

## 52. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

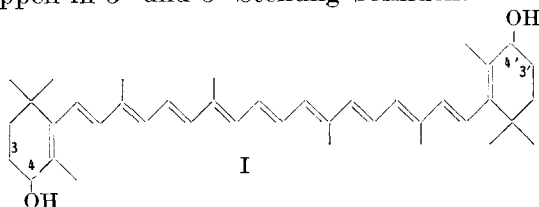
4. Mitteilung<sup>1)</sup>.

## Synthese von Isozeaxanthin

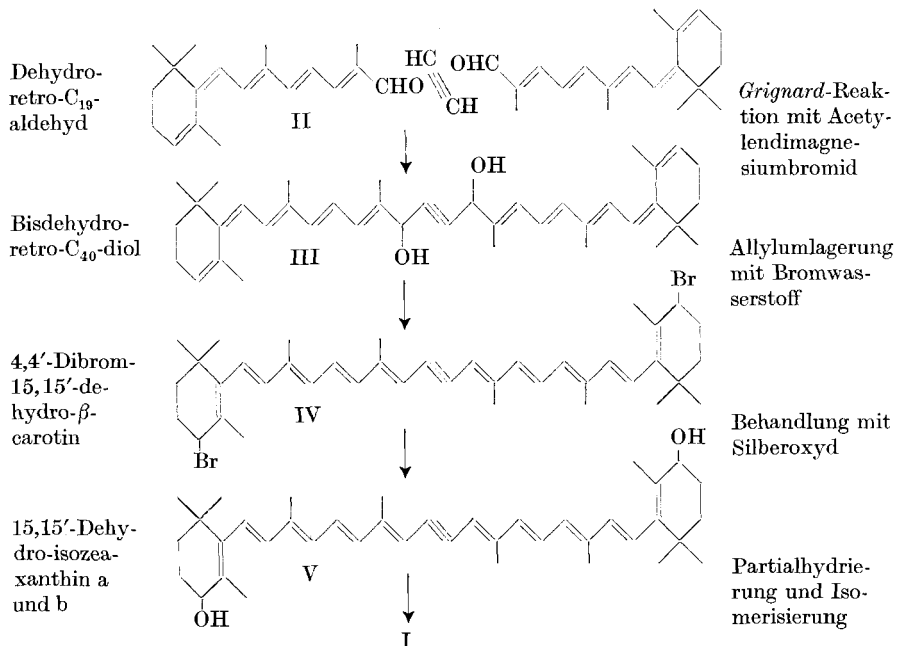
von O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg und P. Zeller.

(26. I. 56.)

Isozeaxanthin oder 4,4'-Dihydroxy- $\beta$ -carotin (I) ist isomer mit dem in der Natur weitverbreiteten Zeaxanthin, bei dem sich die Hydroxylgruppen in 3- und 3'-Stellung befinden.



Die Synthese erfolgt nach dem Aufbauprinzip  $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ . Dabei wird Acetylen beidseitig mit einem  $C_{19}$ -Aldehyd verknüpft und das Kondensationsprodukt durch Allylumlagerung, Partialhydrierung und Isomerisierung zum Isozeaxanthin (I) umgeformt.



<sup>1)</sup> 3. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **39**, 274 (1956).

Acetylendimagnesiumbromid wird beidseitig mit Dehydro-retro- $C_{19}$ -aldehyd II<sup>2)</sup> zum Bisdehydro-retro- $C_{40}$ -diol III kondensiert. Dieses Diol stellt ein Isomerengemisch dar und wird ohne weitere Reinigung in ätherischer Lösung bei 0° mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure behandelt, wobei 4,4'-Dibrom-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (IV) als rot-braunes, körniges Pulver ausfällt. Das Absorptionsspektrum weist eine breite Bande bei 430  $m\mu$  auf (Fig. 2).

