

## Chlorierte Carotinoide bei der $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$ -Reaktion \*, \*\*

H. Pfander \*\*\* und U. Leuenberger

Institut für Organische Chemie der Universität Bern

### Summary

The chlorinated carotenoids I to IV have been isolated from the reaction of isozeaxanthin, zeaxanthin and lutein with  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  0,01 n.

### 1. Einleitung

Die Reaktion von Hydroxycarotinoiden mit  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  wurde erstmals von Karrer [1] beschrieben. Es konnte dabei gezeigt werden, dass primäre, sekundäre und tertiäre allylische Hydroxylgruppen unter Abspaltung von Wasser eliminiert werden. Die Abspaltung ist oft von einer Allylumlagerung begleitet, wobei die Ausbildung von Retrostrukturen bevorzugt erscheint [2] (Abb. 1).

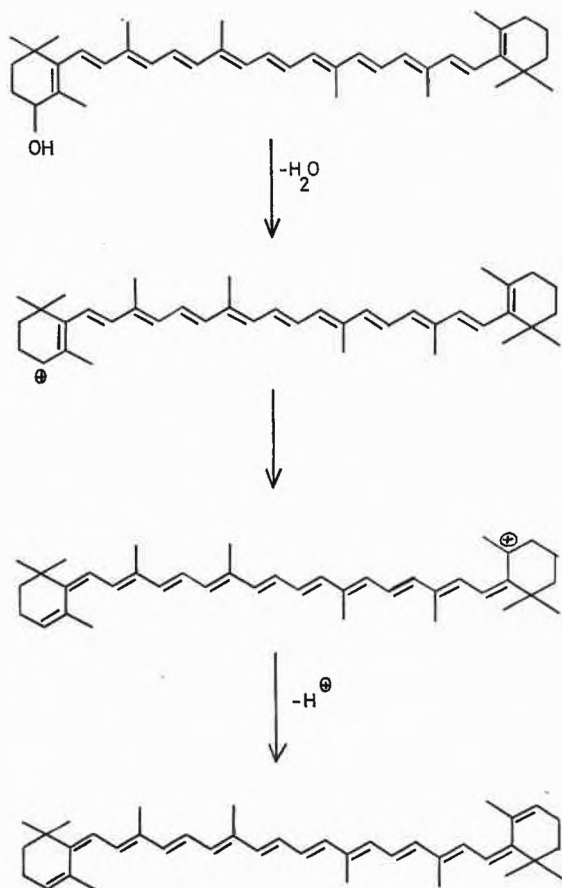


Abb. 1

Später konnte u. a. am Beispiel des Zeaxanthins ( $\beta, \beta$ -Carotin-3,3'-diol) gezeigt werden, dass mit  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  0,01 n bei einer Reaktionszeit von einer Stunde auch nicht-allylische Hydroxylgruppen eliminiert werden [3-6].

Da die Reaktion von Hydroxycarotinoiden mit  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  nicht nur routinemässig bei der Strukturklärung von unbekanntem Carotinoiden, sondern auch für Partialsynthesen angewandt wird, haben wir die Untersuchungen auf diesem Gebiet wiederaufgenommen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Isozeaxanthin ( $\beta, \beta$ -Carotin-4,4'-diol), Zeaxanthin ( $\beta, \beta$ -Carotin-3,3'-diol) und Lutein ( $\beta, \epsilon$ -Carotin-3,3'-diol) auf ihr Verhalten in  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  0,01 n untersucht.

### 2. Ergebnisse

Die erwähnten Carotinoide wurden während einer Stunde in  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  0,01 n zur Reaktion gebracht, die Reaktionsprodukte anschliessend chromatographisch getrennt und kristallisiert.

