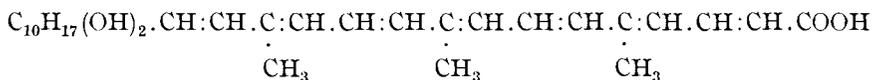


184. Richard Kuhn und Adam Deutsch: Die Konstitution des Azafrins.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 15. Mai 1933.)

Das von C. Liebermann¹⁾ entdeckte Azafrin ist durch eine Untersuchung von R. Kuhn, A. Winterstein und H. Roth²⁾ als Carotinoid-Carbonsäure erkannt worden, die in vieler Hinsicht dem Crocetin sehr ähnlich ist. Das optisch aktive Molekül des Azafrins enthält nach R. Kuhn, A. Winterstein und H. Roth 4 Sauerstoffatome, nämlich 1 Carboxylgruppe und 2 vermutlich tertiäre Hydroxylgruppen, es besitzt 7 katalytisch hydrierbare Doppelbindungen, die unter Berücksichtigung des Absorptionsspektrums untereinander und mit der Carboxylgruppe in Konjugation stehen. Von den in Betracht kommenden Bruttoformeln wurde trotz der etwas knappen Wasserstoffwerte die Formel $C_{28}H_{40}O_4$ für die wahrscheinlichste gehalten und folgende Konstitutionsformel zur Diskussion gestellt:



„Das Azafrin steht dieser Formel gemäß zwischen den Xanthophyllen, in denen die Polyenkette durch zwei hydroxyl-haltige hydro-aromatische Ringsysteme abgegrenzt wird, und den Farbstoffen der Bixin-Reihe, bei denen die Kette konjugierter Doppelbindungen beiderseits durch eine Carboxylgruppe abgeschlossen wird.“ Daß das angedeutete Formelbild in Einzelheiten der Abänderung bedarf, erkannten R. Kuhn und A. Winterstein³⁾ bei der Untersuchung der thermischen Abbauprodukte, unter denen neben *m*-Xylol und Toluol auch *m*-Toluylsäure aufgefunden wurde. Daraus war zu schließen, daß die dem Carboxyl benachbarte Methylgruppe nicht δ - sondern γ -ständig ist. Nach dem angenommenen Formelbild wäre *p*-Toluylsäure zu erwarten gewesen. Durch die erforderliche Versetzung mindestens einer Methylgruppe am carboxyl-tragenden Ende des Azafrin-Moleküls⁴⁾ erhält dieses dieselbe Anordnung wie im Bixin. Für das ringtragende Ende erwächst jedoch eine bedeutende Schwierigkeit. Nach einer von R. Kuhn und A. Winterstein⁵⁾ stammenden Hypothese stellen nämlich die natürlichen Carotinoid-Carbonsäuren oxydative Abbauprodukte von Carotin-Farbstoffen mit 40 Kohlenstoffatomen dar. Für einen solchen Carotin-Farbstoff, nämlich für das Lycopin, ist von R. Kuhn und Ch. Grundmann⁶⁾ das Kohlenstoff-Skelett eindeutig festgelegt worden. Es handelt sich, wie P. Karrer⁷⁾ schon früher richtig vermutet hatte, um eine symmetrische

¹⁾ B. 44, 850 [1911]; C. Liebermann u. W. Schiller, B. 46, 1973 [1913]; C. Liebermann u. G. Mühle, B. 48, 1653 [1915]. ²⁾ B. 64, 333 [1931].

³⁾ B. 65, 1873 [1932].

⁴⁾ vergl. auch die von R. Kuhn u. A. Winterstein modifizierte Azafrin-Formel bei L. Zechmeister, Handb. d. Pflanzen-Analyse (G. Klein), Bd. III, S. 1336, Wien 1932.

⁵⁾ B. 65, 646 [1932], u. zw. S. 648; R. Kuhn u. H. Brockmann, B. 65, 894 [1932], u. zw. S. 896. ⁶⁾ B. 65, 1880 [1932].

⁷⁾ P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 13, 1084 [1930].

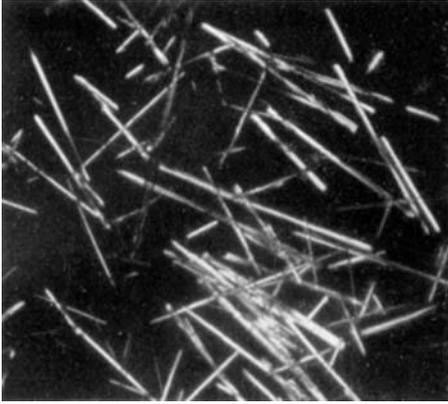


Fig. 1: Azafrin aus Aceton-Toluol.
240×, zwischen gekreuzten Nicols.

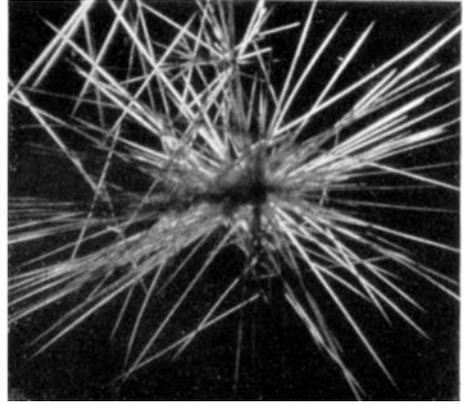


Fig. 2: Methyl-azafrinon aus Benzin.
80×, zwischen gekreuzten Nicols.

