

## Die „Dien-Synthesen“, ein ideales Aufbauprinzip organischer Stoffe.

Von Prof. Dr. O. DIELS, Kiel.

Vorgetragen auf der Jahrhundertfeier von A. Kekulé's Geburtstag am 7. September 1929 in Bonn.

(Eingeg. 26. August 1929.)

Vor einem Jahre haben wir das hundertjährige Jubiläum der Wöhlerschen Harnstoffsynthese gefeiert und dabei mit Dankbarkeit und Verehrung des großen Forschers gedacht, der uns heute als Bahnbrecher oder, wenn ich so sagen darf, als „Katalysator“ der organischen Synthese gilt.

Wöhlers berühmte Harnstoffsynthese tauchte keineswegs wie ein Meteor im Dunkeln auf. Wir wissen ja alle, daß auch sie ihre Vorboten hatte, wie die meisten anderen großen Entdeckungen. Gay-Lussac war schon vorher die Synthese der Blausäure gelungen, und Wöhler selbst hatte bereits vor seiner Harnstoffsynthese den Weg zur künstlichen Gewinnung einer echten „organischen“ Verbindung — der Oxalsäure — gefunden. Man wird also sagen dürfen, daß der Boden für die Harnstoffsynthese wohlvorbereitet war, und es ist bezeichnend, daß selbst ein Mann wie Berzelius die volle Tragweite der Wöhlerschen Beobachtung nicht sofort erkannte. Und dies gilt wohl für die ganze chemische Welt der damaligen Zeit. Wöhlers Entdeckung begann überall größtem Interesse, aber tiefere Wirkungen auf die Wissenschaft vermochte sie zunächst nicht auszuüben.

Daran änderte sich auch nichts, als anderen Forschern weitere „organische“ Synthesen gelangen. Erst allmählich — nach Jahrzehnten — begannen die Vorstellungen, die durch Wöhlers Entdeckung angeregt waren, sich auszuwirken, um dann allerdings die organisch-chemische Wissenschaft in so erstaunlichem und unerhörtem Maße zu befruchten und zu bereichern, wie es vordem bei kaum einer anderen Wissenschaft geschehen war. In meisterhafter Weise hat P. Walden<sup>1)</sup> im verflossenen Jahre ein Bild von der Bedeutung der Wöhlerschen Harnstoffsynthese entworfen. Er konnte dabei zeigen, daß sie nicht bloß der organisch-chemischen Forschung einen breiten Weg gebahnt hat, sondern, daß sie auch für die Entwicklung unserer gesamten Kultur einen Markstein bildet.

Aber ich glaube, man darf — ohne dadurch das Verdienst Wöhlers zu schmälern — es doch aussprechen, daß das von ihm geschaffene Aufbauprinzip organischer Stoffe erst durch das Genie des Mannes zur vollsten Entfaltung gekommen ist, dessen Manen wir heute den Tribut unserer Bewunderung und Dankbarkeit gezollt haben. A. v. Kekulé's kühne und neuartige Hypothesen schufen der organischen Synthese eine neue Eingangspforte, die noch dazu so bequem war, daß sie von Hunderten und Tausenden beschritten werden konnte. Wöhler und Kekulé — so verschieden sie waren — haben sich in wunderbarster Weise ergänzt, zum Heile unserer Wissenschaft. Wenn ich Wöhler vorhin als den „Katalysator“ der organischen Synthese schlechthin bezeichnete, so möchte ich, um in diesem Bilde zu bleiben, in Kekulé denjenigen erblicken, der diesen Katalysator aufs höchste „aktivierte“, und der dadurch die Entwicklung der organisch-chemischen Synthese nicht nur gewaltig beschleunigte, sondern ihr auch den unendlichen Ausdehnungsbereich erschloß, der ihr eigentlich ist.

Aber eines dürfen wir uns dabei nicht verhehlen: In dem Taumel, den die verwirrende Fülle organisch-chemischer Beobachtungen und Synthesen bewirkte, und

<sup>1)</sup> P. Walden: Die Bedeutung der Wöhlerschen Harnstoffsynthese. Naturwiss. 1928, 835.

in dem Bestreben, daraus für das Wohl der Menschheit, für die Kultur und die Volkswirtschaft den höchsten Nutzen zu ziehen, traten die ursprünglichen Ziele der organisch-chemischen Forschung — *das Studium der im lebenden Organismus sich bildenden Verbindungen* — mehr und mehr in den Hintergrund. Es mußten, um für bestimmte Zwecke notwendige Synthesen zu erzwingen, immer gewaltsamere, dem feinen Organismus der Pflanzen- und Tierwelt fremde Methoden eingeschlagen werden. „Das Leben wurde verbannt, in die organische Synthese zogen aber Arbeitsmethoden ein, die ganz wesensfremd waren den Bedingungen, unter denen die Organismen oder Zellen ihre synthetischen Reaktionen bewerkstelligen.“<sup>2)</sup> Ganz gewiß erfuhr auch das Studium solcher organisch-chemischer Vorgänge, die bei biologischen Prozessen eine Rolle spielen, durch die unendlich vervollkommenete Synthese manche Förderung, aber die *wahre organische Synthese*, wie sie den Begründern der organischen Chemie vorgeschwebt hatte, und wie sie der pflanzliche und tierische Organismus mit spieler Leichtigkeit zu handhaben weiß, um die für seine Zwecke nötigen organischen Verbindungen auf- und abzubauen, ist trotz der glänzenden Entwicklung anderer organisch-chemischer Synthesen in der Entwicklung zurückgeblieben.

Nun ist aber das Interesse an den chemischen Vorgängen, die sich im lebenden Organismus abspielen, mit Recht mehr und mehr in den Vordergrund getreten, und so ist es begreiflich, daß man in der neuesten Zeit wieder mehr zum Ausgangspunkt der organischen Chemie zurückkehrt und die feinen Reaktionen zu ergründen sucht, die die lebende Natur zum Aufbau ihrer organischen Stoffe benutzt.

So manches weiß man darüber, und eine Anzahl der von ihr benutzten Aufbauprinzipien hat man erkannt. Man weiß, daß sie sich hierbei mit Vorliebe jener wunderbaren Stoffe, der *Enzyme*, bedient, deren Eigenart und Wirkungsweise durch Untersuchungen der neuesten Zeit unserem Verständnis nähergebracht, aber noch keineswegs geklärt ist.

So sind bei der Bildung der *Fette*, der *Cholesterinester* und *Phosphatide* und umgekehrt bei ihrer Verseifung enzymatische Eingriffe wirksam. Der *Chlorophyllfarbstoff* erleidet, wie uns die Arbeiten Willstätters gezeigt haben, unter der Wirkung der Chlorophyllase eine Spaltung in *Phytol* und *Chlorophyllid*, und umgekehrt vermag man ihn aus diesen Bausteinen mit Hilfe desselben Ferments wieder aufzubauen.

