

48. Totalsynthese eines Neobetanidin-Derivates und des Neobetenamins

von **B. Badgett**, **I. Parikh**¹⁾ und **André S. Dreiding**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(12. I. 70)

Summary. The total synthesis of a neobetanidine derivative (**3b**) is described.

Preliminary experiments led to the synthesis of neobetenamine (**4**), which presents the ring system of neobetanidine (**3**). A general method for the synthesis of several compounds containing the essential neobetanidine chromophore (a 1,7-diazaheptamethine system incorporating a pyridine ring) consisted of *Vilsmeier-Haack* condensations involving the active (enolizable) methyl group of γ -picoline. Neobetenamine (**4**) resulted from this reaction with N-formyl-indoline, and also by an amine exchange between indoline and the *Vilsmeier-Haack* product from γ -picoline and N-methyl-formanilide.

The methyl group of γ -picoline-2,6-dicarboxylic ester **9**, however, was resistant to the *Vilsmeier-Haack* condensation, but could be activated by introduction of a carboxyl into it: 4-chloropyridine-2,6-dicarboxylic ester (**11a**) (from chelidamic ester) was used to alkylate malonic ester. The product (**12a**) lost only one carboxyl group when saponified. The resulting 2,6-dicarboxypyridine-4-acetic acid (**13a**) readily underwent a novel decarboxylative condensation with the *Meerwein* acetal of dimethyl formamide to 4-(2-dimethylamino-vinyl)-2,6-dimethoxycarbonylpyridine (**14b**), the first synthetic derivative of a neobetaine. The enamine **14b** was subjected to amine exchange reactions with indoline to 2-decarboxy-5,6-dideoxy-neobetanidine dimethyl ester (**15**), and with (S)-cyclodopa (**16**) to 5,6-di-O-methyl-neobetanidine trimethyl ester (**3b**). The latter was identical with the diazomethane transformation product of betanidine (**1**), the aglucone of the pigment of the red beet, betanine.

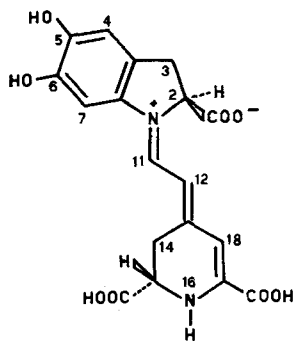
A few proton resonance and electron spectral properties, as well as the basicities of several of the synthesized compounds, are tabulated and discussed as far as they express special structural and electronic features of the common 1,7-diazaheptamethine chromophore.

Einleitung. – Alle bisher bekannten Betacyane²⁾ und somit auch der rote Farbstoff der Rande, Betanin [3], sind Derivate des Aglycons Betanidin (**1**) und seines Epimeren, Isobetanidin (**2**) [4]. Ein erster Hinweis auf die Struktur dieser Naturpigmente kam aus Untersuchungen mit einer Gruppe primärer Umwandlungsprodukte, den sogenannten Neobetanidin-Derivaten (**3**) [5] [6].

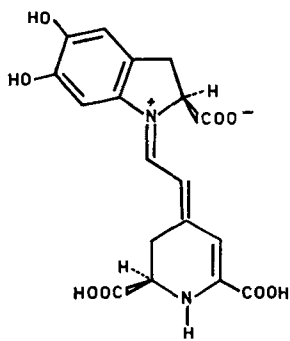
Neobetanidin (**3a**) unterscheidet sich von den Betanidinen (**1** und **2**) nur im Oxydationsgrad. Mit dem Verlust der zwei Wasserstoffatome H-C14 und H-C15 wird Ring C aromatisiert und somit die Basizität des 1,7-Diazaheptamethin-Systems [6] verringert. Auch wird das den Unterschied zwischen Betanidin und Isobetanidin verursachende Chiralitätszentrum (C15) eliminiert. Neobetanidin-Derivate lassen

¹⁾ Monsanto Stipendiat 1962–63. Ein Teil dieser Arbeit ist der Dissertation von *I. Parikh*, Universität Zürich 1966, entnommen.

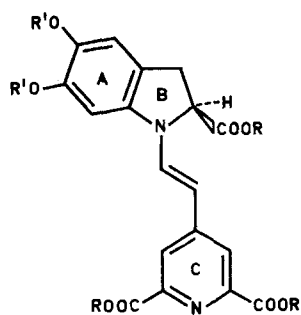
²⁾ Die in den meisten Centrospermen-Familien charakteristisch auftretenden wasserlöslichen Farbstoffe nennt man neuerdings *Betalaine* [1]; die Klasse der *Betalaine* setzt sich aus den violett-roten Betacyanen und den gelben Betaxanthinen [2] zusammen.



1 Betanidin



2 Isobetanidin

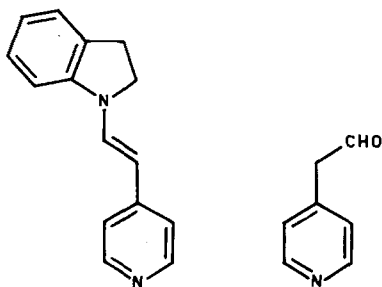


3a: R = R' = H
 b: R = R' = CH₃
 c: R = CH₃, R' = CH₃CO

sich deshalb leicht herstellen³⁾ und insbesondere auch im neutralen Zustand auf einfache Weise isolieren. So entsteht bei der Behandlung von Betanidin-trimethylesterhydrochlorid mit Acetanhydrid in Pyridin 5,6-Di-O-acetyl-neobetandin-trimethylester (3c), und sowohl Betanidin (1) als auch Isobetanidin (2) werden unter dem Einfluss von Diazomethan in 5,6-Di-O-methyl-neobetandin-trimethylester (3b) umgewandelt [5] [6] [7].

Wegen der im Vergleich zum Betanidin grösseren Stabilität und der kleineren Isomerenzahl bietet sich das Neobetandin als erstes Ziel zur Totalsynthese an. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese des 5,6-Di-O-methyl-neobetandin-trimethylesters (3b). Sie bestätigt die aus den Abbaureaktionen und aus spektroskopischen Daten abgeleitete Struktur [5] [6].

Synthese des Neobetenamins. – Die ersten Versuche befassten sich mit dem Aufbau des sauerstofffreien Grundkörpers, genannt Neobetenamin (4). Neobetenamin ist das Enamin von Indolin und dem noch unbekanntem 4-Pyridylacetaldehyd (5). Da γ - (oder α -) Picoline sich bekannterweise unter dem Einfluss von starken Basen an der aktiven Methylgruppe mit Estern zu Ketonen kondensieren [8], lag es nahe, die Herstellung des Aldehyds 5 durch Reaktion von γ -Picolin mit Ameisensäure-äthyl-



4 Neobetenamin

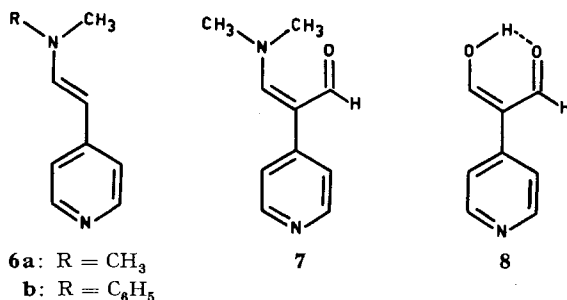
5

³⁾ Der Mechanismus dieser in basischen Medien stattfindenden Reaktion [6] ist noch unbekannt. Unter gewissen Bedingungen scheint die Gegenwart von Sauerstoff eine Rolle zu spielen.

