktion des vinylogen α -Hydroxyketons erwartungsgemäss auf der Stufe des Allens **14** stehen. Isoliert und erneut mit Zink umgesetzt, ergab **14** schliesslich das Hydroxyketon **12**. Auf Mechanismus und Anwendungsbereich solcher Zinkreduktionen, bei welchen mit etwas geringerem Erfolg das Zink auch durch Aluminium ersetzt werden kann, werden wir später noch ausführlicher zurückkommen [24].

Die Überführung von **11** in **12** mittels Zink ist einfach und ergiebig, hat jedoch vom technischen und ökologischen Gesichtspunkt her den Nachteil, dass Zinksalze entstehen. Wir haben daher auch versucht, das Zink durch eine Kathode als Elektronendonator zu ersetzen. Tatsächlich verlief die elektrochemische Reduktion von **11** an den gängigen Elektrodenmaterialien praktisch analog dem Zinkverfahren. Als speziell günstig haben sich Blei (*Figur*) und Graphit erwiesen. Diese kathodische Reduktion ist somit nicht vergleichbar mit bekannten Verfahren zur elektrochemischen Partialreduktion von disubstituierten Acetylenen [25–27] zu (*E*)-Olefinen oder von äthynyl-substituierten tertiären Alkoholen zu Vinylalkoholen [28–30]. Mit einer Ausbeute von 54% **12** ist das elektrochemische Verfahren – allerdings bei tieferem Bearbeitungsgrad – der Zinkvariante (81% **12**) noch deutlich unterlegen. Wie aus den cyclischen Voltammogrammen (*Figur*) von **11** und **12** hervorgeht, kann Überreduktion (Kurve c) nicht ganz vermieden werden.

Zur Überführung des C₁₅-Hydroxyketons **12** in die C₁₅-Phosphoniumsalze **5a** und **5b** (Schema 4) wurden in gewohnter Weise Lösungen von **12** in CH₂Cl₂ zunächst bei 0 bzw. –10° mit konz. Salzsäure bzw. mit 63proz. wässriger Bromwasserstofflösung behandelt. Die gewaschenen und getrockneten Halogenidlösungen wurden direkt mit Triphenylphosphin versetzt, wonach die Wittig-Salze auskristallisierten. Mit gereinigtem **12** wurden 78% Chlorid **5a** bzw. 84% Bromid **5b** erhalten. Als vorteilhafter erwies sich jedoch ein Prozess über die Stufen **7**→**11**→**12**→**5a** mit Zinkreduktion ohne Reinigung der Zwischenprodukte. Auf diesem Wege wurde die Schlüsselverbindung **5a** bezüglich 6-Oxo-isophoron (**7**) in 62proz. Gesamtausbeute erhalten.

⁴⁾ Z.B. von der Société de la Vieille Montagne.

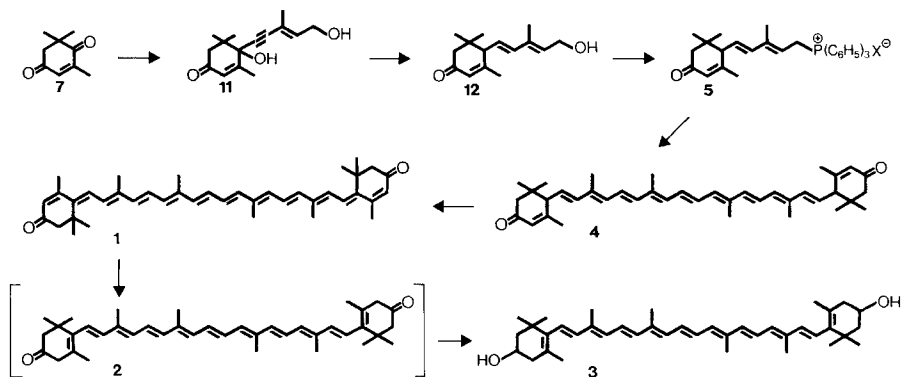


Figur. *Cyclische Voltammogramme* (50 mV/s; Pb-Elektrode, 0,20 cm²; Potentialbereich –1000 bis –2250 mV (gegen SCE)). a) Elektrolytlösung: 0,1N NaOH/Dioxan 1:1. b) $2 \cdot 10^{-2}$ M **11** in Elektrolytlösung (s. a)). c) $2 \cdot 10^{-2}$ M **12** in Elektrolytlösung (s. a)).

Doppelte *Wittig*-Kondensation des C₁₀-Dialdehydes **6** [15] mit 2,4 Mol-Äquiv. der C₁₅-Ringkomponente **5a** (*Schema 6*) mit Natriummethanolat als Base führte in >70proz. Ausbeute zum 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (**4**) [11]. Zur Erzielung optimaler Ausbeuten war ein dosierter Zusatz des Natriummethanولات erforderlich.

