

291. Zur *cis-trans*-Isomerisierung von Carotinoiden

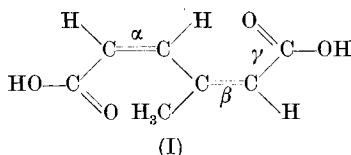
von **Linus Pauling**.

(16. VI. 49.)

Es wurde vor zehn Jahren mitgeteilt¹⁾, dass durch die integrierten Intensitäten der Lichtabsorption von isomeren Carotinoiden die Auffassung gestützt wird, dass diese Isomerieerscheinung auf verschiedenen *cis-trans*-Konfigurationen um Doppelbindungen beruht. Ferner wurde auf Grund der Atomdimensionen und der interatomaren Distanzen vorausgesagt, dass für gewisse Doppelbindungen des konjugierten Systems, nicht aber für die übrigen, die *cis*-Konfiguration unbeständig sein wird.

Dieser Gedankengang sowie die Diskussion einer andern spektroskopischen Erscheinung („*cis*-peak“²⁾) hat es dann ermöglicht, gewissen räumlichen Formen von Carotinoiden (und ähnlichen Substanzen) versuchsweise Konfigurationen zuzuteilen³⁾.

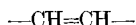
Neuerdings haben nun *Karrer*, *Schwyzler* und *Neuwirth*⁴⁾ über die gelungene Synthese der *cis,cis*- β -Methylmuconsäure (I) berichtet. Diese Autoren sind der Meinung, dass demzufolge einer unserer erwähnten Gedankengänge unzuverlässig sei. Sie schreiben:



„Die Existenz und Beständigkeit der *cis,cis*- β -Methylmuconsäure zeigt, dass diese Theorie schwerlich richtig sein kann, besteht doch hier in einer Atomanordnung, die derjenigen der Carotinoide völlig gleich ist, an der —CH=CH—-Gruppe keinerlei Widerstand gegen die Ausbildung der *cis*-Konfiguration; es ist kaum zu bezweifeln, dass sich auch bei der Anreihung weiterer Kohlenstoffdoppelbindungen an diejenigen der *cis,cis*- β -Methylmuconsäure an diesem Tatbestand nichts ändern würde.“

Diese Stellungnahme überzeugte den Verfasser, dass eine ausführlichere Darlegung der Theorie der sterischen Hinderung von *cis*-Konfigurationen nützlich sein dürfte.

Es sei vor allem vermerkt, dass diese Theorie der *cis*-Konfiguration der Gruppierung



¹⁾ *L. Pauling*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **3**, 203 (1939).

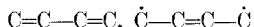
²⁾ *L. Zechmeister*, *A. L. LeRosen*, *W. A. Schroeder*, *A. Polgár* und *L. Pauling*, Am. Soc. **65**, 1940 (1943).

³⁾ *L. Zechmeister*, Chem. Reviews **34**, 267 (1944).

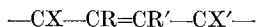
⁴⁾ *P. Karrer*, *R. Schwyzler* und *A. Neuwirth*, Helv. **31**, 1210 (1948).

keine Instabilität zuspricht, wie dies aus dem obigen Zitat hervorgehen würde. Diesem Typus gehört auch die zentrale Doppelbindung des carotinoiden Systems an, und die Theorie sieht für diese Bindung eine ziemlich stabile *cis*-Konfiguration vor. Es darf wohl an dieser Stelle die ursprüngliche Formulierung unserer Ansichten herangezogen werden:

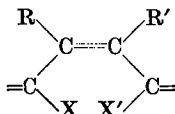
„As the result of resonance of the type



each of the single bonds in the conjugated system has sufficient double-bond character to keep the entire system planar. It is this resonance stabilization of configuration about the single bonds which permits the easy crystallization of the carotenoids. The bond distances have average value 1.40 Å, with the double bonds somewhat shorter (1.35 to 1.39 Å) and the single bonds somewhat longer (1.42 to 1.40 Å), as shown by the calculations of *Coulson*¹⁾. The bond angles along the chain can be confidently assumed to be close to 125°16', the value given by the theory of the tetrahedral carbon atom and supported by electron-diffraction results for simpler substances... Now let us consider a chain



with the *cis* configuration:



From the structural parameters it can be calculated that if X and X' are both hydrogen atoms they will be 1.7 Å apart. This is somewhat less than the usual distance of *van der Waals* contact (2.0 to 2.4 Å), and will tend to make the molecule less stable than for the *trans* configuration (with R, R' = H); but the strain could be removed in large part by small rotations about the bonds 1.2 and 3.4. On the other hand, with X = methyl or some similar group and X' = H the distance is only 1.6 Å; this is so very small compared with the expected distance of *van der Waals* contact, 3.2 Å, that the *cis* configuration would surely be unstable. Hence we conclude that *the cis configuration will be assumed only by those double bonds which are of the type =CH-CR=CR'-CH=*; that is, which are adjoined by two CH groups.“

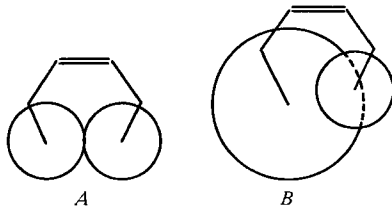


Fig. 1.

Schematische Darstellung der inneren sterischen Einwirkung von

(A) $-\text{CH}-\text{CR}=\text{CR}'-\text{CH}-$ und

(B) $-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CR}=\text{CR}'-\text{CH}-$ Gruppen auf die *cis*-Konfiguration an der Doppelbindung.

Es ist wichtig, zu betonen, dass diese Folgerung für lange konjugierte Systeme mit weitaus grösserer Schärfe gültig ist, als für kurze, so dass Ausnahmen vornehmlich bei den letzteren zu erwarten sein

¹⁾ C. A. Coulson, J. Chem. Phys. 7, 1069 (1939).

werden. Für die relative thermodynamische Instabilität der *cis*-Konfiguration (verglichen mit der *trans*-Konfiguration) ist die mit dem teilweisen Doppelbindungs-Charakter der einfachen Bindungen zusammenhängende Konjugationsenergie verantwortlich. Ferner wird diese, mit einer einfachen Bindung assoziierte Konjugationsenergie zunehmen, wenn das konjugierte System verlängert wird.

Um eine, in erster Annäherung richtige Voraussage betr. die Grössen zu machen, können wir die einfache molekular-orbitale Behandlung vornehmen¹⁾, die im vorliegenden Falle im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen führt, als die Wertigkeitsbindung-Behandlung²⁾³⁾. Es wurde von *Hückel*¹⁾ gezeigt, dass, wenn das Wechselintegral β für die einfachen Bindungen 2, 3 usw. den gleichen Wert besitzt wie für die Doppelbindungen 1, 2 usw., so beträgt die Resonanzenergie für ein linear konjugiertes System mit n Doppelbindungen und $n-1$ einfachen Bindungen:

$$E_{\text{Resonanz}}(n) = 4\beta \left\{ \sum_{r=1}^n \cos \frac{\pi r}{2n+1} - n/2 \right\} \quad (1)$$

Die Anwendung dieser Formel führt zu den in der Tabelle I verzeichneten Werten. Das in der dritten Kolonne enthaltene Zahlenmaterial wurde mit Hilfe von Gleichung (1) errechnet, unter Zuordnung von 19,5 kcal/Mol für β , was auf Grund der für Benzol und

Tabelle I.

	Faktor 4β in Gleichung (1)	Resonanzenergie für $\beta = 19,5$ kcal/Mol	Geschätzte Resonanzenergie (kcal/Mol)
$n = 1$	0	0	0
2	0,11808	9,2	5,0
3	0,24698	19,2	10,8
4	0,37933	29,5	17,1
5	0,51332	40,0	23,9
6	0,64811	50,6	31,2
7	0,78339	61,1	39,0
8	0,91896	71,6	47,2
9	1,05474	82,2	55,8
10	1,19074	92,8	64,8
11	1,32685	103,5	74,1
12	1,46303	114,1	83,7
13	1,59917	124,7	93,6
14	1,73550	135,3	103,7
15	1,87181	146,0	114,0

¹⁾ *E. Hückel*, Z. Physik **70**, 204 (1931); **72**, 310 (1931); **76**, 628 (1932).

²⁾ *L. Pauling* und *J. Sherman*, J. Chem. Phys. **1**, 679 (1933).

³⁾ *G. W. Wheland*, J. Chem. Phys. **2**, 474 (1934).

