

## Synthèses dans le domaine des caroténoïdes\*

Par O. ISLER et M. MONTAVON

Département de Recherche Scientifique  
de la Maison F. Hoffmann-La Roche & Cie S. A., Bâle

### Introduction

Les caroténoïdes liposolubles sont à la base d'un grand nombre de tons jaunes et rouges de nos aliments. Ils sont très répandus dans les règnes animal et végétal et l'on estime la production annuelle de ce dernier à 100 millions de tonnes de ces pigments. Dès le début de la chimie organique, ces colorants naturels ont éveillé la curiosité de nombreux chercheurs.

La table 1 résume brièvement les dates les plus marquantes de l'histoire de huit caroténoïdes très connus.

Les premières recherches sur les caroténoïdes remontent aux années 1820 à 1840, WACKENRODER, BERZELIUS et BOUSSINGAULT étant parmi les premiers à isoler ces nouveaux pigments. Au début de notre siècle on connaît sept caroténoïdes. WILLSTÄTTER détermine la formule moléculaire des principaux d'entre eux. En 1928 commencent d'intenses travaux de recherche dans les écoles de KARRER, KUHN, HEILBRON et ZECHMEISTER. Quinze caroténoïdes sont alors caractérisés ; aujourd'hui nous en connaissons une centaine.

Table 1. Aperçu historique

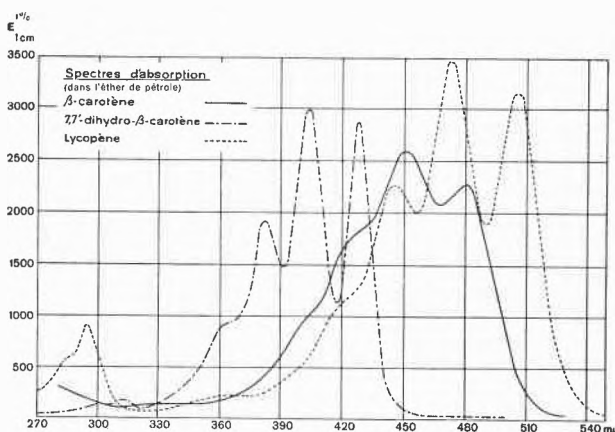
	$\beta$ -Carotène	Lycopène	Dihydro- $\beta$ -carotène	Xanthophylle	Zéaxanthine	Crypto-xanthine	Physaliène	Bixine
1830	Découverte WACKENRODER 1831			Découverte BERZÉLIUS 1837				Découverte BOUSSINGAULT 1825
1850								
1870		Découverte HARTSEN 1873						
1890	Formule moléculaire WILLSTÄTTER 1906	Formule moléculaire WILLSTÄTTER 1910		Formule moléculaire WILLSTÄTTER 1907				Formule moléculaire HEIDUSCHKA 1917
1910			Découverte WÜEST 1918		Découverte KARRER <i>et al.</i> 1929	Découverte YAMAMOTO 1932	Découverte KUHN <i>et al.</i> 1929	
1930	Constitution KARRER <i>et al.</i> 1929-1931	Constitution KARRER <i>et al.</i> 1928-1931	Constitution KARRER <i>et al.</i> 1941	Constitution KARRER <i>et al.</i> 1930-1933	Constitution KARRER <i>et al.</i> 1929-1932	Constitution KUHN <i>et al.</i> 1933	Constitution KUHN <i>et al.</i> 1929-1933	Constitution KUHN <i>et al.</i> 1928-1931
1950	Synthèse KARRER, INHOFFEN 1950	Synthèse KARRER <i>et al.</i> 1950	Synthèse INHOFFEN 1950		Synthèse ISLER <i>et al.</i> 1955	Synthèse ISLER <i>et al.</i> 1956	Synthèse ISLER <i>et al.</i> 1955	Synthèse WEEDON 1951

\* Conférence présentée devant l'Association des Chimistes de Genève le 10 mai 1957.

En 1931, KARRER découvre que la formule du  $\beta$ -carotène, celle du lycopène et celle de la zéaxanthine sont symétriques et formées de deux moitiés identiques. La même année, il détermine la constitution de la vitamine A, qui représente la moitié de la molécule du  $\beta$ -carotène. En 1947, nous réalisons la première synthèse de la vitamine A cristallisée, pour développer par la suite le procédé de préparation industrielle. Notre synthèse de la vitamine A ouvrait la porte aux synthèses des caroténoïdes, qui allaient se succéder rapidement : synthèse du  $\beta$ -carotène simultanément par KARRER et par INHOFFEN en 1950 ; la même année, synthèse du lycopène par KARRER, du dihydro- $\beta$ -carotène par INHOFFEN et de l'ester méthylique de la bixine par WEEDON ; puis préparation technique de ces pigments et première synthèse totale de caroténoïdes oxygénés dans nos laboratoires.

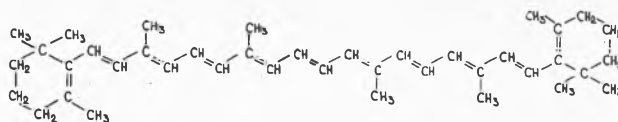
Une des propriétés les plus caractéristiques des caroténoïdes est leur intense coloration (table 3). Le  $\beta$ -carotène, le colorant naturel du beurre, donne des solutions de couleur orange. Le dihydro- $\beta$ -carotène, qui a été isolé à partir d'un pollen, donne un ton jaune pur, alors que le colorant de la tomate, le lycopène, a une nuance nettement plus rouge que le  $\beta$ -carotène. Le but de nos recherches est de préparer des colorants naturels purs pour l'industrie alimentaire. En d'autres termes, nos efforts visent à éliminer de nos aliments les colorants artificiels et les pigments naturels impurs ; ils répondent ainsi au vœu de nombreux physiologistes désireux de voir notre nourriture libérée de tout pigment étranger.

C'est encore la couleur des caroténoïdes que l'on utilise lors de la détermination et de l'identification de ces derniers par mesure des spectres d'absorption. La fig. 1

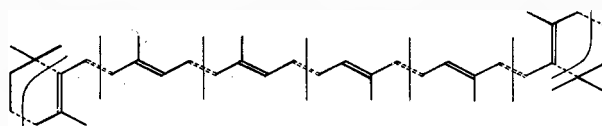
Fig. 1<sup>1</sup>

montre le spectre d'absorption du  $\beta$ -carotène en comparaison avec ceux du dihydro- $\beta$ -carotène et du lycopène. Le dihydro- $\beta$ -carotène absorbe à des longueurs d'onde plus courtes, le lycopène à des longueurs d'onde plus longues que le  $\beta$ -carotène ; leurs spectres présentent des courbes plus accidentées et une extinction plus forte que celui du  $\beta$ -carotène.

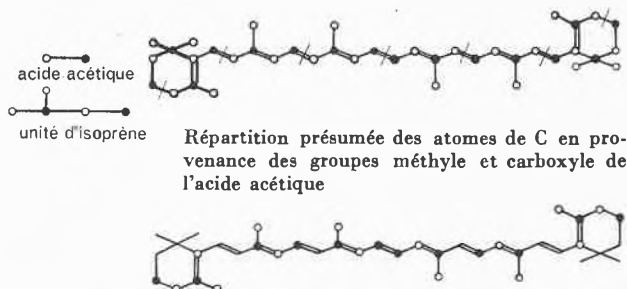
<sup>1</sup> O. ISLER, *Angew. Chem.* 68 (1956) 547-53.



1. Formule moléculaire :  $C_{40}H_{56}$  (WILLSTÄTTER 1907)
2. Hydrogénation totale : indique 11 doubles liaisons (ZECHMEISTER 1928)
3. Oxydation permanganique : montre 4 groupes méthyle et détermine la structure cyclique (KARRER 1929)
4. Dégradation par l'ozone : donne 2 mol. d'acide géronique, établissant la structure des cycles (KARRER 1930)
5. Règle isoprénique et principe de symétrie : permettent d'établir la chaîne polyénique (KARRER 1931)

Fig. 2. Détermination de la constitution du  $\beta$ -carotène

La fig. 2 résume les recherches de KARRER qui aboutirent en 1931 à la détermination de la constitution du  $\beta$ -carotène. Il s'agit d'un hydrocarbure polyénique de formule  $C_{40}H_{56}$ . L'hydrogénation totale indique la présence de 11 liaisons doubles. La dégradation par l'ozone donne 2 molécules d'acide géronique établissant ainsi la structure des cycles. L'oxydation permanganique montre en outre 4 groupes méthyle dans la chaîne centrale. A l'aide de la règle isoprénique et en appliquant son principe de symétrie, KARRER établit la chaîne polyénique et, par là même, tout le squelette carboné composé de 8 restes d'isoprène, reliés régulièrement les uns aux autres à partir des deux extrémités de la molécule.



Répartition de 26 atomes de C déterminée par GROB (1956)

- carbone provenant du groupe carboxyle de l'acide acétique
- carbone provenant du groupe méthyle de l'acide acétique

Fig. 3. Biosynthèse des caroténoïdes à partir de l'acide acétique

De récentes recherches sur la biosynthèse du  $\beta$ -carotène donnent une explication simple de la construction régulière de celui-ci. La cellule vivante synthétise, à partir de l'acide acétique et à l'aide du coenzyme A, une unité d'isoprène, vraisemblablement la  $\beta$ -méthyl- $\beta$ -hydroxy- $\delta$ -valérolactone, pour édifier ensuite, en passant par divers produits intermédiaires encore inconnus, des corps plus complexes, tels que les caroténoïdes. Par dégradation d'une préparation de  $\beta$ -carotène synthétisé par un champignon à partir d'acide acétique radioactif,

SCHOPFER et GROB<sup>2</sup> ont fixé l'origine de 26 atomes de carbone. Les résultats de ces recherches confirment l'hypothèse de la construction régulière du  $\beta$ -carotène et la répartition présumée de ses atomes de carbone. On peut considérer comme établi que ces derniers proviennent alternativement des groupes méthyle et carboxyle de l'acide acétique, avec une inversion de l'alternance au centre de la chaîne carbonée (fig. 3).

