

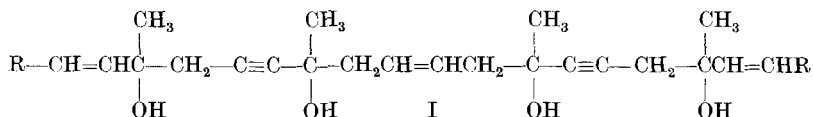
233. Carotinoidsynthesen X.

Weitere stereoisomere 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyloctadecanonaene. Zugleich ein Beitrag zu L. Pauling's Theorie der sterischen Hinderung bei cis-trans-isomeren Polyenen

von C. F. Garbers, C. H. Eugster und P. Karrer.

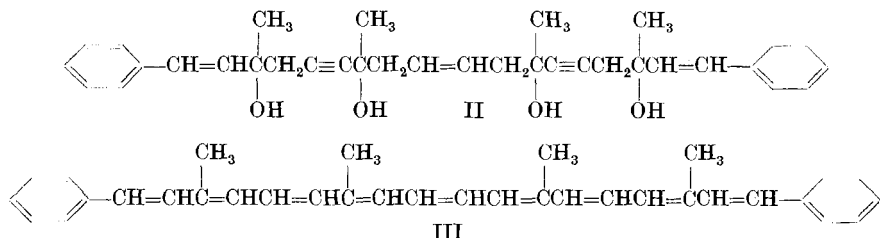
(14. VIII. 52.)

In allen von uns bisher ausgeführten Carotinoidsynthesen¹⁾ waren Tetraole mit 2 Acetylenbindungen der Formel I Zwischenprodukte.



In diesen wurden hierauf die Acetylenbindungen zu Kohlenstoffdoppelbindungen hydriert und aus dem so gebildeten neuen Tetraol 4 Mol Wasser abgespalten. In der Regel entstehen bei der partiellen Hydrierung von Acetylenbindungen mit selektiven Katalysatoren fast ausschliesslich cis-Dihydroderivate; wenn in den vorerwähnten Carotinoidsynthesen oft nicht diese, sondern die trans-Formen der Carotinoide erhalten wurden, so ist dies auf Isomerisierung der cis-Derivate bei der Wasserabspaltung aus den Tetraolen zurückzuführen.

In einer kürzlich²⁾ veröffentlichten Arbeit konnten wir aber zeigen, dass in einem speziellen Fall neben der ganz-trans-Verbindung auch verschiedene cis-Formen gefasst werden konnten, indem das Tetraol II mit zwei Dreifach-Bindungen nach deren partieller Reduktion durch Wasserabspaltung 4 isomere 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyloctadecanonaene (III) lieferte, die trans-Form als Hauptprodukt und 3 verschiedene cis-Isomere (dort bezeichnet als cis-Formen I, II und III).

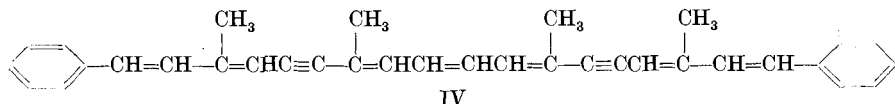


¹⁾ Helv. **33**, 443, 1172, 1349, 1433, 1952 (1950); **34**, 28, 823, 1805 (1951); **35**, 1179 (1952).

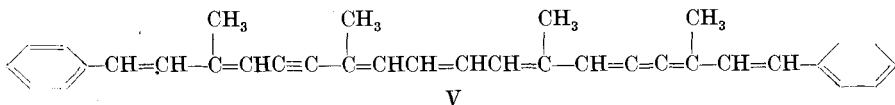
²⁾ C. H. Eugster, C. F. Garbers & P. Karrer, Helv. **35**, 1179 (1952).

Über die Lage der cis-Bindungen in jenen 3 cis-Isomeren gibt die Synthese aber keinen Aufschluss.

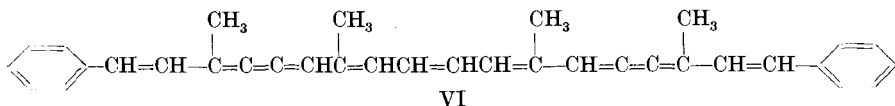
In der vorliegenden Abhandlung beschreiben wir einen Weg, der zu neuen stereoisomeren 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaenen führt. Durch Erhitzen des Acetylentetraols II mit etwas Toluolsulfonsäure in Toluol wurden 4 Mol Wasser abgespalten und hierbei ein Gemisch von 3 Kohlenwasserstoffen erhalten, das sich durch Chromatographieren in 3 Komponenten trennen liess. Im oberen Teil der Säule haftete eine Substanz vom Smp. 204°, darunter folgte eine solche vom Smp. 152,3° und aus dem unteren Teil der Säule wurde ein Pigment vom Smp. 175,2° isoliert. Alle drei Verbindungen haben dieselbe Zusammensetzung $C_{34}H_{32}$ und sind keine cis-trans-Isomeren. Dafür spricht, dass ihre Absorptionsmaxima zwar verschiedene Extinktionen besitzen, aber bei gleichen Wellenlängen liegen und dass sich die Verbindungen mit den üblichen cis-trans-Isomerisierungs-Katalysatoren (Jod und Belichtung) nicht ineinander überführen lassen. Die 3 Isomeren sind vielmehr als Diacetylenderivat IV, Acetylen-allenderivat V und Di-allenderivat VI aufzufassen:



1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-diin(5,13)-heptaen-(1,3,7,9,11,15,17).



1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-in-(5)-nonaen-(1,3,7,9,11,13,14,15,17).



1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-undecaen-(1,3,4,5,7,9,11,13,14,15,17).

Aus dem Verlauf der Hydrierung und den hierbei erhaltenen Reduktionsprodukten geht hervor, dass die im Chromatogramm am stärksten adsorbierte Substanz vom Smp. 204° die Diacetylenverbindung IV ist, während in der Substanz vom Smp. 152,3° sehr wahrscheinlich das Monoacetylen-monokumulen-Derivat V und in dem dritten Pigment vom Smp. 175,2° wahrscheinlich das Dikumulen-Derivat VI vorliegt.

Die Isomerisierung einer Acetylenbindung zur Allenbindung ist seit einer Untersuchung von Faworski¹⁾ bekannt und häufig untersucht worden. Die Isomerisierung zu einem Kumulen dürfte aber neu sein.

¹⁾ Al. Faworski, J. pr. [2] 37, 382, 531 (1888).

