

128. Richard Kuhn und Alfred Winterstein: Die Dihydroverbindung der isomeren Bixine und die Elektronen-Konfiguration der Polyene (Über konjugierte Doppelbindungen, XXIII. Mitteil.).

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung Heidelberg,

Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 9. März 1932.)

Bei der Verarbeitung von Orlean ist einmal an Stelle des Bixins, anscheinend zufällig, ein höher schmelzender, isomerer Farbstoff erhalten worden, den J. Herzig und F. Faltis¹⁾ unter dem Namen β -Bixin beschrieben haben. P. Karrer²⁾ fand, daß sich ein mit dem β -Bixin offenbar identisches Produkt aus dem gewöhnlichen Farbstoff durch Anlagerung und darauf folgende Abspaltung von Jod künstlich bereiten läßt. Er stellte auch den β -Bixin-methylester und das β -Nor-bixin dar³⁾.

Die beiden Bixine sind spektroskopisch ähnlich. In Schwefelkohlenstoff stimmen die Absorptionsbanden von Nor-bixin und β -Nor-bixin nahezu überein, während sich die Methylester deutlich unterscheiden. In Chloroform ist kein nennenswerter Unterschied der Dicarbonsäuren gegenüber ihren Mono- und Dimethylestern, wohl aber eine nahezu konstante Differenz zwischen den Verbindungen der α - und β -Reihe zu erkennen.

Schwerpunkte der Absorptionsbanden in $m\mu$ (Gittermeß-Spektroskop Löwe-Schumm).

	Schwefelkohlenstoff			Chloroform		
Nor-bixin	527	491	458	503	469.5	440
Bixin	523.5	489	457	503	469.5	439
Methyl-bixin	519.5	485.5	454	503	470	441
β -Nor-bixin	527.5	492	457.5	509	474.5	442
β -Bixin	526.5	491	457	509.5	475	443
β -Methyl-bixin ..	525.5	490	456.5	509.5	475.5	444

Es wurde die Möglichkeit erörtert, daß eine geometrische Äthylen-Isomerie vorliegt⁴⁾, doch stand ein Beweis dafür aus. Ein solcher erschien umso notwendiger, als die Bildung des Iso-carotins aus β -Carotin, die gleichfalls durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Jod vorgenommen wird, keine *cis-trans*-Umlagerung darstellt⁵⁾. Für die Isomerisierung des Bixins genügen allerdings, wie die Vorschriften des Versuchs-Teils zeigen, schon sehr geringe Mengen von Jod, während die Iso-carotin-Darstellung stöchiometrischer Jodmengen bedarf.

Die *cis-trans*-Isomerie der Bixine können wir heute beweisen auf Grund der Beobachtung, daß beide Farbstoffe in guter Ausbeute in ein und dieselbe Dihydroverbindung überführbar sind. Dihydro-bixin,

¹⁾ A. 481, 40 [1923].

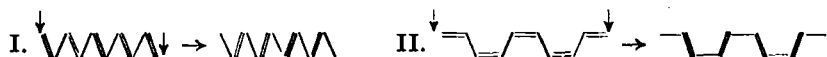
²⁾ P. Karrer, A. Helfenstein, R. Widmer u. Th. B. van Itallie, Helv. chim. Acta 12, 741 [1929].


³⁾ Wir folgen in der Nomenklatur den Entdeckern J. Herzig und F. Faltis, da der von P. Karrer benützte Ausdruck Iso-bixin schon von J. F. B. van Hasselt, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 30, 1 [1910], einer anderen Verbindung beigelegt worden ist, die bei der hälftigen Verseifung von Methyl-bixin entstehen soll. Diese ist, wie J. Herzig u. F. Faltis ausführlich begründet haben, von β -Bixin sicherlich verschieden. In unserer Arbeit B. 64, 333 [1931] ist die Bezeichnung Iso-bixin im Sinne von P. Karrer benutzt.