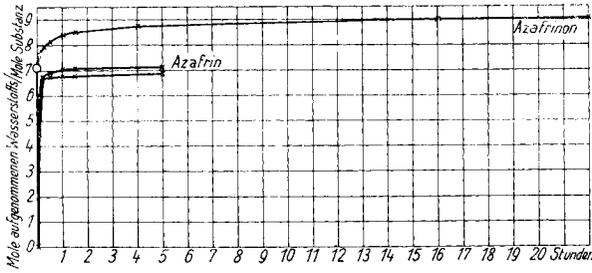


Fig. 3: Katalytische Hydrierungen von Azafrin und Azafrinon.

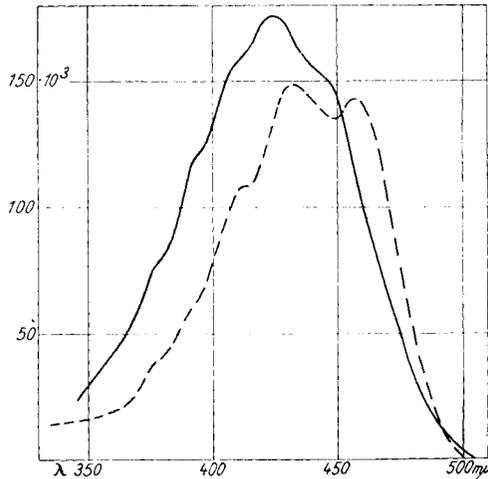
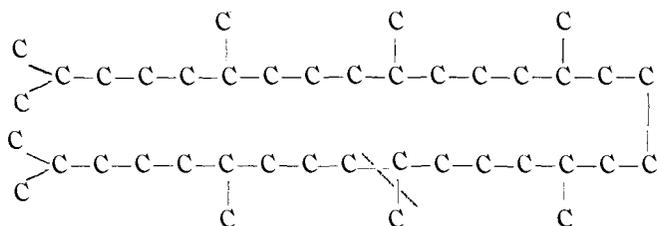


Fig. 4: Absorptionsspektren in absol. Alkohol:
— Methylazafrin - - - Methylazafrinon

Abszissen: Wellenlängen in $m\mu$, Ordinaten: $x = \frac{2.30}{c \cdot d} \times \ln \frac{I_0}{I}$ (d in cm, c in Molen/Liter).

Vereinigung von 2 Phytol-Skeletten. Wäre der Bauplan der Carotinoide einheitlich und unsere Vorstellung über die Bildung der Carotinoid-Carbonsäuren zutreffend, so müßte das Kohlenstoff-Skelett des Azafrins mit 28 C-Atomen aus demjenigen des Lycopins durch Abspaltung von 12 C-Atomen ableitbar sein. Das ist aber nicht der Fall: nach Abspaltung von 12 C-Atomen



käme die erste Methylgruppe in δ -Stellung zur Carboxylgruppe zu stehen, während sie der beobachteten Bildung von *m*-Toluylsäure entsprechend γ -ständig (oder ε -ständig) sein muß.

Dieser Widerspruch wird durch die vorliegende Untersuchung beseitigt, nach der die früher als wahrscheinlich bezeichnete Azafrin-Formel $C_{28}H_{40}O_4$ in $C_{27}H_{38}O_4$ abzuändern ist. Die Abänderung der Bruttoformel stützt sich auf Elementaranalysen von Azafrin- und Azafrin-methylester-Präparaten, die im Gegensatz zu früheren nicht nur durch Krystallisationen, sondern auch chromatographisch gereinigt waren. Die für $C_{28}H_{40}O_4$ (C 76.31, H 9.16) und für $C_{27}H_{38}O_4$ (C 76.00 H 8.98) berechneten Werte unterscheiden sich allerdings so wenig, daß auf Grund der Elementaranalysen eine sichere Entscheidung nicht möglich wäre. Ausschlaggebend ist, daß neue Äquivalentgewichts-Bestimmungen des Tetradekahydro-azafrins zum Werte 440.7 ± 2 geführt haben. Nach der früheren Formel des Perhydro-azafrins ($C_{28}H_{54}O_4$) wäre das Molekulargewicht 454.4, für die neue Formel ($C_{27}H_{52}O_4$) berechnet sich 440.4 in vorzüglicher Übereinstimmung mit den gefundenen Werten. Azafrin besitzt demnach nur 27 C-Atome, und es ergibt sich die richtige γ -Stellung von Methyl zu Carboxyl wenn man annimmt, daß Azafrin aus einem dehydrierten Tetraterpen des Carotin-Typus durch einseitigen oxydativen Abbau von 13 C-Atomen (z. B. Jonon) gebildet wird. Die Schlußfolgerung, daß Azafrin 1 Kohlenstoffring und 7 Doppelbindungen besitzt, bleibt durch die Änderung der Bruttoformel (CH_2) unberührt.

