

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 Säure<sup>1)</sup>.  $[\alpha]_D^{25} = +15,0^\circ$  (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  $250^\circ$  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  $250^\circ$  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  $\gamma$ -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 Dehydrolycopin<sup>1)</sup> (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.

<sup>1)</sup> P. KARRER & J. RUTSCHMANN, Helv. 28, 793 (1945).

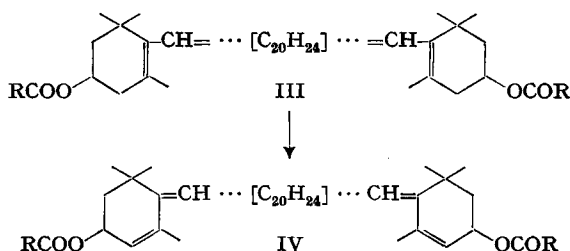


4- oder 4,4'-Alkoxy-Verbindungen (c, cc), bzw. 4- oder 4,4'-Hydroxy-carbonsäure-ester (d, dd). Weiterhin können durch Abspaltung von HBr aus I bzw. II oder durch Eliminierung von H<sub>2</sub>O bzw. HOC<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> bzw. HOOC · R aus a) bzw. c) bzw. d) stärker dehydrierte Kohlenwasserstoffe entstehen, nämlich Retro-dehydro-β-carotin (ee) und 3,4,3',4'-Bisdehydro-β-carotin (ff). Schliesslich sind noch Dehydrierungen der gebildeten 4-Hydroxy- und 4,4'-Dihydroxy-β-carotine (a bzw. aa) zu den entsprechenden Ketonen b bzw. bb beobachtet worden.

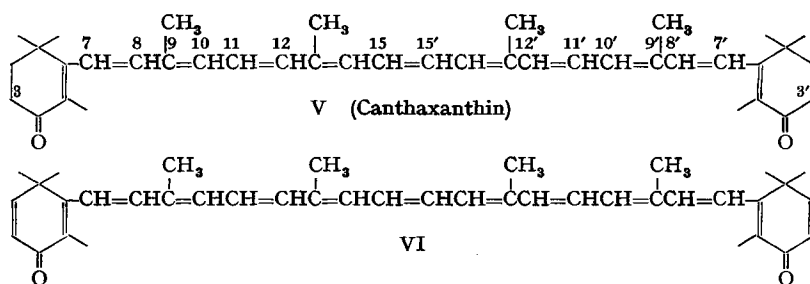
Durch Kombination dieser Struktur-Einheiten a bis f sind Carotinoide erhalten worden, deren Enden folgender Zusammensetzung entsprechen<sup>6)</sup>:

aa ab ac ad af bb bc bf cc cf ee ff.

Ein besonders interessantes Beispiel der Synthese eines Carotinoids vom Typus ee war die Überführung eines Zeaxanthinesters III (Phyalien) in den entsprechenden Eschscholtz-xanthinester IV unter der Einwirkung von N-Bromsuccinimid<sup>7)</sup>.



Wir haben jetzt einen weiteren, von den bisher bekannten völlig verschiedenen Typus einer Dehydrierungsreaktion eines Polyenfarbstoffs mittels N-Bromsuccinimid beobachtet. Als wir NBS auf Canthaxanthin (V) unter den üblichen Bedingungen einwirken liessen, erhielten wir in ca. 21% Ausbeute ein schön kristallisiertes Pigment, das nach Analyse und Hydrierungszahl 4 H-Atome weniger als Canthaxanthin besitzt

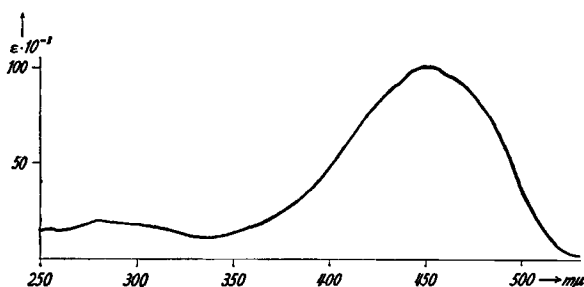


(Smp. 200–201°). A priori waren für diesen Farbstoff, den wir Bisdehydro-canthaxanthin nennen, 2 verschiedene Formeln in Betracht zu ziehen: Struktur VI, d. h. diejenige eines aus 3,3'-Dibromcanthaxanthin als Zwischenprodukt durch HBr-Abspaltung entstandenen Pigments, oder aber die Formel eines Carotinoids, die sich von jener des Canthaxanthins in der Weise unterscheidet, dass 2 Kohlenstoff-Doppelbindungen durch Kohlenstoff-Dreifachbindungen (Acetylenbindungen) ersetzt sind.

