

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

### VI. Synthese von Picrocrocin

von Hans Mayer und Jean-Marie Santer

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

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

(4. VI. 80)

---

#### Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds

##### VI. Synthesis of Picrocrocin

#### Summary

The synthesis of picrocrocin (**6**), the bitter essence of saffron (*Crocus sativus* L.) is reported utilizing (3*R*)-3-hydroxy- $\beta$ -cyclogeranyl acetate (**3**) as a readily available building unit.

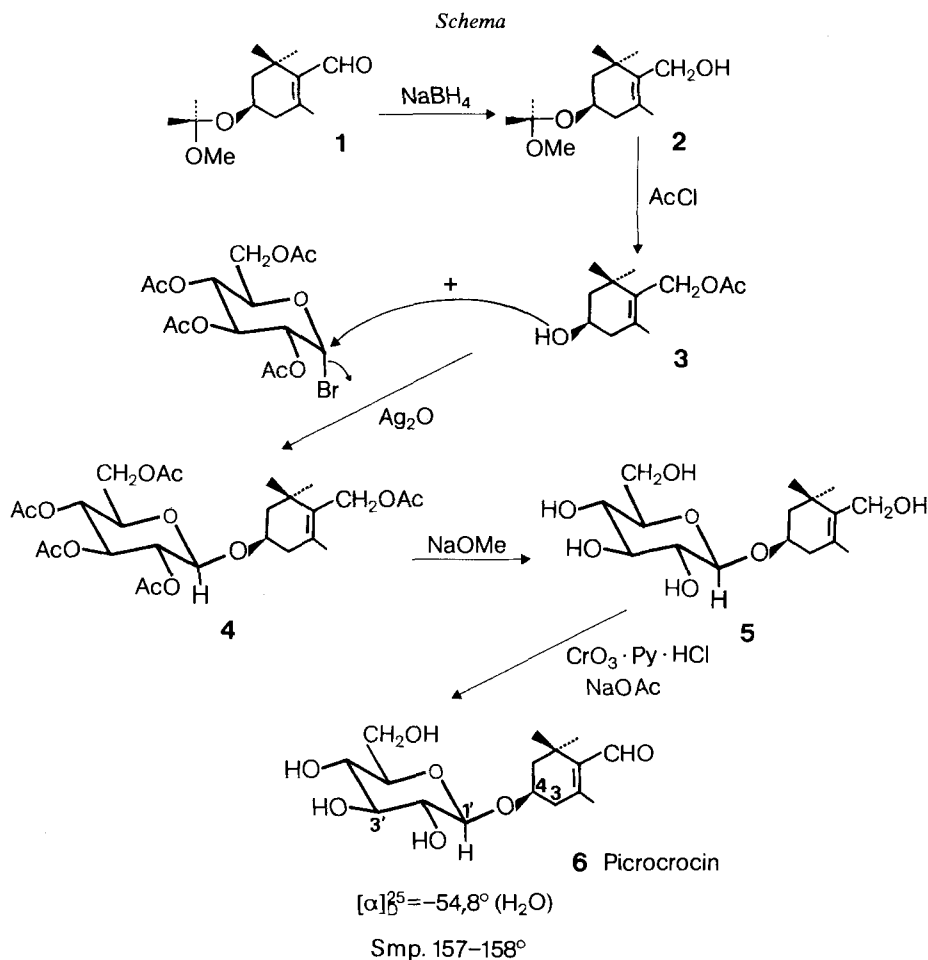
---

Picrocrocin (**6**), der Bitterstoff des Safrans (*Crocus sativus* L.), wurde bereits 1934 konstitutionell als  $\beta$ -D-Glucosid des 3-Hydroxy- $\beta$ -cyclocitrals erkannt [1]. Die damals noch ungeklärte absolute Konfiguration an C(4) in **6** wurde später durch Korrelation mit (3*R*, 3'*R*, 6'*R*)-Lutein festgelegt [2].

In dieser Mitteilung beschreiben wir eine Synthese von Picrocrocin ausgehend von dem leicht zugänglichen Isopropenyl (IPM)-Äther des (3*R*)-3-Hydroxy- $\beta$ -cyclocitrals (**1**) [3] [4], der bereits früher zur Synthese von (3*R*, 3'*R*)-Zeaxanthin [3-5], (3*S*, 5*R*, 6*S*)- und (3*S*, 5*S*, 6*R*)-Xanthoxin [3] [6] herangezogen worden war.

Da **6** gegenüber Säuren und Basen besonders instabil ist [1], wurden saure Reaktionsbedingungen vermieden. Um die basenkatalysierte Eliminierung von Glucose auszuschliessen, wurde die Aldehydfunktion im letzten Schritt unter praktisch neutralen Bedingungen erzeugt.

