

3. Bestimmung des prozentualen Anteils von I + II

Der unter Standardbedingungen gem. 2 bzw. der unter den Bedingungen anderer Autoren nach dem Abdunsten des Methylenchlorids erhaltene Rückstand wurde in genau 10 ml Methylenchlorid gelöst. 5 ml dieser Lösung gab man rasch auf eine Kieselgel (Merck)-Säule (30 cm lang, Durchmesser 1 cm, Sinterboden G-2, Schliffhahn), die mit CH_2Cl_2 eingeschlämmt worden war. Nach der Elution des gelben I mit Methylenchlorid trat eine breite farblose Zone im unteren Teil der Säule auf. Das im oberen Teil haftende blassere II wurde mit Methanol eluiert. Die I (bzw. II) enthaltenden Lösungen engte man am Rotationsverdampfer zur Trockne ein und löste den Rückstand mit Äthanol zu 50 ml. 1 ml dieser I-Stammlösung wurde 1 : 250 mit Äthanol verdünnt, während die II-Stammlösung wegen ihres geringeren Gehalts nur 1 : 50 verdünnt werden mußte. Die Konzentrationsmessungen erfolgten im Beckman-Spektralphotometer DU ($d = 1 \text{ cm}$), und zwar I bei 359 m μ und II bei 354 m μ .

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, Frankfurt a. M., Georg-Voigt-Str. 14

[Ph 020]

2384. H. J. Roth und B. Miller

Zur Kenntnis der Farbreaktion zwischen Borsäure und Curcumin

I. Borinsäure-Curcumin-Komplexe

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 28. Mai 1964)

Zur Untersuchung der Reaktionsprodukte der Borsäure-Curcumin-Reaktion werden als Modelle für Rosocyanin und das in Anwesenheit von Oxalsäure entstehende Rubrocurcumin Borinsäure-Curcumin-Komplexe dargestellt und in ihrem optischen Verhalten untersucht.

Bei der altbekannten Nachweisreaktion der Borsäure mit Curcumapapier oder Curcumatinktur entsteht in Anwesenheit einer Mineralsäure eine karmesinrote Verbindung, die mit Alkali blaue Salze bildet und daher von *Schlumberger*¹⁾ als Rosocyanin bezeichnet wurde. Wird die gleiche Reaktion in Anwesenheit von Oxalsäure durchgeführt, so entsteht eine zinnoberrote Substanz, an deren Zusammensetzung Curcumin, Borsäure und Oxalsäure beteiligt sind und die man heute als Rubrocurcumin bezeichnet. Über die Konstitution der beiden Borverbindungen gehen die Meinungen seit 1866 auseinander. Eine wesentliche Arbeit neueren Datums, die eine weitgehende Klärung gebracht hat, stammt von *Spicer* und *Strickland*²⁾.

¹⁾ *E. Schlumberger*, Bull. Soc. Chim. 1866, 194; ref. C. 1866, 960.

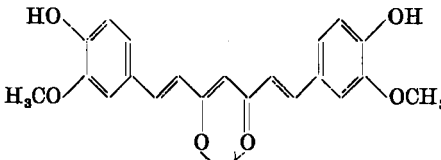




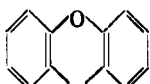
²⁾ *G. S. Spicer* und *I. D. Strickland*, J. chem. Soc. (London) 1952, 4644.

Curcumin ist als enolisierbares 1,3-Diketon formal in der Lage, sich mit Borsäure im Molverhältnis 1 : 1 oder 2 : 1 umzusetzen. Werden in der Borsäure jedoch 2 OH-Gruppen durch organische Reste ersetzt (Borinsäuren), so ist nur die eindeutige Zusammensetzung im Molverhältnis 1 : 1 denkbar. Es war daher zu untersuchen, ob Curcumin mit Borinsäuren stabile Koordinationsverbindungen eingeht, die analysenrein zu isolieren sind, um zu Modellsubstanzen für Rosocyanin und Rubrocurcumin zu gelangen.

