

110. 1,2-Epoxycarotinoide

4. Mitteilung

Synthese, ¹H-NMR- und CD-Studien von (*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin und (*S*)-1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- γ -carotin

von Matthias Kamber¹⁾ und Hanspeter Pfander*

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

und Klaus Noack

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

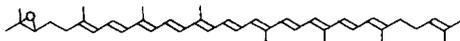
(22.VIII.83)

1,2-Epoxycarotenoids: Synthesis, ¹H-NMR and CD Studies of (*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopene and (*S*)-1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- γ -carotene

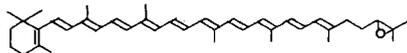
Summary

The synthesis of (*S*)-1,2-epoxy-1,2-dihydrolycopene ((*S*)-**1**) and (*S*)-1',2'-epoxy-1',2'-dihydro- γ -carotene ((*S*)-**2**) are described. The CD spectra of the (all-*E*)-isomers and of the isomers (7*Z*, *S*)-**1** and (7'*Z*, *S*)-**2** are discussed. The comparison of the CD spectra of the synthetic (*S*)-**1** and the compound isolated from the tomatoes proves the (*S*)-configuration of the natural product.

1. Einleitung und Problemstellung. – In früheren Arbeiten [1] [2] haben wir über die Synthese von racemischem 1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin (1,2-Epoxy-1,2-dihydro- ψ,ψ -carotin; (\pm)-**1**), 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- γ -carotin (1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- β,ψ -carotin; (\pm)-**2**) und 1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- δ -carotin (1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- ε,ψ -carotin), welche früher aus Tomaten isoliert worden waren [3] [4], sowie über die Synthese des bisher in der Natur nicht gefundenen 1,2,1',2'-Diepoxy-1,2-1',2'-tetrahydrolycopins (1,2,1',2'-Diepoxy-1,2,1',2'-tetrahydro- ψ,ψ -carotin) berichtet. In der vorangehenden Arbeit [5] konnte durch Vergleich der spektroskopischen Daten des isolierten und des synthetischen 1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopins (**1**) die Konstitution des Naturproduktes bewiesen werden. Das CD-Spektrum der isolierten Verbindung zeigt zudem, dass diese optisch aktiv ist. Dies gibt einen starken Hinweis, dass die Verbindung



1

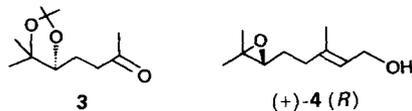


2

¹⁾ Teil der Dissertation von M. Kamber.

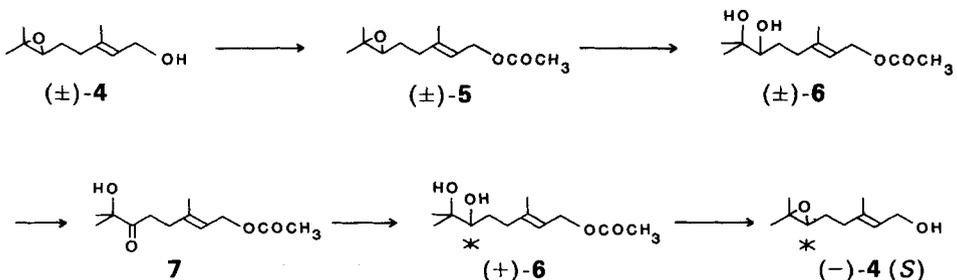
natürlich ist und keinen Artefakt darstellt. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese von optisch aktivem (*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((*S*)-**1**) und (*S*)-1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- γ -carotin ((*S*)-**2**), im speziellen auch über die CD-Spektren dieser Verbindungen und, durch den Vergleich mit der isolierten Verbindung, über die Konfiguration des natürlichen 1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopins.

2. Syntheseplanung. – In der Literatur sind die Synthesen von verschiedenen optisch aktiven Verbindungen beschrieben, die als Vorstufe für die Herstellung von optisch aktiven 1,2-Epoxy-carotinoiden dienen könnten. So wurde insbesondere das Methylketon **3** von verschiedenen Autoren in optisch aktiver Form synthetisiert: *Abdallah* [6] stellte die (*R*)-Form, $[\alpha]_D^{25} = +10,4^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3), aus (*R*)-2-Hydroxy- γ -butyrolacton, *Terashima* [7] das (*S*)-Enantiomere, $[\alpha]_D^{25} = -12,1^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3), ausgehend von *L*-Phenylalanin und *Yamada* [8] ebenfalls das (*S*)-Enantiomere, $[\alpha]_D^{28} = -8,7^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH), aus *L*-Glutaminsäure her. Im weiteren beschreibt *Yamada* [8] die Überführung des Methylketons **3** in das (*R*)-Epoxygeraniol (+)-**4**, $[\alpha]_D^{21} = +4,5^\circ$ ($c = 0,56$, MeOH). Der von *Yamada* eingeschlagene Weg weist den Nachteil auf, dass bereits bei der Synthese des Methylketons eine partielle Racemisierung auftritt. Die von *Terashima* [7] beschriebene Synthese ist aufwendig, und es gelang uns nicht, diese zu verbessern oder zu vereinfachen²⁾.



Da bei der Synthese von racemischen 1,2-Epoxy-carotinoiden von uns das Syntheseprinzip $\text{C}_{10} + \text{C}_{20} + \text{C}'_{10} = \text{C}_{40}$ angewendet wurde, haben wir in der Folge weitere Wege für die Herstellung von geeigneten optisch aktiven C_{10} -Bausteinen gesucht. Über unsere Untersuchungen ausgehend von Aminosäuren und Monosacchariden haben wir an anderer Stelle berichtet [11]. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Herstellung des optisch aktiven C_{10} -Bausteins (–)-**4** mit Hilfe von Mikroorganismen.

Schema 1



²⁾ Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit berichteten kürzlich *Eschenmoser et al.* [9] über die Synthese von (*S*)- und (*R*)-Epoxygeraniol mit Hilfe der *Sharpless*-Epoxidierung [10] ($[\alpha]_D^{25} = -7,89$ resp. $+7,47^\circ$ ($c = 1,014$ resp. $1,66$, MeOH)).

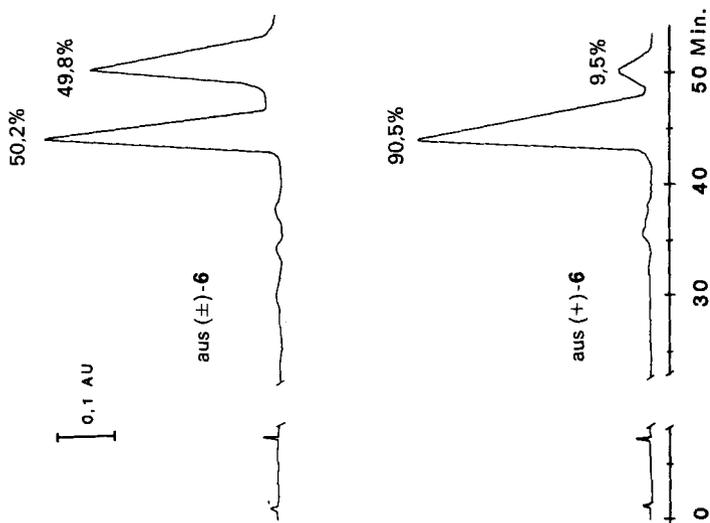


Fig. 2. HPLC der diastereomeren Camphansäureester **8** aus (±)-**6** und (+)-**6**. Säule: RP-18, Hypersil; mobile Phase: H₂O/MeCN 65:35. Angaben von Flächen-%.

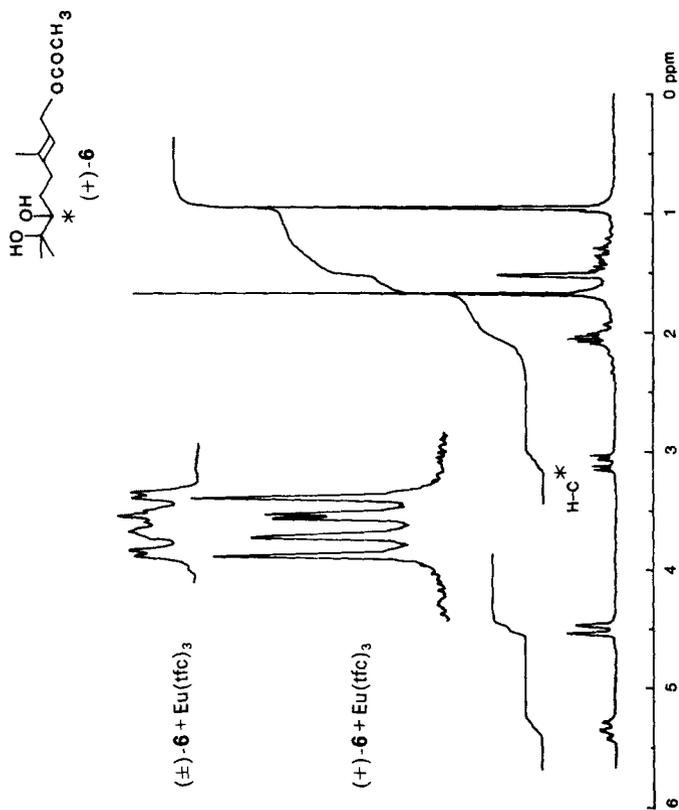


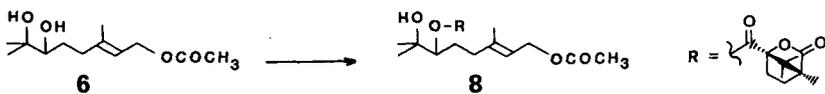
Fig. 1. 100-MHz-¹H-NMR-Spektren ((D₈)Toluol; 80°) von (±)- und (+)-**6** in Anwesenheit von Eu(tfc)₃

3. Synthese der optisch aktiven C₁₀-Bausteine. – Wie in *Schema 1* gezeigt ist, wurde racemisches Geraniol-epoxid ((±)-**4**) mit Ac₂O in Et₃N zu 76% (nach rascher Kugelrohrdestillation) in den entsprechenden Ester (±)-**5** umgewandelt. Dieser wurde mit saurem Ionentauscher *Dowex 50 W* in H₂O/THF in einer Ausbeute von 80% in das Diol (±)-**6** übergeführt. Die darauffolgende Oxydation des Diols zum α-Hydroxyketon **7** bot die Hauptschwierigkeit der Synthese. Die besten Resultate ergaben sich mit Bipyridiniumchlorochromat [12], wobei die Originalvorschrift modifiziert wurde. Um die teer-ähnlichen Rückstände, welche nach der Oxydation in CH₂Cl₂ entstanden und welche die Extraktion der Produkte erschwerten, zu umgehen, wurde das Bipyridiniumchlorochromat vor der Reaktion zu gleichen Gewichtsanteilen mit Al₂O₃ gemischt. Dadurch blieb der Reaktionsrückstand feinkörniger und die Produkte konnten besser extrahiert werden. Dennoch blieb die Ausbeute von 32% (nach säulenchromatographischer Reinigung) unbefriedigend.

