

## 248. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten.

### II. Synthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin

von Frank Kienzle und Hans Mayer

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung  
*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel*

(10. VII. 78)

---

Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds.

II. Synthesis of (3*S*, 3'*S*)-astaxanthin

#### *Summary*

The syntheses of rac. astaxanthin, (3*S*, 3'*S*)-astaxanthin (**1**), its 15-*cis* isomer (**21**), its diacetate (**22**), and of (3*S*, 3'*S*)-15, 15'-didehydroastaxanthin (**20**) are reported.

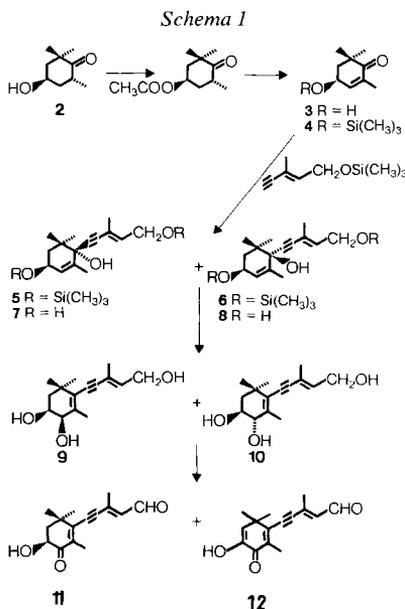
---

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung berichteten wir ausführlich über die physikalischen Daten von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1**) und einigen analogen Verbindungen [1]. Im folgenden soll die Synthese dieser Substanzen beschrieben werden.

Die Umwandlung von synthetischem rac. Crustaxanthin ( $\beta$ ,  $\beta$ -Carotin-3, 4, 3', 4'-tetrol) in das Astaxanthin durch Mangandioxidoxydation ist schon länger bekannt [2]. Zur präparativen Herstellung eignete sich diese Methode jedoch kaum, da selbst bei Verwendung von grossen Mengen Oxydationsmittel nur etwa 2% Astaxanthin isoliert werden können. Wie wir gefunden haben, verläuft diese Oxydation etwas besser (5-7% isolierte Ausbeute) mit Kaliumpermanganat. Dadurch war es uns möglich, Gramm-Mengen des racemischen Materials herzustellen.

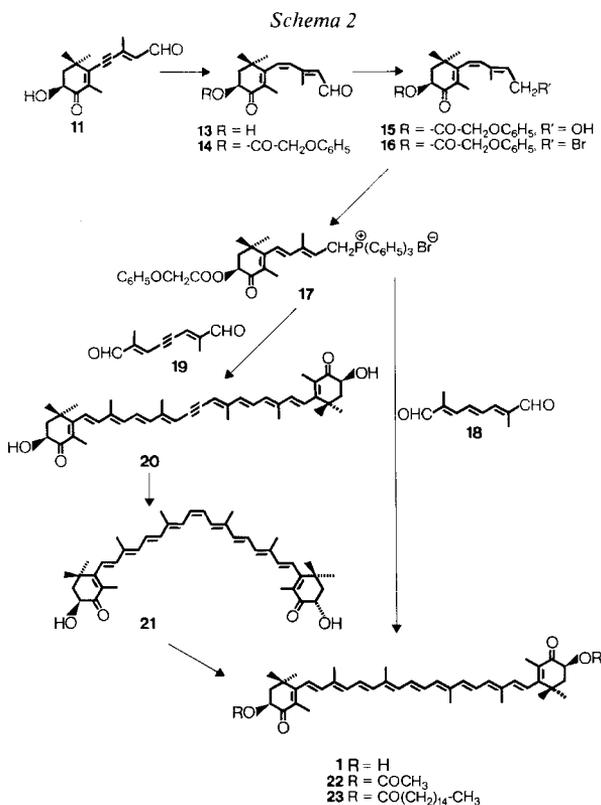
Optisch aktives **1** ist aber auf diesem Weg nicht erhältlich, da eine Racematspaltung des Endproduktes kaum durchführbar erscheint.

