

190. 1,2-Epoxycarotinoide

2. Mitteilung

Synthese der 1',2'-Epoxyde von β , ψ - und ϵ , ψ -Carotin (= γ - bzw. δ -Carotin)

von Hanspeter Pfander und Matthias Kamber¹⁾

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(4. XII. 80)

1,2-Epoxycarotenoids.

Synthesis of the 1',2'-Epoxydes of β , ψ - and ϵ , ψ -Carotene (= γ - and δ -Carotene, respectively)

Summary

The synthesis of the naturally occurring 1',2'-epoxy-1',2'-dihydro- β , ψ -carotene and 1',2'-epoxy-1',2'-dihydro- ϵ , ψ -carotene is described.

Einleitung. - Kürzlich haben wir über die Synthese von racemischem 1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin²⁾ (1,2-Epoxy-1,2-dihydro- ψ , ψ -carotin) berichtet [1]. Dieses Pigment wurde von Britton *et al.* [2] aus Tomaten isoliert, wobei sich die Autoren wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge für den Strukturvorschlag auf UV./VIS.- und Massenspektren und das chromatographische und chemische Verhalten stützten. Neben dem 1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin wurden aus Tomaten eine Reihe von weiteren 1,2-Epoxycarotinoiden isoliert, die sich entweder durch den Hydrierungsgrad der Polyenkette oder durch die Struktur der zweiten Endgruppe unterscheiden. In der von uns beschriebenen Synthese bildet das Epoxygeranyl-Wittigsalz I das zentrale Zwischenprodukt, welches nicht nur einen Zugang zum bisher in der Natur nicht gefundenen 1,2,1',2'-Diepoxy-1,2,1',2'-tetrahydrolycopin (1,2,1',2'-Diepoxy-1,1',2,2'-tetrahydro- ψ , ψ -carotin) ermöglicht, sondern auch für die Synthese von weiteren natürlichen 1,2-Epoxycarotinoiden geeignet erscheint.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese von 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- β , ψ -carotin (III) und 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- ϵ , ψ -carotin (XII).

Ergebnisse und Diskussion. - 1. *Synthese von 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- β , ψ -carotin (III).* Das Epoxycarotin (III) konnte durch Umsetzung von 8'-Apo- β -carotin-8'-al (II) mit dem Epoxygeranyl-Wittigsalz I in Methylenchlorid und

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von M. Kamber.

²⁾ In [1] wurde diese Verbindung irrtümlicherweise 1,2-Epoxylycopin genannt.

und die für Carotinoide charakteristische Abspaltung von Toluol und Xylol die Struktur, während im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum insbesondere das Triplet bei 2,73 ppm ($\text{H-C}(2')$) charakteristisch ist.

2. *Synthese von 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- ϵ,ψ -carotin (XII)*. Für die Herstellung von XII wurde racemisches α -Ionon (V) mit dem Vinyl-Grignard-Reagens IV zum Vinyl- α -ionol VI umgesetzt.

Verbindung VI wurde ohne Reinigung direkt mit Triphenylphosphoniumbromid zum entsprechenden C_{15} -Wittigsalz VII umgesetzt, wobei sich nach der Kristallisation aus Aceton/Petroläther eine Ausbeute von 56% bezüglich α -Ionon ergab. In der anschliessenden Zwei-Phasen-Wittigreaktion von VII in Methylenchlorid und wässriger Natriumhydroxidlösung mit dem C_{10} -Dialdehyd VIII (Molverhältnis VII/VIII 1:1) wurde neben dem gewünschten C_{25} -Aldehyd IX (12'-Apo- ϵ -carotin-12'-al) noch etwas ϵ,ϵ -Carotin (= ϵ -Carotin) gebildet. Dieses wurde säulenchromatographisch abgetrennt und IX in einer Ausbeute von 49% erhalten. Für die Synthese des C_{30} -Aldehydes XI (8'-Apo- ϵ -carotin-8'-al) wurde das acetalisierte C_5 -Wittigsalz X in Äthanol mit Natriumäthanolat als Base mit dem C_{25} -Aldehyd IX zur Reaktion gebracht, das Produkt anschliessend hydrolysiert und säulenchromatographisch gereinigt (Ausbeute 49%). Schliesslich wurde der C_{30} -Aldehyd XI in Methylenchlorid in einer weiteren Wittig-Reaktion mit Natriumäthanolat als Base mit dem Epoxygeranyl-Wittigsalz I umgesetzt, das Produkt XII säulenchromatographisch gereinigt und aus Methylenchlorid/Methanol kristallisiert. Auch in diesem Falle stimmen die spektroskopischen Daten mit der postulierten Struktur völlig überein.