Die Synthese von optisch aktiven Verbindungen durch Fermentierung mit Bäckerhefe ist seit langer Zeit bekannt [13]. Die Methode ist insofern attraktiv, als sie sehr einfach (kein steriles Arbeiten) und ökonomisch ist. Das Hydroxyketon **7** konnte mit Bäckerhefe nach einer Reaktionsdauer von ca. 65 Std., anschließender Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung in 62% Ausbeute zum optisch aktiven Diol (+)-**6** umgesetzt werden. Dabei schwankten die [α]_D²²-Werte des Produktes zwischen +25,5 und +27,4° (max. 81% Enantiomerenreinheit).

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurden mit (±)-**6** und mit (+)-**6** ¹H-NMR-Verschiebungsversuche (100 MHz, Eu(tfc)₃) durchgeführt. Wie in *Fig. 1* gezeigt ist, ist im Empfindlichkeitsbereich der Methode nur ein Enantiomeres zu beobachten. Eine empfindlichere Methode zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses besteht darin, die Verbindung **6** mit einem optisch aktiven Reagens in ein Diastereoisomerenmischung überzuführen und dieses anschliessend zu trennen. Das Diol **6** wurde mit (–)-Camphanoylchlorid verestert (*Schema 2*) und das entstandene Diastereomerengemisch **8** mittels HPLC (Säule: *RP-18, Hypersil*; mobile Phase: H₂O/MeCN 65:35) aufgetrennt. In der *Fig. 2* ist die Trennung des Diastereoisomerenmischung ausgehend von (±)-**6** resp. vom Produkt (+)-**6** der Reduktion mit Bäckerhefe ([α]_D²² = +27,4°) gezeigt. Die Pik-Flächen entsprechen im ersten Versuch erwartungsgemäss einem Verhältnis vom 1:1, während im zweiten Chromatogramm ein Verhältnis von 90,5:9,5 resultiert, was für (+)-**6** einer Enantiomerenreinheit von 81% entspricht.

Schema 2



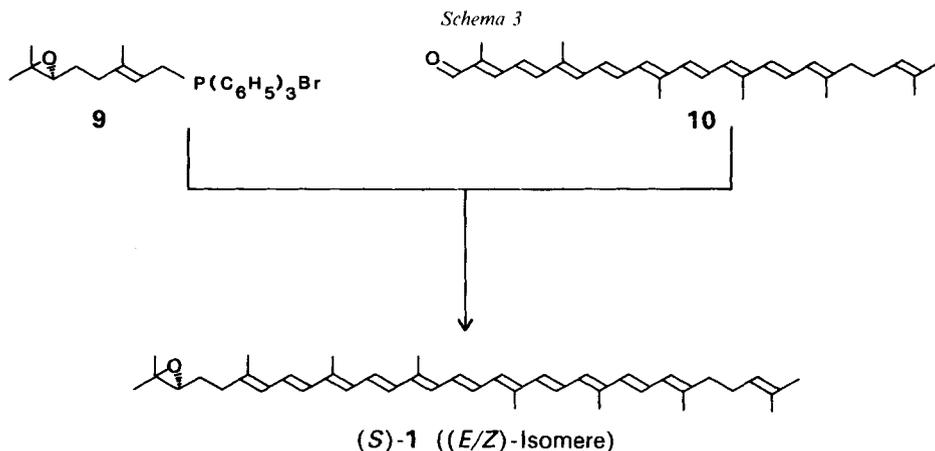
In der Folge wurden auch andere Mikroorganismen auf ihre Fähigkeit zur enantio-selektiven Reduktion des α-Hydroxyketons **7** untersucht. Insbesondere wurden die Pilze *Colletotrichum gloeosporioides*, *Colletotrichum phomoides* und *Helminthosporium sativum* eingehend untersucht, doch waren die Ergebnisse unbefriedigend³⁾⁴⁾.

³⁾ Wir danken Herrn Dr. B. Wipf, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die wertvolle Mithilfe bei diesen Arbeiten.

⁴⁾ Einzelheiten dieser Untersuchungen sind in [14] enthalten.

Die Überführung von (+)-**6** in das Epoxygeraniol (–)-**4** erfolgte durch Umsetzung mit Mesitylchlorid und anschliessender Basenzugabe in einer Ausbeute von 68% nach säulenchromatographischer Reinigung ($[\alpha]_D = -9,1^\circ$ ($c = 0,7$, MeOH)). Der Vergleich mit dem von Yamada [8] synthetisierten (*R*)-Epoxygeraniol mit einem $[\alpha]_D = +4,5^\circ$ zeigt, dass das bei der Hefereduktion entstandene Diol (+)-**6** die (*R*)-Chiralität aufweist, welches anschliessend durch eine S_N2 -Reaktion in das (*S*)-Epoxygeraniol (–)-**4** umgewandelt wurde. Im übrigen bestätigt der von uns gemessene höhere Drehwert die partielle Racemisierung bei der Synthese nach Yamada [8]. Das (*S*)-Epoxygeraniol (–)-**4** wurde anschliessend, wie in [1] beschrieben, *via* Bromid in das entsprechende optisch aktive Epoxygeranyl-Wittigsalz **9** übergeführt, womit der Weg zur Synthese von optisch aktiven 1,2-Epoxy-carotinoiden erschlossen ist.

4. Synthese von (*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((*S*-1**).** – Der C_{30} -Aldehyd **10** (8'-Apo- ψ -carotin-8'-al) [1] konnte mit (*S*)-Epoxygeranyl-Wittigsalz **9** in CH_2Cl_2 und NaOEt als Base in 40% Ausbeute zum gewünschten (*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((*S*-**1**) umgesetzt werden (*Schema 3*).



Die 400-MHz- 1H -NMR-Spektren (*Fig. 3*) zeigen, dass das Syntheseprodukt zu *ca.* 60% aus dem (all-*E*)- und zu *ca.* 25 resp. 15% aus zwei (*Z*)-Isomeren besteht (s. Signale von H-C(2), H-C(6) und H-C(6')).

Insbesondere auch im Hinblick auf den Vergleich mit dem natürlichen Farbstoff [5] wurde versucht, durch Isomerisierung, Änderung der Synthesebedingungen und fraktionierte Kristallisation das reine (all-*E*)-Isomere herzustellen, doch konnten keine entscheidenden Verbesserungen erzielt werden. Mit Hilfe der HPLC-Technik wurde das Gemisch (*S*-**1** in drei Komponenten aufgetrennt [15], die sich aufgrund der folgenden spektroskopischen Daten als (all-*E,S*)-, (7*Z,S*)- und (7'*Z,S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin/(all-*E,S*)-, (7*Z,S*)- bzw. (7'*Z,S*)-**1** erwiesen.

Im UV/VIS-Spektrum ist erwartungsgemäss eine deutliche hypsochrome Verschiebung und eine weniger ausgeprägte Feinstruktur für (7*Z,S*)- und (7'*Z,S*)-**1** im Vergleich zu (all-*E,S*)-**1** zu beobachten. Die beiden (*Z*)-Verbindungen absorbieren (gemessen in Hexan) bei 497, 468, 444 und 296 nm, während die Maxima der (all-*E*)-Verbindung bei 502, 470, 444 und 296 nm liegen. Im übrigen stimmen Habitus und Maxima von (all-

E,S-1 mit (all-*E*)-Lycopin [16] überein. In den Fig. 4 und 5 sind die 400-MHz-¹H-NMR-Spektren und in den Tab. 1 und 2 die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen von (all-*E,S*)-1 und (7*Z,S*)-1 zusammengestellt. Bei den Isomeren erscheinen die Signale der geminalen CH₃-Gruppen am C(1) bei 1,27 und 1,31 ppm und sind somit gegenüber Lycopin (1,62 und 1,69 ppm) erwartungsgemäss gegen höheres Feld verschoben. Das Signal von H-C(2) erscheint als *t* bei 2,72 ppm, dasjenige von H-C(2') als *m* bei 5,11 ppm. Im weiteren sind die Signale bei 1,70 und 2,25 ppm CH₂(3) resp. CH₂(4) zuzuordnen. Die wichtigsten Unterschiede in der chemischen Verschiebung zwischen (all-*E,S*)- und (7*Z,S*)- resp. (7'*Z,S*)-1 sind in Tab. 3 zusammengefasst. Die Δ -Werte stehen mit denjenigen von Englert [17] bestimmten für entsprechende (*E/Z*)-Carotinoidisomere im Einklang. Vor allem geht aus Tab. 3 hervor, dass die Δ -Werte der CH₃-Gruppen (CH₃(18) und CH₃(19), resp. CH₃(18') und CH₃(19')) sehr klein sind. Demgegenüber ist eine starke Tieffeld-Verschiebung von H-C(6) (H-C(6')) der (*Z*)-Isomeren zu beobachten, was auf eine sterische Beeinflussung durch CH₃(19) (CH₃(19')) schliessen lässt. Die Protonen am C(7) (C(7')) und C(8) (C(8')) der (*Z*)-Isomeren erfahren eine Hochfeld-Verschiebung, was auf eine Verminderung der Interaktionen gegenüber dem (all-*E*)-Isomeren hindeutet.