#### 2.1. Isozeaxanthin

Neben den bereits früher [4, 7] beschriebenen Carotinoiden, wie beispielsweise Anhydroeschscholtzanthin (2,3,2',3',4',5'-Hexadehydro-4,5'-retro- $\beta, \beta$ -carotin) und 3,4-Didehydro- $\beta, \beta$ -carotin und Oxidationsprodukten, die nicht näher charakterisiert wurden, konnten drei weitere Carotinoide (I bis III) isoliert werden.

Das Elektronenspektrum der Verbindung I ist mit demjenigen der Ausgangssubstanz Isozeaxanthin identisch (448, 473 nm in Hexan), was darauf hinweist, dass das chromophore System unverändert ist. Das Massenspektrum zeigt ein Molekül-Ion bei  $m/e$  570, wobei das Isotopenverhältnis ( $M : M + 1 : M + 2 = 100 : 42 : 42$ ) auf die Anwesenheit eines Chloratoms im Molekül hinweist. Neben den für Carotinoide charakteristischen

\* Eingegangen am 24. Dezember 1975

\*\* Teil der Dissertation von U. Leuenberger, Universität Bern, 1973

\*\*\* Dr. H. Pfander, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Länggassstrasse 7, CH-3012 Bern

Peaks wie M-92 und M-106 treten deutliche Fragmente bei  $m/e$  36 und 38 (HCl) auf. Somit dürfte der Verbindung die Struktur des 4-Chlor- $\beta,\beta$ -carotin (I) (Abb. 2) zukommen.

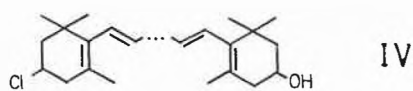
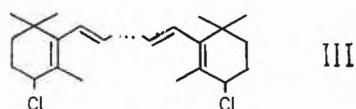
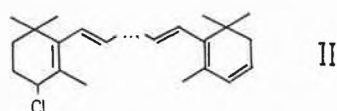
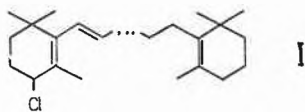


Abb. 2

Das Elektronenspektrum der Verbindung II zeigt keine Feinstruktur, weist ein Maximum von 458 nm (Hexan) auf und ist somit identisch mit demjenigen von 3,4-Didehydro- $\beta,\beta$ -carotin. Im Massenspektrum tritt das Molekel-Ion bei  $m/e$  568 auf, wobei das Isotopenverhältnis ebenfalls auf die Anwesenheit eines Chloratoms hinweist. Im übrigen sind analoge Fragmentierungen wie bei I zu beobachten, so dass für die Verbindung die Struktur des 4-Chlor-3',4'- $\beta,\beta$ -carotin (II) (Abb. 2) postuliert werden kann.

Das UV/Vis-Spektrum der Verbindung III ist mit demjenigen des Isozeaxanthins identisch, was auf das unveränderte chromophore System hinweist. Das Isotopenverhältnis des Molekel-Ions bei  $m/e$  604 ( $M : M + 1 : M + 2 : M + 3 = 100 : 47 : 75 : 32$ ) weist auf die Anwesenheit von zwei Chloratomen im Molekül hin. Die für Ca-

rotinoide charakteristische Fragmentierung, wie die Abspaltung von Xylol und Toluol sowie das mit Isozeaxanthin praktisch identische PMR-Spektrum ( $1,1,1',1'$ - $\text{CH}_3$ : 1,04 ppm;  $5,5'$ - $\text{CH}_3$ : 1,83 ppm) weisen auf die Struktur des 4,4-Dichlor- $\beta,\beta$ -carotin (III) (Abb. 2) hin.

## 2.2. Zeaxanthin

Bei der chromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte von Zeaxanthin konnten drei Fraktionen isoliert werden. Die polarste Zone konnte als nicht umgesetztes Zeaxanthin identifiziert werden, während sich die polaritätsmässig im Bereich der Carotine auftretende Fraktion als komplexes und schwierig zu trennendes Gemisch erwies, weshalb auf die Identifizierung der einzelnen Verbindungen verzichtet wurde. Immerhin zeigten massenspektrometrische Untersuchungen, dass auch in diesem Fall chlorierte Carotinoide auftreten.