Als Ausgangsmaterial für eine Totalsynthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1**) bot sich nun das seit kurzem durch *Leuenberger et al.* zugängliche (4*R*, 6*R*)-4-Hydroxy-2, 2, 6-trimethyl-cyclohexanon (**2**) an [3]. Das entsprechende racemische Fünfring-Analoga 4-Hydroxy-2, 2, 5-trimethyl-cyclopentanone konnten wir kürzlich zur Synthese von rac. 2-Nor-astaxanthin (Actinioerythrol) einsetzen [4]. Nach einem ähnlichen Syntheseplan gelang es jetzt auch, **2** in **1** überzuführen [5] (*Schema 1* und *2*). Die optische Reinheit der wichtigen Schlüsselverbindung **3** wurde <sup>1</sup>H-NMR.-spektroskopisch in Anwesenheit des chiralen Verschiebungsreagens *d*-Eu(hfc)<sub>3</sub> überprüft. Die spektroskopischen Daten und ein konstanter optischer Drehwert in DMF-Lösung unter Zusatz von Triäthylamin über 5 Tage zeigten, dass eine Racemisierung von **3**, die über eine enolische Zwischenstufe denkbar wäre,



unter den Reaktionsbedingungen wie auch in schwach basischem Milieu nicht stattfindet.

Eine *Grignard*-Anlagerung von (*E*)-Trimethyl-[(3-methyl-2-penten-4-in-1-yl)-oxy]-silan an **4** gab in quantitativer Ausbeute ein (4:1)-Gemisch der Verbindungen **5** und **6**. Behandlung mit verdünnter NaOH-Lösung setzte daraus die entsprechenden Triole **7** und **8** frei. Die absolute Konfiguration der Substituenten in **8** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert werden. Eine Allylumlagerung am Gemisch von **7** und **8** gab überwiegend das umgelagerte Triol **9** neben etwas der isomeren Verbindung **10**. Obwohl die Auftrennung von **7** und **8** und von **9** und **10** chromatographisch leicht bewerkstelligt werden kann, ist dies nicht notwendig, da in der nun folgenden Oxydation von **9** und **10** zu dem Ketoaldehyd **11** die Isomerie am C(4) aufgehoben wird. Leider konnte eine teilweise Dehydrierung zu **12** dabei nicht völlig zurückgedrängt werden. Das Hauptprodukt **11** liess sich aber leicht chromatographisch oder durch Umkristallisation rein erhalten. Partielle Hydrierung von **11** über *Lindlar*-Katalysator führte zu dem Trienhydroxy-Ketoaldehyd **13**. Die *cis*-Konfiguration der neuen 7,8-Doppelbindung erwies sich hier wie auch in den Folgeprodukten als überraschend stabil. Bekanntlich sind ja 7-*cis*-Retinyllderivate und analoge Substanzen instabil und sehr leicht in die entsprechende *trans*-Verbindung zu isomerisieren [6]. Eine teilweise Isomerisierung von **13** gelang uns erst nach längerem Erhitzen in Heptan. Eine selektive Reduktion der Aldehydfunktion in **13** zum entsprechenden Alkohol war leicht mit Natriumborhydrid möglich. Allerdings mussten Temperaturen unter  $-30^\circ$  unbedingt eingehalten werden, da sonst die sehr labile Phenoxyacetylenschutzgruppe, die zuvor noch in **13** eingeführt worden war, wieder abgespalten wurde. Behandlung des Alkohols **15** mit  $\text{PBr}_3$  lieferte das kristalline Bromid **16**, das immer noch eine 7-*cis*-Doppelbindung auf-



