

56. Trennung und absolute Konfiguration der C(8)-epimeren (all-*E*)-Neochrome (Trollichrome) und -Dinochrome

von Edith Märki-Fischer, Richard Buchecker und Conrad Hans Eugster*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(6.1.84)

Separation and Absolute Configuration of the C(8)-Epimeric (all-*E*)-Neochromes (Trollichromes) and -Dinochromes

Summary

The C(8')-epimers of (all-*E*)-neochrome were separated by HPLC and carefully characterized. The faster eluted isomer, m.p. 197.8–198.3°, is shown to have structure **3** ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,8'*R*)-5',8'-epoxy-6,7-didehydro-5,6,5',8'-tetrahydro-β,β-carotene-3,5,3'-triol). To the other isomer, m.p. 195–195.5°, we assign structure **6** ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,8'*S*)-5',8'-epoxy-6,7-didehydro-5,6,5',8'-tetrahydro-β,β-carotene-3,5,3'-triol). The already known epimeric dinochromes (= 3-*O*-acetylneochromes) can now be formulated as **4** and **5** ('epimer 1' and its trimethylsilyl ether) and **7** and **8** ('epimer 2' and its trimethylsilyl ether), respectively.

Die absolute Konfiguration von (all-*E*)-Neoxanthin, dem in Landpflanzen wohl am weitesten verbreiteten Carotinoid, ist heute im Sinne von **1** gesichert [1–4]. Dinoxanthin, ein in photosynthetisierenden Dinoflagellaten (Algenklasse *Dinophyceae*) vorkommendes Carotinoid, ist das *O*-Acetylderivat **2** von (all-*E*)-Neoxanthin [5–7].

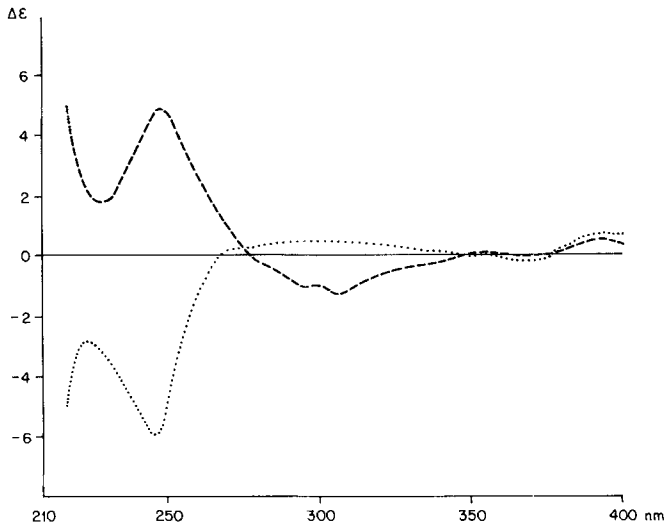
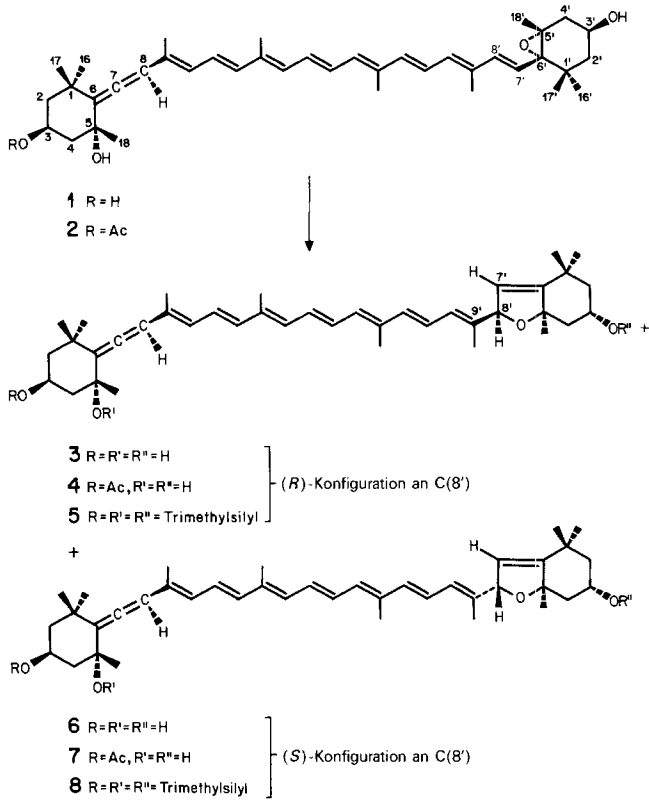
Die 5',6'-Epoxyfunktion in **1** und **2** unterliegt sehr leicht einer säurekatalysierten Umlagerung in ein 5',8'-Epoxid, das in der Literatur unter der Bezeichnung Neochrom bzw. Dinochrom bekannt ist. Neochrom ist bisher nur als Diastereomerenmisch bekannt, während die Dinochrome im DC getrennt werden konnten [7]. Nach Verseifung und *O*-Silylierung wurden diese Epimeren mit CD- und ¹H-NMR-Spektren charakterisiert [7].