Die im Bereich der Mono-ole auftretende Verbindung IV erwies sich als einheitliches Produkt. Das Elektronenspektrum ist identisch mit demjenigen von Zeaxanthin. Das Molekel-Ion bei  $m/e$  586,3951 (berechnet: 586,3940 für  $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{OCl}$ ) mit einem entsprechenden Isotopenpeak und die charakteristischen Fragmente bei  $m/e$  568 ( $M - \text{H}_2\text{O}$ ); 550,4193 ( $M - \text{HCl}$ ; berechnet 550,4174 für  $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}$ ); 494,3308 ( $M - \text{Toluol}$ ; berechnet 494,3315 für  $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{OCl}$ ) weisen auf eine Verbindung mit je einer Hydroxylgruppe und einem Chloratom hin. Das PMR-Spektrum von IV ist mit demjenigen von Zeaxanthin praktisch identisch, so dass dem Produkt die Struktur des 3-Chlor- $\beta,\beta$ -carotin-3'-ol (IV) (Abb. 2) zukommt.

## 2.3. Lutein

Im Gegensatz zu Zeaxanthin und Isozeaxanthin ist die Reaktion von Lutein in  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  bisher nicht eingehend untersucht worden. Lediglich Zechmeister [8] berichtete über Eliminierungsreaktionen von Lutein in einer Naphthalin-Borsäure-Schmelze und postulierte die in Abb. 3 dargestellten Reaktionsprodukte.

Kürzlich berichtete auch Buchecker über Eliminierungen [9, 10], wobei je nach Reaktionsbedingungen verschiedene kristalline Produkte isoliert werden konnten. Bei der von uns untersuchten Reaktion von Lutein in  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  0,01 n konnten neben Retrodehydrocarotin (4',5'-Didehydro-4,5'-retro- $\beta,\beta$ -carotin), Retrobisdehydrocarotin (2,3,4',5'-Tetrahydro-4,5'-retro- $\beta,\beta$ -carotin) und Anhydroeschscholtzanthin und dem auch von Buchecker [9] auf anderem Weg gefundenen 3,4,3',4',5',18'-Hexadehydro-5',6'-dihydro- $\beta,\beta$ -carotin auch zwei chlorierte Produkte kristallin isoliert werden.

Bei der Verbindung V entsprechen Habitus und Lage der Maxima im Elektronenspektrum denjenigen von Lutein. Im Massenspektrum tritt das Molekel-Ion bei  $m/e$  568 auf; das Isotopenverhältnis zeigt die Anwesenheit eines Chloratoms. Im weiteren ist im Vergleich zum Lutein eine weitere Doppelbindung eingeführt worden, welche jedoch auf Grund des UV/Vis-Spektrums nicht

in Konjugation mit dem Chromophorsystem steht. Die vermutete 3-Chlor- $\beta$ -carotin-Endgruppe wird im PMR-Spektrum erhärtet, indem die für in 3-Stellung substituierten  $\beta$ -Endgruppen charakteristischen Signale auftreten (1,1- $\text{CH}_3$ : 1,08 ppm; 5- $\text{CH}_3$ : 1,72 ppm). Das PMR-Spektrum zeigt aber auch, dass es sich beim isolierten Produkt um ein Gemisch handelt, in dem im  $\epsilon$ -Ring die Doppelbindungen sowohl in 2',3';5',6' als auch in 3',4';5',18' auftreten können. Eine Trennung des Gemisches konnte weder durch Umkristallisation noch durch chromatographische Methoden erreicht werden.