⁴⁾ P. Karrer, a. a. O. S. 744; R. Kuhn u. L. Ehmman, Helv. chim. Acta 12, 904 [1929], u. zw. 907. ⁵⁾ R. Kuhn u. E. Lederer, B. 65, 637 [1932].

das schon öfters beschrieben wurde, und Dihydro- β -bixin stimmen im Schmp. und Misch-Schmp., in der Krystallform und in der Lage der scharfen Absorptionsbanden genau überein, ebenso Dihydro-bixin-methylester und Dihydro- β -bixin-methylester. Die Identität ist kaum anders als unter Annahme von *cis-trans*-Isomerie verständlich. Sie gestattet aber keine Aussage darüber, ob im Bixin nur eine oder mehrere *cis*-Bindungen vorliegen. Nach der Analyse der Absorptionsspektren, die wir wiederum den HHrn. K. W. Hausser und A. Smakula verdanken, ist es überaus wahrscheinlich, daß das Dihydro-bixin durch Addition von 2 H-Atomen an die Enden des Systems konjugierter Doppelbindungen entsteht. Die Reduktion der Bixine würde danach entsprechend der Amalgam-Hydrierung der ω, ω' -Diphenyl-polyene verlaufen. Es ist nun sowohl geometrisch, wie auf Grund der Vorstellungen über die Elektronen-Natur der Valenz verständlich, wenn bei der ω, ω' -Hydrierung eines Polyens *cis-trans*-Unterschiede wie im vorliegenden Fall verschwinden.

Eine geometrische Betrachtung ergibt, daß reine *trans*-Ketten wie auch reine *cis*-Ketten bei ω, ω' -Addition in *trans, trans, trans...*-Ketten übergehen können:



Dasselbe gilt für Polyene, in denen *cis*- und *trans*-Bindungen in beliebiger Folge wechseln. Wenn *trans*-Bindungen in der Form  vorliegen, wäre im Dihydropolyen das Vorliegen von *cis*-Bindungen geometrisch denkbar. Eine solche Konfiguration ist jedoch bei konjugierten Doppelbindungen bisher, wenigstens im kristallisierten Zustand, noch nicht nachgewiesen worden. Die Röntgen-Analyse der *trans-trans...* Diphenyl-polyene⁶⁾ stimmt vielmehr mit der unter I angegebenen Form der Ketten überein. Über den tatsächlichen Reaktionsverlauf läßt sich aus geometrischen Betrachtungen hier ebensowenig wie in anderen Fällen⁷⁾ eine Aussage machen. Man erkennt nur, daß das Ergebnis unseres Versuches sogar beim Heranziehen von starren Modellen (ohne oder mit Zuhilfenahme einer nachträglichen freien Drehbarkeit der einfachen Kohlenstoffbindungen) verständlich ist. Entscheidend für die Konfiguration des entstehenden Dihydrokörpers werden energetische Verhältnisse sein, so daß auch eine Verschiedenheit von Dihydro-bixin und Dihydro- β -bixin *cis-trans*-Isomerie nicht ausgeschlossen hätte.

Nach den Vorstellungen über die Natur der Doppelbindung, die sich auf die Wellen-Mechanik stützen⁸⁾, ist die Identität der Dihydro-bixine ebenfalls verständlich. Denn man führt die Stabilität der *cis-trans*-Isomeren zurück auf 4 gemeinsame Elektronen. Diese Anordnung kann aber während der ω, ω' -Hydrierung, bei der alle Doppelbindungen in einfache und alle einfachen Bindungen in doppelte übergehen, nicht erhalten bleiben, so daß die Möglichkeit zur Bildung derselben Dihydroverbindung aus *cis-trans*-isomeren Polyenen besteht.