Reduktion von **1** mit Natriumborhydrid in 2-Propanol ergab zunächst den Alkohol **2**, der ohne weitere Reinigung durch Acetylierung und saure Hydrolyse in das Monoacetat **3** verwandelt wurde. Glucosidierung der freien sekundären Hydroxylgruppe mit  $\alpha$ -Acetobromglucose in Gegenwart von Silberoxid und Calciumsulfat lieferte dann unter *Inversion* am anomeren Zentrum das Pentaacetat **4**, aus dem durch Erhitzen mit Natriummethylat in Methanol das Pentol **5** freigesetzt wurde. Die selektive Oxydation der allylischen Hydroxylgruppe in **5** gelang mit Pyridiniumchlorochromat in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Natriumacetat. Das so erhaltene Picrocrocin (**6**) entsprach in allen Eigenschaften (Smp., UV., CD., IR., NMR., MS.) dem Naturprodukt [1] [2].



Insbesondere ist im  $^1\text{H-NMR}$ . (270 MHz) das Auftreten eines Triplets bei 4,46 ppm und dreier Dublette bei 4,91, 4,95 und 4,96 ppm für die freien Hydroxylgruppen an C(6') bzw. C(2'), C(3') und C(4') beweisend (mit  $\text{CF}_3\text{COOD}$  austauschbar). Die Kopplungskonstante ( $J=8$  Hz) des Dubletts bei 4,29 ppm für das Proton an C(1') zeigt, dass es sich um das  $\beta$ -Anomere handelt. Das Multiplett bei  $\sim 3,95$  ppm (Summe aller Kopplungen  $\sim 33$  Hz) sowie die Kopplungskonstanten  $J_{4,5}=12,5$  ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$ ) und  $J_{3,4}=9$  ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$ ) sind für ein axiales H-Atom an C(4) charakteristisch. Das Singulett bei 10,050 ppm entspricht der Aldehydgruppe eines  $\beta$ -Cyclocitralsystems.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir den Herren Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold und W. Grunauer (NMR.), Dr. L. Chopard (IR.), Frau Dr. M. Grosjean (UV. und optische Drehungen), Dr. K. Noack (CD.) und W. Meister (MS.). Für die Mikroanalysen danken wir Dr. A. Dirscherl und für die GC.-Analysen Dr. M. Vecchi.

#### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* Angaben über allgemeine Arbeitstechniken, verwendete Apparate (UV., CD.,  $^1\text{H-NMR}$ .) und entsprechende Spektralanangaben s. 2. Mitt. dieser Serie [7] sowie [8]. GC.: 5%

*Carbowax 20 M/2 m*; Säulentemperatur: 120° bis 220° (programmiert), 4%/Min., Trägergas N<sub>2</sub>. - IR.: *Beckman IR-9*. Angaben in cm<sup>-1</sup>. *w* = schwache, *s* = starke Absorption. - MS.: MS. 9 (*AEI*, Manchester) mit direkter Probeneinführung, Ionisierungsspannung 70 V. Quelltemperatur 250°. Spektren mit chemischer Ionisation (CI.) wurden mit einem *Finnigan 3200* aufgenommen; Reaktionsgasdruck: 1 Torr (NH<sub>3</sub>/CH<sub>4</sub>). Angabe von *m/z* (rel. Intensität in %).

(4*R*)-4-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-methylacetat ((3*R*)-3-Hydroxy-β-cyclogeranylacetat) (3). Eine Lösung von 24,0 g (0,10 mol) **1** in 80 ml 2-Propanol wurde unter Rühren bei 0-5° portionenweise mit 2,08 g (0,055 mol) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde auf ges. NaCl-Lösung gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (23,5 g rohes **2**) wurde in 200 ml abs. Äther gelöst und 16,8 ml (12,19 g = 0,12 mol) Triäthylamin zugefügt. Dann wurde unter Rühren bei 0-5° eine Lösung von 7,8 ml (8,64 g = 0,11 mol) Acetylchlorid in 50 ml abs. Äther zugetropft. Nach 5 Std. Rühren bei RT. wurde mit 1*N* HCl angesäuert und eine weitere halbe Std. bei RT. gerührt. Die organische Phase wurde dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (20,1 g) wurde an 2 kg Kieselgel chromatographiert. Eluierung mit Äther/*n*-Hexan 4:1 lieferte 19,0 g (89,5%) **3** als farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -104,3^\circ$  (*c* = 1%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). GC.: 99,3%. - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C-C(6)); 1,68 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 2,00 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>CO); ~3,95 (*m*, 1 H, H-C(4)); 4,54 (*s*, 2 H, OH<sub>2</sub>C-C(1)). - MS.: 152 (*M*<sup>+</sup> - AcOH, 75); 137 (55); 135 (41); 119 (100); 43 (65). CI.-MS.: 170 (*M* + NH<sub>4</sub><sup>+</sup> - AcOH, 3); 153 (7); 152 (5); 135 (100).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (212,29) Ber. C 67,89 H 9,50% Gef. C 67,78 H 9,57%

