

weise gegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 65 Std. auf 40° erwärmt, wobei nach ca. 23 Std. vollständige Lösung eintritt. Darauf wird die Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit total 200 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden sodann zweimal mit je 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert, wobei der α -Acetoxy- α -äthyl-benzoylessigsäure-äthylester bei 132–140°/0,08 Torr überdestilliert. Der Ester wird anschliessend aus Hexan kristallisiert: Smp. 62–63°.

$C_{15}H_{18}O_5$ (278,29) Ber. C 64,7 H 6,5 O 28,7% Gef. C 64,8 H 6,4 O 28,8%

1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on. Eine Mischung von 2,1 g α -Acetoxy- α -äthyl-benzoylessigsäure-äthylester und 2,0 g [N-Methyl-piperidyl-(4)]-hydrazin wird im offenen Kolben innert 1 Std. auf 100° erhitzt und anschliessend noch 1 Std. auf 110°, 2 Std. auf 130° und eine halbe Stunde im Vakuum bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wird die harte Reaktionsmasse in wenig Äthanol gelöst und die Lösung über Nacht im Eiskasten aufbewahrt, wobei sich das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on kristallin ausscheidet. Das Pyrazolonderivat kristallisiert mit einer Mol. Kristalläthanol und schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 87–89°. Misch-Smp. mit einem nach 4 hergestellten Präparat ohne Depression.

$C_{17}H_{25}O_2N_3, C_2H_5OH$ Ber. C 65,7 H 8,4 O 13,8 N 12,1%
(347,45) Gef. „ 66,0 „ 8,5 „ 13,7 „ 12,1%

Aus der Mutterlauge kann als Nebenprodukt eine kleine Menge 1-Acetyl-2-[N-methyl-piperidyl-(4')]-hydrazin isoliert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Oxydation von 3,4-disubstituierten 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-pyrazolon-Derivaten mit Luftsauerstoff und Wasserstoffsuperoxyd wurde untersucht. Als Oxydationsprodukt konnten die entsprechenden 4-Hydroxy-Derivate gefasst werden, deren Struktur durch Synthese bewiesen wurde.

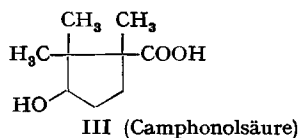
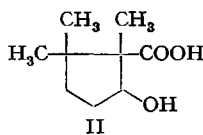
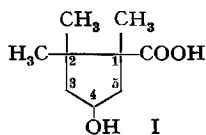
Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium,
SANDOZ AG. Basel

156. Konstitution und Konfiguration von Capsanthin und Capsorubin

von H. Faigle und P. Karrer

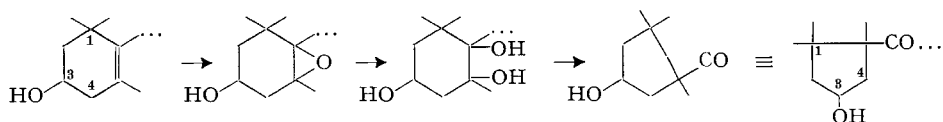
(17. V. 61)

Vor einiger Zeit¹⁾ wurde gezeigt, dass durch Abbau des Di-O-acetyl-capsorubins mit Ozon eine kristallisierte Trimethyl-hydroxy-c.-pentancarbonsäure erhalten wird, für die eine der Formeln I, II oder III in Betracht fiel:

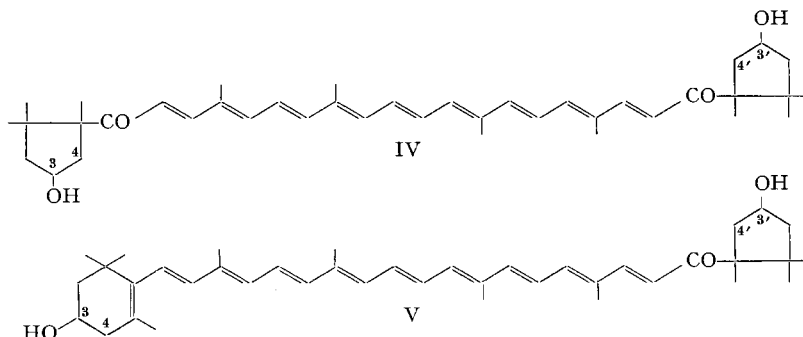


¹⁾ R. ENTSCHEL & P. KARRER, Helv. 43, 89 (1960).