Das längstwellige Absorptionsmaximum der Diacetylenverbindung IV liegt in Cyclohexan bei $423\text{ m}\mu$, das Hauptmaximum des trans-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaens (III) bei $470\text{ m}\mu$. Der Ersatz einer Doppelbindung durch eine Dreifachbindung bewirkt somit in letzterer Substanz eine Violettverschiebung von ca. $23\text{ m}\mu$. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Verschiebung von ca. $22\text{ m}\mu$, welche wir früher¹⁾ an einem ähnlich konstituierten Paar von Verbindungen gefunden hatten. Die Absorptionsspektren der Kohlenwasserstoffe IV, V und VI sind in Fig. 1 dargestellt.

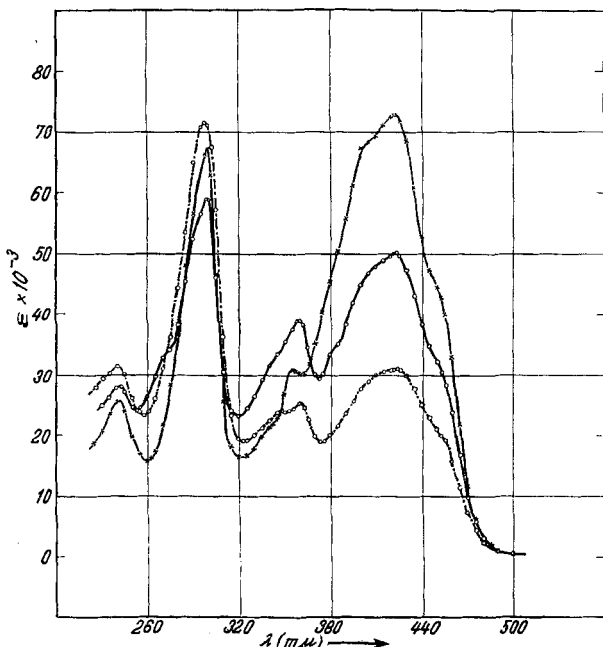


Fig. 1.

Lösungsmittel: Cyclohexan.

- x—x—x— 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecadiin-(5,13)-heptaen-(1,3,7,9,11,15,17); $c = 1,457 \times 10^{-5}\text{-m.}$ (IV).
 —o—o—o— 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-in-(5)-nonaen-(1,3,7,9,11,13,14,15,17); $c = 1,397 \times 10^{-5}\text{-m.}$ (V).
 —o—o—o—o— 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-undecaen-(1,3,4,5,7,9,11,13,14,15,17); $c = 1,438 \times 10^{-5}\text{-m.}$ (VI).

Die 3 Isomeren IV, V und VI haben wir mit dem durch Blei abgeschwächten Palladiumkatalysator²⁾ hydriert. Wie die Hydrierkurven (Fig. 2) erkennen lassen, nahm das Diacetylderivat IV dabei genau 2 Mol H_2 auf, während die Absorption beim Monoacetylen-monokumulenen-Derivat V erst nach der Aufnahme von 3 Mol

¹⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv.* **33**, 443 (1950).

²⁾ H. Lindlar, *Helv.* **35**, 446 (1952).

H₂, beim Dikumulen-Derivat VI erst nach Absorption von 3,6 Mol H₂ zum Stillstand kam. Der erwähnte Katalysator hydriert Acetylenbindungen nur bis zur Kohlenstoffdoppelbindung, während sich die Reduktion der Kumulengruppen offenbar nicht ganz so spezifisch damit durchführen lässt.

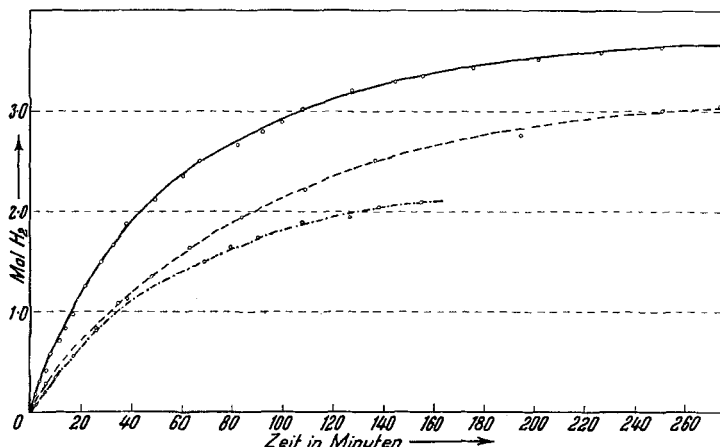
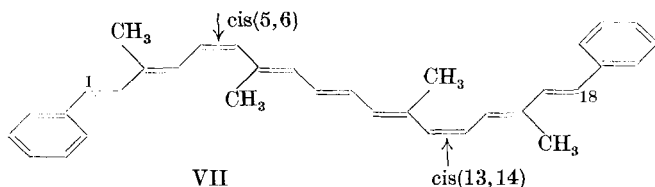


Fig. 2.

Hydrierungskurven.

—○—○— Substanz IV. - - -○- - - Substanz V. ○—○—○ Substanz VI.

Der Erwartung gemäss lieferte die Diacetylenverbindung IV bei der partiellen Reduktion in guter Ausbeute ein ausgezeichnet kristallisiertes Di-cis-1,18-diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen, dem die Konfigurationsformel VII zukommt (Absorptionsspektrum Fig. 3); als Nebenprodukte wurden nur Spuren des ganz-trans-Isomeren und Spuren von nicht genau definierten Produkten (vielleicht Mono-cis-diphenyl-tetramethyl-octadecanonaen und Mono-cis-monoacetylderivat) beobachtet.



Das Monoacetylen-monokumulen-Derivat V (Smp. 152,3°) ergab bei der partiellen Hydrierung 3 verschiedene cis-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaene. Alle drei liessen sich mit Jod sehr schnell in das ganz-trans-Isomere umwandeln. (Die neuen cis-Isomeren nennen wir VIIa, VIIb und VIIc.) Die Absorptionsspektren dieser cis-Isomeren sind in Fig. 4 dargestellt.

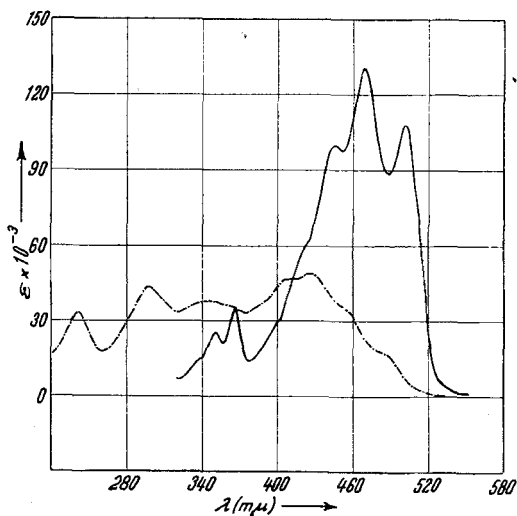


Fig. 3.

