

68. Über die Carotinoide Flavoxanthin und Chrysanthemaxanthin: ¹H-NMR., ¹³C-NMR.- und Massen-Spektren und absolute Konfiguration

(Kritische Überprüfung veröffentlichter chemischer und physikalischer Daten)¹⁾

von Herbert Cadosch, Ulrich Vögeli, Peter Rüedi und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
 Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(3. VI. 77)

On the Carotenoids Flavoxanthin and Chrysanthemaxanthin: ¹H-NMR., ¹³C-NMR. and Mass Spectra, Absolute Configuration, Survey of Published Data

Summary

Very pure flavoxanthin (**1**) and chrysanthemaxanthin (**2**) have been reisolated from flower heads of *Taraxacum officinale*. Both compounds were characterized by chromatographic, chemical and chiroptical data and extensive NMR. measurements. Examination of many published data on **1** and **2** led to the conclusion that flavoxanthin has often been mistaken for chrysanthemaxanthin and *vice versa*.

Chemical degradation of **1** and **2** to (-)-loliolide (**5**) coupled with NMR. evidence (ASIS, spin-decoupling, NOE) allowed the assignment of the absolute configurations of **1** and **2**. Thus (+)-flavoxanthin is (3*S*, 5*R*, 8*R*, 3'*R*, 6'*R*)-5, 8-epoxy-5, 8-dihydro- β , ϵ -carotene-3, 3'-diol and (+)-chrysanthemaxanthin its C(8)-epimer.

Flavoxanthin (**1**) und Chrysanthemaxanthin (**2**) sind Derivate des Xanthophylls (= Lutein = (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)- β , ϵ -Carotin-3, 3'-diol; **3**) und kommen in autotrophen Organismen verbreitet vor²⁾. Konstitution und Erkennung als Epimerenpaar sind von Karrer *et al.* in einer klassischen Arbeit veröffentlicht worden [3]. Die Chiralität an C(3), C(3') und C(6') haben wir vor kurzem durch Verknüpfung mit Xanthophyll-5, 6-epoxid (**4**)³⁾ hergeleitet [5]; diejenige an C(8) ist noch nicht bewiesen und bildet Gegenstand dieser Mitteilung⁴⁾.

1, **2** und **4** wurden völlig rein und in grösseren Mengen durch Extraktion von 140 kg Blüten von *Taraxacum officinale* L. hergestellt (vgl. exper. Teil)⁵⁾. Im folgen-

¹⁾ Aus der geplanten Dissertation von H. C.

²⁾ Übersicht über Vorkommen s. [1] [2].

³⁾ (3*S*, 5*R*, 6*S*, 3'*R*, 6'*R*)-5, 6-Epoxy-5, 6-dihydro- β , ϵ -carotin-3, 3'-diol; Beweise für die absolute Konfiguration s. [4].

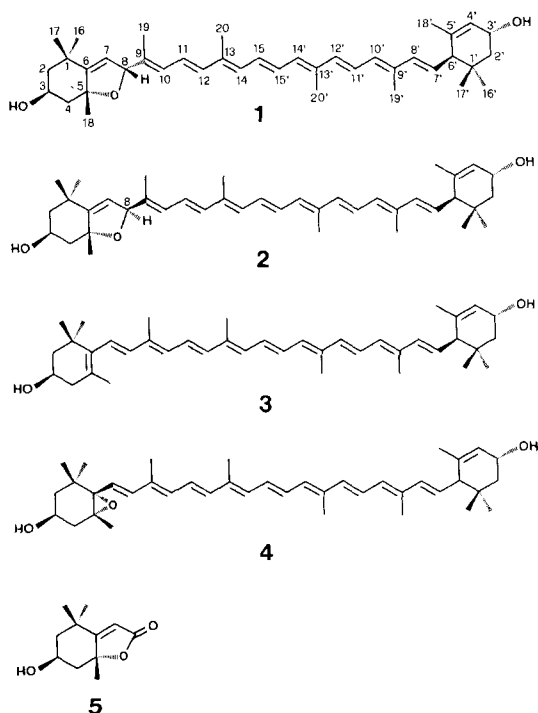
⁴⁾ Ein in einer vorläufigen Mitteilung von Goodfellow *et al.* [4] gemachter Vorschlag wird in Kap. 1 diskutiert und widerlegt.

⁵⁾ Nach Chromatographie der hypophysischen Carotinoide an ZnCO₃ wurde das Gemisch von **1**, **2** und **4** im Verhältnis 1,5:1,5:7 als wohlkristallisierte und völlig einheitlich erscheinende Substanz (= Taraxanthin) erhalten; vgl. [6]. Die präparative Trennung erfolgte an MgO.

den werden $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektren dieser Verbindungen besprochen und die absolute Konfiguration von **1** und **2** hergeleitet. Da **1** und **2** offensichtlich in mehreren Fällen miteinander verwechselt worden sind und abweichende physikalische Daten zugewiesen erhalten haben, geben wir eine kritische Übersicht über solche Daten. Über die Identität der von uns isolierten Verbindungen besteht kein Zweifel, da wir sie mit Originalpräparaten von *Kuhn*⁶⁾ und *Karrer*⁷⁾ verglichen haben.

1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. - Erwartungsgemäss sind sich die Spektren der beiden Epimeren **1** und **2** sehr ähnlich (s. *Tab. 1*). Zahlreiche Zuordnungen, besonders diejenigen der Signale der ϵ -Endgruppe, lassen sich aufgrund von Literaturvergleichen [9] treffen. Signifikante Unterschiede treten vor allem im Bereich der Signale des Dihydrofuranrings auf. Die starke Entschirmung von $\text{H}_3\text{C}(17)$ und $\text{H}_3\text{C}(18)$ durch die axiale $\text{HO-C}(3)$ ist aufgrund des bekannten Effektes [10] verständlich. Quantitative ASIS (aromatic solvent induced shifts)-Experimente [11]

Schema 1



6) Originalpräparat aus *Ranunculus acer* [7].

