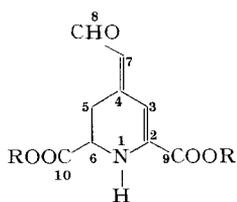


205. Derivate der Betalaminsäure

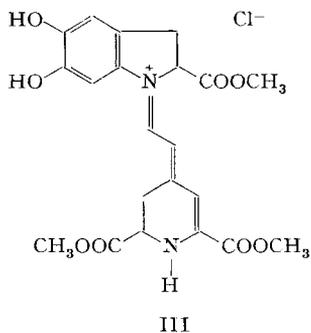
von M. E. Wilcox, H. Wyler und André S. Dreiding

(7. X. 65)

Die charakteristischen Pigmente der Centrospermen [1], die roten Betacyane und die gelben Betaxanthine [2], können alle als Immoniumderivate der Betalaminsäure (I) [3] angesprochen werden. Da diese noch unbekannte Aminosäure I in bio- und total-synthetischen Studien auf diesem Gebiet eine Schlüsselstellung einnehmen dürfte, ist es wünschenswert, ihre Eigenschaften oder diejenigen eines ihrer Derivate zu kennen.

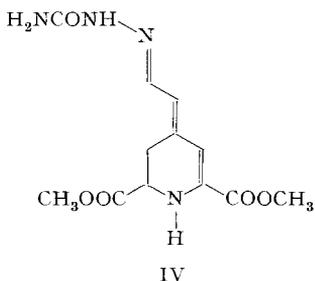


I: R = H
 II: R = CH₃

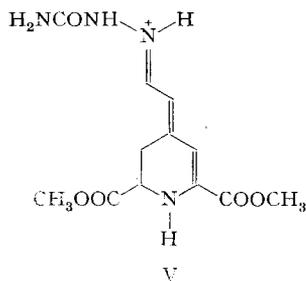


III

Wir beschreiben hier das Semicarbazon des Betalaminsäure-dimethylesters (II), das wir durch eine dem «Basenaustausch» [3] [4] analoge Reaktion gewonnen haben. Als Ausgangsmaterial wählten wir den Trimethylester des Betanidins (III), da wir im veresterten Produkt ein leichter isolierbares Material erhofften. Tatsächlich kristallisierte das Semicarbazon IV direkt aus der Reaktionslösung aus: Das Semicarbazid hatte den Cyclodopa-methylester (VI)¹⁾ aus dem einen Ende des Diazaheptamethinium-Systems²⁾ verdrängt [3]. Sauerstoffreies Arbeiten verhütete die Bildung von Dopachrom, das ebenfalls ein Semicarbazon bilden kann [5]. Die Struktur IV des gelben Semicarbazons, Smp. 205°, ist durch die folgenden Eigenschaften sicher gestellt:



IV



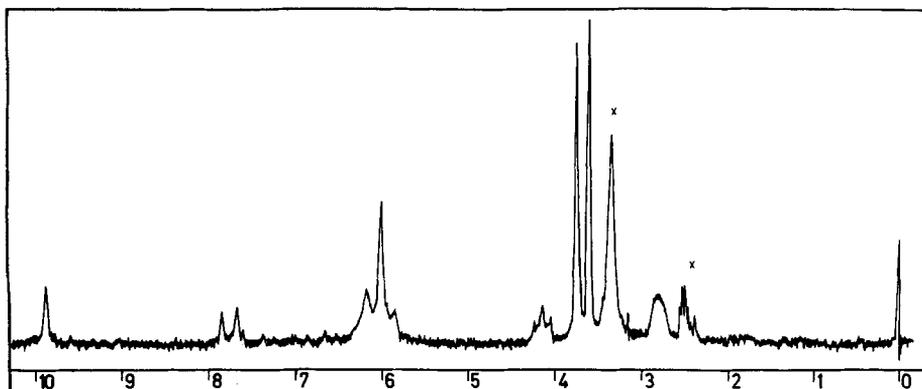
V

¹⁾ Siehe Fussnote 6 in [4].

²⁾ Siehe Fussnote 4 in [3].