ester zu versuchen. In verschiedenen erfolglosen⁴⁾ Experimenten beobachteten wir nur die Entwicklung von CO, welche einem bevorzugten Angriff der starken Base (B⁻) auf den Formylwasserstoff des Ameisensäureesters zugeschrieben wurde⁵⁾:



Wir untersuchten deshalb eine andere «Aldehydsynthese», die sogenannte *Vilsmeier-Haack-Reaktion* [10], welche sich auch auf aktive (enolisierbare) Methyl- oder Methylen-Verbindungen anwenden lässt und dann unter Umständen zu Enaminen führt [11]: Dimethylformamid und POCl₃ reagierten mit einem dreifachen Überschuss von γ -Picolin, wobei 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin (**6a**) in 10-proz. Ausbeute



isoliert wurde⁶⁾. Daneben entstanden auch noch 24% 2-(4-Pyridyl)-3-dimethylaminoacrolein (**7**) und 20% 4-Pyridyl-malondialdehyd (**8**). Eine bessere Ausbeute (68%) eines Enamins von **5** (nämlich **6b**, Smp. 65°) wurde mit N-Methyl-formanilid erreicht.

Unter den gleichen *Vilsmeier-Haack*-Bedingungen liess sich mit N-Formylindolin eine Synthese des Neobetenamins (**4**) realisieren, wobei die Ausbeute jedoch nicht über 11% gebracht werden konnte⁷⁾. Unsere Vorstellungen über den detaillierten Verlauf der Reaktion sind im Reaktionsschema 1 zusammengestellt.

Neobetenamin, Smp. 103°, bildete sich in besserer Ausbeute (46%) wenn das Enamin **6b** einer Aminaustauschreaktion [7] [14] mit Indolin in methanolischer Salzsäure unterworfen wurde (siehe Reaktionsschema 2).

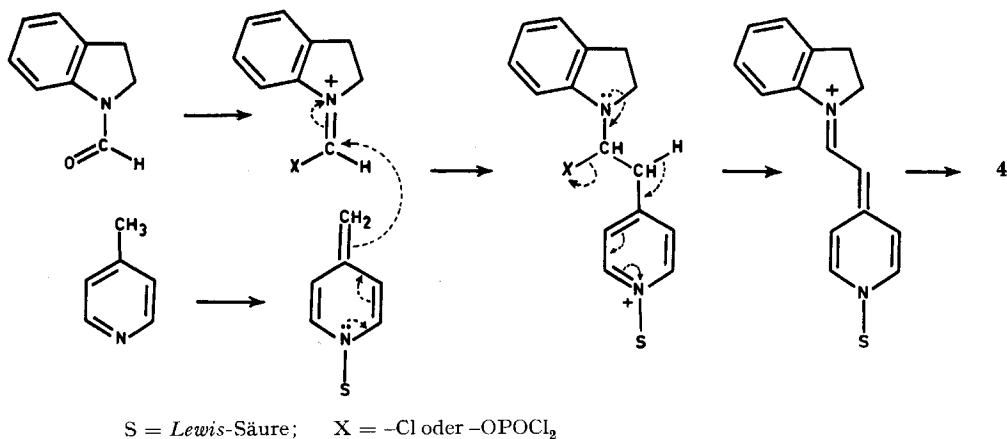
⁴⁾ Die Herren Professoren *C. Grob*, Universität Basel, und *E. van Tamelen*, Stanford University, haben uns in privaten Mitteilungen über ihre bisher ebenfalls erfolglosen Versuche zur Synthese des 4-, bzw. 2-Pyridylacetaldehyds berichtet.

⁵⁾ Diese Reaktionsweise von Ameisensäureester war schon früher beobachtet worden [9].

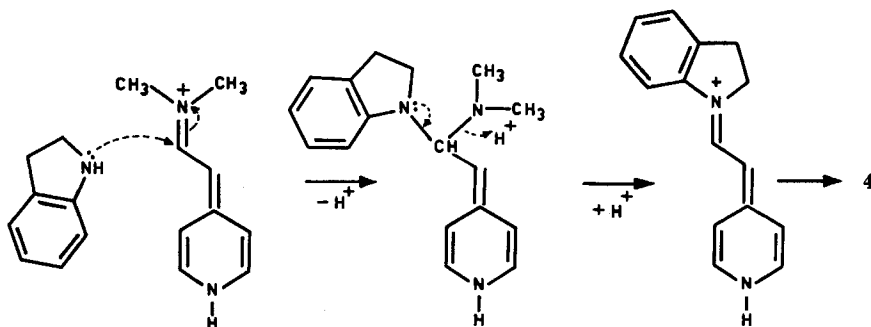
⁶⁾ Nach Beendigung unserer Experimente mit der *Vilsmeier-Haack*-Reaktion erschien eine schöne Arbeit von *Arnold* [12], in der das Enamin **6a** durch Kondensation des Anions von γ -Picolin mit Tetramethyl-formamidinium-perchlorat in guter Ausbeute erhalten wurde. Bei der dort ebenfalls beschriebenen und mechanistisch interpretierten *Vilsmeier-Haack*-Reaktion mit Dimethylformamid und γ -Picolin wurde das Enamin **6a** nicht isoliert. Offenbar hatte es – wie teilweise auch bei uns – mit dem Überschuss des *Vilsmeier-Haack*-Reagens weiter reagiert, so dass je nach der Aufarbeitung nur **7** oder **8** als Hauptprodukt auftrat.

⁷⁾ Vor kurzem haben *Omote, Kuo, Fukada, Matsuo & Sugiyama* [13] eine Synthese von **6b** (8%) und von Neobetenamin (**4**) (9%) als ölige Produkte durch Kondensation von γ -Picolin mit N-Methylformanilid und mit N-Formylindolin in Gegenwart von Natriumhydrid beschrieben.

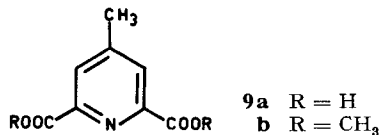
Reaktionsschema 1



Reaktionsschema 2



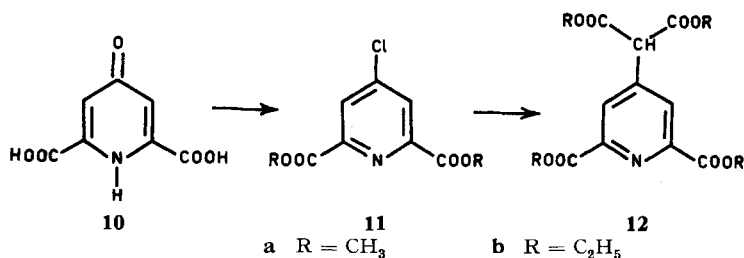
Synthese eines Neobetandin-Derivates. – Es galt nun, auch die zwei Carboxylgruppen am Pyridinring in das Syntheschema einzubeziehen. Vorläufige Versuche mit der *Vilsmeier-Haack*-Reaktion an 4-Methyl-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (**9b**)⁸⁾ blieben erfolglos, wahrscheinlich weil die Basizität des Pyridinstickstoffs in **9b** durch die zwei benachbarten Methoxycarbonylgruppen herabgesetzt und deshalb die Aktivierung der γ -Methylwasserstoffatome (als Folge des Säureangriffs am Stickstoff) beeinträchtigt wird⁹⁾.