Für die Dehydrierung von **4** zum Rhodoxanthin (**1**, *Schema 6*) erwies sich auch in unseren Händen das schon von *Kuhn* [2] zur Dehydrierung von **2** benutzte System KOH/C₂H₅OH/Pyridin/Luft als optimal. Die Ausbeute an **1** erreichte 56%. Auch nur geringe Veränderungen wie Ersatz von KOH durch NaOH oder Zusatz von Cosolventien führten zu mehr Nebenprodukten und schlechteren Ausbeuten an **1**.

Schema 6



Das solcherart hergestellte Rhodoxanthin (**1**) bestand gemäss $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zu > 95% aus dem all-*trans*-Isomeren. Die spektroskopischen Daten entsprachen den publizierten Werten [3] [4] [8] [11].

Die Überführung von Rhodoxanthin (**1**) in (3*RS*, 3'*RS*)-Zeaxanthin (**3**) [2] [9] [13] konnte wesentlich vereinfacht werden. Im 0,1-mol-Maßstab wurde **1** zunächst in CH_2Cl_2 mit Zink/Eisessig zum 4,4'-Dihydrorhodoxanthin (**2**) reduziert und dieses anschliessend ohne Isolierung direkt mit DIBAH zu **3** weiterreduziert (Gesamtausbeute bzgl. **1** 80%). Abschliessend wurde 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (**4**) mit DIBAH in CH_2Cl_2 zu (3*RS*, 6*RS*, 3'*RS*, 6'*RS*)-Tunaxanthin (= ϵ,ϵ -Carotin-3,3'-diol [31] reduziert. Dessen Auftrennung in die diastereomeren Komponenten wurde soeben beschrieben [16].

3. Zusammenfassung. – In der vorangegangenen Mitteilung [1] waren Zugänge zu den Wittig-Salzen **5a/5b** ausgehend von 6-Oxo-isophoron (**7**) in sechs Stufen bzw. vier Verfahrensschritten mit 35proz. und ausgehend von α -Jonon in drei Stufen bzw. zwei Verfahrensschritten mit 25proz. Gesamtausbeute beschrieben worden. In dieser Mitteilung haben wir über einen völlig neuen Weg von 6-Oxo-isophoron (**7**) zum Schlüsselbaustein **5a** in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 62% berichtet. Bei Ausbeuten von 78% für die doppelte Wittig-Kondensation zu 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (**4**) und von 56% für dessen Dehydrierung ist Rhodoxanthin (**1**) nun in bloss fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 25% zugänglich geworden. Da **1** in zwei Stufen bzw. einem Verfahrensschritt – d.h. ohne Isolierung von **2** – in 80proz. Ausbeute zu (3*RS*, 3'*RS*)-Zeaxanthin (**3**) reduziert wurde, ist dieses wichtige Carotinoid nun ausgehend von 6-Oxo-isophoron (**7**) in bloss sieben Stufen bzw. sechs Verfahrensschritten mit einer Gesamtausbeute von 20% zugänglich geworden.

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR.), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS.), Frau Dr. M. Grosjean (UV/VIS.), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. M. Vecchi, G. Oesterheld, E. Glinz und W. Walther (GC., GC/MS. und HPLC.) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

Für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit möchten wir Fräulein Ursula Läubli und den Herren Rolf Breisinger, Josef Hürlimann, Fritz Marti, Rolf Meier und Ralph Schenk herzlich danken.

Allgemeines. Für Angaben zur Arbeitstechnik s. [23]. Zusätzliche Abkürzung: t_R = Retentionszeit.

1. *Herstellung von 2,6,6-Trimethyl-4-(trimethylsiloxy)-2,4-cyclohexadien-1-on (9).* Ein Gemisch von 475 ml (3,4 mol) trockenem Triäthylamin und 6,0 g (44 mmol) wasserfreiem, pulverisiertem ZnCl_2 wurde 1 Std. bei RT. unter Ar gerührt, dann mit einer Lösung von 228,3 g (1,5 mol) **7** [32] in 600 ml Toluol versetzt, gefolgt von 380 ml (3,0 mol) Trimethylchlorsilan in 30 Min. Darauf wurde bis zum vollständigen Umsatz (GC.) ca. 18 Std. unter Rückfluss gerührt, bei RT. filtriert und der Rückstand mit 6mal 1000 ml Toluol nachgewaschen. Die Filtrate wurden i. RV. i. V. eingengt, erneut filtriert und dann zur Trockene eingedampft; das Rohprodukt (345,8 g) wurde sodann über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert (52–54°/0,1 Torr): 280,6 g (83,4%) **9** als gelbes Öl. Kristallisation aus Hexan bei –20° ergab farblose Nadeln, Smp. 43–44°. GC. (5% OV-17): t_R 2,9 Min. (**7**) und 4,0 Min. (**9**). – IR.: 1638 cm^{-1} (C=O, konj.), 1588 cm^{-1} (C=C, konj.), 1266 cm^{-1} , 1255 cm^{-1} , 1115 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} (Me_3SiO). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz 3): 0,23 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1,20 (s, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,88 ($d \times d$, $J = 1,8$ und ca. 0,5, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 5,29 ($d \times qa$, $J \approx 1,8$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,63 ($d \times qa$, $J \approx 3$ und ca. 0,5, $\text{H}-\text{C}(2)$). – MS.: 224 (90, M^+), 209 (30), 181 (26), 135 (32), 73 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ (224,38) Ber. C 64,24 H 8,98% Gef. C 63,75 H 9,05%