- a) (*E*)-Isomere
 b) (*Z*)-Isomere I
 c) (*Z*)-Isomere II

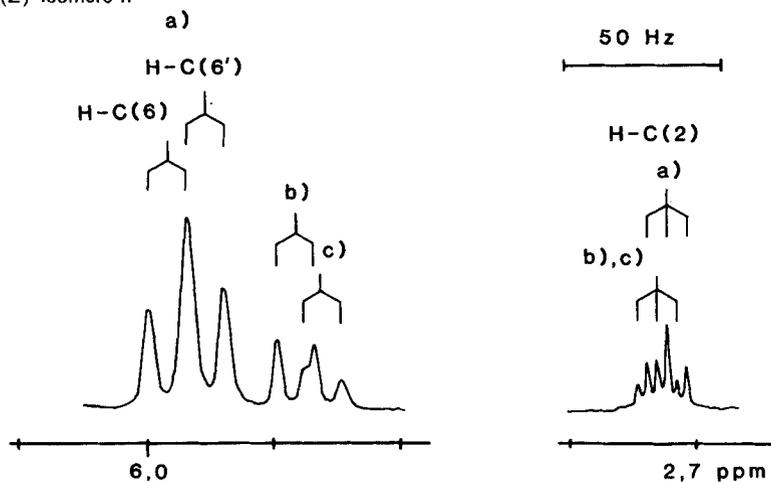


Fig. 3. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃; Ausschnitt) von (*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((*S*)-1)

Tab. 1. Chemische Verschiebungen δ_H [ppm] und Kopplungskonstanten *J* [Hz] der olefinischen Protonen von (all-*E,S*)-1. δ_H in der Diagonalen, *J* kursiv

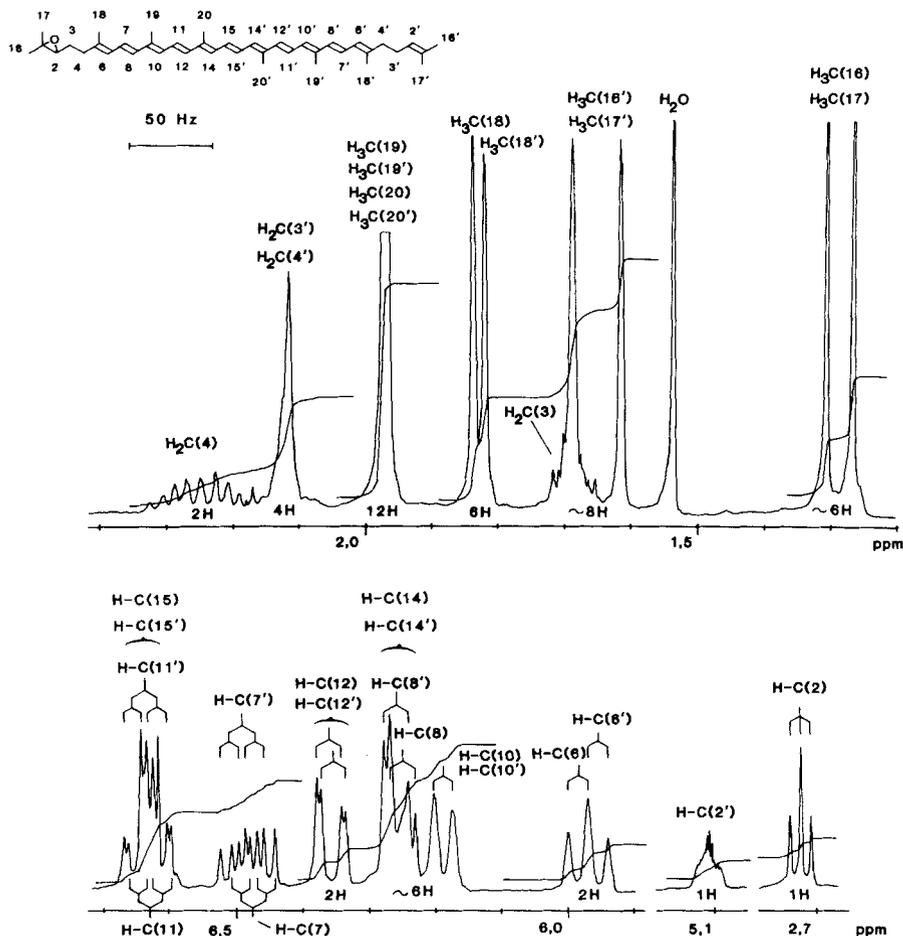
H-C(6)	H-C(7)	H-C(8)	H-C(10)	H-C(11)	H-C(12)	H-C(14)	H-C(15)	
5,98	12	-	-	-	-	-	-	H-C(6)
	6,47	15	-	-	-	-	-	H-C(7)
		6,25	-	-	-	-	-	H-C(8)
H-C(6')	5,95		6,19	11	-	-	-	H-C(10)
H-C(7')	12	6,49		6,63	15	-	-	H-C(11)
H-C(8')	-	15	6,26		6,36	-	-	H-C(12)
H-C(10')	-	-	6,19			6,24	-	H-C(14)
H-C(11')	-	-	11	6,63			6,62	H-C(15)
H-C(12')	-	-	-	15	6,36			
H-C(14')	-	-	-	-		6,24		
H-C(15')	-	-	-	-	-		6,62	

H-C(6') H-C(7') H-C(8') H-C(10') H-C(11') H-C(12') H-C(14') H-C(15')

Tab. 2. Chemische Verschiebungen δ_H [ppm] und Kopplungskonstanten J [Hz] der olefinischen Protonen von (7Z,S)-1. δ_H in der Diagonalen, J kursiv.

	H-C(6)	H-C(7)	H-C(8)	H-C(10)	H-C(11)	H-C(12)	H-C(14)	H-C(15)
	6,48	<i>11</i>	–	–	–	–	–	H-C(6)
		6,15	<i>12</i>	–	–	–	–	H-C(7)
			5,88	–	–	–	–	H-C(8)
H-C(6')	5,95			6,23	<i>11</i>	–	–	H-C(10)
H-C(7')	<i>12</i>	6,50			6,59	<i>15</i>	–	H-C(11)
H-C(8')	–	<i>14</i>	6,25			6,35	–	H-C(12)
H-C(10')	–	–	–	6,18			6,24	H-C(14)
H-C(11')	–	–	–	<i>11</i>	6,64			6,62
H-C(12')	–	–	–	–	<i>15</i>	6,35		
H-C(14')	–	–	–	–	–	–	6,24	
H-C(15')	–	–	–	–	–	–	–	6,62

H-C(6')	H-C(7')	H-C(8')	H-C(10')	H-C(11')	H-C(12')	H-C(14')	H-C(15')
---------	---------	---------	----------	----------	----------	----------	----------

Fig. 4. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von (all-E,S)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((all-E,S)-1)

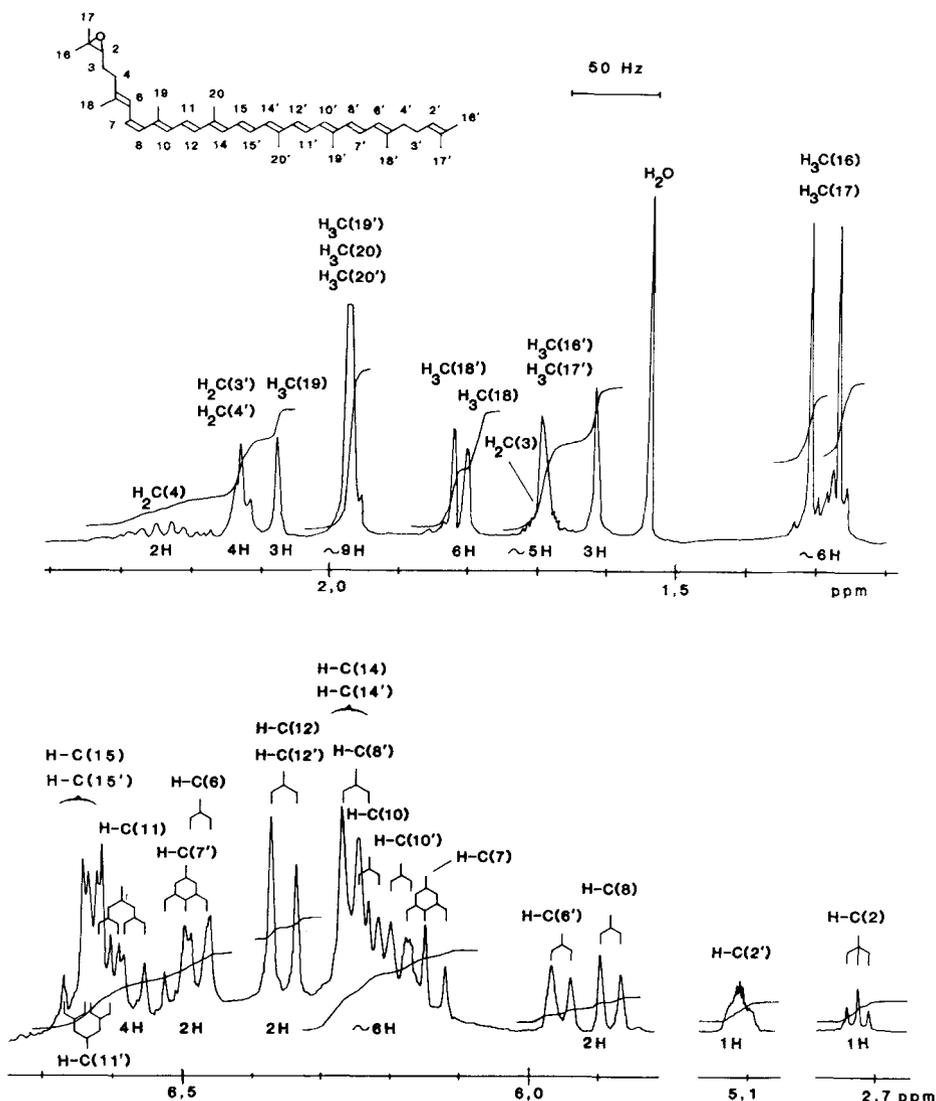
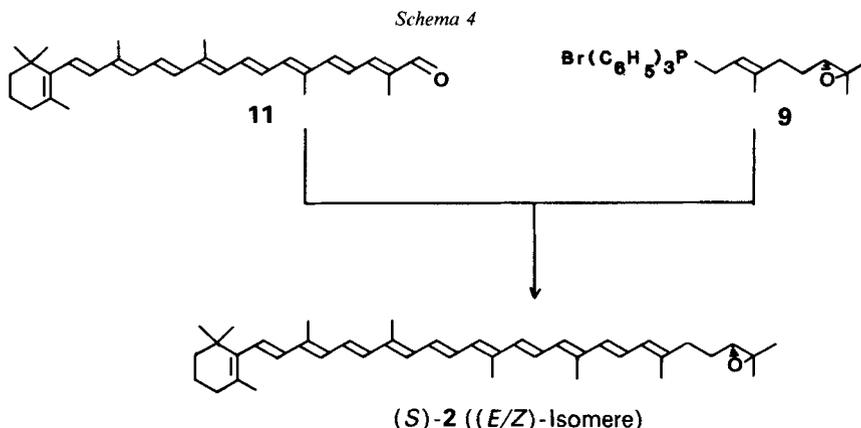


Fig. 5. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von (7Z,S)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((7Z,S)-1)

5. Synthese von (S)-1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- γ -carotin ((S)-2). – Wie in *Schema 4* gezeigt ist, wurde durch Umsetzung von 8'-Apo- β -carotin-8'-al (11) mit dem optisch aktiven (S)-Epoxygeranyl-Wittig salz 9 in CH₂Cl₂ und NaOEt als Base die Verbindung (S)-2 in 25% Ausbeute nach Umkristallisation hergestellt. Auch in diesem Fall ergab die Wittig-Reaktion nur zu ca. 60% das (all-E)- und zu ca. 30% ein (Z)-Isomeres. Durch HPLC wurden die beiden Verbindungen getrennt [15] und das (Z)-Isomere aufgrund der spektroskopischen Daten als (7'Z,S)-2 identifiziert.

