

153. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten
IV. Synthese von (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein

Vorläufige Mitteilung

von **Hans Mayer** und **August Rüttimann**

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

Herrn Dr. *Otto Isler* zum 70. Geburtstag gewidmet

(4.VI.80)

Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds
IV. Synthesis of (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-lutein

Summary

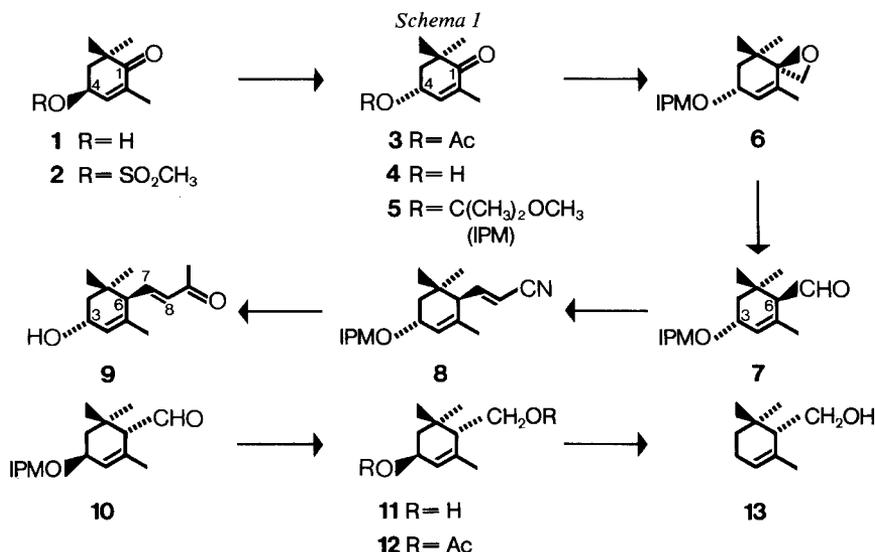
The synthesis of (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-lutein (**19**) according to the building principle $C_{25} + C_{15} = C_{40}$ is reported utilizing (*R*)-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-one (**4**) as a readily available key intermediate.

Lutein (**19**; β, ϵ -Carotin-3,3'-diol [1]) ist eines der wichtigsten und am weitesten verbreiteten natürlichen Carotinoide [2] [3]. Die Konstitution des 1907 erstmals in kristalliner Form isolierten Pigments [4] wurde zu Beginn der Dreissigerjahre aufgeklärt [5]. Die absolute Konfiguration war Gegenstand eingehender Untersuchungen. So wurde die anfangs vorgeschlagene (3*R*, 3'*S*, 6'*R*)-Zuordnung [6] später revidiert und die (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Konfiguration eindeutig festgelegt [7-9].

Vor kurzem ist über die erste Totalsynthese von optisch inaktivem Lutein und seines 3'-Epimeren berichtet worden [9].

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir eine Synthese von (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein nach dem Schema $C_{25} + C_{15} = C_{40}$. Als Schlüsselverbindung zur Einführung der Chiralität an C(3') und C(6') wurde (*R*)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclo-

¹⁾ (*S*)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**1**) wurde bereits erfolgreich zur Synthese optisch aktiver Carotinoide und verwandter Naturstoffe herangezogen [10-13].



hexen-1-on (**4**) eingesetzt, das leicht aus dem enantiomeren Hydroxyketon (**1**)²⁾ [12] [Smp. 26,5–28°, $[\alpha]_D^{25} = -47,5^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH); CD.: 341 (+1,71), 236 (–16,97)] zugänglich ist (*Schema 1*).

Die Umsetzung von **1** mit Mesylchlorid ((C₂H₅)₃N, CH₂Cl₂, 0°) lieferte das Mesylat (**2**) [Smp. 80–81°, $[\alpha]_D^{25} = -49,0^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH)], aus welchem mit Tetrabutylammoniumacetat [**14**] (Aceton, RT.) unter *Inversion* das ölige Acetat (**3**) [$[\alpha]_D^{25} = +58,8^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH)] entstand. Dieses wurde ohne weitere Reinigung zu dem Hydroxyketon (**4**)³⁾ [Smp. 26–27°, $[\alpha]_D^{25} = +47,7^\circ$ ($c = 1\%$, C₂H₅OH); CD.: 341 (–1,68), 235 (+17,0)] durch wässrig-methanolische KOH-Lösung bei RT. hydrolysiert. Ausbeute bez. auf **1**: 70%.