In dieser Arbeit beschreiben wir die Trennung der epimeren Neochrome und die Bestimmung ihrer absoluten Konfiguration im Sinne von **3** und **6**.

(all-*E*)-Neoxanthin (**1**)¹ wurde in die (all-*E*)-Neochrome umgelagert und das erhaltene Gemisch durch HPLC getrennt. Die rascher eluierte Verbindung, Schmp. 197,8–198,3°, erwies sich als (8'*R*)-Neochrom (**3**), die nachfolgende mit Schmp. 195–195,5° als (8'*S*)-Neochrom (**6**). Die Konfigurationszuordnung für C(8') wurde mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren getroffen. Sie stützt sich auf unsere vorangehenden Befunde an mehre-

¹) Isoliert aus Blüten von *Trollius europaeus* nach [8], ursprünglich als Trollixanthin bezeichnet; Identität mit (all-*E*)-Neoxanthin [9].

Schema



Figur. CD-Spektren von **3** (---) und **6** (····) in EPA, RT

ren C(8)- und C(8')-epimeren Carotinoiden²⁾, wobei folgende Argumente wichtig sind: dasjenige Isomer, dessen Signale von H–C(7') und H–C(8') (bzw. H–C(7) und H–C(8)) als breite *s* erscheinen (³*J*_{7,8} < 0,8 Hz) und deren Δ*δ*-Wert klein ist (< 0,1 ppm), besitzt die Flavoxanthin-Endgruppe mit CH₃(18) und C(9) in *trans*-Stellung; dasjenige Isomer, dessen Signale von H–C(7') und H–C(8') (bzw. H–C(7) und H–C(8)) ein ³*J*_{7,8} > 1,8 Hz aufweisen und deren Δ*δ*-Wert > 0,2 ppm beträgt, hingegen die Chrysanthemaxanthin-Endgruppe mit CH₃(18) und C(9) *cis*-ständig.

Sehr klar lassen sich die beiden Epimeren auch in ihrem CD unterscheiden, ihre Hauptmaxima bei *ca.* 245 nm sind nahezu spiegelbildlich; s. *Fig.* Wie im Fall von Flavoxanthin (= (+)-(3*S*,5*R*,8*R*,3'*R*,6'*R*)-5,8-Epoxy-5,8-dihydro-β,ε-carotin-3,3'-diol), zeigt (8'*R*, all-*E*)-Neochrom (3) im Bereich von 280 bis 350 nm einen komplexen *negativen* CD.

Aufgrund der publizierten ¹H-NMR- und CD-Spektren [7] lassen sich nun auch bei den epimeren Dinochromen absolute Konfigurationen für C(8') angeben: der aus «Epi-

 Tab. 1. *Stereoisomere Neochrome*

Neochrom-Isomer	Schmp.	Edukte (Neoxanthin-Isomer)	VIS EtOH	Benzol
Trollichrom	206–208°	Trollixanthin, Schmp. 154–155° [8] Trollixanthin, Schmp. 199° [17] bzw. 155–156° [18]	448 (147900) [18]	463 (144200) [19]
	206°		421 (151000)	434 (146500)
Trolliflavin	186–187°	Trolliflor, Schmp. 200° [19]	399 (94600)	410 (90500)
	193–195°	Trolliflor, Schmp. 145–147° bzw. 166–168° [9]	462 (131000) [19]	433 (132100)
			409 (81000)	
			448 qual. [9]	
Foliachrom	148°	Folixanthin, Schmp. 128° [20]	421	
			398	
			451 (131500) [20]	459 qual. [21]
			424 (136200)	430
			401 (87000)	406
Fucochrom	188–190°	Fucoxanthol-Isomere [21]		
Neochrom	148°	Neoxanthin, Schmp. 128° (134–135°) [3]	451 qual. [3]	460 qual. [3]
			424	431
			401	407
(8' <i>R</i>)-Neochrom	197,8–198,3°	Trollichrom und Trollixanthin (Schmp. 199°); s. <i>oben</i>	449 (160000) ^{a)}	
	422 (162600)			
	399 (102100)			
	449 (156900) ^{a)}			
(8' <i>S</i>)-Neochrom	195–195,5°		422 (160000)	
			399 (100800)	

^{a)} Lösungsmittel EPA (Et₂O/2-Methylbutan/EtOH 5:5:2); diese Arbeit.