Tab. 3. Wichtigste Unterschiede der chemischen Verschiebungen δ_H [ppm] ($CDCl_3$) von (all-*E,S*)-, (7*Z,S*)- und (7'*Z,S*)-1. $\Delta = \delta_H(Z) - \delta_H(all-E)$.

Protonen	(all- <i>E,S</i>)-1	(7 <i>Z,S</i>)-1	Δ	Protonen	(all- <i>E,S</i>)-1	(7' <i>Z,S</i>)-1	Δ
CH ₃ (18)	1,84	1,80	-0,04	CH ₃ (18')	1,82	1,79	-0,03
CH ₃ (19)	1,97	2,07	+0,10	CH ₃ (19')	1,97	2,07	+0,10
H-C(6)	5,98	6,48	+0,50	H-C(6')	5,95	6,44	+0,49
H-C(7)	6,47	6,15	-0,32	H-C(7')	6,49	6,16	-0,33
H-C(8)	6,25	5,88	-0,37	H-C(8')	6,26	5,87	-0,39
H-C(10)	6,19	6,23	+0,04	H-C(10')	6,19	6,23	+0,04
H-C(11)	6,63	6,59	-0,04	H-C(11')	6,63	6,60	-0,03



Im UV/VIS-Spektrum zeigt (7'*Z,S*)-2 (486, 457, 444 und 282 nm) gegenüber (all-*E,S*)-2 (490, 459, 444 und 282 nm) eine weniger ausgeprägte Feinstruktur und einen hypsochromen Effekt. Habitus und Maxima der (all-*E*)-Verbindung stimmen mit denjenigen von β,ψ -Carotin überein [16]. In den Fig. 6 und 7 sind die 400-MHz-¹H-NMR-Spektren von (all-*E,S*)-2 resp. (7'*Z,S*)-2 gezeigt; die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten im olefinischen Bereich sind in den Tab. 4 resp. 5 zusammengestellt. Die wichtigsten Unterschiede in den chemischen Verschiebungen zwischen dem (all-*E,S*)- und (7'*Z,S*)-2 entsprechen erwartungsgemäss den in Tab. 3 aufgeführten Werten für die entsprechenden Isomeren des Epoxylicopins (S)-1. Die weit von der (Z)-Bindung entfernte β -Endgruppe zeigt also keinen Einfluss.

Tab. 4. Chemische Verschiebungen δ_H [ppm] und Kopplungskonstanten J [Hz] der olefinischen Protonen von (all-*E,S*)-2. δ_H in der Diagonalen, J kursiv.

	H-C(7)	H-C(8)	H-C(10)	H-C(11)	H-C(12)	H-C(14)	H-C(15)	
	6,18	<i>16</i>	-	-	-	-	H-C(7)	
		6,13	-	-	-	-	H-C(8)	
H-C(6')	5,98		6,15	<i>11</i>	-	-	H-C(10)	
H-C(7')	<i>11</i>	6,47		6,65	<i>15</i>	-	H-C(11)	
H-C(8')	-	<i>15</i>	6,25		6,36	-	H-C(12)	
H-C(10')	-	-	6,19			6,25	H-C(14)	
H-C(11')	-	-	-	6,62			6,63	H-C(15)
H-C(12')	-	-	-	<i>15</i>	6,36			
H-C(14')	-	-	-	-		6,25		
H-C(15')	-	-	-	-	-		6,63	
	H-C(6')	H-C(7')	H-C(8')	H-C(10')	H-C(11')	H-C(12')	H-C(14')	H-C(15')

Tab. 5. Chemische Verschiebungen δ_H [ppm] und Kopplungskonstanten J [Hz] der olefinischen Protonen von (*7'Z,S*)-**2**. δ_H in der Diagonalen J kursiv.

	H-C(7)	H-C(8)	H-C(10)	H-C(11)	H-C(12)	H-C(14)	H-C(15)	
	6,18	16	–	–	–	–	–	H-C(7)
		6,13	–	–	–	–	–	H-C(8)
H-C(6')	6,48		6,15	<i>11</i>	–	–	–	H-C(10)
H-C(7')	<i>11</i>	6,14		6,65	15	–	–	H-C(11)
H-C(8')	–	12	5,88		6,35	–	–	H-C(12)
H-C(10')	–	–	–	6,23		6,25	–	H-C(14)
H-C(11')	–	–	–	<i>11</i>	6,58		6,63	H-C(15)
H-C(12')	–	–	–	–	15	6,35		
H-C(14')	–	–	–	–	–	–	6,25	
H-C(15')	–	–	–	–	–	–	–	6,63

H-C(6') H-C(7') H-C(8') H-C(10') H-C(11') H-C(12') H-C(14') H-C(15')

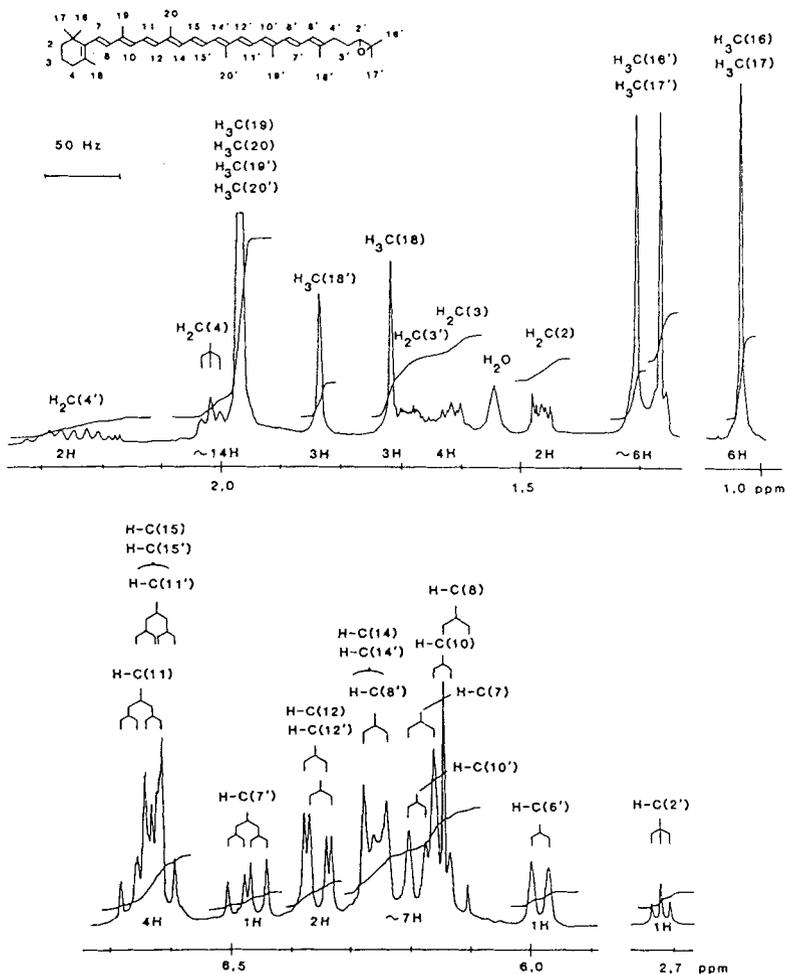


Fig. 6. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von (*all-E,S*)-1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro-γ-carotin ((*all-E,S*)-**2**)

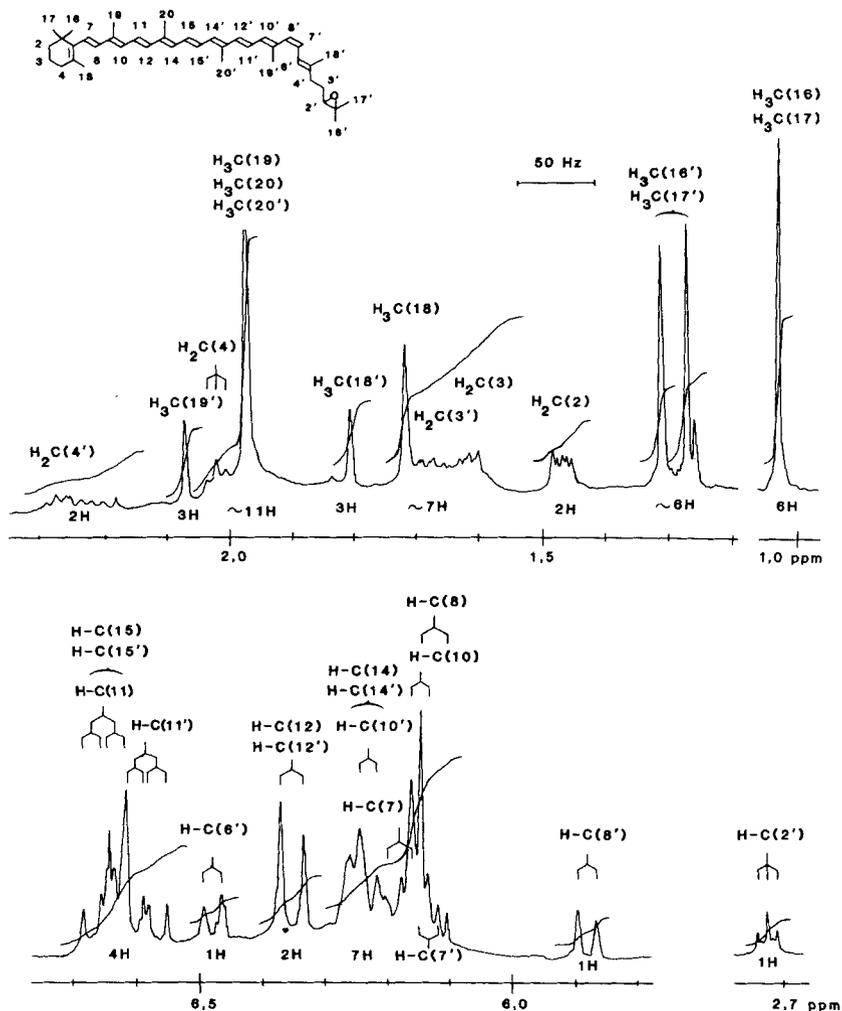


Fig. 7. 400-MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von (7'Z,S)-1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro-γ-carotin ((7'Z,S)-2)