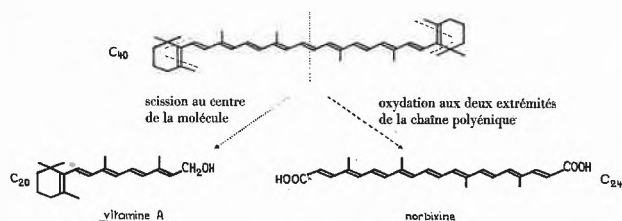


Fig. 4. Scission des caroténoïdes dans l'organisme animal et végétal

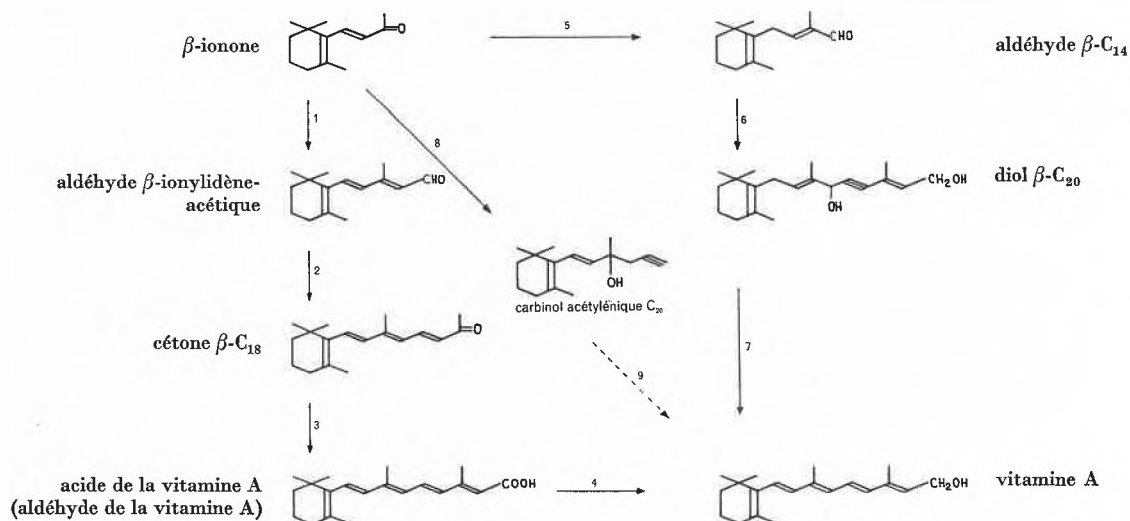
Au cours de sa résorption par la muqueuse intestinale, le  $\beta$ -carotène est transformé en vitamine A (fig. 4), d'où l'appellation provitamine A, qu'on applique d'ailleurs aussi à plusieurs autres caroténoïdes. La totalité de la vitamine A provient des caroténoïdes. Le dosage bio-

L'oxydation aux deux extrémités de la chaîne polyénique conduit aux acides dicarboxyliques du genre de la bixine et de la crocétine que l'on trouve dans diverses graines et fleurs (fig. 4).

Vu la grande parenté constitutionnelle existant entre le  $\beta$ -carotène et la vitamine A, il est compréhensible que l'on ait utilisé pour leur synthèse les mêmes réactions, les mêmes produits de départ et les mêmes produits intermédiaires.

Presque toutes les synthèses de la vitamine A (fig. 5) partent de la  $\beta$ -ionone, une cétone monocyclique en C<sub>13</sub>, que l'on obtient à partir de l'essence d'une plante tropicale ou par synthèse totale. Le plus souvent on prolonge par étapes la chaîne latérale de la  $\beta$ -ionone en passant par l'aldéhyde  $\beta$ -ionylidène-acétique et la cétone  $\beta$ -C<sub>18</sub> pour aboutir à l'acide ou à l'aldéhyde de la vitamine A. Ces produits intermédiaires ont tous un système de liaisons doubles conjuguées; ils sont très sensibles et s'isomérisent aisément en présence d'acide pour former les composés correspondants de configuration rétro, dans lesquels toutes les liaisons doubles sont déplacées.

Dans une première synthèse nous avons préparé, à partir de la  $\beta$ -ionone et du bromure de propargyle, un carbinol acétylénique en C<sub>16</sub> qui, après condensation avec



1. Réaction de REFORMATSKY, déshydratation, réduction par  $\text{LiAlH}_4$ , oxydation par  $\text{MnO}_2$ .
2. Condensation avec l'acétone.
3. Réaction de REFORMATSKY, déshydratation, saponification.
4. Réduction par  $\text{LiAlH}_4$ .
5. Synthèse glycidique, traitement alcalin.

6. Condensation de GRIGNARD avec le 1-hydroxy-3-méthyl-2-pentène-4-yne.
7. Hydrogénation partielle, acétylation, transposition allylique et déshydratation.
8. Condensation avec le bromure de propargyle à l'aide de zinc.
9. Condensation avec une cétone en C<sub>4</sub>, suivie de laborieuses transformations.

Fig. 5. Synthèses de la vitamine A à partir de la  $\beta$ -ionone

logique de ceux-ci se fait par mesure de l'effet de croissance sur le rat carencé en vitamine A, en comparaison avec une préparation standard. Par définition, une unité internationale correspond à l'effet de croissance de 0,6  $\gamma$  de  $\beta$ -carotène ou de 0,3  $\gamma$  de vitamine A. Un gramme de  $\beta$ -carotène correspond donc à 1,66 million d'unités.

<sup>2</sup> E.C.GROB, *Chimia* 10 (1956) 73. E.C.GROB et R.BÜTLER, *Chimia* 10 (1956) 258.

une cétone en C<sub>4</sub> et toute une série de laborieuses transformations, nous conduisit à la vitamine A.

Dans notre synthèse technique, la  $\beta$ -ionone est tout d'abord transformée en aldéhyde  $\beta$ -C<sub>14</sub>, dans lequel la conjugaison des liaisons doubles est interrompue par un groupe  $\text{CH}_2$ .

Cet aldéhyde se condense avec un composé acétylénique en C<sub>6</sub> pour former un diol en C<sub>20</sub> cristallin. Après

hydrogénation partielle de la triple liaison et estérification du groupe alcool primaire, on déshydrate pour obtenir avec un bon rendement la vitamine A cristallisée. L'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>14</sub>, le carbinol acétylénique  $\beta$ -C<sub>16</sub> et la cétone  $\beta$ -C<sub>18</sub> sont aussi les produits de départ les plus importants des synthèses du  $\beta$ -carotène.

### Hydrocarbures caroténoïdes

La fig. 6 indique les noms, les formules et l'activité vitaminique des hydrocarbures caroténoïdes les plus connus. La numérotation habituelle de ces composés est indiquée dans la formule du  $\beta$ -carotène. L' $\alpha$ -carotène

aldéhyde en C<sub>19</sub> sont condensées avec de l'acétylène pour former le squelette en C<sub>40</sub>. C'est le principe C<sub>19</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>19</sub> = C<sub>40</sub> de la première synthèse d'INHOFFEN<sup>3</sup>, sur laquelle reposent notre procédé technique pour la préparation du  $\beta$ -carotène<sup>4</sup> et diverses autres synthèses<sup>5, 6, 7, 8, 9</sup>. Dans le deuxième schéma, qui est à la base d'une autre synthèse d'INHOFFEN<sup>10</sup>, 2 molécules de la cétone  $\beta$ -C<sub>18</sub> sont reliées par du diacétylène. Le troisième chemin, suivi aussi bien par KARRER que par INHOFFEN et MILAS, part de composés acétyléniques en C<sub>16</sub> et d'octénone. KARRER synthétisa selon ce principe les carotènes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  et le lycopen<sup>11</sup>.

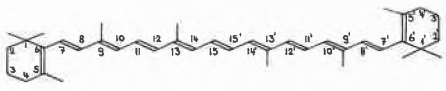




		Test de croissance sur le rat carencé en vitamine A
$\beta$ -carotène		100 %
$\alpha$ -carotène		environ 50 %
$\gamma$ -carotène		environ 50 %
lycopen		0
7,7'-dihydro- $\beta$ -carotène		0

Fig. 6. Hydrocarbures caroténoïdes

possède d'un côté la constitution de l' $\alpha$ -ionone et de l'autre celle de la  $\beta$ -ionone. Le  $\gamma$ -carotène est acyclique d'une part et de structure  $\beta$  d'autre part. Ces deux corps ont environ la moitié de l'activité vitaminique du  $\beta$ -carotène. Le colorant rouge de la tomate, le lycopen, est un hydrocarbure polyénique aliphatique. Le dihydro- $\beta$ -carotène possède deux groupes CH<sub>2</sub> au voisinage des cycles. Ces deux derniers composés sont dépourvus d'activité vitaminique.

Différents schémas ont été adoptés pour l'édification du squelette carboné en C<sub>40</sub> (fig. 7).

Dans les synthèses du  $\beta$ -carotène, on fixe à chaque extrémité d'un chaînon symétrique central un composé cyclique. Suivant le premier schéma, 2 molécules d'un

Toutes ces synthèses utilisent les méthodes déjà employées dans notre procédé de préparation industrielle de la vitamine A, notamment : la condensation de cétones ou d'aldéhydes avec des composés acétyléniques, suivie de l'élimination des groupes hydroxyles formés aux points de condensation et de l'hydrogénation partielle des triples liaisons.

Dans nos synthèses selon les schémas C<sub>14</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>14</sub> = C<sub>40</sub><sup>13, 14</sup> et C<sub>10</sub> + C<sub>20</sub> + C<sub>10</sub> = C<sub>40</sub><sup>12</sup>, nous appliquons en partie de nouvelles méthodes de condensation.