Aus biogenetischen Gründen bevorzugten wie Formel I²⁾, allenfalls II, da es uns wahrscheinlich schien, dass der substituierte Cyclopentanring durch Pinakolinumlagerung aus substituierten Cyclohexanringen von Carotinoidglykolen entstanden ist:



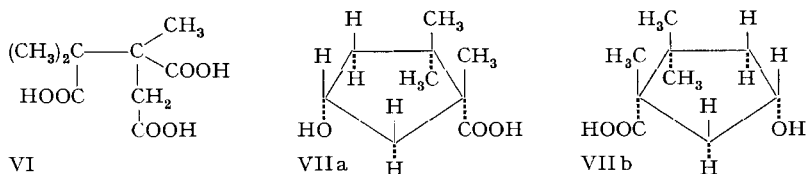
Für Capsorubin wurde daher Formel IV und für Capsanthin Formel V vorgeschlagen.



Wir haben nun zunächst festgestellt, dass die aus Capsorubin isolierte Trimethylhydroxy-c-pentancarbonsäure auch aus Di-O-acetyl-capsanthin gewonnen werden kann, wie dies Formel V voraussehen lässt. Bei dieser Gelegenheit fanden wir, dass das durch Chromatographie gereinigte Di-O-acetyl-capsanthin wesentlich höher schmilzt, als in der Literatur³⁾ angegeben wurde, nämlich bei 160–162° (nicht 145–146°).

Die aus Capsanthin und Capsorubin erhaltene Trimethylhydroxy-c-pentancarbonsäure ist optisch aktiv; die spez. Drehung beträgt $[\alpha]_D^{25} = +15,0^\circ$ (in Methanol). Ihr Schmelzpunkt konnte gegenüber früher noch um einige Grade erhöht werden. Die sublimierten und öfters umkristallisierten Präparate schmolzen im zugeschmolzenen Röhrchen bei 215–217° (frühere Angabe¹⁾ 212°).

Beim oxydativen Abbau der Säure wurde u. a. Camphoronsäure (VI) erhalten (Nachweis durch Bestimmung der Rf-Werte in Chromatogrammen).



Dieser Umstand schliesst für die Hydroxysäure Formel II aus.

Während sich unsere Säure im Hochvakuum (10^{-3} Torr, Badtemp. 80–100°) weitgehend unverändert sublimieren lässt, entsteht aus ihr bei der Destillation unter At-

²⁾ Auch L. CHOLNOKY & J. SZABOLCS (*Experientia* 16, 483 (1960)) sowie M. S. BARBER, L. M. JACKMAN, C. K. WARREN & B. C. L. WEEDON (*Proc. chem. Soc.* 1960, 19) schlossen sich mit verschiedenen Argumenten dieser Auffassung an.

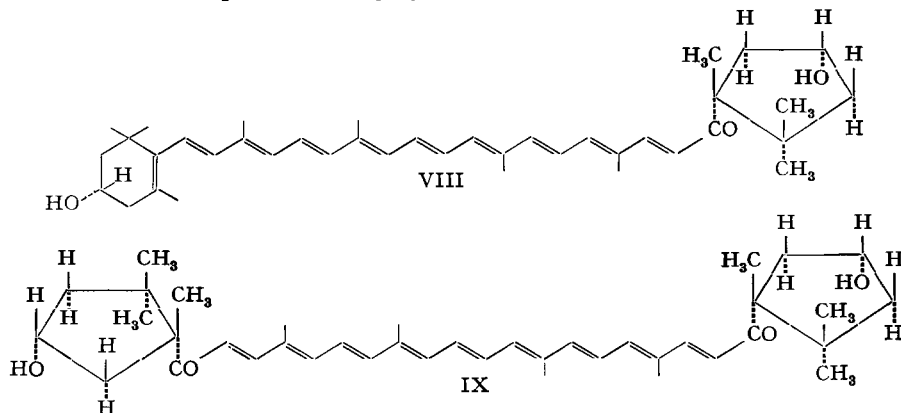
³⁾ L. ZECHMEISTER & L. CHOLNOKY, *Liebigs Ann. Chem.* 487, 209 (1931).