Die Natur und relative Stellung der beiden alkoholischen Hydroxylgruppen hat sich auf einem eigenartigen Wege ergeben. Unterwirft man Azafrin der vorsichtigen Oxydation mit Chromsäure, wie sie beim β -Carotin⁸⁾ und Lycopin⁹⁾ zuerst durchgeführt wurde, so erhält man bei Anwendung von 1 O-Atom in bemerkenswert guter Ausbeute (20%) eine sehr schön krystallisierende rote Säure, die etwas langwelligere Absorptionsbanden als die Ausgangssubstanz besitzt und noch alle Kohlenstoffdoppelbindungen (7) unversehrt enthält. Nach den Elementaranalysen besitzt dieses Oxydationsprodukt, das wir Azafrinon benennen, die Zusammensetzung $C_{27}H_{36}O_4$, es ist also ohne Abspaltung von Kohlenstoff und ohne

⁸⁾ R. Kuhn u. H. Brockmann, B. **65**, 894 [1932].

⁹⁾ R. Kuhn u. Chr. Grundmann, B. **65**, 898 [1932].

Eintritt von Sauerstoff in das Molekül entstanden. Bei der Azafrinon-Bildung gehen 2 H-Atome und damit beide nach Th. Zerewitinoff nachgewiesenen Hydroxylgruppen des Azafrins verloren, und es entstehen dafür 2 Carbonylgruppen. Die Carbonyle sind unter den für andere Carbonyl-Polyene genau bekannten Bedingungen bis zur Alkohol-Stufe katalytisch hydrierbar. Azafrinon nimmt insgesamt 9 Mole Wasserstoff auf, davon 7 sehr leicht, während Azafrin nicht mehr als 7 Mole aufzunehmen vermag. Die Bildung einer Diketo-monocarbonsäure $C_{27}H_{36}O_4$ aus einer Dioxy-monocarbonsäure $C_{27}H_{38}O_4$ (Azafrin) führt zu der Vorstellung, daß beide Hydroxylgruppen benachbart sind und daß Ringsprengung stattfindet. Für den Stamm-Kohlenwasserstoff einer 7-fach ungesättigten Diketo-carbonsäure $C_{27}H_{36}O_4$ (Azafrinon) berechnet sich die Formel $C_{27}H_{56}$ eines Paraffins. Im perhydrierten Azafrinon, das unter Aufnahme von 18 H-Atomen gebildet wird, liegt eine aliphatische Dioxy-monocarbonsäure $C_{27}H_{54}O_4$ vor, die sich vom monocyclischen Perhydro-azafrin $C_{27}H_{52}O_4$ durch den Mehrgehalt von 2 H-Atomen unterscheidet. Da Azafrinon langwelliger absorbiert als Azafrin, ist zu schließen, daß eine der beiden Hydroxylgruppen des Azafrins unmittelbar an das System konjugierter Doppelbindungen anschließt, so daß eines der entstehenden Carbonyle optisch in das Polyen-System mit einbezogen wird¹⁰). Von besonderer Wichtigkeit für die Konstitutions-Aufklärung ist die Feststellung, daß Azafrinon im Gegensatz zu Azafrin optisch inaktiv ist.

Die durch Chromsäure erzielte Azafrinon-Bildung läßt somit folgende Tatsachen erkennen: 1) Azafrin ist ein Glykol, 2) Beide Hydroxyle sitzen am Kohlenstoffring, 3) Die Hydroxylgruppen schließen sich unmittelbar der Polyenkette an, 4) Die optische Aktivität wird ausschließlich durch die hydroxyl-tragenden Kohlenstoffatome bedingt.

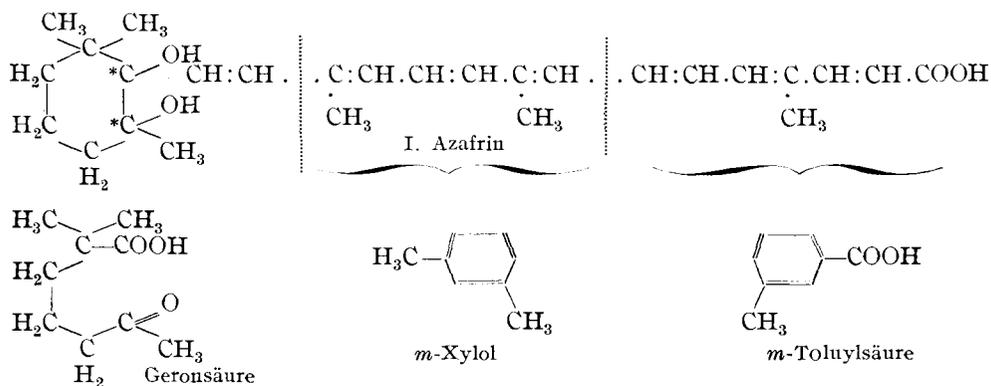
Daß Azafrin ein Glykol ist, läßt sich unabhängig von der Azafrinon-Bildung nach der schönen Methode von R. Criegee¹¹) beweisen: Tetradekahydro-azafrin verbraucht in Eisessig-Lösung genau 1 Mol. Bleitetraacetat. Das entstehende Tetradekahydro-azafrinon zeigt keinerlei Aldehyd-Reaktionen. Azafrin ist also ein ditertiäres Glykol. Die tertiäre Natur der Hydroxylgruppen war schon früher auf Grund von negativen Acylierungsversuchen vermutet worden.