wies. Bei der anschliessenden Umwandlung von **16** in das Triphenylphosphoniumsalz **17** fand jedoch eine spontane Isomerisierung zur all-*trans*-Verbindung statt (Schema 2). Eine Wittig-Olefinierung von 2 Mol-Äquiv. **17** mit 1 Mol-Äquiv. C<sub>10</sub>-Dialdehyd **18** führte schliesslich und in hoher Ausbeute zu kristallinem **1**, das sich in allen Eigenschaften (s. [1]) mit natürlichem (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin identisch erwies. Die Reaktionsbedingungen der Olefinierung genühten, um gleichzeitig die Phenoxyacetylenschutzgruppe abzuspalten. Wurde die Wittig-Olefinierung in 1,2-Epoxybutan [7] durchgeführt, so blieb die Schutzgruppe erhalten. Eine entsprechende Reaktion von **17** mit dem C<sub>10</sub>-Dialdehyd **19** gab (3*S*, 3'*S*)-15,15'-Didehydroastaxanthin (**20**), das partiell zu (3*S*, 3'*S*)-15,15'-*cis*-Astaxanthin (**21**) hydriert wurde. Isomerisierung von **21** in heissem Hexan führte schliesslich ebenfalls zu **1**. Durch Acetylierung bzw. Palmitoylierung wurden daraus die entsprechenden Ester **22** und **23** hergestellt.

#### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie dienten DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck); für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Merck) verwendet. Eindampfungen wurden im Rotationsverdampfer (RV.) bei 25–40°/15–20 Torr vorgenommen; die Trocknung von Extraktionslösungen erfolgte mit wasserfreiem Natriumsulfat.

(4R,6R)-4-Acetoxy-2,2,6-trimethyl-cyclohexanon. Eine Lösung von 100 g (4R,6R)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethyl-cyclohexanon (**2**) [3] in 200 ml Pyridin wurde mit 100 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 18 Std. gerührt, dann auf ein Eis/Wasser-Gemisch gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde 1mal mit 5proz. Schwefelsäure, 1mal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute an Rohprodukt 129 g, das ohne Reinigung weiter verwendet werden kann. Das reine Acetat kann durch Destillation erhalten werden. Sdp. 90°/0,13 Torr;  $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$  ( $c = 1\%$ , CH<sub>3</sub>OH).

(4S)-4-Acetoxy-2-brom-2,6,6-trimethyl-cyclohexanon. Zu einer auf 5° abgekühlten Lösung von 129 g rohem Essigsäureester von **2** in 220 ml Eisessig und 1 Tropfen 48proz. Bromwasserstoffsäure wurden unter Kühlen im Laufe von 60 Min. 36,8 ml Brom, gelöst in 220 ml Eisessig, getropft. Nach weiteren 15 Min. wurde auf Eis/Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde je 1mal mit Wasser, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das rohe Bromid (179 g) kann direkt weiter verwendet werden. Aus Pentan konnte ein kristallines Bromid, Smp. 41-42°,  $[\alpha]_D^{20} = -37,9^\circ$  ( $c = 1\%$ , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) erhalten werden.

(4S)-4-Acetoxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on. Eine Mischung von 179 g des oben erhaltenen rohen Bromids, 84,5 g Lithiumbromid, 116 g Lithiumcarbonat, und 1 l DMF wurde 60 Min. lang bei 80° gerührt. Dann wurde auf Wasser gegossen, mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 6 gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert. Ausbeute: 123,2 g, Sdp. 85-90°/1,5 Torr,  $[\alpha]_D^{20} = -60,4^\circ$  ( $c = 1\%$ , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (196,25) Ber. C 67,33 H 8,22% Gef. C 67,06 H 8,13%

(4S)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**3**). Ein Gemisch von 379,5 g der oben erhaltenen, bromierten Acetoxyverbindung, 200 g Kaliumcarbonat, 900 ml Wasser und 2 l Methanol wurde 30 Min. lang gerührt. Dann wurde auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert. Ausbeute: 252 g (91,5%), Sdp. 90-95°/1 Torr;  $[\alpha]_D^{20} = -49,0^\circ$  ( $c = 1\%$ , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154,21) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,27 H 9,27%

(4S)-2,6,6-Trimethyl-4-(trimethylsiloxy)-2-cyclohexen-1-on (**4**). Zu einer Lösung von 249,6 g Hydroxyketon **3** in 1,6 l trockenem Äther und 216 g Triäthylamin wurden unter Rühren bei 0-5° im Laufe von 2 Std. 206 ml Trimethylchlorsilan getropft. Nach weiteren 3 Std. bei 5° wurde auf Eis/Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert. Ausbeute: 326 g (89%), Sdp. 75-80°/1,5 Torr,  $[\alpha]_D^{20} = -59,6^\circ$  ( $c = 1\%$ , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si (226,39) Ber. C 63,67 H 9,80% Gef. C 63,88 H 9,77%