7) Originalpräparat aus Winterastern [8]. Unsere Untersuchung mittels Hochdruck-Flüssigchromatographie [1] [5] hat gezeigt, dass beide Originalpräparate noch geringe Anteile am jeweiligen C(8)-Epimeren und Xanthophyll-epoxid (4) enthalten.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **1** und **2**

Isomer 1	Lösungsmittel		
	CDCl_3	Pyridin- d_5	$\text{CS}_2/\text{Aceton-}d_6$ 4:1 ^{b)}
H-C(3)	4,24, br. m,	4,46 und 4,58,	4,04, br. m,
H-C(3')	$w_{1/2} = 14^{\text{a}}$	je br. m, $w_{1/2} = 14$	$w_{1/2} = 14$
H-C(4')	5,56, m, $w_{1/2} = 7$	5,91, m, $w_{1/2} = 7$	5,50, m, $w_{1/2} = 8$
H-C(7)	5,25, br. s, $w_{1/2} = 4$	5,34, br. s, $w_{1/2} = 3$	5,08, br. s, $w_{1/2} = 3$
H-C(7')	5,44, $d \times d$, $J = 16$ und 10^{c}	5,60, $d \times d$, $J = 16$ und 10	5,30, $d \times d$, $J = 16$ und 10^{c}
H-C(8)	5,18, br. s, $w_{1/2} = 4$	5,34, br. s, $w_{1/2} = 3$	5,00, br. s, $w_{1/2} = 4$
H ₃ C(16) äquatorial	1,16, s	1,21, s	1,06, s
H ₃ C(17) axial	1,32, s	1,55, s	1,22, s
H ₃ C(18)	1,60, s	1,93, s	1,46, s
H ₃ C(19)	1,70, s	1,89, s	1,58, s
H ₃ C(20)	1,94, s	2,00, s	1,84, s
H ₃ C(16')	0,83 und 0,98,	0,94 und 1,11,	0,74 und 0,87,
H ₃ C(17) axial	je s	je s	je s
H ₃ C(18')	1,60, s	1,71, s	1,50, s
H ₃ C(19')	1,89, s	2,00, s	1,79, s
H ₃ C(20')	1,94, s	2,00, s	1,84, s
Isomer 2	Lösungsmittel		
	CDCl_3	Pyridin- d_5	$\text{CS}_2/\text{Aceton-}d_6$ 4:1 ^{b)}
H-C(3)	4,23, br. m,	4,44 und 4,58,	4,02, br. m,
H-C(3')	$w_{1/2} = 16$	je br. m, $w_{1/2} = 14$	$w_{1/2} = 14$
H-C(4')	5,54, m, $w_{1/2} = 6$	5,92, m, $w_{1/2} = 6$	5,37, m, $w_{1/2} = 7$
H-C(7)	5,29, d, $J = 2$	5,42, d, $J = 2$	5,17, d, $J = 2$
H-C(7')	5,42, $d \times d$, $J = 16$ und 10^{c}	5,61, $d \times d$, $J = 16$ und 10	ca. 5,37, m ^{c)}
H-C(8)	5,07, br. s, $w_{1/2} = 4$	5,27, br. s, $w_{1/2} = 4$	4,86, br. s, $w_{1/2} = 4$
H ₃ C(16) äquatorial	1,18, s	1,22, s	1,08, s
H ₃ C(17) axial	1,33, s	1,56, s	1,22, s
H ₃ C(18)	1,67, s	1,96, s	1,49, s
H ₃ C(19)	1,79, s	1,96, s	1,66, s
H ₃ C(20)	1,94, s	2,01, s	1,84, s
H ₃ C(16')	0,83 und 0,98,	0,93 und 1,11,	0,74 und 0,87,
H ₃ C(17) axial	je s	je s	je s
H ₃ C(18')	1,61, s	1,69, s	1,49, s
H ₃ C(19')	1,89, s	2,01, s	1,79, s
H ₃ C(20')	1,94, s	2,01, s	1,84, s

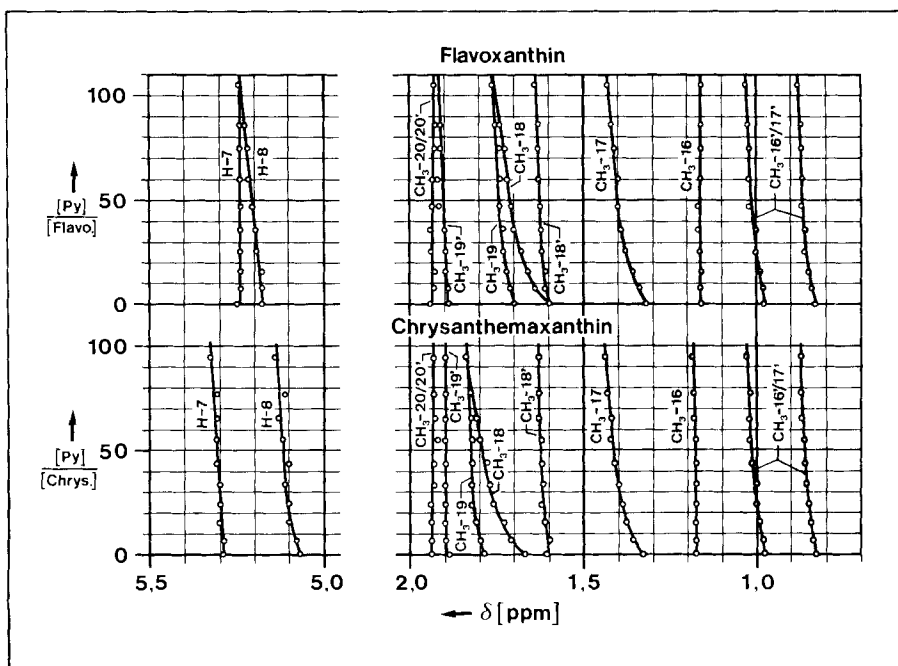
a) Kopplungskonstanten J und Halbwertsbreiten $w_{1/2}$ in Hz, δ_{H} (ppm, TMS = 0).

b) HMDS ($\delta = 0$) als interner Standard.

c) Teilweise verdeckt.

mit Pyridin- d_5 [12] (s. *Tab. 1* und *Fig. 1*) zeigen eindrücklich, welche Gruppen der HO-C(3)-Funktion benachbart sind. In der konformativ beweglichen ε -Endgruppe treten keine derartigen Effekte auf.