6. CD-Spektren der 1,2-Epoxycarotinoide. – Die CD-Spektren von Carotinoiden, die in einer oder zwei cyclischen Endgruppen ein Asymmetriezentrum und eine zur Kette konjugierte Doppelbindung enthalten (z. B. Zeaxanthin, Astaxanthin), entsprechen dem Modell einer planaren Kette von konjugierten Doppelbindungen, die an einem oder an beiden Enden schraubenförmig verdreht ist, denn die Doppelbindung in der cyclischen Endgruppe ist wegen sterischer Hinderung nicht planar mit der konjugierten Kette, und aus sterischen Gründen ist eines der beiden chiralen Konformeren energetisch bevorzugt. Mit diesem Modell lässt sich erklären, dass die Vorzeichen der CD-Banden regelmässig alternieren (sog. konservative CD-Spektren), und dass die (mono-Z)-Isomeren ungefähr spiegelbildliche, die (di-Z)-Isomeren wieder CD-Spektren gleichen Vorzeichens wie die (all-E)-Verbindung geben [18] [19]. Carotinoide,

deren konjugierte Kette nicht chiral verdreht ist, sondern bei denen die Chiralität des π -Elektronensystems durch weiter entfernte Einflüsse erzeugt wird (z. B. eine chiral angeordnete homokonjugierte Doppelbindung, wie in ϵ,ϵ -Carotin oder Tunaxanthin), geben keine CD-Spektren mit regelmässiger alternierender Vorzeichen [19–21].

Die regelmässige Vorzeichenumkehr in der Reihe (all-*E*), (mono-*Z*), (di-*Z*) ist nur bei Carotinoiden mit konservativen CD-Spektren beobachtet worden. In der Literatur scheint bisher nur ein Paar (all-*E*)/(mono-*Z*) mit nichtkonservativen CD-Spektren bekannt zu sein: (all-*E*)- und (11'*Z*)- β,ϵ -Carotin (teilweise ^2H substituiert) [22]. Hier tritt erwartungsgemäss keine Vorzeichenumkehr ein. Von den hier beschriebenen 1,2-Epoxycarotinoiden sollte man aufgrund ihrer Struktur erwarten, dass sie nicht-konservative CD-Spektren liefern, jedenfalls entsprechen sie nicht dem oben skizzierten Modell eines an einem oder beiden Enden verdrehten, sonst aber planaren konjugierten Systems. In der Literatur sind einige CD-Spektren von Carotinoiden mit offenkettigen, chiralen Endgruppen zu finden: Aleuriaxanthin [23], Oscillaxanthin-hexaacetat [24], Plectanixanthin [25] und Bisanhydrobacterioruberin [26], es fehlen aber (*Z/E*)-Isomerenpaare.

In der vorliegenden Arbeit werden nun erstmals 2 solche (*Z/E*)-Paare beschrieben. Ihre CD-Spektren sind deshalb, abgesehen von Identifizierung und Konfigurationszuordnung der Naturprodukte, auch von allgemeinem Interesse. Die CD-Spektren von natürlichem und synthetischem (all-*E,S*)-1 und von (7*Z,S*)-1 sind in Fig. 8 und die λ - und $\Delta\epsilon$ -Werte in Tab. 6 dargestellt⁵⁾. Bei früheren Untersuchungen [18] hatte sich gezeigt, dass die CD-Spektren von Carotinoiden wegen der konformationellen Beweglichkeit stark temperaturabhängig sind und in der Regel bei tiefer Temperatur viel intensivere Banden geben. Deshalb wurden auch im vorliegenden Fall die CD-Spektren bei Raumtemperatur und -180° aufgenommen. Wegen des sehr ungünstigen Verhältnisses von $\Delta\epsilon/\epsilon$ ist das Signal-zu-Rauschverhältnis der Kurven nicht besonders gut. Die wesentlichen Maxima lassen sich trotzdem gut erkennen⁶⁾.

Tab. 6. CD-Spektren (EPA, -180°) von natürlichem und synthetischem (all-*E,S*)-1 und von (7*Z,S*)-1. λ in nm, $\Delta\epsilon$ in Klammern.

natürlicher Farbstoff I	(all- <i>E,S</i>)-1	(7 <i>Z,S</i>)-1
542 (–2,0)	543 (–2,9)	
522 (+9,5)	524 (+8,2)	526 (+4,3)
503 (+2,6)	503 (+0,7)	496 (+2,5)
485 (+7,7)	485 (+7,7)	486 (+4,5)
		461 (+3,5)
456 (+6,3)	455 (+5,7)	449 (+3,5)
369 (+1,1)	370 (+0,9)	370 (–0,6)
298 (–3,3)	298 (–3,8)	298 (+3,2)
		265 (+1,6)
255 (+1,0)	253 (+1,6)	253 (–0,2)

Tab. 7. CD-Spektren (EPA, -180°) von (all-*E,S*)-2 und (7'*Z,S*)-2. λ in nm, $\Delta\epsilon$ in Klammern.

(all- <i>E,S</i>)-2	(7' <i>Z,S</i>)-2
511 (+8,6)	515 (+4,7)
485 (+5,4)	478 (+3,7)
474 (+5,1)	475 (+3,1)
364 (+0,9)	359 (+0,4)
295 (–4,1)	294 (+4,6)
255 (+4,0)	244 (–0,9)

⁵⁾ Die $\Delta\epsilon$ -Werte in Klammern im UV-Bereich in Fig. 8 gelten für das synthetische (all-*E,S*)-1.

⁶⁾ (3*R,3'R*)-Zeaxanthin hat z. B. bei vergleichbarer Absorption mehr als 10mal höhere $\Delta\epsilon$ -Werte.

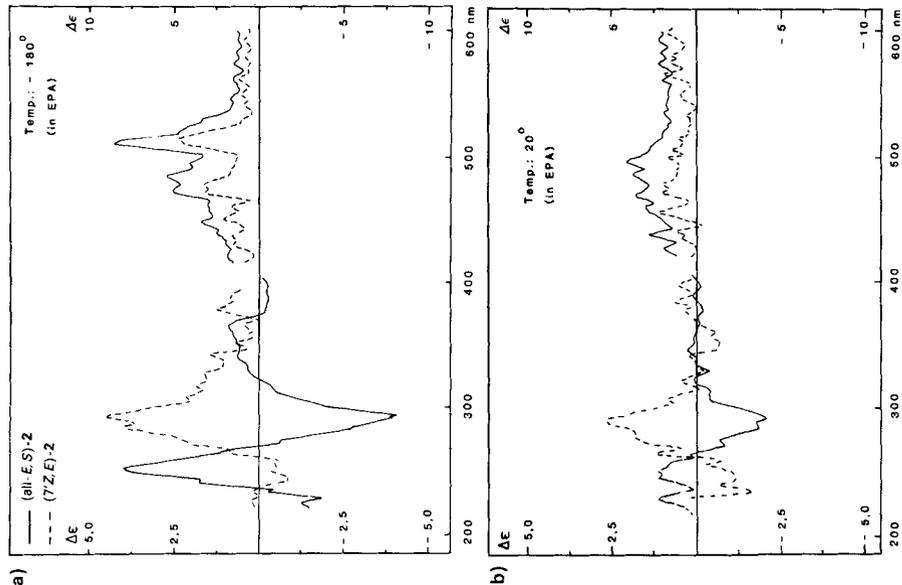


Fig.9. CD-Spektren (Et_2O /Isopentanol/EtOH 5:5:2) von (all-E,S)- und (7Z,S)-1,2-Epoxy-1,2-dihydro- γ -carotin ((all-E,S)- resp. (7Z,S)-2). a) Bei -180° ; b) bei 20° .

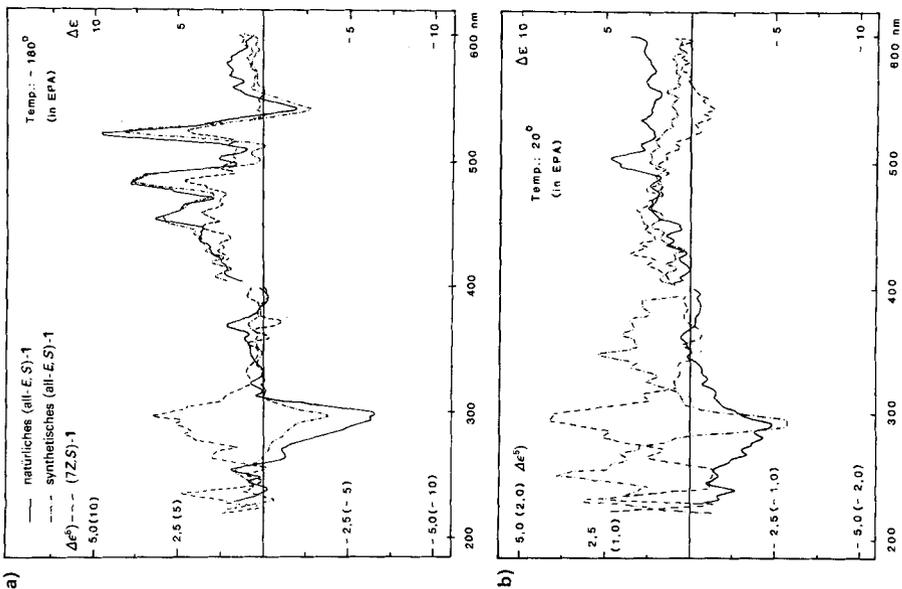


Fig.8. CD-Spektren (Et_2O /Isopentanol/EtOH 5:5:2) von natürlichem und synthetischem (all-E,S)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((all-E,S)-1) und von (7Z,S)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin ((7Z,S)-1). a) Bei -180° ; b) bei 20° .