Es ist uns weiter bekannt, daß sich unter dem Einfluß von Enzymen *Aldosen* und *Ketosen* gegenseitig ineinander umlagern können, und daß bei der Bildung der im pflanzlichen und tierischen Organismus so verbreiteten *Glucoside*, zu denen ja auch die Disaccharide, Trisaccharide und Polysaccharide gehören, enzymatisch ausgelöste Verknüpfungen stattfinden.

Andererseits ist natürlich auch die Zahl der im Organismus ohne Mitwirkung eigentlicher Enzyme verlaufenden organischen Synthesen sehr beträchtlich. Aus der Reihe dieser „echten organischen Synthesen“ möchte ich nur wenige herausgreifen.

Zunächst die *Acidol-Kondensation*: Sie tritt uns z. B. bei der Umwandlung von Formaldehyd zu

<sup>2)</sup> Walden, I. c.



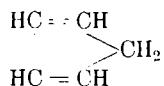
Dabei beobachtete ich zunächst, daß diese sich an *Aminen* aller Art anlagern, und daß dabei je nach der Natur des Amins — ob primär, sekundär oder tertiär — Additionsprodukte von verschiedenem Typus entstanden, die zu interessanten Spaltungen Verwendung finden konnten.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung stellte sich dann heraus, daß auch *Enole* und Verbindungen, die, wie z. B. *Malonester*, zur Enolisierung neigen, sich mit den Azoestern additionell verbinden. Auch kompliziertere Stoffe, wie z. B. die *Naphthylamine* oder *Naphthole*, vermögen mit den Azoestern glatt zusammenzutreten.

Daß es sich bei allen diesen Reaktionsprodukten nicht um „Molekülverbindungen“ handelte, bewiesen die Resultate ihrer näheren Untersuchung und ihre Abwandlungen.

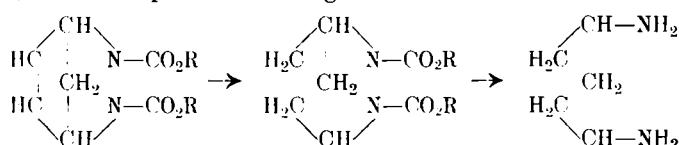
So lag denn schließlich der Gedanke nahe, *auch die Neigung der Azoester zur Anlagerung an Kohlenwasserstoffe* experimentell zu prüfen. Man durfte erwarten, daß sich für einen solchen Versuch stark ungesättigte Vertreter besonders eignen, und es wurde daher mit einigen *alkylierten Butadienen* der Anfang gemacht. Die typische Addition verläuft auch in diesen Fällen außergewöhnlich lebhaft und glatt. Durch diesen Befund wurde als wesentliches Moment erkannt, daß es für die Anlagerungsfähigkeit der Azoester an andere Stoffe nicht darauf ankommt, daß diese bestimmte Atomgruppen wie  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  oder andere enthalten, sondern, daß ein ungesättigter Zustand des betreffenden Moleküls von bestimmter Art und von bestimmter Intensität die eigentliche Ursache ist.

Diese Anschauung erhielt eine wesentliche Stütze, als die Untersuchung auf das *Cyclopentadien*<sup>4)</sup>:



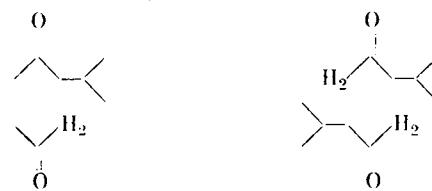
übertragen wurde, das schon so manchen Forschern experimentelle und auch rein spekulative Anregungen gegeben hat.

Die Addition des Azoesters führte in diesem Falle zu einer Verbindung, deren Struktur durch Hydrierung und darauffolgende Abwandlung zu dem bekannten 1,3-Diamino-pentan sicher gestellt werden konnte:



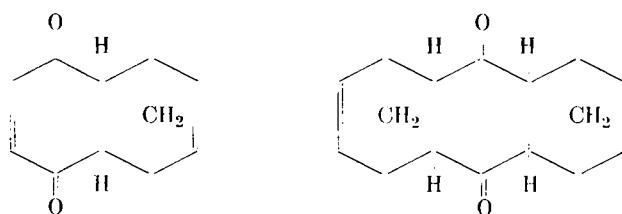
Bei dieser Umsetzung wurde zum ersten Male ein — allerdings *stickstoffhaltiges* — System mit Methylenbrücke gewonnen, und es sei vorausgeschickt, daß meine neueren, gemeinsam mit Dr. Alder und anderen Mitarbeitern ausgeführten Untersuchungen *stickstofffreie Ringe mit eingebauten Methylen-, Äthylene- und anderen Brücken* in großer Zahl darzustellen gelehrt haben. — Der für die weitere Entwicklung der Dien-Synthesen wesentlichste Schritt, nämlich die *Übertragung der beim Azoester gemachten Beobachtungen auf geeignete stickstofffreie Systeme*, wurde ausgelöst durch das Studium einer älteren Arbeit von Albrecht<sup>5)</sup>, einem Schüler Thiele's. Er hatte die Beobachtung gemacht, daß sich Cyclopentadien mit 1 oder 2 Molekülen Chinon zu verbinden vermag, und hatte den beiden Produkten dieser

Reaktion — allerdings mit Vorbehalt —, die Formeln:



beigelegt.

Wir waren nach den Erfahrungen und Beobachtungen beim Azoester von vornherein von der Unhaltbarkeit der Albrechtschen Vorstellungen überzeugt, und das Ergebnis unserer Untersuchungen hat uns recht gegeben. Die Addition von Cyclopentadien an Chinon verläuft in 1,4-Stellung, so daß die Albrechtschen Formeln durch die Strukturbilder:



zu ersetzen sind.

Dieses Ergebnis erscheint ja auch insofern einleuchtend, als das Molekül des Azoesters mit dem des Chinons in formaler Beziehung die größte Ähnlichkeit besitzt:



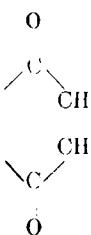
Nach diesem Prinzip ist es uns dann weiter gelungen, durch Anlagerung einfacher „Diene“ von der Art des Butadiens oder der alkylierten Butadiene oder auch *cyclischer Diene* an  $\alpha$ -Naphthochinon *zahlreiche Homologe des Anthracinons* aufzubauen. Es läßt sich bei der Mannigfaltigkeit der nach diesem Prinzip möglichen Synthesen durchaus keine Grenze absehen; und da sich diese Umsetzungen im allgemeinen spontan, jedenfalls aber ohne Mitwirkung irgendwelcher Agentien abspielen, so erscheint es mir an und für sich denkbar, daß die Natur sich in manchen Fällen auch dieser Methode zum Aufbau komplizierterer Abkömmlinge des Anthracens und anderer Kohlenwasserstoffe bedienen wird.