Bei der Oxydation von Azafrin mit Kaliumpermanganat in soda-alkalischer Lösung erhielten wir Geronsäure (α, α' -Dimethyl- δ -acetyl-*n*-valeriansäure), die als Semicarbazon isoliert und mit einem aus β -Cyclocitral dargestellten Präparat identifiziert wurde. Daneben wurde in beträchtlicher Menge auch α, α' -Dimethyl-glutarsäure erhalten. Es ergibt sich somit, daß das gesättigte Ringsystem weitgehend mit demjenigen des β -Carotins übereinstimmt, aus dem zuerst P. Karrer und R. Pummerer¹²) Geronsäure isoliert haben, und daß die Stellung der Hydroxylgruppen an diesem Ring anders sein muß als bei den Xanthophyllen, aus denen bisher

¹⁰) vergl. die Ausführungen betreffend Dihydro-rhodoxanthin-Zeaxanthin bei R. Kuhn u. H. Brockmann, B. **66**, 828 [1933]. ¹¹) B. **64**, 260 [1931].

¹²) P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta **13**, 1084 [1930]; P. Karrer u. R. Morf, Helv. chim. Acta **14**, 1033 [1931]; R. Pummerer, L. Rebmann u. W. Reindel, B. **64**, 492 [1931].

noch in keinem Falle Geronsäure erhalten worden ist¹³⁾. Aus dem durchgreifenden Abbau mit Chromsäure, der 3.5 Mole Essigsäure liefert, folgt, daß an der Polyenkette 3 seitenständige Methylgruppen haften. Damit ist die Funktion aller 27 C-Atome des Azafrins eindeutig festgelegt: 9 C-Atome gehören dem Kohlenstoffring an und liefern Geronsäure, 14 C-Atome entsprechen den 7 Doppelbindungen der Polyenkette, 3 C-Atome sind in Form von Methylgruppen am Doppelbindungs-System vorhanden, 1 C-Atom gehört der Carboxylgruppe an. Das Formelbild des Azafrins, das sich aus diesen Bausteinen unter Berücksichtigung der klargelegten Funktion der Hydroxylgruppen, sowie der Ergebnisse des thermischen und oxydativen Abbaus konstruieren läßt, wird durch I dargestellt.



Die Azafrin-Formel I erklärt alle bekannten Eigenschaften des Naturfarbstoffes und ist bewiesen bis auf die absolute Stellung der beiden in Form von *m*-Xylol erfaßten Methylgruppen. Die in der Formel angegebene Stellung dieser Methylgruppen folgt jedoch eindeutig aus der angenommenen Bildung der Carotinoid-Carbonsäuren aus dem für das Lycopin bewiesenen Kohlenstoff-Skelett. Beim oxydativen Abbau des β -Carotins mit Chromsäure werden in bevorzugter Weise die den Ringsystemen angehörenden Doppelbindungen¹⁴⁾ und darauf die „Jonon-Stellen“ (Abspaltung von C₁₃)¹⁵⁾ angegriffen. Im Azafrin sind es genau dieselben Stellen des Kohlenstoffgerüsts, die den Sauerstoff tragen. Es ist anzunehmen, daß die Hydroxylgruppen *trans*-ständig sind, denn das Drehungsvermögen des Azafrins wird durch Zusatz von Borsäure nicht beeinflußt, und es ist bisher auch nicht gelungen, eine Aceton-Verbindung zu isolieren. Daß alle Doppelbindungen *trans*-ständig sind, wurde bereits früher begründet¹⁶⁾. Damit ist auch der sterische Bau des Azafrins festgelegt.

¹³⁾ P. Karrer, H. Wehrli u. A. Helfenstein, *Helv. chim. Acta* **13**, 268 [1930]; P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli u. A. Wettstein, *Helv. chim. Acta* **13**, 1084 [1930]; P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper u. R. Morf, *Helv. chim. Acta* **14**, 614 [1931]; R. Nilsson u. P. Karrer, *Helv. chim. Acta* **14**, 843 [1931].

¹⁴⁾ R. Kuhn u. H. Brockmann, *B.* **65**, 894 [1932].

¹⁵⁾ R. Kuhn u. H. Brockmann (unveröffentlicht).

¹⁶⁾ R. Kuhn u. A. Winterstein, *B.* **66**, 209 [1933], u. zw. S. 211.

Reiz, den das Azafrin auf C. Liebermann ausübte, lag in der Mannigfaltigkeit herrlicher Farbreaktionen, die es namentlich mit Mineralsäuren gibt. Diese Reaktionen sind in der Tat vielfach auffallender und schöner als bei anderen Carotinoid-Carbonsäuren und deuten auf eine beträchtliche Basizität des Farbstoffs, der ein prachtvoll krystallisierendes Perchlorat liefert. Es ist offenbar, daß die an das Polyen-System unmittelbar angrenzende tertiäre Hydroxylgruppe, derjenigen des Triphenylcarbinols vergleichbar, diese Eigenschaften mitbestimmt. Das Azafrin, in dem diese Hydroxylgruppe fehlt, läßt eine Anzahl charakteristischer Farbreaktionen nicht mehr erkennen. So löst 100-proz. Ameisensäure Methyl-azafrin in der Kälte olivbraun, in der Wärme blauviolett, während Methyl-azafrinon auch in der Hitze wie von einem indifferenten Lösungsmittel orange aufgenommen wird. Schüttelt man eine Lösung von Methyl-azafrin in Äther mit 25-proz. Salzsäure, so geht es als violettrotes Farbsalz in die untere Schicht, im Gegensatz zu Methyl-azafrinon, von dem nur sehr wenig mit gelber Farbe aufgenommen wird. Es gibt natürlich auch Farbreaktionen, die keinen solchen Unterschied erkennen lassen, da sie von höheren Polyen-Farbstoffen allgemein gegeben werden, wie die Blaufärbung mit konz. Schwefelsäure. Mit Antimon-trichlorid in Chloroform gibt Methyl-azafrin eine smaragd-grüne Lösung, die nach einiger Zeit rein blau wird, Methyl-azafrinon sofort ein rotstichiges Blau. Es wird zu prüfen sein, wieweit die durch ihre basischen Eigenschaften auffallenden sauerstoffreicheren Xanthophylle von der Art des Viola-xanthins und Fuco-xanthins in der Stellung von Hydroxylgruppen zur Polyen-Kette dem Azafrin gleichen.