²⁾ Flavoxanthin/Chrysanthemaxanthin [10]; 5-*Epi*flavoxanthin/5-*Epi*chrysanthemaxanthin [11]; C(8)-epimere Mutatoxanthine [12], C(8)-epimere Mutatochrome [13], C(8)- und C(8')-epimere Aurochrome [14] sowie Modellverbindungen [15].

mer 1» erhaltene Trimethylsilyläther [7] hat die (8'*R*)-Konfiguration (s. 5), derjenige aus «Epimer 2» hingegen die (8'*S*)-Konfiguration (s. 8)³⁾.

Vergleicht man nun die hier erstmals beschriebenen reinen Neochrom-Epimeren mit Literaturangaben über «Neochrom» (s. Tab. 1⁴⁾), so stellt man fest, dass abgesehen von der Epimerie an C(8') noch andere Isomerien bestehen. Für das Isomer mit Schmp. 148° ist die (9'*Z*)-Konfiguration⁵⁾ durch Korrelation mit (9*Z*)-Violaxanthin (= Violeoxanthin) sichergestellt [3] [22–24]. Für andere Isomere muss neben anderen (*Z*)-Positionen auch die Allen-Isomerie in Betracht gezogen werden. Untersuchungen von *Weedon et al.* an Fucoxanthin-Isomeren [26] haben ergeben, dass sich die Allen-Isomeren durch *geringfügige Änderungen der chemischen Verschiebungen* der Methylgruppen am Allen-Ende und deutlicher an der Signallage von H–C(8) unterscheiden. Auch CD-Spektren können zur Unterscheidung benutzt werden; allerdings dürfen keine Komplikationen durch unterschiedliche (*Z/E*)-Isomerie eintreten. Die wenigen veröffentlichten NMR-Spektren von Neochrom- und Neoxanthin-Isomeren [2] [5] [6] [27] schliessen das Vorhandensein einer Allen-Isomerie zumindest nicht aus⁶⁾.

Für die hier beschriebenen, reinen Neochrom-Isomeren treffen die Strukturen 3 und 6 aus folgenden Gründen zu: 1) Die (all-*E*)-Konfiguration ergibt sich aus dem Fehlen eines «*cis*-Piks» im UV-Spektrum und aus der Abwesenheit von relevanten Signalverschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum, wie sie für (*Z*)-Isomere charakteristisch sind. Auch der hohe Schmp. deutet auf die (all-*E*)-Struktur. 2) Die axiale(6*R*)-Chiralität folgt durch Spektrenvergleich mit Mimulaxanthin⁷⁾ und Deepoxyneoxanthin⁸⁾, das wir vor kurzem durch Ozonolyse zum C₁₃-Allen-Keton abgebaut haben [29] und dessen absolute Konfiguration feststeht [30]; s. Tab. 2. 3) Aus den NMR-Spektren folgt auch die relative Konfiguration von C(3)/C(5) einerseits [31] und C(3')/C(5')/C(6') andererseits [10] [11], da sich die Diastereomeren stark unterscheiden. 4) Die absolute Konfiguration von C(3) und C(3') ist gesichert durch die chemische Verknüpfung unserer Neoxanthin(Trollixanthin)-Probe mit Deepoxyneoxanthin einerseits und mit (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin andererseits [29].

Tab. 2. ¹H-NMR-Spektren der Allen-Endgruppe (200 MHz, CDCl₃)

Verbindung	CH ₃ –C(1)	CH ₃ –C(5)	CH ₃ –C(9)	CH ₃ C(13)	H–C(8)
3	1,068/1,33	1,349	1,79	1,95	6,03
6	1,067/1,33	1,345	1,80	1,95	6,03
Mimulaxanthin [29]	1,07/1,335	1,35	1,80	1,96	6,03 ^{a)}
Deepoxineoxanthin [29]	1,07/1,335	1,35	1,80	1,96	6,03

a) Weitere Messungen in (D₆)Aceton, s. [27].