2. *Herstellung von (3'E)-4-Hydroxy-4-(5'-hydroxy-3'-methyl-3'-penten-1'-inyl)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (11).* – 2.1. *Direktverfahren aus 7.* In einem 750-ml-Sulfierkolben mit Ammoniak-Kühler wurde zunächst aus 250 ml flüssigem NH_3 , 0,1 g Eisen(III)nitrat und 3,2 g (0,46 mol) Li-draht bei -40° in üblicher Weise eine Suspension von LiNH_2 in NH_3 hergestellt. Nach Zusatz einer Lösung von 77,4 g (0,46 mol) **10** [14] in 20 ml trockenem Äther innert 20 Min., gefolgt von 30,4 g (0,2 mol) **7** in 20 ml trockenem Äther innert 15 Min., wurde bis zum vollständigen Umsatz (DC.) ca. 2,5 Std. bei -40° gerührt. Dann wurden 200 ml Äther eingetragen, überschüssiges Ammoniak allmählich ausgetrieben und der Rückstand mit 100 ml Wasser, 5mal 100 ml Äther und 3mal 100 ml halbges., wässriger NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die org. Phasen ergaben nach Eindampfen i.RV. 62,0 g des 5'-O-(1-Methoxy-1-methyläthyl)-Derivates von **11**, die zur Hydrolyse in 100 ml Aceton von 0° mit 50 ml 3N H_2SO_4 15 Min. gerührt wurden. Nach Aufarbeiten mit 3mal 100 ml halbges., wässriger NaCl-Lösung, 5mal 100 ml Äther und Eindampfen i.RV. verblieben 51,7 g **11** als hellbraunes Öl (GC.-Reinheit 89,4%, Ausbeute an reinem Produkt 93,0%). DC. (Äther): Rf 0,62 (**7**), 0,65 (**11** als Methoxy(methyl)äthyl-Derivat) und 0,28 (**11**). GC. (5% QF-1): t_R 15,2 Min. (**11**). Dieses Rohprodukt wurde direkt in die nächste Stufe (Kap. 3) eingesetzt; das nach Kap. 2.2 hergestellte **11** (s. unten) ist etwas reiner. Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde rohes **11** aus einem anderen Ansatz an Kieselgel (Äther/Hexan 1:1) chromatographiert. – IR.: 3380s (OH), 2210m ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1667s ($\text{C}=\text{O}$, konjug.), 1030m, 1013m (Alkohol II). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz)⁵⁾: 1,12 und 1,22 (je s, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,82 (m, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$); 2,13 (d, $J=1$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 2,47 (s, 2 $\text{H}-\text{C}(2)$); ca. 3,1 (br., 1HO); ca. 3,88 (br., 1HO); 4,23 (d, $J=6,5$, 2 $\text{H}-\text{C}(11)$); 5,85 (qa, $J=1$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,02 ($\times$ qa, $J=6,5$ und 1,5, $\text{H}-\text{C}(10)$). – MS.: 248 (0,5, M^+), 230 (2), 192 (57), 174 (100), 149 (31), 131 (25), 117 (22), 103 (27), 91 (34), 77 (28), 41 (31).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,35 H 7,84%

2.2. *Aus 9.* Zu einer Lösung von 213,7 g (1,29 mol) **10** [14] in 1000 ml abs. THF wurden bei -10° in 20 Min. 846 ml 1,5M BuLi in Hexan und dann eine Lösung von 224,4 g (1,0 mol) **9** (aus Kap. 1) in 500 ml abs. THF getropft. Das Gemisch wurde bei 0° bis zum vollständigen Umsatz (DC.) noch ca. 2 Std. gerührt, bei 0° mit 800 ml 3N H_2SO_4 versetzt, ca. 18 Std. hydrolysiert (DC.) und dann mit 3mal 300 ml Äther und 3mal 100 ml halbges., wässriger NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die org. Phasen ergaben nach Eindampfen i.RV. mit Trockeneiskühler ($70^\circ/\text{i.HV.}$) 270 g **11** als gelbes Öl (ber. 248 g). Dieses Rohprodukt ist nach DC. etwas reiner als dasjenige aus Kap. 2.1; DC. (Äther): Rf 0,71 (**9**), 0,68 (**10**), 0,65 (**11** als Methoxy(methyl)äthyl-Derivat) und 0,28 (**11**).