Bei der Untersuchung der Konstellation von Ephedra-alkanolaminen hatten wir früher³⁾ die Geschwindigkeit der Boroxazolidinbildung verfolgt. Es war dazu erforderlich, die Konzentration der Diphenylborinsäure in den Reaktionslösungen kontinuierlich zu ermitteln. Zu diesem Zwecke untersuchten wir damals die Möglichkeit, Diphenylborinsäure mit Curcumin zu einem farbigen Komplex umzusetzen. Unter Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen gelang die kolorimetrische und photometrische Bestimmung der Diphenylborinsäure mit Curcumin.

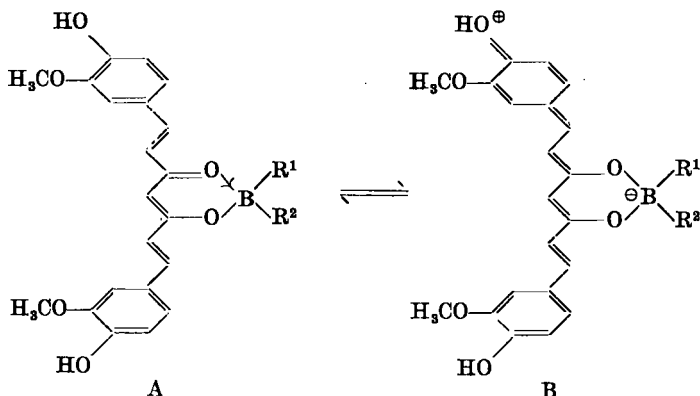
Man durfte daher annehmen, daß unter geeigneten Bedingungen Borinsäure-Curcumin-Komplexe isolierbar sind. Tatsächlich sind solche Koordinationsverbindungen der Diphenyl- und ähnlicher Borinsäuren gut darstellbar, wenn man die beiden Komponenten im stöchiometrischen Verhältnis in Eisessig getrennt löst und die heißen Lösungen vereint. Dabei fallen ziegel- bis bordeauxrote, mikrokristalline oder nadelförmige Niederschläge an, die nach dem Waschen mit kaltem Eisessig und sorgfältigem Trocknen über festem Kaliumhydroxid i. Vak. analysenrein sind. Die hergestellten Curcumin-Komplexe sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Borinsäure-Curcumin-Komplexe

Formel Nr.			Farbe	Zers. Punkt
I	R ¹ = R ² =		ziegelrot	255°
II	R ¹ =  R ² = 	bordeauxrot	217°	
III	R ¹ = R ² =		kirschrot	220°
IV	R ¹ + R ² =		karminrot	245°

³⁾ H. J. Roth und H. Nour El Din, Arch. Pharmaz. 295, 679 (1962).

Aus den Elementaranalysen der Borinsäure-Curcumin-Komplexe geht eindeutig die Zusammensetzung 1 Curcumin + 1 Borinsäure — 1 H₂O hervor. Offen bleibt allerdings, ob die isolierten, roten Verbindungen in der Form A oder B vorliegen:



Da beim Alkalisieren saurer oder neutraler Lösungen in allen Fällen eine bathochrome Verschiebung zu beobachten ist, muß man den aus saurer Lösung isolierten Komplexen die Formel A zuordnen. Die Grenzformel B setzt eine zweimalige Enolisierung des 1,3-Diketons Curcumin und einen damit verbundenen Übergang eines der beiden Benzolkerne in die chinoide Form voraus. Aus der nun durchgehenden Konjugation, der Existenz eines benzoiden und eines chinoiden Ringes in der gleichen Molekel, sowie des Überganges einer phenolischen OH-Gruppe in ein Phenolat-ion erklärt sich zwanglos die Farbvertiefung gegenüber A. Versetzt man äthanolische neutrale Lösungen der Curcumin-Komplexe mit äthanolischer Alkalilauge, so tritt ein Farbumschlag von rot nach blau ein. Es erfolgt aber dann sehr bald eine Solvolyse der Komplexe. Diese läßt sich verhindern, wenn man geeignete Pufferlösungen verwendet. Nach vielen mißglückten Versuchen wurde in einer Mischung von Ammoniak, diäthylbarbitursäurem Natrium und Isopropanol ein brauchbares Puffergemisch (Puffer I) gefunden. Die Abbildungen 1 bis 4 (s. Exp. Teil) zeigen den Verlauf der Absorptionsspektren der einzelnen Komplexe in saurer und alkalischer Lösung.