Beschreibung der Versuche.

Aus Aceton-Toluol gewonnene Azafrin-Präparate¹⁷⁾ enthielten in geringer Menge farblose, neutrale Begleitstoffe, die sich der alkalischen Lösung des Farbstoffs durch wiederholtes Ausschütteln mit Benzin entziehen ließen. Bei der chromatographischen Reinigung solcher Azafrin-Präparate oder der daraus gewonnenen Azafrinon-Präparate gingen diese Begleitstoffe ins Filtrat. Bei der Permanganat-Oxydation von Roh-Azafrin wurde eine neutrale, farblose Substanz (200 mg aus 5 g) erhalten, die aus Methanol in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmp. 46—48° krystallisierte. Nach der Elementaranalyse (C 85.11, 84.67, H 11.68, 11.47, Molgew. (Rast) 297, 285) könnte ein Gemisch von höheren Paraffinen und Ketonen vorliegen.

Adsorptionsverhalten: Azafrin wird aus Benzol-Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd in der obersten Schicht festgehalten. Die schmale Farbzone läßt sich mit Benzol nicht tiefer treiben. Zur Elution sind auch Benzol-Methanol und Pyridin-Methanol ungeeignet. An Calciumcarbonat wird der Farbstoff in breiter Schicht festgehalten, die beim Nachwaschen mit Benzol langsam tiefer rückt. Das Chromatogramm an Calciumcarbonat, das sich zur Reinigung des Farbstoffs eignet, läßt sich durch Benzol-Methanol oder Pyridin-Methanol eluieren.

Azafrin-methylester wird aus Benzol-Benzin an Aluminiumoxyd gut adsorbiert. Man kann mit Benzol „entwickeln“ und schließlich ganz auswaschen. Gewisse Verunreinigungen werden in der obersten Schicht festgehalten. Zur Elution dient Benzol-Methanol. An Calciumcarbonat wird der Ester nur schwach adsorbiert.

¹⁷⁾ Nach R. Kuhn u. A. Winterstein, B. **65**, 1873 [1932], u. zw. S. 1876.

Elementaranalyse: Auf dem beschriebenen Wege gewonnenes Azafrin wurde mit Diazo-methan in Äther verestert, der Methylester aus Methanol wiederholt umkristallisiert, mit alkohol. Kalilauge verseift und alkalisch 5-mal mit Benzin ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure wurde 2-mal aus Aceton-Toluol umkristallisiert und bei 60° über Phosphorperoxyd und Paraffin im Hochvakuum getrocknet. Schmp. 213—214° (Berl, korr.).

3.852 mg Sbst.: 10.745 mg CO₂, 2.985 mg H₂O.

C₂₇H₃₈O₄. Ber. C 76.00, H 8.98. Gef. C 76.08, H 8.66.

11.524 mg Sbst.: 9.75 ccm n₁₀₀-NaOH. Gef. 3.60 Mole CH₃COOH. — 11.405 mg Sbst.: 9.34 ccm n₁₀₀-NaOH. Gef. 3.49 Mole CH₃COOH. — 12.164 mg Sbst.: 0.89 ccm n₂₀-Jod. Gef. 0.25 Mole Aceton. — 13.60 mg Sbst.: 0.20 ccm n₂₀-Jod. Gef. 0.06 Mole Aceton.

Katalytische Hydrierung nach der Differentialmethode¹⁸⁾: 2.400 mg Sbst. mit 10.4 mg Kieselsäure-Kontakt (17% Pt) in 2 ccm Eisessig gegen 2.083 mg Sorbiusäure. — 2.534 mg Sbst. mit 10.3 mg Kieselsäure-Kontakt (17% Pt) in 2 ccm Eisessig gegen 2.217 mg Sorbinsäure. — Nach 5 Stdn. konstant 6.86 bzw. 7.13 Mole Wasserstoff aufgenommen (Fig. 3).

Azafrin-methylester wurde zur Analyse 5—6-mal aus Methanol-Äther umkristallisiert und im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Schmp. 193° (Berl, korr.).

3.896 mg Sbst.: 3.06 mg H₂O, 10.90 mg CO₂. — 3.635 mg Sbst.: 2.90 mg H₂O, 10.175 mg CO₂. — 3.885 mg Sbst.: 3.155 mg H₂O, 10.88 mg CO₂. — 3.909 mg Sbst.: 3.195 mg H₂O, 10.96 mg CO₂. — 3.884 mg Sbst.: 3.10 mg H₂O, 10.88 mg CO₂. — 3.263 mg Sbst.: 2.67 mg H₂O, 9.17 mg CO₂.