³⁾ Die in [7] getroffene Zuordnung der Signale von H–C(7') und H–C(8') muss vertauscht werden; vgl. [16].

⁴⁾ Es wurden nur Literaturstellen mit guter Charakterisierung der Neochrom-Isomere berücksichtigt.

⁵⁾ Die Bezifferung von Neoxanthin und Neochrom wird in der Literatur uneinheitlich gehandhabt und hat zu Verwechslungen Anlass gegeben; so muss z. B. die in [25] gezeichnete Struktur für (*Z*)-Neoxanthin revidiert werden.

⁶⁾ (6'*S*)-Fucoxanthin ist instabiler als das (6'*R*)-Isomer [26]; vgl. auch [28].

⁷⁾ C₂-symmetrische Verbindungen mit zwei Allen-Gruppen wie in 1 [29].

⁸⁾ Formel 1 mit Doppelbindung anstelle der Epoxyfunktion [29].

Da wir die Neochrome **3** und **6** durch HPLC-Trennung von authentischem Trollichrom [17–19] erhalten haben, ist jetzt klar, dass diese Verbindung das Gemisch der C(8')-epimeren (all-*E*)-Neochrome darstellt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit und den analytischen Abteilungen unseres Instituts für Spektren.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. Vgl. [32] [33].

2. *Ausgangsmaterialien*. Es standen Originalpräparate von Trollixanthin und Trollichrom [17–19] zur Verfügung. Die Trennungen erfolgten an *Spherisorb 5-5CN*, 4,6 × 250 mm und 22,4 × 250 mm mit Lösungsmittel A/B = 51:49 (A = Hexan + 0,1% *N*-Äthyl-diisopropylamin; B = CH₂Cl₂ + 3% MeOH); vgl. [33].

3. (*8'*R,*all-E*)-*Neochrom* (= (3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,8'*R*)-5'-*8'*-Epoxy-6,7-didehydro-5,6,5',8'-tetrahydro-β,β-carotin-3,5,3'-triol; **3**). Hellorange, feine Kristalle aus CH₂Cl₂/Hexan; Schmp. 197,8–198,3°. UV/VIS (EPA): 250 (28400), 312 (7800), 379 (sh, 51700), 399 (102100), 422 (162600), 449 (160000). CD (EPA, RT.): 229 (+1,76), 249 (+4,48), 280 (0), 300 (-1,08), 310 (-1,35), 348 (0); vgl. Fig. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,068 (s, CH₃(16)); 1,17 (s, CH₃(16')); 1,33 (s, 6H, CH₃(17), CH₃(17')); 1,349 (s, CH₃(18)); 1,62 (s, CH₃(18')); 1,72 (s, CH₃(19)); 1,79 (s, CH₃(19)); 1,94 (s, CH₃(20')); 1,95 (s, CH₃(20)); 4,26 (m, 2H, H-C(3), H-C(3')); 5,168 (br. s, 1H, H-C(8')); 5,254 (br. s, 1H, H-C(7')); 6,03 (s, 1H, H-C(8)). MS: 600 (4,7, M⁺), 582 (10, M⁺ -18), 520 (5, M⁺ -80), 502 (11, M⁺ -98), 221 (50), 181 (30), 43 (100).