(E)-Trimethylsilyl-(3-methyl-2-penten-4-in-1-yl)äther. In gleicher Weise wie für die Synthese von **4** angegeben wurden aus 288 g (E)-5-Hydroxy-3-methyl-2-penten-4-in-1-ol 383 g des entsprechenden Trimethylsilyläthers erhalten. Sdp. 70-75°/15 Torr.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>OSi (168,32) Ber. C 64,23 H 9,58% Gef. C 63,64 H 9,54%

(E)-(1S,4S)-1-[5-Hydroxy-3-methyl-3-penten-1-in-1-yl]-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol (**7**) und dessen (1R,4S)-Isomeres (**8**). Zu einer aus 37,94 g Magnesiumspänen und 188 g Äthylbromid bereiteten Grignard-Lösung in 540 ml THF wurden im Laufe von 45 Min. 260 g (E)-Trimethylsilyl-(3-methyl-2-penten-4-inyl)äther, gelöst in 460 ml THF, getropft. Nach 2 Std. wurden 117 g **4**, gelöst in 350 ml THF, zugepft und 18 Std. lang gerührt. Dann wurde auf gesättigte, kalte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 50°/0,1 Torr 20 Std. gerührt. Rohausbeute an öligem Gemisch bestehend aus **4** Teilen **5** und 1 Teil **6** (GC.: SE 30; T 100°): 209 g. Das rohe Produkt wurde in 1,5 l Methanol gelöst, mit 300 ml 5proz. KOH-Lösung versetzt und nach 15 Min. auf 1/3 des Volumens eingedampft. Dann wurde auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rohausbeute an öligem Gemisch bestehend aus **7** und **8**: 131 g (Th.: 129 g). Für die weitere Synthese war eine Auftrennung oder Reinigung nicht notwendig.

Die beiden Isomeren können aber leicht an Kieselgel chromatographisch getrennt werden. Das in Äthylacetat/Hexan 9:1 etwas schneller laufende Hauptprodukt **7** ist ein Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $C_2H_5OH$ ). Das Isomere **8** ist kristallin, Smp. 116–117°;  $[\alpha]_D^{20} = -144,5^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $C_2H_5OH$ ).

$C_{15}H_{22}O_3$  (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,58 H 9,15%

(1S,2R)-4-[(E)-5-Hydroxy-3-methyl-3-penten-1-in-1-yl]-3,5,5-trimethyl-3-cyclohexen-1,2-diol (**9**) und dessen Isomeres **10**. Das oben erhaltene rohe Gemisch (147,3 g) von **7** und **8** wurde in 2,3 l Methylenchlorid und 630 ml Ameisensäure 1 Std. bei RT. gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, 2mal mit Wasser, 3mal mit ges.  $NaHCO_3$ -Lösung, 1mal wieder mit Wasser gewaschen und ohne Trocknen eingedampft. Der Rückstand wurde in 1,2 l Methanol gelöst und mit 300 g Kaliumcarbonat, gelöst in 900 ml Wasser, versetzt. Nach 15 Min. wurde auf die Hälfte eingedampft, auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Behandeln mit Essigester/Hexan. Das kristalline Rohprodukt (86,4 g), schmolz bei 109–112°;  $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $C_2H_5OH$ ). Nach Umkristallisation aus Äther/Hexan wurde reines Diol **9**, Smp. 115–117°,  $[\alpha]_D^{20} = -101,7^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $C_2H_5OH$ ) erhalten.

$C_{15}H_{22}O_3$  (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,78 H 8,89%

Aus der Mutterlauge wurden nach Chromatographieren an Kieselgel weitere 44 g **9/10**-Gemisch erhalten. Es wurde kein Versuch unternommen, **10** rein zu gewinnen, da mit einem Gemisch der beiden Substanzen weitergearbeitet werden kann. - NMR. von **9** (in  $DMSO-d_6$ ): Die bei 3,78 ppm bzw. 3,65 ppm liegenden Signale von H-C(1) und H-C(2) zeigen eine Kopplung von  $J = 4$  Hz. Das deutet auf eine äquatorial-axiale Anordnung der entsprechenden Protonen hin, d.h. in der in Halbsesselform vorliegenden Verbindung **9** sind die beiden Hydroxylgruppen in *cis*-Stellung zueinander.

