

257. Synthese und Chiralität von (*5R,6R*)-5,6-Dihydro- β,ψ -carotin-5,6-diol, (*5R,6R,6'R*)-5,6-Dihydro- β,ε -carotin-5,6-diol, (*5S,6R*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,ψ -carotin und (*5S,6R,6'R*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,ε -carotin

von Walter Eschenmoser, Peter Uebelhart und Conrad Hans Eugster

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

(30. VIII. 79)

Synthesis and Chirality of (*5R,6R*)-5,6-Dihydro- β,ψ -carotene-5,6-diol, (*5R,6R,6'R*)-5,6-Dihydro- β,ε -carotene-5,6-diol, (*5S,6R*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,ψ -carotene and (*5S,6R,6'R*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,ε -carotene

Summary

Wittig-condensation of optically active azafrinal (1) with the phosphoranes 3 and 6 derived from all-(*E*)- ψ -ionol (2) and (+)-(R)- α -ionol (5) leads to the crystalline and optically active carotenoid diols 4 and '7, respectively. The latter behave much more like carotene hydrocarbons despite the presence of two hydroxylfunctions. Conversion to the optically active epoxides 8 and 9, respectively, is smoothly achieved by reaction with the sulfurane reagent of Martin [3]. These syntheses establish the absolute configurations of the title compounds since that of azafrin is known [2].

Im Anschluss an unsere Synthese von (*5R,6R*)-5,6-Dihydro- β,β -carotin-5,6-diol und (*5S,6R*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,β -carotin [1] haben wir nun die im Titel genannten Verbindungen auf analoge Art und Weise hergestellt und charakterisiert.

Azafrinal (1) [1], dessen absolute Konfiguration in früheren Arbeiten bestimmt wurde [2], liess sich mit dem Phosphoran aus 3 (hergestellt aus reinem all-(*E*)- ψ -Ionon durch LiAlH₄-Reduktion und nachfolgende Reaktion von 2 mit Triphenylphosphoniumbromid in Acetonitril) zum optisch aktiven Carotindiol 4 kondensieren, das als (*E/Z*)-Gemisch (3:1) anfiel. Durch Umkristallisation wurde reines all-(*E*)-4 in rotvioletten Kristallen, Smp. 165–166°, gewonnen.

Dieselbe Reaktion mit dem Phosphoran aus optisch aktivem 6 (hergestellt aus reinstem (+)-(R)- α -Ionon über 5) und Azafrinal (1) ergab ein Gemisch von all-(*E*)-Verbindung 7 und 9'-(*Z*)-Isomerem von 7, aus welchem reines 7, orangefarbene Kristalle, Smp. 169–170°, durch Kristallisation aus Äther/Hexan gewonnen wurde.

Die beiden *trans*-Diole 4 und 7 konnten mit dem Sulfuran von Martin [3] unter sehr milden Bedingungen und fast quantitativ in die empfindlichen Epoxide 8 (rote Kristalle, Smp. 156–157°) bzw. 9 (braunrote Kristalle, Smp. 187,8–188,8°) übergeführt werden.

Bei den UV./VIS.-Spektren sind die sehr hohen Extinktionskoeffizienten der synthetisierten Diole und Epoxide hervorzuheben. Die CD.-Spektren sind in *Figur 1*