<sup>6)</sup> Vgl. z. B. das Referat von L. ZECHMEISTER, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, Bd. XV, S. 31 ff. (1958).

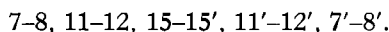
<sup>7)</sup> R. ENTSCHEL & P. KARRER, Helv. 40, 1809 (1957).

Die Formel VI liess sich leicht widerlegen. Bisdehydro-canthaxanthin liefert bei der Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$ ,  $\alpha, \alpha$ -Dimethylglutarsäure und  $\alpha, \alpha$ -Dimethylbernsteinsäure, zwei Verbindungen, welche die Struktur VI ausschliessen. Daher muss Bisdehydro-canthaxanthin 2 Acetylengruppierungen enthalten. Damit in Übereinstimmung steht sein UV.-Spektrum, das ca. 23  $m\mu$  kürzerwellig als dasjenige des Canthaxanthins ist; ferner das Verhalten des Farbstoffs bei der katalytischen Hydrierung. Verwendet man den vergifteten Palladium-LINDLAR-Katalysator<sup>8)</sup>, so werden nur 2 Mol.  $\text{H}_2$  aufgenommen; das Reduktionsprodukt ist *trans*-Canthaxanthin (Identifi-



UV.-Spektrum von Bis-dehydro-canthaxanthin in Methylenchlorid

zierung durch Smp., Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektra).<sup>1</sup> Für die Dreifachbindungen stehen im Bis-dehydro-canthaxanthin folgende Kohlenstoffatom-Paare zur Verfügung:

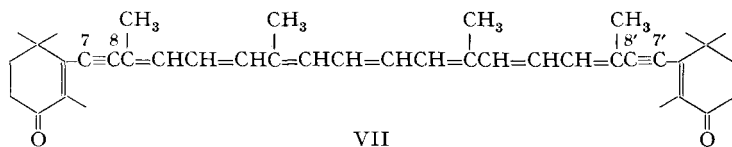


Wenn man annimmt (was wahrscheinlich, aber nicht bewiesen ist), dass die beiden Acetylenbindungen in der Molekel symmetrisch liegen, müsste Bisdehydro-canthaxanthin 7-8'; 7'-8'-Bisdehydro-canthaxanthin oder 11-12; 11'-12'-Bisdehydro-canthaxanthin sein. Die 4 Doppelbindungen 7-8, 11-12, 11'-12', 7'-8' des Canthaxanthins sind sog. *gehinderte* Doppelbindungen. Die Unbeständigkeit ihrer *cis*-Formen ist zweifellos die Ursache, dass wir bei der partiellen katalytischen Hydrierung des Bisdehydro-canthaxanthins nicht ein *cis*-Canthaxanthin, sondern nur die *trans*-Form isolieren konnten. Diese Tatsache spricht auch gegen die Lage einer Dreifachbindung im Bisdehydro-canthaxanthin zwischen den C-Atomen 15-15', weil die Doppelbindung in dieser Lage nicht gehindert ist und daher die Isolierung eines *cis*-Dihydroderivats möglich sein muss.

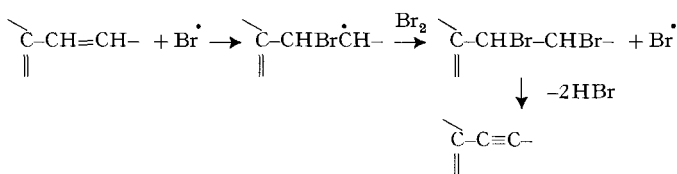
Sowohl von den eigentlichen Carotinoiden wie vom Vitamin A sind *cis*-Formen bekannt, welche an den gehinderten Doppelbindungen 11-12 und 11'-12' *cis*-Konfiguration aufweisen. Dagegen konnte unseres Wissens noch nie ein Carotinoid oder ein Vitamin A mit *cis*-Konfiguration an den Doppelbindungen 7-8, 7'-8' (d. h. den ersten Doppelbindungen nach den Kohlenstoffringen) isoliert werden. Offenbar ist die Behinderung dieser Doppelbindungen als Folge des benachbarten substituierten Kohlenstoffringes besonders gross. Da unser Bisdehydro-canthaxanthin nicht zu einer *cis*-Tetrahydroverbindung, sondern direkt zum *trans*-Canthaxanthin hydriert wird, halten wir es schon aus diesem Grunde für wahrscheinlich, dass Bisdehydro-canthaxan-

<sup>8)</sup> H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

thin die Dreifachbindungen zwischen den C-Atomen 7–8; 7'–8' enthält (Formel VII); man kennt noch andere Umsetzungen von Carotinoiden, die an diesen Stellen angreifen, z. B. eine Hydrierungsreaktion<sup>9)</sup>.