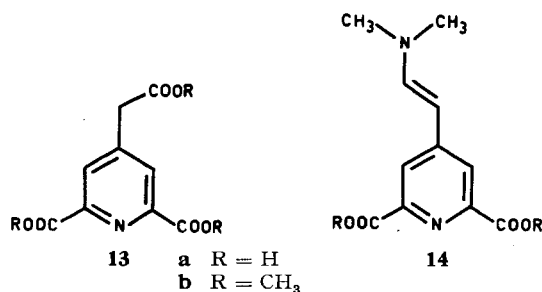
⁸⁾ Dieser Ester **9b** entstand [15] mit Diazomethan aus 4-Methyl-pyridin-2,6-dicarbonsäure (**9a**), welche wir nach dem beschriebenen Verfahren [16] aus 4-Methyl-pyridin-2,6-dialdehyd herstellten. Für ein grosszügiges Geschenk dieses Dialdehyds sind wir der Firma *Dr. F. Raschig, GmbH*, in Ludwigshafen, zu Dank verpflichtet.

⁹⁾ Diese Interpretation der Picolin-Kondensationen findet eine Bestätigung in der offenbar sehr leichten Reaktion eines N-Methyl-picoliniumsalzes mit Dimethylformamid-dimethylacetal [17]. Siehe auch letzter Paragraph dieses Textes.

Wir sahen eine Möglichkeit der Aktivierung dieser Wasserstoffatome durch die Einführung von Carboxylgruppen in die Methylgruppe. Im Jahre 1921 hatten *Koenigs & Jaeschke* [18] den (2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-malonsäure-tetraäthylester (**12b**) aus Chelidamsäure (**10**) über 4-Chloro-pyridin-2,6-dicarbonsäure-diäthylester (**11b**) hergestellt und gezeigt, dass die beiden Malonsäure-carboxylgruppen unter sauren Hydrolysebedingungen leicht abgespalten werden. Wir benützten den entsprechend



aus **11a** [19] hergestellten Tetramethylester **12a** als Ausgangsmaterial und verseiften die vier Estergruppen unter *alkalischen* Bedingungen, wobei nur eine Carboxylgruppe abgespalten wurde. Beim Ansäuern in der Kälte fiel das unlösliche Mononatriumsalz der (2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-essigsäure aus; die Säure selbst (**13a**) war dagegen sehr

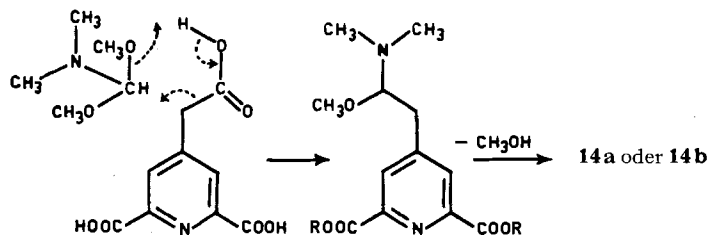


wasserlöslich und liess sich nur mit Hilfe kontinuierlicher Extraktion isolieren. Sie wurde auch in Form ihres Trimethylesters (**13b**) charakterisiert.

Durch einfaches Stehenlassen dieser Tricarbonsäure **13a** in Dimethylformamid-dimethylacetal bildete sich das gewünschte Enamin **14**, welches nach Behandlung mit Diazomethan als 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (**14b**) in 35-proz. Ausbeute gefasst wurde¹⁰⁾. Es ist nicht bekannt, ob die zwei Carboxylgruppen von **14** schon während der Reaktion mit Dimethylformamid-dimethylacetal [21] oder erst bei der nachträglichen Behandlung mit Diazomethan verestert wurden. Auf alle Fälle kann die C-C-Verknüpfung mit der Veresterung konkurrieren. Die Leichtigkeit dieser Kondensation lässt sich mit einem decarboxylierenden Synchronmechanismus rationalisieren, dessen cyclische Variante im Reaktionsschema 3 aufgezeichnet ist.

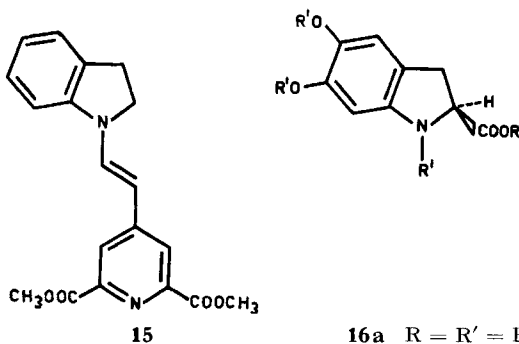
¹⁰⁾ Die hier beschriebene Herstellung des Enamins **14b** wurde schon in einer früheren Arbeit [20] angedeutet, als es darum ging, Derivate der Neobetalaminsäure zu beschreiben.

Reaktionsschema 3



Zur Totalsynthese des Neobetandin-Systems brauchte jetzt nur noch die Dimethylaminogruppe durch den Cyclodopa-Rest (**16a**) ersetzt zu werden.

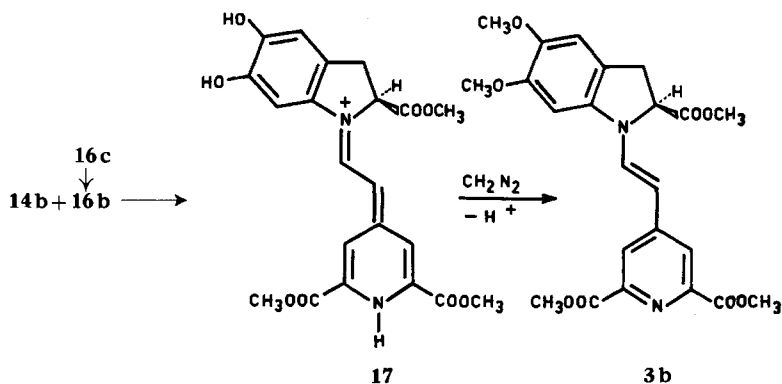
Zuerst wurde die Amin-Austauschreaktion an **14b** mit Indolin ausprobiert: Unter schwach sauren Bedingungen entstand der gelbe Neobetenamin-15, 17-dicarbonsäuredimethylester (**15**), Smp. 205°, in 68-proz. Ausbeute.