Um die Haltbarkeit der einzelnen Curcumin-Komplexe in Puffer I während des Meßvorgangs zu prüfen, wurde die Extinktion beim jeweiligen Maximum in Abhängigkeit von der Zeit kontrolliert. Die Komplexe mit Diphenyl-, Phenyl-thienyl- und Dithienylborinsäure (I, II und III) sind erst nach etwa 30 Std. zu 15 bis 20% zerfallen. Der 10-Boraxanthydrolkomplex (IV) zeigt dagegen eine geringere Beständigkeit, die jedoch eine sofortige Messung nicht beeinträchtigt (vgl. Abb. 5).

Die Curcumin-Komplexe I, II und III eignen sich zur kolorimetrischen, photometrischen und spektrophotometrischen Bestimmung der zugehörigen Borinsäuren. Da die Borinsäuren meist in alkoholischen Lösungen und weniger in Eisessiglösung umgesetzt werden, wurde ermittelt, daß die Komplexbildung mit Curcumin auch

in äthanolischer Lösung quantitativ eintritt, wenn man die Reaktanten in saurer bis neutraler Lösung zusammengibt und erst nach einigen Minuten mit Puffer I auf ein bestimmtes Volumen auffüllt (vgl. Abb. 6: Eichkurve der Diphenylborinsäure).

Dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — sind wir für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der Borinsäure-Curcumin-Komplexe

Aus 0,001 Mol Borinsäureoxinat wird in der unter ⁴⁾ beschriebenen Weise durch Ansäuern, Ausschütteln mit Äther und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. die Borinsäure freigesetzt und in dem gerade notwendigen Vol. Essigsäure gelöst. Die Lösung wird mit einer siedend heißen Lösung von 0,368 g Curcumin (0,001 Mol) in 18 ml Eisessig versetzt und auf dem Wasserbad einige Min. erwärmt. Das auskristallisierende Produkt wird abgenutscht, 3mal mit je 5 ml kaltem Eisessig gewaschen und über festem KOH i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ausbeuten an reinem Borinsäure-Curcumin-Komplex liegen bei diesem Verfahren um 50%.

Diphenylborinsäure-Curcumin-Komplex (I)

Ziegelrotes Pulver, löslich in Aceton und Äthanol, schwer löslich in Eisessig und Äther, unlöslich in Wasser. Schmp. 225°.

$C_{35}H_{29}BO_6$ (542,4)

Ber.: C 73,08

H 5,39

Gef.: C 73,13

H 5,33

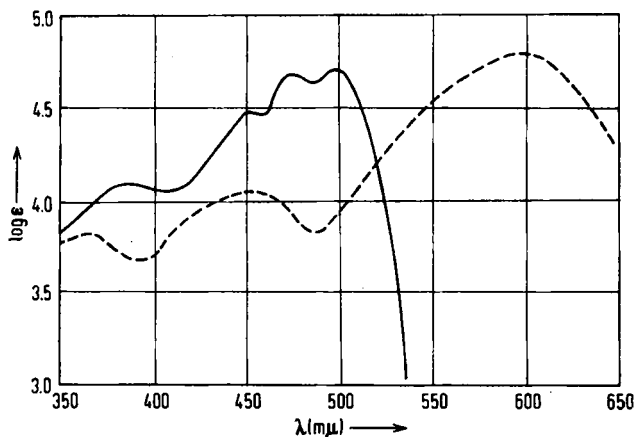


Abb. 1. Absorptionsspektrum von I

- — — Lösungsmittel: 1 Vol. T. Essigsäure p. a. + 99 Vol. T. Isopropanol
 — — — Lösungsmittel: Puffer I = Gesättigte Lösung von diäthylbarbitursäurem Natr. in einer Mischung von 20 Vol. T. 25proz. Ammoniak und 80 Vol. T. Isopropanol

⁴⁾ H. J. Roth und B. Miller, Arch. Pharmaz. 297, 513 (1964).

Phenyl-thienylborinsäure-Curcumin-Komplex (II)

Bordeauxrotes Pulver, leicht löslich in Aceton, schwer löslich in Essigsäure und Äther, unlöslich in Wasser. Schmp. 217°.