Aus diesen CD-Spektren können folgende Schlüsse gezogen werden: 1) Der natürliche Farbstoff und das synthetische (all-*E,S*)-**1** haben gleiche CD-Spektren. Dies geht deutlich aus den identischen Bandenlagen, den gleichen Vorzeichen der entsprechenden $\Delta\epsilon$ -Werte und den relativen Intensitäten der Banden hervor. Dass die Spektren nicht genau deckungsgleich sind, hängt mit den oben erwähnten Problemen bei der Aufnahme sowie auch Fehlern bei der Konzentrationsbestimmung der verwendeten kleinen Probenmengen zusammen. *Somit kann dem natürlichen 1,2-Epoxy-1,2-dihydrolycopin die (2S)-Konfiguration zugeordnet werden.* 2) Beim Kühlen wird nur im VIS-Bereich eine starke Intensitätszunahme beobachtet, im UV-Bereich werden die Paks etwas schärfer, die Intensität verändert sich aber nur wenig. Ein ähnliches Verhalten zeigten die Xanthophylle mit zwei ϵ -Ring(en) (z. B. Tunaxanthin) [20]. Es könnte von der Überlagerung mehrerer Konformationsgleichgewichte herrühren, da ja eine konformationelle Beweglichkeit um mehrere C,C-Einfachbindungen besteht. Im ganzen fällt, jedenfalls bei den bei -180° aufgenommenen Spektren, die hohe Intensität im VIS-Bereich auf. Im UV-Bereich sind trotz des hohen Störpegels sowohl positive wie negative Maxima zu erkennen. Sehr deutlich ist auch die Vorzeichenumkehr im UV-Bereich zwischen (all-*E,S*)-**1** und (7'*Z,S*)-**1**. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass die Regel, wonach eine solche Umkehr nur bei Carotinoiden mit cyclischen Endgruppen auftreten sollte, nicht allgemein gilt [18] [21]. Dass die Umkehr nur im UV-, nicht aber im VIS-Bereich auftritt, wurde auch schon an Violaxanthin [19] und (13*Z*,13'*Z*)-Astaxanthin-diacetat [20] [27] beobachtet, lässt sich aber im Rahmen der bisherigen Theorie nicht befriedigend erklären.

Die CD-Spektren von (all-*E,S*)- und (7'*Z,S*)-**2** bei -180 und 20° sind in *Fig. 9* und die entsprechenden Maxima ($\Delta\epsilon$) bei -180° in *Tab. 7* aufgeführt. Aus diesen CD-Spektren können ähnliche Schlüsse wie bei den Epoxylycopinen (*S*)-**1** gezogen werden: 1) Ein optisch aktives natürliches **2** wurde in sehr geringen Mengen isoliert [23]. Das davon aufgenommene CD-Spektrum ist aber sehr schwach, so dass es hier nicht abgebildet wurde. Die Maxima und der Habitus stimmen aber mit denjenigen von synthetischem (all-*E,S*)-**2** überein. *Somit kann dem natürlichen Pigment 2 auch die (S)-Konfiguration zugewiesen werden.* 2) Das Verhalten der Maxima des (all-*E,S*)- und des (7'*Z,S*)-**2** zueinander sowie die Temperaturabhängigkeit der CD-Spektren sind mit denen der Epoxylycopine (*S*)-**1** identisch. Das Signal-zu-Rauschverhältnis ist hier etwas günstiger und der nahezu konservative Charakter der Spektren im UV-Bereich tritt deutlich hervor, ebenso die Vorzeichenumkehr bei der (mono-*Z*)-Verbindung. Die gezeigten und diskutierten CD-Spektren geben also ein neues Beispiel für nahezu konservative CD-Spektren und Vorzeichenumkehr zwischen (all-*E*)- und (mono-*Z*)-Verbindung bei Strukturtypen, die sich wesentlich von denen des Modells des an den Enden verdrillten konjugierten Systems unterscheiden. Von den Epoxylycopinen oder strukturell ähnlichen Carotinoiden mit offenkettigen chiralen Endgruppen sind allerdings keine Röntgenstrukturuntersuchungen bekannt. Eine direkte sterische Beeinflussung des konjugierten Systems durch die chirale Endgruppe scheint jedoch eher unwahrscheinlich, da diese durch zwei sp^3 -C-Atome von der konjugierten Kette getrennt ist. Das gleiche gilt auch für Aleuriaxanthin, dessen CD-Spektrum auffällig dem des (all-*E,S*)-**2** gleicht [23]. Auch die übrigen, oben erwähnten, aus der Literatur bekannten Carotinoide mit offenkettigen, chiralen Endgruppen geben relativ schwache, aber deutlich konservative CD-Spektren [24–26]. Hier stehen die Asymmetriezentren allerdings

direkt an den Polyenkett (Allylstellung). Bemerkenswert sind zudem die im UV-Bereich relativ geringe und im VIS-Bereich sehr starke Temperaturabhängigkeit. Dies zeigt, dass die vor einigen Jahren entwickelten Theorien und Vorstellungen [18–21] zwar bereits einen grossen Fortschritt darstellen, aber zum vollständigen Verständnis der CD-Spektren von Carotinoiden noch nicht ausreichen.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Mayer und seiner Arbeitsgruppe für die anregenden Diskussionen, den Herren Dres. G. Englert (Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel), S. Claude (Universität de Neuchâtel) und P. Bigler (Universität Bern) für die Aufnahme und Interpretation von ¹H-NMR-Spektren sowie Herrn Dr. W. Vetter und Herrn W. Meister (Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel) für die massenspektrometrischen Untersuchungen. Weiter danken wir Herrn Dr. W. Eichenberger (Universität Bern) für die Mithilfe bei den Experimenten mit Mikroorganismen, Frau V. Meyer (Universität Bern) für die Mithilfe bei HPLC-Trennungen, Herrn A. Kreuzer für die Durchführung vieler Versuche und den Herren C. Diethelm, U. Ruch und R. Wüthrich für ihre unermüdliche Hilfe bei technischen Problemen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Sämtliche Operationen wurden unter Ar oder N₂ durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach üblichen Methoden [29] vorgereinigt, destilliert und über Molekularsieb aufbewahrt. Die Lösungsmittel für die HPLC-Chromatographie wurden von den Firmen Merck oder Ventron erworben. Schmp.: Bestimmungsapparatur nach Tottoli, die Werte wurden in offenen Kapillaren gemessen und sind korrigiert. [α]_D-Werte: Polarimeter Perkin-Elmer 241. UV/VIS-Spektren: Spektrophotometer Perkin-Elmer 554; Lösungsmittel: Uvasol, Merck; Angaben von λ_{max} in nm. CD-Spektren: modifizierter Dichrograph II (Fa. Jobin-Yvon) [18]; Angabe von Wellenlänge in nm (Δε). IR-Spektren: Beckmann IR-9, Angaben in cm⁻¹, w = schwache, m = mittlere, s = starke Absorption. ¹H-NMR-Spektren: EM 360L (Fa. Varian) bei 60 MHz; XL-100 (Fa. Varian) bei 100 MHz; WH 400 (Fa. Bruker-Spectrospin) bei 400 MHz. Chemische Verschiebungen δ in ppm bezüglich TMS (= 0 ppm). Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett. Massenspektren: Varian-Mat CH-7A mit direkter Probeneinführung. Ionisationsspannung 90 eV; Angabe von m/z (% relative Intensität). HPLC: Die verwendete Apparatur setzt sich aus folgenden Geräten zusammen: Altex-110A-Pumpen; Detektoren: Uvikon LCD 725; Mikroprozessor: Altex 420; Schreiber: W + W Tarkan 600; Säulen: Stahlsäulen 10 × 250 mm für die halbpräp. Trennung mit Kieselgel SI 60/5 μm, Stahlsäulen 4,6 × 250 mm für die anal. Trennungen gefüllt nach Meyer [30]; Adsorptionsmittel: Spherisorb ODS/5 μm, LiChrosorb RP-18/5 μm, LiChrosorb SI-60/5 μm. DC: Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄; Merck-PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄. Säulenchromatographie: Merck-Kieselgel 60, Korngrößen: 0,063–0,200 mm und 0,040–0,063 mm (für Blitz-Chromatographie); Aluminiumoxid von Camag. 8'-Apo-β-carotin-8'-al wurde uns freundlicherweise von der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, überlassen. Die übrigen Reagenzien wurden käuflich erworben (Fa. Merck, Fa. Fluka) oder nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift [31] hergestellt.

Essigsäure-[(E)-6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-octenyl]ester ((±)-5). In 32,8 ml (246 mmol) Et₃N und 23,3 ml (246 mmol) Ac₂O wurden 27,9 g (164 mmol) racemisches Geraniol-epoxid (= (±)-(E)-6,7-Epoxy-3,7-dimethyl-2-octenol; (±)-4) gelöst. Dann wurden 5 g (32 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin zugegeben. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde auf Eis gegossen, Et₂O zugegeben, die org. Phase je 2mal mit 2N HCl, ges. NaHCO₃ und ges. NaCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. RV. eingedampft. Die anschließende Kugelrohrdestillation (125–130°/6 mbar) ergab 26,6 g (76%) (±)-5. IR (CHCl₃): u. a. 3000m, 2960m, 2930m, 1730s, 1450m, 1380m, 1370m, 1220s, 1115w, 1020m, 950w, 715m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,25, 1,3 (je s, 6H, CH₃(8), CH₃-C(7)); 1,7 (s, 3H, CH₃-C(3)); 2,0 (s, 3H, CH₃COO); 1,4–1,8, 1,95–2,3 (2m, 4H, CH₂(4), CH₂(5)); 2,7 (t, J = 6, 1H, H-C(6)); 4,6 (d, J = 8, 2H, CH₂(1)); 5,4 (t, J = 8, 1H, H-C(2)). MS: u. a. 152 (3), 135 (7), 126 (9), 109 (13), 97 (13), 94 (19), 93 (21), 85 (82), 84 (56), 81 (73), 79 (80), 71 (100), 69 (28), 67 (43), 59 (60), 57 (25), 43 (83), 41 (35).

