

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-diazetidindion-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.

Grund seines UV-Spektrums als 1,3-Dibenzoyl-uret-dion-2,4 bezeichnet werden kann.

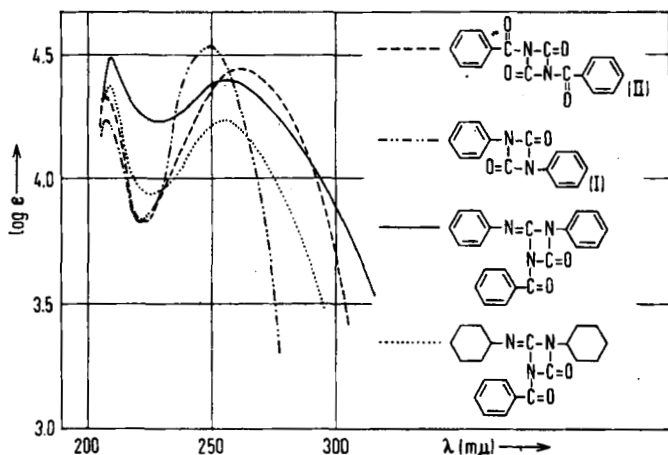
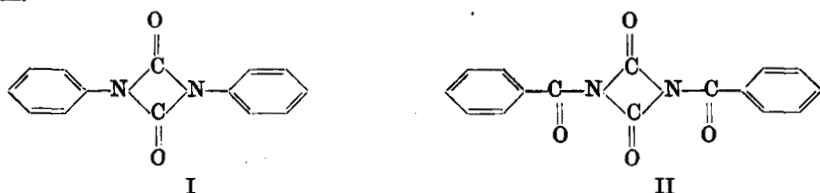


Abb. 1. Vergleich der UV-Spektren von I und II

Substanz	1. Maximum $m\mu$	2. Maximum $m\mu$
1,3-Diphenyl-uret-dion (I)	209	256
1,3-Dibenzoyl-uret-dion (II)	210	262

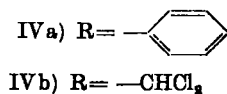
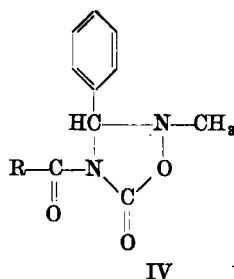
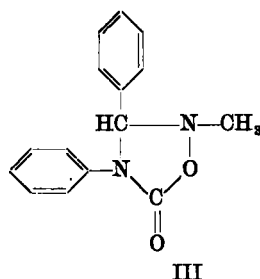
Das zweite Maximum im UV-Spektrum von II (262 $m\mu$) ist gegenüber dem von I (256 $m\mu$) um 6 $m\mu$ bathochrom verschoben; dies ist mit der Anwesenheit von 2 Carbonylgruppen im 1,3-Dibenzoyl-uret-dion außerhalb des Vierrings zu erklären. Das erste Maximum liegt bei beiden Spektren sehr nahe zusammen.

In weiteren Reaktionen setzten sich Acyl-isocyanate als 1,2-Dipole um. Beispielsweise reagierten Benzoyl-isocyanat oder Dichloracetyl-isocyanat mit 1,3-dipolaren Verbindungen wie N-Methylbenzaldehydoxim zu den entsprechenden 1,2,4-Oxadiazolidin-on-5-derivaten. Die UV-Spektren der neuen Verbindungen sind mit dem Spektrum einer Substanz III verglichen worden, die man aus Phenyl-isocyanat und N-Methyl-benzaldehydoxim erhalten hatte^{7) 8)}. Auf Grund der Spektren kann

⁷⁾ R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 626 (1963).

