

29. Methyläther von Carotinoiden. Konfiguration des Azafrins

von H. Müller und P. Karrer

(9. XII. 64)

Methyläther von Carotinoiden sind bisher nur selten in der Natur beobachtet worden. Die erste Verbindung dieser Art, Rhodoviolascin (Spirillotoxin), ein Dimethyläther, wurde aus Purpurbakterien isoliert [1]. Auch Rhodovibrin aus Purpurbakterien [1] [2] wurde als ein Methyläther, und zwar ein Monomethyläther [3] [4], erkannt.

Versuche, die Hydroxylgruppen hydroxylhaltiger Carotinoide zu methylieren, liegen schon weit zurück. Xanthophyll liess sich durch Einwirkung von Jodmethyl auf Xanthophyll-kalium, das selbst durch Umsatz von Xanthophyll mit Kalium-*t*-amylat in trockenem Toluol bereitet worden war, zu einem Monomethyläther methylieren [5]. Analog wurden aus Zeaxanthin mit Kalium-*t*-amylat und Methyljodid ein Zeaxanthin-mono- sowie ein Zeaxanthin-di-methyläther hergestellt [6]. In beiden Fällen verlaufen die Verätherungen aber langsam und mit bescheidenen Ausbeuten.

In neuester Zeit hat JENSEN gezeigt [4], dass die Methylierung hydroxylhaltiger Carotinoide leichter gelingt, wenn man eine von R. KUHN u. Mitarbeitern [7] für die Methylierung von Polysacchariden empfohlene Methode anwendet, die darin besteht, dass man die zu methylierende Hydroxyverbindung in Dimethylformamid oder in einer Mischung von Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid [8] mit BaO und Jodmethyl umsetzt.

Da uns solche Carotinoid-methyläther aus bestimmten Gründen interessierten und wir reinste Präparate zur Kontrolle der Schmelzpunkte dieser Verbindungen in Händen haben wollten, haben wir Xanthophyll, Zeaxanthin, Capsanthin und Azafrin-methylester mittels der neuen Methode in Dimethylsulfoxid-Dimethylformamid mit JCH_3 behandelt und dabei die folgenden Reaktionsprodukte isoliert:

a) aus *Xanthophyll*: Xanthophyll-dimethyläther, Smp. 155°, einen Xanthophyll-monomethyläther, Smp. 150°;

b) aus *Zeaxanthin*: Zeaxanthin-dimethyläther, Smp. 176°, Zeaxanthin-monomethyläther, Smp. 154–155°;

c) aus *Capsanthin*: Capsanthin-dimethyläther, Smp. 173°, Capsanthin-monomethyläther A, Smp. 159–160°, Capsanthin-monomethyläther B, Smp. 164°;

d) aus *Azafrin-methylester*: Azafrin-methylester-monomethyläther, Smp. 180°.

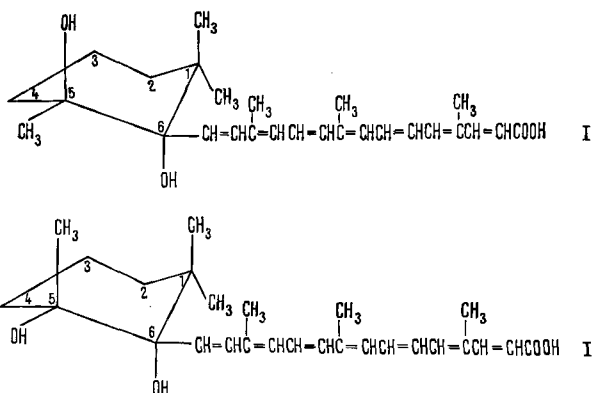
ad a): Der nach früherem Verfahren [5] hergestellte Xanthophyll-monomethyläther schmolz ebenfalls bei 150°. Es ist nicht bekannt, welche von den beiden OH-Gruppen des Xanthophylls methyliert wurde.

ad b): Die nach früherer Methode dargestellten Zeaxanthin-mono- und Zeaxanthin-di-methyläther [6] schmolzen bei 153° bzw. 176°.

