

## 259. Luteochrome: spektroskopische, chiroptische und chromatographische Eigenschaften

von Murat Acemoglu und Conrad Hans Eugster\*

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

(27.VIII.84)

### Two Optically Active Luteochromes: Preparation, Spectra, and Chiroptical and Chromatographic Properties

#### Summary

Selective rearrangement of (5*R*,6*S*,5'*R*,6'*S*)-5,6:5',6'-diepoxy-5,6,5',6'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotene with the aid of an ethereal solution of malonic acid leads to the mixture of the C(8')-epimeric luteochromes. HPLC separation gave the pure isomers. This is the first report on the preparation of optically active luteochromes.

Die säurekatalysierte Umlagerung von Carotin-5,6- in Carotin-5,8-epoxide verläuft stufenweise in dem Sinn, dass Zwischenprodukte mit einer 5,6-Epoxygruppe an einem und einer 5,8-Epoxygruppe am anderen Ring auftreten können. Sowohl von einigen Zwischenstufen als auch von ihren bis-furanoiden Folgeprodukten sind Vorkommen in der Natur beschrieben, doch ist in keinem Fall ein Hinweis auf ihre relative oder absolute Konfiguration zu finden. Bei Bis(5,6-Epoxiden) mit unterschiedlichen Endgruppen sind zudem zwei konstitutionell verschiedene Zwischenprodukte zu erwarten, die ebenfalls noch nicht mit Eindeutigkeit beschrieben worden sind.

In der Literatur bekannt gewordene Beispiele sind: a)  $\beta,\beta$ -Carotin-diepoxid<sup>1)</sup> → «Luteochrom»<sup>2)</sup> → «Aurochrom»<sup>3)</sup>. b)  $\beta$ -Kryptoxanthin-diepoxid<sup>4)</sup> → «Kryptoxanthin-5,6:5',8'-diepoxid»<sup>5)</sup> → «Kryptochrom»<sup>6)</sup>. c) Violaxanthin<sup>7)</sup> → «Luteoxanthin»<sup>8)</sup> → «Auroxanthin»<sup>9)</sup>. Die Reaktionsfolge a) wurde von Tsukida & Zechmeister an einem

<sup>1)</sup> 5,6:5',6'-Diepoxy-5,6,5',6'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin; Konfiguration des Naturstoffes noch nicht bekannt; Synthese des (5*R*,6*S*,5'*R*,6'*S*)-Enantiomeren **3** [1].

<sup>2)</sup> 5,6:5',8'-Diepoxy-5,6,5',8'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin; Konfiguration des Naturstoffes noch unbekannt; Synthese der zwei optisch aktiven Diastereoisomeren **1** und **2** siehe diese Arbeit.

<sup>3)</sup> 5,8:5',8'-Diepoxy-5,8,5',8'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin; Konfiguration des Naturstoffes unbekannt; Synthese von *racemo*-, *meso*- und optisch aktiven Formen, siehe [2].

<sup>4)</sup> 5,6:5',6'-Diepoxy-5,6,5',6'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3-ol; Konfiguration des Naturstoffes unbekannt.

<sup>5)</sup> 5,6:5',8'-Diepoxy-5,6,5',8'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3-ol oder 5,8:5',6'-Diepoxy-5,8,5',6'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3-ol; Konfiguration der Naturprodukte unbekannt.

<sup>6)</sup> 5,8:5',8'-Diepoxy-5,8,5',8'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3-ol; Konfiguration des Naturstoffes unbekannt.