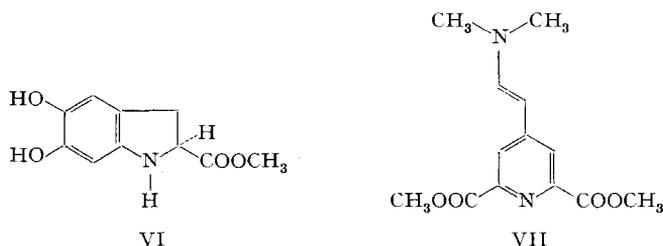
1. Das langwellige UV.-Absorptionsmaximum (375 nm) und die starke Säurebathochromie (≥ 92 nm) sind für das basische 1,7-Diazaheptamethin charakteristisch. Das protonierte System V ist instabil in methanolischer Lösung.

2. Das NMR.-Spektrum (Fig.) in Deuterodimethylsulfoxid lässt sich mit Struktur IV vereinbaren: In Analogie mit einem anderen Semicarbazons³⁾ wurden die (= NNHCONH₂)-Signale als ein 1-Proton-Singlett bei $\delta = 9,90$ (NNH) und ein 2-Protonen-Signal (NH₂) bei etwa 6,20 (unter dem 5-Protonen-Multipllett) identifiziert. Zur Betalaminester-Struktur gehören die Signale der α, β -ungesättigten COOCH₃-Gruppe bei $\delta = 3,73$ (3 Pr) und diejenigen der gesättigten bei $\delta = 3,60$ (3 Pr). Eine ABX-artige Signalgruppe, mit dem zu einem Triplet degenerierten X-Quartett bei



60 MHz NMR.-Spektrum des Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazons (IV) in $(CD_3)_2SO$
Die mit * bezeichneten Banden gehören zum Lösungsmittel

$\delta = 4,15$ und dem nicht aufgelösten AB-Multipllett bei $\delta = 2,9-2,65$ lässt sich den Protonen H6, resp. $2 \times H5$ zuordnen. Das α -Proton (H8) des Polymethinsystems verursacht ein Dublett ($J = 10$) bei charakteristisch tiefem Feld ($\delta = 7,78$). Bei höherem Feld ($\delta \sim 6$) erscheinen die Signale der zwei Polymethin- β -Protonen, beide als Teil des 5-Protonen-Multiplletts, nämlich ein gut sichtbares Singlett bei $\delta = 6,03$ (H3) und das durch das Nachbarproton (H8) in ein Dublett aufgesplattene Signal $\delta = 5,96$ (H7), dessen eine Hälfte, entsprechend $J = 10$, unter dem 6,03 Singlett vermutet werden muss.

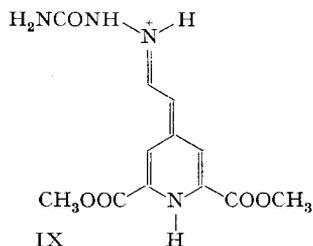
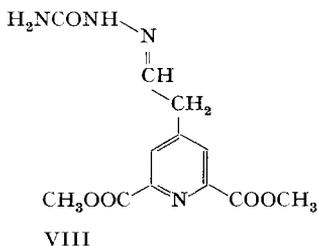


³⁾ Wir danken Herrn INDU PARIKH für das NMR.-Spektrum des Phenylacetaldehyd-semicarbazons.

3. Durch Behandlung mit Cyclodopa-methylester (VI) in saurer Lösung⁴⁾ liess sich das Betalaminester-semicarbazon (IV) in Betanidin-trimethylester (III) zurückverwandeln. Das Rückaustauschprodukt wurde durch Papierelektrophorese in wässriger Pufferlösung mit dem Methanolyseprodukt des Betanidins verglichen: Beide Esterpräparate enthielten neben dem Hauptprodukt III die gleichen violetten Nebenprodukte, welche auf dem Elektrophorese-Papierstreifen ein sehr ähnliches und charakteristisches Muster zeigten. Die nicht näher untersuchten Nebenprodukte könnten Partialester des Betanidins (6 Möglichkeiten) sein.