ähnlichen Substanzen gültigen thermochemischen Daten gerechtfertigt ist. Diese Werte müssen jedoch noch korrigiert werden, unter Berücksichtigung der Beeinflussung des Resonanzintegrals β durch die Variation der interatomaren Distanz. Für die vier einfachsten Glieder der Reihe ($n = 1$ bis 5) wurde dies von *Lennard-Jones*¹⁾ und von *Coulson*²⁾ durchgeführt.

Ihre Ergebnisse dürfen mit einiger Verlässlichkeit auch extrapoliert werden, indem man die Anwendbarkeit der einfachen Theorie auf den Fall einer unendlich langen Kette voraussetzt. Die Differenz der auf $n + 1$ und n konjugierte Doppelbindungen bezogenen Resonanzenergien strebt dem Grenzwert: $4\beta(2/\pi - 1/2) = 0,54648\beta$ zu, der, wenn $\beta = 19,5$ eingesetzt wird, $10,60$ kcal/Mol beträgt.

Man findet die so ermittelten Werte in der vierten Spalte der Tabelle. Es lässt sich kaum bezweifeln, dass durch dieselben die Abhängigkeit der Konjugationsenergie von der Länge des konjugierten Systems richtig wiedergegeben wird.

Gehen wir nun zur Betrachtung der *cis,cis*- β -Methylmuconsäure (I) über, verglichen mit einem *cis*-Carotinoid. Die Verbindung I wird durch $n = 4$ gekennzeichnet (Tabelle I), und ihre Konjugationsenergie beträgt ungefähr $17,1$ kcal/Mol oder vielleicht etwas weniger, da die resonierende Doppelbindung einer Carboxylgruppe weniger stark konjugierend wirkt als eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung. Die *cis,cis*-Konfiguration dieser Molekel erzeugt eine räumliche Abstossung zwischen dem ersten Carboxyl und der Methylgruppe sowie zwischen der zweiten Carboxylgruppe und dem Wasserstoffatom, was eine Ablenkung von der planaren Konfiguration erfordert, wohl im Wege einer Drehung um die einfache Bindung γ .

Diese Rotation würde die Erlangung von Doppelbindungscharakter durch diese Bindung verhindern; folglich würde dieselbe die Resonanzenergie mit einem Betrag herabsetzen, der gleichgesetzt werden darf der Differenz zwischen $17,1$ (der Wert für $n = 4$) und zweimal $5,0$ (der Wert für die zwei Molekelhälften, jede entsprechend $n = 2$).

Diese Differenz, nämlich $7,1$ kcal/Mol, ist der Wert der vorausgesagten Instabilität von *cis,cis*- β -Methylmuconsäure, verglichen mit ihrem *trans,trans*-Isomeren. Es ist gerade dieser Energiebetrag, der für die thermische Umwandlung der *cis,cis*-Säure in die höher-schmelzende Form verantwortlich ist.

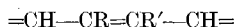
Andererseits muss aber eine viel grössere Instabilität für solche räumliche Formen eines Carotinoids vorausgesagt werden, welche die *cis*-Konfiguration um eine Doppelbindung von folgendem Typus besitzen:



¹⁾ *J. E. Lennard-Jones*, Proc. Roy. Soc. London A **158**, 280 (1937).

²⁾ *C. A. Coulson*, Proc. Roy. Soc. London A **164**, 383 (1938).

Die Resonanzenergie eines Carotinoids mit $n = 11$, darf für die ganz-*trans*-Konfiguration mit 74,1 kcal/Mol angesetzt werden, und der entsprechende Betrag für Isomeren mit *cis*-Doppelbindungen vom Typ



wird nur um einen ganz geringen Betrag niedriger sein. Eine Raumform, welche die Gruppierung



in der *cis*-Konfiguration enthält (z. B. *cis* um die vierte Doppelbindung, vom Ende des Systems gerechnet), würde in eine unplanare Konfiguration gezwängt und das konjugierte System würde sich tatsächlich in zwei Systeme abteilen, gekennzeichnet durch $n = 3$ bzw. $n = 8$. Die entsprechende Verminderung der Resonanzenergie beträgt dann: $74,1 - (10,8 + 47,2) = 16,1$ kcal/Mol, d. h. sie ist mehr als doppelt so gross als im Falle der Methylnuconsäure. Die vorausgesagte Instabilität der *cis*-Form mit dieser Konfiguration um die zweite Doppelbindung (vom Ende des Systems gerechnet) beträgt $74,1 - 64,8 = 9,3$ kcal/Mol; der entsprechende Wert für die tetra-*cis*-Form, in welcher die vier, diesem Typus zugehörigen Doppelbindungen in der *cis*-Lage sind, ist $74,1 - (23,9 + 2 \times 5,0) = 40,2$ kcal/Mol.