Les produits intermédiaires les plus importants de nos synthèses sont indiqués dans la table 2. Ils sont classés par nombre croissant d'atomes de carbone dans six

<sup>3</sup> H. H. INHOFFEN, F. BOHLMANN, K. BARTRAM et H. POMMER, *Liebigs Ann. Chem.* 570 (1950) 54.

<sup>4</sup> O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 249.

<sup>5</sup> O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 274.

<sup>6</sup> O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 449.

<sup>7</sup> O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 454.

<sup>8</sup> O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. SAUCY et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 2041.

<sup>9</sup> O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. SAUCY et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 456.

<sup>10</sup> H. H. INHOFFEN, H. POMMER et F. BOHLMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 569 (1950) 237.

<sup>11</sup> P. KARRER et C. H. EUGSTER, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 1172, 1952. P. KARRER, C. H. EUGSTER et E. TOBLER, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 1349.

<sup>12</sup> O. ISLER, H. GUTMANN, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 463.

<sup>13</sup> O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Liebigs Ann. Chem.* 603 (1957) 129.

<sup>14</sup> O. ISLER, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 1256.

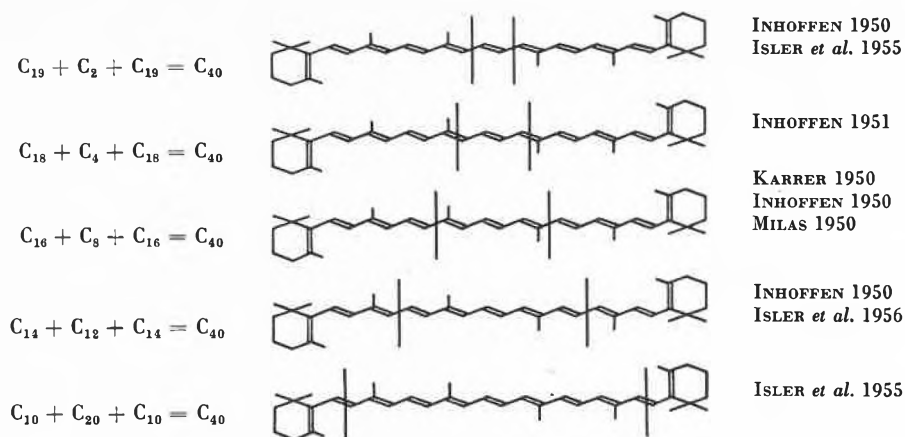


Fig. 7. Edification du squelette carboné en C<sub>40</sub>

Table 2. Préparation des produits intermédiaires  
a) Composés aliphatiques centraux

dialdéhyde C <sub>10</sub>	dialdéhydes C <sub>14</sub> et C <sub>20</sub>	dicétone C <sub>12</sub>

b) Composés cycliques

	série iso	série β	série déhydro-réto	série déhydro-β	série iso substituée	série β substituée
C <sub>9</sub>						
C <sub>11</sub>						
C <sub>13</sub>		<b>β-ionone</b>				
C <sub>14</sub>						
C <sub>15</sub>						
C <sub>19</sub>						
C <sub>40</sub>	β-carotène	β-carotène 7,7'-dihydro-β-carotène	isozéaxanthine canthaxanthine déhydro-réto-carotène	3,4-déhydro-β-carotène 3,3',3,4'-bisdéhydro-β-carotène	zéaxanthine physaliène	zéaxanthine physaliène crypoxanthine

1. Réaction de GRIGNARD
2. Transposition allylique et oxydation
3. Synthèse vinylique
4. Synthèse propénylique
5. Synthèse glycidique, traitement alcalin

6. Condensation avec éthoxyacétylène, hydrogénation partielle et traitement acide
7. Transposition par l'intermédiaire des esters ou des éthers énoliques
8. Bromuration et élimination de HBr
9. Synthèse selon INHOFFEN, *Liebigs Ann. Chem.* 585 (1954) 126

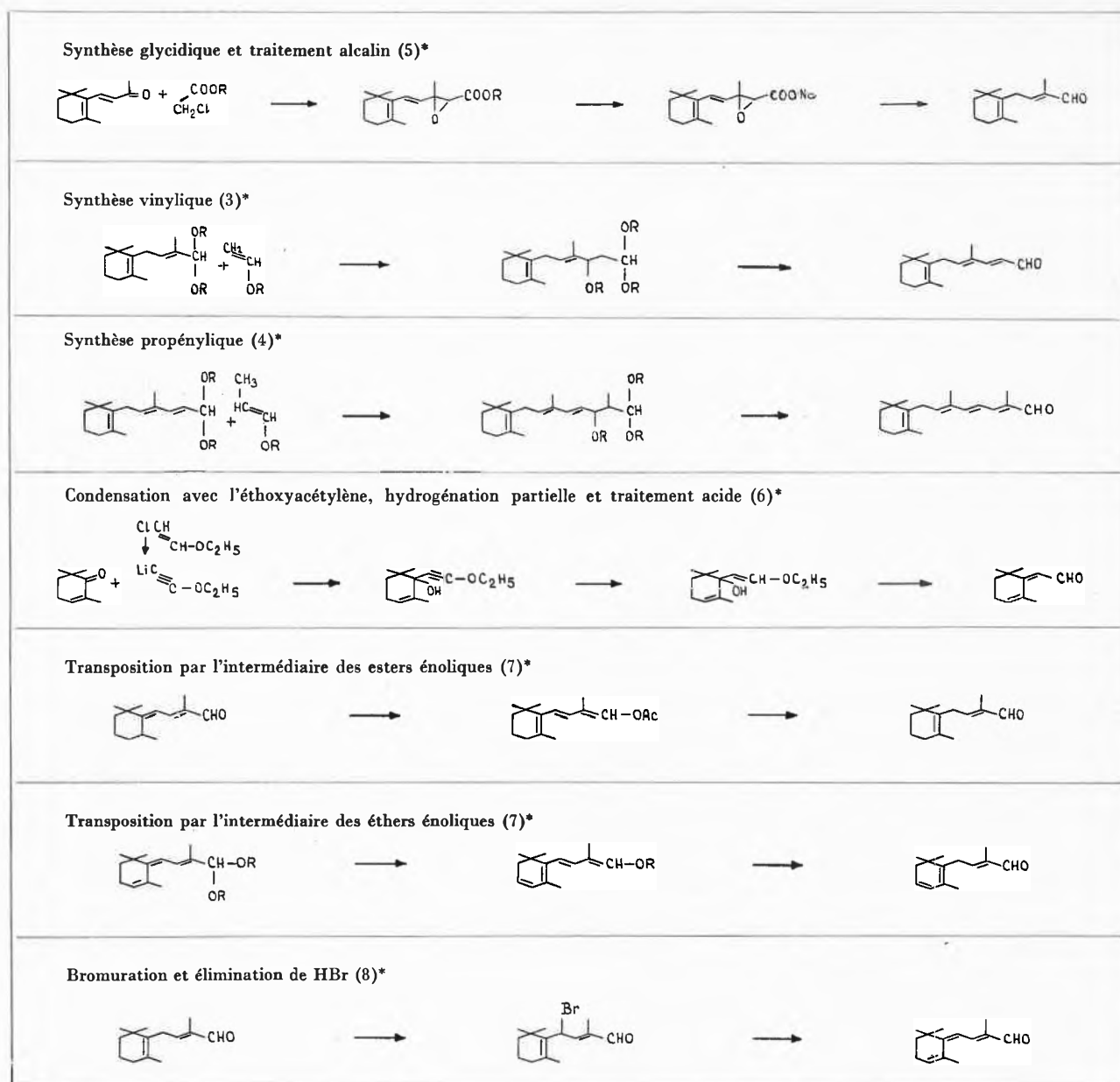


Fig. 8. Principales réactions utilisées pour la préparation des produits intermédiaires

séries différentes ; les principales méthodes utilisées pour leur préparations sont résumées dans la fig. 8. (Pour plus de détails nous renvoyons à nos précédentes publications<sup>3, 8, 9, 12, 13, 15</sup>.)

Notre synthèse technique du  $\beta$ -carotène<sup>4</sup> est représentée par la fig. 9. Chaque étape donne un rendement supérieur à 75%. Comme dans notre synthèse de la vitamine A, on prépare tout d'abord l'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>14</sub> par synthèse glycidique à partir de la  $\beta$ -ionone (fig. 8). Cet aldéhyde est ensuite transformé en aldéhyde  $\beta$ -C<sub>16</sub> par

synthèse vinylique. Celle-ci comprend trois opérations successives : acétalisation, condensation de l'acétal obtenu avec un éther vinylique et chauffage de l'éther-acétal formé en présence d'acide acétique, pour obtenir l'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>16</sub> cristallin avec un rendement global de 85%. Le passage à l'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>19</sub> se fait par la même séquence d'opérations, au cours de laquelle on remplace l'éther vinylique par un éther propénylique. On obtient l'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>19</sub> avec un rendement de 80% (fig. 8). Le reste de la synthèse suit en principe le chemin tracé par INHOFFEN<sup>3</sup>. Deux molécules d'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>19</sub> sont condensées avec de l'acétylène en une seule opération par la méthode de GRIGNARD pour former le diol  $\beta$ -C<sub>40</sub>.

Ce dernier peut aussi être obtenu en deux étapes de la façon suivante : une molécule d'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>19</sub> est traitée

\* cp. Table 2

<sup>15</sup> O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 259. M. MONTAVON, H. LINDLAR, R. MARBET, R. RÜEGG, G. RYSER, G. SAUCY, P. ZELLER et O. ISLER, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 1250.

