

139. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

10. Mitteilung¹⁾.

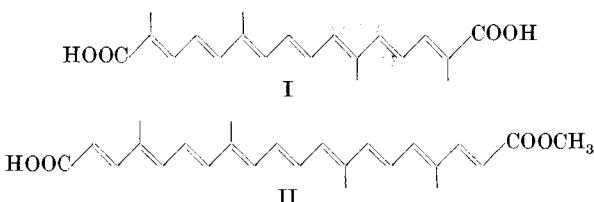
Anwendung der Wittig-Reaktion zur Synthese von Estern des Bixins und Crocetins

von O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser und P. Zeller.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

Ester von zwei Polyendicarbonsäuren, die in den Pflanzen vermutlich durch Abbau von C₄₀-Carotinoiden entstehen, sind in der Natur ziemlich verbreitet. Crocin, der gelbe Farbstoff des Safrans, ist der Digentiobiose-ester der C₂₀-Dicarbonsäure Crocetin (I). Bixin (II), der Monomethylester einer C₂₄-Dicarbonsäure (Norbixin), bildet sich in den reifenden Samen der tropischen Pflanze *Bixa orellana*. Rohkonzentrate dieses orangeroten Farbstoffs werden unter der Bezeichnung Annatto zur Lebensmittelfärbung verwendet.



Vor vier Jahren haben *R. Ahmad & B. C. L. Weedon*²⁾ erstmals Methyl-bixin (Norbixin-dimethylester) totalsynthetisch gewonnen³⁾. Eine weitere Synthese desselben Stoffs gelang *H. H. Inhoffen* und Mitarb.⁴⁾, die auch eine Crocetinsynthese publizierten⁵⁾. Wir beschreiben im folgenden ein neues, einfaches Verfahren zur technischen Herstellung der Ester des Norbixin und Crocetins, die wir für Versuchsfärbungen verwenden. Als Ausgangsmaterialien benutzen wir die symmetrischen Dialdehyde V und X, deren Darstellung aus dem Dialdehyd III in unserer Arbeit über die Synthese des Lycopins beschrieben wurde⁶⁾.

¹⁾ 9. Mitteilung dieser Reihe: Liebigs Ann. Chem. **603**, 129 (1957).

²⁾ *R. Ahmad & B. C. L. Weedon*, J. chem. Soc. **1953**, 3286.

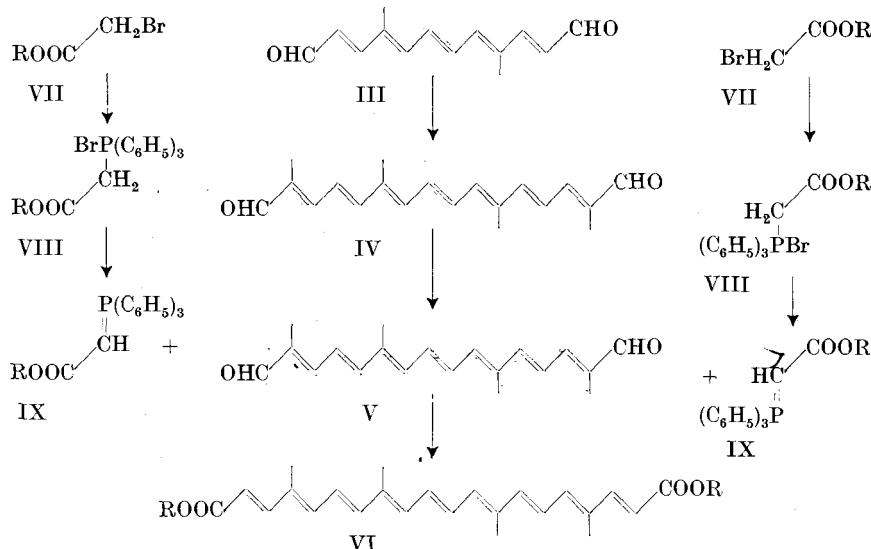
³⁾ Es handelt sich um die stabile Form mit all-trans-Konfiguration.