Die Zuordnung der Signale von H-C(7) und H-C(8) erfolgt durch Doppelresonanzexperimente (Spin-Spin-Entkopplungen und NOE; s. *Tab. 2*). Die $^3J(7,8)$ -Kopplung von 2 Hz in Chrysanthemaxanthin (2) kann durch Einstrahlen bei 5,29 (d) bzw. 5,07 (br. s) ($CDCl_3$) gelöscht werden. Flavoxanthin (1) zeigt diese Kopplung



Figur 1. ASIS-Experimente mit Flavoxanthin (1) und Chrysanthemaxanthin (2)

Tabelle 2. NOE-Experimente mit 1 und 2

Isomer	Lösungsmittel	Einstrahlung bei (δ in ppm)	Beobachtetes Signal (δ in ppm, J in Hz)	NOE in %
1	$CDCl_3$ /Pyridin- d_5 99:1	1,16 (s, $H_3C(16)$)	5,25, s; H-C(7)	12
		1,66 ^{a)} (s, $H_3C(18)$)	5,18, s; H-C(8)	6
	CS_2 /Aceton- d_6 4:1 ^{b)}	1,06 (s, $H_3C(16)$)	5,08, s; H-C(7)	15
	Pyridin- d_5	1,21 (s, $H_3C(16)$)	5,34, s (2 H); H-C(7)	14
2	$CDCl_3$	1,18 (s, $H_3C(16)$)	5,29, d, $J=2$; H-C(7)	11
	CS_2 /Aceton- d_6 4:1 ^{b)}	1,08 (s, $H_3C(16)$)	5,17, d, $J=2$; H-C(7)	12
	Pyridin- d_5	1,22 (s, $H_3C(16)$)	5,42, d, $J=2$; H-C(7)	15

^{a)} Zugabe von Pyridin- d_5 trennt $H_3C(18)$ von $H_3C(18')$ um 0,06 ppm ab und ermöglicht selektive Einstrahlung (vgl. *Tab. 1*).

^{b)} HDMS ($\delta=0$) als interer Standard.

nicht; die entsprechenden Protonen absorbieren bei 5,25 und 5,18 ppm (CDCl_3). Einstrahlen bei 1,16 ppm (Methylsingulett, CDCl_3) in **1** ergibt eine 12proz. Intensitätszunahme des Signals bei 5,25 ppm⁸); analoges Einstrahlen bei 1,18 ppm in **2** bewirkt einen positiven NOE von 11% für das Dublett bei 5,29 ppm (vgl. Tab. 2). Somit ist bewiesen, dass H-C(7) in beiden Isomeren bei tieferem Feld absorbiert. Unabhängig von den ASIS-Experimenten ist damit die Lage des äquatorialen $\text{H}_3\text{C}(16)$ festgelegt.

Andererseits ergibt Einstrahlen beim Signal von $\text{H}_3\text{C}(18)$ des Flavoxanthins (**1**) eine Intensitätserhöhung des Signals von H-C(8), während dasselbe Experiment an Chrysanthemaxanthin (**2**) keinen NOE zeigt. Daraus folgt, dass in **1** zwischen $\text{H}_3\text{C}(18)$ und H-C(8) eine nahe räumliche Beziehung besteht: $\text{H}_3\text{C}(18)$ und die Polyen-Kette müssen, wie in Formel **1** angegeben, am Dihydrofuranring *trans* angeordnet sein.

In gleichem Sinn lassen sich die oben besprochenen ASIS-Experimente interpretieren: H-C(8) in **1** wird deutlich rascher als H-C(7) verschoben (s. Fig. 1). In **2** erfahren H-C(7) und H-C(8) nahezu parallele Verschiebungen. Wir schliessen daraus auf Beeinflussung von H-C(8) in **1** durch die axiale HO-C(3). Für (+)-Flavoxanthin⁹) ist damit Struktur **1** bewiesen; es ist als (3*S*, 5*R*, 8*R*, 3'*R*, 6'*R*)-5,8-Epoxy-5,8-dihydro- β , ϵ -carotin-3,3'-diol zu bezeichnen. (+)-Chrysanthemaxanthin⁹) hat folglich Struktur **2** ((3*S*, 5*R*, 8*S*, 3'*R*, 6'*R*)-5,8-Epoxy-5,8-dihydro- β , ϵ -carotin-3,3'-diol).

Unsere Schlussfolgerungen stimmen nicht in allen Teilen mit den aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gezogenen Schlüssen von Goodfellow *et al.* in ihrer bereits erwähnten Mitteilung [4] überein. Dies betrifft u.a. die entscheidende Zuordnung der Signale von H-C(7) und H-C(8) und die Konfigurationszuordnung von C(8): Nach [4] wird die Verbindung mit dem grösseren $\Delta\delta$ -Wert (0,23 ppm) für $\delta(\text{H-C}(7)) - \delta(\text{H-C}(8))$ und mit $^3J(7,8) = 2$ Hz Flavoxanthin genannt. Nach unserer Zuordnung hat aber Flavoxanthin ein $^3J(7,8) \approx 0$ Hz und weist den kleineren $\Delta\delta$ -Wert (0,09 ppm) auf. Die Kopplungskonstante von 2 Hz kommt also nicht der *trans*-, sondern der *cis*-Verbindung zu.

2. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren. - Im Zusammenhang mit der Bestimmung der Konfiguration an C(8) von **1** und **2** haben wir auch den Kernresonanzbereich der sp^3 -C-Atome untersucht, da die chemische Verschiebung in $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sehr stark von der Anordnung voluminöser Substituenten beeinflusst werden kann (γ -Effekt [13], δ -Effekt [14]). In Tabelle 3 geben wir eine Zuordnung für die sp^3 -C-Atome der Verbindungen **1-4**.

Xanthophyll (**3**)¹⁰) und Xanthophyll-epoxid (**4**) werden zur Identifizierung der ^{13}C -Signale der allen vier Verbindungen gemeinsamen ϵ -Endgruppe herangezogen. Die dieser Teilstruktur zugeschriebenen Resonanzlinien zeigen in **1-4** nur gering-

⁸) Gegenexperimente (Einstrahlen bei 5,25 ppm) ergaben keine Intensitätszunahme bei 1,16 ppm und schliessen somit eine eventuell mögliche Verwechslung mit einer weitreichenden Kopplung aus.

⁹) $[\alpha]_D$ -Werte s. Kap. 4 dieser Mitteilung.

¹⁰) Ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **3** ist inzwischen auch von Moss [15] veröffentlicht worden, allerdings ohne Angaben des zur Messung verwendeten Lösungsmittels.