Die Synthese von zwei weiteren 1,2-Epoxycarotinoiden ist im Hinblick auf die Verwendung dieser Verbindungen als Vergleichssubstanzen bei der erneuten Isolierung aus Tomaten von Bedeutung. Diese Arbeiten, sowie die Synthese der optisch aktiven Verbindungen sind zur Zeit im Gang.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 2.159-0.78) und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Mayer und seiner Gruppe für die anregenden Diskussionen, sowie den Herren Dres. L. Chopard, G. Englert und W. Vetter, sowie Herrn W. Meister für die Aufnahme von Spektren. Für die Aufnahme der 200-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren danken wir Herrn Prof. Tabacchi und Herrn Claude, Universität de Neuchâtel.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die allgemeinen Arbeitsbedingungen, die technischen Daten der verwendeten Geräte und die gängigen Abkürzungen sind in [1] beschrieben. 8'-Apo- β -carotin-8'-al (II), α -Ionon (V) und der C_{10} -Dialdehyd VIII wurden uns freundlicherweise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

Synthese von 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- β,ψ -carotin (III). In 9 ml Methylenchlorid wurden 443 mg (0,9 mmol) Epoxygeranyl-Wittigsalz I und 133 mg (0,3 mmol) 8'-Apo- β -carotin-8'-al (II) unter Rühren gelöst. Dazu wurde inert ca. $\frac{1}{2}$ Std. eine frisch zubereitete Natriumäthanolatlösung (41 mg (1,8 mmol) Natrium in 3 ml abs. Äthanol) getropft und dann 16-20 Std. gerührt. Zum Aufarbeiten wurde mehrmals zwischen Äther und Phosphatpuffer (pH=7) verteilt, die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und bei RT. i.RV. eingedampft. Das DC. (Petroläther/Toluol/

Äthanol 50:50:6) zeigte neben dem Hauptprodukt III noch etwas unumgesetztes Apocarotinol II. Anschliessend wurde an 100 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität III) mit Toluol als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt. Kristallisation aus Methylenchlorid/Methanol ergab 45 mg (25,5%) III als rote Kristalle, Smp. 142–143°. - UV./VIS. (Hexan): 493, 460, 435. - IR. (CHCl₃): u.a. 970s, 1365w, 1380w, 1450w, 1600m, 2840–3040s, 3690m. - ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 1,05 (s, 6 H, 2 H₃C–C(1)); 1,28 und 1,32 (je s, je 3 H, 2 H₃C–C(1')); 1,48 (m, 2 H, H₂C(2)); 1,60 (m, 2 H, H₂C(3)); 1,66 (m, 2 H, H₂C(3')); 1,72 (s, 3 H, H₃C–C(5)); 1,83 (s, 3 H, H₃C–C(5')); 1,97 (s, 12 H, H₃C(19), H₃C(20), H₃C(19'), H₃C(20')); 2,03 (m, 2 H, H₂C(4')); 2,25 (m, 2 H, H₂C(4)); 2,72 (t, J=7, 1 H, H–C(2')). Der olefinische Bereich stimmt mit demjenigen von β,ψ-Carotin überein [3]. - MS.: 553 (M⁺ + 1, 45), 552 (M⁺, 100), 460 (24), 447 (15), 446 (44), 415 (2), 394 (4), 282 (5), 270 (12), 243 (11), 223 (15), 221 (12), 211 (17), 209 (30), 207 (12), 199 (15), 197 (28), 195 (21), 187 (14), 185 (22), 183 (30), 181 (12), 177 (24), 175 (18), 173 (23), 171 (38), 169 (27), 159 (38), 157 (56), 147 (28), 145 (62), 143 (45), 133 (51), 131 (32), 125 (42), 123 (23), 121 (50), 119 (99), 109 (41), 107 (67), 106 (42), 105 (97), 95 (67), 93 (58), 91 (92), 83 (28), 81 (69), 79 (30), 71 (67), 69 (89), 67 (20), 55 (47), 43 (57), 41 (21), 28 (43).