Diastereoselektive Epoxidierung des öligen Isopropenyl(IPM)-äthers (**5**)⁴⁾ (*Schema 1*) [$[\alpha]_D^{25} = +87,0^\circ$ ($c = 0,5\%$, Dioxan)] mit Dimethylsulfoniummethylid [15–17] (aus Trimethylsulfoniummethylsulfat und NaNH₂ in flüssigem NH₃) gab in 90% Ausbeute das Epoxid (**6**) [Smp. 64–65°, $[\alpha]_D^{25} = +88,6^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan)]. Die absolute Konfiguration der beiden Chiralitätszentren in **6** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse [18] der zu **6** enantiomeren Verbindung [Smp. 65–66°, $[\alpha]_D^{25} = -88,0^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan) [10]] gesichert werden.

Die anschliessende stereoselektive Öffnung des Epoxidrings von **6** unter Zusatz

2) Elementaranalyse, IR., ¹H-NMR. und MS. der Verbindung sind im Einklang mit der Struktur. UV./VIS. und CD. (Dioxan): $\lambda_{\max}(E_{1\text{cm}}^1 \text{ bzw. } \Delta\epsilon)$ in nm. IR.: λ_{\max} in cm⁻¹. ¹H-NMR. in CDCl₃, chemische Verschiebungen in ppm bzgl. TMS (=0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett, br. = breites Signal. HPLC.: Uvikon LCD 725, 450 nm. Stationäre Phase: Lichrosorb SI 60,4 μm; Mobile Phase: Hexan, 6,5% CH₂Cl₂, 2,5% 2-Propanol, 0,1% *N*-Äthyl-*N,N*-diisopropylamin; 95 bar; 1 ml/min.

3) Die optische Reinheit der Verbindung wurde ¹H-NMR.-spektroskopisch (80 MHz) in Anwesenheit des chiralen Verschiebungsreagens d-Eu(hfc)₃ überprüft.

4) Hergestellt aus **4** und Isopropenylmethyläther unter Zusatz katalytischer Mengen TsOH (CH₂Cl₂, RT.).

katalytischer Mengen von $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OMgBr}$ (aus Äthylmagnesiumbromid und Aceton in Toluol, RT.) lieferte den gegen Säuren und Basen sehr instabilen, öligen Aldehyd **7**, der ohne Reinigung weiterverarbeitet werden muss.

Die Struktur der Verbindung **7** wurde IR- und $^1\text{H-NMR}$ -(80 MHz)-spektroskopisch überprüft. - IR. (flüssig): 2726 (CHO), 1724 (C=O nicht konjugiert), 1672 (C=C), 1382, 1372 (gem. CH_3 , CH_3), 1151, 1075, 1035 (C-O-C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +237,5^\circ$ ($c=1\%$, Dioxan). - $^1\text{H-NMR}$.: 1,10 und 1,06 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,40 (s, 6 H, $\text{CH}_3(\text{IPM})$); 1,69 (m, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 2,60 (m, 1 H, H-C(6)); 3,31 (s, 3 H, OCH_3); 4,41 (m, 1 H, H-C(3)); 5,77 (m, 1 H, H-C(4)); das charakteristische Dublett bei 9,59 ppm ($J=5$) ist dem Aldehydproton zuzuordnen.