Tabelle 3. ^{13}C -NMR.-Spektren der *Phytoxanthine 1, 2, 3 und 4*; chemische Verschiebungen der $\text{sp}^3\text{-C-Atome}^{\text{a}}$)

C-Atom	Flavoxanthin (1)	Chrysanthemaxanthin (2)	Xanthophyll (3)	Xanthophyll-epoxid (4)				
1 (1')	34,2	(34,4)	34,8	(34,4)	37,1	(34,3)	35,4	(34,3)
2 (2')	48,1	(45,7)	48,2	(45,7)	49,4	(45,7)	47,9	(45,7)
3 (3')	66,7	(64,7)	66,8	(64,7)	63,8	(64,8)	63,0	(64,7)
4	47,3	-	48,2	-	43,6	-	41,8	-
5	87,5	-	87,9	-	-	-	67,0	-
6 (6')	-	(55,3)	-	(55,3)	-	(55,3)	70,3	(55,3)
8	87,8	-	88,4	-	-	-	-	-
16 (16')	31,7/29,5/29,0	(29,9)	31,6/31,0/28,3	(29,9)	28,9	(29,9)	25,4	(29,8)
17 (17')		(24,2)		(24,2)	30,5	(24,2)	29,8	(24,2)
18 (18')		(23,0)		(23,0)	21,9	(23,0)	20,3	(23,0)
19 (19')	13,3/13,1/12,9	13,7/13,1/12,9	13,1/12,8	13,1/12,8	13,1/12,8	13,1/12,8	13,1/12,8	13,1/12,8
20 (20')								

^a) Messungen in 0,1M $\text{d}_5\text{-Pyridin}$ lösung; $\delta(\text{TMS}) = 0$.

fürige Unterschiede ($\leq 0,07$ ppm). Die Signale der ε -Endgruppe lassen sich auch identifizieren, wenn die $\text{sp}^3\text{-C}$ -Signale von Zeaxanthin¹¹⁾ [16] von denjenigen des Xanthophylls «substrahiert» werden, da die beiden Verbindungen eine gemeinsame β -Endgruppe enthalten. Die Zuordnung der einzelnen Signale der ε -Endgruppe ist aufgrund von 'off-resonance' entkoppelten und unentkoppelten Spektren, Verschiebungs-Argumenten und Vergleich von Spektren leicht zu treffen: C(1') und C(2') lassen sich aufgrund ihrer Multiplizität im 'off-resonance' entkoppelten Spektrum unterscheiden; die beiden Dublette bei 64,8 bzw. 55,3 ppm gehören zu C(3') bzw. C(6') (Spektrenvergleich mit ε -Carotin [16]). Das Quartett bei 23,0 ppm zeigt im unentkoppelten Spektrum eine weitreichende Kopplung von 6 Hz (Dublett), die auch im 'off-resonance' entkoppelten Spektrum (Einstrahlung bei -3 ppm) noch als reduzierte Aufspaltung bemerkbar ist. Somit kommt diese Kopplung mit einem Olefinproton zustande. Der Wert von 6 ± 1 Hz ist typisch für eine Kopplung vom Typ $^3J(\text{CH}_3, \text{H}; \text{cis})$ in olefinischen Systemen [17], weshalb dieses Signal C(18') zuzuordnen ist¹²⁾. Zur Unterscheidung von C(16') und C(17') kann ein Spektrenvergleich mit Isophorol (= 3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-ol) gemacht werden. In dieser Verbindung absorbieren die geminalen CH_3 -Gruppen bei 31,5 ppm (äq-CH_3) und bei 26,2 ppm (ax-CH_3) [18]. Die Quartette bei 29,9 und 24,2 ppm gehören deshalb zu C(16') bzw. C(17'). Die Einführung der Polyen-Kette hat also eine etwa gleichförmige Beschirmung von äq-CH_3 (1,8 ppm) und ax-CH_3 (2,0 ppm) bewirkt.

Die Resonanzen der β -Endgruppe in Xanthophyll (3) können durch Vergleich mit den Spektren von Zeaxanthin¹¹⁾ [16] zugeordnet werden. Die einzige Unklarheit besteht bezüglich C(16) und C(17). Aus dem Spektrum von 1,3,3,5-Tetramethyl-1-cyclohexen ist jedoch bekannt, dass die pseudoaxiale CH_3 -Gruppe um

¹¹⁾ (3*R*,3'*R*)- β , β -Carotin-3,3'-diol.

¹²⁾ Dieselbe Zuordnung ergibt sich auch aus einem Vergleich der reduzierten $^1J(\text{C,H})$ -Aufspaltungen im 'off-resonance' entkoppelten Spektrum.

2,5 ppm stärker beschirmt wird als die pseudoäquatoriale. Daher muss das Quartett bei 28,9 ppm C(16) und dasjenige bei 30,5 ppm C(17) zugesprochen werden.

Die Effekte der Epoxydierung von Cyclohexenen auf die chemische Verschiebung der ^{13}C -Atome sind bekannt [16][19]. Damit können die in *Tabelle 3* gegebenen Zuordnungen für Xanthophyll-epoxid (**4**) abgeleitet werden.

In den Verbindungen **1** und **2** absorbieren C(16), C(17) und C(18) in einem sehr engen Resonanzbereich; eine Zuordnung wird deshalb verunmöglicht. Eines der Signale der CH_2 -Gruppen zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Konfiguration an C(8) (δ -Effekt); wir ordnen dieses daher C(4) zu. Die übrigen Signale von **1** und **2** sind aufgrund ihrer chemischen Verschiebungen und ihrer Multiplizitäten leicht zu identifizieren. Weil δ -Effekte am 5-Ring weniger eindeutig sind (es werden Entschirmung und Beschirmung beobachtet [14d] [20]), ist es nicht möglich, die sterischen Einflüsse auf die chemische Verschiebung von C(4) und C(18) zur Abklärung der absoluten Konfiguration an C(8) zu verwenden. Diese beruht deshalb auf den in Kap. 1 diskutierten $^1\text{H-NMR}$ -Argumenten.