Herstellung von 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro-ε,ψ-carotin (XII). Synthese von Vinyl-α-ionol VI. Zu 2,66 g (110 mmol) Magnesium in 11 ml THF wurden unter Rühren langsam 11,71 g (110 mmol) Vinylbromid in 30 ml THF getropft. Die Mischung wurde dunkelbraun bis schwarz. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Lösung im Eisbad auf 0° gekühlt, mit 3 g (15,6 mmol) α-Ionon (V) versetzt und 1 Std. gerührt. Dann wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung (50 ml) zugegeben, in Äther/Wasser verteilt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das bräunliche Rohprodukt VI wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Synthese des C₁₅-Wittigsalzes VII. Das rohe VI wurde in wenig Methanol gelöst. Danach wurden 5,35 g (15,6 mmol) Triphenylphosphoniumbromid zugegeben. Nach ca. 48 Std. Stehenlassen wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Aceton/Petroläther umkristallisiert: 4,9 g (56%) leicht bräunliche Kristalle, Smp. 185–189°. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 0,78 und 0,88 (je s, je 3 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,32 (d, J=4, 3 H, H₃C(19)); ca. 1,3 (m, 2 H, H₂C(2)); 1,5 (s, 3 H, H₃C(18)); ca. 2 (m, 2 H, H₂C(3)); 2,13 (s, 1 H, H–C(6)); 4,55–4,83 (m, 2 H, H₂C(11)); 5,18–5,59 (m, 3 H, H–C(4), H–C(7) und H–C(10)); ca. 6 (m, 1 H, H–C(8)); ca. 7,8 (m, 15 H, arom. H).

Synthese von 12'-Apo-ε-carotin-12'-al (IX). Eine Lösung von 1,5 g (9,1 mmol) C₁₀-Dialdehyd VIII in 50 ml Methylenchlorid wurde mit 250 ml 2N wässrigem NaOH überschichtet. Danach wurden 4,98 g (9,1 mmol) Wittigsalz VII in 50 ml Methylenchlorid langsam getropft. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit Phosphatpuffer (pH=7) neutralisiert, davon abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität III) mit Toluol/Äthanol 100:2 säulenchromatographisch gereinigt: 1,57 g (49,4% bzgl. VIII) IX. - UV./VIS. (Hexan): 430, 406, 388. - IR. (CHCl₃): u.a. 965s, 1010m, 1180m, 1270w, 1355m, 1380m, 1405m, 1450m, 1550s, 1610s, 1660s, 2860m, 2920s, 2960s. - ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 0,84 und 0,92 (je s, je 3 H, H₃C(16) und H₃C(17)); ca. 1,4 (m, ca. 2 H, H₂C(2)); 1,60 (s, 3 H, H₃C(18)); 1,89 (s, 3 H, H₃C(20')); 1,94 und 2,04 (je s, je 3 H, H₃C(19) und H₃C(20)); ca. 2,0 (m, 2 H, H₂C(3)); 2,19 (m, 1 H, H–C(6)); 5,44 (s, 1 H, H–C(4)); 5,60 (m, 1 H, H–C(7)); 6,0–7,2 (8 H, übrige olef. H); 9,46 (s, 1 H, H–C(12')). - MS.: u.a. 350 (M⁺, 31), 294 (8), 279 (8), 258 (2), 227 (7), 207 (6), 192 (9), 167 (25), 159 (12), 157 (11), 149 (60), 147 (18), 145 (21), 143 (15), 136 (25), 133 (22), 123 (21), 121 (45), 119 (30), 109 (18), 107 (28), 105 (35), 95 (41), 93 (62), 92 (48), 91 (100), 85 (23), 81 (23), 79 (25), 77 (27), 71 (15), 69 (14), 67 (15), 65 (16), 57 (18), 55 (22), 43 (51), 41 (28), 28 (41).