⁸⁾ R. Grashey, Angew. Chem. 75, 622 (1963).

den Reaktionsprodukten aus Acylisocyanaten und N-Methyl-benzaldehydoxim die Struktur IV zuerkannt werden:

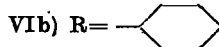
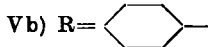
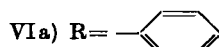
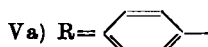
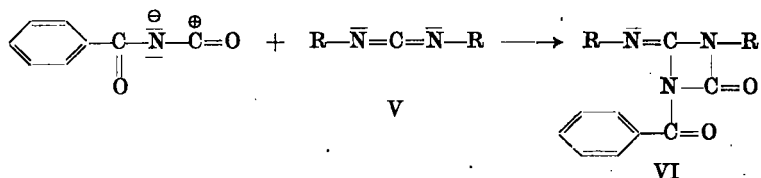


Die maximalen Extinktionen liegen bei folgenden Wellenlängen:

Substanz	1. Maximum mμ	2. Maximum mμ
2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (III)	209	236
2-Methyl-3-phenyl-4-benzoyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (IV a)	209	242

Der Verlauf der Spektren zeigt, daß die Substanzen in ihrer Struktur einander sehr ähnlich sein müssen. Die bathochrome Verschiebung des zweiten Maximums im Spektrum der Substanz IVa um 6 mμ ist auf die außerhalb des Oxa-diazolidinon-rings vorhandene Carbonylgruppe zurückzuführen. Hätten die Acylisocyanate in den genannten Fällen dagegen als 1,4-Dipole reagiert, so wären Siebenringe entstanden. Die Bildung von Fünfringen ist energetisch sehr viel begünstigter als die von Siebenringen.

In zwei weiteren Experimenten wurden die Additionsprodukte VIa und VIb von Benzoyl-isocyanat an N,N'-Diphenyl-carbodiimid bzw. N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid hergestellt und ihre UV-Spektren (Abb. 1) mit denen des 1,3-Diphenyl- bzw. 1,3-Dibenzoyl-uret-dions verglichen.



Die maximalen Extinktionen in den UV-Spektren der Substanzen VIa und VIb liegen bei folgenden Wellenlängen:

Substanz	1. Maximum $m\mu$	2. Maximum $m\mu$
1-Benzoyl-3-phenyl-1,3-diazetidin-2-on-4-phenyl- imid (VIa)	210	258
1-Benzoyl-3-cyclohexyl-1,3-diazetidin-2-on-4- cyclohexylimid (VIb)	210	256

Bei den Verbindungen I, II, VIa, VIb liegen jeweils 2 Maxima vor; das erste Maximum liegt bei etwa 210 $m\mu$; die zweiten Maxima der beiden Carbo-diimid-additionsprodukte (VIa und VIb) liegen nahe beisammen (258 $m\mu$, 256 $m\mu$); gegenüber dem 1,3-Diphenyl-uret-dion beträgt die bathochrome Verschiebung des zweiten Maximums nur 8 bzw. 6 $m\mu$, gegenüber dem 1,3-Dibenzoyl-uret-dion ist eine hypsochrome Verschiebung von 4 bzw. 6 $m\mu$ zu verzeichnen. Dies ist auf Grund der außerhalb der Vierringe liegenden Carbonylgruppe verständlich; eine Carbonylgruppe bewirkt im allgemeinen in solchen Fällen bathochrome Verschiebungen von etwa 6 $m\mu$.

Die Acyl-isocyanate treten also auch bei den Reaktionen mit einfachen Carbo-diimiden als 1,2-Dipole auf, und die Additionsprodukte können als Uret-dion-derivate — 1,3-Diazetidin-2,4-dion-4-imide oder Ureton-imine⁹⁾ — aufgefaßt werden, bei denen ein Sauerstoff einer Carbonylgruppe durch einen Imidstickstoff ersetzt ist. Hätten die Acyl-isocyanate als 1,4-Dipole reagiert, so wären Derivate von Azachromonen entstanden, deren UV-Spektren anders verlaufen; ein deutlicher Unterschied gegenüber denen der Uret-dion-derivate hätte festgestellt werden können.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für die Bereitstellung finanzieller Mittel zu großem Dank verpflichtet. Besonders danken möchte ich den Farbwerken Hoechst AG für die gewährte Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Geräte

Schmp. im Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korr.); IR-Spektrum mit dem Photometer 221 (Perkin-Elmer); CH- und N-Analysen mit Mikroautomaten von *Heræus* und *Coleman*.