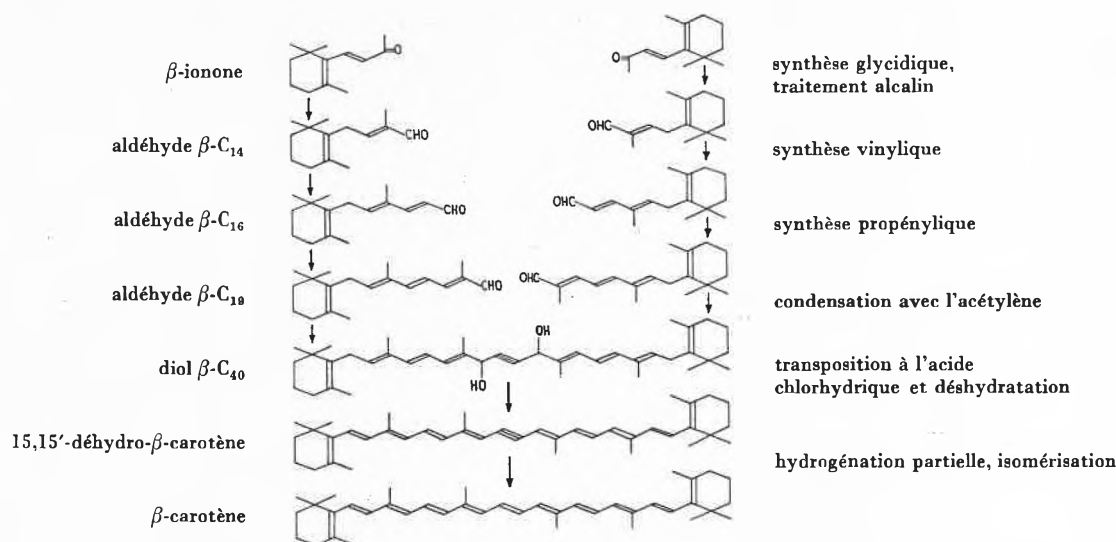


Fig. 9. La synthèse technique du  $\beta$ -carotène  
 $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$

tée par de l'acétylure de lithium en présence d'ammoniac liquide, puis le carbinol acétylénique  $\beta$ - $C_{21}$  ainsi formé est condensé par la méthode de GRIGNARD avec une deuxième molécule d'aldéhyde  $\beta$ - $C_{19}$ . En soumettant le diol  $\beta$ - $C_{40}$  obtenu par l'un ou l'autre procédé à une double déshydratation avec transposition allylique, il se forme un composé possédant une triple liaison centrale, le 15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène. Ce dernier est partiellement hydrogéné et le 15,15'-*cis*- $\beta$ -carotène obtenu est finalement isomérisé en all-*trans*- $\beta$ -carotène.

A l'exception du diol  $\beta$ - $C_{40}$ , tous les produits intermédiaires de la synthèse sont aisément purifiés par cristallisation, ce qui est d'une grande importance pour l'obtention de  $\beta$ -carotène pur.

Le 15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène cristallise sous forme d'écaillés oranges<sup>16</sup> (table 3).

L'hydrogénation partielle du 15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène à triple liaison centrale s'effectue en suspension dans de l'éther de pétrole à l'aide du catalyseur au palladium et au plomb de LINDLAR<sup>17</sup>. On obtient le 15,15'-*cis*- $\beta$ -carotène sous forme de prismes allongés (table 3). L'isomérisation de celui-ci s'effectue par chauffage en suspension dans l'éther de pétrole. Le 15,15'-*cis*- $\beta$ -carotène se transforme lentement en all-*trans*- $\beta$ -carotène, qui, plus stable et moins soluble, cristallise en paillettes rouges (table 3).

La technique de travail en suspension offre un grand avantage: la majeure partie du produit est constamment présent dans le milieu réactionnel sous forme cristalline, ce qui, dans le cas de substances très sensibles, réduit les réactions secondaires au minimum. Les rendements obtenus sont presque quantitatifs.

<sup>16</sup> Les photographies de cristaux réalisées par H. WALDMANN ont été prises entre nicols croisés; bien que faussant légèrement les couleurs, cette technique permet d'augmenter les contrastes et de rendre fidèlement les formes caractéristiques des cristaux.

<sup>17</sup> H. LINDLAR, *Helv. Chim. Acta* 35 (1952) 446.

La fig. 10 illustre, à l'aide des spectres d'absorption dans le visible et dans l'ultraviolet, la transformation du 15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène en *cis*-, puis en *trans*- $\beta$ -

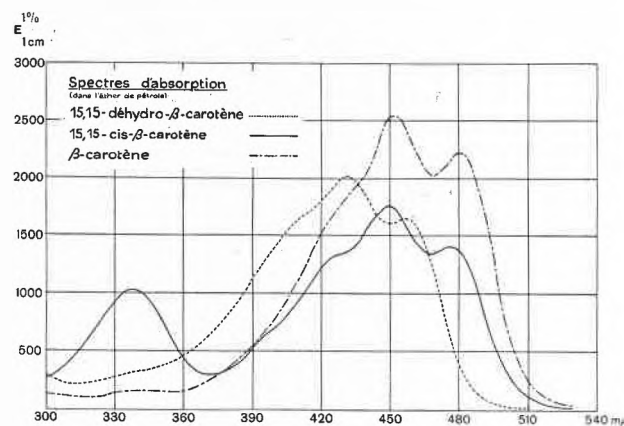


Fig. 10<sup>4</sup>

carotène. Un maximum aux environs de 340  $m\mu$  est caractéristique pour le 15,15'-*cis*- $\beta$ -carotène. Ce maximum dénommé «*cis*-peak» (pointe «*cis*») n'existe pas dans le cas de l'isomère *trans*. C'est pour la forme all-*trans* qu'on enregistre la plus forte extinction.

La comparaison du  $\beta$ -carotène synthétique avec une préparation de  $\beta$ -carotène naturel extrait d'huile de palme a révélé la concordance totale de leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques. L'identité des deux produits est démontrée par la comparaison de leurs spectres d'absorption dans l'infrarouge (fig. 11).

Nous avons fait une étude toxicologique poussée du  $\beta$ -carotène synthétique. Pendant quatre mois, la haute dose journalière de 1 gramme par kilo de poids fut administrée à des souris et à des lapins sans qu'aucun

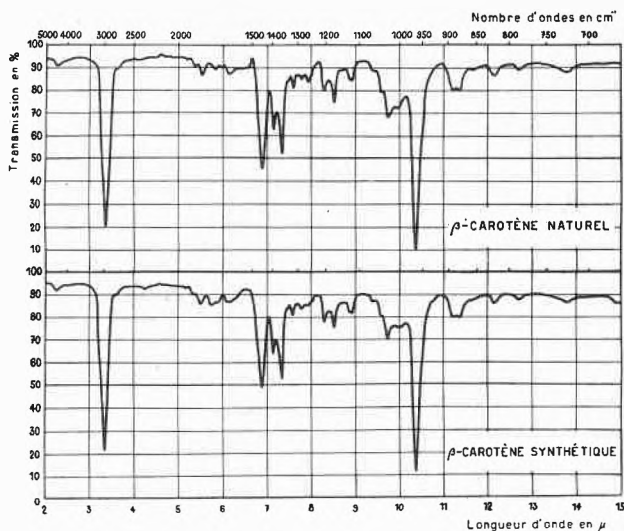


Fig. 11. Spectres d'absorption IR

symptôme d'intolérance ou d'altération de la formule sanguine se manifestât.

Nous avons développé un autre procédé de préparation du  $\beta$ -carotène<sup>13</sup> (fig. 12). L'édification du squelette carboné s'effectue selon le schéma  $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$  en condensant aux deux extrémités d'un chaînon central en  $C_{12}$  deux molécules d'un composant cyclique en  $C_{14}$ . A cet effet, on utilise une suite de réactions analogues à celles employées pour le passage de l'aldéhyde  $\beta$ - $C_{14}$  aux homologues  $\beta$ - $C_{16}$  et  $\beta$ - $C_{19}$  par synthèses vinylique et propénylique. Deux molécules d'acétal  $\beta$ - $C_{14}$  se condensent avec une molécule du diéther énolique  $C_{12}$  en présence de chlorure de zinc anhydre pour former le

diétheracétal  $\beta$ - $C_{40}$ . Ce dernier donne, par chauffage en présence d'acide acétique, la dicétone  $\beta$ - $C_{40}$ , qui est à son tour réduite en diol  $\beta$ - $C_{40}$  par la méthode de MEERWEIN-PONNDORF. En soumettant ce nouveau diol à une double déshydratation avec transposition allylique on obtient le 15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène à triple liaison centrale, dont la transformation en  $\beta$ -carotène a été décrite précédemment. Toutes les étapes donnent d'excellents rendements et la synthèse se prête bien à la préparation des caroténoïdes de structure symétrique. Par des synthèses analogues à celles que nous venons de décrire, nous avons préparé, à partir de divers aldéhydes en  $C_{14}$  et en  $C_{19}$ , deux autres hydrocarbures caroténoïdes<sup>5, 13</sup> (fig. 13).