C₂₈H₄₀O₄. Ber. C 76.31, H 9.16.

Gef. „ 76.29, 76.34, 76.37, „ 8.79, 8.93, 9.09.

C₂₈H₄₂O₄. Ber. C 76.60, H 9.32.

Gef. „ 76.47, 76.39, 76.64, „ 9.14, 8.92, 9.15.

Im Mittel wurde C 76.41, H 9.00 gefunden. Nach gleichzeitig ausgeführten Verbrennungen bekannter Verbindungen ist der gefundene C-Wert etwa 0.1% zu hoch, der H-Wert etwa 0.1% zu niedrig. Das Ergebnis spricht somit für die Formel C₂₈H₄₀O₄ des Methylesters, woraus für Azafrin C₂₇H₃₈O₄ folgt.

Drehungsvermögen: Die früheren Angaben¹⁹⁾ bezogen sich auf nicht streng monochromatisches Licht mit dem optischen Schwerpunkt der C-Linie. Für die folgenden Messungen diente die optisch reine rote Cadmiumlinie (643.85 mμ).

Azafrin.

$[\alpha]_{643}^{20} = (-0.42 \times 100) : (0.28 \times 2) = -75.0^0$ (absol. Alkohol),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-0.42^0 \times 100) : (0.29 \times 2) = -72.5^0$ (absol. Alkohol + 1% Borsäure).

Durch Zusatz von Borsäure ändert sich somit das Drehungsvermögen des Azafrins nicht nennenswert.

Azafrin-methylester.

$[\alpha]_{643}^{20} = (-0.23^0 \times 100) : (0.36 \times 2) = -32^0$ (Chloroform),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-0.70^0 \times 100) : (0.48 \times 2) = -73^0$ (absol. Alkohol),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-1.30^0 \times 100) : (0.41 \times 2) = -158^0$ (Nitro-benzol),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-2.35^0 \times 100) : (0.56 \times 2) = -210^0$ (Pyridin),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-1.18^0 \times 100) : (0.28 \times 2) = -210^0$ (Pyridin),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-0.58^0 \times 100) : (0.14 \times 2) = -207^0$ (Pyridin),

$[\alpha]_{643}^{20} = (-0.27^0 \times 100) : (0.07 \times 2) = -193^0$ (Pyridin).

Das Drehungsvermögen der Pyridin-Lösungen ist danach der Konzentration proportional.

¹⁸⁾ R. Kuhn u. E. F. Möller (unveröffentlicht).

¹⁹⁾ R. Kuhn u. A. Winterstein, B. **64**, 333 [1931].

Perhydro-azafrin.

5.20 g Azafrin-methylester wurden in 100 ccm Eisessig suspendiert und nach Zusatz von 0.11 g Platinoxid mit Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator allein verbrauchte im Kontrollversuch 30 ccm H_2 , insgesamt wurden in 100 Min. 1849 ccm H_2 (0^0 , 760 mm) aufgenommen, während für $C_{28}H_{40}O_4$ und 7 Doppelbindungen 1853 ccm berechnet waren. Es sind somit 6.87 Doppelbindungen abgesättigt worden. Das Perhydro-methylazafrin ging unter 1 mm zwischen 180^0 und 200^0 als wasserklares, zähes Öl (3.5 g) über. Es wurde mit 50 ccm $n/2$ -alkohol. Kalilauge 1 Stde. am Wasserbade verseift. Das erhaltene Perhydro-azafrin wurde aus einem Kugelrohr 2-mal unter 0.018 mm destilliert, wobei es als zähes, farb- und geruchloses Öl überging.

Titration mit Natronlauge: Je 1.3155 g Perhydro-azafrin wurden in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und mit $n/20$ -Natronlauge (Phenol-phthalein) titriert. Es wurden 59.80 und 60.20 ccm $n/20$ -NaOH verbraucht, wovon je 0.30 ccm für das Lösungsmittel abzuziehen sind.

$C_{27}H_{52}O_4$. Ber. Äquiv.-Gew. 440.4. Gef. Äquiv.-Gew. 442.2, 439.2.

Titration mit Bleitetraacetat: 0.192 g Perhydro-azafrin wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 20 ccm $n/10$ -Bleitetraacetat in Eisessig versetzt. Nach 20 Stdn. wurden 20 ccm Kaliumjodid-Lösung (20 g KJ und 500 g Natriumacetat im Liter) zugegeben. Die Rücktitration des ausgeschiedenen Jods erforderte 7.25 ccm $n/10$ -Thio-sulfat, bei der Kontrolle 15.90 ccm. Die Differenz von 8.65 ccm entspricht einem Verbrauch von 0.97 Molen Bleitetraacetat (ber. 9.01 ccm für $C_{27}H_{52}O_4$). Für ein Präparat anderer Darstellung fanden wir: 0.2336 g Sbst.: 9.95 ccm $n/10$ -Bleitetraacetat. — 0.2336 g Sbst.: 9.75 ccm $n/10$ -Bleitetraacetat. — Ber. für $C_{27}H_{52}O_4 \cdot 10.62$ ccm $n/10$ -PbAc₄; verbraucht 0.94, 0.92 Mole PbAc₄.

Azafrinon-methylester.