3. *Herstellung von (1'E,3'E)-4-(5'-Hydroxy-3'-methyl-1',3'-pentadienyl)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (12).* – 3.1. *Verfahren mit Zink.* Ein Gemisch von 49,7 g **11** (Rohprodukt aus Kap. 2.1), 5,88 g (0,12 mol) NaCN⁵⁾ und 77,4 g (1,2 mol) Zinkpulver⁵⁾ in 800 ml Propanol/Wasser 1:1 wurde unter leichtem Kühlen auf RT. kräftig gerührt, bis das DC. vollständigen Umsatz anzeigte (ca. 5 Std.). Danach wurde filtriert und das Filtrat mit 3mal 100 ml CH_2Cl_2 und 2mal 50 ml halbges., wässriger NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die org. Phasen ergaben nach Eindampfen i.RV. 47,9 g **13**; DC. (Äther): Rf 0,28 (**11**) und 0,36 (**12**); GC. (5% QF-1): t_R 15,2 Min. (**11**), 13,8 Min. (**12**) und 13,1 Min. ((9Z)-Isomer von **12**). Dieses Produkt wurde direkt in die nächste Stufe (Kap. 4.1) eingesetzt.

Rohprodukt (106 g) aus einem weiteren Ansatz wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Äther/Hexan 1:3) gereinigt: 87,5 g (81,3% bzgl. **11**) **12** als gelbes Öl. – IR.: 3440m (OH), 1668s ($\text{C}=\text{O}$, konj.). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz)³⁾: 0,98 und 1,06 (2s, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); ca. 1,7 (br., $\text{HO}-\text{C}(11)$); 1,81 (m, verbr. durch Fernkopplung, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$); 1,91 (d, $J=1,5$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 2,12 und 2,37 (AB-Spektrum, $J_{AB}=17$, 2 $\text{H}-\text{C}(2)$); 2,61 (d, $J=9$, $\text{H}-\text{C}(6)$); 4,35 (d, $J=7$, 2 $\text{H}-\text{C}(11)$); 5,59 (d $\times$ d, $J=16$ und 9, $\text{H}-\text{C}(7)$); 5,74 (ca. t, $J=7$, $\text{H}-\text{C}(10)$); 5,98 (ca. s, verbr. durch Fernkopplung, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,23 (d, $J=16$, $\text{H}-\text{C}(8)$). – MS.: 234 (12, M^+), 178 (18), 159 (40), 147 (100), 133 (21), 119 (30), 105 (19), 91 (37), 77 (24), 41 (29).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234,34) Ber. C 76,88 H 9,46% Gef. C 76,95 H 9,49%

Zur Isolierung von 4-(5'-Hydroxy-3'-methyl-1',3'-pentadien-1'-yliden)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**14**) wurden zunächst 10,0 g (40,0 mmol) **11** in 200 ml 50proz. wässrigem Propanol und 2,0 ml

⁵⁾ Bei Verwendung der gleichen Menge hochaktiven Zinkpulvers (z.B. von Société de la Vieille Montagne) kann bei gleichem Erfolg der NaCN-Zusatz entfallen und durch 200 ml 3N wässrige NaOH ersetzt werden.

3N NaOH mit 2,62 g (40,0 mmol) Zinkpulver 17 Std. bei RT. umgesetzt; das Gemisch wurde wie oben aufgearbeitet und das Rohprodukt (11,0 g) durch Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel mit Isopropyläther gereinigt. Aus 0,50 g Rohprodukt wurden so 0,46 g **14** als Öl isoliert; DC. (Äther): Rf 0,32. – IR.: 3448s (OH), 1923w (C=C=C), 1672s (C=O, konj.), 1604m (C=C, konj.), 1020m (Alkohol II). – ¹H-NMR. (60 MHz)³): 1,20 (s, 2 H₃C–C(1)); 1,76 (m, H₃C–C(9)); 1,99 (d, J=1,2, H₃C–C(5)); 2,31 (br., 1HO); 2,42 (s, 2 H–C(2)); 4,31 (d, J=6,8 und zusätzliche Fernkopplung, 2 H–C(11)); 5,74 (t, J=6,8 und zusätzliche Fernkopplung, H–C(10)); 5,93 (d×qa, J≈1 und 1, H–C(4)); 6,37 (br., H–C(8)). – MS.: 232 (100, M⁺), 214 (20, M⁺ – H₂O), 199 (44), 171 (34), 157 (48), 129 (52), 115 (38), 105 (46), 91 (56), 71 (46).

