

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Bildung des Ascorbigens aus L-Ascorbinsäure und 3-Hydroxymethylindol tritt eine C-Alkylierung am C-2 des Ascorbat-Ions ein, wobei sich 2 diastereomere Ascorbigene bilden.

Agrikulturchemisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. GMELIN & A. I. VIRTANEN, Ann. Acad. Sci. fennicae *III*, Nr. 107 (1961).
 [2] Ž. PROCHÁZKA, Coll. czechoslov. chem. Commun. *19*, 581 (1954).
 [3] E. PIIRONEN & A. I. VIRTANEN, Acta chem. scand. *16*, 1286 (1962).
 [4] Ž. PROCHÁZKA, Coll. czechoslov. chem. Commun. *28*, 544 (1963).
 [5] E. BUNCEL, K. G. A. JACKSON & J. K. N. JONES, Chemistry & Ind. *1965*, 89.
 [6] K. G. A. JACKSON & J. K. N. JONES, Canad. J. Chemistry *43*, 450 (1965).
 [7] J. THESING, Chem. Ber. *87*, 692 (1954).

114. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

21. Mitteilung¹⁾

Synthese von 2, 2'-Diketo-spirilloxanthin (P 518) und 2, 2'-Diketo-bacterioruberin

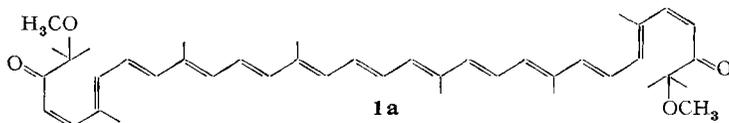
von U. Schwieter, R. Rüegg und O. Isler

(10. II. 66)

Herrn Professor Dr. H. H. INHOFFEN zum 60. Geburtstag gewidmet

2, 2'-Diketo-spirilloxanthin (**1a**) hat das längstwellige Absorptionsspektrum natürlich vorkommender Carotinoide. Auf Grund der Lage der Hauptabsorptionsbande in Petroläther fand die Verbindung in Anlehnung an die von T. W. GOODWIN verwendete Kennzeichnung unbekannter Carotinoide [2] unter dem Synonym P 518 Eingang in die Literatur [3]²⁾.

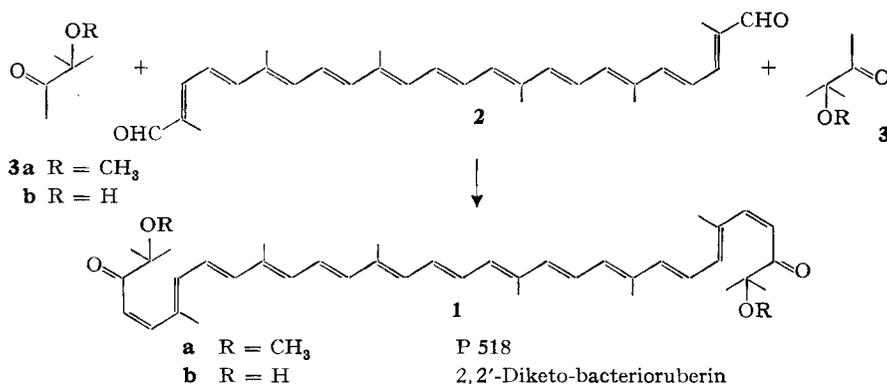
P 518 (**1a**), das aus *Rhodospseudomonas spheroides* [3a] und *R. gelatinosa* [3b] isoliert worden war, wurde anfänglich die Struktur des 2-Keto-spirilloxanthins zugeschrieben [3a]; diese Formulierung wurde später, vor allem unter Berücksichtigung des Kernresonanzspektrums, revidiert [3b].