Die Frage der optischen Rotationseigenschaften des Betalaminsäure-Derivates IV ist noch ungeklärt. Betalaminsäure (I) aus Betanin müsste die *S*-Chiralität besitzen [3]. Unser Präparat des Dimethylester-semicarbazons ist aber sicher nicht optisch rein⁵⁾, denn das zur Veresterung gebrauchte Betanin enthielt schon etwa 25% Isobetanin [4]⁷⁾.

Zu Vergleichszwecken wollten wir auch die Eigenschaften des Neobetalaminsäure-dimethylester-semicarbazons (VIII)⁸⁾ kennen lernen. Ein farbloses Produkt, Smp. 162°, entstand bei der Behandlung des vor kurzem zugänglich gewordenen 4-(2-Dimethylaminovinyl)-dipicolinsäure-dimethylesters (VII) [6]⁹⁾ mit Semicarbazid. Die Abwesenheit eines starken UV.-Absorptionsmaximums im Bereich von 250–450 nm zeigte, dass es sich um ein wirkliches Semicarbazon (VIII) handelt. Erst in saurer Lösung wurde es enamisiert und protoniert: Es entwickelte sich ein typisches 1,7-Diazaheptamethinium-Chromophor (IX) mit intensivem Absorptionsmaximum bei 416 nm.



Auch das NMR.-Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid ist mit der Struktur VIII im Einklang: Neben den (NNHCONH₂)-Signalen ($\delta = 9,88/1$ Pr und $\delta = 6,08/2$ Pr), dem Estermethoxy-Singlett ($\delta = 3,89/6$ Pr) und dem β -Pyridinwasserstoff-Singlett

- 4) Die in früheren Austauschreaktionen gewählten basischen Bedingungen führten nicht zu einem violetten Produkt.
- 5) Unser Präparat von IV ist vielleicht sogar ganz racemisiert. Eine Messung der Rotationsdispersion⁶⁾ mit einer kleinen Substanzmenge ergab zwar nur, dass zwischen 700 und 400 nm keine molekulare Drehung über 2000° sichtbar ist; wenn man aber in Betracht zieht, dass die Messungen bis nahe an ein intensives Absorptionsmaximum (375 nm) gemacht wurden, kann man vermuten, dass unser Präparat nur wenig Überschuss des *S*-Enantiomeren enthielt.
- 6) Die Messungen der Rotationsdispersion wurden freundlicherweise von Herrn H. APLANALP im Physikalisch-Chemischen Laboratorium der ETH ausgeführt.
- 7) Es erschien uns nicht sinnvoll, reines Betanin für diesen Versuch einzusetzen, denn es ist bis jetzt noch nicht möglich, die Epimerenreinheit der Trimethylester III und damit den Grad der Epimerisierung bei der methanolytischen Veresterung authentisch festzustellen.
- 8) In Analogie mit der Betanidin-Neobetanidin Nomenklatur nennen wir die 5,6-Dehydrobetalaminsäure einfach *Neobetalaminsäure*.
- 9) Wir danken Herrn Dr. B. BADGETT für die Überlassung des Enamins VII.

($\delta = 8,06/2$ Pr), sieht man das saubere A_2X -System ($J = 5$) der $-\text{CH}_2-\text{CH}=-$ Gruppierung mit einem X -Triplet bei $\delta = 7,24$ und einem A_2 -Dublett bei $\delta = 3,71$.