Hydrierungsprodukt der Verbindung IV. Lösungsmittel: Cyclohexan.

- Di-cis-(5,6; 13,14)-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen (VII); $c = 9,85 \times 10^{-6}$ -m. (VII). λ_{\max} 427 m μ ($\log \epsilon$ 4.69), λ_{\max} 298 m μ ($\log \epsilon$ 4.63), λ_{\max} 240 m μ ($\log \epsilon$ 4.53).
 - - - - - Die gleiche Lösung nach Zugabe von 1% Jod (bezogen auf das Polyen) und Bestrahlung.

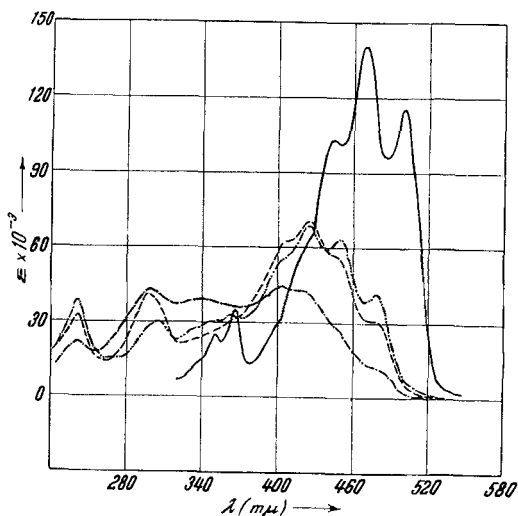


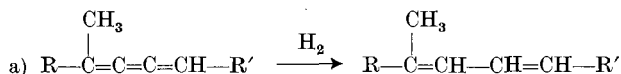
Fig. 4.

Hydrierung der Monoacetylen-monokumulene-Verbindung V. Lösungsmittel: Cyclohexan.

- cis-Verbindung VIIc; $c = 9,895 \times 10^{-6}$ -m.
 — cis-Verbindung VIIb; $c = 9,716 \times 10^{-6}$ -m.
 { — cis-Verbindung VIIa; $c = 8,635 \times 10^{-6}$ -m.
 — Die gleiche Lösung nach Zugabe von 1% Jod (bezogen auf das Polyen) und Bestrahlung.

Aus der Kumulenverbindung VI entstanden bei der partiellen Hydrierung mit dem Palladiumkatalysator 3 verschiedene cis-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaene, die den cis-Isomeren, die aus dem Monoacetylen-monokumulen V erhalten worden waren, ähnlich sind, immerhin mit einer Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 5 m μ nach kürzeren Wellenlängen. Diese Isomeren bezeichnen wir als cis-Verbindungen VIIIa, VIIIb und VIIIc. Alle 3 werden durch Jod sofort in das ganz-trans-Isomere umgelagert. Sie scheinen trotz der nur geringen Verschiebung ihrer Absorptionsmaxima gegenüber jenen der Verbindungen VIIa, VIIb und VIIc von letzteren konfigurativ verschieden zu sein, wofür namentlich die Ergebnisse von Mischchromatogrammen sprechen.

Es ist zu erwarten, dass die partielle Hydrierung von 3 kumulierten Doppelbindungen bei Aufnahme von 1 Mol H₂ zu 4 verschiedenen cis-trans-isomeren Polyenen führen kann, nämlich zu den cis-cis, cis-trans, trans-cis und trans-trans-Formen:



Wenn im Kohlenwasserstoff VI die Gruppierung a) mit 3 kumulierten Doppelbindungen zweimal auftritt, sind bei Anlagerung von 2 Mol H₂ 10 isomere cis-trans-Formen vor auszusehen:

cis cis cis cis	trans cis cis trans
cis cis cis trans	cis trans cis trans
cis cis trans cis	cis trans trans trans
cis trans trans cis	trans cis trans trans
cis cis trans trans	trans trans trans trans

Die räumlichen Formeln unserer verschiedenen neuen cis-isomeren 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaene können daher, mit Ausnahme derjenigen der Verbindung VII mit den cis-Konfigurationen in 5,6- sowie in 13,14-Stellung, nicht angegeben werden. Dagegen steht fest, dass für sie alle cis-Konfigurationen nur an den 4 Doppelbindungen 3,4, bzw. 5,6 bzw. 13,14 bzw. 15,16 in Frage kommen.

Die auffallendsten Eigenschaften der neuen cis-Isomeren sind folgende: Ihre Licht-Absorptionskurven erscheinen flach und wenig charakteristisch (vgl. Fig. 3, 4 und 5). Bei visueller Betrachtung der Lösungen im Gitterspektroskop lässt sich aber die längstwellige Absorptionsbande, bisweilen noch eine zweite erkennen. Diese Banden erscheinen in den gemessenen Absorptionskurven nur als mehr oder weniger scharfe Wendepunkte.

Die Stabilität der neuen cis-Isomeren bei Erwärmen oder Belichten entspricht ungefähr derjenigen anderer cis-Polyene. Sie können bis kurz vor den Schmelzpunkt erhitzt werden, ohne dass Isomerisierung eintritt. Beim Schmelzen wandeln sie sich unter

Rekristallisation in die ganz-trans-Form um. Auch in Lösung zeigen sie beträchtliche Stabilität bei Temperaturerhöhung. Dagegen werden sie in Lösung durch Jod schlagartig in die ganz-trans-Form umgelagert, wobei die Farbintensität der Lösung stark zunimmt und das Spektrum innerhalb einiger Sekunden in dasjenige der ganz-trans-Verbindung übergeht.

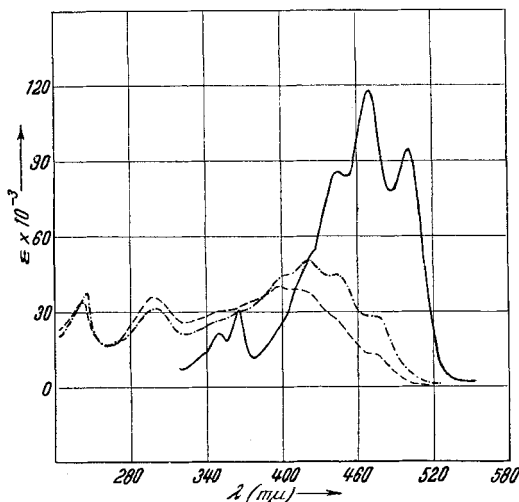


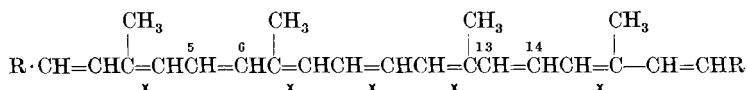
Fig. 5.