Ganz gewiß aber wird das gelten für die Unmasse von *einfacheren hydroaromatischen Verbindungen*, wie sie der pflanzliche Organismus in den Bestandteilen der ätherischen Öle erzeugt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die von mir zunächst beim Azoester entdeckten, später auf die Chinone übertragenen „Dien-Synthesen“ einer Erweiterung in dem Maß und Umfang fähig sind, daß sie als Aufbauprinzip „organischer“ Stoffe — im ursprünglichen Sinne dieser Bezeichnung — eine wichtige Rolle spielen dürften.

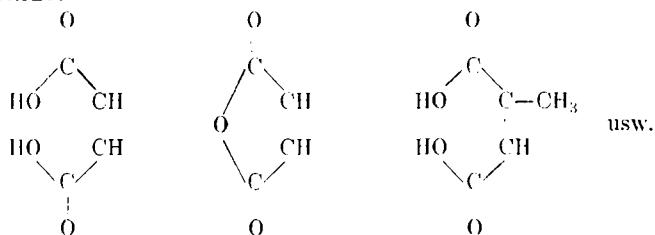
Der Umstand, dem wir diese Bereicherung und die in ihrem Ausmaß noch nicht abzusehende Weiterentwicklung der Synthese verdanken, beruht auf der Überlegung, daß dieselben Kombinationen, denen offenbar die Azoester und die Chinone ihre Fähigkeit zur Vereinigung mit Cyclopentadien und anderen „Dienen“ verdanken, also ein in besonderer Weise ausgeprägtes ungesättigtes System:

<sup>4)</sup> LIEBIG'S Ann. 443, 242 [1925].

<sup>5)</sup> Ebenda 348, 31 [1906].



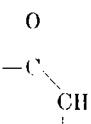
sich auch bei einer Anzahl anderer Stoffe, z. B. in der Maleinsäure, in ihrem Anhydrid und in ihren Homologen findet:



Dieser Gedanke hat sich, wie ich gleich zeigen werde, über alles Erwarten fruchtbar gezeigt.

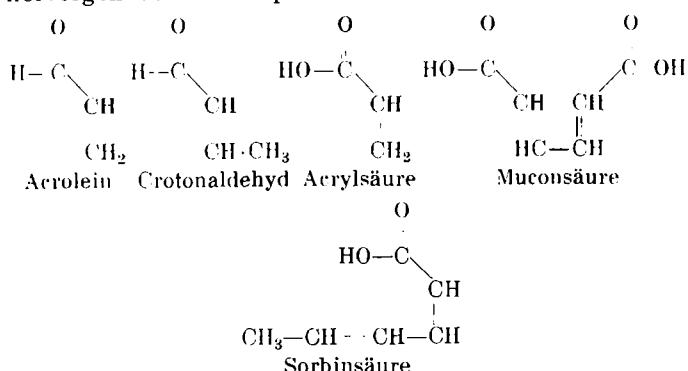
Aber die durch ihn so wirksam geförderten „Dien-Synthesen“ erfuhren nochmals eine Bereicherung durch die weitere Vermutung, es könnte vielleicht schon ein Bruchstück der in den Azoestern, den Chinonen, der Maleinsäure und ihren Homologen enthaltenen ungesättigten Gruppierung für den Eintritt einer „Dien-Synthese“ ausreichend sein.

In diesem Sinne erschien es nicht unwahrscheinlich, daß die Kombination:



das ausschlaggebende Moment ist.

Die Stichhaltigkeit dieser Annahme war experimentell leicht zu prüfen. Denn, wenn sie stimmte, mußten die „Dien-Synthesen“ auch unter Verwendung von *ungesättigten Aldehyden* — Acrolein, Crotonaldehyd — oder der ihnen entsprechenden *Säuren*, ferner von *Sorbin- und Musconsäure* sowie von zahlreichen anderen, entsprechend gebauten Stoffen gelingen. Denn in ihnen allen sehen wir den oben — als wesentliches Moment — hervorgehobenen Komplex auftreten:



Die Richtigkeit aller dieser Überlegungen ist durch die Fülle der dadurch erschlossenen Gebiete und durch die dabei gewonnenen Resultate erwiesen worden.

Es sei mir nunmehr gestattet, nachdem ich die Entwicklung der Gedankengänge aufgezeigt habe, die uns das Instrument der „Dien-Synthesen“ geschaffen haben, in großen Zügen einen Überblick über das damit bis jetzt Erreichte zu geben.

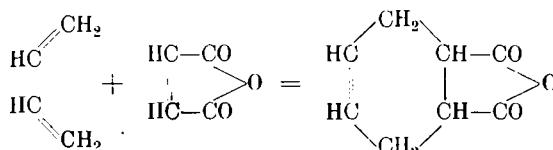
### Auf die Bedeutung des neuen Aufbauprinzips zur Gewinnung von partiell hydrierten Chinonen des Naphtha-

lins und *Anthracens* der verschiedenartigsten Zusammensetzung habe ich bereits hingewiesen. Bedenkt man, wie verwickelt bei diesen komplizierten Gebilden die Dinge liegen, und wie gerade die partiell hydrierten Vertreter dieser Stoffe zu allerhand Seitensprüngen und Überraschungen neigen, so wird man ein Verfahren begrüßen, das durch die unbeschränkte Auswahl der für die Synthese nötigen Bausteine und durch das Ausbleiben von Umlagerungen bei den Synthesen ausgezeichnet ist.

Auf Einzelheiten dieses Kapitels will ich nicht näher eingehen, nur sei hervorgehoben, daß man z. B. auf dem Gebiete des *Anthracens* nach dem neuen Prinzip mit Leichtigkeit zu Systemen gelangt, die sich auf andere Weise nur schwierig und mühsam und unter der beständigen Gefahr molekularer Verschiebungen gewinnen lassen.

Unabsehbar groß ist die Schar der durch die „Dien-Synthese“ erschlossenen partiell hydrierten und der aus diesen durch katalytische Hydrierung leicht darstellbaren *perhydrierten cyclischen Aldehyden und Säuren*.