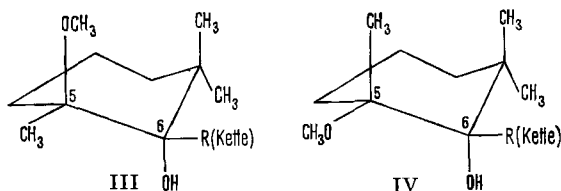
ad c): Bei den beiden Capsanthin-monomethyläthern A und B handelt es sich zweifellos um die beiden möglichen Strukturisomeren. Welche OH-Gruppe des Capsanthins im Monomethyläther A und welche im Monomethyläther B unmethyliert ist, kann noch nicht entschieden werden.

ad d): Die Beschäftigung mit dem Azafrin-methylester und dem Azafrin-methylester-monomethyläther veranlasste uns, die Stereochemie dieses Farbstoffs genauer abzuklären.

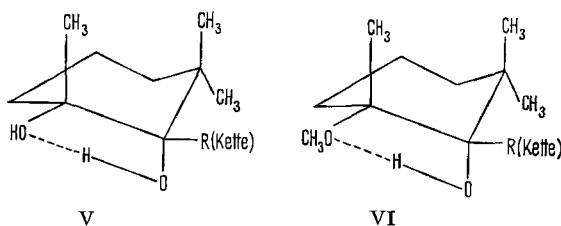
Der Kohlenstoff-sechsring des Azafrins enthält 2 asymmetrische C-Atome (5, 6). Die an diesen C-Atomen befindlichen zwei OH-Gruppen können *trans*- oder *cis*-ständig stehen. Da man annehmen darf, dass der grosse Seitenketten-Rest (R) im Azafrin äquatoriale Konformation besitzt, ergibt sich für Azafrin eine der beiden Stereoformeln I oder II. Es wurde oben gezeigt, dass sich von den beiden tertiären OH-



Gruppen des Azafrin-methylester-monomethyläthers nur *eine* veräthern lässt. Das der Methylierung zugängliche Hydroxyl dürfte dasjenige sein, das am C-Atom 5 steht, denn es ist sterisch weniger behindert als die OH-Gruppe am C-Atom 6. Für den Azafrin-methylester-monomethyläther kommen daher die Strukturen III und IV in Betracht:



Zwischen den Formeln I und II für Azafrin und III und IV für Azafrin-methylester-monomethyläther kann das IR.-Spektrum entscheiden. Bei *cis*-Anordnung der beiden OH-Gruppen im Azafrin müssten diese durch eine Wasserstoffbrücke verbun-



den sein (Formel V), und im Azafrin-methylester-monomethyläther (VI) ist eine Wasserstoffbrücke zwischen $-OH$ und $-OCH_3$ wahrscheinlich. IR.-Spektren, die von Azafrin-methylester und von dessen Monomethyläther bei verschiedenen Verdünnungen in CCl_4 aufgenommen wurden (Fig. 1–3), zeigten aber eine normale Hydroxyl-Frequenz