Lösungsmittel: Cyclohexan.

Hydrierung der Substanz VI (Smp. 175,2°).

- — — — — Direkt kristallisiert aus der Rohsubstanz nach der Hydrierung;
 $c = 9,312 \times 10^{-6}$ -m.
 { — — — — — Nach der zweiten Umkristallisation („Rohkristallinat K“);
 $c = 1,057 \times 10^{-5}$ -m.
 { Die gleiche Lösung nach Zugabe von Jod.

Nach einer Theorie von *L. Pauling*¹⁾ sind in Carotinoiden der allgemeinen Formel



nur die mit x bezeichneten Doppelbindungen in der cis-Konfiguration stabil. Würden sich an den übrigen Kohlenstoffdoppelbindungen cis-Konfigurationen ausbilden, so wäre dies nach der genannten Theorie infolge der Raumbeanspruchung der CH₃-Gruppen mit einer so starken Verdrehung der Molekel um die Einfach-Kohlenstoffbindungen verbunden, dass damit die Resonanz, welche an die Koplanarität der Molekel gebunden ist, praktisch unterbrochen wäre. Die Ver-

¹⁾ Fortschr. Ch. Org. Naturstoffe **3**, 203 (1939). Helv. **32**, 2241 (1949).

minderung der Resonanzenergie wird aber als ein Mass für die Instabilität der Verbindung angesehen. *Pauling* hat zwar betont, dass die Synthese so instabiler Polyene grundsätzlich nicht unmöglich, jedoch unwahrscheinlich sei. Doch hat man in der Folge seine Theorie als Gesetz aufgefasst und darauf Konfigurationsableitungen gegründet.

Unser cis-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen (VII) ist ein Polyen mit zwei solchen „verbotenen“ cis-Doppelbindungen (in den Stellungen 5,6 und 13,14), und in den anderen neuen cis-Isomeren (VIIa, VIIb, VIIc, VIIla, VIIlb, VIIlc) müssen ebenfalls einzelne cis-Bindungen diese Lage haben. Da das längstwellige Absorptionsmaximum von VII in Cyclohexanlösung ca. 24 m μ kürzerwellig als dasjenige des ganz-trans-Isomeren liegt, kann geschlossen werden, dass eine „verbotene“ cis-Doppelbindung eine Violettverschiebung gegenüber der Transform um ca. 12 m μ bewirkt. Für andere (nicht „verbotene“) cis-Doppelbindungen hat *Zechmeister* eine Verschiebung von ca. 5 m μ nach kürzeren Wellenlängen postuliert.

Sehr auffallend ist die flache Spektralkurve des cis-Isomeren VII gegenüber derjenigen der ganz-trans-Form. In dieser drückt sich die Änderung der Konfiguration stärker aus als in der Stabilität der Substanz. Es scheint, dass der Einfluss der Resonanzenergie auf die Stabilität solcher Systeme überschätzt worden ist.

Die cis-trans-isomeren Polyene lassen sich in 2 Gruppen einteilen: die einen, die sog. „Neo-Isomeren“ hat man meistens künstlich erhalten¹). Immerhin gehört in diese Gruppe auch das natürlich vorkommende cis-Antheraxanthin²) (wahrscheinlich auch cis-Crocetin und evt. cis-Bixin). Sie zeigen in ihren Spektralkurven mit Ausnahme des cis-Peaks keine bedeutenden Abweichungen von denjenigen der ganz-trans-Verbindungen. Die andere Gruppe von cis-Polyenen wird von natürlichen cis-Verbindungen repräsentiert, wie pro- γ -Carotin, pro-Lycopin, poly-cis-Lycopin I–VI, deren Licht-Absorptionskurven von jenen der trans-Formen grosse Abweichungen zeigen (vgl. Fig. 6 und 7). In ihnen sind die Absorptionsmaxima weniger scharf ausgeprägt, ein cis-Peak tritt kaum auf; sie erweisen sich zwar als thermisch recht stabil, aber gegen Jod, das sehr schnell isomerisiert, sehr empfindlich. In künstlich erzeugten Isomerisationsgemischen wurden sie bisher noch nie gefunden.

Wir ziehen aus der überraschenden Parallele in den Eigenschaften jener natürlichen cis-Polyene mit unserem Di-cis-(5,6; 13,14)-1,18-diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen (VII) den Schluss, dass für die genannten natürlichen cis-Polyene Kon-

¹) Siehe z. B. die Zusammenfassung von *L. Zechmeister*, Chem. Rev. **34**, 267 (1944).

²) *G. Tappi & P. Karrer*, Helv. **32**, 50 (1949).

figurationsformeln in Betracht zu ziehen sind, welche an „verbotenen“ Doppelbindungen cis-Konfiguration besitzen. Dies wäre auch insofern nicht erstaunlich, als die Natur häufig besonders energiereiche Formen chemischer Verbindungen erzeugt und für biologische Vorgänge ausnutzt.

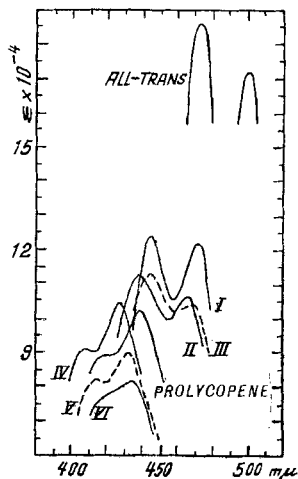


Fig. 6¹).

Molekulare Extinktionskurven von all-trans-Lycopin, pro-Lycopin und poly-cis-Lycopinen I—VI und ihre Hauptmaxima in Hexan.

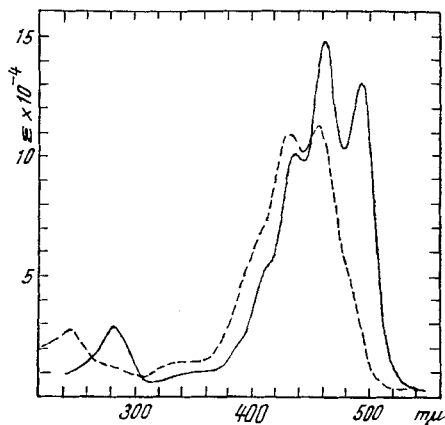


Fig. 7²).

— γ-Carotin in Hexan.
- - - pro-γ-Carotin in Hexan.