⁴⁾ *H. H. Inhoffen & G. Raspé*, Liebigs Ann. Chem. **592**, 214 (1955).

⁵⁾ *H. H. Inhoffen, O. Isler, G. von der Bey, G. Raspé, P. Zeller & R. Ahrens*, Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 (1953).

⁶⁾ *O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser & P. Zeller*, Helv. **39**, 463 (1956).

Die Synthese von Diestern des Norbixins erfolgt nach dem Aufbauprinzip $C_2 + C_{20} + C_2 = C_{24}$. Crocetindialdehyd (V) wird beidseitig mit einem Carbalkoxymethylen-triphenyl-phosphoran IX kondensiert. Diese Phosphoran-Derivate gewinnt man durch Kondensation von Halogenessigestern VII mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumsalz VIII und anschliessende Halogenwasserstoffabspaltung.



Im Gegensatz zu den früher beschriebenen Alkyliden-triphenylphosphoranten, wie Methylen-⁷⁾ und Geranyliden-triphenylphosphoran⁶⁾, sind die Verbindungen IX gegen Alkohole und Wasser unempfindlich. Man kann daher die Halogenwasserstoffabspaltung mit Alkalialkoholaten⁸⁾ in alkoholischer oder besser mit Natronlauge in wässriger Lösung vornehmen. Beim Arbeiten in wässrigem Medium kann das in Wasser schwer lösliche Phosphoran-Derivat leicht isoliert und durch Umkristallisieren gereinigt werden. Die Schmelzpunkte und Absorptionsmaxima der kristallinen Phosphoran-Derivate sind in Tab. 1 zusammengestellt. Deren Kondensation mit dem Crocetindialdehyd (V) erfolgt durch Kochen in benzolischer Lösung. Die dabei gebildeten Diester VI des Norbixins sind in Methanol schwer löslich und können so leicht vom methanollöslichen Triphenylphosphinoxid befreit werden. Wird die Halogenwasserstoffabspaltung aus dem Phosphoniumsalz VIII mittels methanolischer Natriummethylatlösung durchgeführt, so bleibt IX in Lösung und wird dann ohne Isolierung direkt mit dem Crocetindialdehyd (V) umgesetzt. Dabei wird

⁷⁾ G. Wittig & U. Schöllkopf, Chem. Ber. **87**, 1318 (1954). Dort als Triphenylphosphin-methylen bezeichnet.

⁸⁾ G. Wittig & W. Haag, Chem. Ber. **88**, 1654 (1955).

die Reaktionsmischung mit Methylenchlorid verdünnt, da der Dialdehyd in Methanol schwer löslich ist.

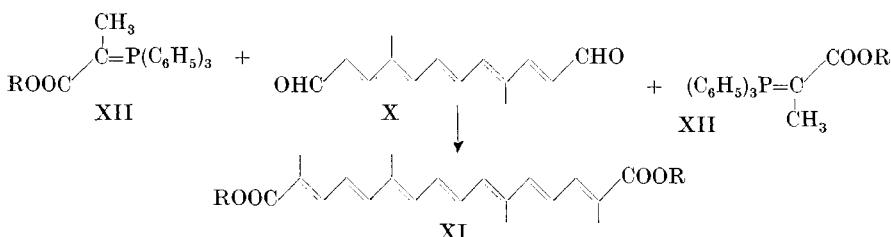


Tabelle 1.

Physikalische Eigenschaften der Carbalkoxyalkylen-triphenyl-phosphorane IX und XII.

Formel	R	Smp.	UV.-Maxima (in Äthanol)	
			λ m μ	E $^1\%$ 1 cm
IX	CH ₃	162—163°	222 268	908 125
	C ₂ H ₅	116—117°	222 268	865 116
	n-C ₁₆ H ₃₃	90—91°	222 268	450 60
XII	CH ₃	152—153°	225 268	760 131
	C ₂ H ₅	156—157°	225 268	743 138
	n-C ₁₆ H ₃₃	68—69°	225 268	482 56