- 16a** R = R' = H
b R = CH₃; R' = H
c R = CH₃, R' = COCH₃

Vor einiger Zeit hat Dr. *H. Wyler* [22] die beiden enantiomeren, wie auch die racemische Form des Cyclodopa (**16a**) hergestellt; aus Stabilitätsgründen wird dieses als Methyl ester-triacetyl derivat **16c** aufbewahrt. Für den Aminaustausch kann das Cyclodopa in dieser Form (**16c**) eingesetzt werden, da unter den hier angewandten sauren Austauschbedingungen (vgl. [7] und [14]) die Acetylgruppen (unter Bildung von **16b**) abgespalten werden. Beim Erwärmen von **14b** mit der (*S*)-Form von **16c** in methanolischer Salzsäure wird die anfangs gelbe Lösung durch die Bildung des Neobetandiniumsalses **17** langsam violett. Anschliessende Methylierung (und Deprotonierung) mit Diazomethan ergab 5,6-Di-O-methyl-(*S*)-neobetandin-trimethylester (**3b**), dessen Eigenschaften sich gut mit denen des Diazomethan-Umwandlungsproduktes (**3b**) aus Betanidin (**1**) und Isobetanidin (**2**) [5] [6] [7] deckten. Einzig die optischen Drehungen deuteten auf eine sehr geringe Racemisierung (~ 3%) hin. Es ist noch unsicher, ob diese während dem Basenaustausch stattfand oder ob sie eine kleine optische Unreinheit des verwendeten Cyclodopas reflektiert.

Anlässlich sorgfältiger Vergleiche der totalsynthetischen und aus Betanidin hergestellten 5,6-Di-O-methyl-(*S*)-neobetandin-trimethylester (**3b**) bemerkten wir manchmal einen Unterschied im Abstand ($\Delta\nu$) der zwei Carbonylbanden in den Fest-



phasen-IR.-Spektren. Dieser Effekt scheint auf die Existenz von zwei kristallinen Formen der gleichen Substanz **3b** zurückführbar zu sein: In der *einen* Form ist der $\Delta\nu$ -Wert 15–17 K, in der *anderen* 34–35 K. Durch Animpfen einer Lösung der ersten Form mit einem Kriställchen der zweiten ergab sich ein Präparat mit $\Delta\nu = 34$ K.

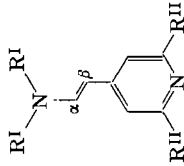
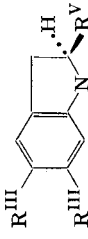
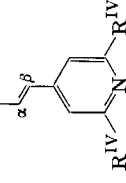
Zum Vergleich wurde auch der racemische 5,6-Di-O-methyl-(*R,S*)-neobetanidin-trimethylester (**3b**) ausgehend von O,O,N-Triacetyl-(*R,S*)-cyclodopa-methylester (**16c**) synthetisiert. Der $\Delta\nu$ -Wert war hier 22 K.

Effekt von Substituenten auf die spektroskopischen Eigenschaften der Neobetanamin-Derivate. – In einer früheren Publikation [6] haben wir darauf hingewiesen, dass die Neobetanidin-Derivate ein 1,7-Diazaheptamethin-System enthalten, in dem die ersten 4 Methineinheiten einen Teil eines Pyridinringes ausmachen. Die hier synthetisierten Verbindungen besitzen alle dieses konjugierte System; sie unterscheiden sich jedoch in der Natur der daran sitzenden Gruppen.

Charakteristische Eigenschaften der Diazaheptamethin-Systeme sind: a) Die langwelligen Banden ihrer Elektronenspektren sowie deren bathochrome Verschiebung bei der Protonierung, b) die weit auseinander liegenden NMR.-Signale ihrer α - und β -Vinylprotonen, und c) ihre Basizitäten. In Tabelle 1 sind gewisse dieser Messwerte zusammengefasst.

a) Bei den Elektronenspektren fällt auf, dass ein Benzolkern am Enamin-Stickstoff ($\lambda_{6b} - \lambda_{6a} = +8$ nm), speziell wenn koplanar festgehalten ($\lambda_4 - \lambda_{6a} = +32$ nm), sowie auch Alkoxy-carbonylgruppen an den α -Stellen des Pyridinringes ($\lambda_{14} - \lambda_{6a} = +28$ und $\lambda_{15} - \lambda_4 = +32$ nm) auf das langwelligste Absorptionsmaximum stark auxochrom wirken. Insbesondere wird auch die durch Protonierung verursachte bathochrome Verschiebung dieses langwelligsten Maximums ($\Delta\lambda$) durch die Gegenwart dieser Substituenten annähernd additiv vergrößert: $\Delta\lambda_{6b} - \Delta\lambda_{6a} = +4$, $\Delta\lambda_4 - \Delta\lambda_{6a} = +11$, $\Delta\lambda_{14} - \Delta\lambda_{6a} = +23$, $\Delta\lambda_{15} - \Delta\lambda_4 = +34$ nm. Die Werte für das Neobetanidin-Derivat **3b** können einer Störung der Chromophor-Koplanarität durch die Indolin-methoxycarbonyl (R^v) zugeschrieben werden ($\lambda_{3c} - \lambda_{15} = -18$ nm), wenn angenommen wird, dass auch hier Acetoxygruppen am Benzolring in ihrer auxochromen Wirkung gleich Wasserstoffatomen zu setzen sind [23]. Die Methoxygruppen haben dann wieder einen auxochromen Effekt ($\lambda_{3b} - \lambda_{3c} = +20$ nm). Die koplanaritätshindernde Wirkung dieser Indolin-methoxycarbonylgruppen scheint in den (wahrscheinlich starreren)

Tabelle 1. *Einige charakteristische UV.- und NMR.-spektroskopische Eigenschaften sowie pK-Werte von 1,7-Diazaheptamethin-Systemen*

Formel	1,7-Diazaheptamethin-System mit 4 Methingruppen in einem Pyridinring	Substituenten	UV.-Max. (nm) in		NMR (ppm) Dublette				pK ^{a)} pK ^{b)} _{MCS}	
			MeOH MeOH		J = 13–14 (CDCl ₃)					
			MeOH	/H ⁺	H-C α	H-C β	δ	δ		$\Delta\delta$
			λ	$\Delta\lambda$	δ	δ	δ	$\Delta\delta$		
6a		RI = CH ₃ ; RII = H	337	386	49	6,96	4,93	2,05	8,93	7,25
6b		RI = CH ₃ ; R ₁ = C ₆ H ₅ ; RII = H	345	398	53	7,50	5,42	2,08	–	–
14		RI = CH ₃ ; RII = COOCH ₃	365	437	72	7,25	5,08	2,17	3,01	–
4		RIII = RIV = RV = H	369	429	60	7,61	5,32	2,29	8,36	6,24
15		RIII = H; RIV = COOCH ₃ ; RV = H	401	495	94	7,80	5,51	2,29	3,02	–
3c		RIII = AcO; RIV = RV = COOCH ₃	383	477	94	7,68	5,46	2,22	1,64 ^{c)}	–
3b		RIII = MeO; RIV = RV = COOCH ₃	403	513	110	7,71	5,37	2,34	2,00 ^{c)}	–

a) In 10-proz. wässriger Methanollosung, spektroskopisch gemessen¹⁾.

b) In 80-proz. wässriger Methylcellosolvösung, elektrometrisch gemessen. Wir danken Herrn Prof. W. Simon, ETH Zürich, für diese Messungen.

c) Siehe [6].


