

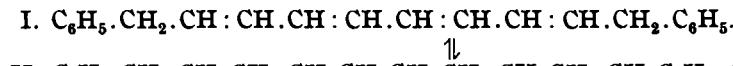
### 283. Richard Kuhn und Peter J. Drumm\*): Umkehrbare Hydrierung und Dehydrierung bei Polyenen.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]  
(Eingegangen am 10. August 1932.)

Die bisherigen Synthesen höherer Polyene beruhen auf der Kondensation von Carbonylen mit reaktionsfähigen Methyl- oder Methylen-Gruppen<sup>1)</sup>. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß dieser Weg auch von der Natur zur Erzeugung von Polyen-Farbstoffen beschritten wird. Nach R. Kuhn und A. Winterstein<sup>2)</sup> ist vielmehr an eine Addition von Isopren-Resten unter gleichzeitiger oder anschließender Dehydrierung zu denken. Mit Rücksicht auf diese pflanzen-physiologische Hypothese und im Hinblick auf neue synthetische Möglichkeiten wäre es von Bedeutung, wenn es gelänge durch Dehydrierung von wasserstoffreicherem Verbindungen, wie aliphatischen Terpenen, zu Systemen mit einer größeren Zahl von konjugierten Kohlenstoff-Doppelbindungen zu gelangen.

Einen gewissen Erfolg in dieser Richtung bedeutet unsere Feststellung, daß es gelingt, Bixin und Crocetin unter physiologisch möglichen Bedingungen, nämlich durch Luft-Sauerstoff bei gewöhnlicher Temperatur in Gegenwart von katalytisch wirkenden Basen, mit vorzüglicher Ausbeute aus ihren Dihydro-Verbindungen zurückzugewinnen. Die genannten Carotinoid-carbonsäuren sind einer umkehrbaren Hydrierung und Dehydrierung zugänglich, die sich nach dem Schema abspielt:  $2 \text{H} + \text{Polyen} \rightleftharpoons \text{Dihydro-polyen}$ . Sie vermögen als Wasserstoff-Acceptoren und als Wasserstoff-Donatoren zu fungieren, wodurch sie in formelle Analogie zu den Sulphydryl-Disulfid-Systemen u. a. treten. Ob lebende Zellen und Gewebe von einer derartigen Funktions-Möglichkeit wirklich Gebrauch machen, ist noch unbekannt. Auch wissen wir noch nicht, ob thermodynamisch definierte Redox-potentiale in Erscheinung treten<sup>3)</sup>, deren Einstellung wie im System Fumarsäure +  $2 \text{H} \rightleftharpoons$  Bernsteinsäure an die Anwesenheit enzymatischer Katalysatoren gebunden sein könnte.

Über reversible Hydrierung und Dehydrierung von Polyenen liegt bereits eine Beobachtung vor. Beim Versuch Brom an 1,8-Dibenzyl-octatetraen (I) zu addieren<sup>4)</sup>, erfolgte teilweise Rückbildung von 1,10-Diphenyl-dekapentaen (II).



Anknüpfend an diese merkwürdige Beobachtung versuchten wir, weitere Dihydro-polyene durch Brom und Jod zu dehydrieren. Dabei ergab sich die Notwendigkeit, auftretenden Halogenwasserstoff, der zersetzend

<sup>\*)</sup> Rockefeller Foundation Fellow.

<sup>1)</sup> R. Kuhn u. A. Winterstein, *Helv. chim. Acta* **11**, 87 [1927/28]; R. Kuhn u. M. Hoffer, *B.* **63**, 2164 [1930]. <sup>2)</sup> *Helv. chim. Acta* **11**, 427 [1928].

<sup>3)</sup> B. von Euler, H. von Euler u. P. Karrer, Helv. chim. Acta **12**, 278 [1929].  
u. zw. S. 281, haben die Vermutung ausgesprochen, daß die biochemische Wirkung der Carotinoide mit Oxydo-reduktions-katalysen zusammenhängt, und Versuche über das Oxydo-reduktions-potential in Aussicht gestellt.