3. Massenspektren von Flavoxanthin (1), Chrysanthemaxanthin (2) und Xanthophyll-epoxid (4). - Wichtige Fragmentierungsreaktionen von Flavoxanthin sind in [21] und von Chrysanthemaxanthin in [22] diskutiert worden. Die von uns erneut gemessenen Spektren sind in *Tabelle 4* wiedergegeben, zusammen mit der Interpretation der aufgefundenen Fragment-Ionen (vgl. *Schema 2*). Erwartungsgemäss

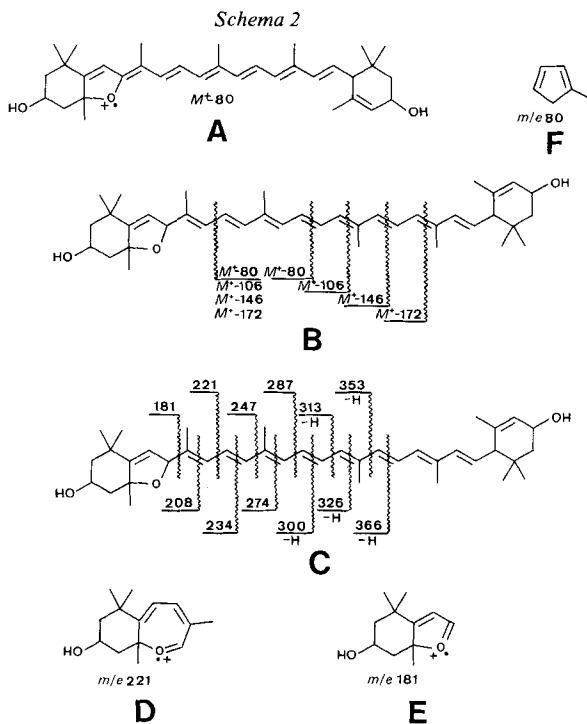


Tabelle 4. Massenspektren von Flavoxanthin (1), Chrysanthemaxanthin (2) und Xanthophyll-epoxid (4)

m/e	relative Intensität				Interpretation
	1	2	4	1:2:4	
584	34	23	35	3:2:3	M ⁺
582 (M ⁺ - 2)	6	4	2	3:2:1	Polyen-Kette, typisch für Carotinoide, [9] S. 251, 252
566 (M ⁺ - 18)	25	27	12	2:2:1	M ⁺ - H ₂ O
564 (M ⁺ - 18 - 2)	4	3	2	4:3:2	s. m/e 582
551 (M ⁺ - 18 - 15)	3	4	4	3:4:4	M ⁺ - H ₂ O - CH ₃
548 (M ⁺ - 2 H ₂ O)	1	1	2	1:1:2	vgl. [23]
528 (M ⁺ - 56)	0,2	0,2	-	1:1:-	[9] S. 254
506 (M ⁺ - 78)	1	1	2	1:1:2	Polyen-Kette, vgl. [24] [25]
505 (M ⁺ - 79)	21	15	8 ca.	7:5:3	Polyen-Kette, vgl. [24] S. 1103, [25] S. 93
504 (M ⁺ - 80)	53	37	19	3:2:1	typisches Epoxidfragment [24] S. 1107, Schema 2, A
492 (M ⁺ - 92)	27	19	14	4:3:2	Polyen-Kette, Toluolabsplaltung
486 (M ⁺ - 80 - 18)	14	20	5	3:4:1	s. m/e 504
478 (M ⁺ - 106)	5	5	3	5:5:3	Polyen-Kette, Xylolabsplaltung
474 (M ⁺ - 92 - 18)	6	9	3	2:3:1	s. m/e 492
446 (M ⁺ - 138)	4	4	2	2:2:1	typisch für ε-Endgruppe [9] S. 254
438 (M ⁺ - 146)	6	6	3	2:2:1	Polyen-Kette, [24] S. 1107, Schema 2, B
426 (M ⁺ - 158)	1	1	1	1:1:1	Polyen-Kette, mittlerer Teil, [9] S. 248
412 (M ⁺ - 172)	9	8	4	2:2:1	s. m/e 438
365	15	15	6	5:5:2	Schema 2, C
352	42	35	14	6:5:2	Schema 2, C
325	9	11	4 ca.	2:3:1	Schema 2, C
312	6	6	3	2:2:1	Schema 2, C
299	15	15	6	5:5:2	Schema 2, C
287	22	31	9	5:7:2	Schema 2, C
274	26	20	8 ca.	6:5:2	Schema 2, C
247	16	16	8	2:2:1	Schema 2, C
234	18	19	9	2:2:1	Schema 2, C
221	100	100	39	5:5:2	Oxepinium, Schema 2, D
208	24	24	12	2:2:1	Schema 2, C
181	39	39	21	2:2:1	Furylium, Schema 2, C, E
133	27	26	29 ca.	1:1:1	
109	18	18	25	3:3:4	
91	63	53	100 ca.	6:5:10	Tropylium
83	9	10	21	1:1:2	
80	5	5	7	5:5:7	Schema 2, F
73	1	1	2	1:1:2	
69	15	16	33	1:1:2	
59	3	2	3	3:2:3	
43	25	23	45 ca.	1:1:2	

sind sich die Spektren sehr ähnlich, so dass eventuelle Beimischungen von Epimeren kaum erkannt werden können. Deutlicher werden die Unterschiede in der Intensität einzelner Signale beim Betrachten der Verhältnisse in Spalte 5 von Tabelle 4.

Das nach [26] zu erwartende unterschiedliche Intensitätsverhältnis $[M^+ - 92]/[M^+ - 106]$ von 4 gegenüber 1 und 2 trifft nur für 1, nicht aber für 2 zu. Es beträgt 4,6 für 4, 6,0 für 1, jedoch 4,4 für 2. Möglicherweise kommen in diesen Unterschieden die verschiedenen sterischen Verhältnisse oder unterschiedlichen thermischen Stabilitäten zum Ausdruck.

Abbau von 1 und 2 zu (-)-Loliolid (5): s. exper. Teil und [5].

4. Kritische Übersicht von physikalischen und chemischen Eigenschaften von 1 und 2. - Eine genaue Durchsicht der Literatur über Flavoxanthin und Chrysanthemaxanthin¹³⁾ hat unseren schon seit längerem gehegten Verdacht, dass die beiden Epimeren oft miteinander verwechselt worden sind, bestätigt¹⁴⁾. Aus diesem Grund werden nachfolgend die Eigenschaften der reinen Isomeren zusammengestellt.