Die von uns zur Diskussion gestellte Formel des Bixins (III)⁹⁾ ist unsymmetrisch und stützt sich auf die Angabe von J. F. B. van Hasselt, daß die Carboxylgruppen ungleichwertig sind. Die vorliegende Untersuchung legt die Möglichkeit nahe, daß die Ungleichwertigkeit der Carboxyle nur

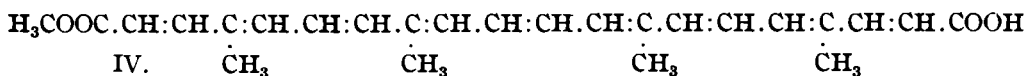
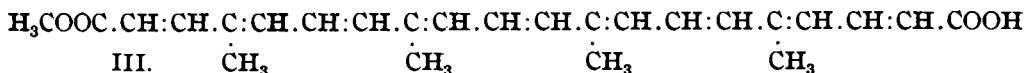
⁶⁾ J. Hengstenberg u. R. Kuhn, Ztschr. Kryst. 75, 301 [1930].

⁷⁾ R. Kuhn u. P. Ebel, B. 58, 919, 2088 [1925].

⁸⁾ E. Hückel, Ztschr. Physik 60, 423 [1930]; Ztschr. Elektrochem. 36, 461 [1930].

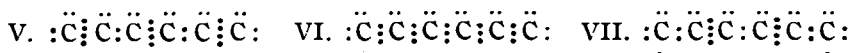
⁹⁾ Helv. chim. Acta 11, 427 [1928].

durch eine unsymmetrisch gelagerte *cis*-Bindung bedingt ist, und daß die 4 seitenständigen Methylgruppen symmetrisch Stellungen einnehmen (IV). Diese Möglichkeit liegt deshalb nahe, weil beim partiellen Abbau des Methyl-bixins bisher nur die der linken Hälfte von Formel III entsprechenden Spaltstücke β -Acetyl-acrylsäure-methylester und β -Methyl-muconhalbaldehydsäure-methylester isoliert werden konnten¹⁰⁾, nicht aber die der rechten Formelhälfte entsprechenden (Fumarsäure).



Nach IV würde das Bixin als als Mittelstück der Lycopin-Molekel, wie sie von P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli und A. Wettstein¹¹⁾ formuliert wird, erscheinen, und es wäre denkbar, daß das Bixin aus Lycopin oder einem damit nahe verwandten Polyen-Farbstoff durch oxydativen Abbau entsteht. Die Frage nach dem genauen Ort einzelner Methylgruppen haben wir beim Bixin, wie auch beim Crocetin¹²⁾, offen gelassen. Trifft die erörterte Formel IV zu, dann sollte der Austausch von freier und veresterter Carboxylgruppe, der in der *cis*-Reihe vom Bixin zum Iso-bixin führt¹³⁾, das β -Bixin in sich selbst verwandeln.

Unabhängig von der Ortsbestimmung der Substituenten sind die folgenden Betrachtungen über die Elektronen-Konfiguration der natürlichen Polyen-Farbstoffe. Nach D. Radulescu¹⁴⁾ soll in Ketten konjugierter Doppelbindungen die Anordnung der Elektronen nicht der klassischen Valenz-Chemie (V), sondern dem Bild VI entsprechen. Das Schema VI, von dem D. Radulescu für eine ganze Reihe von Polyenen ausführlich Gebrauch macht, besagt, daß je zwei C-Atome immer durch 3 gemeinsame Elektronen gebunden sind. Diese Annahme scheint uns mit der Existenz der *cis-trans*-isomeren Bixine unvereinbar. Da D. Radulescu



seine Schlußfolgerung aus Absorptionsspektren zieht, wäre es denkbar, daß er die angenommene Elektronen-Konfiguration nur auf die Molekeln nach erfolgter Elektronen-Anregung bezieht, was wir jedoch den angeführten Untersuchungen nicht entnehmen können. In diesem Falle wären *cis-trans*-isomere Polyene als solche existenzfähig, sie müßten aber bei Belichtung sehr rasch Umlagerung erfahren. Solange die Quanten-Ausbeute für die Isomerisierung des Bixins nicht gemessen ist, läßt sich nur darauf hinweisen, daß in dem von E. Warburg¹⁵⁾ gemessenen System

¹⁰⁾ I. J. Rinkes, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 1093 [1929].

¹¹⁾ Helv. chim. Acta 13, 1084 [1930].

¹²⁾ R. Kuhn u. F. L'Orsa, B. 64, 1732 [1931].