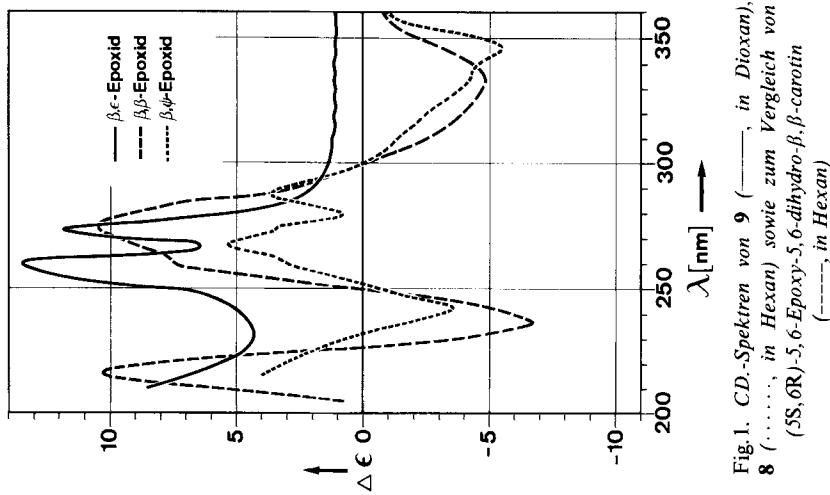
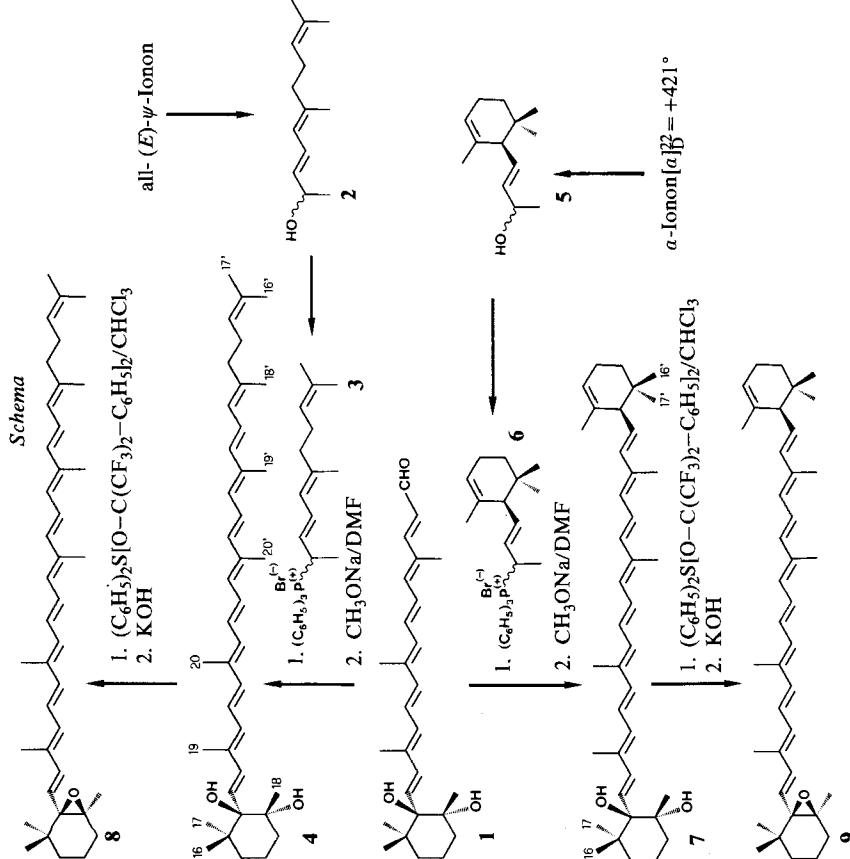


Fig. 1. CD-Spektren von **9** (—, in Dioxan), **8** (····, in Hexan) sowie zum Vergleich von (**5S,6R**)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,β -carotin (—, in Hexan)



wiedergegeben. Im Gegensatz zu den $(5R,6R)$ -5,6-Dihydrocarotin-5,6-diolen zeigen die $(5S,6R)$ -5,6-Epoxide starke *Cotton*-Effekte im CD.-Spektrum. Die abweichende Kurvenform und der flache Bereich zwischen 300 und 350 nm bei **9** dürfte durch den starken Einfluss des Chiralitätszentrums an C(6') zustande kommen, denn $(+)-(R)$ - α -Carotin zeigt zwischen 300 und 350 nm einen positiven *Cotton*-Effekt [4], die $(5S,6R)$ -Epoxidgruppe jedoch einen negativen, so dass sich die beiden Effekte in diesem Bereich nahezu aufheben. α -Carotin-epoxid ($=5,6$ -Epoxy-5,6-dihydro- β, ε -carotin; **9** oder Enantiomeres oder Racemat) ist als Naturprodukt mehrfach nachgewiesen worden [5]. Unseres Wissens sind aber noch keine kristallisierten Präparate gewonnen und bisher auch keine chiroptischen Daten bestimmt worden, so dass die Chiralität des Naturproduktes noch nicht bekannt ist. Die hier beschriebenen Verbindungen **4**, **7** und **8** sind in der Natur bis jetzt nicht nachgewiesen worden.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Gesuch-Nr.2.018-0.78) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Verbrennungsanalysen und Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Bezuglich Apparate und allgemeine Arbeitstechniken sowie Spektralangaben s. [6].