Je 100 mg Azafrin-methylester werden in 70 ccm Eisessig und 70 ccm Benzol gelöst und unter starkem Rühren 4.6 ccm $n/10$ -Chromsäure²⁰⁾ zugelassen. Dabei wird die ursprünglich orangerote Lösung viel tiefer rot. Durch wiederholtes Auswaschen mit Wasser entsäuert man die Benzol-Lösung. Nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat wird auf etwa 40 ccm eingengt, mit 60 ccm Benzin (Sdp. 70—80⁰) verdünnt und durch eine Säule von Aluminiumoxyd gesaugt. In der obersten Schicht des Chromatogramms bleiben Verunreinigungen hängen, der Azafrinon-methylester läßt sich durch Nachwaschen mit dem Lösungsgemisch als breite rote Zone langsam tiefer treiben. Man eluiert mit Benzol unter Zusatz von absol. Alkohol oder Methanol, verdampft im Vakuum und krystallisiert den Rückstand aus Benzin um. Ist das Produkt noch teilweise harzig, so wiederholt man die chromatographische Reinigung. Der Azafrinon-methylester krystallisiert aus Benzin in roten Nadeln, die vielfach zu Rosetten vereinigt sind, gerade Auslöschung zeigen und bei 110⁰ (Berl, korr.) schmelzen. Aus 1 g Azafrin-methylester werden 200 mg erhalten.

3.738 mg Sbst.: 2.805 mg H_2O , 10.53 mg CO_2 . — 3.385 mg Sbst.: 2.545 mg H_2O , 9.56 mg CO_2 . — 3.872 mg Sbst.: 1.955 mg AgJ.

$C_{28}H_{38}O_4$. Ber. C 76.71, H 8.67, OCH₃ 7.08.

Gef. „ 76.83, 77.00, „ 8.40, 8.41, „ 6.67.

10.144 mg Sbst.: 7.83 ccm $n/10$ -NaOH. Gef. 3.38 Mole CH_3COOH .

$[\alpha]_D^{20} = (\pm 0.01^0 \times 100) : (0.21 \times 2) = \pm 2.5^0$ (absol. Alkohol).

²⁰⁾ Dies entspricht 1 O-Atom. Mit 2 O-Atomen (9.2 ccm $n/10$ -Chromsäure) wird etwa dieselbe Ausbeute erhalten, mit noch größeren Chromsäure-Mengen sinkt dann die Ausbeute ständig, bis schließlich nur noch farblose Oxydationsprodukte erhalten werden.

Azafrinon-methylester ist fast unlöslich in Hexan, ziemlich löslich in Äther, Alkohol und Eisessig, gut löslich in Essigester, Schwefelkohlenstoff und warmem Benzin, sehr leicht löslich in Aceton, Benzol, Chloroform und Pyridin.

Im Adsorptionsverhalten ist Azafrinon-methylester dem Azafrin-methylester sehr ähnlich, desgleichen Azafrinon dem Azafrin.

Absorptionsbanden des Azafrinon-methylesters.

Gittermeß-Spektroskop Löwe-Schumm, Kupferoxyd-Ammoniak-Filter.

1) Schwefelkohlenstoff	483	452	(426)
2) Chloroform	472	440	(415)
3) Benzol	470	440	(414)
4) Essigester	458	430	(403)
5) Benzin (Sdp. 70—80°) . . .	454	429	(403)
6) Hexan	451	424	(402)

In Äthylalkohol (463 433), Aceton (460 430) und besonders in Eisessig (468 433) sind die Absorptionsbanden sehr verwaschen und unscharf.

Azafrinon.

100 mg Azafrinon-methylester wurden in 25 ccm 2.5-proz. alkohol. Kalilauge 30 Min. am Wasserbade erhitzt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde die rote Carbon-säure in Äther aufgenommen. Aus Aceton kristallisierte das Azafrinon (40 mg) in orangefarbenen regelmäßigen Tafelchen, aus verd. Lösung in sternförmig gruppierten Nadeln vom Schmp. 191° (Berl., korr.).

3.846 mg Sbst. (im Hochvakuum bei 60° getrocknet): 10.76 mg CO₂, 2.81 mg H₂O.
C₂₇H₃₆O₄. Ber. C 76.42, H 8.49. Gef. C 76.30, H 8.18.

Leichter erhältlich ist das Azafrinon durch Oxydation von Azafrin mit *n*/₁₀-Chromsäure (1 O-Atom) unter den für den Methylester angegebenen Bedingungen. Zur Reinigung wird am besten aus Aceton oder Benzol umkristallisiert. Die Ausbeute an analysenreinem Produkt beträgt 20% d. Th.

3.992 mg Sbst.: 11.23 mg CO₂, 3.10 mg H₂O.
C₂₇H₃₆O₄. Ber. C 76.42, H 8.49. Gef. C 76.72, H 8.69.

Katalytische Hydrierung nach der Differentialmethode²¹): 1.786 mg Sbst. mit 20.8 mg Kieselsäure-Kontakt (17% Pt) in 2 ccm Eisessig gegen 2.100 mg Sorbin-säure. Nach 16 Stdn. konstant 9.01 Mole Wasserstoff aufgenommen (Fig. 3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = (\pm 0.02 \times 100) : (0.34 \times 2) = \pm 3^{\circ}$ (Pyridin). — 9.798 mg Sbst.: 0.33 ccm *n*/₂₀-Jod = 0.12 Mole Aceton. — 12.954 mg Sbst.: 0.71 ccm CH₄ (reduz., 14°) und 0.85 ccm CH₄ (reduz., 95°). — 10.01 mg Sbst.: 0.51 ccm CH₄ (reduz., 14°) und 0.60 ccm CH₄ (reduz., 95°).