mosphärendruck unter Wasserabspaltung ein kristallisiertes Lacton, in dessen IR.-Spektrum die für γ -Lactone charakteristische Bande bei $5,65 \mu$ auftritt, dagegen erwartungsgemäss die CO-Bande im Carboxyl ($5,88 \mu$), welche im Spektrum der Hydroxysäure vorkommt, fehlt.

Durch die Lactonbildung wird bewiesen, dass in der Abbausäure aus Capsanthin und Capsorubin Hydroxyl und Carboxyl cis-ständig stehen. Gleichzeitig liegt darin ein weiterer Beweis, dass die Formel II für die Verbindung nicht in Betracht kommen kann.

Da diese Abbausäure von der *cis*-Camphonolsäure⁴⁾ (Strukturformel III) verschieden ist – sie schmilzt fast 30° höher als letztere, und auch die IR.-Spektren der beiden Verbindungen und ihrer Lactone sind wohl ähnlich, aber doch deutlich verschieden – kann die aus Capsanthin und Capsorubin erhaltene Säure nur die *cis*-1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-*c*-pentan-1-carbonsäure (Formel I bzw. Stereoformel VIIa oder VII b) sein. Sobald die optische Drehung der durch oxydativen Abbau aus *cis*-1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-*c*-pentan-1-carbonsäure gewonnenen Camphoronsäure VI festgestellt sein wird (der Versuch konnte wegen Materialmangel noch nicht abgeschlossen werden), so wird sich ergeben, ob die substituierten Cyclopentanringe im Capsanthin und Capsorubin Konfiguration VIIa oder die Spiegelbildkonfiguration VII b besitzen. Darüber hoffen wir später berichten zu können.

(+)-Capsanthin und natürliches Capsorubin besitzen demnach die Formeln VIII bzw. IX oder die entsprechenden Spiegelbildkonfigurationen:



Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Darstellung von Di-O-acetyl-capsanthin.* 1150 mg Capsanthin wurden in 12 ml wasserfreiem Pyridin gelöst; die Lösung wurde mit 1,5 ml Acetylchlorid versetzt und 40 Min. bei Zimmertemperatur belassen. Man versetzte das Gemisch mit 110 ml Methanol und liess es 2 Std. bei 0° stehen. Es schieden sich metallisch glänzende Blättchen von Diacetylcapsanthin ab. Ausbeute: 885 mg.

Die Mutterlauge wurde i. V. eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Zur Entfernung von Pyridinresten wurde die Lösung mit 0,5 N HCl und danach mit Wasser ge-

⁴⁾ NOYES & TAVEAU, Amer. chem. J. 35, 385 (1906). – J. BREDT, J. prakt. Chem. [2] 84, 786 (1911).

waschen und dann erneut eingedampft. Man chromatographierte den Rückstand aus Benzol an Alox neutral (Aktivitätsstufe II). Die Aufarbeitung der roten Hauptzone lieferte einen weiteren Anteil an Diacetylcapsanthin. Ausbeute nach Rekrystallisation aus Methanol: 195 mg. Der Schmelzpunkt der chromatographisch gereinigten Verbindung lag bei 160–162°. Gesamtausbeute: 1080 mg (82% d. Th.).