Wir möchten noch darauf hinweisen, dass *W. Oroshnik, G. Karmas & A. D. Mebane*³⁾ ebenfalls stereoisomere cis-Formen beobachteten, welche zur *Pauling'schen* Regel der „verbotenen“ Doppelbindungen im Gegensatz stehen. Eine andere Ausnahme glaubten wir früher⁴⁾ in der cis-cis-β-Methyl-muconsäure gefunden zu haben. Diese Substanz wurde dann aber von *J. A. Elvidge, R. P. Linstead & P. Sims*⁵⁾ als cis-trans-Verbindung gedeutet. Die Versuche von *Linstead et al.* sollen überprüft werden. Ihre Schlussfolgerungen betreffend der „verbotenen“ Doppelbindungen sind jedenfalls unhaltbar.

Der eine von uns (*C. F. Garbers*) dankt der Universität Pretoria für ein Stipendium, welches ihm die Ausführung der vorliegenden und einer früheren⁶⁾ Arbeit ermöglichte. Ferner danken wir Herrn Dr. *Lindlar* und der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* für die Überlassung des blei-vergifteten Palladium-Katalysators, und der Kommission der *Arbeitsbeschäftigungskredite des Bundes* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ *L. Zechmeister & J. H. Pinckard, Am. Soc. 69, 1930 (1947).*

²⁾ *L. Zechmeister, A. L. Le Rosen, W. A. Schroeder, A. Polgár & L. Pauling, Am. Soc. 65, 1940 (1934).*

³⁾ *Am. Soc. 74, 298 (1952).*

⁴⁾ *P. Karrer, R. Schwyzer & A. Newwirth, Helv. 31, 1210 (1948).*

⁵⁾ *Soc. 1951, 3398.*

⁶⁾ *Helv. 35, 1179 (1952).*

Experimenteller Teil.

Wasserabspaltung und Isolierung. 1. Vorversuche zur Wasserabspaltung. 100 mg Tetraol II wurden in 5 ml Toluol gelöst und zum Sieden erhitzt. Dazu goss man die siedende Lösung von 20 mg entwässerter p-Toluolsulfonsäure in 2,5 ml Toluol. Hierauf kochte man 1 Min. und kühlte dann unter Wasser ab. Die Toluollösung wurde mit NaHCO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Den Rückstand verteilte man zwischen Benzol-Petroläther und 90-proz. Methanol. Die Substanz begann auszukristallisieren. Die hypophasischen Anteile waren gering. Die Lösung der Epiphasse wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig CS_2 auf, fügte unter ständigem Reiben absoluten Alkohol hinzu, nutschte die ausgefallenen Kristalle ab und wusch sie gut mit Alkohol-Petroläther (1:1). Ausbeute 9,9 mg, Smp. 170° (unscharf). Absorptionsbande in Benzol bei $462\text{ m}\mu$ (unscharf).

Nach Entfernung des Lösungsmittels der Mutterlauge nahm man den Rückstand in 20 ml Benzol-Petroläthergemisch (1:4) auf und chromatographierte an Al_2O_3 (Aktivität II). Das Chromatogramm wurde mit einer Mischung von 10% Benzol in Petroläther entwickelt. Es zeigte zwei Zonen; die obere war braun, hierauf folgte eine hellgelbe Zone, die das Polyen enthielt. Die Säule wurde zerschnitten und mit Benzol eluiert. Die braune Zone zeigte keine scharfen Absorptionsbanden und konnte auch nicht zur Kristallisation gebracht werden. Aus der hellgelben Zone wurden weitere 6,2 mg des Polyens isoliert. Gesamtausbeute 16,1 mg.

2. In einem zweiten Vorversuch, in welchem man während 2 Min. erhitzte (100 mg Tetraol + 20 mg Toluolsulfonsäure in 7,5 ml Toluol), konnten nur 9 mg kristalline Anteile vom unscharfen Smp. 170° isoliert werden. Das Chromatogramm der Mutterlauge lieferte eine weitere gelborange, kristalline Verbindung vom Smp. 174° . Später konnten wir zeigen, dass es sich um die Di-kumulenverbindung VI handelte.

Hauptansatz zur Wasserabspaltung. 300 mg im Vakuum geschmolzene Toluolsulfonsäure wurden in 15 ml siedendem Toluol gelöst und in einem Guss der siedenden Lösung von 1,869 g Tetraol II in 97 ml Toluol zugefügt. Sofort erfolgte Dunkelfärbung der Lösung. Nach 1 Min. Kochen am Steigrohr kühlte man die Flüssigkeit ab und goss sie in einen Scheidetrichter zu gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung. Beim Durchschütteln schlug die Farbe nach braunrot um. Nachher trennte man die NaHCO_3 -Schicht ab, wusch die Toluol-Petrolätherschicht zweimal mit destilliertem Wasser und hierauf zur Entfernung von hypophasischen Anteilen dreimal mit je 33 ml 90-proz. Methanol. Die Lösung wurde dann über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig CS_2 auf und fügte abs. Alkohol zu, wobei das Polyen teilweise auskristallisierte. Die Kristalle wurden abgenutscht und gut mit Alkohol-Petroläther (1:1) gewaschen. Ausbeute 186 mg Rohkristallisat. Smp. 170 – 175° . Maximum der Absorptionsbande in Benzol $461\text{ m}\mu$.

Ein zweiter Ansatz von 1 g Tetraol II wurde in entsprechender Weise behandelt und lieferte aus CS_2 -Alkohol 133 mg Rohkristallisat (200 mg Toluolsulfonsäure + 75 ml Toluol). Zur Analyse kristallisierte man die Rohsubstanz aus Cyclohexan um. Die Substanz bildete sehr feine Nadeln von braungelber Farbe. Smp. $192,8^\circ$. Ausbeute 202 mg.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}$ (440,6) Ber. C 92,67 H 7,32% Gef. C 92,72 H 7,57%

Trotz dieser guten Analyse war die Substanz noch ein Gemisch. Durch drei weitere Umkristallisationen aus Schwefelkohlenstoff-Alkoholmischung isolierten wir aus ihr die Diacetylenverbindung IV, die bei 204° schmilzt und bedeutend höhere Extinktionen als das Rohprodukt hatte. Alle Mutterlaugen-Rückstände wurden in wenig Benzol gelöst und an 400 g Al_2O_3 (Aktivität I–II, Merck) chromatographiert. Zur Entwicklung gebrauchten wir 1,5 l Benzol-Petroläther-Gemisch (3:7). Die Kolonne zeigte die folgenden Zonen:

oberste Zone	bräunlich-gelb	1,5 cm
2. Zone	braun	1,5 cm
3. Zone	tiefgelb	12 cm, Abs.-Max. in Benzol $461\text{ m}\mu$ (unscharf)
4. Zone	hellgelb	3,5 cm. Scharf abgetrennt von Zone 3. Abs.-Max. in Benzol $461\text{ m}\mu$ (unscharf).