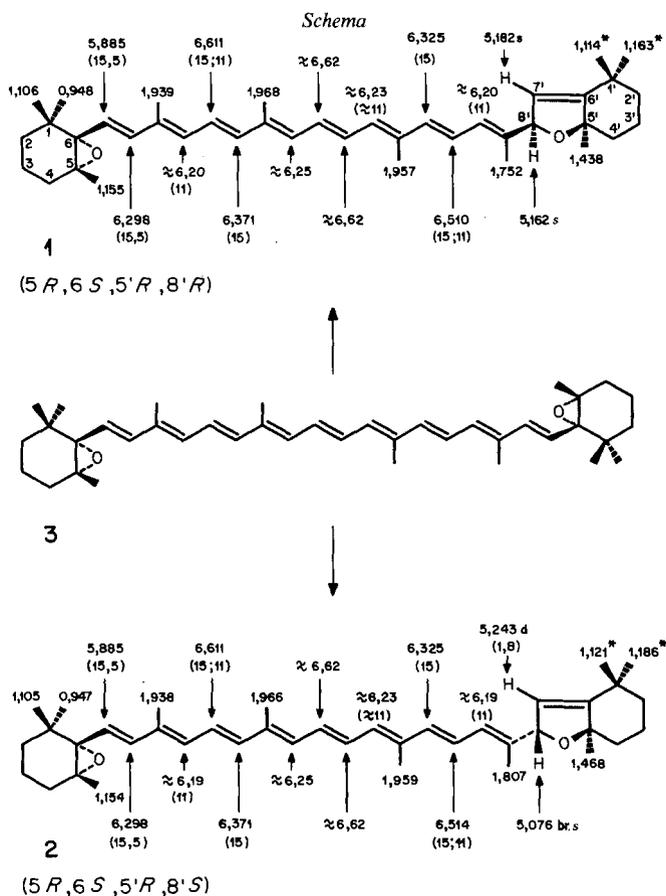
<sup>7)</sup> (3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*,5'*R*,6'*S*)-5,6:5',6'-Diepoxy-5,6,5',6'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3,3'-diol.

<sup>8)</sup> 5,6:5',8'-Diepoxy-5,6,5',8'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3,3'-diol; absolute Konfiguration der Naturprodukte noch nicht beschrieben; siehe eine spätere Arbeit [3].

<sup>9)</sup> 5,8:5',8'-Diepoxy-5,8,5',8'-tetrahydro- $\beta,\beta$ -carotin-3,3'-diol; absolute Konfiguration der Naturprodukte noch nicht bekannt; siehe eine spätere Arbeit [3].

Gemisch von *meso*- und *rac*- $\beta$ -Carotin-diepoxid ausgeführt [4]; bei Reaktion b) ist das Zwischenprodukt nicht gefasst worden, vgl. [5]; Reaktion c) wurde von *Curl & Bailey* [6] beschrieben. Der Umfang des Problems einer exakten strukturellen Beschreibung der gemischten 5,6:5',8'-Epoxide wird offenkundig, wenn man sich vergegenwärtigt, dass von «Luteochrom» 8 Stereoisomere, von den beiden Kryptoxanthin-5,6:5',8'- und Kryptoxanthin-5,8:5',6'-diepoxiden je 16 und von «Luteoxanthin» 32 optisch aktive Isomere existieren können. Eine einwandfreie Strukturbestimmung an einem natürlichen Vertreter dürfte folglich nur möglich sein, wenn sorgfältig charakterisierte Vergleichspräparate bekannt sind.

In dieser Arbeit beschreiben wir Herstellung und Charakterisierung von (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*R*)-Luteochrom<sup>2</sup> (1) und (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*S*)-Luteochrom<sup>2</sup> (2), die beide durch selektive Umlagerung von (5*R*,6*S*,5'*R*,6'*S*)-5,6:5',6'-Diepoxy-5,6,5',6'-dihydro- $\beta$ -carotin (3) [1] mittels Malonsäure in Et<sub>2</sub>O<sup>10</sup>) hergestellt wurden; siehe *Schema*.



\* Vertauschbare Zuordnungen.

<sup>10</sup>) In Anlehnung an [6], wo methanolische Citronensäure verwendet wurde.

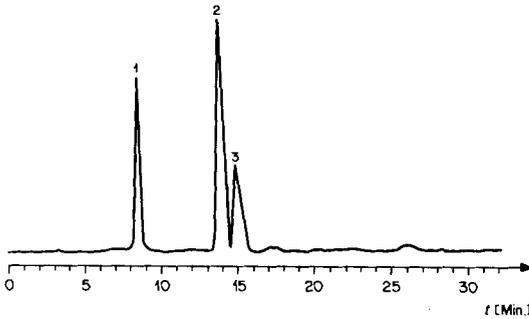


Fig. 1. HPLC des Reaktionsgemisches aus **3**.  
 Pik 1: **3**; Pik 2: **1**; Pik 3: **2**. Säule: Spherisorb  
 S-5 CN (250 × 4,6 mm). Mobile Phase: Hexan/  
 Et(i-Pr)<sub>2</sub>N (1000:1) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH  
 (99,5:0,5) im Verhältnis 93:7, 1 ml/Min.  
 λ(Det.) = 425 nm; 'Multiarray'-Detektion.