1,3-Diphenyl-uret-dion (I)

Nach einer Vorschrift von *Snape*¹⁰⁾ und *Brown*¹¹⁾ werden Phenylisocyanat und Pyridin in molekularen Mengen mehrere Std. unter völligem Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden

⁹⁾ R. Hofmann, E. Schmidt, A. Reichle und F. Moosmüller, DBP 1012601 (1955/57); Angew. Chem. 74, 804 (1962).

¹⁰⁾ H. L. Snape, J. chem. Soc. (London) 49, 254 (1886).

¹¹⁾ C. J. Brown, J. chem. Soc. (London) 1955, 2931.

erhitzt; nach dem Erkalten wird der Kristallbrei abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 175—176°.

$C_{14}H_{10}N_2O_2$ (238,2)	Ber.: C 70,59	H 4,24
	Gef.: C 70,66	H 4,35

1,3-Dibenzoyl-uret-dion (II)

2,2 g (0,015 Mol) Benzoyl-isocyanat werden in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst und nach Zugabe von einigen Tropfen wasserfreien Pyridins 10 Tage bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit stehengelassen; danach wird der Kristallbrei abgesaugt und aus Benzol mehrfach umkristallisiert. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 1,8 g (= 82% d. Th.); Schmp. 157—158°.

$C_{16}H_{10}N_2O_4$ (294,2)	Ber.: C 65,32	H 3,43	N 9,52
	Gef.: C 65,46	H 3,54	N 9,62

2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (III)

Eine Lösung von 1,78 g (0,015 Mol) Phenyl-isocyanat und 2,02 g (0,015 Mol) N-Methyl-benzaldehyd-oxim werden 3—4 Std. in 20 ml wasserfreiem Benzol zum Sieden erhitzt, abgekühlt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt; der erhaltene Kristallbrei wird auf einer Nutsche abgesaugt. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 3,4 g (= 89% d. Th.). Nach mehrfachem Unkristallisieren aus Essigsäureäthylester Schmp. 122—123°.

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3)	Ber.: C 70,84	H 5,55	N 11,02
	Gef.: C 71,16	H 5,69	N 11,14

2-Methyl-3-phenyl-4-benzoyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (IVa)

2,02 g (0,015 Mol) N-Methyl-benzaldehyd-oxim werden in einem Dreihalskolben in 20 ml wasserfreiem Benzol gelöst; der Kolben ist mit Rührer und Tropftrichter versehen. Es wird eine Lösung von 2,2 g (0,015 Mol) Benzoyl-isocyanat in 15 ml wasserfreiem Benzol unter Rühren bei etwa + 5° langsam hinzugefügt; die Reaktionslösung beginnt sich zu trüben, und das Reaktionsprodukt fällt nach kurzer Zeit aus. Ausbeute: 4,1 g (= 97% d. Th.); das Rohprodukt wird zuerst aus Acetonitril, dann aus Benzol mehrfach umkristallisiert. Schmp. 147—148°.

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (282,3)	Ber.: C 68,07	H 4,99	N 9,92
	Gef.: C 67,83	H 4,94	N 9,93

2-Methyl-3-phenyl-4-dichloracetyl-1,2,4-oxadiazolidin-on-5 (IVb)

Diese Substanz wird auf die gleiche Weise hergestellt wie IVa; die Ausbeute beträgt 4,0 g (= 92% d. Th.), wenn man von 2,02 g (0,015 Mol) Benzaldehyd-N-methyl-oxim und 2,31 g (0,015 Mol) Dichlor-acetyl-isocyanat ausgegangen ist. Schmp. 99—100°.

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (261,1)	Ber.: C 46,00	H 3,86
	Gef.: C 45,85	H 3,52

1-Benzoyl-3-phenyl-1,3-diazetidin-2-on-4-phenyl-imid (VIa)

Zur Lösung von 7,76 g (0,08 Mol) N,N'-Diphenyl-carbodiimid in 20 ml wasserfreiem Benzol-Äther-Gemisch (1:1) werden unter Rühren und Eiskühlung 11,76 g (0,08 Mol) Benzoyl-isocyanat — gelöst in 15 ml wasserfreiem Äther — gegeben; danach wird der Reaktionskolben einige Std. in den Kühlschrank gestellt, das auskristallisierte Reaktions-

produkt abgesaugt und aus Essigester/Benzol mehrfach umkristallisiert; die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 14,5 g (= 56% d. Th.); Schmp. 188—189°.