Im unteren Teil der Kolonne war noch eine 3,5 cm lange farblose Zone vorhanden. Im UV.-Licht konnte man erkennen, dass die Zone 3 in Wirklichkeit aus zwei verschiedenen Zonen bestand, und zwar aus einer 4 cm langen oberen dunkleren und einer 8 cm langen heller-braun fluoreszierenden unteren. Man zerschnitt das Chromatogramm in die verschiedenen Zonen und eluierte mit heissem Benzol.

Die oberste und die zweite Zone lieferten keine definierbaren Substanzen. Zone 3 gab aus dem oberen Teil 51 mg der Diacetylenverbindung IV. Gesamtausbeute 253 mg.

Der untere Teil lieferte die Verbindung V, die wir für das Acetylenkumulen halten. Es wurde in wenig heissem Benzol gelöst; dann fügte man so lange heissen Alkohol hinzu, bis die Kristallisation einsetzte. Später wurden die Kristalle abgenutscht und mit Petroläther-Alkohol (1:1) gewaschen. Ausbeute 175 mg, Smp. 152,3°.

$C_{34}H_{32}$ (440,6) Ber. C 92,67 H 7,32% Gef. C 92,64 H 7,66%

Die untere Zone 4 wurde eluiert und zur völligen Reinigung nochmals an Al_2O_3 (Aktivität II) chromatographiert. Die einheitliche hellgelbe Zone haben wir wieder eluiert, das Eluat im Vakuum eingedampft und den kristallinen Rückstand aus Benzol-Alkoholgemisch umkristallisiert. Ausbeute 82 mg, Smp. 175,2°. Die Verbindung ist wahrscheinlich das Dikumulenderivat VI.

$C_{34}H_{32}$ (440,6) Ber. C 92,67 H 7,32% Gef. C 92,47 H 7,60%

Diese drei Verbindungen IV, V und VI sind in ihren Eigenschaften sehr ähnlich. Sie erwiesen sich alle als fast unlöslich in Methyl- und Äthylalkohol, schwer löslich in Cyclohexan, Eisessig, Petroläther, Essigester, besser löslich in CS_2 , Benzol und Dioxan. Im allgemeinen steigt die Löslichkeit von Polyen IV bis zum Polyen VI.

Das Diacetylenderivat IV kristallisiert aus Schwefelkohlenstoff-Alkoholgemisch in feinen, orangeroten Nadeln, das Monoacetylen-kumulenderivat V in feinen, gelborangen Nadeln, das Dikumulenderivat aus Benzol-Alkoholgemisch in orangeroten Blättchen.

Die Substanzen lassen sich durch Jod nicht umlagern. Auch Bestrahlung nach Jodzugabe bewirkt keine Isomerisierung. Eine Probe des Polyens V wurde mit Jod behandelt und mit UV.-Licht 1 Std. bei 60° bestrahlt. In keinem Falle zeigte die Absorptionskurve eine Verschiebung der Absorptionsmaxima, sondern nur geringe Unterschiede in den Extinktionen.

Die Absorptionsspektren (bestimmt im *Beckman*-Spectrophotometer) sind die folgenden:

Tabelle 1.
Lösungsmittel: Cyclohexan.

Substanz	Max. in $m\mu$	log ϵ
Polyen IV. . . .	422—424	4,86
	299	4,83
Polyen V	422—424	4,70
	299	4,77
Polyen VI. . . .	422—424	4,49
	298	4,85

Die 3 Substanzen (IV, V und VI) lösen sich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe und zeigen im Gitterspektroskop ein breites Band mit Schwerpunkt bei 553 $m\mu$ (trans-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonae (III): indigoblau mit Schwerpunkt bei 561 $m\mu$). Jedoch lassen sich im *Beckman*-Spectrometer gewisse Unterschiede erkennen. Wir fanden z. B. an ganz frisch bereiteten Lösungen folgende Absorptionsmaxima in konz. Schwefelsäure:

trans-Polyen III	ca. 545 $m\mu$	Polyen V	ca. 525 $m\mu$
Polyen IV	ca. 525—530 $m\mu$	Polyen VI	ca. 515—520 $m\mu$

Partielle Hydrierung der Polyene IV, V und VI. Die Auswahl des Lösungsmittels für die Hydrierungen war beschränkt. In den meisten dafür geeigneten Lösungsmitteln sind die Substanzen fast unlöslich. Wir versuchten, die Hydrierungen in Benzol und Dioxan durchzuführen, in welchen die Löslichkeiten genügend sind. Von diesen hat sich Dioxan, gereinigt nach der Vorschrift von *Hess & Frahm*¹⁾, am besten bewährt. Versuche mit verschiedenen Katalysatoren (0,1% Pd auf CaCO_3 ; 5% Pd auf BaSO_4 ; 5% Pd auf CaCO_3 (blei-vergiftet); 1% Pd auf Al_2O_3) wurden in verschiedenen Verhältnissen ausgeführt. Am besten bewährte sich der blei-vergiftete Katalysator von *Lindlar*²⁾. Hydrierungen und Aufarbeitung der Reaktionsgemische wurden möglichst unter Lichtausschluss durchgeführt.

Partielle Hydrierung der Diacetylen-verbindung IV. 70 mg blei-vergifteter Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator wurden in 15 ml Dioxan aushydriert und hierauf mit 24,89 mg der Acetylenverbindung IV versetzt. Die Hydrierung begann sehr langsam. Nach 1 Std. wurden weitere 30 mg Katalysator zugefügt. Hierauf setzte die Wasserstoffaufnahme sofort ein. Nach 4 Std. waren ca 2 Mol H_2 pro Mol des Polyens aufgenommen, und die Reaktion kam praktisch zum Stillstand (siehe Kurven). Nachher filtrierte man den Katalysator ab, wusch mit CS_2 nach und dampfte die Lösung im Vakuum bei niedriger Temperatur (nicht über 10°) und Lichtausschluss ein. Die Rohsubstanz kristallisierte spontan. Sie wurde zusammen mit dem Hydrierungsprodukt eines zweiten Ansatzes (25,03 mg) in 25 ml Benzol-Petroläther-Mischung (3:17) gelöst und an Al_2O_3 (Aktivität II, Säule $2 \times 22,5$ cm) unter Lichtausschluss chromatographiert. Nach der Entwicklung mit 560 ml des gleichen Gemisches zeigte die Säule folgende Zonen:

Absorptionsmaxima in CS_2

Oben	1 cm	ohne Substanz	
1. Zone	1 cm	orangerot. diffus	540, 502, 472 $\text{m}\mu$
2. Zone	0,2 cm	braunrot	533,5 $\text{m}\mu$
3. Zone	8,5 cm	ockergelb	517 $\text{m}\mu$
4. Zone	1,2 cm	tiefgelb	492 $\text{m}\mu$
5. Zone	1,7 cm	gelb	484, 453 $\text{m}\mu$
6. Zone	8,7 cm	blassgelb	Totalabsorption von 462 $\text{m}\mu$ an

Der Durchlauf des Chromatogramms war hellgelb und zeigte keine scharfe Absorptionsbande. Die Säule wurde in die einzelnen Zonen zerschnitten und letztere in der Kälte mit Benzol-Methanol-Gemisch (9:1) eluiert, die Eluate filtriert und im Vakuum ohne Erwärmen zur Trockene gebracht.