Essigsäure-[(E)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octenyl]ester ((±)-6). In 50 ml THF wurden 25 g (118 mmol) (±)-5 gelöst. Dazu wurden 50 ml H₂O und 15 g Dowex 50 W (frisch aktiviert durch Aufschlammern in 20 ml 2N HCl, Abfiltrieren und 2mal Waschen mit je 20 ml H₂O) gegeben. Nach 6 Std. Rühren bei RT. wurde der Ionentauscher abfiltriert und das THF i. RV. eingedampft. Zur zurückgebliebenen H₂O-Phase wurde Hexan

gegeben (Entfernen apolarer Nebenprodukte). Dann wurde die H₂O-Phase auf ca. $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingedampft, mit NaCl gesättigt und 3- bis 4mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und i. RV. eingedampft. Der klare, flüssige Rückstand, 21,6 g (80%) (\pm)-6, konnte ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet werden. IR (CHCl₃): u.a. 3660m (br.), 3430m, 2980m, 2930m, 2870m, 1730s, 1450m, 1370m, 1365m, 1220s (br.), 1160w, 1115w, 1080w, 1020w, 960w, 720m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,15, 1,20 (je s, 6H, CH₃(8), CH₃-C(7)); 1,7 (s, 3H, CH₃-C(3)); 2,05 (s, 3H, CH₃COO); 1,3-1,8, 1,9-2,3 (2m, 4H, CH₂(4), CH₂(5)); 3,3 (m, 1H, H-C(6)); 3,8-4,2 (m, 2H, OH-C(6), OH-C(7)); 4,6 (d, J = 8, 2H, CH₂(1)); 5,4 (t, J = 8, 1H, H-C(2)). MS: u.a. 153 (2), 152 (2), 137 (2), 120 (8), 111 (13), 100 (10), 99 (9), 94 (27), 82 (15), 81 (25), 71 (28), 68 (55), 67 (15), 59 (100), 43 (45).

Essigsäure-f-(E)-7-hydroxy-3,7-dimethyl-6-oxo-2-octenyl]ester (7). In 100 ml CH₂Cl₂/Et₂O 1:1 wurden 4 g (17,4 mmol) (\pm)-6 gelöst. Dazu wurden portionenweise 40 g (68 mmol) Bipyridiniumchlorochromat/Al₂O₃ (Akt. III basisch) 1:1 (Gewichtsverhältnis) gegeben. Bei RT. wurde 18 Std. gerührt. Dann wurde die dunkle Mischung mit 50 ml Petroläther verdünnt, durch *Celite* filtriert, das fast farblose Filtrat 3mal mit je 40 ml 2N HCl, 2mal mit je 40 ml 10proz. Na₂CO₃ und 1mal mit 40 ml ges. NaCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. RV. eingedampft. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit CH₂Cl₂/EtOH 100:5 ergab 1,28 g (32%) 7. IR (CHCl₃): u.a. 3680w, 3620m, 3480w, 3010s, 2980s, 2930w, 1730s, 1710s, 1520m, 1420m, 1380m, 1365m, 1220s (br.), 1045s, 930m, 880w, 850w, 720m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,35 (s, 6H, CH₃(8), CH₃-C(7)); 1,7 (s, 3H, CH₃-C(3)); 2,0 (s, 3H, CH₃COO); 2,05-2,85 (m, 4H, CH₂(4), CH₂(5)); 3,7 (s, 1H, OH-C(7)); 4,6 (d, J = 8, 2H, CH₂(1)); 5,4 (t, J = 8, 1H, H-C(2)). MS: u.a. 228 (0,3, M⁺), 169 (2), 151 (5), 150 (5), 142 (6), 135 (5), 126 (6), 111 (10), 109 (70), 95 (11), 84 (20), 82 (73), 81 (25), 68 (80), 67 (68), 59 (100), 43 (58), 41 (15).

Essigsäure-f-(E,R)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octenyl]ester ((+)-6). In 120 ml Leitungswasser wurden bei 35-40° 63 g Saccharose (*Aarberg*) gelöst. Dazu wurden 43 g frische Hefe (Fa. *Kliffel & Co. AG*, Rheinfelden) gegeben und unter langsamem Rühren fermentiert. Nach ca. 1 Std. (Blasenzähler zeigte ca. 1 Blase/Sek. an) wurden 5,9 g (25,8 mmol) 7 zupipettiert. Nach 26 Std. Rühren bei RT. zeigte das DC noch Edukt. Deshalb wurden nochmals 5 g Hefe und 7 g Saccharose zugegeben. Nach total 65 Std. wurde die nun rosafarbene Mischung zentrifugiert, der Rückstand 2mal mit H₂O gewaschen, die vereinigte H₂O-Phase 1mal mit Petroläther gewaschen, die H₂O-Phase i. RV. auf ca. $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingedampft und schliesslich mehrmals mit AcOEt ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, i. RV. eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel mit CH₂Cl₂/EtOH 100:5 gereinigt: 3,7 g (62%) klares, flüssiges (+)-6 ((*R*)-Konfiguration), $[\alpha]_D^{22} = +27,4^\circ$ ($c = 1,17$, CH₂Cl₂). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen von (\pm)-6 überein.

(E,S)-6,7-Epoxy-3,7-dimethyl-2-octenol ((-)-4). In 5 ml Pyridin wurden 580 mg (2,52 mmol) (+)-6 gelöst und auf -18° gekühlt. Dazu wurden 0,3 ml (3,8 mmol) MsCl getropft. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Std. Rühren wurden bei 0° 8 ml ca. 1M NaOH/MeOH zugegeben. Nach weiteren 1 $\frac{1}{2}$ Std. wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, 1mal mit 2N HCl, 4mal mit 10proz. CuSO₄, 1mal mit ges. NaHCO₃ und 1mal mit ges. NaCl ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, i. RV. auf ca. 4 ml eingedampft und sofort säulenchromatographisch (Kieselgel; CH₂Cl₂/EtOH 100:5) gereinigt: 290 mg (68%) (-)-4 ((*S*)-Konfiguration), $[\alpha]_D^{22} = -9,1^\circ$ ($c = 0,7$, MeOH). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen von 4 in [1] überein.

Camphansäure-f-(E)-8-acetoxy-2-hydroxy-2,6-dimethyl-6-octen-3-yl]ester 8. In 10 ml CH₂Cl₂ wurden 242 mg (1,05 mmol) (\pm)-6 und 250 mg (1,15 mmol) (-)-Camphanoylchlorid gelöst und auf 0° gekühlt. Dazu wurden 2 ml Pyridin getropft. Dann wurde die Lösung bei RT. 24 Std. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 20 ml CH₂Cl₂ verdünnt, je 1mal mit 2N HCl, 10proz. CuSO₄, ges. NaHCO₃ und ges. NaCl gewaschen und die org. Phase über MgSO₄ getrocknet und i. RV. eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel; CH₂Cl₂/EtOH 100:5) wurden 319 mg (74%) reines 8 erhalten, $[\alpha]_D^{22} = -2,78^\circ$ ($c = 1,58$, CH₂Cl₂). IR (CHCl₃): u.a. 3580w, 3020w, 2970m, 2930w, 1785s, 1730s, 1450w, 1375m, 1365m, 1270m, 1200s, 1170m, 1100m, 1060m, 1015m, 910m, 710m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,0-1,25 (m, 15H, CH₃(8), CH₃-C(7), 3CH₃ des Camphansäurerestes); 1,7 (s, 3H, CH₃-C(3)); 2,05 (s, 3H, CH₃COO-C(1)); 1,6-2,2 (m, ca. 8H, CH₂(4), CH₂(5), 2CH₂ des Camphansäurerestes); 3,7 (m, 1H, OH-C(7)); 4,55 (d, J = 8, 2H, CH₂(1)); 4,8 (m, 1H, H-C(6)); 5,4 (t, J = 8, 1H, H-C(2)). MS: u.a. 410 (1, M⁺), 350 (2), 292 (1), 252 (3), 225 (4), 200 (11), 182 (15), 181 (18), 165 (20), 154 (35), 153 (77), 137 (52), 136 (51), 126 (48), 109 (100), 94 (70), 84 (45), 83 (55), 81 (56), 71 (46), 68 (45), 59 (38), 55 (47), 43 (37), 41 (40), 28 (15).

Wie oben beschrieben, wurden 21,5 mg (0,093 mmol) (+)-6 ($[\alpha]_D^{22} = +27,4^\circ$) mit 30 mg (0,14 mmol) (-)-Camphanoylchlorid in 5 ml CH₂Cl₂ und 0,5 ml Pyridin gerührt, aufgearbeitet und gereinigt: 22 mg (58%) 8, $[\alpha]_D^{22} = +7,34^\circ$ ($c = 0,44$, CH₂Cl₂). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den oben aufgeführten überein.

Die HPLC-Trennung (anal. Säule: *Spherisorb RP-18/5* μm , Fa. *Mercatura AG*; Eluents: $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 65:35; Fluss: 1,6 ml/Min.; Detektion: 206 nm; Probenmenge: 20 μl) ergab bei **8** aus (\pm)-**6** ein erwartetes Flächenverhältnis von nahezu 1:1, bei **8** aus (+)-**6** ein solches von 90,5:9,5. Dies ergibt für (+)-**6** einen Enantiomerenüberschuss von 81%.

[(*E,S*)-*6,7-Epoxy-3,7-dimethyl-2-octenyl*]triphenylphosphoniumbromid (**9**). Wie in [1] beschrieben, wurden 300 mg (1,78 mmol) (–)-**4** zum optisch aktiven Bromid und dann sofort zu **9** umgesetzt. Nach Umkristallisation wurden 265 mg (30%) weisse Kristalle erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$ ($c = 0,9$, CH_2Cl_2). Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen des entsprechenden racemischen *Wittig*salzes überein [1].

(*S*)-*1,2-Epoxy-1,2-dihydro- ψ,ψ -carotin* ((*S*)-**1**). In 10 ml CH_2Cl_2 wurden 30 mg (0,072 mmol) C_{30} -Aldehyd **10** zusammen mit 70 mg (0,141 mmol) **9** gelöst. Dazu wurden bei 0° 0,71 ml 0,39M (0,28 mmol) frisch zubereitetes NaOEt getropft. Dann wurde 16 Std. bei RT. gerührt, das Rohprodukt wie üblich [1] aufgearbeitet und mit *Blitz*-Chromatographie vorgereinigt: ca. 20 mg (ca. 40% bzgl. **10**, ca. 20% bzgl. **9**) (*S*)-**1**. Mittels HPLC wurde (*S*)-**1** in 3 (*E/Z*)-Isomere aufgetrennt. Das (*7'Z*)-Isomere war so instabil, dass kein CD-Spektrum aufgenommen werden konnte. (all-*E,S*)-**1**: UV/VIS (Hexan): 502, 470, 444, 296. CD: s. *Tab. 6*. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,27, 1,31 (je s, ca. 6H, $\text{CH}_3(16)$, $\text{CH}_3(17)$); 1,61, 1,69 (s bzw. br.s, ca. 8H, $\text{CH}_3(16')$, $\text{CH}_3(17')$, $\text{CH}_2(3)$); 1,82 (s, 3H $\text{CH}_3(18')$); 1,84 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,97 (s, 12H, $\text{CH}_3(19)$, $\text{CH}_3(19')$, $\text{CH}_3(20)$, $\text{CH}_3(20')$); 2,11 (br. s, 4H, $\text{CH}_2(3')$, $\text{CH}_2(4')$); 2,20–2,28 (m, 2H, $\text{CH}_2(4)$); 2,72 (t, $J = 6,5$, 1H, H–C(2)); 5,11 (m, 1H, H–C(2')); olef., s. *Tab. 1*. Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen der entsprechenden racemischen Isomeren von **1** überein [1].