¹³⁾ I. F. B. van Hasselt, a. a. O.

¹⁴⁾ D. Radulescu u. Mitarbeiter, B. 64, 2223ff. [1931].

¹⁵⁾ Ber. Berl. Akad. Wiss. 1919, 960.

Maleinsäure \rightleftharpoons Fumarsäure nicht jedes absorbierte $h\nu$ -Umlagerung bewirkt, sondern daß von etwa 10 angeregten Molekeln sich nur eine umlagert.

Eine wertvolle Betrachtung über Valenz-Tautomerie von Polyenen haben G. Wittig und W. Wiemer¹⁶⁾ angestellt, die den Übergang der normalen Anordnung V in die Anordnung des Biradikals VII erörtern, dessen Bildung über die Stufe VI verlaufen könnte. G. Wittig und W. Wiemer sagen, daß „die *cis-trans*-Isomerie mit steigender Zahl der konjugierten Doppelbindungen in den Hintergrund tritt und schließlich ganz verschwindet, obwohl die Zahl der Raum-Isomeren rasch zunehmen müßte“, wobei sie sich auf unsere erfolglosen Bemühungen berufen, geometrisch-isomere Diphenyl-polyene mit 3 und mehr Doppelbindungen zu gewinnen¹⁷⁾. Wir sind geneigt, die sterische Einheitlichkeit der höheren Diphenyl-polyene¹⁸⁾ wenigstens teilweise den zur Synthese angewandten Methoden zuzuschreiben, ohne die Existenzfähigkeit entsprechender *cis*-Formen grundsätzlich zu bezweifeln. Die Beständigkeit der synthetischen *cis-trans*-isomeren methylierten Polyen-carbonsäuren¹⁹⁾ und der *cis-trans*-isomeren Bixine schließt jedenfalls die Annahme eines beweglichen Gleichgewichts $V \rightleftharpoons VII$ der Molekeln im krystallisierten und gelösten Zustand unter gewöhnlichen Bedingungen aus. Die Elektronen-Konfiguration VII ist wie die Konfiguration VI wahrscheinlich für angeregte Molekeln zutreffend, sei es daß die Anregung optisch erfolgt, durch chemische Umsetzung oder auf andere Weise. Für die Valenz-Tautomerie der Polyene im reagierenden Zustand gibt es keine bessere Begründung als die ω, ω' -Addition, für das Fehlen der Tautomerie im Normalzustand keine bessere als die Isomerie der Bixine.

Nach den vorliegenden Erfahrungen ist es möglich, daß seitenständige Methylgruppen nicht nur die Bildung, sondern auch die Beständigkeit raum-isomerer Polyene begünstigen. Solche Methylgruppen sind aber für die Carotine und die damit verwandten Naturfarbstoffe charakteristisch. Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß kein Anlaß besteht, die klassische Auffassung der Doppelbindungen zu verlassen, wenn man den natürlichen Polyen-Farbstoffen Strukturformeln zuerteilt. Hierin besteht ein wichtiger Unterschied gegenüber dem Benzol und den Indocyaninen, von denen die XIV. Mitteilung dieser Untersuchungsreihe handelt²⁰⁾. Dort läßt sich die bei Annahme echter Doppelbindungen zu erwartende Zahl der Isomeren nicht verwirklichen. Wenn es auch kaum je gelingen wird, alle 72 raum-isomeren Formen des 1,14-Diphenyl-tetradecaheptaens darzustellen, so wird man doch diesem Kohlenwasserstoff nicht eine grundsätzlich andere Konstitutionsformel zuerteilen als dem im Absorptionsspektrum verblüffend ähnlichen Bixin, bei dem wir der Natur den Einblick in die Elektronen-Konfiguration verdanken.

¹⁶⁾ A. 488, 144 [1930/31].

¹⁷⁾ R. Kuhn u. A. Winterstein, *Helv. chim. Acta* 11, 87 [1928].

¹⁸⁾ J. Hengstenberg u. R. Kuhn, a. a. O.

¹⁹⁾ R. Kuhn u. M. Hoffer, *B.* 65, 651 [1932].