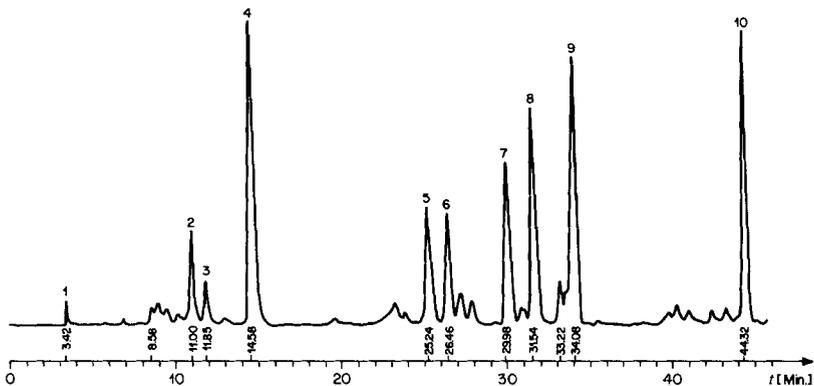


Fig. 2. HPLC von **1** und **2** im Vergleich mit anderen (*all-E*)-Carotinoiden und Carotin-epoxiden. Pik 1: β,β-Carotin; Pik 2: (5*S*,8*S*)-Mutatochrom; Pik 3: (5*S*,8*R*)-Mutatochrom; Pik 4: (5*R*,6*S*,5'*R*,6'*S*)-β,β-Carotin-diepoxid; Pik 5: (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*R*)-Luteochrom (1); Pik 6: (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*S*)-Luteochrom (2); Pik 7: (5*R*,8*R*,5'*S*,8'*S*)-Aurochrom; Pik 8: (5*R*,8*R*,5'*R*,8'*S*)-Aurochrom; Pik 9: (5*R*,8*R*,5'*R*,8'*R*)-Aurochrom; Pik 10: α-Kryptoxanthin. Gerät: Du Pont, Modell 8; Säule Spherisorb S-5 CN. Mobile Phase: A = Hexan/Et(i-Pr)<sub>2</sub>N (1000:1) und B = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99,5:0,5), Gradient konkav (Exponent 2) 5% B → 30% B in 30 Min., dann 30% B konstant; 1 ml/Min. λ(Det.) = 425 nm.

Die beiden Diastereoisomeren **1** und **2** liessen sich durch HPLC trennen (Fig. 1) und anschliessend kristallisieren. Es ist bemerkenswert, dass in der Umlagerungsreaktion keine nennenswerten Anteile von (*Z*)-Isomeren gebildet wurden. Verbindung **1** wurde in orangen Kristallen, Schmp. 170–171°, **2** in ebensolchen mit Schmp. 161–163° erhalten<sup>11)</sup>. Die UV/VIS-Spektren zeigen die erwartete Mittelstellung zwischen **3** und einem Aurochrom; unerwartet hoch sind die molaren Extinktionskoeffizienten, besonders von **1**<sup>12)</sup>, s. Tab. 1.

<sup>11)</sup> Schmp. für Isomergemische: 176° (Vak.) [7], 177–178° [4].

<sup>12)</sup> Dass zwischen C(8)-epimeren furanoiden Carotin-epoxiden recht grosse Unterschiede in den Extinktionen bestehen, welche unseres Erachtens die (nicht zu vernachlässigenden) Fehler beruhend auf unterschiedlicher Reinheit, wechselndem Anteil an (*Z*)-Isomeren, Messfehlern etc. übersteigen, wurde bei Flavoxanthin/Chrysanthemaxanthin [8], Mutatoxanthinen [9], Mutatochromen [10], Trollichromen (Neochromen) [11] und Aurochromen [2] bereits festgestellt. Es könnte eine konformationsbedingte unterschiedliche Wechselwirkung zwischen Dihydrofuranring und Polyenseitenkette vorliegen.

Tab. 1. UV/VIS-Spektren

1 (EPA) <sup>a)</sup>	398,5 (107000)	421,5 (166800)	448,5 (162700)
2 (EPA)	398,5 (92200)	421,5 (144300)	448,5 (142200)
3 (Hexan) [1]	415,5 (101000)	439 (155000)	469,2 (156000)
(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,8' <i>S</i> )-Aurochrom (EPA) [2]	380 (82500)	401 (128800)	426 (130000)

<sup>a)</sup> EPA = Et<sub>2</sub>O/Isopentan/EtOH 5:5:2.