(4*R*)-4-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-methanol-pentaacetat (4). Eine Lösung von 9,78 g (46,1 mmol) **3** und 23,1 g (56,1 mmol) *α*-Acetobromglucose in 75 ml Benzol wurde mit 26,4 g frisch hergestelltem Ag<sub>2</sub>O und 52,8 g fein pulverisiertem wasserfreiem CaSO<sub>4</sub> (*Sikkon Blau*, *Fluka*) versetzt und das Gemisch 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde durch *Speedex* abgenutscht, das Filtrat mit Aktivkohle entfärbt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (35,7 g hellgelbes Öl) wurde an 2 kg Kieselgel chromatographiert. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigester 4:1 eluierten 17,0 g eines hellgelben Öls, das beim Digerieren mit Äthanol/Petroläther kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Äthanol wurden 5,7 g (23%) **4** als farblose Kristalle vom Smp. 98-100° erhalten,  $[\alpha]_D^{25} = -41,0^\circ$  (*c* = 1%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). - IR. (KBr): 1755*s*, 1235*s* (Ac). - <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,04 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C-C(6)); 1,55 (*d* × *d*, *J*<sub>4,5</sub> ~ *J*<sub>gem</sub> ~ 12,5, 1 H, H<sub>ax</sub>-C(5)); 1,69 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 2,00, 2,025 und 2,075 (3*s*, 5 CH<sub>3</sub>CO); 2,66 (*d* × *d*, *J*<sub>3,4</sub> ~ 6, *J*<sub>gem</sub> = 15,5, H<sub>aq</sub>-C(3)); ~3,60 bis 4,37 (*m*, 5 H, H-C(4), H-C(3'), H-C(5') und H<sub>2</sub>C(6')); 4,57 (*s*, 2 H, OH<sub>2</sub>C-C(1)); 4,63 (*d*, *J* = 7,5, 1 H, H-C(1')); ~4,85 bis 5,30 (*m*, H-C(2'), H-C(3') und H-C(4')). - MS.: 331 (7); 194 (12); 169 (42); 135 (78); 119 (34); 109 (33); 143 (100). - CI.-MS.: 561 (*M* + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 10); 331 (6); 195 (7); 135 (100).

Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

(4*R*)-4-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-methanol (5). Eine Lösung von 4,4 g **4** in 60 ml Methanol wurde mit 4 ml einer Lösung aus 2,3 g Na und 100 ml Methanol versetzt und 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit Eisessig neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand (4,4 g hellgelbes Öl) wurde an 200 g Kieselgel chromatographiert. Äthanol/Essigester 1:4 eluierten 3,1 g hellgelbes Öl, das aus Äthanol/Äther kristallisierte: 2,25 g **5** (83,5%) als farblose Kristalle vom Smp. 145-147°. Durch mehrmalige Umkristallisation aus 2-Propanol/Äther Smp. 150,5-151,5°,  $[\alpha]_D^{25} = -79,2^\circ$  (*c* = 1%, H<sub>2</sub>O). - IR. (KBr): 3410*s* (OH), 1083*s*, 1036*s*, 1000*s* (C-O-C und Alkohol-II Bande). - <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,01 und 1,06 (2*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C-C(6)); 1,75 (*d* × *d*, *J*<sub>4,5</sub> ~ *J*<sub>gem</sub> ~ 12, 1 H, H<sub>ax</sub>-C(5)); 1,67 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(2)); 1,92 (*d* × *d*, *J*<sub>3,4</sub> = 9, *J*<sub>gem</sub> = 17,5, H<sub>ax</sub>-C(3)); 2,35 (*d* × *d*, *J*<sub>3,4</sub> = 5, *J*<sub>gem</sub> = 17, 1 H, H<sub>aq</sub>-C(3)); ~2,80 bis 3,25 (*m*, 4 H, H-C(2'), H-C(3'), H-C(4') und H-C(5')); ~3,40 bis 3,82 (*m*, H<sub>2</sub>C(6')); ~3,82 bis 4,05 (*m*, H<sub>ax</sub>-C(4) und OH<sub>2</sub>C-C(1)); 4,14 (*t*, *J* = 5, HOH<sub>2</sub>C-C(1), mit D<sub>2</sub>O austauschbar; 4,28 (*d*, *J* = 7,5, H-C(1')); 4,38 (*t*, *J* = 5, HO-C(6'), mit D<sub>2</sub>O austauschbar; ~4,73 bis 4,90 (*m*, 3 HO des Glucoseresests, mit D<sub>2</sub>O austauschbar). - MS.: 152 (40); 135 (92); 121 (100); 119 (90); 107 (82); 93 (57); 73 (57); 43 (57). - CI.-MS.: 350 (*M* + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 1); 180 (3); 153 (6); 135 (100).