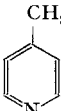
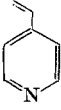

protonierten Formen einen geringeren Effekt zu haben ($\Delta\lambda_{3c} - \Delta\lambda_{15} = 0, \Delta\lambda_{3b} - \Delta\lambda_{3c} = +16\text{nm}$).

b) Die NMR.-Signale der Vinylwasserstoffatome (H-C α und H-C β in Tab. 1) sind auch hier charakteristisch [6] für den Typ der 1,7-Diazaheptamethin-Systeme: Sie zeigen den grossen Unterschied in der chemischen Verschiebung der H-C α - und H-C β -Signale ($\Delta\delta = 2,05$ bis $2,34$ ppm), die ein Mass der lokalen Elektronendichte ist [24]. Ein am Stickstoff haftender Benzolring vergrössert diesen $\Delta\delta$ -Wert (vgl. **6a**, **6b** und **14** mit **4**, **15**, **3c** und **3b**).

c) Die pK-Werte der hier synthetisierten 1,7-Diazaheptamethin-Systeme wurden in 10-proz. wässriger Methanollösung mit der früher beschriebenen spektroskopischen Methode [6] bestimmt¹¹⁾.

Zum Vergleich wurden zwei unserer Verbindungen (**6a** und **4**) auch noch elektrometrisch in 80-proz. wässriger Cellosolvölösung ausgemessen; diese pK $^*_{\text{MCS}}$ -Werte liegen um 1,68 und 2,12 tiefer als die pK-Werte. Ein ähnlicher Unterschied wurde auch in vielen Pyridinderivaten gefunden [25]; einige für den Vergleich interessante Werte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. pK-Werte einfacher Pyridinderivate

Substanz	pK	pK $^*_{\text{MCS}}$	$\Delta\text{pK}_{(\text{H}_2\text{O}-\text{MCS})}$
	5,25 [26]	3,68 [26]	1,57
	6,03 [27]	4,36 [26]	1,67
	5,62 [28]	3,90 [26]	1,72
	2,21 [29]	–	

Da unsere 1,7-Diazaheptamethin-Systeme alle einen Pyridinring enthalten und da sie nach den spektroskopischen Eigenschaften zu urteilen am Pyridinstickstoff protoniert werden, kann man ihre Basizitäten mit denjenigen von entsprechenden Pyridinderivaten vergleichen: Die Substanzen ohne Methoxycarbonylgruppen (**6a** und **4**) sind um 3 bis 3,6 oder um 2,3 bis 3,3 pK-Einheiten basischer als Pyridin oder 4-Vinylpyridin. Das Elektronenpaar der γ -(2-Aminovinyl)-Gruppe sitzt somit teilweise auch am Pyridinstickstoff. Die zwei Methoxycarbonylgruppen in α -Stellung des Pyridinringes bewirken eine Einbusse der Basizität um 5,92 (vgl. **6a** mit **14**) und

¹¹⁾ Damals wurden diese Werte von uns [6] als pK* bezeichnet. Da bei einer Anzahl von Pyridinderivaten die elektrometrisch und spektroskopisch ermittelten pK-Werte einander sehr ähnlich sind [25] und da 10% Methanol wahrscheinlich nur eine geringe Abweichung verursacht, nennen wir sie jetzt pK-Werte.

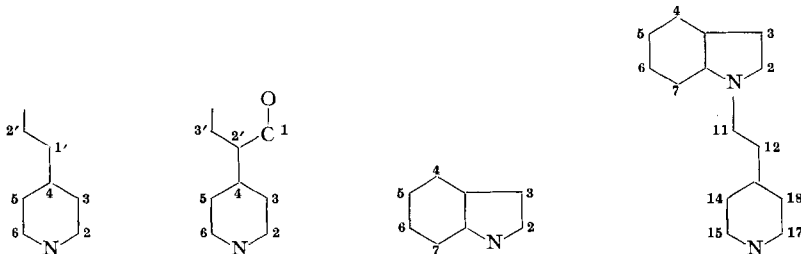
um 5,29 (vgl. **4** mit **15**) pK-Einheiten. Ein ähnlicher Effekt einer α -Methoxycarbonylgruppe ist am Pyridin bekannt (s. Tab. 2). Dies erklärt die schwache Basizität der Neobetanidin-ester (**3c** und **3b**) und stützt die oben gegebene Erklärung für die geringe Aktivierung der γ -Methylgruppe in 4-Methylpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**9b**) bei der *Vilsmeier-Haack*-Reaktion.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Wir danken auch der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, für eine Unterstützung. Die Anschaffung von gewissen Apparaturen wurde durch die *Jubiläumsspende für die Universität Zürich* ermöglicht.

Experimenteller Teil¹²⁾

Allgemeines. Die *Schmelzpunkte* wurden (wenn nicht anders angegeben) in Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. Für die *Säulenchromatographie* gelangten entweder Kieselgel (*Merck*, 0,05–0,2 mm) oder Aluminiumoxid (*Woelm*, zuerst während 1 Std. mit etwa 3proz. Salzsäure behandelt, dann mit Wasser neutral gewaschen und bei 105° 3 Std. getrocknet) zur Verwendung. Umkristallisierte Substanzen wurden zur Analyse über KOH und P₂O₅ bei 30–50° und 0,01 Torr während 3–6 Std. getrocknet. – Die *Elektronenspektren* wurden mit einem *Beckman DK₂*, die *IR.-Spektren* mit einem *Perkin-Elmer 21* und die *NMR.-Spektren* mit einem *Varian A-60* Spektrometer ausgemessen. Die *Spektren* sind in folgender Weise beschrieben: *UV.* (Lösungsmittel): Max. Wellenlänge (Intensität) nm (ϵ); *IR.* (Verdüner): Wellenzahlen, K; *NMR.* (Lösungsmittel): Chemische Verschiebung in ppm/Multiplizität (Aufspaltung in Hz), Anzahl der Protonen Pr. (Zuordnung) δ (Hz). Die δ -Werte beziehen sich auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Abkürzungen für die Beschreibung der NMR.-Spektren: *S* = Singlett, *D* = Dublett, *T* = Triplet, *M* = Multiplett; im Falle eines Multipletts ist der δ -Wert des arithmetischen Mittelpunktes (scheinbare chemische Verschiebung) angegeben. Ein dem Symbol vorangehendes *b* bedeutet, dass das entsprechende Signal aus verbreiterten Linien besteht.

Die folgenden *Partialformeln* geben die Numerierung der C-Atome an, mit der hier die Protonen in den NMR.-Spektren verschiedener Strukturtypen identifiziert werden¹³⁾.



Die Elementaranalysen und IR.-Spektren stammen aus dem Mikrolaboratorium dieses Institutes (Leitung *H. Frohofer*). Die NMR.-Spektren wurden in unserem NMR.-Laboratorium (Leitung Prof. *W. v. Philipsborn*) von Herrn *Niemela* aufgenommen.

Vilsmeier-Reaktion mit γ -Picolin und Dimethylformamid: 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin (**6a**). Zu einem im Eisbad gekühlten Gemisch von 3,29 g (45 mMol) N,N-Dimethylformamid und 12,57 g (135 mMol) wasserfreiem γ -Picolin wurden unter Stickstoff im Laufe von 30 Min. 6,9 g (45 mMol) frisch destilliertes Phosphoroxchlorid getropft. Nach 15stdg. Stehen bei Zimmertemperatur erhitzte man das Gemisch 3 Std. auf 80°. Die beim Abkühlen festgewordene dunkelbraune Masse wurde unter leichtem Erwärmen in 100 ml Wasser aufgenommen. Nach einem ersten Auszug

¹²⁾ Wir danken Herrn *Hanspeter Rüesch* für seine Hilfe in der Ausführung verschiedener dieser Experimente.