Es ist natürlich nicht unmöglich, stereoisomere Formen mit diesem Grade der Instabilität synthetisch zu gewinnen. Es erscheint jedoch als unwahrscheinlich, dass irgendeine der bisher untersuchten räumlichen Formen von Carotinoiden diesem Typus angehöre. Es wurde z. B. gefunden¹⁾, dass eine entsprechende Behandlung von α -Carotin bei Raumtemperatur ein stereoisomeres Gemisch von folgender Zusammensetzung ergab: all-*trans*: neo V: neo W: neo B: neo C = 49:13:2:15:8:9:4. Unter der Annahme, dass die Entropieänderung der räumlichen Umlagerungen gleich Null ist, und ferner, dass die Aktivitäten der gelösten Verbindungen proportional zu ihren Konzentrationen sind, wird durch diese Zahlen angezeigt, dass die Instabilität der *cis*-Isomeren (bezogen auf die ganz-*trans*-Form) zwischen 0,7 kcal/Mol (für neo W) und 1,9 kcal/Mol (für neo V) liegt. Zieht man Entropieunterschiede in Betracht, so mögen sich diese Zahlen um höchstens 1 kcal/Mol erhöhen, jedoch kaum um mehr. Folglich darf man den Schluss ziehen, dass diese Isomeren (sowie andere, die von der ganz-*trans*-Form bei Raumtemperatur in beträchtlichen Mengen gebildet werden) eine *cis*-Konfiguration nur um Doppelbindungen vom Typus $=CH-CR=CR-CH=$ besitzen.

¹⁾ L. Zechmeister und A. Polgár, Am. Soc. **66**, 137 (1944).

Es besteht noch die Möglichkeit, dass solche stereoisomere Formen, die bei gewöhnlicher Temperatur nicht in merkbaren Mengen im Gleichgewicht mit der ganz-*trans*-Form existenzfähig sind, dem zweiten Typus angehören. So konnte bisher weder Prolycopin, noch Pro- γ -carotin (oder irgendein anderes poly-*cis*-Carotinoid) in den durch Jodkatalyse erhältlichen Gemischen aufgefunden werden. Dies zeigt eine Instabilität an, die um etwa $RT \ln 10000 = 5,4$ kcal/Mol (oder mehr) grösser sein muss, verglichen mit den für stabilere Isomere gültigen Werten. Man könnte dies als ein Ergebnis der H — H Abstossung bei fünf oder mehr Doppelbindungen des normalen Typus erklären. Eine derartige poly-*cis*-Struktur steht auch in Einklang mit den beobachteten spektralen Verschiebungen von 25 bis 45 $m\mu$, verglichen mit den Maxima der entsprechenden ganz-*trans*-Form im sichtbaren Spektralgebiet.

Allerdings könnte eine derartige Verschiebung auch dadurch erklärt werden, dass die zweite Doppelbindung des konjugierten Systems sowie zwei weitere (von räumlich günstigem Typus) in der *cis*-Form vorliegen, während es als fraglich erscheint, ob die erwähnte Wellenlängendifferenz dazu ausreicht, eine gleichzeitige *cis*-Lage der zweiten und der zehnten Doppelbindung oder dieselbe Konfiguration für die vierte Doppelbindung zu erklären. Die Aufklärung dieser Zweideutigkeit erheischt besondere Methoden.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass zwischen kurzen und langen konjugierten Doppelbindungssystemen ein bedeutender quantitativer Unterschied in bezug auf die Stabilitätsverhältnisse von *cis-trans*-isomeren Formen besteht. Folglich können Betrachtungen, die auf den bei der β -Methylmucensäure gewonnenen Resultaten gegründet sind, nicht ohne weiteres auf Carotinoide übertragen werden.

Gates and Crellin Laboratories of Chemistry
California Institute of Technology, Pasadena,
California.