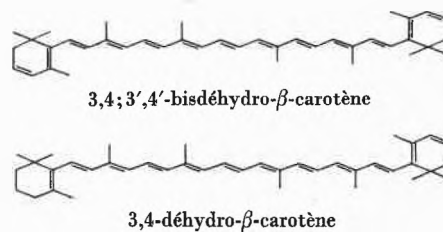


Fig. 13

Le 3,4;3',4'-bisdehydro- $\beta$ -carotène est préparé par l'une ou l'autre synthèse à partir de l'aldéhyde déhydro- $\beta$ - $C_{14}$  ou  $C_{19}$ . Il contient dans chaque cycle une liaison double supplémentaire et est au  $\beta$ -carotène ce que la vitamine  $A_2$  est à la vitamine A. Il cristallise en paillettes (table 3), qui se dissolvent dans l'huile avec une coloration rouge. Il possède 38% de l'activité vitaminique du  $\beta$ -carotène. Au cours de sa résorption, il est vraisemblablement transformé en vitamine  $A_2$ , dont l'effet de croissance

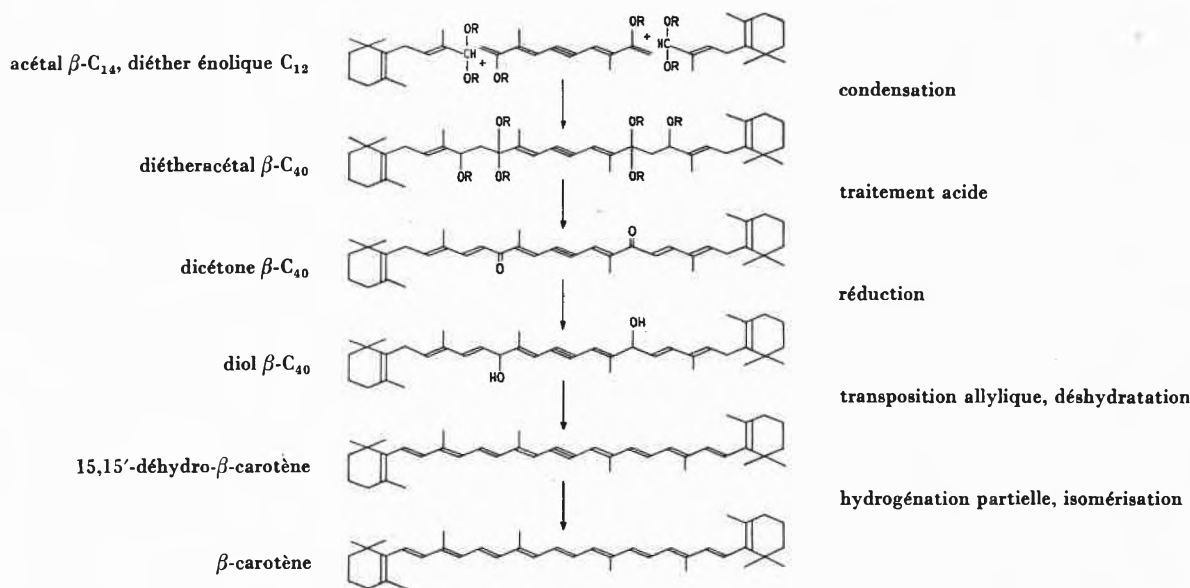


Fig. 12.  $\beta$ -Carotène à partir de l'acétal  $\beta$ - $C_{14}$  et du diéther énolique  $C_{12}$   
 $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$

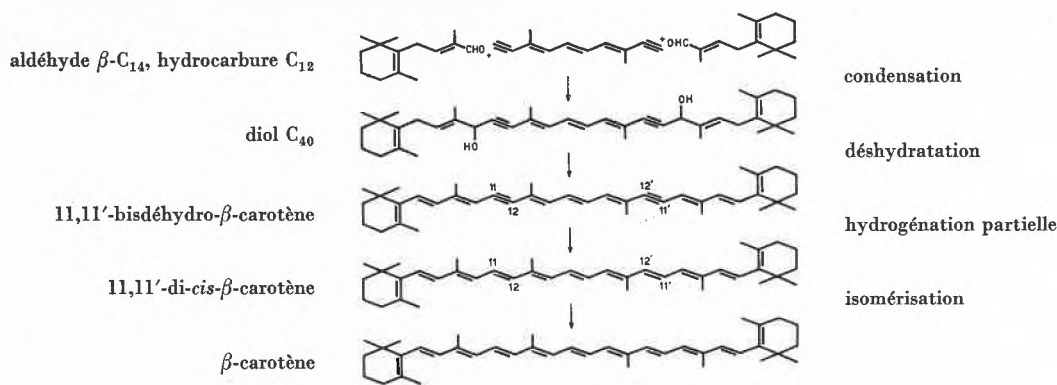


Fig. 14. 11,11'-Di-*cis*- $\beta$ -carotène à partir de l'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>14</sub> et de l'hydrocarbure diacétylénique C<sub>12</sub>  
 $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$

est également environ le 38% de celui de la vitamine A. Le 3,4-déhydro- $\beta$ -carotène est préparé à partir d'une molécule d'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>19</sub> et d'une molécule d'aldéhyde déhydro- $\beta$ -C<sub>19</sub>. Il contient une liaison double supplémentaire dans l'un des cycles et peut, de ce fait, être scindé partiellement en vitamine A et partiellement en vitamine A<sub>2</sub>. Il possède 75% de l'effet de croissance du  $\beta$ -carotène. Il cristallise en paillettes d'un rouge légèrement plus clair que le composé précédent (table 3).

Nous avons récemment décrit une synthèse du 11,11'-di-*cis*- $\beta$ -carotène<sup>14</sup> selon le schéma  $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$  (fig. 14). On condense un hydrocarbure diacétylénique en C<sub>12</sub> par l'intermédiaire de son sel double de lithium avec deux molécules d'aldéhyde  $\beta$ -C<sub>14</sub> pour former un diol en C<sub>40</sub>. En soumettant ce dernier à une double déshydratation avec transposition allylique, on obtient le 11,11'-bisdéhydro- $\beta$ -carotène. L'hydrogénation partielle des triples liaisons conduit au 11,11'-di-*cis*- $\beta$ -carotène. Le déroulement de la synthèse a été suivi par mesure des spectres d'absorption dans le visible et dans l'ultraviolet (fig. 15). Le spectre de l'hydrocarbure en C<sub>12</sub> présente une courbe accidentée avec une très forte extinction. Le passage au 11,11'-bisdéhydro- $\beta$ -carotène et au 11,11'-di-*cis*- $\beta$ -carotène est accompagné par la chute

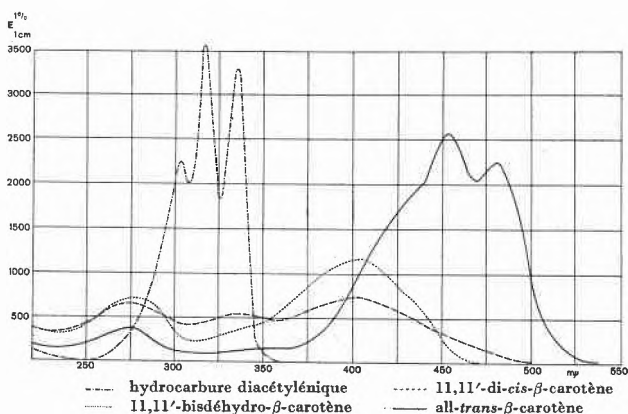


Fig. 15<sup>14</sup>. Spectres d'absorption

attendue de l'extinction; les deux composés ne présentent que de larges maxima peu marqués. L'isomérisation du composé di-*cis* en  $\beta$ -carotène all-*trans*, qui requiert des conditions énergiques, provoque un fort accroissement de l'extinction avec déplacement simultané des maxima vers de plus grandes longueurs d'onde.

Le 11,11'-bisdéhydro- $\beta$ -carotène cristallise en longues aiguilles jaunes, le 11,11'-di-*cis*- $\beta$ -carotène en paillettes brun-orange (table 3). L'activité provitaminique A de ce dernier a été déterminée: l'effet de croissance obtenu correspond à environ 30% de celui du  $\beta$ -carotène all-*trans*.

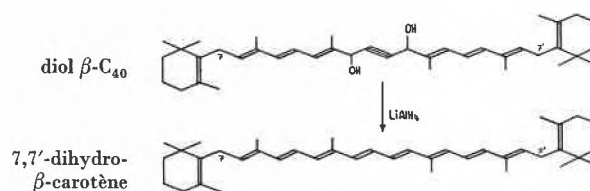


Fig. 16. Synthèse du 7,7'-dihydro- $\beta$ -carotène à partir du diol  $\beta$ -C<sub>40</sub>

Le 7,7'-dihydro- $\beta$ -carotène se prépare aisément, d'après la méthode de WHITING, à partir du diol  $\beta$ -C<sub>40</sub>, produit intermédiaire de notre synthèse technique du  $\beta$ -carotène (fig. 16). WHITING<sup>18</sup> a montré que les glycols obtenus par condensation de deux aldéhydes ou cétones avec de l'acétylène sont transformés en diènes par traitement avec un excès d'hydrure double de lithium et d'aluminium. En chauffant une solution d'une molécule-gramme de diol  $\beta$ -C<sub>40</sub> à 60° dans de la diéthylaniline avec trois molécule-grammes de réactif, on obtient le 7,7'-dihydro- $\beta$ -carotène avec un rendement supérieur à 80%. Ce composé cristallise en écailles hexagonales (table 3), qui se dissolvent dans l'huile avec une coloration jaune intense. Lors de l'administration prolongée au rat et au lapin, il s'est révélé atoxique.

En appliquant la réaction de WHITING à divers diols en C<sub>40</sub> préparés à partir des différents aldéhydes en C<sub>19</sub>

<sup>18</sup> P. NAYLER et M. C. WHITING, *J. Chem. Soc.* 1954, 4006.

décrits plus haut (table 2), nous avons obtenus plusieurs autres hydrocarbures caroténoïdes, entre autres le déhydro-rétro-carotène ou isocarotène (fig. 17). Ce composé cristallise en lancettes rouge foncé (table 3).