4.1. *Chromatographisches Verhalten.* Karrer *et al.* [3a] [27] haben mehrfach betont, dass im ZnCO₃-Säulenchromatogramm (Benzol als Laufmittel) Chrysanthemaxanthin (2) *unterhalb* des Flavoxanthins (1) liege. Da jedoch die Unterschiede gering sind, sei zur vollständigen Trennung eine mehrfach wiederholte Chromatographie notwendig. Wir haben mit dieser Methode nie eine eigentliche Trennung erreichen können. Hingegen erfolgt eine vollständige Trennung an MgO (s. exper. Teil. Methylchlorid als Laufmittel), wobei jedoch 2 stärker haftet als 1, also in der Säule *oben* liegt (s. exper. Teil und *Figur 2* und 3 der Hochdruck-Flüssigchromatographie-Trennung des Gemisches in [5]). Papier- und dünnstichtchromatographisch verhalten sich die Epimeren wie folgt: keine Trennung von 1 und 2 an *Alox-N-Polygram*¹⁵⁾ (Hexan/Aceton 6,5:3,5; Rf 0,43 für 1 und 2, 0,35(!) für 4) und an *Whatman SG 81* (Hexan/Aceton 7,4:2,6; Rf 0,60 für 1 und 2, 0,73 für 4), gute Trennung an Kieselgel/Ca(OH)₂/MgO/CaSO₄ 10:4:3:1 (Hexan/Aceton 6,5:3,5; Rf 0,50 für 1, 0,33 für 2 und 0,69 für 4). Unsere Daten beruhen auf dem direkten Vergleich mit Originalpräparaten von *Kuhn*⁶⁾ und *Karrer*⁷⁾.

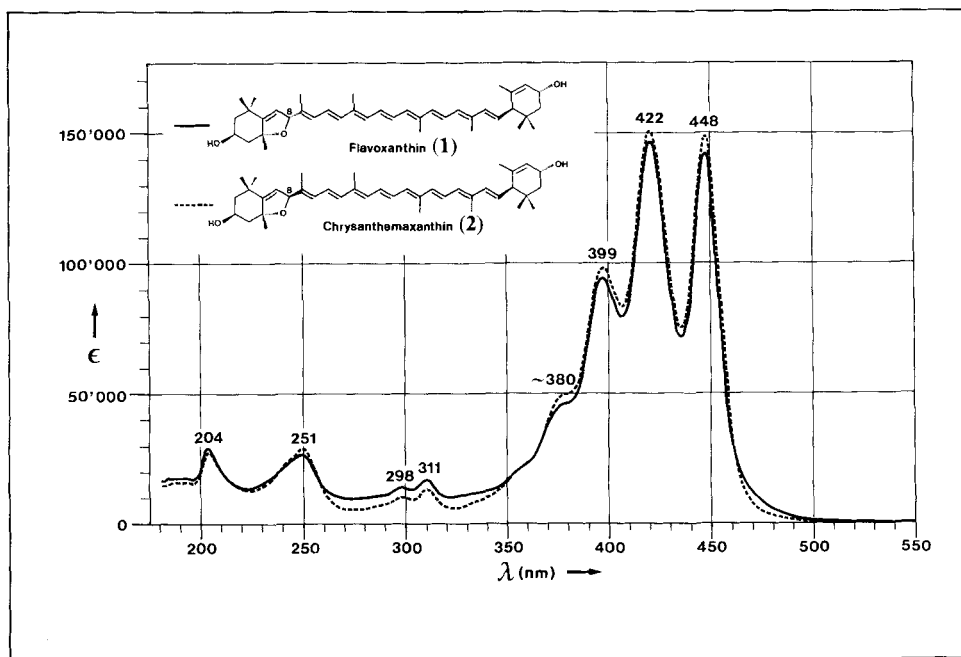


Fig. 2. UV.-Spektren von Flavoxanthin (1) und Chrysanthemaxanthin (2)

¹³⁾ S. [1] und Dissertation von H.C. (in Vorbereitung). Die in [2] gegebene Liste ist nicht ganz vollständig.

¹⁴⁾ Wir schliessen dies vor allem aus veröffentlichten Daten über das chromatographische Verhalten sowie aus ORD.- und NMR.-Spektren der beiden Isomeren.

¹⁵⁾ *Macherey-Nagel*, Düren, 0,2 mm.

4.2. *Farbreaktion mit konzentrierten HCl-Lösungen.* Über die Blaufärbung, welche beim Vermischen einer ätherischen Lösung von **1** und **2** mit 20–25proz. wässriger HCl-Lösung eintritt, sind die Angaben in der Literatur widersprüchlich. So geben [3a] [7] [28] eine starke Blaufärbung für **1** an, [22] [29] ebenso für **2**; [8] und [30] hingegen berichten über keine Blaufärbung für **2**. Unsere reinen Präparate von **1** und **2** ergeben mit 20–36proz. wässriger HCl-Lösung keine Spur einer Blaufärbung. Es ist deshalb anzunehmen, dass alle Blaufärbungen auf Beimischungen von 5,6-Epoxiden beruhen.

4.3. Die *Schmelzpunkte* (korr.) von **1** und **2** weichen nur geringfügig von den wenigen veröffentlichten Werten ab: 175,5–177,5° für **1** und 178,5–180° für **2**.

4.4. *IR.- und UV./VIS.-Spektren.* Die IR.-Spektren zeigen die sehr grosse Ähnlichkeit der beiden Epimeren. Quantitative Elektronenspektren sind in *Figur 2* wiedergegeben¹⁶⁾. Eine Verunreinigung von **1** durch **4** kann in etlichen veröffentlichten Spektalkurven an einer langwelligen Schulter um 470 (Äthanol) oder 490 nm (Benzol) erkannt werden.

4.5. *Chiroptische Daten.* Die von uns gemessenen optischen Drehungen in Chloroform betragen $[\alpha]_D^{25} = +265 \pm 5\%$ ($c = 2,75$ mg/ml) für **1** und $[\alpha]_D^{25} = +104 \pm 5\%$ ($c = 1,833$ mg/ml) für **2**. Mit den wenigen veröffentlichten Daten besteht schlechte Übereinstimmung, da bei anderen Wellenlängen und in anderen Lösungsmitteln gemessen wurde¹⁷⁾. ORD.-Daten von **1** und **2** im Bereich von 210–330 nm sind in [33] beschrieben, die Reinheit der Präparate wird aber auch von den Autoren bezweifelt.

