

136. V. Lampe: **Synthese von Curcumin**¹⁾.

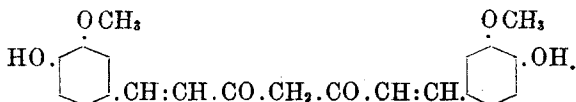
(Eingegangen am 11. Mai 1918.)

Curcumin, der im Rhizom von *Curcuma tinctoria* — einer im tropischen Asien wild wachsenden Pflanze — enthaltene Farbstoff wurde bereits von vielen Forschern untersucht.

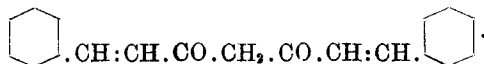
Vogel und Pelletier²⁾ waren wohl die ersten, welche sich im Jahre 1815 mit der Isolierung dieses Farbstoffes befaßten. In kristallinischem Zustande wurde das Curcumin erst im Jahre 1870 von zwei unabhängig von einander arbeitenden Gelehrten, Daube³⁾ und Iwanof-Gajewsky⁴⁾, erhalten und auch analytisch untersucht. Ihre Ansichten über die Zusammensetzung des Körpers waren jedoch abweichend. Während der erstere Forscher für den Farbstoff eine Bruttoformel $C_{10}H_{10}O_3$ vorgeschlagen hatte, formulierte der letztere die Zusammensetzung des Curcumins viel einfacher, nämlich C_4H_4O .

Die auf diesem Gebiete herrschende Verwirrung steigerte sich noch mit der Zeit, denn noch die von Jackson und Mencke⁵⁾ im Jahre 1884 angenommene Zusammensetzung $C_{14}H_{14}O_4$ erwies sich, wie Ciamician und Silber⁶⁾ festgestellt haben, für Curcumin als nicht zutreffend und wurde von ihnen durch die Bruttoformel $C_{21}H_{20}O_6$ ersetzt.

Die Richtigkeit dieser letzten Auffassung wurde im Jahre 1910 von Milobędzka, Kostanecki und Lampe bestätigt⁷⁾. Weitere Resultate, besonders aber die Ermittlung des Spaltungsproduktes des Farbstoffes, der Ferulasäure, setzte diese Forscher in den Stand, für Curcumin die Strukturformel eines Diferuloylmethans vorzuschlagen:



Um die Richtigkeit dieser Formel auf synthetischem Wege zu beweisen, haben Lampe und Milobędzka⁸⁾ im Jahre 1913 zuerst das Dicinnamoylmethan, die damals noch vermutliche Muttersubstanz des Farbstoffes, aufgebaut:



¹⁾ Vorgelegt der Akademie der Wissenschaften in Krakau in der Sitzung vom 7. Mai 1917.

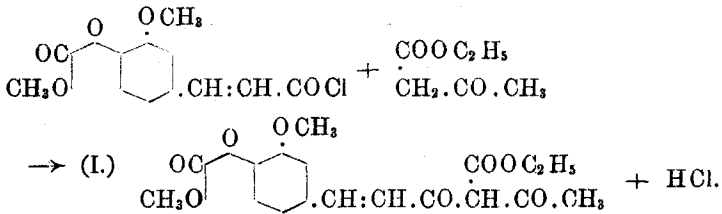
²⁾ Journ. Pharm. 2, 50—259 [1815]. ³⁾ B. 3, 609 [1870].

⁴⁾ B. 3, 624 [1870]. ⁵⁾ Am. Soc. 4, 77. ⁶⁾ B. 30, 192 [1897].

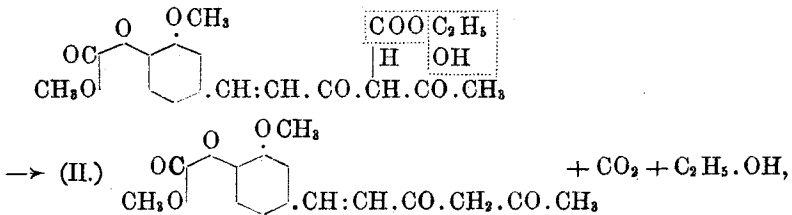
⁷⁾ B. 43, 2163 [1910]. ⁸⁾ B. 46, 2235 [1913].