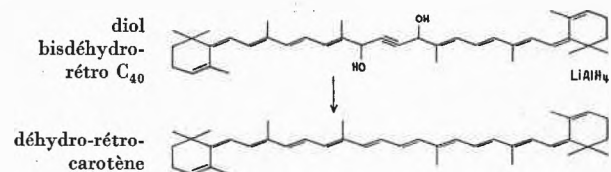


Fig. 17. Synthèse du déhydro-rétro-carotène

Signalons, à titre de curiosité, la synthèse d'hydrocarbures caroténoïdes composés de 10 et de 12 unités d'isoprène. Ces composés en C<sub>50</sub> et C<sub>60</sub>, dénommés respectivement décapréno-β-carotène et dodécapréno-β-carotène, ont été synthétisés par KARRER<sup>19</sup> selon la méthode à l'octènedione avec d'infimes rendements (fig. 18). Le décapréno-β-carotène s'obtient beaucoup

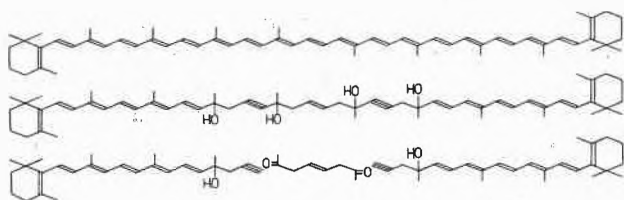


Fig. 18. Dodécapréno-β-carotène  
C<sub>26</sub> + C<sub>8</sub> + C<sub>26</sub> = C<sub>60</sub>

plus aisément à partir de l'acétal β-C<sub>19</sub> et du diéther énolique C<sub>12</sub>, suivant le schéma C<sub>19</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>19</sub> = C<sub>50</sub><sup>13</sup> (fig. 19).

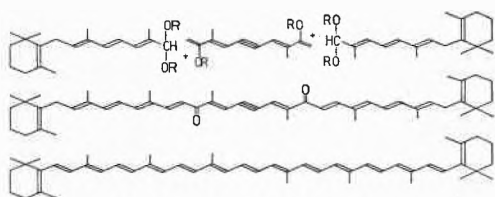


Fig. 19. Décapréno-β-carotène  
C<sub>19</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>19</sub> = C<sub>50</sub>

Il cristallise en aiguilles bleu foncé à reflets métalliques (table 3), qui donnent des solutions d'un rouge intense. Le dodécapréno-β-carotène de KARRER se dissout avec une coloration violette.

Nous avons développé un procédé technique de préparation du lycopène<sup>12</sup> à partir du linalol et de l'aldéhyde de la crocétine, selon le schéma C<sub>10</sub> + C<sub>20</sub> + C<sub>10</sub> = C<sub>40</sub> (fig. 20). L'aldéhyde de la crocétine est préparé par hydrogénation partielle d'un dialdéhyde symétrique en C<sub>20</sub> à triple liaison centrale, que l'on obtient en prolongeant successivement en ses deux extrémités un dialdéhyde symétrique en C<sub>10</sub> par une double synthèse vinylique puis une double synthèse propénylique (table 2). La condensation de l'aldéhyde de la crocétine avec le

<sup>19</sup> P. KARRER et C. H. EUGSTER, *Helv. Chim. Acta* 34 (1951) 28, 1805.

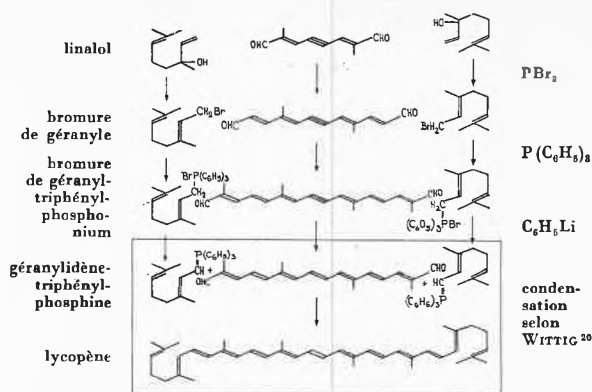


Fig. 20. Synthèse du lycopène à partir du linalol et du dialdéhyde C<sub>20</sub>

composé en C<sub>10</sub> préparé à partir du linalol s'opère selon l'élégante méthode de WITTIG<sup>20</sup>: traité par le tribromure de phosphore, le linalol conduit au bromure de géranyle, que l'on condense avec la triphénylphosphine en bromure de géranyl-triphényl-phosphonium. En soumettant ce dernier à l'action du phényllithium, on obtient une solution rouge foncé de géranylidène-triphénylphosphine. L'adjonction de l'aldéhyde de la crocétine provoque la précipitation d'un composé d'addition, qui, par chauffage, se scinde en oxyde de triphénylphosphine et lycopène. Celui-ci est purifié par cristallisation. Il forme de petites aiguilles rouges, fondant à 173° (table 3). Le mélange avec un échantillon de lycopène naturel extrait de purée de tomate ne donne pas de dépression du point de fusion. Les spectres d'absorption des deux préparations dans le visible, dans l'ultraviolet et dans l'infrarouge sont identiques (fig. 21). L'administration prolongée de fortes doses de lycopène synthétique au rat et au lapin ne provoque l'apparition d'aucun phénomène toxique.

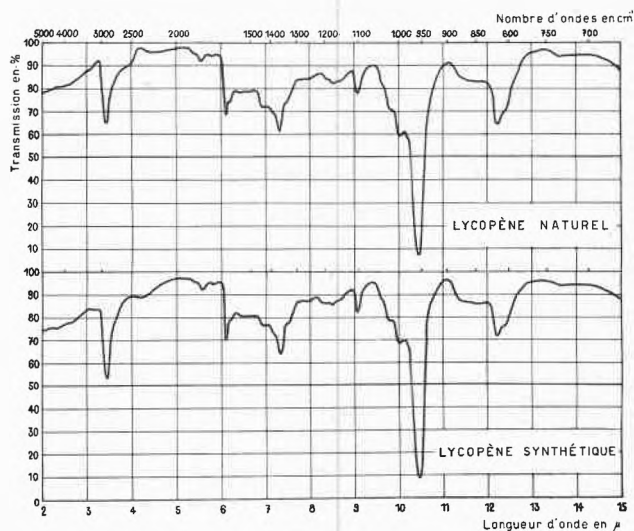


Fig. 21<sup>12</sup>. Spectres d'absorption IR

<sup>20</sup> G. WITTIG et U. SCHÖLLKOPF, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 87 (1954) 1318.

**Acides caroténoïdes**

Abandonnons ici les hydrocarbures caroténoïdes, pour considérer brièvement deux acides dicarboxyliques polyéniques (fig. 22):

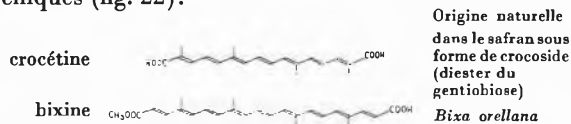


Fig. 22. Acides dicarboxyliques caroténoïdes

La crocétine est un acide dicarboxylique de formule  $C_{20}H_{24}O_4$ ; la bixine est l'ester monométhyle de la norbixine, acide dicarboxylique homologue de la crocétine, de formule  $C_{24}H_{28}O_4$ . Ces deux acides sont formés dans la nature vraisemblablement par oxydation de caroténoïdes en  $C_{40}$  (fig. 4). La bixine apparaît à l'époque de la maturation à la surface des graines d'une plante tropicale, nommée *Bixa orellana*. Des concentrés de ce colorant orange sont utilisés, sous le nom d'*Annato*, pour la coloration de certains aliments, tels le beurre, le fromage, la margarine, etc. On trouve la crocétine dans le safran sous forme de diester du gentiobiose.

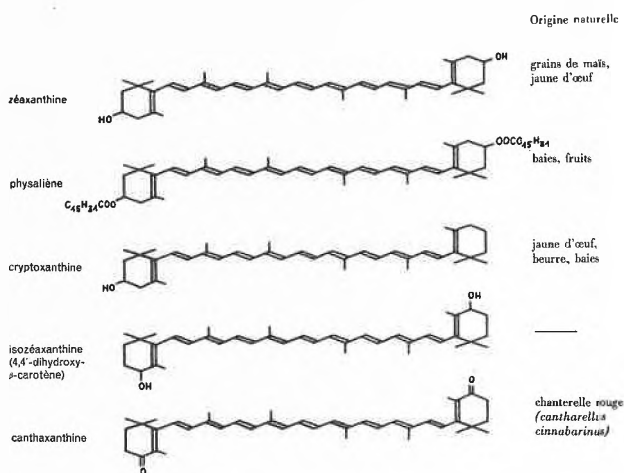


Fig. 24. Caroténoïdes oxygénés

le jaune d'œuf. On la rencontre aussi sous forme de dipalmitate, dénommé physaliène, dans de nombreux fruits et baies. Les grains de maïs et le jaune d'œuf contiennent aussi de la cryptoxanthine qui dérive également du  $\beta$ -carotène et possède une seule fonction hydro-

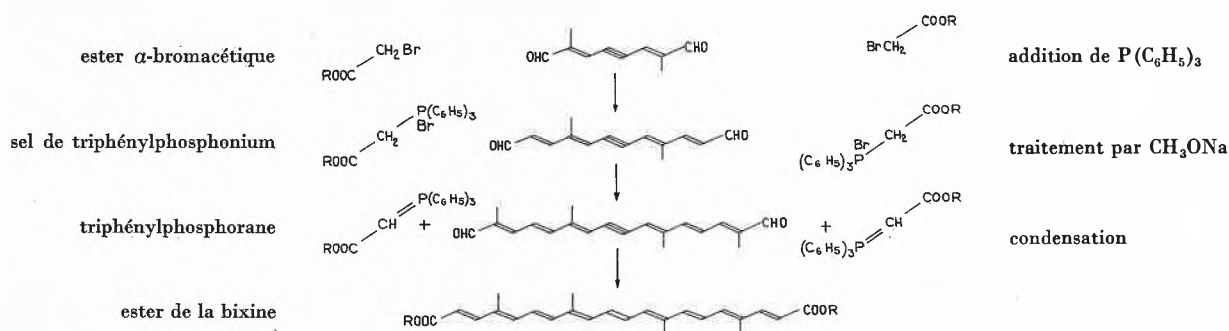


Fig. 23. Synthèse des esters de la bixine

La synthèse des esters de ces deux acides polyéniques s'effectue selon la méthode de WITTIG à partir de dialdéhydes symétriques en  $C_{14}$  et  $C_{20}$  et d'esters  $\alpha$ -bromacétiques et  $\alpha$ -bromopropioniques<sup>21</sup>.