(E)-5-[(S)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2-penten-4-inal (**11**). Zu einer Suspension von 1600 g Mangandioxid in 2 l Methylenchlorid wurde unter intensivem Rühren die Lösung von 40 g **9/10**-Gemisch in 3 l Methylenchlorid gegeben. Nach 40 Min. Rühren wurde filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Essigester/Hexan 1:4): 20,6 g **11**, Smp. 91–93°;  $[\alpha]_D^{20} = -182,5^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $C_2H_5OH$ ).

$C_{15}H_{18}O_3$  (246,31) Ber. C 73,15 H 7,37% Gef. C 73,00 H 7,42%

Zusätzlich wurden noch 3,6 g des etwas schneller laufenden dehydrierten Produktes **12**, Smp. 120–122°, erhalten.

$C_{15}H_{16}O_3$  (244,29) Ber. C 73,75 H 6,60% Gef. C 73,56 H 6,78%

(2E,4Z)-5-[(S)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienal (**13**). Eine Lösung von 94 g **11** in 1,3 l 2-Propanol wurde in Anwesenheit von 47 g Lindlar-Katalysator hydriert. Nachdem die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule chromatographiert. Das etwas langsamer als das Ausgangsmaterial laufende Produkt **13** wurde als Öl erhalten (96 g). Im NMR.-Spektrum zeigten sich die beiden olefinischen Protonen an C(4) und C(5) bei 6,33 ppm als Singulett. Das entsprechende (2E,4E)-Isomere, das aus **13** durch längeres Erhitzen in Heptan erhältlich ist, zeigte für diese beiden Protonen zwei Duplette, nämlich eines für H-C(5) bei 6,40 ppm, das andere für H-C(4) bei 7,16 ppm ( $J = 13$  Hz).

(2E,4Z)-3-Methyl-5-[(S)-2,6,6-trimethyl-3-oxo-4-(phenoxyacetoxy)-1-cyclohexen-1-yl]-2,4-pentadienal (**14**). Das bei der Hydrierung erhaltene Produkt **13** (96 g) wurde in 1 l abs. Äther (Merck) gelöst, unter Argon mit 45 ml Pyridin versetzt und auf  $-20^\circ$  gekühlt. Unter Rühren wurde dann bei dieser Temperatur im Laufe von 10 Min. die Lösung von 71 g Phenoxyessigsäurechlorid in 200 ml Äther zugegeben und noch 2 Std. gerührt. Dann wurde auf eine Eis-Wassermischung gegossen und die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (147 g) wurde an einer Kieselgelsäule mit Äthylacetat/Hexan 1:3 chromatographiert: 98 g (67%, auf **11** berechnet) reines, öliges **14**.

(2E,4Z)-3-Methyl-5-[(S)-2,6,6-trimethyl-3-oxo-4-(phenoxyacetoxy)-1-cyclohexen-1-yl]-2,4-pentadien-1-ol (**15**). Zu einer Lösung von 115,8 g **14** in 650 ml THF wurde bei  $-35^{\circ}$  auf einmal die Lösung von 3,54 g  $\text{NaBH}_4$  in 27 ml Wasser gegeben. Nach 1 Std. Rühren bei  $-35^{\circ}$  wurde das Gemisch auf 12 l 10proz.  $\text{NaCl}$ -Lösung gegossen und 3mal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde 1mal mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (125 g, Theorie: 116,4 g) konnte ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

[(2E,4E)-3-Methyl-5-[(S)-2,6,6-trimethyl-3-oxo-4-(phenoxyacetoxy)-1-cyclohexen-1-yl]-2,4-pentadienyl]-triphenyl-phosphoniumbromid (**17**). Zur Lösung von 125 g rohem **15** in 450 ml trockenem DMF wurden bei  $0^{\circ}$  im Laufe von 15 Min. 10,6 ml  $\text{PBr}_3$  getropft. Das Gemisch wurde 3 Std. bei  $0^{\circ}$  gerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde 1mal mit kalter ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 1mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das ölige, rohe Bromid **16** kann aus Methylenchlorid/Hexan kristallin erhalten werden: Smp.  $90-91^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -75,1^{\circ}$  ( $c = 0,8\%$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrO}_4$  (447,37) Ber. C 61,75 H 6,08% Gef. C 61,67 H 6,09%