Die CD.-Kurven von **1** und **2** sind in *Figur 3* wiedergegeben. Ganz auffällig ist der nahezu spiegelbildliche Kurvenverlauf im Bereich von 300 nm. Dieses Verhalten entspricht genau demjenigen der diastereomeren Xanthophyll-epoxide (**4** und (3*S*, 5*S*, 6*R*, 3'*R*, 6'*R*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β , ϵ -carotin-3,3'-diol) [5] und unterstützt unsere Annahme, dass die absolute Konfiguration von all-*trans*-Epoxiden im Bereich von 300–350 nm aus dem Vorzeichen des Cotton-Effektes abgeleitet werden kann. Allerdings

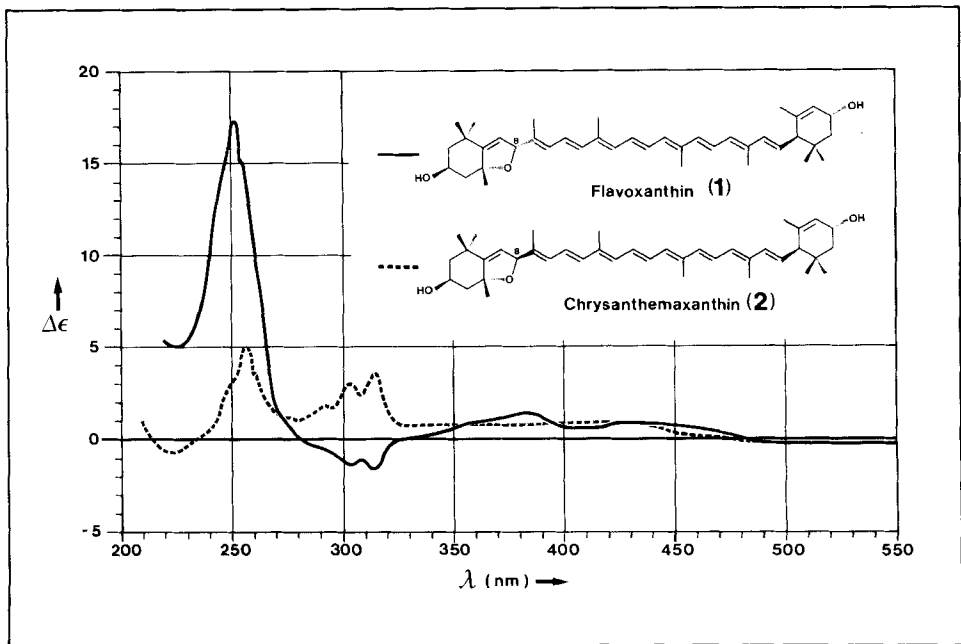


Fig. 3. CD.-Kurven von Flavoxanthin (**1**) und Chrysanthemaxanthin (**2**)

¹⁶⁾ Mit veröffentlichten quantitativen Spektren besteht teilweise gute Übereinstimmung (vgl. [7] [31] für **1** und [8] [32] für **2**).

¹⁷⁾ **1**: $[\alpha]_D^{20} = +180-190^\circ$ (Benzol) [3b]; $[\alpha]_{CD}^{20} = +190^\circ$ (Benzol) [7]. **2**: $[\alpha]_D^{20} = +180-190^\circ$ [3b].

müssen störende Überlagerungen von anderen Endgruppen ausgeschlossen werden können. Ein positiver Cotton-Effekt um 300-350 nm deutet bei 5,6-Epoxiden auf (6*S*)- und bei 5,8-Epoxiden auf (8*S*)-Chiralität.

Flavoxanthin (1) und Chrysanthemaxanthin (2) entstehen in der Pflanze aus Xanthophyll-epoxid (4) [9]. Es handelt sich wohl um eine nicht-enzymatische Reaktion. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass in einer Pflanze jeweils nur 1 oder nur 2 vorkommt. Vielmehr dürfte die Trennmethode in allen Arbeiten, die nur die Anwesenheit eines Isomers erwähnen, ungenügend gewesen sein.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuch Nr. 2.129-0.74) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn R. Strickler und Fräulein Oerli für technische Mitarbeit und Herrn Dr. R. Buchecker für Ratschläge und Diskussionen.

Experimenteller Teil

Arbeitstechniken und verwendete Geräte s. [34]. DC. auf $\text{SiO}_2/\text{Ca}(\text{OH})_2/\text{MgO}/\text{CaSO}_4$ 10:4:3:1 nach [35], Schichtdicke 0,75 mm, 1 Std. getrocknet bei 100°.

1. *Isolierung von 1, 2 und 4*. 140 kg frische Blütenköpfe von *Taraxacum off.* wurden im Mai 1975 auf Wiesen in der Nähe von Zürich gesammelt. Nach dem Trocknen an der Luft und im Schatten wurden die gelben Zungenblüten ausgezupft; Ausbeute 6,40 kg. Extraktion bei RT. mit Petroläther (Sdp. 60-80°)/Äther 2:1. Verseifung und Trennung in hypophysische Farbstoffe nach Standardvorschriften [28]. Säulenchromatographie (48 Säulen von 7×40 cm) an ZnCO_3 (Merck oder Siegfried (Zofingen))/Celite 3:1 mit Hexan/Benzol/Aceton 10:8:1. Säulenbild nach ca. 12-18 Std. Entwicklung (von unten nach oben): A (3), B (1, 2 und 4), C, D, E und F (noch nicht identifiziert). Aus B wurden 1,14 g Kristalle erhalten (1:2:4=1,5:1,5:7), die an MgO-Säulen (7×40 cm; Fisher Sci. Co. (N.J.) Adsorptive Magnesia S-120) mit CH_2Cl_2 getrennt wurden, wobei pro Säule 30-50 mg B verwendet wurden; Säulenbild nach ca. 8-12 Std. Entwicklung (von unten nach oben): 4, 1 und 2. Gesamtausbeuten: 45 mg 1, 40 mg 2, 1500 mg 3 und 340 mg 4.

Ein Teil von 4 wurde anschliessend nach üblichem Verfahren (Chloroform/HCl) in die furanoiden Epoxide umgelagert [3a] und diese ebenfalls säulenchromatographisch aufgetrennt: 75 mg 1 und 40 mg 2.

2. *Flavoxanthin (1)*. Smp. (evakuierte Kapillare) 175,5-177,5°, $[\alpha]_D^{23} = +265^\circ$. - UV./VIS. (Äthanol): 204 (28800), 251 (26500), 298 (13100), 311 (16900), 380 Sch. (46000), 399 (93800), 422 (146200), 448 (141500); min. 226 (13500), 276 (9600), 304 (13100), 322 (9600), 407 (79200), 437 (71500); s. Fig. 2. - CD. (Dioxan, $c=0,049$ mg/ml, $d=10$ mm, 22°): 225 (+5,0), 252 (+17,3), 303 (-1,3), 308 (-1,2), 314 (-1,7), ca. 382 (+1,4); s. Fig. 3. - NMR.: s. Tab. 1-3. - MS.: s. Tab. 4.