4. (*8'*S,*all-E*)-*Neochrom* (= (3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,8'*S*)-5'-*8'*-Epoxy-6,7-didehydro-5,6,5',8'-tetrahydro-β,β-carotin-3,5,3'-triol; **6**). Orange, feine Kristalle aus CH₂Cl₂/Hexan; Schmp. 195–195,5°. UV/VIS (EPA): 250 (21800), 312 (7300), 379 (sh, 49700), 399 (100800), 422 (160000), 449 (156900). CD (EPA): 222 (-2,8), 248 (-6,0), 270 (0), 290–315 (+0,4), 348 (0); vgl. Fig. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,067 (s, CH₃(16)); 1,19 (s, CH₃(16')); 1,33 (s, CH₃(17)); 1,345 (s, 6H, CH₃(17'), CH₃(18)); 1,68 (s, CH₃(18')); 1,80 (s, 6H, CH₃(19), CH₃(19')); 1,95 (s, 6H, CH₃(20), CH₃(20')); 4,26 (m, 2H, H-C(3), H-C(3')); 5,07 (d, 1H, J = 1,8, H-C(8')); 5,30 (d, 1H, J = 1,8, H-C(7')); 6,03 (s, 1H, H-C(8)). MS: wie **3**.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Klyne & J. Buckingham*, 'Atlas of Stereochemistry', Chapman & Hall, London, 1978, Abschnitt T55.
- [2] *T. E. DeVille, M. B. Hursthouse, S. W. Russel & B. C. L. Weedon*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 1311.
- [3] *L. Cholnoky, K. Györgyfy, A. Rónai, J. Szabolcs, Gy. Tóth, G. Galasko, E. S. Waight & B. C. L. Weedon*, J. Chem. Soc. (C) 1969, 1256.
- [4] *S. Liaaen-Jensen*, 'Stereochemistry of Naturally Occurring Carotenoids', in 'Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe' 39, 123 (1980).
- [5] *J. E. Johansen, W. A. Svec, S. Liaaen-Jensen & F. T. Haxo*, Phytochemistry 13, 2261 (1974).
- [6] *J. E. Johansen*, 'Chemical Studies on Selected Algal and Bacterial Carotenoids', Dissertation, University of Trondheim, 1977.
- [7] *J. E. Johansen, G. Borch & S. Liaaen-Jensen*, Phytochemistry 19, 441 (1980).
- [8] *P. Karrer & E. Jucker*, Helv. Chim. Acta 29, 1539 (1946).
- [9] *R. Buchecker, S. Liaaen-Jensen & C. H. Eugster*, Phytochemistry 14, 797 (1975).
- [10] *H. Cadosch, U. Vögeli, P. Rüedi & C. H. Eugster*, Helv. Chim. Acta 61, 783 (1978).
- [11] *H. Cadosch, U. Vögeli, P. Rüedi & C. H. Eugster*, Helv. Chim. Acta 61, 1511 (1978).
- [12] *E. Märki-Fischer, R. Buchecker, C. H. Eugster, G. Englert, K. Noack & M. Vecchi*, Helv. Chim. Acta 65, 2198 (1982).

- [13] *W. Eschenmoser, E. Märki-Fischer & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 67, 170 (1984).
- [14] *M. Acemoglu & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 67, 184 (1984).
- [15] *M. Acemoglu, R. Prewo, J. H. Bieri & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 67, 175 (1984).
- [16] *C. H. Eugster*, 'Carotenoid Chemistry and Biochemistry', Ed. G. Britton and T. W. Goodwin, Pergamon Press, Oxford, 1982, S. 17.
- [17] *P. Karrer & E. Krause-Voith*, *Helv. Chim. Acta* 30, 1772 (1947).
- [18] *M. Lippert, C. H. Eugster & P. Karrer*, *Helv. Chim. Acta* 38, 638 (1955).
- [19] *M. Lippert & P. Karrer*, *Helv. Chim. Acta* 39, 698 (1956).
- [20] *L. Cholnoky, K. Györgyfy, J. Szabolcs, B. C. L. Weedon & E. S. Waight*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1966, 404.
- [21] *R. Bonnett, A. K. Mallams, J. L. Tee, B. C. L. Weedon & A. McCormick*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1966, 515.
- [22] *P. Molnár & J. Szabolcs*, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 99, 155 (1979).
- [23] *J. Szabolcs*, *Pure Appl. Chem.* 47, 147 (1976).
- [24] *G. P. Moss, J. Szabolcs, Gy. Tóth & B. C. L. Weedon*, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 87, 301 (1975).
- [25] *S. Hertzberg, G. Borch & S. Liaaen-Jensen*, *Acta Chem. Scand., Ser. B* 33, 42 (1979).
- [26] *K. Bernhard, G. P. Moss, Gy. Tóth & B. C. L. Weedon*, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3899.
- [27] *H. Nitsche*, *Z. Naturforsch., C* 28, 481 (1973).
- [28] *S. Isoe & S. Katsumura*, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1089.
- [29] *R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 63, 2531 (1980).
- [30] *T. E. DeVile, J. Hora, M. B. Hursthouse, T. P. Toube & B. C. L. Weedon*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1970, 1231.
- [31] *J. R. Hlubucek, J. Hora, S. W. Russel, T. P. Toube & B. C. L. Weedon*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1974, 848.
- [32] *R. Buchecker, U. Marti & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 65, 896 (1982).
- [33] *E. Märki-Fischer, U. Marti, R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 66, 494 (1983).