1. all- (E) - ψ -Ionol ($=(3E,5E,9E)-6,10$ -Dimethyl-3,5,9-undecatrien-2-ol, **2**). Hergestellt aus (E) -Geranial und Aceton nach [7] mit nachfolgender LiAlH₄-Reduktion des all- (E) - ψ -Ionons in Äther, Sdp. 110°/0,01 Torr. - IR. (Film): 3350s, 2970s, 2930s, 2860s, 1660w, 1450m, 1380m, 1330w, 1300w, 1190w, 1140m, 1110w, 1060s, 965s, 955w, 875m. - ¹H-NMR. (CCl₄, 60 MHz; Carotinoid-Numerierung): 1,22 (d, $J = 7$, 3 H, H₃C-C(9)); 1,60 (s, 3 H, H₃C-C(1), cis zu C(3)); 1,68 (s, 3 H, H₃C-C(1), trans zu C(3)); 1,77 (s, 3 H, H₃C-C(5)); 1,87 (s, 1 H, HO); 2,03-2,07 (m, 4 H, 2 H-C(3), 2 H-C(4)); 4,25 (qui, $J = 7$, 1 H, H-C(9)); 5,06 (m, 1 H, H-C(2)); 5,53 (d×d, $J = 15$ und 7, 1 H, H-C(8)); 5,75 (d, $J = 9$, 1 H, H-C(6)); 6,38 (d×d, $J = 15$ und 9, 1 H, H-C(7)). - ¹³C-NMR.: s. Figur 2. - MS.: 176 (M⁺ - H₂O, 46), 161 (15), 147 (8), 133 (77), 107 (69), 105 (76), 91 (100), 79 (92), 69 (73).



2. (ψ -Ionyl)triphenylphosphoniumbromid (**3**). Zu 142 mg **2** in 3 ml Acetonitril wurden 254 mg Triphenylphosphoniumhydrobromid gegeben. Nach 24 Std. Röhren bei RT. wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt und der Rückstand i.HV. getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde sofort für die nächste Stufe eingesetzt.

3. $(5R,6R)$ -5,6-Dihydro- β,ψ -carotin-5,6-diol (**4**). Die Lösung von 200 mg Azafrinal (**1**) in 6 ml DMF wurde zum unter 2. hergestellten Phosphoniumbromid **3** gegeben. Sobald die Lösung homogen war, wurden 0,4 ml 30proz. methanolische Natriummethanolat-Lösung zugegeben. Nach 2stdg. Röhren bei RT. wurde das Gemisch auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, der Extrakt neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie des erhaltenen Rückstandes an Alox (Akt.III nach Brockmann) mit Hexan/Methylenchlorid 1:1 gab aus der roten Hauptzone 104 mg (37%) Diol als (E/Z) -Gemisch (3:1). Durch Umkristallisation aus Äther/Methanol wurden rotviolette Kristalle der reinen all- (E) -Verbindung **4**, Smp. 165-166°, gewonnen. - UV./VIS. (95proz. Äthanol): 488 (160200), 456 (178900), 431 (111300), 279 (37900); min. 474 (108900), 440 (102900), 300 (3600), 250 (7300). - CD. (95proz. Äthanol): 218 (-1,27), 231 (0), 233 (+0,18), 240 (-0,27), 272 (-1,46), 283 (-1,92), 293 (-0,46), 312 (-0,37). - IR. (CH₂Cl₂): 3605m, 2920s, 2860s, 1635m, 1560w, 1440m, 1375m, 1220w, 1190w, 1120w, 1070w, 970s, 935w, 870w. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,84 (s, 3 H, H₃C(16)); 1,14 (s, 3 H, H₃C(17)); 1,18 (s, 3 H, H₃C(18)); 1,61 (s, 3 H, H₃C(16')); 1,68 (s, 3 H, H₃C(17')); 1,82 (s, 3 H, H₃C(18')); 1,97 (s, 12 H, H₃C(19), H₃C(20), H₃C(19'), H₃C(20')); 1,2-2,2 (m, alle CH₂, 2 HO); 5,12 (m, 1 H, H-C(2')); 5,8-6,8 (m, 15 Vinyl-H). - MS.: 570 (M⁺, 49), 552 (5), 478 (9), 464 (19), 395 (6), 335 (5), 157 (31), 145 (37), 127 (36), 109 (100), 105 (45), 91 (70), 69 (73).