¹³⁾ Die Stellungen im Neobetanamin (**4**) werden entsprechend dem System für Betanidin nummeriert, obschon die Kohlenstoffatome 10, 19 und 20 (Carboxylgruppen) fehlen.

mit 50 ml Äther wurde die wässrige Lösung mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung basisch gemacht und mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte (wässrige Lösung s. unten) hinterliessen nach dem Eindampfen des Chloroforms und Entfernen des überschüssigen γ -Picolins im Wasserstrahlvakuum 0,80 g braunes Material. Dieses liess sich bei 65–70°/0,005 Torr sublimieren und ergab 605 mg (9%) 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin (**6a**) als weisse Kristalle, Smp. 97–99° (Lit. [12]: Smp. 101–102°). In der Luft und am Licht vergilbt die Substanz rasch. UV. (MeOH): Max. 337 (25 500) nm (ϵ). UV. (MeOH + H⁺): Max. 386 (62 700) nm (ϵ). IR. (CH₂Cl₂): 3170, 3000 (Schulter), 2940 (Schulter), 2890, 2710, 1639, 1610, 1588, 1538, 1480, 1416, 1382, 1362, 1330, 1299, 1198, 1099 (breit), 1084, 987, 942, 837 K. NMR. (CDCl₃): 8,25/M, 2 Pr. (H–C2, H–C6); 6,93/M, 2 Pr. (H–C3, H–C5); 6,97/D ($J = 13,6$), 1 Pr. (H–C2'); 4,93/D ($J = 13,6$), 1 Pr. (H–C1'); 2,80/S, 6 Pr. (N–CH₃); δ (Hz).

C₉H₁₂N₂ (148,20) Ber. C 72,94 H 8,16 N 18,90% Gef. C 73,31 H 8,15 N 18,88%

Die wässrige Lösung (s. oben) wurde eingedampft und der Rückstand im Vakuum über P₂O₅ und KOH während zwei Tagen getrocknet (18,5 g), in ca. 40 ml Methanol gelöst, filtriert und die Lösung nochmals einkonzentriert. Die ölige Masse wurde in 30 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung filtriert (für die Aufarbeitung des Filtrates s. unten). Das in Chloroform unlösliche, farblose und feste Produkt wurde getrocknet (955 mg), in ca. 10 ml Wasser gelöst, auf eine Dowex-50-Kolonnen (H⁺-Form, 0,5 × 10 cm) aufgetragen und mit einer 0,1M wässrigen Pyridinlösung eluiert. Das Eluat ergab nach dem Eindampfen und Trocknen 680 mg des rohen 4-Pyridyl-malondialdehyds (**8**). Nach zweimaliger Umkristallisation aus heissem Wasser erhielt man 665 mg (20%) als farblose Nadeln. Obwohl die Substanz bei 270° noch nicht geschmolzen war, konnte bei dieser Temperatur bereits eine teilweise Zersetzung beobachtet werden. Nach der Literatur [12] schmilzt die Substanz bis 225° nicht. UV. (MeOH): Max. 264 (19 700); 356 (16 600) nm (ϵ). UV. (MeOH + H⁺): Max. 305 (14 500) nm (ϵ)¹⁴). IR. (KBr): 3050, 2750, 1622, 1580, 1492, 1384, 1200, 827, 758 K. NMR. (als Kaliumsalz in D₂O): 9,17/S, 2 Pr. (2 × –CHO); 8,91/M, 2 Pr. (H–C2, H–C6); 8,10/M, 2 Pr. (H–C3, H–C5); δ (Hz).

C₈H₇NO₂ (149,14) Ber. C 64,42 H 4,73 N 9,39% Gef. C 64,10 H 4,74 N 9,45%

Der chloroformlösliche Teil (s. oben) wurde im Öldiffusionshochvakuum bei 155–160° destilliert und ergab 1,06 g (24%) 2-(4-Pyridyl)-3-dimethylamino-acrolein (**7**) als dickes, leicht gelbliches Öl, welches langsam erstarrte, Smp. 90–93° (Lit. [12]: Smp. 90–92°). UV. (MeOH): Max. 273 (32 700) nm (ϵ). UV. (MeOH + H⁺): Max. 372 (14 000), 230 (16 200) nm (ϵ). IR. (CH₂Cl₂): 2930, 2720, 1658, 1610, 1592, 1399, 1200, 1096, 927 K. NMR. (CDCl₃): 9,06/S, 1 Pr. (CHO); 8,44/M, 2 Pr. (H–C2, H–C6); 7,10/M, 2 Pr. (H–C3, H–C5); 6,92/S, 1 Pr. (H–C3'); 2,87/S, 6 Pr. (2 × N–CH₃); δ (Hz)¹⁵.

C₁₀H₁₂N₂O (176,21) Ber. C 68,16 H 6,86 N 15,90% Gef. C 68,42 H 6,95 N 15,84%

Vilsmeier-Reaktion mit γ -Picolin und N-Methylformanilid: 4-[2-(N-Methylanilino)-vinyl]-pyridin (**6b**). Frisch destilliertes POCl₃ (3,1 g, 20 mMol) wurde tropfenweise unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0° in ein Gemisch von N-Methylformanilid (2,7 g, 20 mMol) und γ -Picolin (5,59 g, 60 mMol) eingetragen. Das Reaktionsgut verfärbte sich gelb bis dunkelbraun und erstarrte allmählich. Nach 12 Std. bei Zimmertemperatur und 3 Std. Erhitzen auf 80° wurden 100 ml Wasser dazugegeben, mit Äther gewaschen, anschliessend durch Zugabe gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Das im so gewonnenen öligen Produkt noch enthaltene γ -Picolin entfernte man im Wasserstrahlvakuum und destillierte den Rückstand im Hochvakuum bei 130–135°/0,01 Torr, wobei 2,86 g (68%) 4-[2-(N-Methylanilino)-vinyl]-pyridin (**6b**) als leicht gelbes Öl anfiel, das langsam erstarrte, Smp. 64–65°. (Lit. [13]: gelbes Öl). UV. (MeOH): Max. 244 (13 700), 345 (36 500) nm (ϵ). UV. (MeOH + H⁺): Max. 248 (16 900), 398 (56 300) nm (ϵ). IR. (CH₂Cl₂): 3030, 2970, 1638, 1588, 1537, 1499, 1350, 1331, 1219, 1196, 1117 (Schulter), 1030, 1000, 992, 982, 942, 833 K. NMR. (CDCl₃): 8,34/M, 2 Pr. (H–C2, –C3);

¹⁴) Es ist wahrscheinlich, dass die hier beobachtete Hypsochromie ($\Delta\lambda = -51$ nm) durch Protonierung des 1,5-Dioxapentamethin-Systems (O, C1', C2', C3', O) verursacht wurde, obschon eine Protonierung des Pyridinringes nicht ausgeschlossen werden kann.

¹⁵) Die hier angegebene Zuordnung der beiden Einprotonensinglette basiert auf der Beobachtung, dass die meisten Aldehydwasserstoffatome Signale im Bereich von $\delta = 9$ bis 10 geben [30].