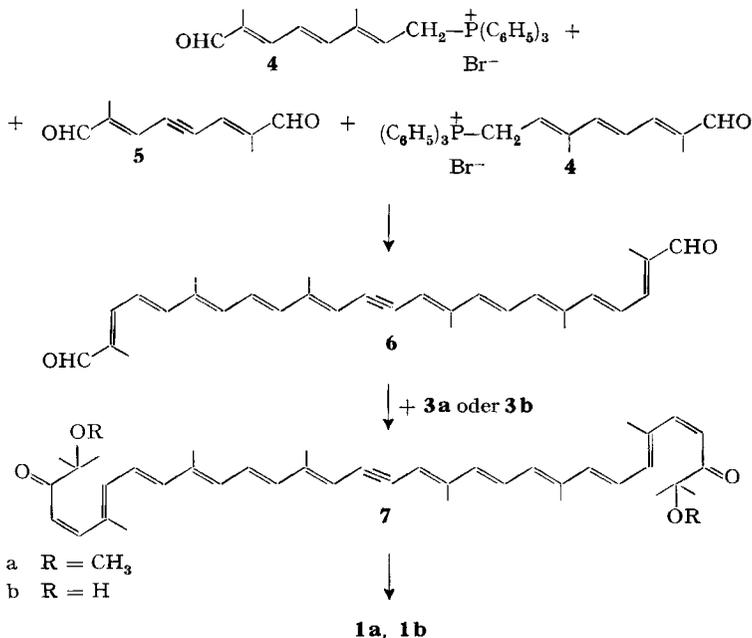
¹⁾ 20. Mitteilung: [1].

²⁾ Das von T. W. GOODWIN aus *R. gelatinosa* isolierte P 512 [2a] ist sehr wahrscheinlich mit P 518 identisch [4].

Die Synthese von P 518 (**1a**)³⁾ und 2,2'-Diketo-bacterioruberin (**1b**) gelang uns zunächst durch Kondensation von Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (**2**) [1] mit 3-Methoxy-3-methyl-2-butanon (**3a**) [5] bzw. 3-Hydroxy-3-methyl-2-butanon (**3b**) [6] in Gegenwart von methanolischer Kalilauge.



Die bei der Kondensation erzielbaren Ausbeuten waren unbefriedigend und insbesondere für die Untersuchung der Verbindungen auf ihre Eignung als Lebensmittelfarbstoff ungenügend. Die Darstellung der Verbindungen in guter Ausbeute gelang schliesslich in analoger Reaktionsfolge aus dem 15,15'-Dehydro-apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (**6**).



³⁾ Nach einer Privatmitteilung von Prof. B. C. L. WEEDON gelang auch ihm kürzlich auf einem anderen Wege die Synthese des P 518.

Dazu wurde zunächst (3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (**4**) acetalisiert [1] und darauf in einer WITTIG-Reaktion mit 15,15'-Dehydro-apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (**5**) [7] kondensiert. Das nach der Acetalspaltung erhaltene kristalline 15,15'-Dehydro-apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (**6**) gab bei der Kondensation mit **3a** oder **3b** in sehr guter Ausbeute die 15,15'-Dehydroverbindungen von P 518 (**7a**) und 2,2'-Diketo-bacterioruberin (**7b**). Nach der Partialhydrierung der Dreifachbindung mit LINDLAR-Katalysator [8] und der Isomerisierung des Hydrierungsproduktes wurden P 518 (**1a**) und 2,2'-Diketo-bacterioruberin (**1b**) in guter Ausbeute erhalten.

Die Kernresonanzspektren waren in Übereinstimmung mit der Struktur der Verbindungen und im Falle des P 518 (**1a**) mit dem publizierten Spektrum des Naturproduktes [**3b**]. Die Massenspektren zeigten wiederum die schon mehrfach von uns beschriebene typische Fragmentierung [1] [9]. Die Schmelzpunkte und Absorptionsmaxima (in Chloroform) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Smp.	Absorptionsmaxima (in CHCl ₃)*		Massenpik ⁴⁾
		nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	
15,15'-Dehydro-2,2'-diketo-bacterioruberin (7b)	246–248°	304, 359, 512, 542 (S)	355, 485, 2670, 2100	M, M-18, M-106, <i>m/e</i> 59
15,15'-Dehydro-P 158 (7a)	218–220°	304, 355, 510, 541 (S)	295, 420, 2450, 1830	M, M-32, M-106, <i>m/e</i> 73
2,2'-Diketo-bacterioruberin (1b)	230–232°	361, 543	540, 2430	M, M-18, M-106, M- (2 × 106), <i>m/e</i> 59
P 518 (1a)	225–227°	360, 543	490, 2210	M, M-32, M-106, M- (2 × 106), <i>m/e</i> 73

*) S = Schulter.

Das synthetische P 518 wurde freundlicherweise von Dr. S. L. JENSEN mit dem Naturprodukt verglichen. Beide Präparate zeigten identische IR.-Spektren und Absorptionsspektren in CS₂ (528, 562 und 601 nm). Bei der Chromatographie des bei der Jod-Katalyse erhältlichen Isomergemisches auf Kieselgur-Papier zeigten beide Präparate völlige Übereinstimmung, auch die Produkte der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion erwiesen sich als identisch.