(*7Z,S*)-**1**: UV/VIS (Hexan): 497, 468, 444, 296. CD: s. *Tab. 6*. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,27, 1,31 (je s, ca. 6H $\text{CH}_3(16)$, $\text{CH}_3(17)$); 1,61, 1,69 (je br. s, ca. 8H, $\text{CH}_3(16')$, $\text{CH}_3(17')$, $\text{CH}_2(3)$); 1,80 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,82 (s, 3H, $\text{CH}_3(18')$); 1,97 (s, ca. 9H, $\text{CH}_3(19)$, $\text{CH}_3(19')$, $\text{CH}_3(20)$, $\text{CH}_3(20')$); 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3(19)$); 2,11 (m, 4H, $\text{CH}_2(3')$, $\text{CH}_2(4')$); 2,20–2,28 (m, 2H, $\text{CH}_2(4)$); 2,73 (t, $J = 6,5$, 1H, H–C(2)); 5,11 (m, 1H, H–C(2')); olef., s. *Tab. 2*.

(*7'Z,S*)-**1**: UV/VIS (Hexan): 497, 468, 444, 296. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,27, 1,31 (je s, 6H, $\text{CH}_3(16)$, $\text{CH}_3(17)$); 1,61, 1,69 (je br. s, ca. 8H, $\text{CH}_3(16')$, $\text{CH}_3(17')$, $\text{CH}_2(3)$); 1,79 (s, 3H, $\text{CH}_3(18')$); 1,84 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,97 (s, 9H, $\text{CH}_3(19)$, $\text{CH}_3(20)$, $\text{CH}_3(20')$); 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3(19')$); 2,12 (m, 4H, $\text{CH}_2(3')$, $\text{CH}_2(4')$); 2,20–2,29 (m, ca. 2H, $\text{CH}_2(4)$); 2,72 (t, $J = 6,5$, 1H, H–C(2)); 5,11 (m, 1H, H–C(2')); 5,87 (d, $J = 12$, 1H, H–C(8')); 5,99 (d, $J = 12$, 1H, H–C(6)); 6,16 (dd, $J = 11, 12$, 1H, H–C(7')); 6,19 (d, $J = 11$, 1H, H–C(10)); 6,23 (d, $J = 11$, 1H, H–C(10')); 6,24 (m, 2H, H–C(14), H–C(14')); 6,25 (d, $J = 15$, 1H, H–C(8)); 6,36 (2d, $J = 15$, 2H, H–C(12), H–C(12')); 6,44 (d, $J = 12$, 1H, H–C(6')); 6,47 (dd, $J = 12, 15$, 1H, H–C(7)); 6,60 (dd, $J = 11, 15$, 1H, H–C(11')); 6,62 (m, 2H, H–C(15), H–C(15')); 6,63 (dd, $J = 11, 15$, 1H, H–C(11)).

(*S*)-*1',2'-Epoxy-1',2'-dihydro- β,ψ -carotin* ((*S*)-**2**). Wie in [2] beschrieben, wurden 18 mg (0,043 mmol) C_{30} -Apocarotinal **11** mit 45 mg (0,091 mmol) **9** und 0,32 ml 0,57M (0,18 mmol) frisch zubereitetem NaOEt in CH_2Cl_2 16–20 Std. gerührt, aufgearbeitet, mittels *Blitz*-Chromatographie gereinigt und durch HPLC in (*7'Z,S*)- und (all-*E,S*)-**2** aufgetrennt. (all-*E,S*)-**2**: UV/VIS (Hexan): 490, 459, 444, 282. CD: s. *Tab. 7*. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,03 (s, 6H, $\text{CH}_3(16)$, $\text{CH}_3(17)$); 1,27, 1,31 (je s, ca. 6H, $\text{CH}_3(16')$, $\text{CH}_3(17')$); 1,45–1,48 (m, 2H, $\text{CH}_2(2)$); 1,60–1,70 (m, 4H, $\text{CH}_2(3)$, $\text{CH}_2(3')$); 1,72 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,84 (s, 3H, $\text{CH}_3(18')$); 1,97 (s, ca. 12H, $\text{CH}_3(19)$, $\text{CH}_3(19')$, $\text{CH}_3(20)$, $\text{CH}_3(20')$); 2,02 (t, $J = 6$, ca. 2H, $\text{CH}_2(4)$); 2,20–2,30 (m, 2H, $\text{CH}_2(4')$); 2,72 (t, $J = 6,5$, 1H, H–C(2)); olef., s. *Tabl. 4*. Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen der entsprechenden racemischen Isomeren von **2** überein [2].

(*7'Z,S*)-**2**: UV/VIS (Hexan): 486, 459, 444, 282. CD: s. *Tab. 7*. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,03 (s, 6H, $\text{CH}_3(16)$, $\text{CH}_3(17)$); 1,27, 1,31 (je s, ca. 6H, $\text{CH}_3(16')$, $\text{CH}_3(17')$); 1,45–1,48 (m, 2H, $\text{CH}_2(2)$); 1,60–1,70 (m, 4H, $\text{CH}_2(3)$, $\text{CH}_2(3')$); 1,72 (s, 3H, $\text{CH}_3(18)$); 1,80 (s, 3H, $\text{CH}_3(18')$); 1,97 (s, ca. 9H, $\text{CH}_3(19)$, $\text{CH}_3(20)$, $\text{CH}_3(20')$); 2,02 (t, $J = 6$, 2H, $\text{CH}_2(4)$); 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3(19')$); 2,20–2,28 (m, 2H, $\text{CH}_2(4')$); 2,73 (t, $J = 6,5$, 1H, H–C(2)); olef., s. *Tab. 5*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Pfander, M. Kamber & Y. Battegay-Nussbaumer*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1367 (1980).
[2] *H. Pfander & M. Kamber*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1792 (1980).
[3] *A. Ben-Aziz, G. Britton & T.W. Goodwin*, *Phytochemistry* **12**, 2759 (1973).
[4] *G. Britton & T.W. Goodwin*, *Phytochemistry* **14**, 2530 (1975).
[5] *D. Berset & H. Pfander*, *Helv. Chim. Acta* **67**, 964 (1984).
[6] *M.A. Abdallah & J.N. Shak*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 888.
[7] *S. Terashima, M. Hayashi, C.C. Tseng & K. Koga*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1763.
[8] *S. Yamada, N. Oh-hashii & K. Achiwa*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2557.
[9] *W. Eschenmoser, P. Uebelhardt & C.H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **66**, 82 (1983).
[10] *E. Rossiter, T. Katsuki & K.B. Sharpless*, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 464 (1981); *U.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda & K.B. Sharpless*, *ibid.* **103**, 637 (1981); *T. Katsuki & K.B. Sharpless*, *ibid.* **102**, 5974 (1980).
[11] *R. Dumont & H. Pfander*, *Helv. Chim. Acta* **66**, 814 (1983); *R. Dumont & H. Pfander*, in Vorbereitung.
[12] *F.S. Guziec & F.A. Luzzio*, *Synthesis* **1980**, 691.
[13] u.a. *D. Ridley & M. Stralow*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 315; *B. Deol, D. Ridley & G. Simpson*, *Austr. J. Chem.* **29**, 2459 (1976); *R. Crumby, D. Ridley & G. Simpson*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 315; *C. Fuganti, D. Ghiringhelli & P. Grasselli*, *ibid.* **1975**, 846; *R.F. Newton, J. Paton, D.P. Reynolds, S. Young & S. Roberts*, *ibid.* **1979**, 908; *E. Hungerbühler, D. Seebach & D. Wasmuth*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1467 (1981); *C. Fuganti & P. Grasselli*, *Chem. Ind. (London)* **17**, 983 (1977); *G. Frater*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2829 (1979); *R. Schwabe*, *Lizentiat* Bern, 1983.
[14] *M. Kamber*, *Dissertation* Bern, 1983.
[15] *M. Kamber & H. Pfander*, *J. Chromatogr.*, in press.
[16] *U. Schwieter, G. Englert, N. Rigassi & W. Vetter*, *Pure Appl. Chem.* **20**, 365 (1970).
[17] *G. Englert*, in 'Carotenoid Chemistry & Biochemistry', Eds. G. Britton und T.W. Goodwin, Pergamon Press, Oxford, 1981.
[18] *K. Noack & A.J. Thomson*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1902 (1979).
[19] *V. Sturzenegger, R. Buchecker & G. Wagnière*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1074 (1980).
[20] *K. Noack*, in 'Carotenoid Chemistry & Biochemistry', Eds. G. Britton und T.W. Goodwin, Pergamon Press, Oxford, 1981.
[21] *R. Buchecker, U. Marti & C.H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 896 (1982).
[22] *H.P. Märki & C.H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1257 (1981).
[23] *W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C.H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **66**, 82 (1983).
[24] *H. Rønneberg, P. Foss, T. Ramdahl, G. Borch, O.M. Skulberg & S. Liaaen-Jensen*, *Phytochemistry* **19**, 2167 (1980).
[25] *H. Rønneberg, G. Borch, R. Buchecker, N. Arpin & S. Liaaen-Jensen*, *Phytochemistry* **21**, 2087 (1982).
[26] *J.E. Johansen & S. Liaaen-Jensen*, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **33**, 551 (1979).
[27] *K. Noack & A.J. Thomson*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2383 (1981).
[28] *D. Berset*, unveröffentlichte Resultate.
[29] *R. Müller & R. Keese*, 'Grundoperationen der präparativen organischen Chemie', Juris Verlag, Zürich, 1981.
[30] *V. Meyer*, 'Praxis der Hochleistungsflüssigchromatographie', Diesterweg-Salle, Frankfurt, 1979.
[31] 'Organikum', 9. Auflage, VEB, Berlin, 1976.