6,92–7,32/*M*, 7 Pr. (H-C3, -C5 und 5 × aromatische H); 7,50/*D* ($J = 13,7$), 1 Pr. (H-(C2')); 5,42/*D* ($J = 13,7$), 1 Pr. (H-C1'); 3,22/*S*, 3 Pr. (CH₃); δ (Hz).

C₁₄H₁₄N₂ (210,27) Ber. C 79,96 H 6,71 N 13,32% Gef. C 79,63 H 6,67 N 13,12%

N-Formylindolin. Eisgekühlte wasserfreie Ameisensäure (5 ml) wurde in kleinen Portionen unter ständigem Schwenken zu 1,14 g (10,45 mMol) eisgekühltem Indolin gegeben. Die farblose Flüssigkeit wurde 1½ Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der braune ölige Rückstand, bei 85–90°/0,005 Torr destilliert, ergab *N*-Formylindolin als langsam erstarrendes farbloses Öl (1,39 g, 98,5%), Smp. 61°. Das Produkt liess sich aus Äther umkristallisieren, wobei sich der Smp. nicht änderte. UV. (MeOH): Max. 209 (25400), 250 (15500), 290 (6450) nm (ϵ). IR. (CH₂Cl₂): 2880, 1666, 1597, 1490, 1462, 1402, 1364, 1339, ca. 1275 (breit), 1163 (breit), 1093 (breit) K. NMR. (CDCl₃): 8,87/*S*, 1 Pr. (CHO); 7,10/*M*, 4 Pr. (4 × aromatische H); 4,06/*T* ($J = 9$), 2 Pr. (H-C2); 3,12/*T* ($J = 9$), 2 Pr. (H-C3); δ (Hz).

C₉H₉NO (147,179) Ber. C 73,45 H 6,16 N 9,52% Gef. C 73,73 H 6,13 N 9,60%

Neobetenamin (**4**) durch Vilsmeier-Reaktion mit γ -Picolin und *N*-Formylindolin. Zu einem im Eisbad gekühlten Gemisch von 1,47 g (10 mMol) *N*-Formylindolin, 2,79 g (30 mMol) γ -Picolin und 5 ml Methylenchlorid wurden unter Stickstoff im Laufe von 30 Min. 1,53 g (10 mMol) Phosphoroxychlorid getropft. Nach 12 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch 3 Std. auf 80° erhitzt. Das beim Erkalten fest gewordene, dunkelbraune Produkt wurde in ca. 100 ml Wasser aufgenommen. Nach einem ersten Auszug mit Äther wurde die wässrige Lösung mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung basisch gemacht und mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte ergaben nach dem Eindampfen im Vakuum 0,71 g eines braunen Rückstandes. Dieser liess sich im Öldiffusionshochvakuum bei 135 bis 140° destillieren und ergab 251 mg (11%) *Neobetenamin* (**4**) als leicht gelbes Öl, das langsam fest wurde; Smp. 96–98° (Lit. [13]: gelbes Öl). UV. (MeOH): Max. 250 (10300), 308 (7700), 369 (37100) nm (ϵ). UV. (MeOH + H⁺): Max. 253 (13400), 297 (3520), 307 (3520), 429 (62400) nm (ϵ). IR. (CH₂Cl₂): 2940 (breit), 1638, 1610 (Schulter), 1590, 1470, 1405, 1350 (Schulter), 1338, 1317, 1270 (Schulter), 1250, 1217, 1196, 988, 929, 892 K. NMR. (CDCl₃): 8,36/*M*, 2 Pr. (H-C15, H-C17); 6,66–7,66/*M*, 6 Pr. (H-C14, H-C18 und 4 aromatische H); 7,61/*D* ($J = 14$), 1 Pr. (H-C11); 5,32/*D* ($J = 14$), 1 Pr. (H-C12); 3,79/*T* ($J = 8,5$), 2 Pr. (H-C2); 3,14/*T* ($J = 8,5$), 2 Pr. (H-C3); δ (Hz).

C₁₆H₁₄N₂ (222,28) Ber. C 81,05 H 6,35 N 12,60% Gef. C 81,08 H 6,48 N 12,54%

Neobetenamin (**4**) durch Aminrest-Austausch aus 4-[2-(*N*-Methylanilino)-vinyl]-pyridin (**6b**). Zu 210 mg (1 mMol) 4-[2-(*N*-Methylanilino)-vinyl]-pyridin (**6b**), gelöst in 25 ml 0,1*N* methanolischer Salzsäure, wurden 600 mg (5 mMol) frisch destilliertes Indolin gegeben. Nach 24 stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Lösungsmittel eingedampft und das überschüssige Indolin im Hochvakuum entfernt. Der braune Rückstand wurde in 3 ml Chloroform gelöst und auf einer Silicagelkolonne (1,5 × 25 cm) chromatographiert. Die mit Chloroform-Methanol (9:1) eluierte gelbe Hauptfraktion ergab nach Destillation im Öldiffusionshochvakuum bei 135–140° 103 mg (46%) *Neobetenamin* (**4**), das in seinen spektroskopischen Eigenschaften mit dem direkt durch die *Vilsmeier*-Reaktion hergestellten Präparat übereinstimmte. Smp. 99–103° (Lit. [13]: gelbes Öl).

(2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-malonsäure-tetramethylester (**12a**). Dieser Ester liess sich aus 4-Chloropyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (**11a**), Smp. 141–143° [19], nach der von *Koenigs & Joeschke* [18] für den Tetraäthylester beschriebenen Methode herstellen: Ein Gemisch von 7,0 g (305 mMol) Natrium-Sand, 40,5 g (306 mMol) Malonsäure-dimethylester und 500 ml Toluol wurde unter Rühren 2 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach Zugabe von 35 g (153 mMol) des oben erwähnten Chloresters **11a** wurde Rückfluss und Rühren während weiteren 15 Std. fortgesetzt. Das abgesetzte Salz des Produktes wurde vom Toluol durch Dekantieren befreit und mit Methylenchlorid zugedeckt. Nach dem Ansäuern mit kalter 10 proz. Salzsäure trennte man die organische Phase ab, wusch mit gesättigter Kochsalz-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Beim Eindampfen des Lösungsmittels verblieb ein Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert 26 g (52,2%) (2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-malonsäure-tetramethylester ergab, Smp. 116–119°. Ein analytisches Präparat, zweimal aus Benzol als farblose Nadeln kristallisiert, schmolz bei 121–122°. NMR. (CDCl₃): 8,36/*S*, 2 Pr. (H-C3, H-C5); 4,86/*S*, 1 Pr. (H-C1'); 4,05/*S*, 6 Pr. (COOCH₃ an C2 und C6); 3,81/*S*, 6 Pr. (2 × COOCH₃ am C1'); δ (Hz).

C₁₄H₁₅NO₈ (325,28) Ber. C 51,69 H 4,65 N 4,30% Gef. C 51,80 H 4,74 N 4,39%

(2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-essigsäure (**13a**). Eine Lösung von 5,3 g (16,3 mMol) des oben beschriebenen Tetramethylesters **12a** in 60 ml 20 proz. Natronlauge wurde während 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde sie durch tropfenweise Zugabe von kalter, konz. Salzsäure schwach angesäuert, wobei in der Nähe des Neutralpunktes eine CO₂-Entwicklung bemerkbar war. Das Mononatriumsalz der Tricarbonsäure **13a** kristallisierte langsam als farblose Nadeln aus und wurde abfiltriert.