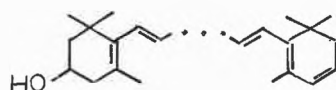
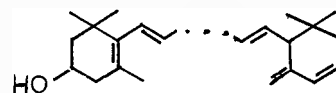
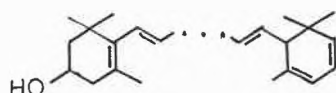


Abb. 3



Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Verbindung VI, wo das Massenspektrum mit einem Molekel-Ion von  $m/e$  604 auf eine Dichlorverbindung hinweist. Andererseits lassen aber das Elektronen- und PMR-Spektrum den Schluss zu, dass es sich um ein Gemisch handelt, dessen Trennung jedoch nicht gelang.

### 3. Diskussion

Kürzlich haben auch Jensen und Mitarbeiter [11–13] über halogenierte Carotinoide berichtet. So wurde bei der Umsetzung von Allencarotinoiden mit der Endgruppe VII in  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$  neben Acetylderivaten auch Verbindungen mit der chlorierten Endgruppe VIII beobachtet (Abb. 4).

Zusätzlich konnte bei der Reaktion von Peridinin in  $\text{POCl}_3/\text{Pyridin}$  eine Substitution der Hydroxylgruppe in 3-Stellung durch Chlor beobachtet werden.

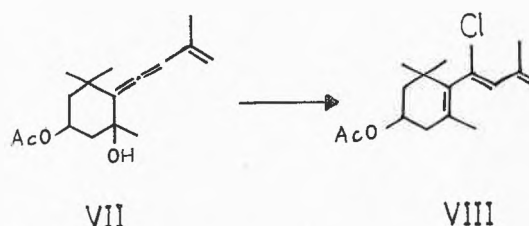


Abb. 4

Wie wir nun an den Beispielen von Isozeaxanthin, Zeaxanthin und Lutein zeigen konnten, findet auch bei der oft angewendeten  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$ -Reaktion eine Substitution von allylischen und nicht-allylischen Hydroxylgruppen in 3- und 4-Stellung durch Chlor statt. Die erstaunlich stabilen chlorierten Carotinoide sind chromatographisch den entsprechenden Carotinen sehr ähnlich, so dass die Trennung oft sehr schwierig ist. Somit ist bei der Strukturaufklärung der Reaktionsprodukte der  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$ -Reaktion auch bei nicht-allenischen Carotinoiden das Auftreten von Halogenderivaten zu beachten, welche sich in erster Linie massenspektrometrisch nachweisen lassen.

### 4. Literaturverzeichnis

- 1 P. Karrer und E. Leumann: *Helv. Chim. Acta* 34 (1951) 445.
- 2 S. Liaaen-Jensen, in «Carotenoids», ed. by O. Isler, Birkhäuser Verlag, Basel 1971, S. 79.
- 3 E. C. Grob und R. P. Pflugshaupt: *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 1592.
- 4 H. Pfander: Dissertation, Universität Bern, 1968.
- 5 B. Brunner: Dissertation, Universität Bern, 1968.
- 6 E. C. Grob, B. Brunner und H. Pfander: *Chimia* 22 (1968) 244.
- 7 H. Pfander, B. Brunner und E. C. Grob: *Chimia* 22 (1968) 496.
- 8 L. Zechmeister: *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 4493.
- 9 R. Buchecker: Dissertation, Universität Zürich, 1972.
- 10 R. Buchecker, P. Hamm und C. H. Eugster: *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 631.
- 11 J. E. Johansen und S. Liaaen-Jensen: *Acta Chem. Scand. B* 28 (1974) 949.
- 12 R. Buchecker und S. Liaaen-Jensen: *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 89.
- 13 J. E. Johansen und S. Liaaen-Jensen: *Acta Chem. Scand. B* 29 (1975) 315.

Diese Arbeit wurde durch die Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt. Besonderer Dank gilt den Herren Dres. L. Chopard, G. Englert und W. Vetter sowie Herrn W. Meister für die Aufnahme der Spektren und Herrn Dr. H. Thommen für die interessanten Diskussionen.