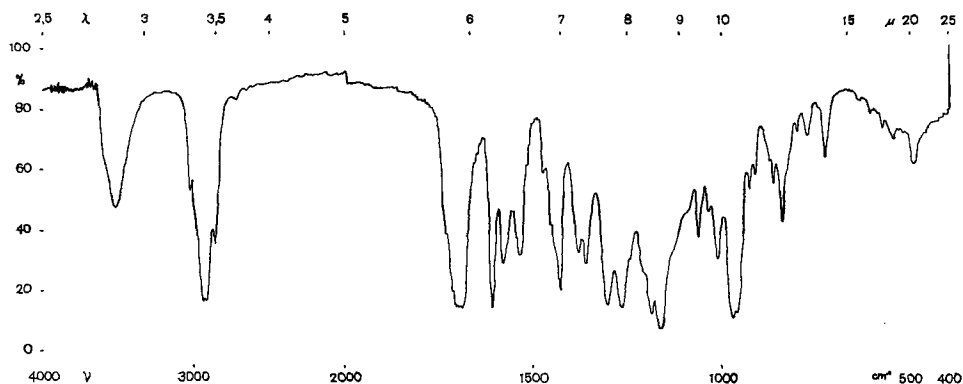


Fig. 1. IR.-Spektrum (in CCl_4) von Azafrin-methylester

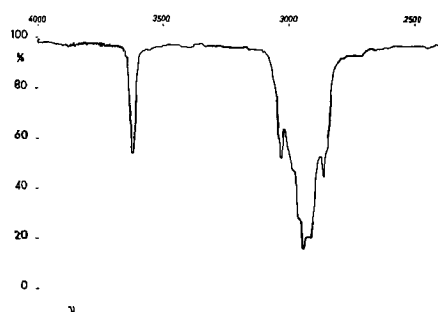


Fig. 2. IR.-Teilspektrum (in CCl_4) von Azafrin-methylester

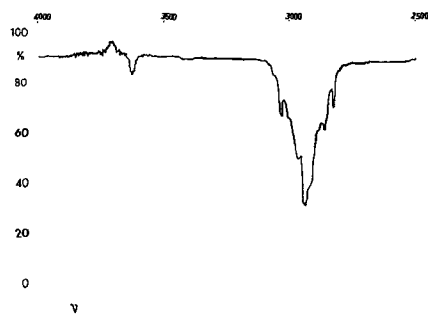


Fig. 3. IR.-Teilspektrum (in CCl_4) von Azafrin-methylester-monomethyläther

($2,86 \mu$). Eine H-Brücke ist nicht nachweisbar. Dadurch scheidet Formel II für Azafrin aus. Dem Farbstoff ist vielmehr Formel I (mit *trans*-ständigen, d. h. axial angeordneten OH-Gruppen) zu erteilen.

KUHN & DEUTSCH hatten schon vor 30 Jahren [9] die Ansicht geäußert, man könne annehmen, dass die beiden Hydroxyle im Azafrin *trans*-ständig seien, da die optische Drehung des Farbstoffs durch Borsäurezusatz nicht verändert wird. Dieses Argument ist aber kaum beweiskräftig, da die Reaktionslosigkeit gegenüber Borsäure auch in der sterischen Hinderung der Hydroxyle begründet sein könnte. Das Ergebnis unserer Methylierungsversuche beweist die starke Behinderung der einen OH-Gruppe.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Gewährung von Mitteln für die vorliegende Untersuchung. Besonders dankbar sind wir Herrn Prof. Hs. GÜNTARD (Zürich, ETH) für die Aufnahme der IR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Methylierung von Xanthophyll. 300 mg Xanthophyll wurden in einem Gemisch von 3 ml Dimethylsulfoxid und 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 4 ml Methyljodid und 4 g Bariumoxid versetzt und über Nacht unter Rühren mit einem Magnetrührer bei 35° gehalten. Nach dieser Zeit gab man nochmals 4 ml Methyljodid und 4 g Bariumoxid hinzu und hielt die Mischung unter Rühren weitere 24 Std. bei 35°. Den Kolbeninhalt extrahierte man viermal mit je 50 ml Chloroform. Die Chloroformauszüge hat man viermal mit Wasser gewaschen und hernach über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde an einer Silicagelsäule (20×120 mm) mit dem Lösungsmittelgemisch Methylenchlorid-Essigester (8:1) chromatographiert. Das Chromatogramm liess 3 Zonen erkennen:

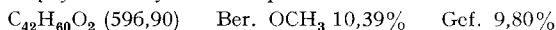
Zone I, am schnellsten gewandert, Farbstoff rein epiphasisch; nach der Kristallisation aus Petroläther 19 mg.