3.2. *Kathodische Reduktion von 11.* Als Reaktionsgefäß diente ein zweiteiliges, thermostatisierbares Glasgefäß (H-Zelle), dessen beide Kammern durch eine Polymer-Membran getrennt waren. Im Kathodenraum befanden sich ein Bleiblech (5,5×7,5 cm) sowie eine ges. Ag/AgCl-Referenzelektrode (SSE), als Anode wurde ein Platinblech (2,5×2,5 cm) verwendet. Beide Elektrodenkammern wurden mit einer Begasungseinrichtung versehen, der Kathodenraum zusätzlich noch mit einem Magnetrührkern. Jeweils 460 ml Dioxan/0,1N NaOH (in Wasser) 1:1 (v/v) wurden in beiden Kammern vorgelegt, im Kathodenraum zusätzlich noch 12,4 g (50 mmol) **11**. Dann wurde bei einem Kathodenpotential von –1550 mV (gegen SSE) unter Rühren und Ar bei RT. elektrolysiert, wobei sich eine anfängliche Stromstärke von 120 mA einstellte. Der Verlauf der kathodischen Reduktion wurde mit DC. (Äther, s. Kap. 3.1) verfolgt. Nach Durchfluss einer Strommenge von 17,400 Coulomb (ca. 90% d.Th.; 4 F/mol) war die Stromstärke auf 10 mA gesunken. Die Elektrolyse wurde nun abgebrochen, die Katholytlösung nach Zusatz von 30 ml 3N H₂SO₄ und 300 ml halbges. NaCl-Lösung mit 450 ml CH₂Cl₂ und 20 g Na₂SO₄ aufgearbeitet und die Filtrate i.R.V. eingedampft: 12,5 g Öl. Chromatographie an Kieselgel (Äther/Hexan 1:3) ergab 6,3 g (53,8%) **12**, nach ¹H-NMR.-Analyse identisch mit **12** aus Kap. 3.1.

4. *Herstellung von [(2'E,4'E)-5'-(2,6,6-Trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl)-3'-methyl-2',4'-penta-dienyl]triphenylphosphoniumchlorid (5a).* – 4.1. *Aus Rohprodukt 12.* Das Rohprodukt **12** (47,9 g) aus Kap. 3 wurde in 200 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei –5° mit 124 ml 37proz. HCl-Lösung versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei 0° gerührt (ca. 15 Min.); DC. (Äther): Rf 0,36 (**12**) und 0,70 (5'-Chlorverbindung aus **12**). Nach Extraktion der abgetrennten wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2mal mit je 50 ml) wurden die org. Phasen neutralgewaschen, getrocknet und i.R.V. auf ein Volumen von ca. 200 ml konzentriert. Nach Zusatz von 52,4 g (0,20 mol) Triphenylphosphin wurde 18 Std. bei RT. gerührt, dann in 30 Min. mit total 850 ml Essigester versetzt, worauf **5a** auskristallisierte. Die Suspension wurde bei 0° filtriert, der Rückstand mit Essigester gründlich ausgewaschen und bei 30° i.V. getrocknet: 63,6 g (61,7% bzgl. **7**, also über die drei Stufen 7→**11**→**12**→**5a**), Smp. 164–166°; DC. (Essigsäurebutylester/Ameisensäure/Wasser 40:9:1): Rf 0,84 (Triphenylphosphin), 0,78 (5'-Chlorverbindung aus **12**) und 0,32 (**5a**). – IR. und ¹H-NMR.: s. [1].

C₃₃H₃₆ClOP (515,08) Ber. C 76,95 H 7,05 Cl 6,88% Gef. C 76,66 H 7,47 Cl 6,82%

4.2. *Aus reinem 12.* In analoger Weise wurden aus 46,8 g (0,20 mol) **12** (gereinigt nach Kap. 3) 79,8 g (77,6% bzgl. **12**) **5a** erhalten; Smp. 164–166°.