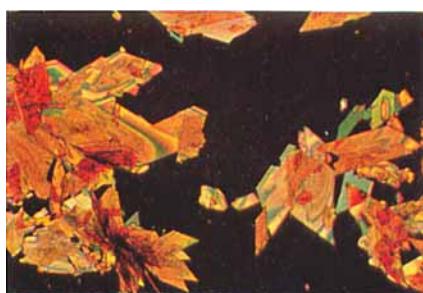
Die Synthese von Diestern des Crocetins erfolgt nach dem Aufbauprinzip C₃ + C₁₄ + C₃ = C₂₀. Der C₁₄-Dialdehyd X wird beidseitig mit einem (α -Carbalkoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran XII kondensiert. Diese Phosphoran-Derivate, deren Schmelzpunkte und Absorptionsmaxima in Tab. 1 zusammengestellt sind, erhält man analog wie die niederen Homologen IX ausgehend von α -Halogen-propionestern. Die Kondensation von XII mit dem C₁₄-Dialdehyd X zu den Diestern XI des Crocetins wird unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie bei der Synthese der Norbixinester.

Wir haben von beiden Dicarbonsäuren den Dimethyl-, den Diäthyl- und den Dicetylester hergestellt. Ihre physikalischen Daten sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die Infrarotspektren (Fig. 1) unserer synthetischen Dimethylester VI und XI (R = CH₃) und der aus natürlichem Material hergestellten Vergleichspräparate³⁾ stimmen miteinander überein. Das hiezu benötigte Bixin und Crocetin wurde