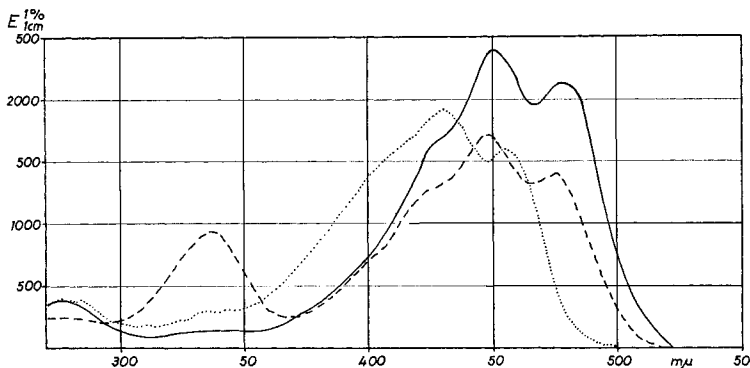


Fig. 1.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

..... 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin (V).

----- 15,15'-cis-Isozeaxanthin.

———— Isozeaxanthin (I).

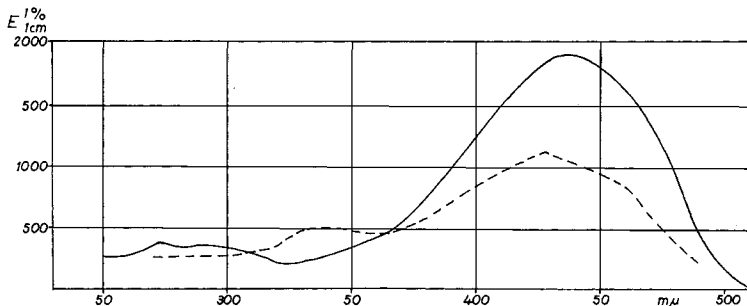


Fig. 2.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

----- 4,4'-Dibrom-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (IV).

———— 4,4'-Diketo-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (VI).

Die Überführung in 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va und Vb gelingt in guter Ausbeute durch Behandlung mit Silberoxyd in Benzol. Das erhaltene, unscharf schmelzende Rohprodukt kann durch Umkristallisation oder durch Chromatographie an  $Al_2O_3$  in die 2 Komponenten 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va (Smp. 160–163°) und 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Vb (Smp. 188–190°) getrennt werden. Die Iso-

<sup>2)</sup> 2. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **39**, 259 (1956).

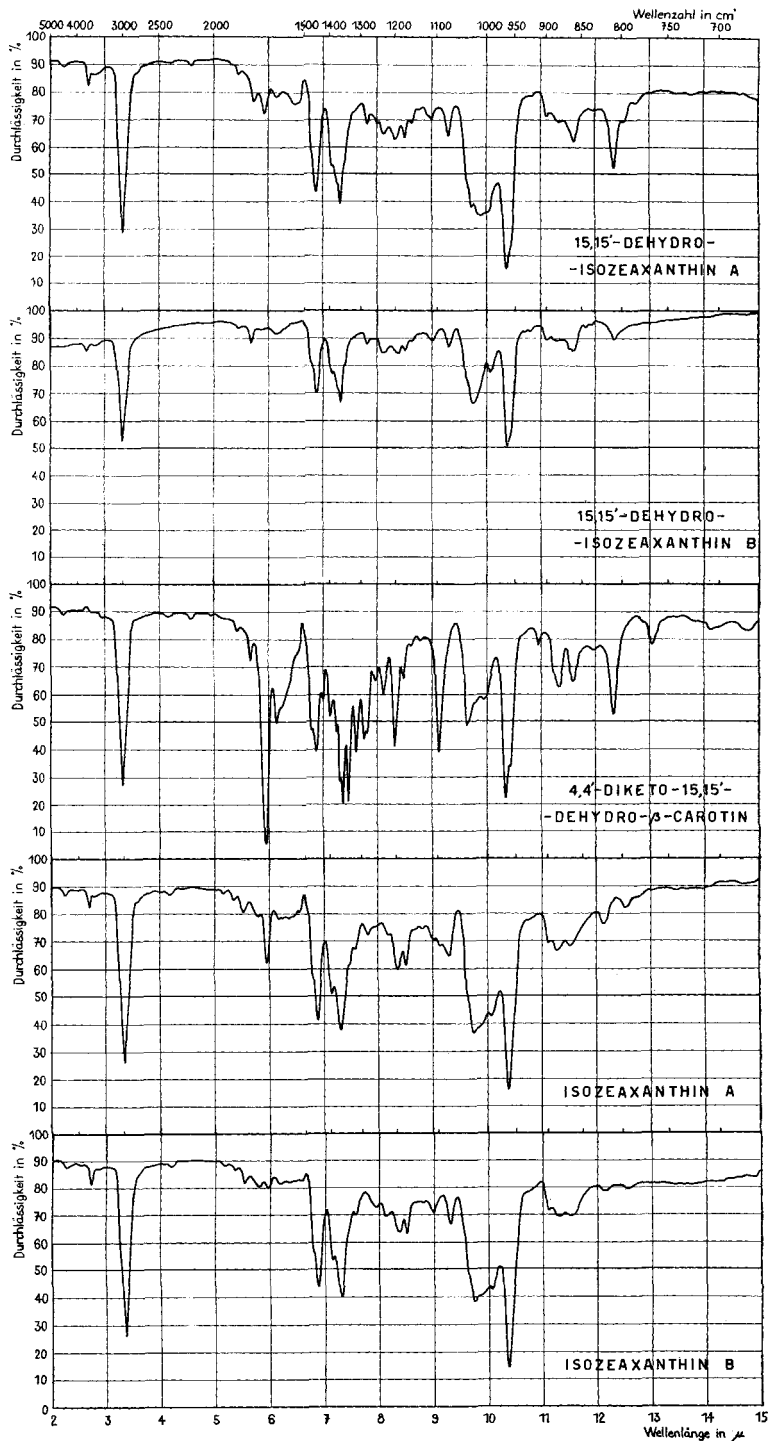
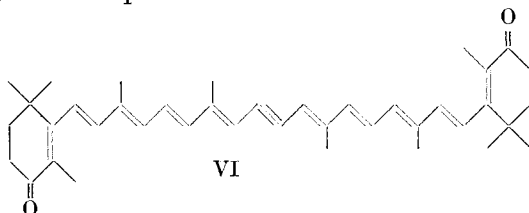