Die Arbeit wurde vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG unterstützt. Wir danken auch der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE für eine Unterstützung, insbesondere für die Isolierung des hier gebrauchten Betanins.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem LEITZ-Mikroskop-Heiztisch beobachtet und sind unkorrigiert. Die UV-, IR- und NMR-Spektren wurden respektive in einem BECKMAN-DK₂, in einem PERKIN-ELMER-Modell 21 und in einem VARIAN-A-60 oder -HR-100-Spektrometer gemessen. Die UV-Spektren werden durch die folgenden Angaben beschrieben: UV. (Lösungsmittel): Maximum in Nanometer (Absorptionskoeffizient), nm (ϵ). Die IR₂-Banden (im genannten Medium) sind durch ihre Frequenzen (cm^{-1}) angegeben. Die Signale und die Interpretationen der NMR-Spektren sind hier in folgender Weise aufgeführt: NMR. (Lösungsmittel): δ -Wert in ppm/Multiplizität (Aufspaltung in Hertz), Anzahl der Protonen Pr (Zuordnung). Die δ -Werte beziehen sich auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Im Falle eines Multipletts ist der δ -Wert des arithmetischen Mittelpunktes (scheinbare chemische Verschiebung) angegeben. Die Multiplizität wird durch folgende Symbole ausgedrückt: S = Singlett, D = Dublett, T = Triplet, M = Multiplett; ein dem Symbol vorangehendes *b* bedeutet, dass das entsprechende Signal aus verbreiterten Linien besteht, *st*, dass noch eine feinere, nicht interpretierte Struktur des Signals erkennbar ist.

Die Mikroanalysen und die IR-Spektren verdanken wir unserem Mikrolaboratorium (Leitung H. FROHOFER).

Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (IV). Eine Lösung von 500 mg Betanin-Rohpräparat (Betaningehalt 70%, Isobetanin 25%), in 12 ml 1N HCl-Methanol wurde durch mehrmaliges Gefrieren und Auftauen im Hochvakuum entgast und im evakuierten zugeschmolzenen Rohr 10 Std. auf 50° erwärmt. Das nach dem Eindampfen als amorpher Wandbelag erhaltene Betanidin-trimethylester-hydrochlorid (III) wurde mit 800 mg Natriumacetat, 600 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 16 ml Wasser gemischt und das Gemisch wie oben sofort entgast und im evakuierten Gefäss 72 Std. bei Zimmertemperatur magnetisch gerührt, wobei sich langsam eine hellbraune Fällung bildete. Diese wurde abfiltriert (130 mg) und dreimal aus Wasser (oder Methanol-Wasser) umkristallisiert (mikroskopisch kleine gelbe Plättchen); Ausbeute an IV, 30 mg (16%), Smp. 204–205°. UV. (Alkohol): Max. 265 (9940), 375 (28200) nm (ϵ). UV. (1N HCl-Methanol): Max. 265 (ca. 6200), Schulter 272, Schulter 375, Max. 467 (33200) nm (ϵ). Dieses letztere UV-Spektrum wurde unmittelbar nach dem Lösen der Substanz gemessen; nach 45 Min. waren die Intensitäten der Maxima um etwa 60% abgesunken. In einer sehr verdünnten Lösung in CHCl_3 konnte zwischen 700 und 400 nm keine molekulare Drehung grösser als 2000° bemerkt werden⁶). IR. (KBr): 3400, 3195, 1746, 1725, 1710, 1693, 1598, 1511, 1433, 1373, 1284, 1265 cm^{-1} . NMR. [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: $\delta = 9,88/S$, 1 Pr (NNH); 7,78/D ($J = 10$), 1 Pr (H8); 6,3–5,8/*stM* (5 Pr), interpretiert als 6,20/*M*, 3 Pr (NH₂, H1), 6,01/S, 1 Pr (H3) und 5,96/D ($J = 10$) 1 Pr (H7); 4,15/T ($J = 5$) 1 Pr (H6); 3,73/S, 3 Pr (OCH₃ an C₉); 3,60/S, 3 Pr (OCH₃ an C₁₀); 2,9–2,65/*stM*, 2 Pr (2 x H5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4$ Ber. C 48,64 H 5,44 N 18,91% Gef. C 48,84 H 5,85 N 19,00%

Rückverwandlung von Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon(IV) in Betanidin-methylester (III). Eine wie oben entgaste tief gelbe Lösung von 5 mg Triacetyl-S-cyclodopa-methylester¹) und 1,0 mg IV in 3 ml 1N HCl-Methanol wurde im evakuierten und geschlossenen Gefäss kurz auf etwa 50° erwärmt und dann 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung, deren Farbe langsam von gelb über orange, rot, rot-violett nach blau-violett wechselte, wurde bei etwa 30° im Vakuum eingedampft und der Rückstand papierelektrophoretisch in 0,1M Ameisensäure, pH 2,4 und in 0,05M Pyridiniumformiat, pH 4,5, bei 400 Volt untersucht. Ein verestertes Betanidin-Präparat, hergestellt durch 15stdg. Stehenlassen einer Betanidin-Lösung in 1N HCl-Methanol, wurde zum Vergleich auf dem Elektrophorese-Papierstreifen aufgetragen. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle durch E_B-Werte¹⁰), Farbe und Farbintensität angegeben:

Papierelektrophoresen

	E_B Reaktionsprodukt	E_B Vergleichspräparat		
Ameisensäure (pH 2,4)	+0,53	violett/schwach	+0,57	violett/schwach
	+0,21		+0,26	
	-0,10		-0,08	
	-0,51	blau-violett/sehr schwach	-0,49	blau-violett/sehr schwach
	-1,35	blau-violett/stark (Subst. III)	-1,34	blau-violett/stark (Subst. III)
Pyridinformiat (pH 4,5)	+0,19	violett/schwach	+0,25	violett/schwach
	0	violett	0	violett
	-0,50	blau-violett/stark (Subst. III)	-0,50	blau-violett/stark (Subst. III)

In einem dieser Experimente wurde die Ausbeute an Betanidinderivaten spektroskopisch zu etwa 30% bestimmt.

2,6-Dicarbomethoxy-pyridin-4-acetaldehyd-semicarbazon (*Neobetalaminsäure-dimethylester-semicarbazon*) (VIII). Eine stark gelbe Lösung von 300 mg 4-(2-Dimethylaminovinyl)-dipicolinsäure-dimethylester (VII)⁵⁾, 1,5 g Semicarbazid-hydrochlorid und 2,0 g Natriumacetat in 40 ml Wasser-Äthanol (3:1) wurde 72 Std. bei Zimmertemperatur belassen, wobei die gelbe Farbe verblasste. In der auf 10 ml eingedampften Lösung entstand beim Abkühlen eine weisse Fällung des Hydrates von VIII; Ausbeute 140 mg (42%), Smp. 160–162°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Wasser farblose unregelmässige Plättchen vom gleichen Smp., der durch Trocknen im Vakuum bei Zimmertemperatur über P_2O_5 nicht verändert wurde. UV. (Methanol): Endabsorption $\epsilon_{225} \sim 25000$, Schulter 230 (16100), Max. 271 (4700), 279 (3350) nm (ϵ). UV. (Methanol/HCl): Schulter 255 (6500), Max. 416 (10200) nm (ϵ). IR. (KBr): 3520, 3310, 1739, 1695, 1648, 1627, 1598, 1440, 1261, 1129, 1003 cm^{-1} . NMR. [$(CD_3)_2SO$]: $\delta = 9,88/S$, 1 Pr (NNH); 8,06/S, 2 Pr (H3, H5); 7,24/T ($J = 5$) 1 Pr (H8); 6,2–6,0/bM, 2 Pr (NH_2); 3,89/S, 6 Pr (2 x OCH_3); 3,71/D ($J = 5$) 2 Pr (2 x H7).

$C_{12}H_{14}O_5N_4 \cdot H_2O$ Ber. C 46,15 H 5,16 N 17,94% Gef. C 45,91 H 5,53 N 17,79%

Phenylacetaldehyd-semicarbazon, Smp. 153–154° [7]. NMR. [$(CD_3)_2SO$]: $\delta = 9,99/S$, 1 Pr (NNH); 7,20/T ($J = 5,8$) (CH=N); 7,19/S (ArH), die letzten zwei Signale zusammen 6 Pr; 6,20/bS, 2 Pr ($CONH_2$); 3,46/D ($J = 5,8$) 2 Pr (Ar- CH_2 -).

SUMMARY

Betalamic acid, the structural unit which is characteristic for the watersoluble *centrospermae* pigments, the betacyanins and the betaxanthins, has been prepared as the semicarbazone of the dimethyl ester by a "base exchange reaction" from betanidin trimethyl ester and semicarbazide. The UV.- and NMR.-spectra support the proposed structure. The semicarbazone has been reconverted to betanidin trimethyl ester by means of cyclodopa methyl ester.