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> (332,39) Ber. C 57,82 H 8,49% Gef. C 58,03 H 8,65%

(4R)-4-( $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy)-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-carboxaldehyd (*Picrocrocin*) (6). Eine Lösung von 2,435 g (7,32 mmol) 5, Smp. 145–147°, in 35 ml DMSO wurde nacheinander mit 4,8 g (58,5 mmol) Natriumacetat und 6,3 g (29,3 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt und das Gemisch 16 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel bei 60° i.HV. abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Äthanol/Essigester 1:4 eluierten 0,822 g eines farblosen Schaumes, der beim Digerieren mit Methanol/Äther kristallisierte. Durch Umkristallisation aus Methanol/Äther oder 2-Propanol/Äther wurden 0,241 g (10%) 6 als farblose Kristalle vom Smp. 157–158° erhalten,  $[\alpha]_D^{25} = -54,8^\circ$  ( $c = 1\%$ , H<sub>2</sub>O). – UV. (H<sub>2</sub>O): 250,5 (12189). – CD. (H<sub>2</sub>O): 328 (+2,01), 249,6 (–6,89). – IR. (KBr): 3418s, 3344s (OH), 1652s (C=O), 1610w (C=C konj.), 1105s, 1085s, 1067s, 1025s (C–O–C und Alkohol-II Bande). – <sup>1</sup>H-NMR. (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,159 und 1,183 (2s, 6 H, H<sub>3</sub>C–C(6)); 1,418 (*d* × *d*,  $J_{4,5} \sim J_{gem} \sim 12,5$ , 1 H, H<sub>ax</sub>–C(5)); 1,76 (*m*,  $J_{gem} = 12,5$ , 1 H, H<sub>aq</sub>–C(5)); 2,104 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(2)); 2,21 (*d* × *d*,  $J_{3,4} = 9$ ,  $J_{gem} = 18,5$ , 1 H, H<sub>ax</sub>–C(3)); 2,63 (*d* × *d*,  $J_{3,4} = 4,5$ ,  $J_{gem} = 18,5$ , 1 H, H<sub>aq</sub>–C(3)); 3,91 (*d* × *d* × *d*,  $J_{2,OH} \sim 5$ ,  $J_{1,2} \sim J_{2,3} \sim 8$ , 1 H, H–C(2')); Zuordnung durch Doppelresonanz bestätigt; ~3,0 bis 3,2 (*m*, 3 H, H–C(3'), H–C(4') und H–C(5')); 3,44 (*d* × *d* × *d*,  $J_{5,6} \sim J_{6,OH} \sim 6$ ,  $J_{gem} \sim 11$ , 1 H, H–C(6')); 3,66 (*d* × *d* × *d*,  $J_{5,6} \sim 1$ ,  $J_{6,OH} \sim 6$ ,  $J_{gem} \sim 11$ , 1 H, H<sub>1</sub>–C(6')); ~3,95 (*m*, 1 H, H<sub>ax</sub>–C(4)); 4,29 (*d*,  $J = 8$ , 1 H, H–C(1')); Zuordnung durch Doppelresonanz bestätigt; 4,46 (*t*,  $J = 6$ , HO–C(6')); 4,91, 4,95 und 4,96 (3*d*, je 1 H, 3 HO des Glucoserests); 10,050 (*s*, 1 H, CHO). – MS.: 170 (13); 152 (36); 137 (54); 121 (87); 119 (100); 109 (76); 93 (61); 67 (61); 41 (75). – CI-MS.: 348 (*M* + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 2); 180 (3); 169 (9); 151 (100).

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (330,38) Ber. C 58,17 H 7,93% Gef. C 58,18 H 7,96%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Kuhn & A. Winterstein, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 67, 344 (1934).
- [2] R. Buchecker & C. H. Eugster, Helv. 56, 1121 (1973).
- [3] H. Mayer, Pure Appl. Chem. 51, 535 (1979).
- [4] A. Rüttimann & H. Mayer, Helv. 63, 1455 (1980).
- [5] R. K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann, Food Chem. 5, 15 (1980).
- [6] F. Kienzle, H. Mayer, R. E. Minder & H. Thommen, Helv. 61, 2616 (1978).
- [7] F. Kienzle & H. Mayer, Helv. 61, 2609 (1978).
- [8] G. Englert, F. Kienzle & K. Noack, Helv. 60, 1209 (1977).