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektren, mit einer 1-mm-Zelle in Tetrachlorkohlenstoff von  $2\ \mu$  bis  $12\ \mu$  (1-proz. Lösungen) und in Schwefelkohlenstoff von  $12\ \mu$  bis  $15\ \mu$  (ca. 1-proz. Lösungen) aufgenommen.

meren Va und Vb besitzen dasselbe Absorptionsspektrum im sichtbaren Gebiet (Fig. 1) und unterscheiden sich deutlich im Infrarotspektrum (Fig. 3). Wir können auf Grund der vorliegenden Daten nicht entscheiden, welches der beiden Isomeren der Meso- bzw. racemischen Form entspricht. Erwartungsgemäss erhält man sowohl aus 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va als auch aus Vb durch Oxydation mit Mangandioxyd<sup>3)</sup> in Methylenchlorid 4,4'-Diketo-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (VI) vom Smp. 185–186°.



Das Absorptionsspektrum (Fig. 2) dieser Verbindung zeigt ein breites Maximum bei 438  $m\mu$ ; im Infrarotspektrum (Fig. 3) ist die Ketobande bei 5,95  $\mu$  gut ausgeprägt. Durch Reduktion des Diketons VI mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man wiederum ein Gemisch von 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va und Vb.

Die Partialhydrierung der zentralen Dreifachbindung von Va und Vb gelingt in beiden Fällen mit *Lindlar*-Katalysator<sup>4)</sup> in Essigester-Petroläther. Die dabei entstehenden 15,15'-cis-Formen weisen bei 337  $m\mu$  einen charakteristischen „cis-peak“ auf. Beim Erwärmen in Petroläther erhält man aus den cis-Verbindungen die all-trans-Formen von I: Isozeaxanthin Ia (Smp. 149–151°) und Isozeaxanthin Ib (Smp. 145–146°). Die Absorptionsspektren (Fig. 1) beider Isomeren sind im sichtbaren Gebiet identisch und zeigen erwartungsgemäss den gleichen Verlauf wie das Spektrum von  $\beta$ -Carotin, wobei aber eine Verschiebung von 1–2  $m\mu$  nach kürzerer Wellenlänge zu beobachten ist. Die Infrarotspektren der beiden Verbindungen Ia und Ib sind sehr ähnlich (Fig. 3). Isozeaxanthin wurde bisher in der Natur nicht aufgefunden. Es erzeugt wie  $\beta$ -Carotin und Zeaxanthin in Lösung einen orangeroten Farbton.