For comparison, the semicarbazone of neobetalamic acid dimethyl ester has been prepared from 4-(2-dimethylaminovinyl)-dipicolinic acid dimethyl ester. The spectral properties show that the neo-compound exists as a true semicarbazone which is converted to a conjugated 1,7-diazaheptamethinium system only on protonation.

Organisch-Chemisches Institut,
Universität Zürich

¹⁰⁾ E_B = Wanderungsdistanz des Flecks geteilt durch Wanderungsdistanz eines parallel aufgetragenen Betainpräparates.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. S. DREIDING, «The Betacyanins, a Class of Red Pigments in the *Centrospermae*». Kap. 11 in «Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds», S. 194, Pergamon Press, London 1961.
- [2] H. WYLER & ANDRÉ S. DREIDING, *Experientia* 17, 23 (1961).
- [3] H. WYLER, M. E. WILCOX & ANDRÉ S. DREIDING, *Helv.* 48, 361 (1965).
- [4] M. E. WILCOX, H. WYLER & ANDRÉ S. DREIDING, *Helv.* 48, 1134 (1965).
- [5] H. WYLER, T. J. MABRY & ANDRÉ S. DREIDING, *Helv.* 46, 1745 (1963).
- [6] B. BADGETT, unveröffentlichte Arbeiten aus diesem Laboratorium.
- [7] K. AUWERS & G. KEIL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 36, 3911 (1903).

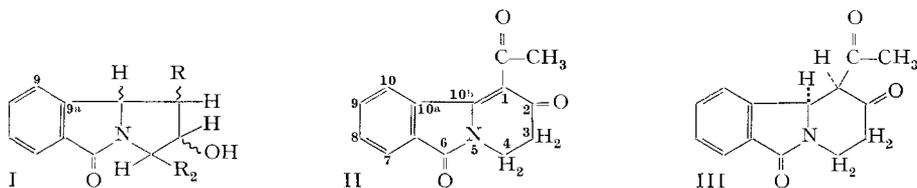
206. Herstellung hydrierter Produkte aus 1-Acetyl-2, 6-dioxo-2, 3, 4, 6-tetrahydro-pyrido[2, 1-a] isoindol

2. Mitteilung [1]

von M. Viscontini und W. Kaiser

(8. X. 65)

In einer früheren Arbeit haben wir die verschiedenen, durch Reduktion von Pyrrolo-isoindolen erhaltenen hydrierten Produkte I beschrieben und deren Konfiguration mit Hilfe chemischer und spektrophotometrischer Überlegungen ermittelt [2].



Die Arbeit wurde dadurch erleichtert, dass die beiden Fünferinge der Molekeln nur eine *cis*-Verknüpfung haben und die vorliegenden Pyrrolizidine eine einzige Konformation einnehmen können.

Wir haben uns jetzt entschlossen, diese Untersuchungen auf das in der 1. Mitteilung [1] beschriebene Dioxo-tetrahydropyrido-isoindol II auszudehnen und es durch katalytische bzw. NaBH_4 -Reduktion zu hydrieren. Bei der katalytischen Hydrierung wird eine Molekel Wasserstoff an der 1,10b-Doppelbindung unter der Voraussetzung, dass die beiden anwesenden Ketogruppen auf die Konfiguration des H(C-1)-Atoms keinen Einfluss ausüben, *cis*-addiert; die Molekel II ist annähernd planar, so dass der katalytische Angriff von beiden Seiten her stattfinden kann. Man erhält also ein Racemat, welches wir jedoch nur als Antipodes III wiedergeben. Dieses Antipode entsteht eigentlich als Folge des Angriffs von Wasserstoff auf die Rückseite der planaren Formel II. Wenn man diese Molekel III mit DREIDING-Modellen aufbauen will und annimmt, dass in ihr das Stickstoffatom trigonal ist, so stellt man fest, dass für das Produkt zwei Konformationen, IV und V, möglich sind, in denen jedesmal der Piperidinring dieselbe Konformation und das H(C-10b) dieselbe α -axiale Lage besitzen.