Nach der von Lampe und Milobędzka ausgearbeiteten Methode ließ sich auch, wie durch die Ergebnisse der gegenwärtigen Arbeit festgestellt wurde, das Diferuloylmethan synthetisieren. Da diese Verbindung in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften dem natürlichen Farbstoff vollkommen entspricht, so muß die von Milobędzka, Kostaneki und Lampe aufgestellte Curcuminformel als vollständig bewiesen betrachtet werden.

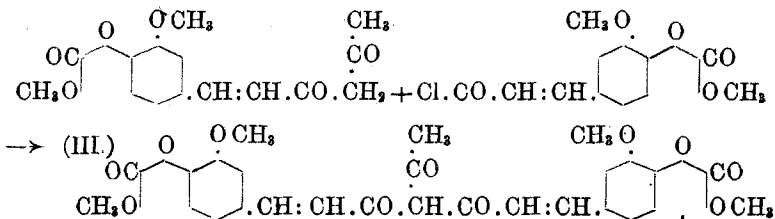
Um Curcumin aufzubauen, läßt man zuerst Acetessigester mit Carbomethoxy-feruloylchlorid reagieren:



Das auf diese Weise erhaltene Kondensationsprodukt liefert unter Verseifung und gleichzeitiger Abspaltung von Kohlensäure das Carbomethoxy-feruloylacetone:



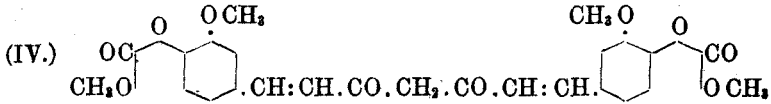
einen Körper, der dank der reaktionsfähigen Methylengruppe noch mit einem Molekül des Carbomethoxy-feruloylchlorids zu reagieren vermag. Das auf Grund der letzten Reaktion gebildete Dicarbomethoxy-diferuloylacetone:



müßte, als ein triacyliertes Methan — nach den Erfahrungen von Claisen¹⁾ — bei der Spaltung die Essigsäure, als das negativste

¹⁾ A. 277, 204.

Radikal, verlieren. Tatsächlich entsteht hier beim Kochen mit verdünnter Essigsäure das Dicarbomethoxy-diferuloylmethan:



Ein direkter Vergleich dieses Produkts mit dem nach den Angaben von Milobędzka, Kostanecki und Lampe¹⁾ aus natürlichem Curcumin dargestellten Dicarbomethoxy-curcumin zeigte völlige Identität beider Präparate. Schon diese Tatsache allein beweist vollkommen die Richtigkeit der Curcuminformel; um ganz sicher zu gehen, entfernten wir noch die beiden Carbomethoxygruppen aus dem Dicarbomethoxy-diferuloylmethan, und es wurde so die Entstehung des Curcumins sicher nachgewiesen.

Die Feststellung des Curcuminbaues kann zur Erklärung von zwei charakteristischen Eigenschaften des Farbstoffes beitragen. Eine davon, nämlich die Fähigkeit des unmittelbaren Anfärbens von Baumwolle, wird nach der Ansicht von Kostanecki durch die symmetrische Lagerung der Chromophore im Molekül bedingt. Die andere, nicht minder wichtige Eigenschaft des Curcumins, besteht in seiner spezifischen Farbenreaktion mit Borsäure.

Beide Erscheinungen beabsichtige ich einer näheren experimentellen Prüfung zu unterwerfen.

Versuche.

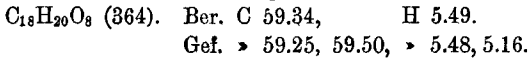
1. α -Carbomethoxy-feruloylacetessigester (I.).

Eine stark abgekühlte Lösung von 2.4 g Acetessigester in 50 ccm absolutem Äther wurde mit 1.25 g fein pulverisiertem Na-Alkoholat versetzt. Nachdem sich — durch längeres Stehen in der Kältemischung — das Natracetessigester in Form einer kompakten Masse gebildet hat, fügt man zu der Mischung eine Suspension von 5 g Carbomethoxy-feruloylchlorid²⁾ in 50 ccm absolutem Äther hinzu und digeriert den Kolben etwa 2 Stdn. lang auf dem Wasserbade. Dann löst man durch Zusatz von etwas Wasser das bei der Reaktion gebildete Kochsalz auf und trennt die wäßrige Schicht von der ätherischen ab. Das nach Verdunsten des Äthers hinterbleibende Öl erstarrt erst nach längerem Stehen zu einem Kuchen, welcher durch Krystallisation aus Alkohol gereinigt wird. Schwachgelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 91—93°, welche von konzentrierter Schwefel-

¹⁾ B. 43, 2163 [1910].