²⁰⁾ R. Kuhn, A. Winterstein u. G. Balser, *B.* 63, 3176 [1930].

Beschreibung der Versuche.

β -Bixin aus Bixin: 5 g feinst pulverisiertes Bixin werden in 75 ccm Äthylacetat aufgeschlämmt und mit 100 mg Jod versetzt. Nach 1-stdg. Kochen nutschts man ab und wäscht mit wenig Essigester nach. Ausbeute 4 g = 80% d. Th. Schmp. 215–220° (korr., Berl). Zur Reinigung wird aus Eisessig oder wenig Pyridin umkrystallisiert. Das Pyridinsalz des β -Bixins ist im Gegensatz zu dem des Bixins ziemlich schwer löslich, es krystallisiert in dunkelbraunen, stark glänzenden Blättchen.

Die Umlagerung des Bixins in β -Bixin läßt sich auch durch 5-tägiges Schütteln des oben angegebenen Ansatzes bewerkstelligen. Die Ausbeuten sind dabei etwas besser.

β -Methyl-bixin aus Methyl-bixin. 5 g Methyl-bixin werden in 200 ccm Äthylacetat in der Wärme gelöst und die etwa 50° warme Lösung mit 300 mg Jod versetzt. Nach 5 Min. beginnt das β -Methyl-bixin, in violetten Nadelchen auszufallen. Nach 2-stdg. Stehen bei 0° wird abgenutscht und mit wenig Essigester nachgewaschen. Die erste Fraktion (4 g) stellt praktisch reines β -Methyl-bixin von Schmp. 204–205° dar. Aus der Mutterlauge gewinnt man nach dem Einengen auf 50 ccm eine etwas unreinere Fraktion. Gesamtausbeute 4.4 g = 88% d. Th. Zur Reinigung wird aus Chloroform oder im Soxhlet-Apparat aus Essigester umkrystallisiert. Schmp. des β -Methyl-bixins 205–206° (korr., Berl).

Dihydro-bixin aus Bixin und β -Bixin: 4 g Bixin werden in 30 ccm Pyridin von 50° gelöst und mit 10 g Zinkstaub und 2 ccm Eisessig unter gutem Schütteln reduziert. Nach wenigen Sekunden ist, wie der Farbumschlag zeigt, die Reaktion beendet. Man nutschts rasch ab und versetzt die hellbraune Pyridin-Lösung mit Methanol, bis keine Fällung mehr entsteht. Das hellgelbe Zinksalz des Dihydro- β -bixins wird abgenutscht, mit Methanol gewaschen und in 10 ccm Benzol-Eisessig (1:1) kurze Zeit erwärmt. Dabei krystallisiert das Dihydro-bixin in gelben, glänzenden Blättchen (etwa 2 g), die bei 207–209° schmelzen. Die Pyridin-Mutterlaugen werden mit 10-proz. Essigsäure angesäuert, zentrifugiert und das getrocknete Zentrifugat aus der Benzol-Eisessig-Mutterlauge der ersten Fraktion umkrystallisiert. Die Ausbeuten an Dihydro- β -bixin betragen etwa 70%. Zur Darstellung des Dihydro-bixins aus β -Bixin verfährt man in gleicher Weise, nur wird zum Lösen etwas mehr Pyridin verwendet. Schmp. und Misch-Schmp. mit Dihydro-bixin aus Bixin 207–209° (korr., Berl). Schwerpunkte der Absorptionsbanden (Gittermeß-Spektroskop Löwe-Schumann) in Schwefelkohlenstoff: 452 und 426 m μ .