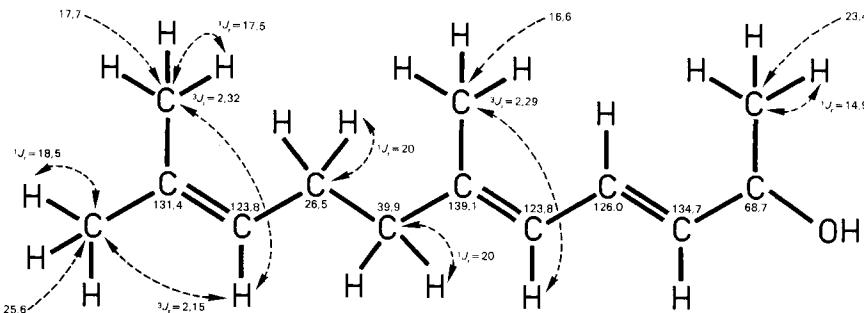


Fig. 2. Chemische Verschiebungen von (all-(E)- ψ -Jonal (2) im ^{13}C -NMR-Spektrum sowie reduzierte Kopplungskonstanten (J_r)

4. (+)-(*R*)-*a*-Ionon (=4-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-3-butene-2-on). Die Racematspaltung wurde mit *N*-Amino-carbaminsäure(-)-mentylester im wesentlichen nach [8] durchgeführt. Das aus der ersten Kristallisation erhaltene Diastereomerengemisch mit Smp. 103°, $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (Äthanol), wurde aus in der Hitze gesättigten Lösungen in Essigester weiterfraktioniert. Nach 20maliger Umkristallisation wurde das (+)-Diastereomere mit $[\alpha]_D^{20} = +239^\circ$ (Äthanol) erhalten. Bei allen Versuchen, die Hydrazonspaltung mittels Phthalsäureanhydrid und Wasserdampfdestillation nach der Originalvorschrift [8a] durchzuführen, wurde weitgehende Racemisierung beobachtet. Mit folgendem Verfahren liess sich die Racemisierung vermeiden: 1 g reines (+)-Diastereomer in 10 ml Eisessig wurde mit einer Lösung von 1,5 ml Brenztraubensäure in 2,5 ml Wasser versetzt. Nach 6stdg. Röhren bei RT. wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen und üblicher Aufarbeitung wurde im Kugelrohr bei 85°/0,01 Torr destilliert: 396 mg (80%) (+)-(*R*)-*a*-Ionon, $[\alpha]_D^{20} = +421^\circ$ (Äthanol). - UV. (Äthanol): 226 (15100). - CD. (Äthanol): 242 (+15,61).

$C_{12}H_{20}O$ (192.3) Ber. C 81.18 H 10.50% Gef. C 80.94 H 10.25%

5. (+)-(R)-*a*-Ionol (= 4-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexenyl)-3-but-en-2-ol, 5). Hergestellt durch übliche LiAlH₄-Reduktion von (+)-(R)-*a*-Ionon. Sdp. 90°/0,01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemp.), $[\alpha]_D^{20} = +303^\circ$ (Äthanol). - IR. (Film): 3160w, 3340s, 3018m, 2975s, 2920s, 2860s, 1665m, 1475w, 1450s, 1440m, 1388m, 1380m, 1350m, 1300m, 1215w, 1190w, 1150s, 1125w, 1080w, 1065s, 1010w, 975s, 950m, 935w, 910m, 890w, 860w, 825s. - ¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz; Carotinoid-Numerierung): 0,80 und 0,87 (je s, je 3 H, 2 H₃C-C(1)); 1,18 (d, $J = 7$, 3 H, H₃C-C(9)); 1,57 (d, $J = 2$, 3 H, H₃C-C(5)); 1,3-2,2 (m, 2 CH₂); 4,17 (m, 1 H, H-C(9)); 5,2-5,5 (m, 3 H, 3 Vinyl-H). - MS.: 194 (M^+ , 11), 176 (4), 161 (5), 138 (100), 123 (34), 105 (33), 95 (51), 79 (38).

6. (*a*-*Tonyl*)triphenylphosphoniumbromid (6). Zu einer Lösung von 142 mg 5 in 3 ml Acetonitril wurden 260 mg Triphenylphosphoniumhydrobromid gegeben und die Mischung 30 Std. bei RT. gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes i.HV. wurde das erhalten Phosphoniumsalz sofort für die nächste Stufe eingesetzt.