Zone II verteilt sich zwischen Petroläther und 95-proz. Methanol; nach Kristallisation aus Methanol 15 mg.

Zone III verteilt sich zwischen Petroläther und 95-proz. Methanol; nach Kristallisation aus Methanol 40 mg.

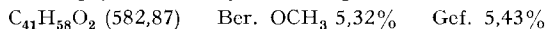
Nach Rekrystallisation der 3 Fraktionen hatten diese folgende Eigenschaften:

Farbstoff I: *Xanthophyll-dimethyläther*, Smp. 155°.



Farbstoff II: Nicht einheitlich (OCH₃ Gef. 2,16%).

Farbstoff III: *Xanthophyll-monomethyläther*, Smp. 150°.



Methylierung von Zeaxanthin. 0,5 g Zeaxanthin wurde im Gemisch von 3 ml Dimethylsulfoxid und 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 5 ml Methyljodid und 6 g Bariumoxid versetzt und über Nacht unter Rühren auf 35° gehalten. Dann fügte man nochmals 5 ml JCH₃ und 6 g BaO hinzu und rührte während 24 Std. bei 35° weiter. Der Kolbeninhalt wurde nun viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wusch man viermal mit Wasser und trocknete sie mittels Natriumsulfat. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbliebene Rückstand wurde an einer Silicagelsäule (20×110 mm) mit Methylenchlorid-Essigester-Gemisch (8:1) chromatographiert. Das Chromatogramm wies 3 rote Zonen auf: die unterste (I), die mittlere (II) und die oberste (III).

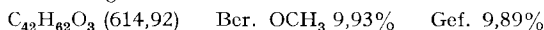
Zone I wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert. Sie erwies sich als *Zeaxanthin-dimethyläther*, Smp. 176°.

Zone II, zweimal aus Methanol umkristallisiert, schmolz bei 154–155° und war der *Zeaxanthin-monomethyläther*.

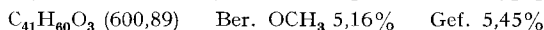
Zone III erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial (Zeaxanthin).

Methylierung von Capsanthin. Zu 250 mg Capsanthin, in 5 ml Dimethylsulfoxid gelöst, gab man 4 ml Methyljodid und 4 g Bariumoxid. Man rührte bei 35° während 24 Std. Dann erfolgte Zugabe von weiteren 4 ml Methyljodid und 4 g Bariumoxid. Nach weiteren 24 Std. Rühren wurde das Reaktionsgemisch in gleicher Weise aufgearbeitet wie bei der Xanthophyll-Methylierung beschrieben. Die chromatographische Trennung der verschiedenen Farbstoffe erfolgte an einer Silicagelsäule (20×100 mm) und Methylenchlorid-Essigester (8:2) als Laufmittel. Es bildeten sich 3 Zonen. Die 3 Farbstoffe wurden getrennt eluiert und aus Methanol umkristallisiert. Da sie sich als noch uneinheitlich erwiesen, haben wir jeden Farbstoff durch ein zweites Chromatogramm an Silicagelsäulen nochmals chromatographiert. Nach erneuter Kristallisation aus Methanol und Trocknen im Hochvakuum bei 70° hatten die drei Farbstoffe nunmehr folgende Eigenschaften:

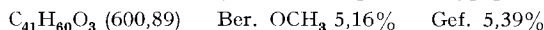
Farbstoff I, am schnellsten gewandert, erwies sich als *Capsanthin-dimethyläther*, Smp. 173°. Epiphasisch. Ausbeute 35 mg.



Farbstoff II, *Capsanthin-monomethyläther A*, Smp. 159–160°. Hypophasisch. Ausbeute 4 mg.



Farbstoff III, *Capsanthin-monomethyläther B*, Smp. 164°. Hypophasisch. Ausbeute 22 mg.



Mischschmelzpunkt von Capsanthin-monomethyläther A und B: 150°.