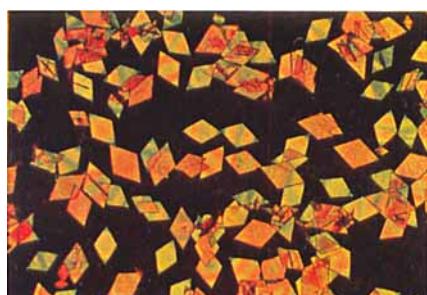
Synthesen in der Carotinoidreihe



Crocetindialdehyd



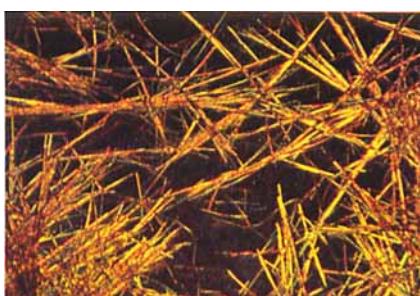
Kryptoxanthin



Crocetin-dimethylester



all-trans-Methyl-bixin



11, 12; 11', 12'-Bisdehydro- β -carotin



11, 11'-Di-cis- β -carotin

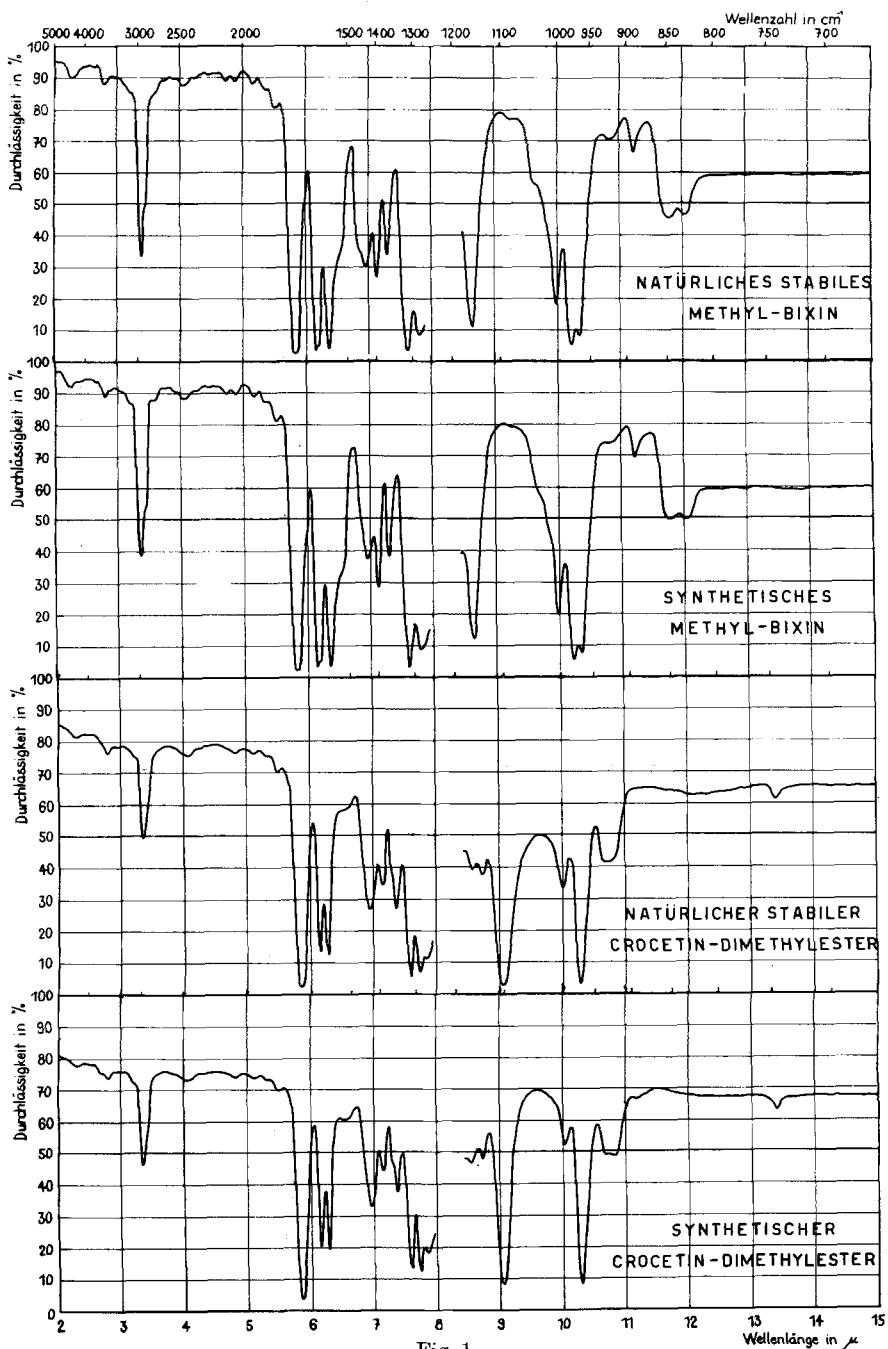


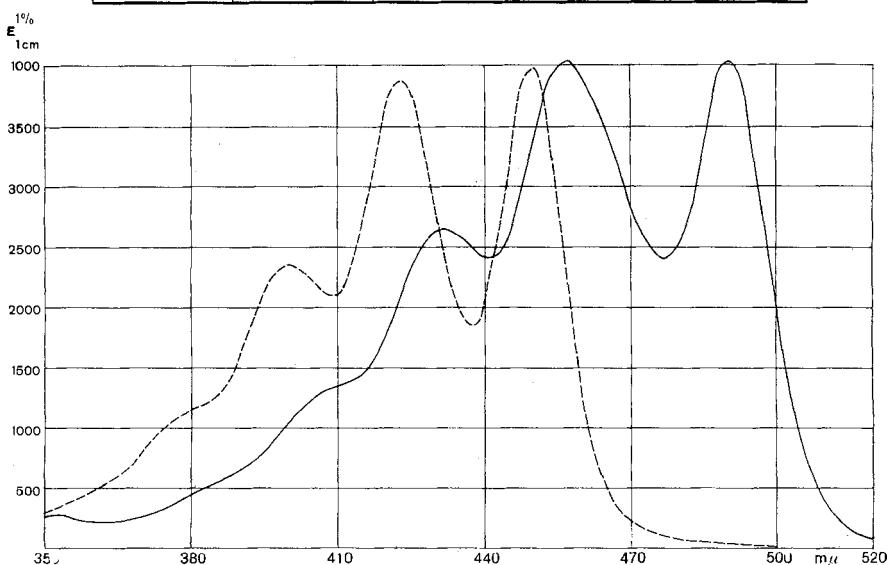
Fig. 1.