Um einen einfachen Fall dieser Art zu nennen: In wenigen Minuten spielt sich die Synthese der tetrahydrierten Phthalsäure quantitativ ab, wenn man Butadien und Maleinsäure-anhydrid zusammenbringt:



Man vergleiche mit dieser Synthese, die ja nur ein beliebig herausgegriffenes Beispiel vorstellt, und die uns in *einigen Augenblicken* in die hydroaromatische Reihe führt, die präparativen Anstrengungen, die z. B. B a e y e r bei seinen berühmten Arbeiten über die hydrierten Phthalsäuren machen mußte, um dasselbe Ziel zu erreichen.

Aber wenn es sich dabei nur um den Gewinn an Zeit, Mitteln und Ersparnis an Kräften handelt!

Auch andere Dinge kommen in Betracht. So will ich an dieser Stelle nur andeuten, daß nach unseren Beobachtungen manche der von B a o y e r mit Zähigkeit und überragender Experimentierkunst erstrittenen Resultate einer anderen Interpretation bedürfen, weil sich offenbar auf den alten Wegen der Synthese mit ihrem groben, scharf angreifenden Werkzeug Umlagerungen nicht vermeiden lassen.

Die unvergleichliche Fruchtbarkeit der „Dien-Synthese“ ist in dem Umstande begründet, daß sich die beiden Komponenten der Reaktion fast beliebig variieren lassen, ohne daß ihre Neigung, sich zu hydroaromatischen Gebilden zusammenzuschließen, eine prinzipielle Änderung erfährt.

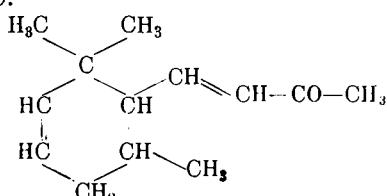
Bei dem unifangreichen Material, das wir der neuen Synthese verdanken, hatten wir natürlich reichlich Gelegenheit zur Prüfung der Frage, in welcher Stellung die sauerstoffhaltige Komponente an das Molekül des „Diens“ herantritt. Durch unsere bisherigen Beobachtungen erscheint es so gut wie sicher, daß dies stets in der 1,4-Stellung geschieht. Natürlich haben wir dieser Feststellung besondere Sorgfalt gewidmet, denn sie mußte den Wert der „Dien-Synthesen“ für die eindeutige Festlegung von Strukturformeln, respektive für die Revision zweifelhafter Angaben erhöhen.

Daß die „*Dien-Synthesen*“, wie ich sie bisher geschildert habe, auch der Natur als *Aufbauprinzip* dienen können, scheint mir

außer Frage, denn für ihren Verlauf sind ja, wie ich wiederholt hervorgehoben habe, besondere Bedingungen in vielen Fällen überhaupt nicht nötig. Sie spielen sich ohne weiteres beim Zusammentreffen der Komponenten ab; und in den Fällen, wo man „in vitro“ bei erhöhter Temperatur arbeiten muß, wird die Pflanze sicherlich durch katalytisch ausgelöste Reaktionsbeschleunigung in ebenso einfacher Weise zum Ziele kommen.

So bietet es denn in der Tat keine Schwierigkeit, auch kompliziertere Produkte des pflanzlichen Stoffwechsels mit Hilfe der „Dien-Synthesen“ aufzubauen. Wir sind z. B. mit Erfolg in die Gruppe des *Irons*, eines unserer edelsten Riechstoffe, vorgedrungen.

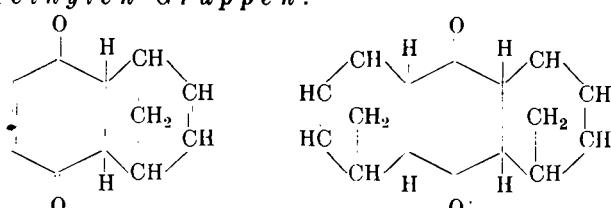
Nach dem, was ich hier über den Verlauf der „Dien-Synthesen“ mitgeteilt habe, bedarf es keines großen Scharfsinns, um die Bausteine zu finden, die nach unserem Prinzip zur Errichtung dieses Moleküls nötig sind. Man erkennt sie ohne weiteres aus dem folgenden Strukturbilde:



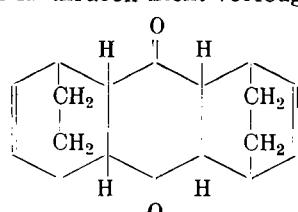
Weitere Probleme dieser Art möchte ich nicht erwähnen. Sie sind außerordentlich zahlreich, und es ist gerade das *Gebiet der Terpene und Campher*, wo die Möglichkeiten zum synthetischen Aufbau mit Hilfe der „Dien-Synthesen“ besonders zahlreich und willkommen sind.

Auch jene Systeme sind dadurch leicht zugänglich, bei denen *einfache oder verzweigte Brücken aus ein oder zwei Kohlenstoffatomen* eingebaut sind, also Kombinationen, wie sie wiederum der pflanzliche Organismus in zahlreichen Vertretern der Terpene, Campher und Alkalioide erzeugt.

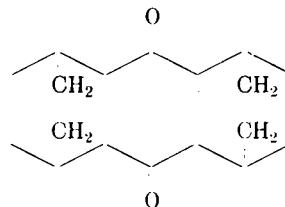
Die Weiterentwicklung der „Dien-Synthesen“ war ja wie ich bereits auseinandergesetzt habe — gerade durch jene Verbindungen ausgelöst worden, die Albrecht aus Cyclopentadien und Chinon dargestellt, aber nicht richtig interpretiert hatte. Es sind nach unserer — experimentell fest begründeten — Überzeugung *Verbindungen mit eingelagerten Methylen-Gruppen*:



Natürlich kommen für den Aufbau solcher „Brücken-Verbindungen“ statt Cyclopentadien auch andere cyclische Diene, etwa *Cyclohexadien* in Betracht. Z. B. lassen sich, wie meine Mitarbeiter beobachtet haben, zwei Moleküle davon an Chinon anlagern. Dabei entsteht als Reaktionsprodukt eine Verbindung, die ihre nahe Verwandtschaft zum Anthracen nicht verleugnet:

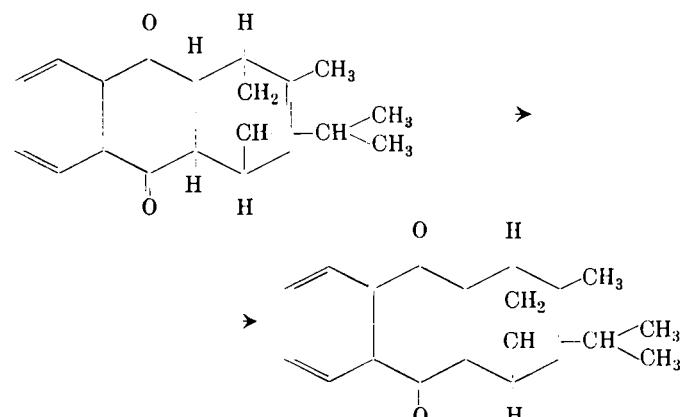


Sie verliert leicht vier Atome Wasserstoff und entwickelt sich auf diese Weise zum Typus des Anthrachinons:

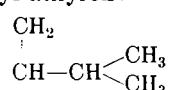


Der Einbau der beiden Brücken hält der Erschütterung durch die Wärme nicht stand. Man beobachtet vielmehr dabei ihre glatte Ab sprengung in Form von zwei Molekülen Äthylen und die ebenso glatte Bildung von Anthrachinon.