Zone 1 enthielt eine sehr geringe Menge des ganz-trans-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaens (III), von dem wir annehmen, dass es sich beim Chromatographieren aus der eis-Verbindung gebildet hat.

Zone 2 enthielt sehr wenig einer unreinen Substanz, welche nach dem Spektrum vielleicht ein Gemisch ist, welches ganz-trans-1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen (III), sowie etwas der mono-cis-Verbindung enthält.

Zone 3 lieferte Di-cis-(5,6; 13,14)-1,18-diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen (VII). Man kristallisierte es aus einer Mischung von Schwefelkohlenstoff und Alkohol um. Ausbeute 15 mg. Kristallform: flache Rhomben, Smp. 210° , bei 155° Umwandlung unter Farbvertiefung. Absorptionsmaximum in Schwefelkohlenstoff bei 517 $\text{m}\mu$. Quantitatives Absorptionsspektrum siehe Kurven Fig. 3. Zur Analyse wurde die Substanz zwei Stunden bei Zimmertemperatur und 10^{-3} mm Druck getrocknet.

$\text{C}_{34}\text{H}_{36}$ (444,6) Ber. C 91,84 H 8,16% Gef. C 91,03 H 8,43%

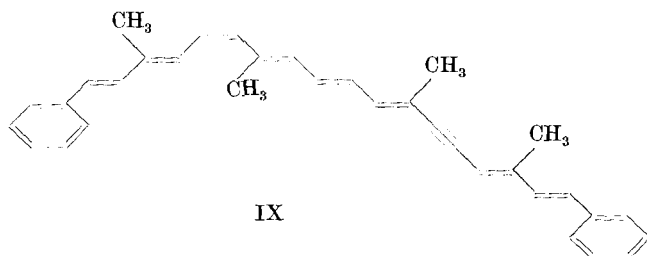
Zone 4 enthielt ebenfalls nur sehr wenig Substanz. Nach Jod-Zugabe wurde das Spektrum schärfer und zeigte Absorptionsmaxima bei 502 $\text{m}\mu$. Möglicherweise handelte es sich um die Mono-cis-monoacetylenverbindung der Formel IX.

¹⁾ B. 71, 2629 (1938).

²⁾ Helv. 35, 446 (1952).

Zone 5 enthielt sehr wenig Substanz, die sich als Ausgangsmaterial erwies.

Zone 6. Spuren einer überhydrierten Verbindung. Solche waren auch im Durchlauf des Chromatogramms vorhanden.



Partielle Hydrierung der Verbindung V. 50 mg des Palladium-Katalysators wurden in 15 ml Dioxan aushydriert und hierauf 25,05 mg des Polyens V zugegeben (Lichtausschluss). Die Hydrierung kam erst nach Aufnahme von 3 Mol. H_2 ganz zum Stillstand (siehe Kurven). Ein zweiter Ansatz von 25,18 mg Substanz wurde mit dem ersten vereinigt und die Mischung in gleicher Weise wie im vorbeschriebenen Beispiel aufgearbeitet. Das Chromatogramm wies folgende Zonen auf:

				Absorptionsmaxima in CS_2
Oberste Zone	2 cm	orange		538, 502 $m\mu$
2. Zone	0,2 cm	dunkelbraun		528, 492 $m\mu$
3. Zone	2,3 cm	ockergelb		511, (480) $m\mu$
4. Zone	3 cm	ocker, etwas heller		512, 482 $m\mu$
5. Zone	11 cm	gelb-orange		512, 482 $m\mu$
6. Zone	1 cm	gelb		
7. Zone	1,5 cm	blassgelb		462 $m\mu$
(verschiedene Zonen)				

Der Durchlauf war hellgelb.

Zone 1 enthielt ein wenig des ganz-trans-Polyens III

Zone 2 sehr wenig einer unbekannten Substanz.

Zone 3 wurde eluiert und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet.

Ausbeute an kristallisierter Substanz ca. 3 mg. Smp. 143° . Oberhalb dieser Temperatur lagert sie sich in das ganz-trans-Isomere III um und schmilzt dann bei 210° . Bei der Substanz handelt es sich um das cis-Isomere VIIc. Quantitatives Spektrum und Umlagerung, siehe Fig. 4.

Zone 4. Diese lieferte auf dem gleichen Wege eine ebenfalls kristallisierte Substanz VIIb vom Smp. 142° ; nach dem Schmelzen wird die Verbindung wieder fest und schmilzt ein zweites Mal bei 210° , dem Smp. des ganz-trans-Isomeren. Ausbeute ca. 4 mg. Absorptionsspektrum vgl. Fig. 4¹⁾.

Aus Zone 5 erhielten wir 16 mg kristallisierte Cis-Verbindung VIIa, die nach dem Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff-Äthanol-Gemisch bei 148° schmolz (zweiter Smp. bei 210°). Die Substanz kristallisiert in ziemlich grossen dolchartigen Nadeln. Im Mischchromatogramm mit der cis-Verbindung VII erwies sie sich von dieser verschieden.

Eine Probe dieser Verbindung wurde im evakuierten Röhrchen auf 130° , eine andere auf 150° erhitzt. Erstere war unveränderte cis-Verbindung, deren Absorption in CS_2 Maxima bei 511, 482 $m\mu$ aufwies; letztere war die ganz-trans-Verbindung III mit Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff bei 539, 502 $m\mu$.

$C_{34}H_{36}$ (444,6) Ber. C 91,84 H 8,16% Gef. C 91,01 H 8,03%

¹⁾ Die cis-Isomeren VIIb und VIIc sind in den Schmelzpunkten und Absorptionsspektren sehr ähnlich, so dass die Frage ihrer Verschiedenheit oder Identität offen gelassen wird.

Bezüglich der quantitativen Spektren siehe Fig. 4.

Zone 6 enthielt sehr wenig Substanz. Es handelte sich vielleicht wieder um die Monoacetylen-mono-cis-Verbindung IX.

Zone 7. In verschiedenen blassgelben Zonen wurde nur wenig Substanz gefunden; es handelte sich wahrscheinlich um Spuren zu weit hydrierter Produkte.