<sup>4)</sup> R. Kuhn u. A. Winterstein, Helv. chim. Acta **11**, 123 [1928], u. zw. S. 130.

wirkt, durch organische Basen zu binden, und es stellte sich heraus, daß gewisse Stickstoffbasen, wie Piperidin, auch in Abwesenheit der Halogene dehydrieren, wenn Sauerstoff zugegen ist. Aus Dihydro-methyl-bixin entsteht in einer Ausbeute von 70—80%  $\beta$ -Methyl-bixin, das zum größten Teil unmittelbar aus der Piperidin-Lösung auskristallisiert. Eine Dehydrierung zu Methyl-bixin wurde auch bei Anwendung anderer Amine nicht beobachtet. Wir erhielten immer die  $\beta$ -Verbindung, die ihrerseits zur selben Dihydro-verbindung reduzierbar ist<sup>6)</sup>. Nach dem Schema: Methyl-bixin  $\rightarrow$  Dihydro-methyl-bixin  $\rightleftharpoons$   $\beta$ -Methyl-bixin, ist somit ein neuer Weg vom Bixin zum  $\beta$ -Bixin gangbar. Aus Dihydro-crocin-dimethylester wird unter gleichen Bedingungen Crocetin-dimethylester selbst, kein stereoisomerer Farbstoff, zurückgehalten.

100 mg Dihydro-methyl-bixin<sup>6)</sup> wurden in 10 ccm Piperidin (depuratum, E. Merck, Fraktion 98—107°) gelöst und bei 35° mit Luft 3 Stdn. geschüttelt. Das auskristallisierte  $\beta$ -Methyl-bixin wog nach Waschen mit 96-proz. Alkohol und Trocknen im Vakuum 70 mg (6 Versuche). Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol lagen 61 mg vom Schmp. und Misch-Schmp. 200—202° vor. Die Absorptionsbanden 526, 490, 457 m $\mu$  (Schwefelkohlenstoff) stimmten genau überein mit denjenigen eines Präparates, das durch Umlagerung von Methyl-bixin mit Jod dargestellt war. Ein gleichartiger Ansatz mit Piperidin „Kahlbaum“ gab nur 26 mg  $\beta$ -Methyl-bixin.

200 mg Dihydro-crocin-dimethylester<sup>6)</sup> wurden in 10 ccm Piperidin (depuratum, E. Merck, Fraktion 98—107°) gelöst und bei 35° mit Luft 3 Stdn. geschüttelt. Über Nacht krystallisierten 81 mg Crocetin-dimethylester aus. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol (73 mg) stimmten Schmp. (216—218°) und Absorptionsbanden (465, 437, 412 m $\mu$  in Chloroform) mit Crocetin-dimethylester überein. Die Identität der Präparate wurde durch den Misch-Schmp. bestätigt. Ein gleichartiger Versuch mit Piperidin „Kahlbaum“ lieferte nur 38 mg Crocetin-dimethylester.

Schüttelt man Dihydro-methyl-bixin mit Piperidin in evakuierten Röhren, so treten die Absorptionsbanden des  $\beta$ -Methyl-bixins nicht auf. Nach Zutritt von Luft werden sie in kürzester Zeit erkennbar. Der Verbrauch an Sauerstoff wurde in zahlreichen Versuchen manometrisch verfolgt<sup>7)</sup>. Er geht über die für 1 O-Atom berechnete Menge hinaus, so daß zweifellos Doppelbindungen teilweise auch oxydativ angegriffen werden. Durch Blausäure (2 Mole auf 1 Mol Dihydro-methyl-bixin) wird die Reaktion nicht meßbar gehemmt.

Sehr bedeutende Unterschiede ergeben sich zwischen verschiedenen Piperidin-Präparaten des Handels. Weitaus am schnellsten wirkt das sehr uneinheitliche Piperidin depuratum (Piperidinbasen) von E. Merck, recht langsam das viel reinere Piperidin „Kahlbaum“. Unterwirft man die Präparate der von D. Vorländer angegebenen Reinigung, so verschwinden die Unterschiede weitgehend. Ersetzt man das Piperidin durch andere Amine, so findet man, daß vor allem starke Basen Sauerstoff übertragen, unabhängig davon, ob sie sekundär ( $\alpha$ -Pipecolin, Piperazin) oder tertiär (Tropin) sind. Von den Basen-Dissoziationskonstanten allein scheint aber das Wirkungsvermögen nicht abzuhängen. Mit Coniin (E. Merck, wasserhell), das

<sup>6)</sup> R. Kuhn u. A. Winterstein, B. 65, 646 [1932].