### Experimenteller Teil<sup>5)</sup>.

Bisdehydro-retro- $C_{40}$ -diol III aus Dehydro-retro- $C_{19}$ -aldehyd II. Zu einer Suspension von Acetylenmagnesiumbromid in Äther, hergestellt durch 12stündiges Einleiten von gereinigtem Acetylen in eine Lösung von Äthylmagnesiumbromid (gewonnen aus 25 g Magnesium, 128 g Äthylbromid und 500  $cm^3$  absolutem Äther), tropft man unter

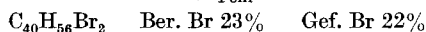
<sup>3)</sup> J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker, J. chem. Soc. 1952, 1094.

<sup>4)</sup> H. Lindlar, Helv. 35, 446 (1952).

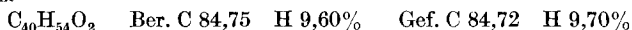
<sup>5)</sup> Alle Absorptionsspektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer DU aufgenommen, Lösungsmittel Petroläther. Bei schwerer löslichen Verbindungen wurde in wenig Methylenchlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt. Alle Smp. sind unkorrigiert.

gutem Rühren eine Lösung von 165 g 8-[2', 6', 6'-Trimethyl-cyclohexen-(2')-yliden]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (Dehydro-retro-C<sub>19</sub>-aldehyd II) in 1000 cm<sup>3</sup> absolutem Äther. Gleichzeitig wird Stickstoff durch den Kolben geleitet und anschliessend noch 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Hydrolyse mit Ammoniumacetatlösung trennt man die Ätherschicht ab, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Es hinterbleiben ca. 175 g 1,18-Di-[2', 6', 6'-trimethyl-cyclohexen-(2')-yliden]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-in-(9) (C<sub>40</sub>-Diol III) als amorphes Produkt mit Hauptabsorptionsmaximum bei 349,5 m $\mu$ , akt. H 2,0. Das C<sub>40</sub>-Diol III besteht aus einem Gemisch stereoisomerer Formen und wird ohne Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

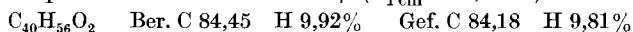
4,4'-Dibrom-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (IV) aus C<sub>40</sub>-Diol III. 40 g 1,18-Di-[2', 6', 6'-trimethyl-cyclohexen-(2')-yliden]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-in-(9) (C<sub>40</sub>-Diol III) werden in 400 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei 0° auf einmal mit 20 cm<sup>3</sup> Bromwasserstoffsäure (60-proz.) versetzt. Anschliessend rührt man 10 Min. bei 0° und filtriert das rotbraune, körnige Produkt ab. Man wäscht erst mit kaltem Äther und dann mit Wasser und trocknet das Produkt im Hochvakuum bei 40° über Kaliumhydroxyd. Man erhält 17–20 g 4,4'-Dibrom-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (IV), das unscharf bei 120° schmilzt und im Absorptionsspektrum ein Maximum bei 430 m $\mu$  (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> 1105) aufweist.



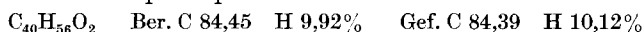
15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va und Vb aus 4,4'-Dibrom-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (IV). 12 g rohes 4,4'-Dibrom-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (IV) werden in 500 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und zu einer Mischung von 500 cm<sup>3</sup> Benzol, 300 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 g pulverisiertem Silberoxyd gegeben. Man rührt 12 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur und filtriert die Silbersalze ab. Dann trennt man das Wasser ab, dampft die Benzolschicht im Vakuum ein und erhält 10 g amorphe Substanz. Das Rohprodukt wird an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd („Woelm“, alkalifrei, Akt.-Stufe I+4% Wasser) chromatographiert. Die Petroläther-Methylenchlorid-[1:1]-Eluate ergeben nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Siedebereich 80–100°) ca. 3 g 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va, Smp. 160–163°. Mit Petroläther-Methylenchlorid-[1:2] eluiert man darauf etwa die gleiche Menge 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Vb, das nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 188–190° schmilzt. Die Trennung gelingt auch durch mehrmaliges Umkristallisieren zuerst aus Essigester, dann aus Petroläther, wobei Vb in Essigester schwerer löslich ist. Beide Isomere kristallisieren in orangeroten Nadeln und zeigen im Absorptionsspektrum Maxima bei 430 und 458 m $\mu$  (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> 1920 und 1590). Analysenpräparat Vb:



Isozeaxanthin Ia und b aus 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va bzw. b. 1,7 g 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va werden in einer Mischung von 25 cm<sup>3</sup> Essigester und 20 cm<sup>3</sup> Petroläther (Siedebereich 80–100°) suspendiert. Man hydriert nach Zugabe von 1,7 g Lindlar-Katalysator und 0,2 cm<sup>3</sup> Chinolin unter Normalbedingungen, wobei das Ausgangsprodukt allmählich in Lösung geht. Die Hydrierung kommt erst nach Aufnahme von mehr als 1 Mol. Wasserstoff zum Stillstand. Durch Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther erhält man 15,15'-cis-Isozeaxanthin a mit Absorptionsmaxima bei 337, 448–449 und 475 m $\mu$  (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> 930, 1705 und 1400). Für die Isomerisierung wird das rohe Hydrierungsprodukt mit 25 cm<sup>3</sup> Petroläther (Siedebereich 80–100°) versetzt und 12 Std. unter Kohlendioxyd auf 90–100° erwärmt. Beim Abkühlen scheidet sich Isozeaxanthin Ia in feinen, roten Nadeln aus, die aus Essigester-Petroläther umkristallisiert werden; Smp. 149–151°, Absorptionsmaxima 451 und 478 m $\mu$  (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> 2400, 2140).



Die Partialhydrierung und Isomerisierung des 15,15'-Dehydro-isozeaxanthins Vb liefert in gleicher Weise 15,15'-cis-Isozeaxanthin b und Isozeaxanthin Ib, Smp. 145–146°, mit entsprechenden Absorptionsspektren.



4,4'-Diketo-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (VI) aus 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va und b. 1,9 g 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Vb werden in 100 cm<sup>3</sup> Methylchlorid gelöst und mit 30 g Mangandioxyd in einer Kohlendioxydatmosphäre 24 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 1,5 g 4,4'-Diketo-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (VI) in Form roter Blättchen. Smp. 185–186°, Hauptabsorptionsmaximum 438 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  1880).

C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 85,36 H 8,96% Gef. C 85,51 H 9,17%

Dasselbe Produkt VI erhält man ausgehend vom isomeren 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va.

15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va und b aus 4,4'-Diketo-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (VI). 560 mg 4,4'-Diketo-15,15'-dehydro- $\beta$ -carotin (VI) in 30 cm<sup>3</sup> Benzol werden unter Rühren und in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 45 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm<sup>3</sup> Äther versetzt. Es entsteht sofort ein orange-gelber Niederschlag. Man erwärmt 4 Std. auf 40–50° und erhält nach der üblichen Aufarbeitung ein Gemisch von Va und b, das wie oben beschrieben in 15,15'-Dehydro-isozeaxanthin Va und b getrennt werden kann.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. Chopard-dit-Jean in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Kofler) mit einem Perkin-Elmer-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, aufgenommen.

#### SUMMARY.

Isozeaxanthin (4,4'-dihydroxy- $\beta$ -carotene) has been synthesized following the scheme C<sub>19</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>19</sub> = C<sub>40</sub>, starting with dehydroretro-C<sub>19</sub>-aldehyde. Two isomers of the intermediate 15,15'-dehydroisozeaxanthin were isolated and therefrom two isozeaxanthins obtained which are believed to be the racemate and the meso form.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien  
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

### 53. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

5. Mitteilung<sup>1)</sup>²).

#### Anwendungen der Reaktion von Whiting

von O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg und P. Zeller.

(26. I. 56.)

Die Überführung von 1,4-Acetylenglykolen in Dienverbindungen geschah bisher in zwei Stufen durch Partialhydrierung der Dreifachbindung und anschließende Behandlung mit Phosphorjodür, Vanadin(II)-chlorid oder Chromochlorid nach R. Kuhn<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Teil eines Übersichtsreferates, das im Juli 1955 am XIV. Int. Kongress für reine und angewandte Chemie in Zürich gehalten wurde.

<sup>2)</sup> 4. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **39**, 449 (1956).

<sup>3)</sup> R. Kuhn & K. Wallenfels, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1889 (1938).