La synthèse des esters de la bixine est indiquée en détail sur la fig. 23. La méthylbixine cristallise en petites aiguilles rouges (table 4). L'ester diméthyle de la crocétine forme des plaques jaunes, dont les contours dessinent des losanges réguliers (table 4).

**Caroténoïdes oxygénés**

Nous arrivons aux caroténoïdes oxygénés dont nous avons synthétisé jusqu'à présent cinq représentants (fig. 24).

La zéaxanthine ou 3,3'-dihydroxy- $\beta$ -carotène se trouve en quantités abondantes dans les grains de maïs et dans

xyle dans l'un des cycles. Le 4,4'-dihydroxy- $\beta$ -carotène ou isozéaxanthine n'a pas encore été découvert dans la nature. La dicétone correspondante, la canthaxanthine, a été isolée à partir d'un champignon comestible, le *Cantharellus cinnabarinus*.

Contrairement au  $\beta$ -carotène et au lycopène, les caroténoïdes hydroxylés possèdent des centres d'asymétrie. Les produits naturels sont doués de pouvoir rotatoire, tandis que la synthèse conduit aux composés racémiques.

BROCKMANN et VÖLKER<sup>22</sup> reconnaissent en 1934 déjà l'importance des caroténoïdes hydroxylés dans l'élevage de la volaille. Ils soumièrent des canaris et des poules à un régime alimentaire exempt de caroténoïdes. Alors que le plumage des premiers devenait pratiquement blanc après la mue, les poules poussaient des œufs à jaunes de plus en plus pâles. Ces symptômes disparurent ra-

<sup>21</sup> O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER et P. ZELLER, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 1242.

<sup>22</sup> H. BROCKMANN et O. VÖLKER, *Z. physiol. Chem.* 224 (1934) 193.

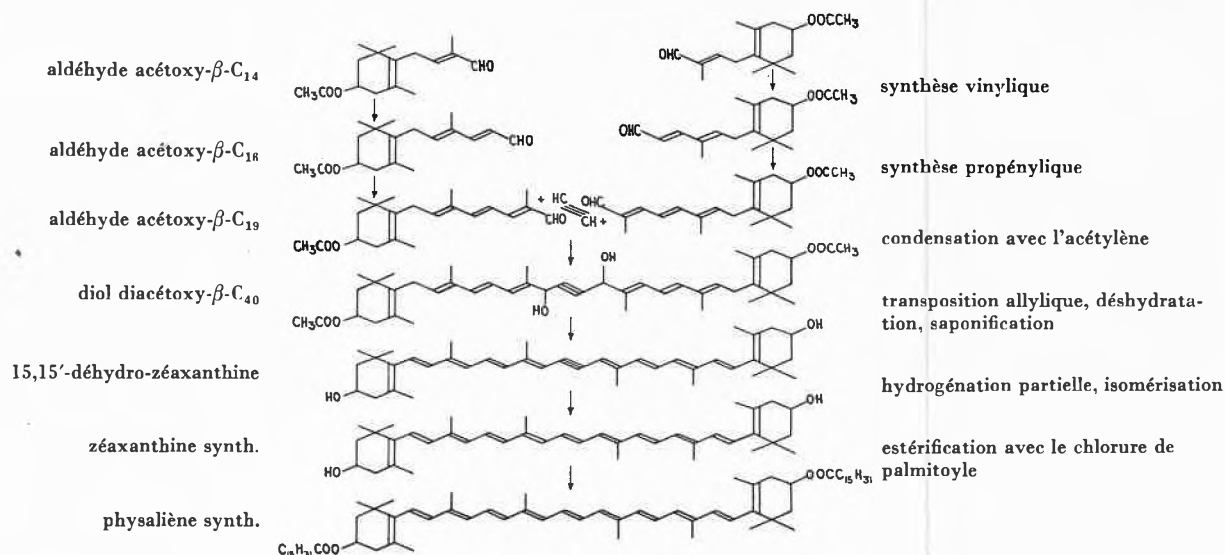


Fig. 25. Zéaxanthine et physaliène à partir de l'aldéhyde acétoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>  
 $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$

pidement après administration de zéaxanthine, alors que les hydrocarbures caroténoïdes étaient sans effet (table 4). Les caroténoïdes hydroxylés ont aussi une action marquée sur la coloration de la chair, de la peau, du bec et des pattes de la poule et de nombreux autres oiseaux.

La fig. 25 représente la synthèse de la zéaxanthine et du physaliène à partir de l'aldéhyde acétoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub><sup>9</sup>, selon le schéma  $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$  de notre procédé industriel de préparation du  $\beta$ -carotène. L'aldéhyde en C<sub>14</sub> est transformé successivement en aldéhyde C<sub>16</sub> puis C<sub>19</sub> par synthèses vinylique et propénylique. L'aldéhyde en C<sub>19</sub> est ensuite condensé par une réaction de GRIGNARD avec de l'acétylène. En soumettant le diol obtenu à une

double déshydratation avec transposition allylique, puis à une saponification, on obtient la 15,15'-déhydro-zéaxanthine à triple liaison centrale. Le passage à la zéaxanthine s'opère comme précédemment par hydrogénation partielle et isomérisation. Enfin l'estérification avec le chlorure de palmitoyle conduit au physaliène.

Une autre synthèse<sup>13</sup> de la zéaxanthine utilise le principe  $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$  (fig. 26). Les différentes étapes sont identiques à celles de la synthèse correspondante du  $\beta$ -carotène (fig. 12).

La comparaison de nos préparations synthétiques avec des échantillons de zéaxanthine et de physaliène extraits de calices et de fruits de *Physalis* a montré la parfaite concordance de leur points de fusion. L'épreuve du mé-

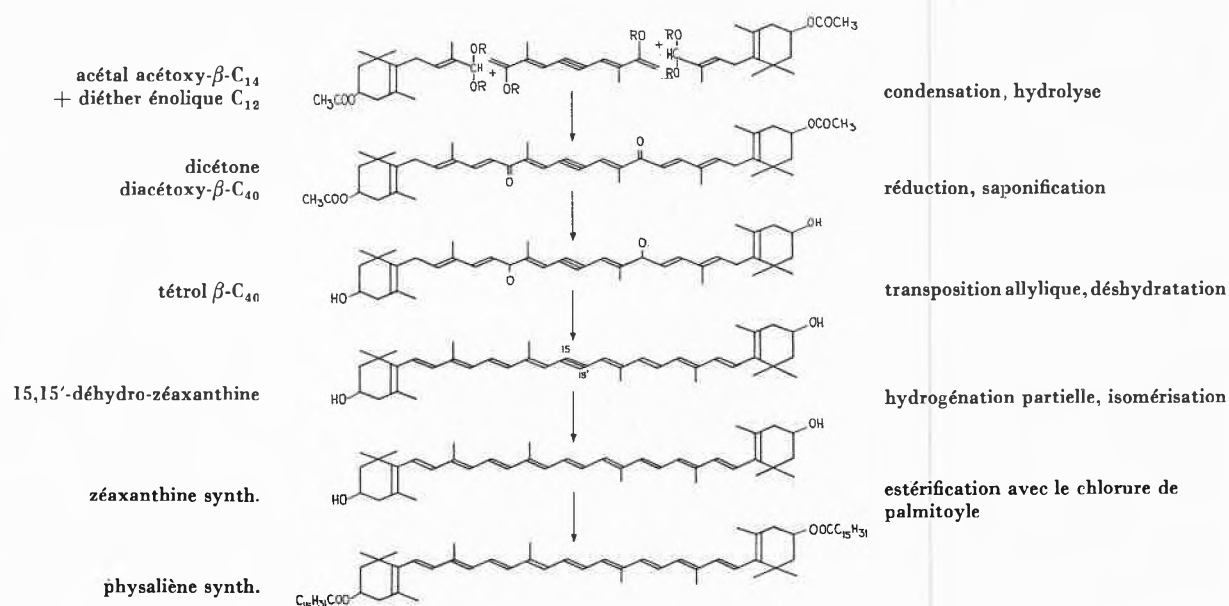
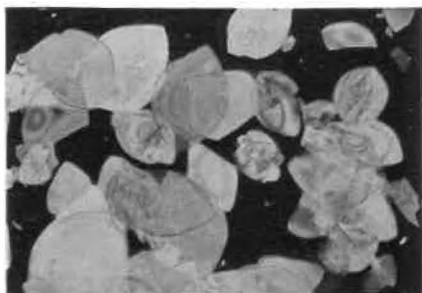


Fig. 26. Zéaxanthine et physaliène à partir de l'acétal acétoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>  
 $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$