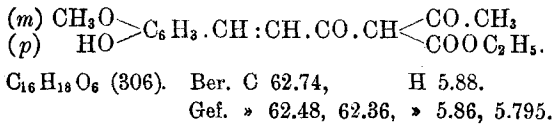
²⁾ A. 391, 358.

säure mit orange Farbe aufgenommen werden. Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid rot gefärbt.

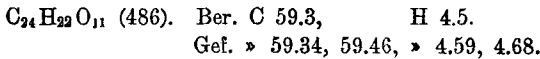


Eine ätherische Lösung des Körpers, mit 1-proz. Natronlauge geschüttelt, ändert rasch ihre Farbe; aus der rotgefärbten alkalischen Flüssigkeit fällt Kohlensäure ein Produkt, welches aus verdünntem Alkohol in Form von kanariengelb gefärbten, prismatischen Nadeln krystallisiert. Die bei 116—118° schmelzende Substanz färbt sich mit konzentrierter Schwefelsäure rot; die Lösung ist orange gefärbt.

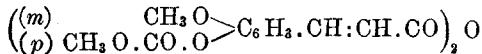
Aus der Analyse geht hervor, daß unter dem Einfluß von Alkali die Carbomethoxygruppe abgespalten wurde; der Körper besitzt somit folgende Struktur



Bei der Kondensation von Carbomethoxy-feruloylchlorid mit Acetessigester bildet sich auch ein Nebenprodukt; dank seiner Schwerlöslichkeit in Äther kann man es leicht vom Hauptprodukte trennen; die Krystallisation aus Alkohol erzeugt weiße Blättchen vom Schmp. 142—144°.

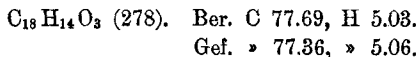


Aus den Analysenresultaten, sowie auch aus der Entstehungsart des Körpers kann mit großer Wahrscheinlichkeit der Rückschluß auf die Bildung des Carbomethoxy-ferulasäure-anhydrids:



gezogen werden.

Auch bei der Kondensation von Zimtsäurechlorid mit Acetessigester entsteht ein ähnlich zusammengesetzter Körper; er unterscheidet sich vom Hauptprodukte der Reaktion, dem Cinnamoylacetessigster¹⁾, durch seine Unlöslichkeit in verdünntem Alkali. Die aus Alkohol erhaltenen, weißen Prismen vom Schmp. 138° lieferten folgende Zahlen:



Darnach dürfte die Substanz Zimtsäure-anhydrid,
(C₆H₅.CH:CH.CO)₂O,

sein.

¹⁾ B. 16, 166 [1883].

2. Carbomethoxy-feruloylacetone (II.)

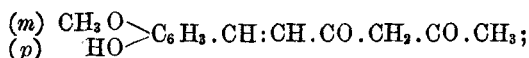
entsteht mit guter Ausbeute aus Carbomethoxy-feruloylacetessigester durch Verseifung und gleichzeitige Abspaltung von Kohlensäure. Die aus Alkohol in Form von schwach gelben, prismatischen Nadeln erhaltenen Krystalle schmelzen bei 111—113°; konzentrierte Schwefelsäure färbt sie orange, während die Lösung eine gelbe Farbe mit grünlichem Stich besitzt. Reaktionen der alkoholischen Lösung des Körpers: Eisenchlorid erzeugt eine dunkelrote, Kupferacetat dagegen eine grüne Färbung.



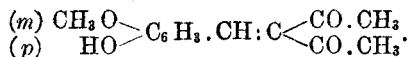
Auch hier wie beim α -Carbomethoxy-feruloylacetessigester ist die Carbomethoxygruppe gegen verdünnten Alkali nicht resistent. Aus der alkalischen Lösung fällt Kohlensäure einen Körper, der aus Lignin in Prismen vom Schmp. 143—145° kristallisiert. Beim Betupfen mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sich die Substanz rot; die Lösung in Schwefelsäure ist orange. Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung dunkel.