Daß auch diesem Vorgange allgemeine Bedeutung zukommt, kann nach den weiteren Beobachtungen nicht fraglich sein. Es sei noch an einem zweiten Falle erläutert:  $\alpha$ -Naphthochinon und Phellandren treten mit Leichtigkeit zu einem Additionsprodukt zusammen, und dieses geht unter Abspaltung von zwei Atomen Wasserstoff in ein chinoides Gebilde über:

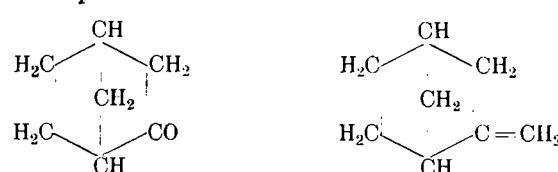


Bei der Spaltung in der Wärme wird daraus die „Brücke“ als Isopropyl-äthylen:

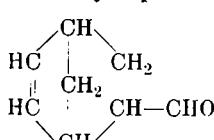


abgestoßen, und auf diese Weise  $\beta$ -Methyl-anthrachinon gebildet.

Von anderen Synthesen von „Brückenverbindungen“ erwähne ich noch die Darstellung des *Norcamphers* und des *Norcamphens*:



die ausgehend von dem durch „Dien-Synthese“ gebildeten Additionsprodukt aus Cyclopentadien und Acrolein:

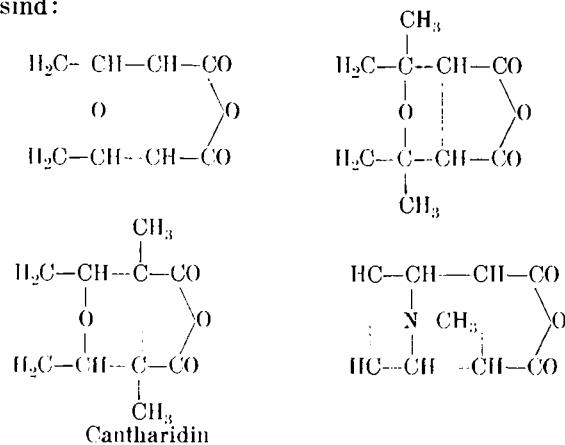


in einfachster Weise gelingt.

Zahlreiche Vertreter dieser Art finden sich in den Pflanzenstoffen, wie z. B. Camphen, Santen und Fenchon, ganz abgesehen von den sehr ähnlich gebauten und besonders verbreiteten Typen mit eingelagerter Isopropyl-Gruppe. Sie werden sich gewiß alle durch „Dien-Synthesen“ aufbauen lassen. Ebenso bin ich überzeugt davon, daß der leichte und glatte Verlauf aller dieser Reak-

tionen, die spontan oder bei gelinder Temperatursteigerung verlaufen und bei denen niemals die Anwendung brutaler Mittel in Betracht kommt, sie zu wahren organischen Synthesen stempelt, die sich im Organismus abspielen.

Auch das große Gebiet solcher *Naturstoffe*, die heteroatomige Brücken wie z. B. —O— oder —N(CH<sub>3</sub>)— enthalten, wird durch das neue Prinzip der Synthese erschlossen, wie man aus der Zusammenstellung von Verbindungen ersieht, die aus *Furan* resp. *N-Methyl-Pyrrol* als „Dien“-Komponenten gewonnen sind:



Die beiden ersten Typen lassen die Ähnlichkeit mit dem *Cantharidin*, die Verbindung mit der Stickstoffbrücke die mit den *Tropaalkaloiden* deutlich hervortreten.

Es würde zu weit führen, wenn ich alle Möglichkeiten erschöpfen wollte, die das neue Prinzip der Synthese bietet oder auf die weiteren Umwandlungen der Reaktionsprodukte eingehen würde, die besonderes Interesse verdienen. Man würde bei einer solchen Darlegung gewiß die Überzeugung gewinnen, daß uns der neue Weg viele Stoffe zu erschließen vermag, die bis jetzt überhaupt nicht oder nur schwierig zugänglich waren. —

Ich habe in dem Thema meines Vortrages die „Dien“-Synthesen als ein „ideales“ Aufbauprinzip für organische Stoffe bezeichnet. Ich wollte damit zunächst zum Ausdruck bringen, daß der — sich ohne jedes Agens abspielende — Verlauf dieser Umsetzungen, vor allem auch im Hinblick auf die Vorgänge im Organismus, das Ideal einer wahren organischen Synthese vorstellt.

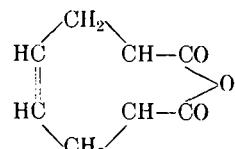
Aber „es ist ja ein Vorrecht der organischen Synthesen, daß sie, wenn es ihr gelingt, in ein Gebiet einzudringen, der an enge Grenzen gebundenen Natur weit überlegen ist.“ Die Vielgestaltigkeit der „Dien-Synthesen“ ist in der Tat so groß, daß es nur wenige Gebiete der hydroaromatischen, und der damit im Zusammenhang stehenden aromatischen Chemie geben wird, die nicht dadurch synthetisch bequem zugänglich werden. *Synthesen von Naphthalin- und Anthracenabkömmlingen* — ganz abgesehen von denen des Benzols — sind in unerschöpflicher Fülle zu verwirklichen, und man kann in der Tat auch nach dieser Richtung das Prinzip der „Dien-Synthesen“ als ein ideales bezeichnen.

An und für sich könnte man vielleicht geneigt sein, im Hinblick auf das Anschwellen der chemischen Literatur dieser Seite der „Dien-Synthesen“ keine idealen Gesichtspunkte abzugewinnen. Aber es hat sich doch gezeigt, daß gerade aus der Fülle dieses Materials sich manche Beobachtungen ergeben, die auch für die Belehrung unserer allgemeineren Vorstellungen von Bedeutung sind.