IR.-Absorptionsspektren,
von 2—12 μ in Chloroform, von 12—15 μ in Schwefelkohlenstoff aufgenommen
(ca. 1-proz. Lösungen, Plattenabstand der KBr-Zelle 1 mm).

Tabelle 2.

Physikalische Eigenschaften der Diester von Norbixin und Crocetin.

Formel	R	Smp.	Absorptionsmaxima (in Petroläther)	
			λ m μ	$E^{1\%}_{1\text{ cm}}$
VI	CH_3	203°	432	2650
			456	4050
			490	4050
	C_2H_5	199°	431	2340
			455	3585
			488	3590
	$n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$	114°	431	1220
			456	1875
			489	1880
XI	CH_3	225—227°	400	2340
			422	3875
			450	3980
	C_2H_5	216—218°	400	2340
			422	3820
			450	3850
	$n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$	90°	400	1080
			422	1755
			450	1790

Fig. 2.
Absorptionsspektren (in Petroläther).

— — — Methyl-bixin (VI, R = CH₃). - - - - Crocetin-dimethylester (XI, R = CH₃).

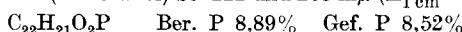
von Dr. A. Winterstein aus Samen von *Bixa orellana* bzw. aus Safran isoliert. Fig. 2 gibt den Vergleich der Absorptionskurven im UV. und im Sichtbaren der beiden synthetischen Dimethylester. Der Crocetin-dimethylester kristallisiert in orangefarbenen Blättchen (Farbtafel), die sich in Öl mit gelber Farbe lösen. Methyl-bixin wird in metallisch glänzenden blauvioletten Kristallen erhalten (Farbtafel), deren Lösung intensiver gefärbt ist und eine etwas rötere Nuance aufweist als Lösungen von β -Carotin. Die Diester des Norbixins und Crocetins sind gegen Luft und Licht beständiger als die Carotinoidkohlenwasserstoffe.

Experimenteller Teil^{a)}.

Carbomethoxymethyl-triphenyl-phosphonium-bromid (VIII, R = CH₃). In einer Lösung von 262 g Triphenylphosphin in 1200 cm³ Benzol lässt man unter Röhren 144 g Bromessigsäure-methylester innert 30 Min. eintropfen, wobei die Temperatur auf 35–40° steigt und das Phosphoniumbromid auszukristallisieren beginnt. Man röhrt über Nacht weiter, saugt ab, wäscht mit Benzol und Petroläther (Siedebereich 40–50°) und trocknet im Wasserstrahlvakuum bei ca. 50°. Das erhaltene Carbomethoxymethyl-triphenyl-phosphonium-bromid (345 g) schmilzt bei 163° und ist zur Herstellung von Methyl-bixin rein genug.

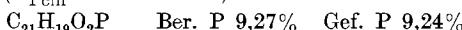
In analoger Weise gewinnt man aus Bromessigsäure-äthylester bzw. -cetylester das **Carbäthoxymethyl-triphenyl-phosphonium-bromid (VIII, R = C₂H₅)^{b)}** vom Smp. 158° und das **Carbocetoxyxymethyl-triphenyl-phosphonium-bromid (VIII, R = n-C₁₆H₃₃)** vom Smp. 223–224°.

Carbäthoxymethylen-triphenyl-phosphoran (IX, R = C₂H₅). 42,9 g Carbäthoxymethyl-triphenyl-phosphonium-bromid (VIII, R = C₂H₅) werden in ca. 1 l kaltem Wasser gelöst und unter Röhren tropfenweise mit verdünnter Natronlauge bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und dann aus heißem Essigester durch Zusatz von Petroläther (Siedebereich 40–50°) umkristallisiert. Farblose Blättchen, Smp. 116–117°, UV.-Maxima (in Äthanol) bei 222 und 268 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 865 und 116).

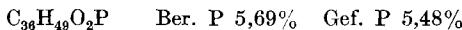


In analoger Weise wurden dargestellt:

Carbomethoxymethylen-triphenyl-phosphoran (IX, R = CH₃). Smp. 162–163°, farblose dicke Prismen aus Essigester-Petroläther, UV.-Maxima (in Äthanol) bei 222 und 268 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 908 und 125).