7. (5R, 6R, 6'R)-5,6-Dihydro- β -carotin-5,6-diol (7). Eine Lösung von 200 mg Azafrinal (1) in 6 ml DMF wurde zum unter 6. erhaltenen 6 gegeben. Nach Kühlen auf 0° wurden 0,3 ml 30proz. methanolische Natriummethanolat-Lösung zugegeben. Nach weiteren 3 Std. Röhren bei 0° wurde mit Eis versetzt und das gebildete Carotinoid mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Alox (Akt.III) mit Hexan/Äther 2:1 erhielten wir aus der roten Hauptzone 139 mg 7 als orangefarbene Kristalle vom Smp. 169–170° (aus Äther/Hexan). – UV/VIS. (95proz. Äthanol): 469 (151200), 441 (152000), 417 (98700), Sch. 395 (50000), 265 (33100); min. 458 (85000), 426 (89400), 292 (4100), 239 (16300). – CD. (95proz. Äthanol): 222 (+3,23), 229 (+4,64), 248 (+2,40), 257 (+3,31), 270 (+1,24), 280–290 (0), 329 (+1,49), 345 (0). – IR. (CH_2Cl_2): 3605m, 3030m, 2960s, 2920s, 2860s, 1610m, 1570m, 1450m, 1380w, 1365m, 1190w, 1120w, 1070m, 1030w, 1010w, 970s, 930w, 890w, 820w. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 100 MHz): 0,83 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(16')\text{l}$); 0,84 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(16)\text{l}$); 0,91 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}(17')\text{l}$); 1,14 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}(17)$); 1,19 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}(18)$); 1,55 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}(18)\text{l}$);

¹⁾ Diese Zuordnung stützt sich auf eine ¹H-NMR.-Analyse von an C(16')deuteriertem α -Carotin und Derivaten [9].

1,91 (*s*, 3 H, H₃C(19')); 1,97 (*s*, 9 H, H₃C(19), H₃C(20), H₃C(20')); 2,17 (*d*, *J*=9, 1 H, H-C(6')); 1,1-2,1 (*m*, alle CH₂, 2 HO); 5,40 (*m*, H-C(4')); 5,52 (*d*×*d*, *J*=16 und 9, 1 H, H-C(7')); 6,0-6,9 (*m*, 13 Vinyl-H). - MS.: 570 (*M*⁺, 34), 552 (5), 536 (4), 478 (4), 472 (5), 422 (3), 333 (11), 145 (50), 123 (65), 109 (100), 91 (65), 69 (56).

8. (5S,6R)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,ψ -carotin (**8**). Zu einer Lösung von 30 mg **4** in 15 ml trockenem, säurefreiem Chloroform wurden bei RT. und unter strengem Feuchtigkeitsausschluss (N₂-Box) 0,1 mmol Sulfuran in Portionen zugegeben (möglichst keinen Überschuss an Sulfuran anwenden!). Dem Gemisch wurden laufend Proben entnommen, aufgearbeitet und im DC. analysiert. Nach 30 Min. war **4** verschwunden. Darauf wurde die Lösung der N₂-Box entnommen und auf 20proz. wässrige KOH-Lösung gegossen. Nach 5 Min. kräftigem Rühren wurde mit Chloroform extrahiert, der Extrakt rasch gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und die erhaltene dunkelrote Lösung eingedampft. Kristallisation aus Äther/Methanol ergab 15 mg Epoxid **8**. Chromatographie der Mutterlaugen an einer Säule aus Ca(OH)₂ (3×16 cm) mit Petroläther (!) ergab weiteres reines Epoxid. Ausbeute 26 mg **8**, Smp. 156-157°. - UV./VIS. Hexan): 487 (152400), 456 (170900), 430 (110300), 281 (45500); min. 472 (98600), 440 (97100), 302 (4500), 250 (900). - CD. (Hexan): 222 (+2,64), 232 (0), 267 (+5,28), 279 (+0,66), 287 (+3,71), 300 (0), 335 (-4,29), 345 (-5,61), 370 (-0,33). - IR. (CCl₄): 3040m, 2970s, 2930s, 2870m, 1635w, 1570w, 1450m, 1400m, 1330m, 1365m, 1255w, 1235w, 1120w, 1045w, 1030w, 1005w, 965s, 890w. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,92 (*s*, 3 H, H₃C(16)); 1,08 (*s*, 3 H, H₃C(17)); 1,13 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,59 (*s*, 3 H, H₃C(16)); 1,67 (*s*, 3 H, H₃C(17)); 1,79 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,94 (*s*, 12 H, H₃C(19), H₃C(20), H₃C(19'), H₃C(20')); 1,2-2,2 (*m*, alle CH₂); 5,15 (*m*, 1 H, H-C(2')); 5,9-6,9 (*m*, 15 Vinyl-H). - MS.: 552 (*M*⁺, 52), 536 (4), 483 (8), 472 (10), 446 (13), 336 (13), 297 (19), 205 (71), 105 (60), 91 (100), 69 (99).