Zur Umwandlung zu **17** kann rohes **16** eingesetzt werden: 112g wurden in 350 ml Essigester gelöst, mit 80 g Triphenylphosphin versetzt und 3 Tage lang unter Argon-Atmosphäre gerührt. Danach wurde das ausgefallene Phosphoniumsalz **17** abfiltriert und mit Essigester gewaschen: 123 g, Smp.  $141-144^{\circ}$  (nach DC. mit Essigester/Aceton/Ameisensäure 8:1:1 bereits rein). Zur Analyse wurde **17** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit Äther gefällt: Smp.  $149-151^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -73^{\circ}$  ( $c = 1\%$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{BrO}_4\text{P}$  (709,66) Ber. C 69,39 H 5,97% Gef. C 69,40 H 5,97%

(3S,3'S)-Astaxanthin (**1**). Durch eine Lösung von 35,5 g **17** und 3,4 g  $\text{C}_{10}$ -Dialdehyd **18** [8] in 600 ml 2-Propanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 wurde unter Rühren 20 Min. lang Argon geleitet. Dazu wurden 2,5 g  $\text{NaH}$  (55proz. in Mineralöl, nicht gewaschen) gegeben und 90 Min. bei RT. gerührt. Dann wurde auf Wasser gegossen und 3mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die getrocknete organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand 24 Std. lang unter Argon in 200 ml 2-Propanol unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde kristallines **1** abfiltriert und zunächst mit Wasser, dann mit Methanol und schliesslich mit Hexan gewaschen. Ausbeute: 8,65 g (70%), Smp.  $219-220^{\circ}$ . Dieses Produkt erwies sich identisch mit natürlichem **1** [1].

rac. Astaxanthin. Zu einer intensiv gerührten Suspension von 25 g (0,0416 mol) Crustaxanthin [2] in 2500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 1650 ml einer ges.  $\text{MgSO}_4$ -Lösung (in  $\text{H}_2\text{O}$ ) wurden 10 g (0,063 mol) fein gepulvertes  $\text{KMnO}_4$  zugegeben und weitere 2 Std. gerührt. Das Gemisch wurde dann auf 1500 ml einer 10proz. Natriumdithionitlösung gegeben, 2 Min. lang kräftig mit 1000 ml  $\text{CHCl}_3$  geschüttelt und filtriert (Saugflasche). Der Rückstand wurde mit etwas  $\text{CHCl}_3$  nachgewaschen (Weiterverarbeitung des Rückstandes siehe weiter unten).

Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der dunkelrote Rückstand wurde in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst und auf 22 präparativen  $\text{SiO}_2$ -Platten ( $20 \times 20$  cm, Merck, Kieselgel 60 F 254) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Äther 9,5:1,5 chromatographiert. Die dem Astaxanthin zugeordnete Bande wurde herausgeschnitten und mit viel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen erhielt man 3,5 g rohes, teilweise kristallines Astaxanthin. Dieses wurde in 50 ml Pyridin gelöst, nach Abfiltrieren von unlöslichem Material mit wenig Wasser bis zur Trübung versetzt und 1 Tag bei  $0^{\circ}$  stehengelassen: die metallisch glänzenden, dunklen Nadeln (1,1 g) wurden abfiltriert, Smp.  $206-208^{\circ}$ . Trotz 24stündiger Trocknung bei  $80^{\circ}$  i.HV. war es nicht möglich, das Lösungsmittel völlig auszutreiben.

Der Rückstand des oben erwähnten Zweiphasen-Gemisches wurde 1mal mit 500 ml 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen i.HV. erhielt man 9 g Crustaxanthin (DC.-Evidenz) zurück.