4) M = Molekel-Ion-Pik, M-18 = Verlust von Wasser, M-32 = Verlust von Methanol, M-106 = Verlust von Xylol, M-(2 × 106) = Verlust von zwei Molekeln Xylol, *m/e* 73 = C₄H₉O (CH₃Ö⁺=C(CH₃)₂), *m/e* 59 = C₉H₇O (HÖ⁺=C(CH₃)₂).

Die Intensität der aufgeführten Fragment-Pike beträgt mindestens 3% derjenigen des Molekel-Ion-Piks. Das Auftreten eines Piks bei *m/e* 106 deutet darauf hin, dass die Pike M-106 und M-(2 × 106) teilweise von Molekel-Ionen thermischer Abbauprodukte stammen.

Experimentelles⁵⁾. – *P 518 (1a) aus Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (2)*: 5 g Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (2) werden in 100 ml Pyridin gelöst und nach Zusatz von 20 g 3-Methoxy-3-methyl-2-butanon (3a) auf 100° erwärmt. Dazu tropft man innerhalb von 2 Std. unter Röhren eine Lösung von 3 g Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol. Nach 3stündigem Röhren bei 100° lässt man abkühlen, giesst auf eiskalte 1N Schwefelsäure und extrahiert mit Methylenchlorid. Den Methylenchloridextrakt wäscht man nacheinander mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein.

Der Rückstand wird in wenig Methylenchlorid gelöst und an einer Aluminiumoxidsäule chromatographiert (1 kg, CAMAG, Aktivität II durch 3% Wasserzusatz desaktiviert, zur Bereitung der Säule in einem Petroläther-(40–45°)-Methylenchlorid-Gemisch 1:1 aufgeschlämmt). Nachdem ein gelber Vorlauf mit einem Petroläther-(40–45°)-Methylenchlorid-Gemisch 1:1 eluiert wurde, erhöht man auf ein 1:4-Gemisch und eluiert eine rote Bande (Apo-4,4'-carotindial(C₃₀)). Darauf kann mit reinem Methylenchlorid die violette Hauptzone aus der Säule eluiert werden. Nach dem Eindampfen des Eluates wird mehrfach aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 0,6 g 2,2'-Diketo-spirilloxanthin (P 518) als violette Nadeln vom Smp. 225–227°, Abs.-Maxima 360, 543 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$: 490, 2210.

$C_{43}H_{56}O_4$ Ber. C 80,73 H 9,03% Gef. C 80,66 H 9,09%

2,2'-Diketo-bacterioruberin (1b) aus Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (2): 4 g Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (2) in 100 ml Pyridin werden mit 30 ml 3-Hydroxy-3-methyl-2-butanon (3b) versetzt und unter Röhren auf 100° erwärmt. Innerhalb von 2 Std. tropft man dazu 20 ml einer 10-proz. methanolischen Kalilauge. Nach 3stündigem Erwärmen auf 100° wird wie beim P 518 beschrieben aufgearbeitet. Durch wiederholte Kristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Essigester erhält man 0,5 g 2,2'-Diketo-bacterioruberin in Form violetter Nadeln, Smp. 230–232°, Abs.-Maxima 361, 543 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$: 540, 2430.

$C_{40}H_{52}O_4$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,31 H 8,73%

15,15'-Dehydro-apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (6): 100 g (3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (4) in 250 ml abs. Methanol werden mit 35 ml Orthoameisensäure-trimethylester und einer Lösung von 0,15 g *p*-Toluolsulfonsäure und 0,2 ml 85-proz. Phosphorsäure in 30 ml abs. Methanol versetzt und 18 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Unter Röhren versetzt man mit 5 ml Pyridin und darauf gleichzeitig mit einer Lösung von 16,2 g 15,15'-Dehydro-apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (5) in 200 ml abs. Benzol und einer Natriummethylat-Lösung aus 8 g Natrium und 200 ml Methanol. Man erwärmt 5 Std. unter Röhren auf 50°, giesst auf Eis und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser neutralgewaschen, filtriert und eingedampft. Den Rückstand löst man in 500 ml Aceton. Nach Zugabe von 60 ml 1N Schwefelsäure lässt man 3 Std. bei Raumtemperatur stehen. Darauf werden die ausgeschiedenen Kristallen abgesaugt und aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert: 22,8 g 6 in rotvioletter Blättchen vom Smp. 227–229°, Abs.-Maxima bei 274, 325, 485 und 517 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$: 290, 620, 2890, 2270.