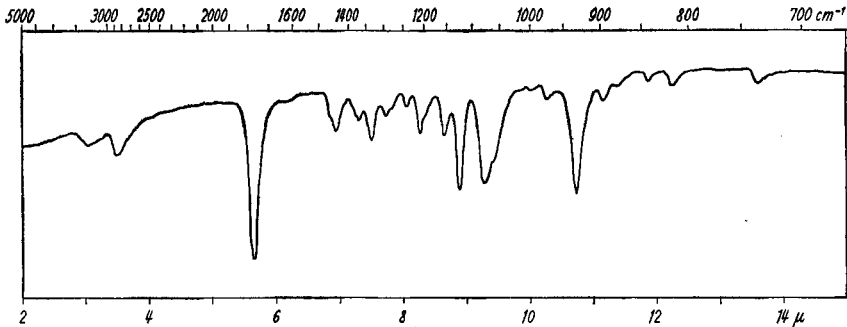


Fig. 1. IR.-Spektrum des *cis*-1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-*c*-pentan-1-carbonsäurelactons (in KBr)

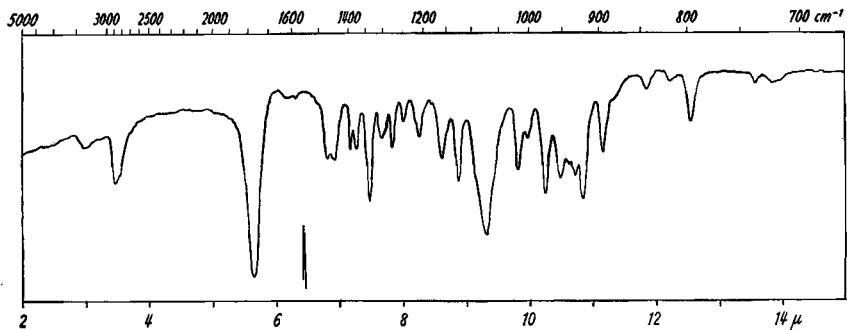


Fig. 2. IR.-Spektrum des *cis*-Campholonsäurelactons (in KBr)

2. *Ozonolyse des Di-O-acetyl-capsanthins*. Das Di-O-acetyl-capsanthin wurde in zwei getrennten, gleichen Ansätzen wie folgt ozonisiert: Man löste 538 mg Diacetylcapsanthin in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff und 60 ml Eisessig und leitete bei Zimmertemperatur $1\frac{1}{2}$ Std. lang einen O_3/O_2 -Strom durch die Lösung; nach 40 Min. war die Lösung farblos geworden. Nach Beendigung wurde, um gelöstes Ozon zu verteilen, 30 Min. lang reiner Sauerstoff durchgeleitet. Man setzte der Lösung 80 ml Wasser und 6 ml Perhydrol zu, erhitze das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss und engte es anschliessend i. V. auf etwa 70 ml ein. Nach Zerstörung des Perhydrol-Überschusses mit Na_2SO_3 wurde die Lösung mit H_2SO_4 angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Als Abdampfrückstand fielen 500 mg eines fast farblosen Öls an. Man nahm in 3 ml Äther auf und verseifte durch mehrstündiges Stehenlassen mit 15-proz. methanolischer KOH. Danach wurde das Gemisch mit verd. H_2SO_4 angesäuert und mit Äther extrahiert. Abdampfrückstand des Extraktes: 350 mg braunes Öl.

3. *Chromatographie des Säuregemisches*. Die beiden Ansätze der Ozonolyse wurden getrennt chromatographiert. Die Auftrennung erfolgte an einer Cellulosepulver-Säule (28×4 cm); als mobile Phase wurde äthylaminhaltiges *n*-Butanol, das 0,025 *N* an Äthylamin war, verwendet.

Das bei der Ozonolyse angefallene Säuregemisch wurde mit einer 10-proz. Lösung von Äthylamin in *n*-Butanol versetzt und die Mischung i. V. weitgehend eingedampft. Man nahm den Rückstand im oben beschriebenen Laufmittel auf und übertrug die Lösung auf die Säule. Das Eluat wurde in Fraktionen von ca. 20 ml aufzufangen. Die Fraktionen 18 und 19 lieferten als Abdampfrückstand 55 mg kristallisiertes Äthylaminsalz der Trimethylcyclopentanol-carbonsäure.