Über den Mechanismus dieser eigenartigen Dehydrierungsreaktion am Canthaxanthin ist noch nichts bekannt; insbesondere wissen wir nicht, ob sie durch eine Substitution zweier H-Atome in den Stellungen 7, 8, 7', 8' durch Brom eingeleitet wird, oder ob – was wahrscheinlich ist – ein Brom-*Anlagerungsprodukt*, ein Tetrabrom-canthaxanthin, Zwischenprodukt der Reaktion ist, etwa im Sinn der Reaktionsfolge:



Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. Der Fa. F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co, Basel, danken wir für ein Präparat von Canthaxanthin.

### Experimenteller Teil

1. *Darstellung von Bisdehydro-canthaxanthin (Abkürzung: BDC)*. 451 mg Canthaxanthin (0,8 mMol) wurden in 25 ml zusatzfreiem, absolutem Chloroform gelöst und in Stickstoff-Atmosphäre bei  $-18^\circ$  mit einer Lösung von 285 mg N-Bromsuccinimid (1,6 mMol) und 1,3 ml Eisessig in 40 ml zusatzfreiem Chloroform verrührt. Die tiefrote Farbe der Lösung blieb zunächst erhalten. Nach 45 Sek. wurden 3,5 g N-Äthylmorpholin zugesetzt, worauf die Farbe innerhalb von 30–60 Sek. auf gelborange umschlug. Man liess das Gemisch auf Zimmertemperatur erwärmen und schüttelte die Chloroformlösung 8mal mit insgesamt 800 ml Wasser aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde die Lösung i. V. bei  $30\text{--}40^\circ$  eingedampft, der lackartige Rückstand in 5 ml Chloroform und 5 ml Benzol gelöst und auf einer Säule ( $170 \times 25$  mm, Kieselgel G «MERCK») mit Benzol:Chloroform = 1:1 chromatographiert. Es zeigten sich folgende Zonen:

Zone	mm	Farbe	Bemerkung
1	10	rot-orange	Startzone
2	5	orange	Nebenmenge
3	5	orange	Nebenmenge
4	5	orange	Nebenmenge
5	5	orange	Nebenmenge
6	10	orange	Hauptmenge

Die zweite Spalte gibt die ungefähre Breite der Zonen wieder.

Die Zonen 5 und 6 waren nicht völlig getrennt. Nach dem Herausstossen wurde die Zone 6 so gut wie möglich von Zone 5 separiert und mit Chloroform, das 5% Methanol enthielt, eluiert. Das Eluat ergab einen kristallisierten Trockenrückstand; dieser wurde in 10 ml Benzol gelöst und

<sup>9)</sup> P. KARRER & A. RÜEGGER, Helv. 23, 955 (1940).

mit 15 ml Petroläther (60–70°) in der Wärme versetzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisierte das Produkt in langen, hellroten Nadeln aus.

Zone 5 wurde zusammen mit dem Restteil von Zone 6 eluiert und an Kieselgel rechromatographiert. Die Trennung der beiden Substanzen war gut. Die Verbindung aus Zone 5 liess sich nicht isolieren, bei der Aufarbeitung trat Zersetzung ein. Das restliche Produkt aus Zone 6 wurde wie oben beschrieben kristallisiert. Gesamtausbeute: 95 mg (21,3% d. Th.). Smp. 201–202° (evakuiertes Röhrchen, unkorrt.).

$C_{40}H_{48}O_2$  (560,82) Ber. C 85,67 H 8,63% Gef. C 85,67 H 8,54%

Löslichkeit: sehr leicht in Chloroform und Methylenchlorid, leicht in Benzol und Schwefelkohlenstoff, schwer in Methanol, Äthanol und Petroläther.