Synthese von 8'-Apo-ε-carotin-8'-al (XI). Zu 683 mg (1,5 mol) acetalisiertem C₅-Wittigsalz X in 3 ml Äthanol wurden 435 mg (1,24 mmol) IX in wenig Äthanol gegeben. Dann wurden 1,5 ml frisch zubereitete 2N C₂H₃O₂Na zugetropft. Nach 16–18 Std. Rühren wurde mit 2N CH₃COOH hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Phosphatpuffer (pH=7) mehrmals ausgeschüttelt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Gemisch wurde an 70 g Kieselgel mit Toluol getrennt: 253 mg (49% bzgl. IX) XI. - UV./VIS. (Hexan): 477, 449, 425. - IR. (CHCl₃): u.a. 970s, 1000m, 1180m, 1405w, 1525m, 1570m, 1610s, 1665s, 2860w, 2920m, 2960m, 3000w, 3690w. - ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 0,84 und 0,92 (je s, je 3 H, H₃C(16) und H₃C(17)); ca. 1,4 (m, ca. 2 H, H₂C(2)); 1,60 (s, 3 H, H₃C(18)); 1,90 (s, 3 H, H₃C(19)); 1,92 (s, 3 H, H₃C(19)); ca. 2,0 (m, 2 H, H₂C(3)); 2,01 (s, 6 H, H₃C(20) und H₃C(20')); 2,20 (d, J≈10, 1 H, H–C(6)); 5,45 (s, 1 H, H–C(4)); 5,58 (m, 1 H, H–C(7)); 6,05–7,1 (11H, übrige olef. H); 9,48 (s, 1 H, H–C(8')). - MS.: u.a. 417

($M^+ + 1$, 32), 416 (M^+ , 100), 360 (8), 350 (5), 293 (5), 268 (6), 211 (8), 209 (11), 197 (16), 195 (13), 183 (14), 171 (13), 169 (13), 159 (14), 157 (28), 145 (45), 143 (26), 133 (22), 131 (22), 129 (15), 123 (23), 121 (17), 119 (39), 107 (19), 105 (36), 95 (17), 93 (22), 91 (26), 81 (20), 79 (13), 55 (12).

Synthese von 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- ϵ , ψ -carotin (XII). Zu 600 mg (1,21 mmol) Epoxygeranyl-Wittigsalz I und 253 mg (0,61 mmol) XI in 10 ml Methylenchlorid wurden langsam 2,5 ml 1N C_2H_5ONa getropft. Nach 18–20 Std. zeigte das DC. neben wenig Reaktant als Hauptkomponente das gewünschte XII. Es wurde mit Phosphatpuffer (pH=7) mehrmals gewaschen, die organische Phase abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an 90 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität III) mit Toluol als Laufmittel. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Methanol ergab 98 mg (29% bzgl. XI) XII als tiefrote Kristalle, Smp. 153–155°. - UV./VIS. (Hexan): 488, 456, 431. - IR. ($CHCl_3$): u.a. 965 m , 1200 m , 1450 w , 1600 s , 2950–3000 m , 3700 m . - 1H -NMR. (200 MHz, $CDCl_3$): 0,82 und 0,91 (je s , je 3 H, $H_3C(16)$ und $H_3C(17)$); 1,18 (m , 2 H, $H_2C(2)$); 1,28 und 1,32 (je s , je 3 H, $H_3C(16')$ und $H_3C(17')$); 1,58 (s , 3 H, $H_3C(18)$); 1,68 (m , 2 H, $H_2C(3')$); 1,83 (s , 3 H, $H_3C(18')$); 1,91 (s , 3 H, $H_3C(19)$); 1,99 (s , 9 H, $H_3C(20)$, $H_3C(19')$ und $H_3C(20')$); 2,0–2,3 (m , 4 H, $H_2C(3)$ und $H_2C(4')$); 2,73 (t , $J=7$, 1 H, H–C(2)). Der olefinische Bereich ist identisch mit ϵ , ψ -Carotin [3]. - MS.: u.a. 553 ($M^+ + 1$, 25), 552 (M^+ , 56), 460 (15), 447 (10), 446 (28), 394 (2), 223 (10), 221 (8), 211 (14), 209 (20), 199 (10), 197 (25), 195 (15), 185 (15), 183 (25), 173 (13), 171 (28), 169 (22), 159 (30), 157 (47), 147 (22), 145 (63), 143 (43), 133 (46), 131 (30), 129 (15), 125 (46), 123 (78), 121 (38), 119 (68), 109 (25), 107 (55), 106 (42), 105 (78), 95 (39), 93 (57), 91 (100), 81 (63), 79 (30), 77 (20), 71 (65), 69 (30), 67 (16), 55 (30), 43 (41), 41 (17), 32 (25), 28 (95).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Pfander, M. Kamber & Y. Battegay-Nussbaumer, Helv., im Druck.
- [2] A. Ben-Aziz, G. Britton & T. W. Goodwin, *Phytochemistry* 12, 2759 (1973).
- [3] U. Schwieter, G. Englert, N. Rigassi & W. Vetter, *Pure Appl. Chem.* 20, 365 (1969).