C₂₇H₃₆O₄. Ber. 1.00 akt. H-Atom.
Gef. 1.04, 0.96 akt. H-Atome (14°), 1.24, 1.14 akt. H-Atome (95°).

Es ist somit nur das aktive H-Atom der Carboxylgruppe nach Th. Zerevitinoff nachweisbar.

Läßt man Azafrinon, in Äther suspendiert, mit Diazo-methan reagieren, so erhält man den oben beschriebenen Methylester vom Schmp. 110°.

Die Absorptionsbanden des Azafrinons in verschiedenen Lösungsmitteln stimmen mit denjenigen des Methylesters praktisch überein.

²¹) R. Kuhn u. E. F. Möller (unveröffentlicht).

Azafrinon-oxim: 48 mg Azafrinon wurden mit 48 mg freiem Hydroxylamin in Äthylalkohol gelöst, 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach vorsichtiger Zugabe von einigen Tropfen Wasser scheiden sich beim Stehen im Eisschrank glänzende Blättchen des Oxims ab. Aus Aceton umkrystallisiert, schmilzt die Substanz bei 194° (Berl-Block, korr.). Ausbeute an analysenreinem Produkt: 13 mg.

8.19 mg Sbst.: 0.229 ccm N (21°, 750 mm).

$C_{27}H_{37}NO_4$. Ber. N 3.19. Gef. N 3.20.

Abbau zu Geronsäure.

5 g Azafrin wurden in 20 ccm *n*-Soda und 20 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung 1200 ccm 4-proz. Kaliumpermanganat-Lösung (48 g $KMnO_4 = 37$ O-Atome) zugetropft. Anfangs wurde unter Eiskühlung, später unter öfterem Umschütteln bei Zimmer-Temperatur insgesamt 58 Stdn. stehen gelassen. Um die Oxydation zu vervollständigen, setzten wir dann noch 3 g fein gepulvertes Permanganat zu und schüttelten weitere 10 Stdn. Zur Isolierung der gebildeten Säuren wurde mit Phosphorsäure ($d = 1.7$) kongosauer gemacht, der Braunstein durch Perhydrol zerstört und 5-mal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Lösung entzogen wir die Säuren durch gesättigte Natriumbicarbonat-Lösung (5-mal je 10 ccm). Nach dem Ansäuern (Phosphorsäure, Kongopapier) wurde wieder mit Äther 4-mal je 25 ccm) ausgeschüttelt und verdampft. Der Äther hinterließ ein gelbliches Öl, das in 20 ccm Wasser gelöst und mit 2 g Kupferacetat in 30 ccm Wasser versetzt wurde. Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen unter Rückfluß wurde das ausgeschiedene Kupfersalz abgenutscht. Es lieferte nach Zerlegung mit $n/1$ -Schwefelsäure und Ausäthern 183 mg rohe α, α' -Dimethyl-glutarsäure vom Schmp. 65–66°. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther schmilzt die Substanz konstant bei 86° (korr.).

Zum Vergleich wurde β -Cyclocitral (2 g) in gleicher Weise mit Kaliumpermanganat oxydiert. Die erhaltene Säure (Schmp. 86°, korr.) gab mit der α, α' -Dimethyl-glutarsäure aus Azafrin im Misch-Schmp. (86° korr.) keine Depression.

Aus dem Filtrat des schwer löslichen Kupfersalzes wurde die Geronsäure durch öfteres Ausschütteln mit Äther als Öl erhalten. Wir lösten das Öl in 5 ccm Wasser und gaben 1 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 2 g Natriumacetat in 6 ccm Wasser zu. Das Semicarbazon begann sich sofort krystallinisch abzuscheiden. Es wurde nach 24 Stdn. (Eisschrank) abgesaugt und 2-mal aus Wasser, 1-mal aus Essigester umkrystallisiert. Ausbeute 30 mg. Schmp. 163° (korr.), nach schwachem Sintern.

2.066 mg Sbst.: 4.005 mg CO_2 , 1.545 mg H_2O . — 2.371 mg Sbst.: 0.377 ccm N (19°, 754 mm).

$C_{10}H_{10}O_3N_3$. Ber. C 52.40, H 8.30, N 18.34. Gef. C 52.87, H 8.37, N 18.44.

Das aus β -Cyclocitral erhaltene Geronsäure-Semicarbazon schmolz genau wie das aus Azafrin erhaltene Präparat bei 163° (korr.), nach schwachem Sintern.

3.367 mg Sbst.: 6.52 mg CO_2 , 2.515 mg H_2O . — 2.219 mg Sbst.: 0.359 ccm N (20°, 752 mm).

$C_{10}H_{10}O_3N_3$. Ber. C 52.40, H 8.30, N 18.34. Gef. C 52.80, H 8.36, N 18.65.

Der Misch-Schmp. der aus Azafrin und aus β -Cyclocitral dargestellten Geronsäure-Semicarbazone lag ohne Depression bei 163° (korr.).

Der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft danken wir für überlassene Apparate.