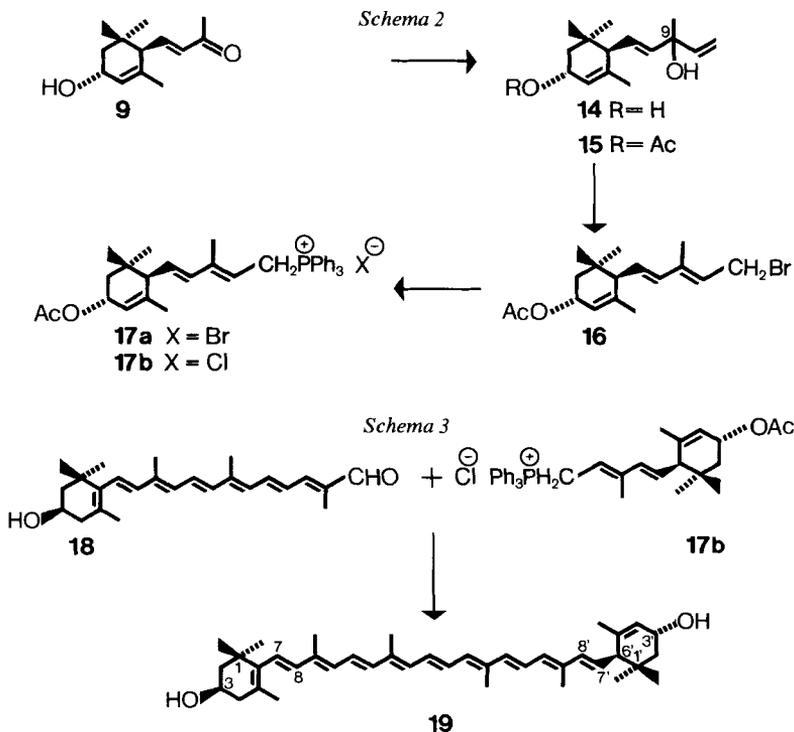
Die absolute Konfiguration am C(6) in **7**⁵ wurde durch Korrelation mit (*S*)-*a*-Cyclogeraniol (**13**) wie folgt festgelegt (*Schema 1*): Reduktion des zu **7** enantiomeren Aldehyds **10** [10] mit LiAlH_4 (THF, 0°), gefolgt von saurer Hydrolyse (10% H_2SO_4 , THF, 0°), gab das Diol **11**³) [*Smp.* 56-57°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -106,0^\circ$ ($c=1\%$, CHCl_3)]. Acetylierung von **11** (Ac_2O , Pyridin, RT.) lieferte das ölige Diacetat **12**³) [$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -181,8^\circ$ ($c=1\%$, CHCl_3)], das durch Behandlung mit Lithium in flüssigem NH_3 in **13**³) übergeführt wurde [$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -109,2^\circ$ ($c=1\%$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); [19]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -132,1^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)]. - $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 1,04 und 0,92 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,77 (m, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); ~2,0 (m, 2 H, H-C allylisch); 3,78 (d, $J=3,5$, 2 H, CH_2O); ~5,66 (b, 1 H, H-C(4)). Die optische Reinheit der aus **12** hergestellten Verbindung **13** wurde mittels $^1\text{H-NMR}$. überprüft und ergab einen Gehalt an (*R*)-*a*-Cyclogeraniol von unter 2%. Es zeigte sich, dass das bei 1,04 ppm gelegene Signal einer der beiden $\text{H}_3\text{C}(16,17)$ -Gruppen bei Anwesenheit beider Antipoden im Verhältnis ~1:1 deutlich aufspaltet.

Die Verlängerung des Aldehyds **7** um drei C-Atome gelang in Anlehnung an eine bereits am *rac*-3-Methoxy-*a*-cyclocitral angewandten Methode [7d]: Durch Horner-Reaktion mit Diäthylphosphono-acetonitril (NaH , 1,2-Dimethoxyäthan, RT.) wurde zuerst das Nitril **8**²) hergestellt (*Schema 1*), das ohne weitere Reinigung mit CH_3Li (Äther, 0-5°), gefolgt von saurer Hydrolyse (H_2SO_4 , Aceton, RT.), zu (*3R, 6R*)-3-Hydroxy-*a*-ionon (**9**)²) umgesetzt wurde [*Smp.* 57-58°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +301,8^\circ$ ($c=1\%$, Dioxan). CD.: 323 (-0,75), 237 (+25,37) (Ausbeute bez. auf **6**: 21%). - $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 1,04 und 0,90 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,63 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 2,26 (s, 3 H, CH_3CO); 2,50 (d, $J=10$, 1 H, H-C(6)); ~4,26 (m, 1 H, H-C(3)); 5,63 (m, 1 H, H-C(4)); 6,09 (d, $J=16$, 1 H, H-C(8)); 6,56 ($d \times d$, $J=10$ und 16, 1 H, H-C(7))].

Die gut kristallisierende Verbindung **9** wurde in ausgezeichneter optischer Reinheit erhalten. Erst bei Zusatz von optisch reinem (*3S, 6S*)-3-Hydroxy-*a*-ionon [*Smp.* 57-58°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -301,8^\circ$ ($c=1\%$, Dioxan)] (hergestellt in analoger Weise aus **10** [10]) zeigte sich eine deutliche Aufspaltung des ursprünglich bei 0,90 ppm gelegenen Signals einer der beiden $\text{H}_3\text{C}(16,17)$ -Gruppen. Das CD. bestätigte die (*6R*)-Konfiguration von **9**; für die chiroptischen Eigenschaften der Verbindung ist offenbar nur das Zentrum an C(6) massgebend [7d].