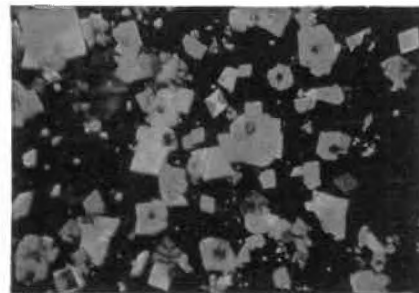
Table 3  
Hydrocarbures caroténoïdes



15,15'-déhydro-β-carotène



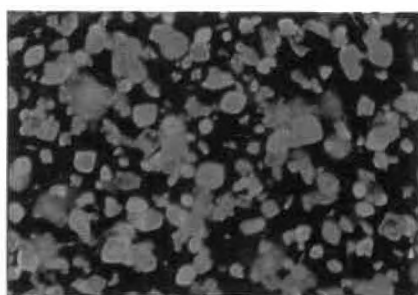
15,15'-cis-β-carotène



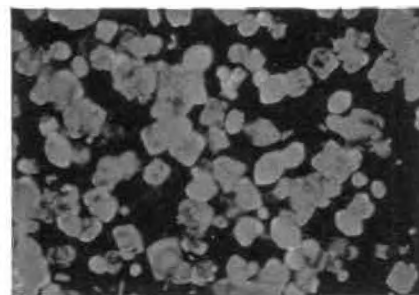
all-trans-β-carotène



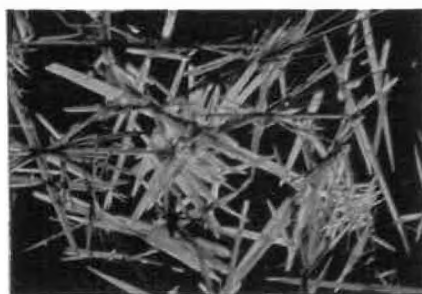
7,7'-dihydro-β-carotène



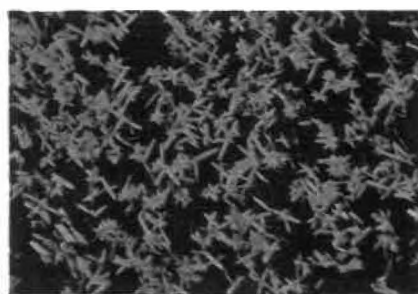
3,4-déhydro-β-carotène



3,4:3',4'-bisdéhydro-β-carotène



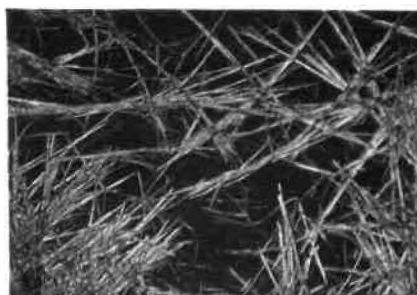
déhydro-rétro-carotène



lycopène



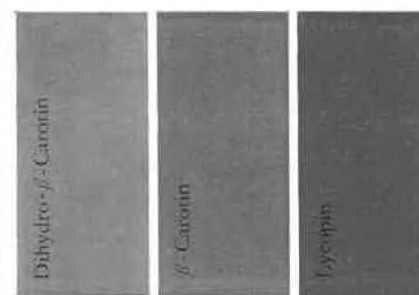
décapréno-β-carotène



11,11'-bisdéhydro-β-carotène



11,11'-di-cis-β-carotène



solutions colorées

Les images de la table en couleur ont déjà été publiées en groupes, voir littérature 4, 7 (page 4), 21 (page 11) et 25 (page 17)

l'éther forme un composé instable, le 4,4'-dibromo-15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène. Ce dernier donne, par réaction avec l'oxyde d'argent, le 4,4'-dihydroxy-15,15'-déhydro- $\beta$ -carotène, qu'on transforme en isozéaxanthine par hydrogénation partielle et isomérisation subséquente. L'oxydation de l'isozéaxanthine par l'oxyde de manganèse ou selon la méthode d'OPPENAUER conduit à la canthaxanthine. L'isozéaxanthine cristallise en belles aiguilles rouges. La canthaxanthine, le colorant d'une variété de chanterelle, forme des lancettes d'un rouge violacé (table 4); elle donne des solutions rouge carmin et se distingue par sa grande stabilité et son pouvoir colorant intense.

Les quelques synthèses que nous venons de décrire et leurs nombreux développements possibles rendent en principe bon nombre de caroténoïdes facilement accessibles. Nous avons déjà préparé plusieurs tonnes de  $\beta$ -carotène pour l'industrie alimentaire. La production industrielle du lycopène pourra débiter sous peu, alors

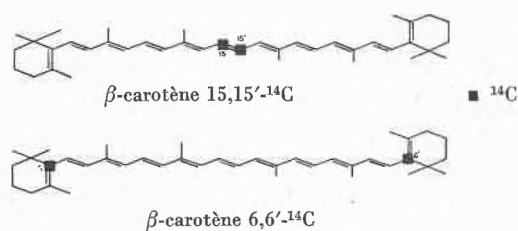


Fig. 29. Etude du métabolisme des caroténoïdes à l'aide du radiocarbonate 14

que le développement de nos synthèses de la zéaxanthine et de la canthaxanthine est encore à l'étude.

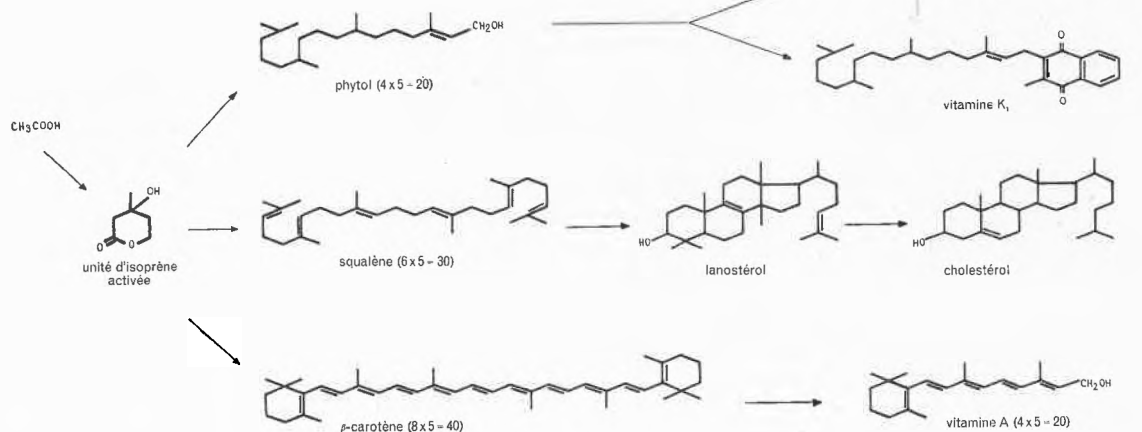


Fig. 30. Biosynthèse de composés naturels de structure isoprénique

Pour terminer, considérons encore quelques problèmes d'actualité en rapport avec la chimie des caroténoïdes, dans le cadre plus vaste des composés naturels de structure isoprénique.

Les traceurs radioactifs sont un instrument de travail précieux dans l'étude du métabolisme des caroténoïdes, permettant d'une part leur localisation dans les tissus, d'autre part la détection de leurs produits de transfor-

mation et de dégradation. A cet effet, des préparations de  $\beta$ -carotène marqué par le radiocarbonate 14 en position 15,15' et 6,6' ont été synthétisées<sup>23, 24</sup> (fig. 29). Nos diverses synthèses permettent en effet d'introduire du carbone radioactif dans n'importe quelle position de la molécule.

La biosynthèse du  $\beta$ -carotène à partir d'acétate radioactif et de l'unité d'isoprène que constitue la  $\beta$ -méthyl- $\beta$ -hydroxy- $\delta$ -valérolactone a brièvement été décrite plus haut (fig. 3).

La fig. 30 donne un aperçu de la biosynthèse du  $\beta$ -carotène et de la vitamine A, en comparaison avec celle de quelques autres composés naturels de structure isoprénique, formés également à partir de l'acide acétique. La cellule végétale peut réunir 2, 3 ou 4 restes d'isoprène pour édifier les mono-, sesqui- et diterpènes, tel le phytol, qui est un élément constitutif des vitamines E et K<sub>1</sub> et de la chlorophylle. Partant de six restes d'isoprène, la cellule tant animale que végétale peut synthétiser le squalène, dont la formule symétrique comporte, à l'instar de celle du  $\beta$ -carotène, deux parties identiques, constituées chacune par trois unités isopréniques reliées de façon régulière. La cyclisation du squalène conduit, dans le règne animal, au lanostérol et au cholestérol et, dans le règne végétal, aux nombreux triterpènes.

La biogenèse de ces composés est schématisée sur la fig. 31, qui indique de façon apparente la construction

régulière en unités d'isoprène et l'origine des atomes de carbone provenant alternativement des groupes méthyle et carboxyle de l'acide acétique.

Les synthèses présentées ici sont le résultat du travail d'une équipe enthousiaste. La partie chimique a été

<sup>23</sup> H.H. INHOFFEN, U. SCHWIETER, C.O. CHICHESTER et G. MACKINNEY, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 1053.

<sup>24</sup> J. WÜRSCHE et O. SCHWIETER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 1067.

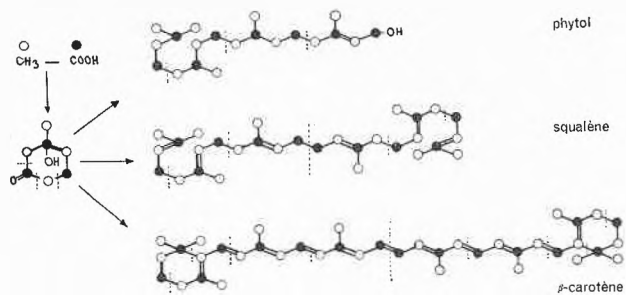


Fig. 31. Biogenèse de composés naturels de structure isoprénique

exécutée en particulier par MM. LINDLAR, MONTAVON, RÜEGG, SAUCY et ZELLER avec beaucoup d'adresse et de fantaisie. M. WINTERSTEIN a isolé toutes les préparations naturelles et MM. KOFLER et CHOPARD ont effectué les mesures physicochimiques. Le docteur STUDER et le docteur ZBINDEN ont fait les études toxicologiques, Madame PFALTZ et le professeur WISS les dosages biologiques.

<sup>25</sup> O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. SAUCY et P. ZELLER, *Verh. Naturf. Ges. Basel* 67 (1956) 379.