Carbocetoxyxymethylen-triphenyl-phosphoran (IX, R = n-C₁₆H₃₃). Smp. 90–91° (aus Essigester), UV.-Maxima (in Äthanol) bei 222 und 268 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 450 und 60).



(α -Carbomethoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran (XII, R = CH₃). In einer Lösung von 262 g Triphenylphosphin in 1200 cm³ Benzol lässt man unter Röhren 158 g α -Brompropionsäure-methylester innert 30 Min. eintropfen, wobei eine leichte Temperaturerhöhung eintritt. Man röhrt noch 2 Std. bei 70°, dampft das Lösungsmittel ab und erhält als Rückstand das rohe (α -Carbomethoxy-äthyl)-triphenyl-phospho-

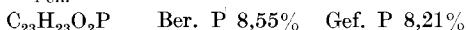
^{a)} Die Smp. sind nicht korrigiert. Die Absorptionsspektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer DU aufgenommen, Lösungsmittel Petroläther, sofern nicht anders vermerkt. Bei schwerlöslichen Verbindungen wurde in möglichst wenig Methylenchlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt.

nium-bromid. Dieses kristallisiert beim Verreiben mit Äther, Smp. 178–180°. Das rohe Phosphoniumsalz wird in Wasser gelöst und wie oben beschrieben mit verdünnter Natronlauge behandelt. Das gebildete (α -Carbomethoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran (XII, R = CH₃) kristallisiert aus Essigester-Petroläther in cremefarbenen Nadeln vom Smp. 152–153°, UV.-Maxima (in Äthanol) bei 225 und 268 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 760 und 131).

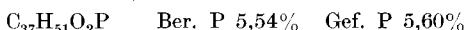


In analoger Weise wurden über das (α -Carbäthoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphonium-bromid (Smp. 199–200°) bzw. (α -Carbocetoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphonium-bromid (Smp. 203°) dargestellt:

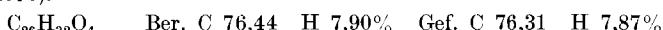
(α -Carbäthoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran (XII, R = C₂H₅). Smp. 156–157°, farblose Nadeln aus Essigester-Petroläther, UV.-Maxima (in Äthanol) bei 225 und 268 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 743 und 138).



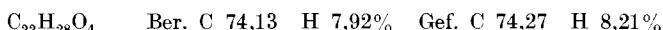
(α -Carbocetoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran (XII, R = n-C₁₆H₃₃). Smp. 68–69°, Blättchen aus Essigester, UV.-Maxima (in Äthanol) bei 225 und 268 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 482 und 56).



Methyl-bixin (VI, R = CH₃). 1,5 g 2,6,11,15-Tetramethyl-hexadecaheptaen-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) (V)⁶) und 4,3 g Carbomethoxymethylen-triphenyl-phosphoran (IX, R = CH₃) werden in 50 cm³ trockenem Benzol 6 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Beim langsamen Abkühlen kristallisieren ca. 1,2 g Methyl-bixin, die abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 50° getrocknet werden; Smp. 198°. Durch Einengen des Filtrates und Auskochen des Rückstandes mit Methanol erhält man weitere 0,8 g von Smp. 196–198°. Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert; metallisch glänzende blauviolette Prismen, Smp. 203°, keine Depression mit natürlichem stabilem Methyl-bixin. Absorptionsmaxima bei 432, 456 und 490 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 2650, 4050 und 4050).



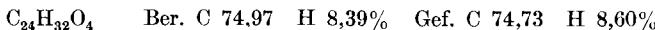
Crocin-dimethylester (XI, R = CH₃). Aus 1,08 g 4,9-Dimethyl-dodecapentaen-(2,4,6,8,10)-dial-(1,12) (X)⁶) und 4,4 g (α -Carbomethoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran (XII, R = CH₃) erhält man wie beim Methyl-bixin beschrieben ca. 1,3 g orangefarbene Blättchen vom Smp. 220°. Aus der Mutterlauge können noch 0,2 g Crocetin-dimethylester isoliert werden, der nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol rein ist. Das Analysenpräparat schmolz bei 225–227°, keine Depression mit natürlichem stabilem Crocetin-dimethylester. Absorptionsmaxima bei 400, 422 und 450 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 2340, 3875 und 3980).