Das Bild, das ich Ihnen von den „Dien-Synthesen“ heute zu entwerfen suche, wäre daher gewiß unvollständig, wenn ich nicht zu begründen suchte, inwiefern sie — auch von diesem Gesichtspunkt aus — besonders wertvoll erscheinen. Ich möchte in dieser Beziehung etwa folgende Punkte herausgreifen:

Ich habe bereits vorhin darauf hingewiesen, daß infolge der Abwesenheit jedes Agens bei den vielfach spontan einsetzenden „Dien-Synthesen“ Um lag rungen oder sekundäre Reaktionsprozesse, die so häufig das Bild eines Reaktionsverlaufs stören, nicht stattfinden. Dies ist an sich ein außerordentlicher Vorteil, aber es gestattet uns außerdem, Unstimmigkeiten zu entdecken, die durch die groben Mittel der früheren Synthesen verursacht worden sind.

Wir konnten — um einen solchen Fall zur Sprache zu bringen — aus Butadien und Maleinsäure-anhydrid das Anhydrid der Tetrahydro- $\Delta^4$ -o-phthalsäure gewinnen:



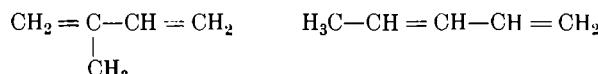
das schon früher von *Baeyer* in seiner Untersuchung über die hydrierten Phthalsäuren beschrieben worden ist. Es zeigte sich aber, daß die beiden Präparate nicht identisch miteinander sind. Da nun an der Struktur des von uns gewonnenen Anhydrids sowohl nach seiner Entstehung wie nach seinen Umsetzungen Zweifel nicht bestehen, so müssen wir annehmen, daß die von *Baeyer* über die Natur seines auf schwierige und unübersichtliche Weise gewonnenen Präparates gezogenen Schlüsse unzutreffend sind.

Sehr bemerkenswert erscheinen dann weiter die „Dien-Synthesen“ im Gesamtkomplex des *Thiele'schen Theorems* über die Anlagerungsfähigkeit eines Systems konjugierter Doppelbindungen.

Bekanntlich hat zwischen dem Begründer dieses Theorems und einer Anzahl von Forschern eine eingehende experimentelle Diskussion über den Geltungsbereich der von ihm propagierten Vorstellungen stattgefunden. Als Resultat dieser Untersuchungen ergab sich die Tatsache, daß man von einer unbedingten Bevorzugung der 1,4-Stellung bei Additionen an „konjugierte“ Doppelbindungen nicht sprechen kann, sondern daß dabei die Natur der Addenden eine wesentliche Rolle spielt. Zahlreiche Beobachtungen und Erfahrungen auf dem Gebiete der „Dien-Synthesen“ zeigen nun, daß hier unbedingt die von *Thiele* in den Vordergrund seiner Betrachtung geschobene 1,4-Stellung bevorzugt wird, zweifellos, weil sie sich bei der für sie typischen Anlagerung ein stabiles 6-Ring-System bilden kann.

Insbesondere hat sich dabei herausgestellt, daß wir im *Maleinsäure-anhydrid* ein feines und sicher wirkendes Instrument besitzen, das uns den *Nachweis konjugierter und* — in den Fulvenen — „gekreuzter“ Doppelbindungen mit nie versagender Präzision gestattet.

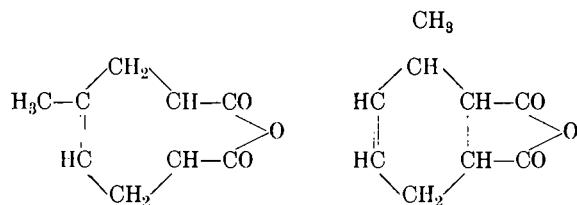
Die Überlegenheit dieses neuen Agens sei zunächst an folgendem — beliebig herausgegriffenem — Beispiel gezeigt: Die beiden Pentadiene: *Isopren* und *Piperlylen*:



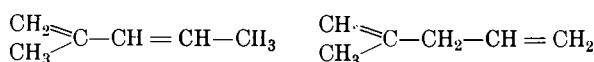
sind auf einfache Weise nicht leicht voneinander zu unterscheiden und zu charakterisieren, zumal bei den

Dienen immer die Gefahr besteht, daß sie unter der Wirkung der zur Verwendung kommenden Agentien eine Verschiebung der Doppelbindung erleiden.

Beim *Maleinsäure-anhydrid* liegt nach dieser Richtung keine Gefahr vor. Es lagert sich bei Zimmertemperatur an „Diene“ an und führt bei den eben erwähnten Beispielen zu zwei voneinander verschiedenen Anhydriden von Methyl-tetrahydro-phthalsäuren:

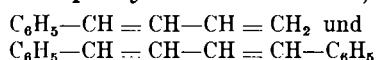


deren Strukturbestimmung keine Schwierigkeit macht. Ebenso ist die Frage nach der Natur der beiden — einander natürlich sehr ähnlichen — *Hexadiene*:



mit Hilfe von Maleinsäure-anhydrid im Augenblick entschieden. Nur die erste der beiden Verbindungen reagiert damit, während die zweite unangegriffen bleibt.

Auch bei den *phenylierten Butadienen*, wie



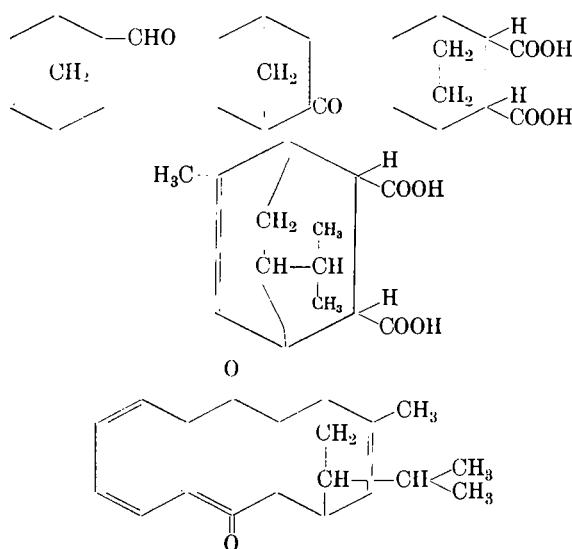
und bei den von Kuhn<sup>6)</sup> eingehend studierten Polyenen erfaßt das Maleinsäure-anhydrid scharf und sofort jedes Paar conjugierter Doppelbindungen.

Herr Kollege Kuhn hat mich außerdem zu der Mitteilung ermächtigt, daß auch natürliche Polyen-Farbstoffe, vor allem der Bixin-Reihe, schön kristallisierende Additionsprodukte mit Maleinsäure-anhydrid geben.