Dihydro-methylbixin aus Methyl-bixin und β -Methyl-bixin: 2 g Methyl-bixin werden unter Erwärmen in 25 ccm Pyridin gelöst. Zur etwa 50° warmen Lösung gibt man 5 g Zinkstaub und 1 ccm Eisessig und schüttelt gut durch. Nach 5–10 Sek. ist die Reduktion beendet, die dunkelbraune Farbe der Lösung ist dabei in hellorange übergegangen. Die noch warme Lösung wird abgenutscht und mit wenig heißem Pyridin nachgewaschen. Das Dihydro- β -bixin fällt beim Erkalten in orangegelben, glänzenden, rhombischen Blättchen aus. Nach einigem Stehen bei 0° nutschts man ab und wäscht mit Petroläther nach. Die erste Fraktion (0.9 g) besitzt ohne weiteres Umkrystallisieren den konstanten Schmp. 180–182° (korr., Berl). Die Mutterlaugen werden mit Wasser versetzt, zentrifugiert und das Zentri-

fugat auf der Nutsche mit 10-proz. Essigsäure und wenig Methanol gewaschen. Durch Umkrystallisieren aus Essigester erhält man daraus eine weitere reine Fraktion von Dihydro-methylbixin. Gesamtausbeute 65–70%.

Zur Gewinnung des Dihydro-methylbixins aus β -Methyl-bixin wird in genau gleicher Weise verfahren, nur wird zum Lösen des β -Methyl-bixins etwas mehr Pyridin angewandt. Schmp. und Misch-Schmp. mit Dihydro-methylbixin aus Methyl-bixin 180–182° (korr., Berl). Schwerpunkte der Absorptionsbanden (Gittermeß-Spektroskop Löwe-Schumm) in Schwefelkohlenstoff: 452 und 426 m μ .

129. Richard Kuhn und Max Hoffer:

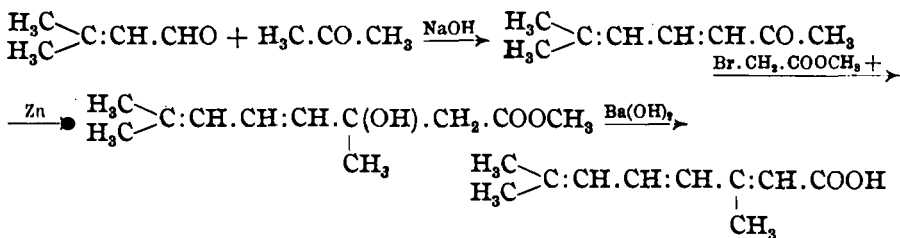
Synthese von *cis-trans*-isomeren methylierten Polyen-carbonsäuren; Synthese und Konfiguration der Dehydro-geraniumsäure (Über konjugierte Doppelbindungen, XXIV. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 16. März 1932.)

Verbindungen mit mehr als zwei konjugierten Doppelbindungen sind bisher synthetisch immer nur in einer der zahlreich denkbaren *cis-trans*-isomeren Formen erhalten worden. Nach dem Ergebnis der Röntgen-Analyse sind sowohl bei den höheren Diphenyl-polyenen²⁾ wie den bekannten Säuren CH₂. [CH:CH]_n. COOH³⁾ (n > 1) alle Doppelbindungen *trans*-ständig. In der Natur finden sich aber auch bei drei und mehr konjugierten Doppelbindungen *cis-trans*-Isomere, wofür die Elaiostearinsäuren⁴⁾ und die Bixine¹⁾ als Beispiel angeführt seien. Wir haben daher die Synthese derartiger Verbindungen in Angriff genommen. Es hat sich ergeben, daß die Einführung von seitenständigen Methylgruppen die Darstellung einer Reihe von Polyen-carbonsäuren in geometrisch-isomeren Formen gestattet.

Die Anregung zu unseren Versuchen entsprang auch der Entdeckung der natürlich vorkommenden Dehydro-geraniumsäure⁵⁾, deren Synthese wir auf folgendem Wege angestrebt haben:



¹⁾ XXIII. Mitteil.: voranstehend.

²⁾ J. Hengstenberg u. R. Kuhn, Ztschr. Krystallogr. Mineral. **75**, 301 [1930].

³⁾ J. Hengstenberg, unveröffentlicht.

⁴⁾ J. van Loon u. A. Steger, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **50**, 936 [1931].

⁵⁾ R. S. Cahn, A. R. Penfold u. J. L. Simonsen, Journ. chem. Soc. London **1931**,