Den Körper kann man auch als Kondensationsprodukt von Vanillin mit Acetylacetone betrachten:



er ist ein in der Methylgruppe substituiertes Acetylacetone, somit isomer mit dem von Knoevenagel¹⁾ beschriebenen Vanillal-acetylacetone:



3. Dicarbomethoxy-diferuloylmethane (IV.).

Die Einführung des Carbomethoxy-ferulasäure-Restes in das Carbomethoxy-feruloylacetone begegnet einigen Schwierigkeiten infolge der Schwerlöslichkeit des Carbomethoxy-feruloylchlorids in fast allen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Ziemlich befriedigende Resultate bekommt man bei Anwendung des Anisols und bei folgender Arbeitsweise.

Eine Lösung von 2 g Carbomethoxy-feruloylacetone in 15 ccm Anisol versetzt man mit 0.15 g Na-Staub und läßt den Kolben etwa einen Tag bei Zimmertemperatur stehen. Nachdem das Natrium fast

¹⁾ B. 37, 4480 [1904].

vollständig verschwunden ist und sich dafür ein gallertartiger Niederschlag der entstandenen Na-Verbindung gebildet hat, wird zu der Mischung eine noch warme Lösung von 1.85 g Carbomethoxy-feruloylchlorid in 20 ccm Anisol hinzugefügt. Nach 24-stündigem Stehen gibt man etwas mit Salzsäure angesäuertes Wasser hinzu und treibt durch Wasserdämpfe das Anisol ab. Das im Destillierkolben verbleibende schwere, dunkelrot gefärbte Öl erhärtet nach einiger Zeit zu einem Kuchen, welcher wahrscheinlich aus Dicarbomethoxy-diferuloylaceton (III.) besteht. Dieses wurde nicht isoliert, sondern das Rohprodukt sofort in das Dicarbomethoxy-diferuloylmethan übergeführt.

2 g der erwähnten, erhärteten Masse kocht man etwa eine Stunde am Rückflußkühler mit einer Lösung von 25 ccm Eisessig in 15 ccm Wasser. Aus der carmoisinrot gefärbten Flüssigkeit setzt sich dann bei längerem Stehen ein krystallinischer Niederschlag in einer Menge von etwa 0.3 g ab. Das Rohprodukt schmilzt bei 128—138°; durch mehrmalige Krystallisation aus Alkohol bekommt man es in Form von kompakten, gelb gefärbten Kügelchen vom Schmp. 145—148—158°. Wie die Analyse (I.) des lufttrockenen Körpers ergibt, haben wir hier mit dem Dicarbomethoxy-diferuloylmethan zu tun, es muß aber, wie der unscharfe Schmelzpunkt zeigt, durch das isomere Produkt verunreinigt sein. Erst durch mehrmalige, sehr sorgfältige Krystallisation aus Benzol bekommt man ein vollständig einheitliches Präparat; es entstehen dann sehr schöne, große, vielseitige, zu Aggregaten vereinigte Prismen (Analyse II). Die schwach orange gefärbte Substanz vom Schmp. 170—172° besitzt unter dem Mikroskop in durchfallendem Lichte eine gelbe Farbe. Konzentrierte Schwefelsäure färbt die Kryställchen orangerot, die Lösung besitzt dieselbe Farbe und zeigt schwachrote Fluorescenz. Die alkoholische Lösung, welche schwach grünlich fluoresciert, färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid schmutziggelblich; im Gegensatz dazu erzeugt basisches Bleiacetat, sowie auch Kupferacetat weder eine Färbung, noch einen Niederschlag.

$C_{25}H_{24}O_{10}$ (484). Ber. C 61.98,

H 4.95.

Gef. » 61.78 (I), 62.14 (II), » 4.94 (I), 4.93 (II).

Ein direkter Vergleich des Dicarbomethoxy-diferuloylmethans mit Dicarbomethoxy-curcumin, einem Präparat, welches Milobędzka, Kostanecki und Lampe¹⁾ dargestellt haben, ergab, daß dieses letzte Produkt eine Mischung isomerer Körper darstellt, und daß die sorgfältige Krystallisation aus Benzol, wodurch schöne Prismen entstehen, den Schmelzpunkt des Körpers von 150° auf

¹⁾ B. 43, 2163 [1910].

170—172° erhöht (Analyse I). Die Resultate der Analyse II beziehen sich auf ein Präparat, welches aus Methylalkohol umkrystallisiert und zur Gewichtskonstanz an der Luft getrocknet wurde.