Ber.: C 69,15

H 5,05

Gef.: C 69,35

H 4,99

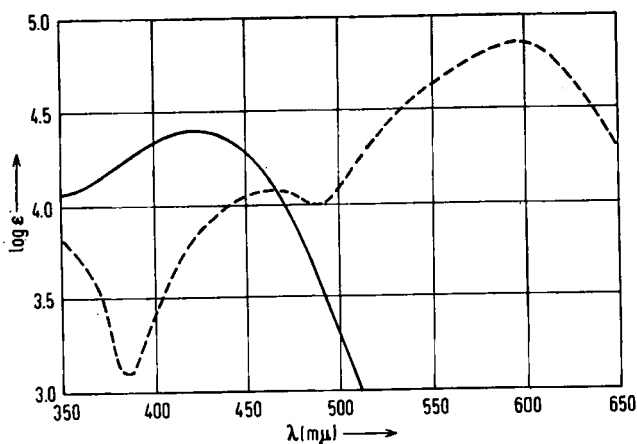


Abb. 2. Absorptionsspektrum von II

Dithienylborinsäure-Curcumin-Komplex (III)

Kirschrotes Pulver, leicht löslich in Aceton und Äthanol, schwer löslich in Äther und Eisessig, unlöslich in Wasser. Schmp. 220°.



Ber.: C 63,95

H 4,63

Gef.: C 64,03

H 4,20

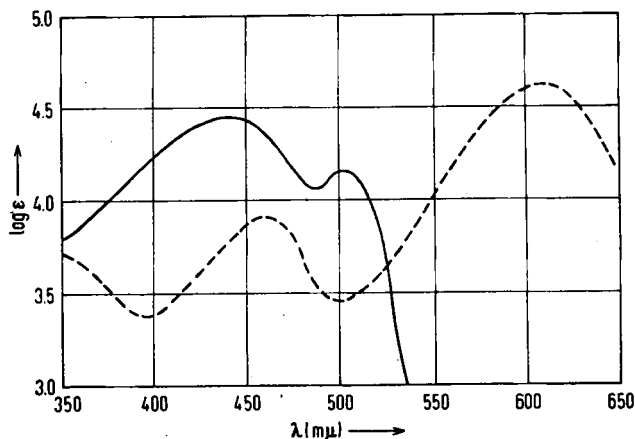
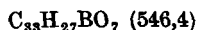


Abb. 3. Absorptionsspektrum von III

10-Boraxanthydrol-Curcumin-Komplex (IV)

0,124 g des 10-Boraxanthydrol-anhydrids (0,00033 Mol) werden in 5 ml Eisessig gelöst, mit einer heißen Lösung von 0,265 g Curcumin (0,0006 Mol) in 10 ml Eisessig versetzt und einige Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das nach dem Erkalten anfallende Kristallisat wird abgenutscht, 3mal mit je 3 ml kaltem Eisessig gewaschen und über festem KOH i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Karminrotes Pulver, leicht löslich in Aceton und Äthanol, schwer löslich in Äther und Eisessig, unlöslich in Wasser. Schmp. 245°.