Partielle Hydrierung der Substanz VI. 30 mg des blei-vergifteten Palladium-Katalysators wurden in 10 ml Dioxan aushydriert. Hierauf fügten wir 14,51 mg Substanz VI hinzu. Die Hydrierung begann sehr langsam und musste durch Zugabe von weiteren 20 mg Katalysator beschleunigt werden. Die Wasserstoffaufnahme kam erst nach 3,5 Mol (pro Mol Farbstoff) zum Stillstand. Nach der üblichen Aufarbeitung, die zusammen mit einem zweiten Ansatz von 10,2 mg Polyen VI vorgenommen wurde, hat man das Rohprodukt einmal aus Schwefelkohlenstoff-Alkohol-Mischung und ein zweites Mal aus Benzol-Alkohol-Gemisch umkristallisiert. Ausbeute 6 mg (Bezeichnung: Rohkristalliat K). Smp. 141–141,5°. Absorptionsmaximum in CS₂ 505 m μ .

Ca. 1 mg des Rohkristallisats K haben wir an einer kleinen Kolonne (6 \times 1 cm Al₂O₃ (Aktivität II)) unter Lichtausschluss chromatographiert. Zur Entwicklung verwendete man Benzol-Petroläther-Gemisch (3:17). Nach längerem Nachwaschen liessen sich die folgenden Zonen erkennen:

Absorptionsmaxima in CS ₂			
Oberste Zone	0,3 cm	orange	
Farblose Zwischenzone	0,3 cm		
2. Zone	0,3 cm	gelb	505 m μ in CS ₂
Farblose Zwischenzone	0,3 cm		
3. Zone	1 cm	gelb	505 m μ in CS ₂
Farblose Zwischenzone	1 cm		
4. Zone	2,5 cm	gelb	505 m μ in CS ₂

Die Kolonne wurde zerschnitten und die verschiedenen Zonen mit Benzol eluiert.

Die oberste Zone enthielt ein wenig des ganz-trans-1,18-Diphenyl-tetramethyloctadecanonaens (III).

Zone 2. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum in der Kälte verdunstet. Den Rückstand (VIIIc) lösten wir in Cyclohexan und bestimmten die Maxima im *Beckman*-Spektrophotometer. Die Absorptionskurve zeigte grosse Ähnlichkeit mit derjenigen der Verbindung VIIc. Die Maxima liegen in Cyclohexan bei 423, 444 m μ (Substanz VIIc: 423, 449 m μ).

Zone 3 wurde wie Zone 2 aufgearbeitet. Die Absorptionskurve des Rückstandes (VIIIb) war derjenigen der Substanz VIIb ähnlich. Absorptionsmaximum in Cyclohexan 420 m μ (Substanz VIIb 425 m μ).

Zone 4. Die Absorptionskurve dieser Verbindung VIIIa zeigte Ähnlichkeit mit derjenigen der Substanz VII, von der sie sich aber im Mischchromatogramm trennen liess. Absorptionsmaximum in Cyclohexan bei 397 m μ (Substanz VII bei 402 m μ).

Die Hauptmenge des „Rohkristallisats K“ besteht aus der Verbindung mit Absorptionsmaximum bei 397 m μ (Cyclohexan). Umkristallisation bewirkt aber im Kristalliat eine Anreicherung der Verbindungen mit den Absorptionsmaxima bei 420 m μ bzw. 423, 444 m μ .

Isomerisierung der cis-Verbindungen zur ganz-trans-Verbindung III. Die Mutterlaugen, die bei der Kristallisation der verschiedenen cis-Verbindungen anfielen, haben wir gesammelt und mit wenig Jod in Benzollösung $\frac{1}{2}$ Std. stehengelassen. Danach wurde die Lösung mit Na₂S₂O₃-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Filtrieren und Eindampfen haben wir den Rückstand aus Schwefelkohlenstoff-Alkohol-Gemisch umkristallisiert. Ausbeute ca. 20 mg. Smp. 208°. Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff 540, 502, 471 m μ .

Zusammenfassung.

Ausgehend von dem Tetraol II wurden durch Wasserabspaltung die drei Polyene IV, V und VI dargestellt, von denen das erstere zwei Acetylenverbindungen, die letzteren eine Acetylen- und eine Kumulengruppe bzw. zwei Kumulengruppierungen enthalten. Die partielle Reduktion des Diacetylen-Derivates führte zum Di-cis-(5,6 ; 13,14)-1,18-diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen VII; aus V und VI liessen sich bei der partiellen Reduktion andere cis-Formen fassen.

Di-cis-(5,6 ; 13,14)-1,18-diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen (VII) besitzt cis-Konfiguration an jenen Doppelbindungen, die nach der Theorie von *L. Pauling* keine cis-Konfiguration aufweisen sollten (dasselbe trifft teilweise auch für die anderen isolierten cis-Formen zu).

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

234. Über Curare-Alkaloide aus Calebassen¹⁾.

7. Mitteilung²⁾

von **H. Schmid, J. Kehrle und P. Karrer.**

(14. VIII. 52.)

In Fortführung unserer Arbeiten über Calebassencurare haben wir es in der vorliegenden Untersuchung unternommen, die biologisch aktiven quaternären Alkaloide — von denen dieses Gift mindestens 30 enthält³⁾ — möglichst vollständig und quantitativ aufzutrennen und papierchromatographisch genau zu charakterisieren. Solche Versuche sind aus folgenden Gründen wichtig:

Es wird heute allgemein angenommen, dass zur Bereitung von Calebassencurare in erster Linie südamerikanische Strychnosarten (Loganiaceae) verwendet werden⁴⁾. Leider wurden bis heute nur *Strychnos toxifera* und *Strychnos Melinoniana* näher auf kristallisierte quartäre Basen bearbeitet. Aus ersterer konnten neben anderen quartären Basen die Curare-alkaloide C-Toxiferin und C-Calebassin⁵⁾,

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen in der Soc. de Chimie Industrielle Paris, am 16. V. 52, und in der Zürcher Chemischen Gesellschaft am 23. V. 1952.

²⁾ 6. Mitteilung Helv. **34**, 2042 (1951).

³⁾ Helv. **33**, 512 (1950).

⁴⁾ Vgl. *D. F. Marsh*, Annals of the New York Academy of Sciences **54**, Art. 3, 307 (1951); *H. King*, Soc. **1949**, 955 (dort wird auch die Isolierung des tert. Diabolins aus *Str. Diaboli* beschrieben).

⁵⁾ *H. Wieland, K. Bähr & B. Witkop*, A. **547**, 156 (1941); *H. King*, Soc. **1949**, 3263; *H. Schmid, A. Ebnöther & P. Karrer*, Helv. **33**, 1486 (1950). Leider konnten die anderen von *H. King* isolierten *Str. toxifera*-Basen noch nicht mit den Calebassenalkaloiden verglichen werden.