Es scheint sonach, daß uns im Maleinsäure-anhydrid ein Reagens zur Verfügung steht, das uns eine Konjugation von Doppelbindungen mit unfehlbarer Sicherheit anzeigt. —

Auch das Studium der durch „Dien-Synthesen“ leicht zugänglichen *Stoffe mit einer oder zweigliedriger, unverzweigter oder verzweigter „Brücke“* wird der rein theoretischen Forschung manche Anregung geben.

Denn derartige Systeme, wie sie etwa durch die beistehenden Formeln repräsentiert werden:



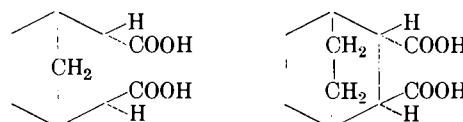
bieten einmal wegen der sterischen Verhältnisse der ineinanderlagerten Ringsysteme, dann aber auch

<sup>6)</sup> Nach gütiger Privatmitteilung von Prof. Dr. R. Kuhn.

wegen der durch die eingebauten Brücken bedingten Eigenart in chemischer wie in physikalischer Hinsicht großes Interesse.

Die Beobachtung, daß sich bei „Dien-Synthesen“ Gebilde mit aus zwei Gliedern gefügter Brücke ebenso leicht bilden wie Verbindungen ohne Brücke, kann als interessante experimentelle Bestätigung einer schon lange bekannten Vorstellung gelten, wonach derartige Systeme *spannungs-frei verknüpft* sind.

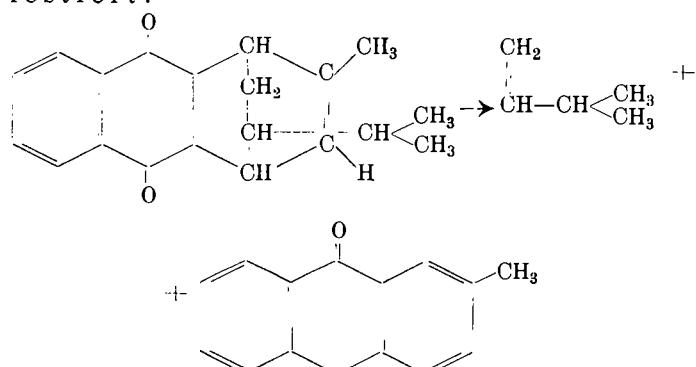
Auch eine andere Vorstellung der neueren Zeit, nämlich die *Existenz zweier Formen des Cyclohexan-Ringes*, hat sich bei Verbindungen, die durch „Dien-Synthese“ entstehen, experimentell prüfen lassen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß sich weder die trans-Endo-methylen- noch auch die trans-Endo-äthylen-hexahydro-phthalsäure:



in ein Anhydrid verwandeln lassen, wie dies bei den gewöhnlichen, d. h. nicht durch eine Brücke verstieften Hexahydro-Phthalsäuren ohne weiteres gelingt.

Man kann sich am Modell leicht davon überzeugen, daß dies offenbar an der durch den Einbau der „Brücken“ bewirkten Verlagerung des Cyclohexan-Ringes liegt; er gerät dadurch in diejenige Form, in der die beiden Carboxylgruppen eine die Anhydrisierung ausschließende Stellung einnehmen. —

Von allgemeinerer Bedeutung dürfte auch das bereits geschilderte Verhalten der aus Chinonen und cyclischen „Dienen“ sich bildenden komplizierten Anthrachinon-Abkömmlinge mit eingebauten Brücken in der Wärme sein. Wir haben gesehen, daß dabei die „Brücke“ mit großer Leichtigkeit als Olefin entweicht, und daß sich der Rückstand als das entsprechende Anthrachinon manifestiert:



Man wird dieses eigenartige Verhalten mit Vorteil zur *Konstitutionsermittlung von Derivaten des 1,2-Dihydrobenzols* verwenden können. Nehmen wir z. B. an, die Struktur des *Phellandrens* sei noch unbekannt, so würde durch seine Anlagerung an  $\alpha$ -Naphthochinon und durch die eben geschilderte Abwandlung des Additionsproduktes der eine Teil seines Moleküls als Isopropyläthylen identifiziert werden können, während der Rest am Naphthochinon verankert bleibt und einwandfrei als  $\beta$ -Methyl-anthrachinon festgestellt werden kann. —

Schließlich möchte ich hervorheben, daß auch die physikalisch-chemische Forschung nach mancherlei Richtungen Anregungen durch die „Dien-Synthesen“ erhält. Denn die große

Menge von leicht zugänglichen Stoffen muß um so mehr zu vergleichenden Untersuchungen verlocken, als durch die Eigenart dieser Synthesen gerade solche Typen bequem zugänglich geworden sind, die bisher der Synthese Widerstand geleistet haben.

So werden die von Katz mit Erfolg begonnenen röntgenspektrographischen Untersuchungen hier ein reiches Feld der Betätigung finden, und man wird dabei auf interessante Ergebnisse rechnen dürfen.

Auch die Bestimmung der Dipol-Momente würde vermutlich auf dem Gebiete der „Diene“ zu Resultaten führen, die uns vielleicht das Verständnis für ihren so überraschend glatten Verlauf erschließen könnten.

Wie es in dieser Beziehung mit dem neu entdeckten *Raman-Effekt* steht, vermag ich nicht zu sagen, aber es ist möglich, daß auch dieses Gebiet der Spektroskopie

uns bei den zahlreichen, durch „Dien-Synthesen“ erschlossenen Verbindungen zu neuer Erkenntnis verhelfen wird. —

Gewiß ließe sich die Zahl der dieses Gebiet betreffenden Auswirkungen der „Dien“-Synthesen noch erheblich erweitern, aber es sei mit diesen Andeutungen genug! Es ist mir ja heute überhaupt noch nicht möglich, ein fertiges und abgeschlossenes Bild des durch „Dien“-Synthesen Erreichbaren zu entwerfen. Die Dinge sind noch in lebhaftester Entwicklung, und die Zeit seit ihrer Entdeckung ist noch zu kurz, als daß ich es wagen könnte, mehr als eine flüchtige Skizze zu entwerfen! Aber sie wird, ich hoffe, genügen, um die Eigenart und die Bedeutung des neuen Aufbauprinzips deutlich hervortreten zu lassen.

[A. 137.]

## Über Carotinoidfarbstoffe.

Von Prof. Dr. P. KARRER, Zürich.

Vorgetragen auf der Jahrhundertfeier von A. Kekulé's Geburtstag am 7. September 1929 in Bonn.

(Eingeg. 30. August 1929.)