Tab. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Daten (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Luteochromen und Aurochromen

	H–C(7')	H–C(8')	CH <sub>3</sub> (16')	CH <sub>3</sub> (17')	CH <sub>3</sub> (18')	CH <sub>3</sub> (19')
Luteochrom 1	5,182 s	5,162 s	1,114 <sup>a)</sup>	1,163 <sup>a)</sup>	1,438	1,752
(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,8' <i>R</i> )-Aurochrom	5,170 s	5,151 s	1,103 <sup>a)</sup>	1,152 <sup>a)</sup>	1,426	1,736
Luteochrom 2	5,243 d ( <i>J</i> = 1,8)	5,076 s br.	1,121 <sup>a)</sup>	1,186 <sup>a)</sup>	1,468	1,807
(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,8' <i>S</i> )-Aurochrom	5,231 d ( <i>J</i> = 1,5)	5,060 s br.	1,111 <sup>a)</sup>	1,176 <sup>a)</sup>	1,459	1,793

<sup>a)</sup> Vertauschbare Zuordnungen.

In Fig. 2 ist das chromatographische Verhalten der Luteochrome im Vergleich mit anderen Carotin-epoxiden ohne OH-Funktion dargestellt. Sie haben unter den angegebenen Bedingungen geringere Retentionszeiten als die Aurochrome.

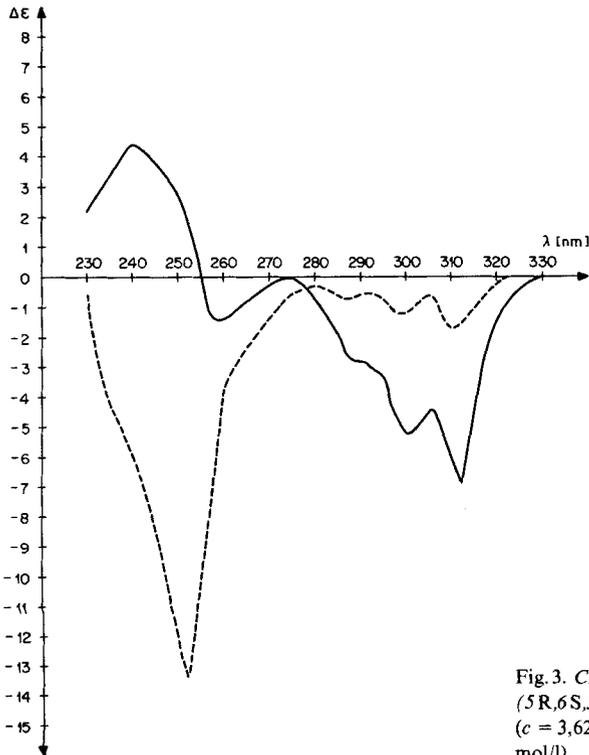


Fig. 3. CD-Spektren von 1 (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*R*) und 2 (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*S*) in EPA bei RT. — 1 (*c* = 3,625 · 10<sup>-5</sup> mol/l), - - - - 2 (*c* = 4,734 · 10<sup>-5</sup> mol/l).

Die Zuordnung der Konfiguration von C(8') erfolgte durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit denen der früher beschriebenen Aurochrome [2], siehe *Schema* und *Tab. 2*: Isomere mit  $\Delta\delta(\text{H}-\text{C}(7')/\text{H}-\text{C}(8')) = 1,7$  ppm und  $J > 1,4$  Hz für H-C(7') besitzen am Dihydrofuranring eine *cis*-Anordnung von Polyenseitenkette und CH<sub>3</sub>(18'), diejenigen mit  $\Delta\delta = 0,02$  ppm und H-C(7') als breites *s* gehören zur *trans*-Reihe. Die CD-Spektren von **1** und **2** sind in *Fig. 3* abgebildet. Im Sichtbaren konnten wir keine signifikanten Cotton-Effekte feststellen.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Frau Edith Märki-Fischer und Herrn PD Dr. P. Rüedi für Beratung bei HPLC-Trennungen sowie den analytischen Abteilungen unseres Instituts für Spektren.

### Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. S. [9] [12].

