

81. Zur Konfiguration des natürlichen Capsanthins und Capsorubins

von J. W. Faigle, H. Müller, W. von Philipsborn und P. Karrer

(7. II. 64)

Durch Abbau von Di-O-acetylcapsorubin mit Ozon wurde eine Trimethyl-hydroxy-cyclo-pentancarbonsäure vom Smp. 217° erhalten [1], die auch durch Abbau von Di-O-acetylcapsanthin entsteht [2]. Für diese Säure wurde die Konstitution einer (+)-1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclo-pentan-1-carbonsäure bewiesen [2]. Da diese Säure (Smp. 217°) beim Erhitzen in ein Lacton überging, war angenommen worden, dass es sich um die *cis*-Verbindung I handle [3]; die Konfiguration am asymmetrischen C-Atom¹⁾ ergab sich aus dem Abbau der Verbindung zu L(-)-Camphoronsäure [3].

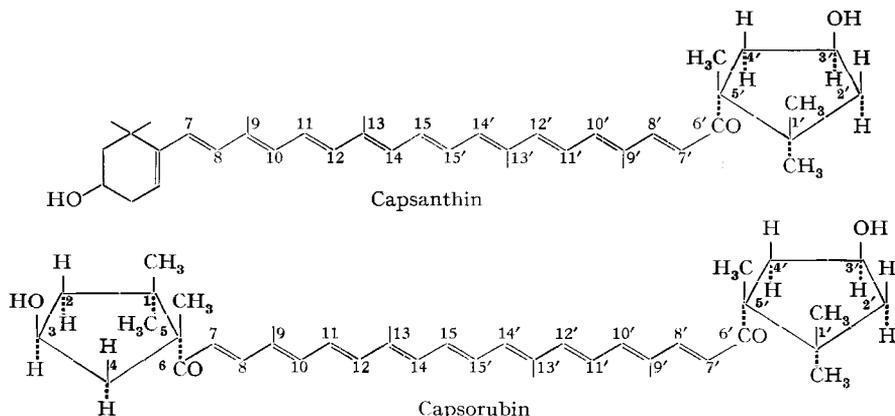


Es hat sich nun aber gezeigt, dass bei der alkalischen Verseifung des aus (+)-1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure vom Smp. 217° hergestellten Lactons eine 1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure erhalten wird, die von der Säure vom Smp. 217° verschieden ist. Sie schmilzt (nach teilweiser Wasserabspaltung und Sublimation ab 130°) bei 200°. Ihre Lactonisierung erfolgt bei niedrigerer Temperatur als diejenige der Säure vom Smp. 217°. Dieses Verhalten sowie die Kernresonanzspektren der beiden Säuren beweisen, dass die Säure vom Smp. 200° die *cis*-Form I und die Säure vom Smp. 217° die *trans*-Form II ist, die Lactonisierung letzterer Verbindung ist demnach mit einer Umlagerung der *trans*-Form in die *cis*-Form verbunden; die aus den beiden Säuren gewonnenen Lactone sind identisch.

Aus allen diesen Ergebnissen geht hervor, dass die Säure vom Smp. 217°, welche aus Capsorubin und aus Capsanthin erhalten worden ist [1] [2] [3], nicht die *cis*-, sondern die *trans*-(+)-1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure (II) ist, und dass daher auch im Capsorubin und im Capsanthin die Hydroxylgruppe im Fünfferring in *trans*-Stellung zum Carbonyl steht, entsprechend folgenden Formeln (S. 742).

Zum gleichen Resultat sind kürzlich auch COOPER, JACKMAN & WEEDON [4] gekommen, die *trans*-ständige Stellung von OH und Carbonylgruppe in den fünfgliedrigen Ringen des Capsanthins und Capsorubins postuliert haben, und zwar hauptsächlich auf Grund gleicher Wanderungsgeschwindigkeiten von natürlichem Capsorubin und einem synthetisch erhaltenen, optisch inaktiven Capsorubin im Dünnschichtchromatogramm.

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 745.



Unsere früher ausgesprochene Vermutung, dass Hydroxycarotine, die an den C-Atomen 3 und 3' OH-Gruppen enthalten, an diesen C-Atomen die gleiche Konfiguration wie Capsanthin besitzen dürften, wird durch die neuen Versuchsergebnisse nicht berührt.

*Protonenresonanzspektren*²⁾. Die Konfiguration der Hydroxylgruppe in der aus Capsanthin und Capsorubin erhaltenen 1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure (II) und der durch Spaltung des Lactons gewonnenen isomeren Hydroxysäure wird auch durch die 100-MHz-Protonenresonanzspektren bewiesen.