<sup>7)</sup> Zur Darstellung diente das B. 65, 646 [1932] beschriebene Verfahren. Hrn. A. Winterstein danken wir aufrichtig für wiederholte Darstellung der Dihydroverbindungen.

<sup>7)</sup> Hrn. E. F. Möller danken wir herzlich für die Ausführung zahlreicher Messungen.

viel stärker basisch ist als Tropin und Piperazin, konnten wir Dihydro-methylbixin nicht zu  $\beta$ -Methyl-bixin dehydrieren. Allmählich fand zwar Bildung eines roten Farbstoffs statt, der aber wesentlich kurzwelligere Absorptionsbanden zeigte. Piperazin (purum, Th. Schuchardt) und Tropin (E. Merck) wurden in Pyridin-Lösung untersucht. Das Pyridin war nach F. Arndt über das Perchlorat gereinigt und unwirksam.  $\alpha$ -Picolin und  $\alpha$ -Pipocolin, in unverdünntem Zustand angewandt, waren von Dr. Fraenkel und Dr. Landau bezogen. Nach den mit verschiedenen Piperidin-Präparaten gemachten Erfahrungen verzichten wir darauf, die manometrisch gemessenen Reaktionsgeschwindigkeiten in Gegenwart der einzelnen Amine zahlenmäßig zu vergleichen, da sie ohne sehr sorgfältige und mühsame Reinigung keinen Anspruch auf Reproduzierbarkeit erheben könnten. Wir begnügen uns damit, diejenigen Basen, die einwandfrei zur Bildung von  $\beta$ -Methyl-bixin in spektroskopisch reinem Zustand geführt haben, durch + zu bezeichnen und daneben die Dissoziationskonstanten nach Landolt-Börnstein anzuführen.

Piperidin .....	$1.6 \times 10^{-3}$	...	+
$\alpha$ -Pipocolin .....	—	...	+
Coniin .....	$1.3 \times 10^{-3}$	...	— *)
Diäthylamin .....	$1.3 \times 10^{-3}$	...	(+)**) +
Tropin .....	$1.9 \times 10^{-4}$	...	+
Piperazin .....	$6.4 \times 10^{-5}$	...	+
Nicotin .....	$7 \times 10^{-7}$	...	—
Pyridin .....	$2.3 \times 10^{-9}$	...	—
$\alpha$ -Picolin .....	$3 \times 10^{-8}$	...	—
Chinaldin .....	$4 \times 10^{-9}$	...	—
Anilin .....	$4.6 \times 10^{-10}$	...	—

Absorptionsbanden in allen mit + bezeichneten Fällen:

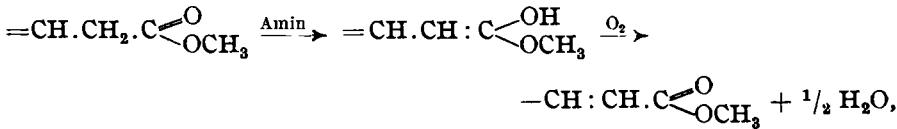
526, 490.5, 457  $\mu\mu$  in Schwefelkohlenstoff.

\*) Absorptionsbanden: 504.5 und 475  $\mu\mu$  (Schwefelkohlenstoff).

\*\*) Zweite Absorptionsbande stark verwaschen.

In Triäthylamin ist Dihydro-methylbixin nahezu unlöslich.

In bezug auf die Substrate erscheint die Reaktion spezifisch. Dihydro-muconsäure-dimethylester,  $H_3COOC.CH_2.CH:CH.CHOOCCH_3$  und 1,6-Dibenzyl-hexatrien,  $H_5C_6.CH_2.[CH:CH]_3.CH_2.C_6H_5$ , wurden aus ihren Lösungen in Piperidin nach Schütteln mit Luft unverändert zurückgewonnen, abgesehen von einem recht geringen Teil, der oxydativ abgebaut wurde. Muconsäure-ester oder 1,8-Diphenyl-octatetraen ließen sich nicht nachweisen. Es ist denkbar, daß die Dimethylester des Dihydro-bixins und -crocetins unter dem Einfluß der wirksamen Basen Enolisierung erleiden:



und daß die Enole unter Verschiebung ihres durchkonjugierten Systems von Doppelbindungen der Dehydrierung unterliegen.