9. (5S,6R,6'R)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β,ε -carotin (**9**). Zu einer Lösung von 32 mg **7** in 10 ml trockenem säurefreiem Chloroform wurden wie unter 8. 0,08 mmol Sulfuran portionenweise zugegeben und der Ansatz wie dort aufgearbeitet. Durch direkte Kristallisation aus Äther wurden 23 mg Epoxid **9** erhalten. Nach Chromatographie der Mutterlauge betrug die Gesamtausbeute 29 mg kristallines **9**, braunrote Kristalle aus Äther, Smp. 187,8-188,8°. - UV./VIS. (Hexan): 468 (157200), 438 (155300), 415 (100200), Sch. 394 (49600), 266 (34000); min. 456 (82100), 424 (86700), 290 (1700), 230 (8000). - CD. (Dioxan): 230 (+4,33), 260 (+13,52), 267 (+6,41), 273 (+11,96), 300 (+1,39), 390 (+2,25). - IR. (CCl₄): 3040s, 2960s, 2920s, 2870s, 1630m, 1570m, 1475m, 1452s, 1400m, 1388s, 1380m, 1365s, 1255m, 1215s, 1195w, 1175w, 1140w, 1120m, 1080w, 1065w, 1048m, 1030w, 1010m, 968s, 895m. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,82 (*s*, 3 H, H₃C(16)); 0,90 (*s*, 3 H, H₃C(17)); 0,93 (*s*, 3 H, H₃C(16)); 1,10 (*s*, 3 H, H₃C(17)); 1,15 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,56 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,92 (*s*, 3 H, H₃C(19)); 1,93 (*s*, 3 H, H₃C(19)); 1,96 (*s*, 6 H, H₃C(20), H₃C(20')); 1,2-2,2 (*m*, alle CH₂, CH); 5,40 (*m*, 1 H, H-C(4')); 5,52 (*d*×*d*, *J*=16 und 9, 1 H, H-C(7')); 6,0-6,9 (*m*, 13 Vinyl-H). - MS.: 552 (*M*⁺, 58), 536 (4), 496 (2), 472 (38), 458 (10), 406 (11), 349 (16), 336 (26), 283 (11), 271 (15), 218 (15), 205 (100), 165 (21).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Eschenmoser & C. H. Eugster, Helv. 61, 822 (1978).
- [2] W. Eschenmoser, Diplomarbeit Universität Zürich 1975; W. Eschenmoser & C. H. Eugster, Helv. 58, 1722 (1975); U. Vögeli, W. Eschenmoser & C. H. Eugster, Helv. 58, 2044 (1975).
- [3] J. C. Martin, J. A. Franz & R. Arhart, J. Amer. chem. Soc. 96, 4604 (1974).
- [4] R. Buchecker & C. H. Eugster, Helv. 54, 327 (1971); *idem*, ibid. 56, 1124 (1973).
- [5] a) P. Karrer, E. Jucker, J. Rutschmann & K. Steinlin, Helv. 28, 1146 (1945); b) O. Straub, 'Key to Carotenoids', Birkhäuser, Basel 1976.
- [6] R. Buchecker, C. H. Eugster & C. Lichfield, Helv. 60, 2780 (1977).
- [7] A. Russel & R. L. Kenyon, Organic Synth. Coll. Vol. 3, 747 (1967).
- [8] a) H. Sobotka, E. Bloch, H. Cahnmann, E. Feldbau & E. Rosen, J. Amer. chem. Soc. 65, 2061 (1943); b) C. Tscharner, «Synthese optisch aktiver Carotinoide sowie Versuche zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Carotinoiden», Diss. Universität Zürich 1960; c) R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tscharner, C. H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff, Helv. 56, 2548 (1973).
- [9] C. H. Eugster, Pure appl. Chemistry 51, 463 (1979); H. P. Märki, Diss. Universität Zürich, in Vorbereitung.