Ungefähr zu der Zeit, als Kekulé, dessen Gedanken wir heute feiern, geboren wurde, d. h. 1830/31, hat Wackenroder<sup>1)</sup> aus der Mohrrübe den ersten Carotinoidfarbstoff, daß *Carotin* isoliert, nach welchem, einem Vorschlag von Tswett<sup>2)</sup> entsprechend, die ganze Gruppe ähnlicher, gelber Pigmentfarbstoffe den Namen „*Carotinoide*“ erhalten hat. Wenig später, 1837, versuchte Berzelius<sup>3)</sup>, aus gelb gewordenem Laub das färbende Prinzip zu extrahieren; er vermochte diese für die damalige Zeit zu schwierige Aufgabe nicht zu lösen, indem er den Farbstoff von fettartigen Begleitstoffen nicht trennen konnte. „Dieser gelbe Farbstoff,“ schreibt er, „ist also ein eigentümliches Fett, ein Mittelding zwischen Fetten und Ölen, welches ausgebleicht werden kann.“ Für dieses gelbe Pigment prägte er den Namen *Xanthophyll*, welchen Willstätter und Mieg später für den einen der beiden gelben Blattfarbstoffe übernommen haben.

Das Carotin ist seit Wackenroder häufig untersucht worden<sup>4)</sup>; Arnau<sup>5)</sup> wies sein Vorkommen in grünen Blättern nach und stellte seine Kohlenwasserstoffnatur sicher. Von Willstätter<sup>6)</sup>, dem man viele grundlegende Arbeiten auf dem Carotinoidgebiet verdankt, stammt die heute allgemein anerkannte Molekularformel  $C_{40}H_{56}$ . Escher fand es ferner im Corpus luteum der Kuh<sup>7)</sup>.

Mit diesem Kohlenwasserstoff isomer ist das färbende Prinzip der Tomate (*Lycopersicum esculentum*<sup>8)</sup>), welchem verschiedene Forscher auf der Spur waren, bevor es von Willstätter und Escher<sup>9)</sup> rein her-

gestellt werden konnte; seine Zusammensetzung ist  $C_{40}H_{56}$ .

Daß die gelben Pigmente der Chloroplasten nicht einheitlich sind, haben verschiedene Forscher frühzeitig erkannt<sup>10)</sup>; namentlich J. B. Rodin<sup>11)</sup> zeigte, daß sich im grünen Blatt neben Carotin ein weiterer gelber Farbstoff findet, und M. Tswett<sup>12)</sup> will darin durch fraktionierte Adsorption vier verschiedene gelbe Komponenten, die *Xanthophylle*  $\alpha$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta$  und  $\beta'$  nachgewiesen haben. Ein solches Xanthophyll haben Willstätter und Mieg<sup>13)</sup> in kristallisierter Form gewonnen; es besitzt die Formel  $C_{40}H_{56}O_2$ . Isomer damit ist der Farbstoff des Hühnereidotters, das *Lutein*<sup>14)</sup>, welches dem Xanthophyll äußerst ähnlich ist, aber einen höheren Schmelzpunkt besitzt. Die Beziehungen zwischen Xanthophyll und Lutein können heute noch nicht als abgeklärt bezeichnet werden. Die Schmelzpunktdifferenz von etwa  $20^\circ$  (Xanthophyll Smp.  $174^\circ$ , Lutein  $193^\circ$ ), die nach früheren Angaben zwischen den beiden Farbstoffen zu bestehen schien, konnten wir durch häufiges Umkristallisieren des Xanthophylls bis auf etwa  $6^\circ$  verringern, indem die bisher reinsten Xanthophyllpräparate erst bei  $186$ – $187^\circ$  zu schmelzen beginnen. Es ist daher wohl möglich, daß der Hauptbestandteil des Xanthophylls einmal mit Lutein identisch befunden wird. Sicher verschieden davon ist dagegen der Maisfarbstoff *Zeaxanthin*, den wir kürzlich aus gelbem Mais isolierten: 100 kg Mais ergeben etwa 0,05 g dieses prachtvoll kristallisierten gelben Pigmentes. Zeaxanthin hat dieselbe Bruttuzusammensetzung wie Xanthophyll und Lutein  $C_{40}H_{56}O_2$ , zeichnet sich aber von diesen durch höhere Schmelzpunkt ( $201^\circ$ ) schwerere Löslichkeit, andere Farbe und Kristallisation, und auch im chemischen Verhalten, aus: beispielsweise kristallisiert es aus Methylalkohol ohne Lösungsmittel, während Xanthophyll und Lutein 1 Mol. Kristallmethylalkohol enthalten.

In diese gleiche Reihe gehört auch ein Lipochromfarbstoff aus Braunalgen (Phäophyceen), das *Fucoxanthin*,

<sup>10)</sup> G. G. Stokes, Proceed. Roy. Soc., London **13**, 144 [1864]. H. C. Sorby, ebenda **21**, 442 [1873].

<sup>11)</sup> Mélanges biologiques tirés du Bull. de l'Acad. Impér. de St. Petersburg **11**, 512 [1883].

<sup>12)</sup> Die Chromophylle in der Pflanzen- u. Tierwelt. Warschau 1910. <sup>13)</sup> LIEBIG'S Ann. **355**, 1 ff. [1907].

<sup>14)</sup> Willstätter u. Escher, Ztschr. physiol. Chem. **76**, 214 [1912].

<sup>1)</sup> Geigers Magazin f. Pharm. **33**, 144 [1831].

<sup>2)</sup> Ber. Dtsch. botan. Ges. **29**, 630 [1911].

<sup>3)</sup> LIEBIG'S Ann. **21**, 257 [1837].

<sup>4)</sup> Zeise, LIEBIG'S Ann. **62**, 380 [1847]; Husemann, ebenda **117**, 200 [1861]; Arch. f. Pharm. (2) **129**, 30 [1867].

<sup>5)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **100**, 751 [1885]; **102**, 1119, 1319 [1886]; **104**, 1293 [1887]; **109**, 911 [1889]; Bull. Soc. Chim. ind. **48**, 64 [1887].

<sup>6)</sup> LIEBIG'S Ann. **355**, 1 [1907].

<sup>7)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **83**, 198 [1913].

<sup>8)</sup> A. Millardet, Notes sur une substance colorante nouvelle (Solanorubine) découverte dans la Tomate. Nancy 1876. A. Arnau, Compt. rend. Acad. Sciences **102**, 1119. C. A. Schunck, The Xanthophyll group of yellow colouring matters. Proceed. Roy. Soc., London **72**, 165 [1903]. C. Montanari, Le stazioni esperimentali agrarie italiane **37**, 909 [Pisa 1904].

<sup>9)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **64**, 47 [1910].