5. *Herstellung von [(2'E,4'E)-5'-(2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-2'-cyclohexen-1'-yl)-3-methyl-2,4-penta-dienyl]triphenylphosphoniumbromid (5b).* Eine Lösung von 2,1 g (8,9 mmol) **12** (gereinigt nach Kap. 3) in 10 ml CH₂Cl₂ wurde bei –10° mit 4,8 ml 63proz. wässriger HBr-Lösung versetzt und 30 Min. gerührt; DC. (Äther): Rf 0,36 (**12**) und 0,70 (5'-Bromverbindung aus **12**). Nach Abtrennen, Neutralwaschen und Trocknen der organischen Phase wurde mit 2,9 g (11,0 mmol) Triphenylphosphin umgesetzt (RT., 2 Std.), dann in 1 Std. mit 100 ml Essigester versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gerührt, wobei Produkt auskristallisiert. Die Suspension wurde bei 0° filtriert, der Rückstand mit Essigester ausgewaschen und bei 30° i.V. getrocknet: 4,2 g (84,3%) **5b**, Smp. 183–184°. – IR. und ¹H-NMR.: s. [1].

C₃₃H₃₆BrOP (559,53) Ber. C 70,84 H 6,49 Br 14,28% Gef. C 70,63 H 6,43 Br 14,66%

6. *Herstellung von 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (4).* Unter Ar wurde eine Lösung von 103,0 g (0,20 mol) **5a** (aus Kap. 4.1) und 13,1 g (79,8 mmol) **6** [19] in 800 ml CH₂Cl₂ im Verlauf von 2 Std. bei –20° mit 46 ml 4,35M CH₃ONa in CH₃OH unter Rühren versetzt. Das Gemisch wurde 2 Std. bei 0° gerührt, dann mit 12 ml CH₃COOH versetzt und mit 3mal 500 ml halbges., wässriger NaCl-Lösung sowie 2mal 500 ml CH₂Cl₂ aufgearbeitet. Die org. Phase wurde getrocknet und das CH₂Cl₂ unter Destillation

bei Normaldruck gegen simultan zugetropftes CH_3OH ausgetauscht, wobei 4 auskristallisierte. Die Suspension wurde zur ($Z \rightarrow E$)-Isomerisierung 18 Std. unter Rückfluss gerührt, bei -20° filtriert, der Rückstand unter Ar mit CH_3OH (-20°) gründlich ausgewaschen und bei 40° i.V. getrocknet: 32,0 g (71,0% bzgl. 6) 4 als hellrotes Kristallpulver, Smp. $190\text{--}192^\circ$ ([11]: 194°); DC. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther } 1:1$): Rf 0,60 (6) und 0,45 (4). – UV./VIS. (CHCl_3): 405 S (850), 427 (1705), 452 (2670), 483 (2595). – IR.: $1666s$ ($\text{C}=\text{O}$, konj.), $1630m$ ($\text{C}=\text{C}$, konj.), $959m$ ($\text{CH}=\text{CH}$, *trans*). – MS. und $^1\text{H-NMR}$.: entsprechend denen in [11] [8] (s. besonders die neuen Untersuchungen in [16]).

$\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (564,85 + 8,49) Ber. C 84,01 H 9,18% Gef. C 83,85 H 9,24%

Umsetzung von 5a mit 6 in 1,2-Epoxybutan analog [14] lieferte hier kein kristallines 4.

7. *Herstellung von Rhodoxanthin (1)*. Analog zur Dehydrierung von 2 [2] wurde eine Lösung von 11,3 g (20,0 mmol) 4 (aus Kap. 6) in 200 ml Pyridin bei 0° mit 50 ml 1N KOH in Äthanol versetzt und dann unter freiem Luftzutritt noch 30 Min. bei 0° sowie 1,5 Std. bei RT. nachgerührt. Das dunkelrote Gemisch wurde mit 400 ml 5proz. wässriger NaCl-Lösung, 1000 ml 3N wässriges HCl und 3mal 200 ml CH_2Cl_2 aufgearbeitet. Die org. Phase wurde getrocknet und das CH_2Cl_2 unter Destillation bei Normaldruck gegen simultan zugetropftes Wasser ausgetauscht, wobei 1 als klebriges Harz ausfiel. Zur ($Z \rightarrow E$)-Isomerisierung wurde die Suspension 48 Std. unter Rückfluss gerührt, bei RT. dekantiert und der Rückstand in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst. Das CH_2Cl_2 wurde unter Destillation bei Normaldruck gegen simultan zugetropften Essigester ausgetauscht, das ausgefallene 1 bei 0° abfiltriert, mit Essigester (0°) gründlich ausgewaschen und bei 40° i.V. getrocknet: 6,3 g (56,0%) 1 als dunkelrotes Kristallpulver, Smp. $212\text{--}214^\circ$ ([25]: Smp. $208\text{--}209^\circ$; [21]: Smp. $217\text{--}219^\circ$); DC. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther } 9:1$): Rf 0,45 (4) und 0,33 (1). – UV./VIS. (CHCl_3): 493 S (2140), 511 (2420) und 533 S (2030)⁶). – IR.: $1659s$ ($\text{C}=\text{O}$, konj.), $1576m$, $1536m$ ($\text{C}=\text{C}$, konj.), $992m$, $978m$ ($\text{CH}=\text{CH}$, *trans*). – $^1\text{H-NMR}$. (400 MHz): (6E/6Z)-Verhältnis von 95:5. – MS. und $^1\text{H-NMR}$.: entsprechend denen in [11] [8] (s. besonders die neueren Untersuchungen in [3] [4]).