Zur Aufnahme des UV.-Spektrums dienten Lösungen in Methylenchlorid folgender Konzentrationen: Bereich von 230–400 m $\mu$ :  $1,67 \cdot 10^{-5}$ -molare Lösung; von 400–550 m $\mu$ :  $5,0 \cdot 10^{-6}$ -molare Lösung. Die Verbindung zeigt das für Polyen-Ketone typische, breite Hauptmaximum:  $\lambda_{max} = 452$ ,  $\epsilon_{max} = 100600$ . Die entsprechenden Werte für Canthaxanthin sind (in Methylenchlorid):  $\lambda_{max} = 475$ ,  $\epsilon_{max} = 131100$ .

IR.-Spektrum: BDC besitzt eine starke Carbonylbande bei 6,05  $\mu$  (typisch für ungesättigte Ketone).

2. *Perhydrierung von Bisdehydro-canthaxanthin*. 6,91 mg BDC wurden mit 76 mg PtO<sub>2</sub>-Katalysator in 20 ml Eisessig aushydriert. Die Sättigung war nach 60 Min. erreicht (Temp. 20°). Aufnahme: 3,928 ml Wasserstoff (760 Torr, 0°), entsprechend 12,93 Mol Wasserstoff pro Mol BDC. Das farblose Reduktionsgemisch wurde filtriert; nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb ein farbloses Öl, dessen IR.-Spektrum eine starke CO-Bande bei 5,85 zeigte.

3. *Partielle Hydrierung der Acetylenbindungen von Bisdehydro-canthaxanthin*. 15,38 mg BDC wurden mit 54,5 mg LINDLAR-Katalysator<sup>8)</sup>, der mit 7 mg Chinolin vergiftet war, in gereinigtem Dioxan aushydriert. Die Sättigung war erst nach etwa 70 Std. erreicht (Temp. 20°). Aufnahme: 1,353 ml Wasserstoff (760 Torr, 0°), entsprechend 2,2 Mol Wasserstoff pro Mol BDC.

Die tiefrote Reaktionsmischung wurde filtriert und i. V. eingedampft. Man reinigte den Farbstoff durch Chromatographie an Alox neutral (WOELM), Aktivitätsstufe III. Die Entwicklung mit Benzol ergab 3 Zonen: Startzone (rot, Nebenmenge), Mittelzone (rot, Nebenmenge), Hauptzone (rot). Das Eluat der Hauptzone lieferte einen kristallisierten Trockenrückstand, der aus einem Benzol-Petroläther-Gemisch umkristallisiert wurde. Ausbeute 7 mg. Die Verbindung war in allen Eigenschaften identisch mit Canthaxanthin: Smp. 217–218°, Smp. von Canthaxanthin «ROCHE»: 213–215°, Misch-Smp.: 213–215°. Die IR.-Spektren der beiden Substanzen waren identisch.

4. *Permanganat-Oxydation von Bisdehydro-canthaxanthin*<sup>10)</sup>. 10 mg BDC wurden in 3 ml Benzol (analysenrein, toluolfrei) gelöst und mit einer Lösung von 100 mg Kaliumpermanganat und 160 mg Natriumcarbonat wasserfrei in 10 ml Wasser 12 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die organische Phase war danach farblos. Man destillierte das Benzol aus dem Reaktionsgemisch i. V. ab, säuerte die wässrige Suspension mit Orthophosphorsäure ( $d = 1,7$ ) an und zersetzte das Mangandioxyd (sowie allfällig noch vorhandenes Kaliumpermanganat) mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd. Es entstand eine klare, farblose Lösung, die i. V. auf 8–10 ml eingengt wurde. Nach Filtration von geringen ungelösten Anteilen wurde die saure, wässrige Lösung 8mal mit insgesamt 100 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde nun auf ungefähr 10 ml eingengt und anschliessend zweimal mit je 3 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Man säuerte die Hydrogencarbonatlösung mit Salzsäure an und extrahierte erneut mit 100 ml Äther. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man einen kristallisierten Trockenrückstand.

Die Identifizierung der Abbau-Säuren erfolgte nach einer Vorschrift von WEEDON<sup>11)</sup> mittels Papierchromatographie. Papier: WHATMAN Nr. 1. Vergleichssubstanzen: Dimethylmalonsäure,  $\alpha, \alpha$ -Dimethylbernsteinsäure,  $\alpha, \alpha$ -Dimethylglutarsäure. Es wurden davon je 40  $\gamma$  pro Punkt aufgetragen. Vom Gemisch der Abbau-Säuren wurden etwa 50  $\gamma$  bzw. 150  $\gamma$  aufgetragen (2 Punkte). Mobile Phase: Xylol: Phenol: 85-proz. Ameisensäure = 7:3:1 (g, g, ml). Laufzeit: 10 Std. Nach 6stdg. Trocknung an der Luft wurde das Chromatogramm mit Bromcresolgrün-Lösung angespritzt.