3. *Chrysanthemaxanthin (2)*. Smp. (evakuierte Kapillare) 178,5-180°, $[\alpha]_D^{23} = +104^\circ$. - UV./VIS. (Äthanol): 204 (27300), 251 (28800), 298 (10000), 311 (13100), 380 Sch. (50000), 399 (97700), 422 (150400), 448 (148500); min. 226 (12700), 276 (5000), 304 (9400), 322 (6100), 407 (83100), 437 (75200); s. Fig. 2. - CD. (Dioxan, $c=0,051$ mg/ml, $d=10$ mm, 22°): 223 (-0,9), 256 (+5,0), 280 (+1,1), 291 (+1,9), 295 (+1,8), 303 (+3,0), 308 (+2,5), 314 (+3,6), ca. 415 (+0,9); s. Fig. 3. - NMR.: s. Tab. 1-3. - MS.: s. Tab. 4.

4. (-)-Lolliolid (5) aus 1 und 2. Zuerst Acetylierung, darauf Abbau der Acetate (32 mg) in 150 ml Äther/Benzol 1:1 mit NiO_2 im Überschuss, Rühren bei RT. bis zur Entfärbung. Produkte verseift, aus Benzol/Hexan kristallisiert und durch Sublimation gereinigt: 2,5 mg (25%), Smp. 149-151. - UV. (Äthanol): 212,5 (12500). - CD. (Äthanol, $c=0,245$ mg/ml, 1-mm-Zelle): 217 (-12,0).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Cadosch, Diplomarbeit, Universität Zürich 1974.
- [2] O. Straub, 'Key to Carotenoids', Birkhäuser Verlag, Basel 1976.
- [3] a) P. Karrer & E. Jucker, Helv. 28, 300 (1945); b) P. Karrer, E. Jucker & J. Rutschmann, ibid. 28, 1156 (1945).
- [4] D. Goodfellow, G. P. Moss, J. Szabolcs, Gy. Tóth & B. C. L. Weedon, Tetrahedron Letters 1973, 3925.
- [5] H. Cadosch & C. H. Eugster, Helv. 57, 1466 (1974).

- [6] R. Buchecker, S. Liaaen-Jensen & C. H. Eugster, *Helv.* 59, 1360 (1976).
- [7] R. Kuhn & H. Brockmann, *Z. physiol. Chem.* 213, 192 (1932).
- [8] P. Karrer & E. Jucker, *Helv.* 26, 626 (1943).
- [9] W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwieter, 'Carotenoids' (Ed. O. Isler), Birkhäuser, Basel 1971.
- [10] R. F. Zürcher, *Helv.* 46, 2054 (1963); F. Hemmert, A. Lablache-Combier, B. Lacoume & J. Levisalles, *Bull. Soc. chim. France* 1966, 982; N. S. Bhacca & D. H. Williams, 'Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry', Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
- [11] K. Tori, I. Horibe & H. Shigemoto, *Tetrahedron Letters* 1975, 2199.
- [12] P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari & E. Wenkert, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 5480 (1968).
- [13] W. R. Woolfenden & D. M. Grant, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1496 (1966); D. M. Grant & B. V. Cheney, *ibid.* 89, 5315, 5319 (1967).
- [14] a) S. H. Grover, J. P. Guthrie, J. B. Stothers & C. T. Tan, *J. magn. Res.* 10, 227 (1973); b) J. G. Batchelor, *ibid.* 18, 212 (1975); c) H. Pearson, *Chem. Commun.* 1975, 912; d) J. B. Stothers, C. T. Tan & C. K. Teo, *Canad. J. Chemistry* 54, 1211 (1976).
- [15] G. P. Moss, *Pure appl. Chemistry* 47, 97 (1976).
- [16] G. Englert, *Helv.* 58, 2367 (1975).
- [17] U. Vögeli & W. v. Philipsborn, *Org. magn. Res.* 7, 617 (1975).
- [18] J. Lessard, Phan Viet Min Tan, R. Martino & J. K. Saunders, *Canad. J. Chemistry* 55, 1015 (1977).
- [19] K. Tori, T. Komeno, M. Sangaré, B. Septe, B. Delpech, A. Ahond & G. Lukacs, *Tetrahedron Letters* 1974, 1157.
- [20] M. Christl, H. J. Reich & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 3463 (1971).
- [21] J. Baldas, Q. N. Porter, L. Cholnoky, J. Szabolcs & B. C. L. Weedon, *Chem. Commun.* 1966, 852.
- [22] J. Gross, M. Gabai, A. Lifshitz & B. Sklarz, *Phytochemistry* 13, 1917 (1974).
- [23] H. Budzikiewicz, H. Brzezinka & B. Johannes, *Monatsh. Chem.* 101, 579 (1970).
- [24] B. Johannes, H. Brzezinka & H. Budzikiewicz, *Org. Mass. Spectrom.* 9, 1095 (1974).
- [25] H. Kjosen, *Dissertation*, Trondheim, Norwegen 1972.
- [26] G. W. Francis, *Acta chem. scand.* 26, 1443 (1972).
- [27] P. Karrer & E. Jucker, *Helv.* 27, 1585 (1944); P. Karrer, E. Jucker, J. Rutschmann & K. Steinlin, *Helv.* 28, 1146 (1945); P. Karrer & E. Jucker, 'Carotinoide', Birkhäuser Verlag, Basel 1948.
- [28] P. Karrer & J. Rutschmann, *Helv.* 25, 1144 (1942).
- [29] J. Gross, M. Gabai & A. Lifshitz, *J. Food Sci.* 37, 589 (1972).
- [30] P. Karrer & E. Jucker, *Helv.* 28, 300 (1945).
- [31] Gy. Tóth & J. Szabolcs, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.* 64, 393 (1970); A. Sykut, *Acta Soc. bot. Pol.* 35, 41 (1966).
- [32] M. Lippert, C. H. Eugster & P. Karrer, *Helv.* 38, 638 (1955).
- [33] L. Bartlett, W. Klyne, W. P. Mose, P. M. Scopes, G. Galasko, A. K. Mallams, B. C. L. Weedon, J. Szabolcs & G. Tóth, *J. chem. Soc.* 1969 (C), 2527.
- [34] R. Buchecker, P. Hamm & C. H. Eugster, *Helv.* 57, 631 (1974); U. Vögeli, W. Eschenmoser & C. H. Eugster, *Helv.* 58, 2044 (1975).
- [35] T. Bjørnland & M. Aguilar-Martinez, *Phytochemistry* 15, 291 (1976).