Ber.: C 72,28

H 5,33

Gef.: C 72,06

H 5,00

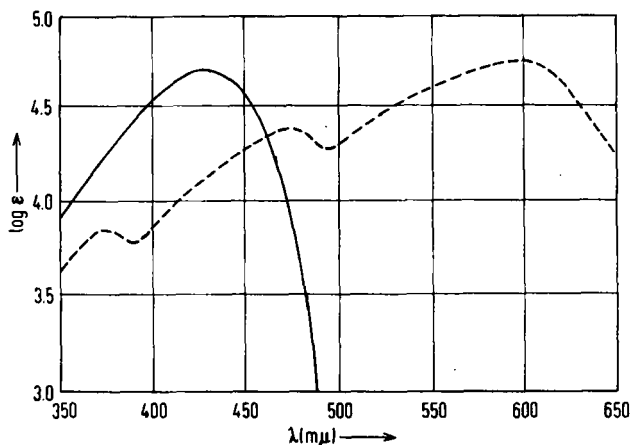


Abb. 4. Absorptionsspektrum von IV

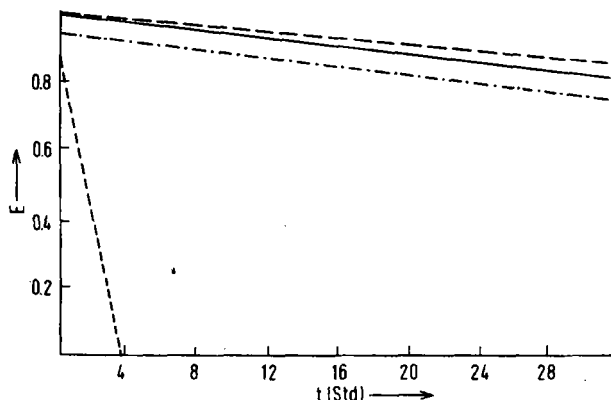


Abb. 5. Stabilität der Borinsäure-Curcumin-Komplexe

- = I (Diphenylborinsäure-Komplex)
 - - - - - = II (Phenyl-thienylborinsäure-Komplex)
 - · - · - = III (Dithienylborinsäure-Komplex)
 · · · · · = IV (10-Boraxanthydrol-Komplex)

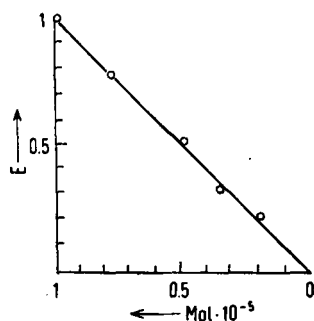


Abb. 6

Eichkurve des Diphenyl-
borinsäure-Curcumin-
Komplexes

Beständigkeit der Borinsäure-Curcumin-Komplexe in Puffer I

Die Absorption der mit Puffer I bereiteten, $1 \cdot 10^{-5}$ molaren Lösungen der Komplexe wurde in 2stdg. Abstand bei den jeweiligen Maxima gemessen. Das Ergebnis ist in Abb. 5 wiedergegeben.

Eichkurven der Borinsäure-Curcumin-Komplexe

Die $1 \cdot 10^{-5}$ molaren, mit Puffer I bereiteten Lösungen wurden mit Puffer I im Verhältnis 1:1; 2:1; 3:1 und 4:1 verdünnt und die Extinktionen bei dem jeweiligen Maximum festgestellt. Als Beispiel ist in Abb. 6 die Eichkurve des Diphenylborinsäure-Komplexes (I) wiedergegeben.

Anschrift: Doz. Dr. H. J. Roth, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

[Ph 023]

2385. R. Neidlein

Reaktionen mit Acyl-isocyanaten

2. Mitt.

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 3. Juni 1964)

Kürzlich habe ich über von mir gefundene dipolare Cyclo-additionen von geeigneten Dipolen an Mono¹⁾- und Poly-isonitrile²⁾ berichtet.

Acyl-isocyanate vermögen als 1,4-dipolare Verbindungen zu reagieren³⁾; es verbleibt noch nachzuweisen, daß sie außerdem als 1,2-Dipole auftreten können. Normale Isocyanate lassen sich unter gewissen Bedingungen dimerisieren. *Snape*⁴⁾ erhitzte unter Feuchtigkeitsausschluß Phenyl-isocyanat und Pyridin in äquimolaren Mengen mehrere Stunden zum Sieden und erhielt ein dimeres Phenyl-isocyanat (I), dessen Struktur von *Staudinger*⁵⁾ und später von *Bowen*⁶⁾ auf Grund röntgenographischer Untersuchungen als symmetrisches 1,3-Diphenyl-uret-dion — ein 1,3-Diphenyl-1,3-diazetidin-dion-2,4 — erkannt worden ist.

Ließ man eine Lösung von Benzoyl-isocyanat in Benzol nach Zugabe einiger Tropfen Pyridin stehen, so bildete sich ein dimeres Benzoyl-isocyanat (II), das auf

¹⁾ R. Neidlein, Südwestdeutsche Chemiedozententagung Freiburg/Brsg. 27.—30. April 1964.

²⁾ R. Neidlein, Angew. Chem. 76, 500 (1964).

³⁾ R. Neidlein, Chem. Ber. (im Druck).

⁴⁾ H. L. Snape, J. chem. Soc. (London) 49, 254 (1886).

⁵⁾ H. Staudinger, Die Ketene. Enke, Stuttgart 1912, S. 126; siehe auch H. F. Piepenbrink in *Houben/Weyl: Methoden der organischen Chemie*, 4. Auflage Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 220.

⁶⁾ C. J. Bowen, J. chem. Soc. (London) 1955, 2931.