$\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (562,84 + 8,49) Ber. C 84,30 H 8,86% Gef. C 84,25 H 9,02%

8. *Herstellung von (3RS,3'RS)-Zeaxanthin (3)*. In Weiterbearbeitung publizierter Verfahren [2] [9] [13] wurden zunächst 56,2 g (0,1 mol) 1 in 1000 ml CH_2Cl_2 und 25 ml Essigsäure mit 26,0 g (0,4 mol) Zinkstaub bei RT. zu 4,4'-Dihydrorhodoxanthin (2) umgesetzt. Nach beendeter Reaktion (ca. 30 Min.) wurde filtriert, das Filtrat mit 75 g krist. NaHCO_3 und 10 ml Wasser 1 Std. verrührt, mit 150 g Na_2SO_4 versetzt, erneut 30 Min. verrührt und die Suspension abfiltriert. Der Rückstand wurde mit 2500 ml CH_2Cl_2 nachgewaschen und das Filtrat i.RV. auf 3000 ml konzentriert⁷). Unter Ar, Rühren und Kühlen auf RT. wurden nun 500 ml DIBAH-Lösung (1M in Heptan) zuge tropft. Das Gemisch wurde noch ca. 30 Min. (DC.) gerührt und schliesslich mit 1000 ml eiskalter 5proz. H_2SO_4 -Lösung, 1000 ml 5proz. NaHCO_3 -Lösung, 100 g Na_2SO_4 und 500 ml CH_2Cl_2 aufgearbeitet. Unter Destillation bei Normaldruck wurde das CH_2Cl_2 gegen simultan zugetropften Essigester ausgetauscht, die entstandene Suspension auf 0° gekühlt (18 Std.), filtriert und mit eiskaltem Essigester nachgewaschen: 35,0 g (61,8%) 3, Smp. $204\text{--}205^\circ$. Die Mutterlauge wurde i.RV. eingedampft, zur ($Z \rightarrow E$)-Isomerisierung in 100 ml Heptan 30 Std. unter Rückfluss gerührt und das auskristallisierte Produkt 1mal aus CHCl_3 /Essigester in der oben beschriebenen Weise umkristallisiert: 10,5 g 3, Smp. $204\text{--}205^\circ$. Gesamtausbeute: 45,5 g (80,4%) 3; DC. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther } 9:1$): Rf 0,5 (1), 0,7 (2) und 0,2 (3). – UV./VIS. (CHCl_3): 440 S (1795), 460 (2510), 491 (2190). – Die übrigen spektroskopischen Daten entsprachen denen in [20].

$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_2$ (568,89) Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,34 H 10,03%

9. *Herstellung von (3RS,6RS,3'RS,6'RS)-Tunaxanthin (=ε,ε-Carotin-3,3'-diol)*. Eine Lösung von 1,13 g (2,0 mmol) 4 (aus Kap. 6) in 60 ml CH_2Cl_2 wurde unter Rühren bei RT. unter Ar innert 45 Min. mit 10 ml 1M DIBAH in Hexan versetzt. Das Gemisch wurde 3 Std. bei RT. nachgeführt, dann mit 35 ml eiskalter 3proz. wässriger H_2SO_4 -Lösung hydrolysiert und mit 20 ml wässriger NaHCO_3 -Lösung sowie 30 ml CH_2Cl_2 aufgearbeitet. Die org. Extrakte wurden i.RV. eingedampft und der Rückstand (1,2 g) in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst. Unter Destillation bei Normaldruck wurde das Lösungsmittel gegen simultan

⁶) Für Literaturwerte s. z. B. [8] (Feinsprit) und [11] (Cyclohexan).

⁷) Falls gewünscht, kann an dieser Stelle das bekannte 4,4'-Dihydrorhodoxanthin (2) isoliert werden [2] [13].

zugetropftes Methanol ausgetauscht und die dabei entstandene Suspension noch 2 Tage unter Rückfluss gerührt ((*Z*→*E*)-Isomerisierung). Das Produkt wurde bei –20° abfiltriert, mit eiskaltem Methanol gewaschen und i.V. bei 30° getrocknet: 0,60 g (52,6%) **16** als Diastereomergemisch, Smp. 146–148°; DC. (CH₂Cl₂/Äther 9:1): R_f 0,5 (**4**) und 0,2–0,3 (Diastereomere von **16**). – IR.: 3438s (OH), 1666w, 1631w, 1570w (C=C, konj.), 1385m, 1363m (gem. Dimethyl), 1021m (Alkohol-II), 964s (CH=CH, *trans*). – MS.: 568 (18, M⁺), 550 (10), 532 (31), 145 (78), 119 (97), 105 (97), 91 (100). – ¹H- und ¹³C-NMR.: vgl. [16].