Das Spektrum der Säure vom Smp. 217° (Fig. 1) erlaubt eine vollständige Zuordnung aller Wasserstoffatome der Molekel mit Hilfe einer Analyse 1. Ordnung. Das bei kleinster Magnetfeldstärke auftretende breite Signal (6,73 ppm, 2 H) ist den Protonen der Carboxyl- und Hydroxyl-Gruppe zuzuschreiben, welche einem Austausch unterliegen. Die drei Methylgruppen liefern je ein Singulett (3 H) bei 0,94, 1,16 und 1,34 ppm, deren Zuordnung weiter unten erfolgt. Die fünf Ringprotonen geben Anlass zu vier deutlich getrennten Multipletten. Das zur Hydroxylgruppe α -ständige Proton H-4 liefert ein symmetrisches Multiplett bei 4,50 ppm, welches durch partielle Überlappung eines Triplets von Quartetten entsteht. Die für die Triplettaufspaltung verantwortliche grosse Koppelungskonstante $J = 8$ Hz findet sich in den Quartetten bei 2,84 (1 H) und 2,11 ppm (1 H) wieder, die auf Grund dieser grossen Koppelungskonstanten den beiden zu dem Proton H-4 *cis*-ständigen Protonen H-3a und H-5a zugeordnet werden müssen. Die in diesen beiden Quartetten auftretende zweite Koppelungskonstante $J = 14$ –15 Hz ist typisch für die geminale Koppelung mit den Protonen H-3b und H-5b, welche ihrerseits die beiden etwas überlagerten Quartette bei 1,6 und 1,7 ppm liefern. Die *trans*-Stellung dieser beiden Protonen zu dem Proton H-4 folgt ferner aus den relativ kleinen Koppelungskonstanten $J_{3b,4}$ und $J_{5b,4}$ von 4,0 und 3,5 Hz. Diese Werte entsprechen dem zu erwartenden Winkel von 120°, der durch die Projektion der C4-H-Bindung auf die C3-H- resp. C5-H-Bindungen resultiert [5].

²⁾ Die Spektren wurden mit einem VARIAN-HR-100-(MHz)-Kernresonanzspektrographen in CDCl_3 , mit Tetramethylsilan als internem Standard, aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte nach der Seitenbanden-Methode unter Verwendung eines HEWLETT-PACKARD Frequenzzählers, Modell 5243 L. Die Resonanzpositionen sind in δ -Werten (ppm) und die Koppelungskonstanten in Hertz ($\pm 0,5$ Hz) angegeben.

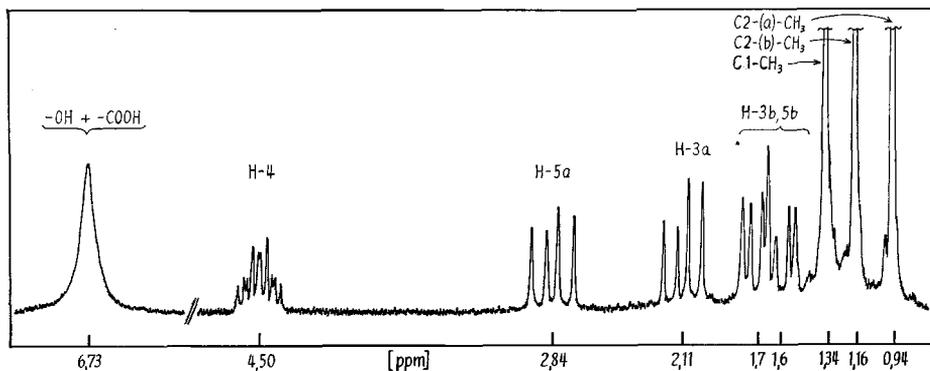


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum der Säure vom Smp. 217°

Die Lage und der beträchtliche Unterschied ($\Delta\delta = 0,7$ ppm) in der Resonanzposition der zu dem Proton H-4 *cis*-ständigen Protonen H-3a und H-5a kann nur auf den Einfluss der magnetisch anisotropen Carboxylgruppe zurückgeführt werden. Diese ist folglich in *cis*-Stellung zu diesen Protonen angeordnet und bewirkt für das benachbarte Proton H-5a die grosse Verschiebung nach tieferen Feldstärken. Hiermit im Einklang steht die sehr ähnliche Resonanzposition der Protonen H-3b und H-5b. Es ergibt sich somit eindeutig die *trans*-Stellung von Hydroxyl- und Carboxyl-Gruppe in der Hydroxysäure vom Smp. 217°.