Darstellung eines Azafrin-methylester-monomethyläthers. 2 g Azafrin-methylester hat man in 6 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 12 ml Methyljodid und 15 g Bariumoxid zugesetzt und die Mischung über Nacht unter Rühren (Magnetrührer) auf 35° erwärmt. Hierauf wurden nochmals 12 ml Methyljodid und 15 g Bariumoxid hinzugefügt und weitere 24 Std. bei 35° gerührt. Nun extrahierte man den Kolbeninhalt viermal mit je 80 ml Chloroform, wusch die Chloroformauszüge einmal mit sehr verdünnter Schwefelsäure und hernach dreimal mit Wasser und trocknete sie mit Natriumsulfat. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde zwischen Petroläther und 90-proz. Methanol verteilt. In der Epiphase fand sich der entstandene Azafrin-methylester-monomethyläther. Daher wurde der Farbstoff der Epiphase an einer Silicagelsäule (20×120 mm) mit einer Mischung von Chloroform-Benzol (6:1) als Elutionsmittel chromatographiert. Von den zwei Zonen des Chromatogramms erwies sich die langsamer wandernde als unverändertes Ausgangsmaterial (Azafrin-methylester). Die schneller wandernde Hauptzone wurde aus Methanol umkristallisiert und bei 70° im Hochvakuum getrocknet. Wir erhielten 200 mg eines Azafrin-methylester-monomethyläthers vom Smp. 180°.

$C_{19}H_{12}O_4$ (454,63) Ber. C 76,63 H 9,31 OCH_3 13,64% Gef. C 76,89 H 9,54 OCH_3 13,22%

ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung von Methyläthern des Xanthophylls, Zeaxanthins, Capsanthins und Azafrins wird beschrieben, und es wird zur Frage der Konfiguration des Azafrins Stellung genommen.

Zürich, Organisch-chemisches Institut der Universität

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. KARRER & U. SOLMSEN, *Helv.* **19**, 3, 1019 (1936); **18**, 25, 1306 (1935).
- [2] P. KARRER, U. SOLMSEN & H. KOENIG, *Helv.* **21**, 454 (1938).
- [3] T. W. GOODWIN, *Arch. Mikrobiol.* **24**, 313 (1956); S. L. JENSEN, *Acta chem. scand.* **13**, 2143 (1959).
- [4] SYNNOVE LIAEEN JENSEN, *The Constitution of some Bacterial Carotenoids and their Bearing on Biosynthetic Problems*, Trondheim 1962.
- [5] P. KARRER & B. JIRGENSONS, *Helv.* **13**, 1103 (1930).
- [6] P. KARRER & T. TAKAHASHI, *Helv.* **16**, 1163 (1933).
- [7] R. KUHN, H. H. BAER & A. SEELIGER, *Liebigs Ann. Chem.* **617**, 236 (1958); R. KUHN *et al.*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **64**, 338 (1931).
- [8] R. KUHN, *Angew. Chem.* **21**, 1015 (1963).
- [9] R. KUHN & A. DEUTSCH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **66**, 883 (1933).

30. Schwefel in aromatischen Verbindungen als Ligandatom in Chelatkomplexen II¹⁾

von K. Kahmann, H. Sigel und H. Erlenmeyer

(11. XII. 64)

Einleitung. – Die Frage, ob in aromatischen Systemen gebundener Schwefel sich als Ligandatom betätigen kann, haben wir in einer früheren Mitteilung [1] am Beispiel des 2-(2-Thienyl)-pyridins (I) untersucht. Wir kamen hierbei zu dem Ergebnis, dass diese Verbindung unter den von uns gewählten Bedingungen mit Cu^{2+} einen 1:1-Chelatkomplex mit den «aromatischen» N- und S-Atomen als Haftstellen bildet²⁾.

¹⁾ Erste Mitteilung siehe [1].

²⁾ Auch Thiophen bildet mit Cu^{2+} einen Komplex, wie in [1] gezeigt wurde.