INHALTSVERZEICHNIS

- [1] E. Widmer, M. Soukup, R. Zell, E.A. Broger, B. Lohri & R. Marbet, *Helv. Chim. Acta* 65, 944 (1982).
- [2] R. Kuhn & H. Brockmann, *Chem. Ber.* 66, 407 (1933); *idem*, *ibid.* 66, 1319 (1933).
- [3] A.G. Andrewes, G. Englert, G. Borch, H.H. Strain & S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* 18, 303 (1979).
- [4] G. Englert & M. Vecchi, *J. Chromatogr.* 235, 197 (1982).
- [5] R. Entschel & P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 42, 466 (1959).
- [6] L. Jaeger & P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 46, 687 (1963).
- [7] C. Bodea, V. Tamas & G. Neamtu, *Rev. Roum. Chim.* 9, 839 (1964).
- [8] H. Mayer, M. Montavon, R. Rüegg & O. Isler, *Helv. Chim. Acta* 50, 1606 (1967).
- [9] C.D. Robeson, *Eastman Kodak Co. Rochester, New York, U.S. Pat. No. 667001*. (T. 13) (1967).
- [10] J.D. Surmatis, A. Walser, J. Gibas & R. Thommen, *J. Org. Chem.* 35, 1053 (1970).
- [11] J.D. Surmatis, A. Walser, J. Gibas, U. Schwietter & R. Thommen, *Helv. Chim. Acta* 53, 947 (1970).
- [12] P.R. Ellis, A.E. Faruk, G.P. Moss & B.C.L. Weedon, *Helv. Chim. Acta* 64, 1092 (1981).
- [13] H. Mayer & U. Schwietter, *D.O.S.* 1914113 (1969); *Chem. Abstr.* 72, 12918e (1970).
- [14] E. Widmer, R. Zell, E.A. Broger, Y. Cramer, H.P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlageter & T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* 64, 2436 (1981).
- [15] IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* 41, 407 (1975).
- [16] M. Vecchi, G. Englert & H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* 65, 1050 (1982).
- [17] K. Schiedt, F.J. Leuenberger, G. Englert, K. Noack & M. Vecchi, 6th International Symposium on Carotenoids 1981, Liverpool, U.K.
- [18] H. Mayer, 6th International Symposium on Carotenoids 1981, Liverpool, U.K.
- [19] O. Isler (Herausgeber), 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel 1971.
- [20] F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen, B. Willhalm & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 58, 1016 (1975).
- [21] M. Winter, F. Näf, A. Furrer, W. Pickenhagen, W. Giersch, A. Meister, B. Willhalm, W. Thommen & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 62, 135 (1979).
- [22] W. Oppolzer, C. Fehr & J. Warncke, *Helv. Chim. Acta* 60, 48 (1970).
- [23] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer & E.A. Broger, *Helv. Chim. Acta* 64, 2405 (1981).
- [24] E. Widmer, R. Zell, M. Imfeld, T. Lukáč & M. Casadei, in Vorbereitung.
- [25] F. Beck, «Elektroorganische Chemie», Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1974.
- [26] N.L. Weinberg, 'Technique of Electroorganic Synthesis', Part II, John Wiley & Sons, New York 1975.
- [27] R.A. Benkeser & C.A. Tincher, *J. Org. Chem.* 33, 2727 (1968).
- [28] A. Lebedeva & T. Mishnina, *J. Gen. Chem. USSR* 21, 1124 (1951); *Chem. Abstr.* 46, 4989 (1952).
- [29] A.P. Golovchanskaya, *J. Gen. Chem. USSR* 11, 608 (1941); *Chem. Abstr.* 35, 6931 (1941).
- [30] I.A. Favorskaya, *J. Gen. Chem. USSR* 18, 52 (1948); *Chem. Abstr.* 42, 4905 (1948).
- [31] O. Straub (Herausgeber), 'Key to Carotenoids', Birkhäuser Verlag, Basel 1976.
- [32] E. Widmer, *Belg. Pat.* 826113 (1975); W. Brenner, *Schweiz. Patentanmeldung No. 8187* (1974); M. Seuret & E. Widmer, *Belg. Pat.* 820723 (1975).