2. *Umlagerung von 3*. Die Lösung von 75 mg **3** ((5*R*,6*S*,5'*R*,6'*S*')) in 150 ml Et<sub>2</sub>O wurde mit 150 mg Malonsäure versetzt und 15 Std. unter Licht- und O<sub>2</sub>-Ausschluss gerührt, bis das ursprüngliche Absorptionsmaximum bei 469 nm nur noch als Schulter erkennbar war. Danach wurde 2mal mit wässr. NaHCO<sub>3</sub> und 1mal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und eingeeengt. Die Trennung vom Edukt und in die beiden Luteochrome erfolgte durch präp. HPLC (*Spherisorb S-5 CN*, 250 × 22,5 mm; Hexan/Et(i-Pr)<sub>2</sub>N (1000:1) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99,5:0,5) im Verhältnis 92:8, Fließgeschwindigkeit 18 ml/Min.; 'MultisArray'-Detektion); s. *Fig. 1* und *2*.

3. (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*R*)-Luteochrom (**1**). Orange Kristalle aus Et<sub>2</sub>O/MeOH, Schmp. 170–171° (evak. Kapillare, unkorrt.). UV/VIS (EPA): 251,5 (30400), 398,5 (107000), 421,5 (166800), 448,5 (162700). CD (EPA, RT.); s. auch *Fig. 3*): 230 (+2,20), 240 (+4,40), 255 (0), 258 (-1,40), 274 (0), 288 (-2,75), 290 (-2,75), 300 (-5,25), 312 (-6,90), 330 (0). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): s. *Schema*. MS: 568 (7, M<sup>+</sup>), 553 (1), 488 (6), 476 (4), 410 (1), 408 (9), 395 (5), 336 (8), 283 (14), 271 (32), 258 (41), 243 (13), 232 (21), 218 (16), 205 (95), 165 (53), 91 (72), 69 (55).

4. (5*R*,6*S*,5'*R*,8'*S*)-Luteochrom (**2**). Orange Kristalle aus Et<sub>2</sub>O/MeOH, Schmp. 161–163° (evak. Kapillare, unkorrt.). UV/VIS (EPA): 251,5 (23900), 398,5 (92200), 421,5 (144300), 448,5 (142200). CD (EPA, RT.); s. auch *Fig. 3*): 230 (-0,65), 234 (-3,80), 240 (-5,90), 246 (-9,10), 252 (-13,30), 256 (-8,45), 260 (-3,60), 270 (-1,25), 274 (-0,65), 280 (-0,30), 286 (-0,75), 290 (-0,65), 294 (-0,65), 299 (-1,25), 305 (-0,65), 310 (-1,70), 318 (-0,45), 320 (-0,20), 322 (0). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): s. *Schema*. MS: 568 (5, M<sup>+</sup>), 553 (1), 488, (3), 476 (4), 410 (0,5), 408 (2), 395 (4), 336 (4), 283 (7), 271 (13), 258 (37), 243 (13), 232 (15), 218 (15), 205 (83), 165 (42), 91 (100), 69 (50).

### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Acemoglu & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **67**, 184 (1984).
- [2] M. Acemoglu & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **67**, 471 (1984).
- [3] E. Märki-Fischer & C. H. Eugster, in Vorbereitung.
- [4] K. Tsukida & L. Zechmeister, *Arch. Biochem. Biophys.* **74**, 408 (1958). N. Suzuki & K. Tsukida, *Chem. Pharm. Bull.* **7**, 878 (1959).
- [5] P. Karrer & E. Jucker, *Helv. Chim. Acta* **29**, 229 (1946).
- [6] A. L. Curl & G. F. Bailey, *Agric. Food Chem.* **2**, 685 (1954).
- [7] P. Karrer & E. Jucker, *Helv. Chim. Acta* **28**, 427 (1945).
- [8] H. Cadosch, U. Vögeli, P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **61**, 783 (1978).
- [9] E. Märki-Fischer, R. Buchecker, C. H. Eugster, G. Englert, K. Noack & M. Vecchi, *Helv. Chim. Acta* **65**, 2198 (1982).
- [10] W. Eschenmoser, E. Märki-Fischer & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **67**, 170 (1984).
- [11] E. Märki-Fischer, R. Buchecker & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **67**, 461 (1984).
- [12] E. Märki-Fischer, U. Marti, R. Buchecker & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **66**, 494 (1983).