Die Synthese des C_{15} -Phosphoniumsalzes **17** wurde nach der in *Schema 2* gezeigten Reaktionsfolge durchgeführt: die Umsetzung von **9** mit Vinylmagnesiumchlorid (THF, -30°) ergab den allylischen Alkohol **14** (Epimerengemisch an C(9)),

⁵) Die Numerierung der Verbindungen **7-19** erfolgte nach den Regeln der Carotinoid-Nomenklatur, vgl. [1].



der ohne weitere Reinigung in das Acetat **15**²⁾ (Epimerengemisch an C(9)) verwandelt wurde. Behandlung von **15** mit 48proz. wässriger Bromwasserstoffsäure (Äther, -12° bis -15°) lieferte das instabile ölige Bromid **16**, das sofort mit Triphenylphosphin (Essigester, RT.) zum Wittig-Salz **17a** umgesetzt wurde. Nachfolgende Behandlung einer Lösung von rohem **17a** in Methylenchlorid mit gesättigter NaCl-Lösung ergab das kristalline Phosphoniumchlorid **17b**²⁾ [Smp. $166-167^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} = +182,7^{\circ}$ ($c=1\%$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,96 und 0,81 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,35 (d, $J=4$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,58 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 2,03 (s, 3 H, CH_3CO); 2,31 (d, $J=10$, 1 H, H-C(6)); $\sim 4,8$ bis $5,6$ (m, 6 H, H-C(3), H-C(4), H-C(7), H-C(10), CH_2P); 6,0 (d, $J=10$, 1 H, H-C(8)); $\sim 7,5$ bis $8,1$ (m, 15 H, aromatische H)]. Ausbeute bez. auf **9**: 30%.

Eine Wittig-Olefinierung (50proz. wässrige KOH-Lösung, CH_2Cl_2 , 2-Propanol, RT.)⁶⁾ von **17b** (Schema 3) mit (*R*)-3-Hydroxy-12'-apo- β -carotin-12'-al (**18**)²⁾ [20] [Smp. $185-187^{\circ}$; UV./VIS. (Hexan): 412 (2100), 435 (Schulter). - CD.: 302 ($-3,52$), 255 ($+1,15$)] führte schliesslich in 25% Ausbeute bez. auf **18** zu all-*trans*-(3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein (**19**)²⁾ [Smp. $183-185^{\circ}$; UV./VIS. (Dioxan): 429 (1680), 453 (2515), 482 (2259); CD.: 288 ($-2,39$), 247,5 ($+6,33$); $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 0,849 und 0,998 (2s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16',17')$); 1,074 (s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16,17)$); 1,37 ($d \times d$, $J_{2,3'}=7$,

6) Unter den Reaktionsbedingungen der Olefinierung blieb die Acetoxyenschutzgruppe erhalten. Das als Kondensationsprodukt zuerst erhaltene rohe Luteinmonoacetat wurde ohne weitere Reinigung sofort mit wässrig-methanolischer KOH-Lösung zu **19** hydrolysiert.