$C_{25}H_{24}O_{10}$ (484). Ber. C 61.98, H 4.95.
Gef. » 61.99 (I), 61.74 (II), » 4.91 (I), 5.08 (II).

Die chemischen, sowie auch die physikalischen Eigenschaften des synthetischen Dicarbomethoxy-diferuloylmethans und des aus Curcumin erhaltenen Dicarbomethoxy-curcumins waren vollkommen gleich; die Schmelzpunkte der betreffenden Präparate, sowie auch der Mischschmelzpunkt lagen scharf bei derselben Temperatur, 170—172°. Die Struktur des Dicarbomethoxy-curcumins wurde somit einwandfrei bewiesen.

4. Diferuloyl-methan (V).

0.5 g Dicarbomethoxy-diferuloylmethan befeuchtet man mit 5 ccm Aceton, entfernt aus dem Kolben durch Einleiten von Wasserstoff die Luft und setzt erst dann 3 ccm 2-n. Kalilauge hinzu. Nachdem die carmoisinrot gefärbte Lösung eine Stunde lang im Wasserbade auf 50° erwärmt worden ist, verdünnt man die Flüssigkeit durch Eingießen von etwa 100 ccm Wasser und leitet jetzt Kohlensäure ein. Um die Fällung zu vervollständigen, säuert man nach einiger Zeit mit etwa 60 ccm 1-prozentiger Oxalsäure an und filtriert den orangerot gefärbten, voluminösen Niederschlag ab. Durch zweimalige Krystallisation aus Benzol und darauffolgende, mehrmalige aus Methylalkohol entstehen einheitlich aussehende, vielseitige Prismen vom Schmp. 180—183°.

Ciamician und Silber erhielten bei der Reinigung des natürlichen Curcumins aus Methylalkohol eine Krystallmasse, welche »aus dicken, weniger gefärbten Prismen und aus feinen, leuchtend rot gefärbten Nadelchen bestand«. Beide Formen hatten denselben scharfen, bei 183° liegenden Schmelzpunkt.

Das synthetische Diferuloyl-methan zeigt sämtliche spezifischen Eigenschaften des Curcumins. Konzentrierte Schwefelsäure färbt die Kryställchen dunkelrot; die Lösung besitzt ebensolche Farbe. Die alkoholische Lösung des Körpers, welche eine schwach grünliche Fluorescenz zeigt, gibt folgende Reaktionen: Auf Zusatz von Eisenchlorid färbt sie sich braun; basisches Bleiacetat ruft einen feurigroten, Kupferacetat dagegen einen dunkelbraunen Niederschlag hervor. Die Lösung in Äther fluoresciert grünlich; eine ähnliche, obgleich viel schwächere Eigenschaft weist die benzolische Lösung auf.

Ungebeizte Baumwolle wird durch das Produkt schwach orange gefärbt. Auf einem mit alkoholischer Lösung des Körpers getränkten

Löschpapierstreifen verursacht Borsäurelösung eine starke Orange-färbung, deren Intensität durch Trocknen zunimmt; unter dem Einflusse von Alkalien ändert sich die Farbe, indem ein blauschwarzer Fleck entsteht.

$C_{21}H_{20}O_6$ (368). Ber. C 68.48, H 5.43.
Gef. • 68.42, 68.41, » 5.36, 5.35.

Wie aus der Analyse sowie auch den Eigenschaften hervorgeht, kann über die Identität des Diferuloylmethans mit Curcumin kein Zweifel mehr bestehen.

Zwecks eines direkten Vergleiches des synthetischen Diferuloylmethans mit dem natürlichen Farbstoff wurde das von Merck bezogene, bereits krystallisierte Curcumin einige Male aus Benzol und dann aus Methylalkohol solange umkrystallisiert, bis ein Präparat entstand, welches, was die Größe und Form der Krystalle anbetrifft, dem synthetischen Diferuloylmethan vollkommen gleich.

Die Analysenresultate des natürlichen Farbstoffs sind befriedigend; eine minimale Beimengung einer vielleicht isomeren Form des Curcumins gab sich durch etwas dunklere Farbe der Kryställchen und einen niedrigeren Schmelzpunkt kund. Während das synthetische Diferuloylmethan bei $180-183^{\circ}$ schmilzt, erweicht das natürliche Curcumin schon ungefähr bei 171° und schmilzt dann bei $177-182^{\circ}$ unter Zersetzung. Die Mischung beider Präparate zeigte einen ähnlichen Schmp. $171-180-183^{\circ}$ (Zersetzung).