Norbixin-diäthylester (VI, R = C₂H₅). Die klare Lösung von 68 g Carbäthoxymethyl-triphenyl-phosphonium-bromid (VIII, R = C₂H₅) in 300 cm³ trockenem Methylenchlorid wird in Stickstoffatmosphäre unter Röhren mit 75 cm³ 2-n. methanolischer Natriummethylatlösung versetzt, wobei eine starke Trübung entsteht. Nach halbstündigem Röhren gibt man innert 5 Min. eine Lösung von 19 g 2,6,11,15-Tetramethyl-hexadecaheptaen-(2,4,6,8,10,12,14)-dial-(1,16) (V)⁶) in 300 cm³ Methylenchlorid zu und kocht 5 Std. in Stickstoffatmosphäre. Nach dem Abkühlen wird vom abgesetzten Triphenylphosphinoxid dekantiert. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch eine Säule von 1 kg Al₂O₃ filtriert. Man wäscht mit Methylenchlorid nach, bis das Filtrat nur noch schwach gelb abläuft, engt auf 200 cm³ ein, versetzt mit 200 cm³ Äthanol und lässt im Eisschrank kristallisieren. Man erhält 22 g Norbixin-diäthylester vom Smp. 189–190°. Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert, Smp. 199°, Absorptionsmaxima bei 431, 455 und 488 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 2340, 3585 und 3590).

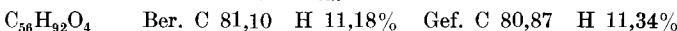


Crocetin-diäthylester (XI, R = C₂H₅). 28 g rohes (α -Carbäthoxy-äthyl)-triphenyl-phosphonium-bromid werden wie beim Norbixin-diäthylester beschrieben in 150 cm³ Methylenechlorid mittels 26 cm³ 2-n. methanolischer Natriummethylatlösung in das (α -Carbäthoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran (XII, R = C₂H₅) übergeführt. Zum Reaktionsgemisch gibt man 5 g 4,9-Dimethyl-dodecapentaen-(2,4,6,8,10)-dial-(1,12) (X)⁶ in 100 cm³ Methylenechlorid und kocht 5 Std. in Stickstoffatmosphäre. Die Aufarbeitung erfolgt wie beim Norbixin-diäthylester. Man erhält 4 g Crocetin-diäthylester vom Smp. 216–218° (aus Benzol), Absorptionsmaxima bei 400, 422 und 450 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 2340, 3820 und 3850).

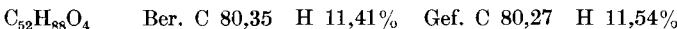


In analoger Weise wurden die beiden folgenden Dicetylester dargestellt.

Norbixin-dicetylester (VI, R = n-C₁₆H₃₃). Smp. 114° (aus Benzol), Absorptionsmaxima bei 431, 456 und 499 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 1220, 1875 und 1880).



Crocetin-dicetylester (XI, R = n-C₁₆H₃₃). Smp. 90° (aus Benzol), Absorptionsmaxima bei 400, 422 und 450 m μ (E_{1 cm}^{1%} = 1080, 1755 und 1790).



Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. H. Chopard-dit-Jean in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Kofler) mit einem Perkin-Elmer-Doppelstrahl-Spektralphotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, aufgenommen.

SUMMARY.

A simple and efficient synthesis of norbixin and crocetin diesters is described following the schemes C₂ + C₂₀ + C₂ = C₂₄ and C₃ + C₁₄ + C₃ = C₂₀ respectively. By means of the Wittig reaction crocetin dialdehyde is condensed with a bromoacetic acid ester and a C₁₄-dialdehyde with an α -bromopropionic acid ester. The intermediate triphenylphosphorane compounds are crystalline and easily isolated in a pure state.

Chemische Forschungsabteilung der
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.,
Basel.