Die freie Säure (I bzw. VII) wurde nach Auflösen des Salzes in verd. H_2SO_4 und anschliessender Extraktion der Lösung mit Äther erhalten. Aus den Fraktionen 16 und 17 sowie 20 und 21 erhielt man verunreinigte, nicht kristallisierende Anteile der Säure (ca. 50 mg). Die entsprechenden Fraktionen aus beiden Chromatographie-Ansätzen wurden nun vereinigt. Die Reifractionen der 1, 2, 2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure wurden im Kugelrohr bei 10^{-3} Torr und einer Badtemperatur von $80-100^\circ$ sublimiert und anschliessend zweimal aus Benzol-Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 65 mg Säure vom Smp. $215-217^\circ$ (eingeschmolzen in Kapillare). Das IR.-Spektrum ist identisch mit der von ENTSCHSEL & KARRER aus Capsorubin erhaltenen Säure¹⁾. $[\alpha]_D^{25} = +15,0^\circ$ (in Methanol; $c = 3,41$ g/100 ml).

4. *Lactonisierung der Abbausäure.* 13 mg der Abbausäure wurden im offenen Kugelrohr bei Normaldruck in einem Metallbad auf 250° erhitzt. Ein Teil der Verbindung bildete unter Wasserabspaltung ein sehr leicht flüchtiges Produkt, der grössere Teil der Säure sublimierte unverändert. Dauer der Erhitzung ca. 5 Min. Nach dem Erkalten wurde das Rohr zur Entfernung des Wassers evakuiert; anschliessend haben wir das Sublimat mit Äther in die Kugel zurückgespült und erneut auf 250° erhitzt. Die Operation wurde noch zweimal wiederholt. Dann löste man das Sublimat, das immer noch unveränderte Säure enthielt, in Äther, schüttelte mit wässriger $NaHCO_3$ -Lösung die Säure aus und wusch den $NaHCO_3$ -Extrakt mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen ergaben nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. V. 4,9 mg kristallisiertes Lacton, das zur Reinigung nochmals bei Normaldruck sublimiert wurde (Badtemp. $110-130^\circ$).

$C_9H_{14}O_2$ (154,21) Ber. C 70,11 H 9,15% Gef. C 70,34 H 8,80%

Das IR.-Spektrum zeigt keine OH-Banden mehr, die C=O-Bande liegt bei $5,65 \mu$ (charakteristisch für γ -Lactone); siehe Fig. 1.

Camphonolsäurelacton: IR.-Spektrum vgl. Fig. 2.

$C_9H_{14}O_2$ (154,21) Ber. C 70,11 H 9,15% Gef. C 70,36 H 9,05%

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Abbau von Di-O-acetylcapsanthin mit Ozon wurde dieselbe Trimethylhydroxy-c.-pentancarbonsäure erhalten, die früher durch Ozonolyse von Di-O-acetylcapsorubin gewonnen worden war. Es wird gezeigt, dass es sich um die (+)-*cis*-1, 2, 2-Trimethyl-4-hydroxy-c.-pentan-1-carbonsäure handelt. Daraus lassen sich die Stereoformeln der opt. aktiven Capsanthine und Capsorubine ableiten.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

157. Bisdehydro-canthaxanthin

von H. Faigle und P. Karrer

(17. V. 61)

Die Einwirkung von N-Bromsuccinimid (NBS) auf Carotinoide hat zu einer Reihe neuer Verbindungen geführt. Dabei hat sich gezeigt, dass der Reaktionsverlauf je nach der Natur des eingesetzten Carotinoids verschieden sein kann.

Die erste Beobachtung auf diesem Gebiet war die Dehydrierung des Lycopins durch N-Bromsuccinimid zu Dehydrolycopin¹⁾ (Formeln s. S. 1262).

Es ist wahrscheinlich, wenn auch nicht bewiesen, dass der erste Schritt dieser Reaktion in der Substitution zweier H-Atome an den C-Atomen 3 oder 4 sowie 3' oder 4' durch Brom besteht, worauf 2 Mol. HBr abgespalten werden.

¹⁾ P. KARRER & J. RUTSCHMANN, Helv. 28, 793 (1945).