<sup>10)</sup> P. KARRER, A. HELFENSTEIN, H. WEHRLI & A. WETTSTEIN, Helv. 73, 1084 (1930).

<sup>11)</sup> N. F. HOLYER & B. C. L. WEEDON, Chemistry & Ind. 1955, 1219.

Ergebnis: Das Oxydationsgemisch enthielt (abgesehen von Oxalsäure) folgende Dicarbonsäuren:  $\alpha, \alpha$ -Dimethylglutarsäure und  $\alpha, \alpha$ -Dimethylbernsteinsäure als Hauptmengen sowie eine Spur Dimethylmalonsäure. Eine zur Kontrolle durchgeführte Oxydation von Canthaxanthin ergab die gleichen Säuren in den gleichen Mengenverhältnissen.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Aus Canthaxanthin wurde durch Dehydrierung mit N-Bromsuccinimid Bisdehydro-canthaxanthin erhalten, in dem zwei Acetylenbindungen, wahrscheinlich zwischen den C-Atomen 7–8 und 7'–8', vorkommen. Durch partielle Hydrierung dieses Bisdehydro-canthaxanthins mit vergiftetem Palladiumkatalysator entstand *trans*-Canthaxanthin.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

### 158. Derivate der 3 $\beta$ -Hydroxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure

von L. Keller

(17. V. 61)

Für Vergleichszwecke benötigten wir 3 $\beta$ -Acetoxy-12-oxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (V) und 3,12-Dioxo-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylester (VII). Soweit wir übersehen können, sind Verbindungen dieser Art bisher nur in der 5 $\beta$ -Reihe hergestellt worden. Wir beschreiben im folgenden die Synthese von V und VII.

Als Ausgangsmaterial diente 3 $\beta$ -Acetoxy-12,20-dioxo-5 $\alpha$ -pregnan (II)<sup>1) 2)</sup>, welches aus O-Acetyl-hecogenin zugänglich ist. Den Abbau der Methylketon-Seitenkette zur Ätiansäure versuchten wir auf zwei Wegen:

1. Auf Grund der von DIMROTH & SCHWEIZER<sup>3)</sup> beobachteten Bildung von O-Acetyl-hydroxyaceton und Di-O-acetyl-dihydroxyaceton aus Aceton mit Bleitetracetat ist die Synthese von 20-Oxo-21-acetoxy-pregnan-Derivaten aus den entsprechenden 20-Oxo-Verbindungen durchgeführt worden<sup>4)</sup>. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf II lieferte ein Produkt, in dem die Anwesenheit des 21-Ketolacetats aus der positiven Reduktionsprobe mit «Blautetrazolium»<sup>5)</sup> folgte. Ohne weitere Reinigung wurde dieses Zwischenprodukt mit KHCO<sub>3</sub> in Methanol-Wasser bei 20° verseift und anschliessend das rohe Ketol mit NaJO<sub>4</sub> bei pH = 5,5 oxydiert. Die gebildete Säure wurde mit KOH in wässrigem Methanol verseift und nach der Methylierung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> der Hydroxyester VI chromatographisch gereinigt<sup>6)</sup>. VI wurde dabei kristallisiert erhalten in farblosen Nadeln, die bei 279 m $\mu$  die Absorption der Keto-Gruppe zeigten<sup>7)</sup>.

1) G. P. MUELLER, R. E. STOBAUGH & R. S. WINNIFORD, J. Amer. chem. Soc. 75, 4888 (1953).

2) R. K. CALLOW & V. H. T. JAMES, J. chem. Soc. 1956, 4744.

3) O. DIMROTH & R. SCHWEIZER, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 1375 (1923).

4) G. EHRHART, H. RUSCHIG & W. AUMÜLLER, Z. angew. Chem. 52, 363 (1939); T. REICHSTEIN & C. MONTIGEL, Helv. 22, 1212 (1939).

5) W. J. MADER & R. R. BUCK, Analyt. Chemistry 24, 666 (1952).

6) Die Reinigung auf der Stufe des Hydroxyesters empfiehlt sich, weil VI besser kristallisiert als V oder VII.

7) Daneben war bei 235 m $\mu$  eine weitere Absorptionsbande sichtbar, die wahrscheinlich durch die Anwesenheit der entsprechenden 9,11-ungesättigten Verbindung, entstanden unter der Wirkung von Bleitetracetat, bedingt war.