$C_{30}H_{34}O_2$ Ber. C 84,46 H 8,03% Gef. C 84,20 H 7,94%

15,15'-Dehydro-P 518 (7a): 10 g 15,15'-Dehydro-apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (6) werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 44 g 3-Methoxy-3-methyl-2-butanon (3a) versetzt man innerhalb von 3 Std. unter Röhren bei Raumtemperatur mit 50 ml einer 10-proz. methanolischen Kalilauge. Anschliessend erhitzt man 20 Std. zum Sieden. Man giesst die abgekühlte Lösung auf eiskalte 1N Schwefelsäure. Die Methylenchlorid-Phase wäscht man nacheinander mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand, mehrmals aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert, ergibt 11,3 g 15,15'-Dehydro-P 518 (7a) in dunkelroten, feinen Nadeln; Smp. 218–220°, Abs.-Maxima 304, 355, 510, 541 (S) nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$: 295, 420, 2450, 1830.

$C_{42}H_{54}O_4$ Ber. C 80,99 H 8,74% Gef. C 80,89 H 8,78%

⁵⁾ Alle Versuche wurden unter Stickstoff ausgeführt. Die Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt; sie sind unkorrigiert. Als Lösungsmittel für die Absorptionsspektren wurde Chloroform verwendet. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die Massenspektren wurden mit einem MS-9-Massenspektrometer der Firma AEI, Manchester, aufgenommen.

15,15'-Dehydro-2,2'-diketo-bacterioruberin (**7b**): Analog, wie beim 15,15'-Dehydro-P 518 (**7a**) beschrieben, wird 15,15'-Dehydro-2,2'-diketo-bacterioruberin aus 15,15'-Dehydro-apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (**6**) und 3-Hydroxy-3-methyl-2-butanon (**3b**) hergestellt: dunkelrote, feine Nadeln; Smp. 246–248°, Abs.-Maxima bei 304, 359, 512, 542(S) nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$: 355, 485, 2670, 2100.

C₄₀H₅₀O₄ Ber. C 80,77 H 8,47% Gef. C 80,87 H 8,55%

P 518 (**1a**) aus 15,15'-Dehydro-P 518 (**7a**): 10 g 15,15-Dehydro-P 518 (**7a**) werden in 500 ml Methylchlorid gelöst und nach Zugabe von 5 g LINDLAR-Katalysator [8] und 2 ml Triäthylamin bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhitzt nach Zugabe von 500 ml Essigsäure-äthylester und 20 mg Jod 4 Std. mit einer 250-W-PHILIPS-IR.-Lampe zum Sieden. Man engt die Lösung auf ca. 100 ml Volumen ein und filtriert vom P 518 ab (8,5 g, Smp. 225–227°).

SUMMARY

2,2'-Diketospirilloxanthin and 2,2'-diketobacterioruberin have been prepared *via* the corresponding 15,15'-dehydro compounds by condensation of 15,15'-dehydro-apo-4,4'-carotenedial(C₃₀) with 3-methoxy-(resp. 3-hydroxy)-3-methyl-2-butanone. 2,2'-Diketospirilloxanthin was identical with natural P 518.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Helv. 49, 369 (1966).
- [2] a) T. W. GOODWIN, Arch. Mikrobiol. 24, 313 (1956); b) T. W. GOODWIN & D. G. LAND, *ibid.* 24, 305 (1956).
- [3] a) S. L. JENSEN, Acta chem. scand. 17, 303 (1963); b) L. M. JACKMAN & S. L. JENSEN, *ibid.* 18, 1403 (1964).
- [4] S. L. JENSEN & A. JENSEN, 'Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids', Vol. VIII, Teil 2, 174 (1965), Pergamon Press, Oxford.
- [5] G. F. HENNION & A. P. BOISSELLE, J. org. Chemistry 26, 2677 (1961).
- [6] G. F. HENNION & E. J. WATSON, J. org. Chemistry 23, 656 (1958).
- [7] H. H. INHOFFEN, O. ISLER, G. VON DER BEY, G. RASPÉ, P. ZELLER & R. AHRENS, Liebigs Ann. Chem. 580, 7 (1953).
- [8] H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).
- [9] U. SCHWIETER, H. R. BOLLIGER, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, G. ENGLERT, M. KOFLER, A. KÖNIG, C. v. PLANTA, R. RÜEGG, W. VETTER & O. ISLER, Chimia 19, 294 (1965).