$C_{21}H_{20}O_6$ (368). Ber. C 68.48, H 5.43.
Gef. » 68.22, 68.22, » 5.42, 5.30.

Hr. Prof. Dr. Stefan Kreutz (Krakau) hatte die Güte, Curcumin krystallographisch zu untersuchen und mir darüber Folgendes mitzuteilen:

Die Krystalle bilden langprismatische Formen. Unter dem Mikroskop erkennt man ein breiteres, der Längsachse der Krystalle paralleles und ein zur Längsrichtung senkrechtes Flächenpaar; nach dem letzteren scheint eine Spaltbarkeit vorhanden zu sein. Als terminale Begrenzung tritt neben den erwähnten Pinakoidflächen häufig ein manchmal zweiachsig gekrümmtes Domenflächenpaar auf. Die Krystalle sind optisch anisotrop und stark doppelbrechend. Auslöschung parallel den zu einander senkrechten Krystallkanten, also gerade. Die optische Achsenebene ist dem breiteren Krystallflächenpaar parallel, wobei die Längsrichtung anscheinend a und der zweiten Mittellinie entspricht. Pleochroismus deutlich, die Längsrichtung der Krystalle (a) — hellgelb, senkrecht dazu orange-gelb — wenn die Krystalle auf der breiteren Fläche liegen. Bei der selten vorkommenden Lage der Krystalle, bei welcher die erste Mittellinie erkennbar ist, ist kein Pleochroismus zu bemerken, also $c > a, b$. Das ganze Verhalten stimmt hiermit mit dem rhombischen Krystallsystem überein.

Nach den Angaben von Daube (a. a. O.) scheinen seine Curcumin-Kristalle dem ortho-rhombischen System anzugehören, und es läßt sich aus seiner Beschreibung schließen, daß ihm den unserigen ähnliche, wahrscheinlich größere Kristalle vorlagen.

In dem Verhalten der synthetischen und der natürlichen Curcumin-Kristalle wurde kein Unterschied bemerkt.

Vorliegende Arbeit wurde im Agrikulturchemischen Laboratorium der Krakauer Universität ausgeführt. Dem Vorstande des Institutes, Hrn. Prof. Dr. E. Godlewski (senior), spreche ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Laboratorium, sowie für das Wohlwollen, welches er meinen Untersuchungen bewiesen hat.

187. V. Lampe und M. Godlewska: Synthese von *p,p'*-Dioxy- und *p*-Oxy-dicinnamoylmethan¹⁾.

(Eingegangen am 11. Mai 1918.)

Eine Ausdehnung der von Lampe und Milobędzka²⁾ ausgearbeiteten Methode des Dicinnamoyl-methan-Aufbaues auf die Oxyderivate dieser Verbindung konnte einerseits zur Synthese des Curcumins führen, andererseits aber die Darstellung solcher Verbindungen ermöglichen, welche für die Theorie der direktziehenden Farbstoffe von Bedeutung sein können. Während der eine von uns sich mit der Curcumin-Synthese³⁾ beschäftigte, suchten wir in gemeinsamer Arbeit den Aufbau der Mono- und Dioxyderivate der Dicinnamoyl-methan-Reihe zustande zu bringen.

Aus verschiedenen Gründen wählten wir als Ausgangsmaterial der Synthese das *p*-Derivat, also *p*-Cumarsäure. Ihre leichte Zugänglichkeit und auch ihre sehr nahe strukturelle Verwandtschaft mit dem Spaltungsprodukt des Curcumins, der Ferulasäure, war von besonderer Bedeutung für den Aufbau des natürlichen Farbstoffs. Die viel schwieriger verlaufende Curcumin-Synthese konnte sich nämlich auf die Erfahrungen stützen, welche beim Aufbau des Mono- und Dioxy-dicinnamoylmethans, also viel einfacher gebauten Verbindungen, gesammelt wurden. Die Feststellung der Eigenschaften eines direkt-

¹⁾ Vorgelegt der Akademie der Wissenschaften in Krakau in der Sitzung vom 7. Mai 1917.

²⁾ B. 46, 2235 [1913].

³⁾ Siehe die voranstehende Mitteilung.