$C_{21}H_{15}N_3O_2$ (341,3)	Ber.: C 73,90	H 4,43	N 12,31
	Gef.: C 73,95	H 4,49	N 12,18

1-Benzoyl-3-cyclohexyl-1,3-diazetidin-2-on-4-cyclohexyl-imid (VIb)

Diese Substanz wird auf die gleiche Weise hergestellt wie VIa; die Ausbeute beträgt 1,9 g (= 54% d. Th.), wenn man von 2,06 g (0,01 Mol) *N,N'*-Di-cyclohexyl-carbodiimid und 1,47 g (0,01 Mol) Benzoyl-isocyanat ausgegangen ist. Nach Umkristallisation der Substanz aus Essigester/Petroläther ist der Schmp. 138—139°.

$C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353,4)	Ber.: C 71,37	H 7,70	N 11,89
	Gef.: C 71,36	H 7,74	N 12,11

Anschrift: Doz. Dr. R. Neidlein, 355 Marburg/Lahn. Marbacher Weg 6.

[Ph 026]

2386. J. Reisch und H. Walker

Eine neue Synthese für Capillin, Capillinol und ähnliche Diene

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Westf. Wilhelms-Universität Münster

(Eingegangen am 3. Juni 1964)

1-Phenyl-hexadiin-(2,4) (I), das auch als Capillin oder Agropyren bezeichnet wird, ist als Inhaltsstoff von *Agropyrum repens* L.¹⁾, *Artemisia capillaris* Thumb.²⁾, *A. Dracunculus*³⁾ und *Chrysanthemum frutescens*³⁾ bekannt geworden. Wie Imai⁴⁾ zeigen konnte, wird I durch Autoxydation in Gegenwart von Luftsauerstoff und Licht in 1-Phenyl-hexadiin-(2,4)-on-(1) (Capillin, II) umgewandelt, welches sich als stärkstes z. Z. bekanntes Fungistaticum erwiesen hat⁵⁾. So hemmt Capillin z. B. das Wachstum von *Trichophyton purpureum* noch in Konzentrationen von 0,25 γ /ml Nährlösung vollständig. Die akute Toxizität (LD₅₀) liegt bei intraperitonealer Injektion bei 7 mg/kg Maus⁶⁾. Verschiedene Pilze reduzieren Capillin stereospezifisch zu Capillinol (III)⁷⁾. Das Acetat der letztgenannten Verbindung ist auch als

1) W. Treibs, Chem. Ber. 80, 97 (1947); weitere Lit. zit. in: K. E. Schulte und J. Reisch, Pharmaz. Ztg. 105, 678 (1960).

2) R. Harada, J. chem. Soc. Japan 75, 727 (1954); 77, 990 (1956); 78, 415 (1957).

3) F. Bohlmann und K.-H. Kleine, Chem. Ber. 95, 39, 602 (1962).

4) K. Imai, J. pharmac. Soc. Japan 76, 405 (1956); ref. in W. Treibs, Parfümerie u. Kosmet. 40, 451 (1951).

5) a) K. Imai, N. Ikeda, K. Tanaka und S. Sugawara, J. pharmac. Soc. Japan 76, 397 (1956); ref. C. A. 50, 10340 (1956); b) ibid. 76, 862 (1956); ref. C. A. 50, 16046 (1956); c) H. Sumi und K. Makamura, Takemine Kenkyusho Nempo 9, 172 (1957); d) W. Persch, Pharmaz. Ind. 26, 261 (1964).

6) K. Imai und H. Minakami, Takemine Kenkyusho Nempo 8, 71 (1956); ref. C. A. 51, 18489 (1957).

7) K. Tanaka, J. Biochemistry (Tokyo) 50, 230 (1961); ref. C. A. 56, 9227 (1962).