$J_{\text{gem}} = 13$, 1 H, $H_{\text{ax}}-C(2')$); 1,48 (*t*, $J_{2,3} \sim 12$, $J_{\text{gem}} \sim 12$, 1 H, $H_{\text{ax}}-C(2)$); 1,626 (*s*, 3 H, $H_3C(18')$); 1,739 (*s*, 3 H, $H_3C(18)$); 1,84 (*d* × *d*, $J_{2',3'} = 6$, $J_{\text{gem}} = 13$, 1 H, $H_{\text{aq}}-C(2')$); 1,912 (*s*, 3 H, $H_3C(19')$); 1,970 (*s*, 9 H, $H_3C(19)$, $H_3C(20)$ und $H_3C(20')$); 2,04 (*d* × *d*, $J_{3,4} = 10$, $J_{\text{gem}} = 17$, 1 H, $H_{\text{ax}}-C(4)$); $\sim 2,33$ bis 2,45 (*m*, 2 H, $H-C(6')$ und $H_{\text{aq}}-C(4)$); $\sim 4,0$ (*m*, 1 H, $H_{\text{ax}}-C(3)$); 4,25 (*b*, $H_{\text{aq}}-C(3')$); 5,43 (*d* × *d*, $J_{6',7'} = 10$, $J_{7',8'} = 15,5$, 1 H, $H-C(7')$); 5,55 (*s*, 1 H, $H-C(4')$); $\sim 6,12$ (*s*, 2 H, $H-C(7)$ und $H-C(8)$); $\sim 6,15$ (*m*, 3 H, $H-C(8')$, $H-C(10)$ und $H-C(10')$); $\sim 6,26$ (*m*, 2 H, $H-C(14)$ und $H-C(14')$); 6,36 (*d*, $J_{11,12} = 15$, 2 H, $H-C(12)$ und $H-C(12')$); $\sim 6,55$ bis 6,71 (*m*, 4 H, $H-C(11)$, $H-C(11')$, $H-C(15)$ und $H-C(15')$); HPLC.: 98,3%. Die Verbindung **19** war in allen Eigenschaften mit natürlichem Lutein⁷⁾ [7] identisch.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir Frau Dr. *M. Grosjean* (UV/VIS. und optische Drehungen), den Herren Dr. *L. Chopard* (IR.), Dr. *G. Englert*, Dr. *W. Arnold*, *W. Grunauer* (NMR.), *W. Meister* (MS.), Dr. *K. Noack* (CD.) und Dr. *J.J. Daly* (Röntgenstruktur), für die HPLC.- und GC.-Analysen den Herren Dr. *M. Vecchi* und *E. Glinz* und für die Elementaranalysen Dr. *A. Dirscherl*. Den Herren *K. Holzhauser* und *J.-M. Zielinski* danken wir für vorzügliche experimentelle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Nomenclature of Carotenoids (Rules approved 1974). IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* **41**, 407 (1975).
- [2] *O. Isler*, 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971.
- [3] *O. Straub*, 'Key to Carotenoids. Lists of Natural Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1976.
- [4] *R. Willstätter & W. Mieg*, *Ann. Chem.* **355**, 1 (1907).
- [5] *P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper & R. Morf*, *Helv.* **14**, 614 (1931); *R. Nilsson & P. Karrer*, *Helv.* **14**, 843 (1931); *P. Karrer, A. Zubrys & R. Morf*, *Helv.* **16**, 977 (1933).
- [6] *D. Goodfellow, G.P. Moss & B.C.L. Weedon*, *Chem. Commun.* **1970**, 1578; *T.E. De Ville, M.B. Hursthouse, S.W. Russel & B.C.L. Weedon*, *Chem. Commun.* **1969**, 1311.
- [7] a) *C.H. Eugster*, *Angew. Chem.* **1970**, 259; b) *R. Buchecker, P. Hamm & C.H. Eugster*, *Chimia* **25**, 192 (1971); c) *Chimia* **26**, 134 (1972); d) *Helv.* **57**, 631 (1974).
- [8] *A.G. Andrewes, G. Borch & S. Liaaen-Jensen*, *Acta Chem. Scand.* **B28**, 139 (1974).
- [9] *B.C.L. Weedon*, *Pure Appl. Chem.* **47**, 161 (1976).
- [10] *H. Mayer*, *Pure Appl. Chem.* **51**, 535 (1979).
- [11] *R.K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann*, *Food Chem.* **5**, 15 (1980).
- [12] *F. Kienzle & H. Mayer*, *Helv.* **61**, 2609 (1978).
- [13] *F. Kienzle, H. Mayer, R.E. Minder & H. Thommen*, *Helv.* **61**, 2616 (1978).
- [14] *E.J. Corey & S. Terashima*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 111.
- [15] *E.J. Corey & M. Chaykovsky*, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).
- [16] *M. Rosenberger & G. Saucy*, *DOS* **2.520.186** (1975).
- [17] *R. Marbert*, *CH* **614.201** (1975).
- [18] *J.J. Daly*, unveröffentlicht.
- [19] *R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tschärner, C.H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff*, *Helv.* **56**, 2548 (1973).
- [20] *H. Pfander*, *Pure Appl. Chem.* **51**, 565 (1979).

⁷⁾ Wir danken Frau *K. Schiedi* für die Bereitstellung eines Vergleichspräparates.

⁸⁾ Die Tatsache, dass die beschriebene Synthese von (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein (**19**) über **7** (Konfigurationsbeweis *via* **11** und **13**) als Zwischenprodukt abläuft, bestätigt die von *Eugster et al.* [7d] bezüglich der stereoisomeren 3-Hydroxy-cyclogeraniole gezogenen Schlussfolgerungen.