Diese Analyse wird bestätigt durch das Spektrum der isomeren Hydroxysäure vom Smp. 200° (I) (Fig. 2), in welchem das Proton H-4 (4,39 ppm) eine Verschiebung um 0,11 ppm nach höheren Feldstärken erfährt, wie es für die nun vorliegende *trans*-Stellung zur Carboxylgruppe zu erwarten ist. Das zur COOH-Gruppe *cis*-ständige Proton H-5a wird durch die Anwesenheit der gleichfalls *cis*-ständigen Hydroxylgruppe nach höheren Feldstärken ($< 2,4$ ppm) verschoben. Die offenbar gegensinnigen Abschirmeffekte durch Carboxyl- und Hydroxyl-Gruppe bewirken, dass in der *cis*-Hydroxycarbonsäure keine grossen Unterschiede in den Resonanzpositionen der Ringprotonen beobachtet werden.

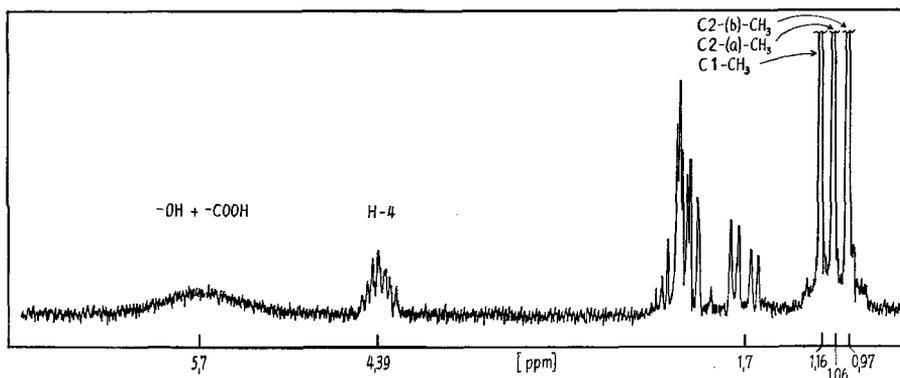


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum der Säure vom Smp. 200°

Eine widerspruchslöse Zuordnung der Methylgruppen-Signale (s. Fig. 1 und 2) in beiden Isomeren lässt sich unter der Voraussetzung durchführen, dass eine 1,3 *cis*-ständige Hydroxylgruppe eine Verschiebung der Methyl-Resonanz nach tieferen Feldstärken bewirkt [6]. In diesem Sinne ist die Verschiebung der C1-Methyl- und der C2-(b)-Methyl-Gruppe nach höheren Feldstärken und der C2-(a)-Methyl-Gruppe nach tieferen Feldstärken beim Übergang von der *trans*-Säure zur *cis*-Säure mit der abgeleiteten Stereochemie im Einklang.

Wir danken der Firma VARIAN AG, Zürich, und Herrn Dr. A. MELERA für die Bereitstellung des HR-100 Kernresonanzspektrographen sowie für wertvolle Diskussionen. Ferner danken wir dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit bestens.

Experimenteller Teil

Lactonisierung von 1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure vom Smp. 217° und Verseifung des Lactons. – 1. *Lactonisierung*: 67 mg 1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentan-1-carbonsäure vom Smp. 217° wurden wie in Helv. 44, 1261 (1961) beschrieben, lactonisiert. Ausbeute I: 25 mg resublimiertes Lacton. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich der IR-Spektren. – Eine zweite Fraktion des Lactons wurde durch Aufarbeitung des bei der Wasserabspaltung erhaltenen, nicht absublimierten Rückstandes gewonnen: Man versetzte den Rückstand mit Chloroform, filtrierte von unlöslichen Zersetzungsprodukten ab und chromatographierte die Lösung an einer Säule aus Alox neutral Akt. I (6 × 100 mm). Mit ca. 15 ml Chloroform konnte das Lacton eluiert werden, während die Hydroxycarbonsäure sowie gelöste Zersetzungsprodukte auf der Säule blieben. Das rohe Lacton wurde unter üblichen Bedingungen durch Sublimation gereinigt. Ausbeute II: 14,0 mg resublimiertes Lacton.

2. *Verseifung des Lactons*: 12,9 mg Lacton aus 1. (0,084 mMol) wurden mit 2,0 ml 0,1N NaOH (ca. 2 $\frac{1}{2}$ facher Überschuss) versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur unter öfterem Umschütteln gehalten. Hierauf neutralisierte man die Lösung mit 2,0 ml 0,1N HCl, extrahierte die nunmehr schwach saure Lösung (pH \sim 4,5) 10mal mit je 3–4 ml Äther und trocknete den Extrakt über Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. fiel ein teilweise kristallisierter Rückstand an, der in 0,5 ml Benzol und 3 ml Petroläther aufgenommen wurde. Das Kristallinat wurde abgesaugt und mit 2 ml Petroläther gewaschen. Ausbeute: 11,8 mg Trimethyl-hydroxy-cyclopentancarbonsäure (82% d. Th.). Smp. 200° (Wasserabspaltung und Sublimation ab 130°). Analyse: etwa 6 mg der Säure wurden zweimal aus Benzol rekristallisiert.