Die Ausbeute an kristallinem Astaxanthin war somit 6,9%.

rac. Astaxanthindiacetat. Zu einer Lösung von 830 mg kristallinem rac. Astaxanthin in 8 ml Pyridin wurden 4 ml Essigsäureanhydrid gegeben und das Gemisch 8 Std. bei RT. gerührt (unter Argon-Atmosphäre). Danach wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und das Gemisch mit Chloroform extra-

hiert. Die über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand aus Pyridin/Wasser kristallisiert: 905 mg (96%) reines Diacetat, Smp. 189–191°.

$\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{O}_6$  (680,93) Ber. C 77,61 H 8,29% Gef. C 77,46 H 8,11%

(3*S*,3'*S*)-Astaxanthindiacetat (**22**). Herstellung wie für das Racemat beschrieben, aber aus **1**: Smp. 187–189°. Weitere physikalische Daten finden sich in [1].

*rac.* Astaxanthindipalmitat. Zu einer Lösung von 668 mg kristallinem *rac.* Astaxanthin in 15 ml Pyridin wurden vorsichtig 4,5 ml Palmitinsäurechlorid getropft, das Gemisch 8 Std. bei RT. gerührt und dann auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit 1 *N*  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1mal mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 1mal mit Wasser gewaschen, über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels präp. Schichtchromatographie (Laufmittel: Äther/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan 3:20:25) gereinigt und aus Pyridin/Wasser/ $\text{CH}_3\text{OH}$  kristallisiert: 650 mg dunkle Kristalle, Smp. 92–94°.

$\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{O}_6$  (1073,68) Ber. C 80,54 H 10,51% Gef. C 80,60 H 9,90%

(3*S*,3'*S*)-Astaxanthindipalmitat (**23**). In gleicher Weise wie für das racemische Produkt angegeben, wurde aus **1** **23** hergestellt: Smp. 76–78°. Für weitere physikalische Daten siehe [1].

$\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{O}_6$  (1073,68) Ber. C 80,54 H 10,51% Gef. C 80,48 H 10,54%

(3*S*,3'*S*)-15,15'-Didehydroastaxanthin (**20**). In derselben Weise wie für die Synthese von **1** angegeben, wurden aus 9,2 g **17** und 0,7 g  $\text{C}_{10}$ -Dialdehyd **19** [8] 1,5 g kristallines **20** erhalten, Smp. 210–211°. Für weitere physikalische Daten siehe [1].

(3*S*,3'*S*)-15,15'-*cis*-Astaxanthin (**21**). Eine Lösung von 60 mg **20** in 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde nach Zusatz von 600 mg Lindlar-Katalysator im Dunkeln hydriert, bis dünnschichtchromatographisch (Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Äther: 9:1; Rf **1**, 0,31; Rf **20**, 0,29; Rf **21**, 0,18) nur noch wenig Ausgangsmaterial nachweisbar war. Der Katalysator wurde im Dunkeln abfiltriert und das Filtrat in einem braunen Kolben abgedampft (Bad-Temp. < 10°). Der Rückstand wurde mittels präp. Schichtchromatographie gereinigt. Ausbeute an reinem **21**: 45 mg, Smp. 90–93°. Für weitere physikalische Daten siehe [1].

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Englert, F. Kienzle & K. Noack, *Helv.* **60**, 1208 (1977).
- [2] A. P. Leftwick & B. C. L. Weedon, *Chem. Commun.* **1967**, 49; R. D. G. Cooper, J. B. Davis, A. P. Leftwick, C. Price & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc. (C)* **1975**, 2195.
- [3] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer & R. Zell, *Helv.* **59**, 1832 (1976).
- [4] F. Kienzle & R. E. Minder, *Helv.* **61**, 242 (1978).
- [5] CH 015465 (30.11.1975).
- [6] V. Ramamurthy, G. Tustin, C. C. Yan & R. S. H. Liu, *Tetrahedron* **31**, 193 (1975).
- [7] J. Buddrus, *Chem. Ber.* **107**, 2050 (1974).
- [8] H. Mayer & O. Isler, 'Carotenoids', Kapitel VI, O. Isler, Editor, Birkhäuser Verlag, Basel 1971, S. 431.