3. *Re-Lactonisierung der durch Verseifung erhaltenen Hydroxycarbonsäure*: 2 mg der Säure aus 2. wurden ähnlich wie in Helv. 44, 1261 (1961) beschrieben in einem einseitig zugeschmolzenen Glasrohr (3 × 120 mm) bei ca. 200° Badtemperatur sublimiert. Nach dem Abkühlen wurde das Rohr zur Entfernung des entstandenen Wassers kurz evakuiert (12 Torr). Man wiederholte den Vorgang einmal bei 250°, spülte dann die sublimierte Substanz mit Chloroform auf eine Säule aus Alox neutral Akt. I (6 × 30 mm) und eluierte das Lacton mit insgesamt 5 ml Chloroform. Als Abdampfrückstand des Eluats fielen, 1,2 mg krist. Lacton an, das mit dem Lacton identisch war, welches aus der Hydroxysäure vom Smp. 217° hergestellt worden war.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird bewiesen, dass die aus Capsanthin und Capsorubin durch oxydativen Abbau entstehende 1,2,2-Trimethyl-4-hydroxy-cyclopentancarbonsäure die *trans*-Form ist (II) und dass daher in den beiden genannten Carotinoidfarbstoffen die Hydroxylgruppe im Fünfering in *trans*-Stellung zum Carbonyl steht.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. ENTSCHEL & P. KARRER, *Helv.* **43**, 89 (1960).
 [2] H. FAIGLE & P. KARRER, *Helv.* **44**, 1257 (1961).
 [3] H. FAIGLE & P. KARRER, *Helv.* **44**, 1904 (1961).
 [4] R. D. G. COOPER, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDEN, *Proc. chem. Soc.* **1962**, 215.
 [5] H. CONROY, in «*Advances in Organic Chemistry, Methods & Results*» Vol. II, S. 310 ff.
 [6] Vgl. hierzu: R. F. ZÜRCHER, *Helv.* **46**, 2054 (1963).

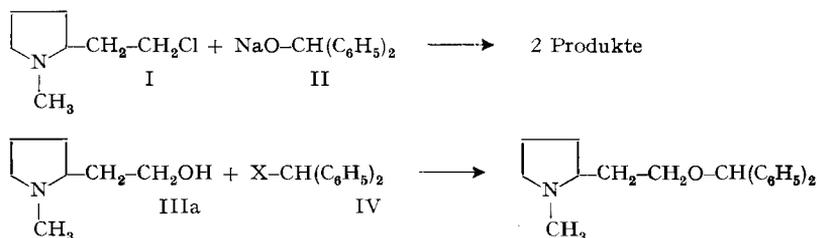
82. Ringerweiterungen bei Reaktionen von 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan und 2-[N-Methyl-piperidyl-(2)]-1-chlor-äthan mit nucleophilen Reagenzien¹⁾

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 13. Mitteilung [1]²⁾

von A. Ebnöther und E. Jucker

(14. II. 64)

Bei der Synthese von Benzhydryläthern aus 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chlor-äthan (I) [2] und Natriumsalzen von Benzhydrolen (II) nach der Vorschrift des britischen Patents 833807 [3] stellten wir dünnschichtchromatographisch fest, dass die Reaktionsprodukte immer aus zwei Komponenten bestehen. Einheitliche Reaktionsprodukte erhielten wir jedoch, als 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-äthanol (IIIa) mit Benzhydrylhalogeniden (IV) umgesetzt wurde.



Es ist bekannt, dass β -Aminoalkylhalogenide mit nucleophilen Reaktionspartnern Umlagerungsprodukte liefern können. So entstehen z. B. aus 1-Dialkylamino-2-chlor-propanen (V) neben den normalen Reaktionsprodukten VII auch solche, die formell durch Verschiebung der Methylgruppe entstanden sind (VIII) [4]; oder aus N-Alkyl-2-chlormethyl-pyrrolidinen IX bilden sich sowohl Pyrrolidinderivate XI als auch in 3-Stellung substituierte Piperidine XII [5]. Als Zwischenprodukte werden dabei Aziridiniumsalze (VI bzw. X) angenommen, an denen dann das nucleophile Reagenz an zwei verschiedenen Stellen angreifen kann. LEONARD [6] hat kürzlich an gut kristallisierten bi- und tricyclischen Aziridiniumsalzen gezeigt, dass der Dreiring in solchen Verbindungen sehr leicht, z. B. schon mit Methanol, gespalten wird.

¹⁾ Teilweise am Chemikertreffen Schweiz-Österreich, Innsbruck, vom 3. 10. 1963 vorgetragen.

²⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 756.