C₉H₆NO₆Na, H₂O Ber. C 40,77 H 3,04 N 5,28 Asche 11,7% Äqu.-Gew. 132
 (265,16) Gef. „ 40,77 „ 3,80 „ 5,43 „ 9,7% „ 127

Eine Lösung dieses Salzes in 150 ml 6M Salzsäure wurde kontinuierlich mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen des Äthers verblieben 3,3 g (90%) reine (2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-essigsäure (**13a**) als weisses Pulver. Beim Erhitzen schmolz diese Verbindung nicht, sondern zersetzte sich mit heftiger Gasentwicklung bei etwa 240°, nachdem schon vorher gewisse Veränderungen bemerkbar waren. NMR. (CF₃COOH): 8,90/S, 2 Pr. (H-C3, H-C5); 4,39/S, 2 Pr. (2 × H-C1'); δ(Hz).

C₉H₇NO₆ (225,15) Ber. C 48,04 H 3,04 N 6,41% Gef. C 47,49 H 3,29 N 6,86%

(2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-essigsäure-trimethylester (**13b**). 450 mg (2 mMol) (2,6-Dicarboxy-4-pyridyl)-essigsäure (**13a**) wurden in Methanol gelöst und mit überschüssigem Diazomethan versetzt. Der nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene braune Rückstand liess sich aus Benzol als fast farblose Nadeln kristallisieren, Ausbeute 400 mg (65%), Smp. 114°. Nach viermaliger Umkristallisation aus Benzol schmolz die Substanz bei 117,5°; sie liess sich bei 155°/0,01 Torr sublimieren. IR. (CH₂Cl₂): 3020, 2990, 2870, 1747, 1737 (Schulter), 1610, 1441, 1425 (Schulter), 1363, 1283 (breite Schulter), 1212 (breit), 1162, 1123, 991 (breit) K. NMR. (CDCl₃): 8,2/S, 2 Pr. (H-C3, H-C5), 3,99/S, 6 Pr. (2 × konjugierte COOCH₃); 3,79/S, 2 Pr. (2 × H1'); 3,71/S, 3 Pr. (nicht konjugierte COOCH₃); δ(Hz).

C₁₂H₁₃NO₆ (267,23) Ber. C 53,93 H 4,90 N 5,24% Gef. C 54,01 H 4,88 N 5,33%

4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (**14b**). Ein Gemisch von 2,66 g (11,8 mMol) der oben beschriebenen Tricarbonsäure **13a** und 9,6 g (80 mMol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal [31] wurde bei Zimmertemperatur während 2 Std. gerührt und dann eingedampft. Vorsichtshalber behandelte man den in Methanol aufgenommenen Rückstand (**14a** und/oder **14b**) noch mit einem Überschuss von ätherischem Diazomethan und entfernte die flüchtigen Bestandteile. Das Produkt wurde in wenig Chloroform aufgenommen, auf eine Alox-Säule gebracht und mit sehr viel Äther durchgewaschen, bis letzterer nicht mehr gelb abließ. Eindampfen des Eluates und Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol lieferte 1,08 g (35%) 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester als gelbe halbkugelige Rosetten, Smp. 125 bis 127°. UV. (MeOH): Max. 255 (20200), 365 (28300) nm (ε). UV. (MeOH + H⁺): Max. 255 (18100), 437 (49500) nm (ε). IR. (KBr): 1740, 1715, 1635 K. NMR. (CDCl₃): 7,97/S, 2 Pr. (H-C3, H-C5); 7,25/D (J = 13), 1 Pr. (H-C2'); 5,08/D (J = 13), 1 Pr. (H-C1'); 3,98/S, 6 Pr. (2 × COOCH₃); 2,95/S, 6 Pr. (2 × NCH₃); δ(Hz).

C₁₃H₁₆N₂O₄ (264,29) Ber. C 59,08 H 6,10 N 10,60% Gef. C 59,03 H 6,03 N 10,31%

Neobetenamin-15,17-dicarbonsäure-dimethylester (**15**). Eine Lösung von 132 mg (0,5 mMol) 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (**14b**) und 119 mg (1 mMol) Indolin in 50 ml 0,1N methanolischer Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der ölige Rückstand in ca. 10 ml Chloroform aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der beim Eindampfen der Chloroformlösung erhaltene Neobetenamin-15,17-dicarbonsäure-dimethylester wurde aus CH₂Cl₂ + MeOH dreimal umkristallisiert; Smp. 204–205°, 115 mg gelbe Nadeln (68%). UV. (MeOH): Max. 225 (21200), 269 (16200), 309 (3560), 401 (37800) nm (ε). UV. (MeOH + H⁺): Max. 220 (Schulter 32000), 268 (18600), 495 (52800) nm (ε). IR. (CH₂Cl₂): 1743 (Schulter), 1724, 1637, 1584, 1493, 1338, 1312, 1117, 988, 930 K. NMR. (CDCl₃): 8,00/S, 2 Pr. (H-C14, H-C18); 7,80/D (J = 13,4), 1 Pr. (H-C11); 7,23–6,82/M, 4 Pr. (H-C4, H-C5, H-C6, H-C7); 5,51/D (J = 13,4), 1 Pr. (H-C12); 4,08/S, 6 Pr. (2 × COOCH₃); 4,00/T (J = 8,5), 2 Pr. (2 × H-C2); 3,32/T (J = 8,5), 2 Pr. (2 × H-C3); δ(Hz).

C₁₆H₁₈N₂O₄ (338,37) Ber. C 67,44 H 5,36 N 8,28% Gef. C 67,79 H 5,37 N 8,26%

5,6-Di-O-methyl-neobetanidin-trimethylester (**3b**). Eine Lösung von 148 mg (0,56 mMol) des oben beschriebenen Enamins **14b** und 188 mg (0,56 mMol) N,O,O-Triacetyl-(S)-cyclo dopa-methyl-

ester (**16c**) [22] in 50 ml 0,01N methanolischer Salzsäure wurde 6 Std. unter Rückfluss erwärmt, wobei die zunächst rötliche Farbe langsam ins Violette umwechselte. Die klare violette Lösung wurde eingedampft und der Rückstand (wahrscheinlich **17**), in etwas Methanol gelöst und über Nacht mit einem Überschuss von ätherischem Diazomethan behandelt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in Chloroform-Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxid filtriert und nachher aus Methylchlorid-Methanol als voluminöses Netzwerk von feinen gelben Fäden kristallisiert; Ausbeute an 5,6-Di-O-methyl-(S)-neobetandin-trimethylester 47 mg (18%), Smp. 254 bis 256°; am *Leitz*-Heiztisch-Mikroskop war der Smp. 248–250°; $[\alpha]_{546}^{28} = -181^\circ$, $[\alpha]_{578}^{28} = -147^\circ$ ($c = 0,46$ in CH_2Cl_2). UV. (MeOH): Max. 404 (33 200), 317 (6600), 268 (13 000), 225 (14 100) nm (ϵ). UV. (MeOH + H^+): 520 (41 500) nm (ϵ). IR. (KBr): 2940 (*w*), 1746 (*m*), 1714 (*s*), 1637 (*s*), 1586 (*s*), 1513 (*s*), 1445 (breit, *m*), 1349 (*s*), 1308 (*s*), 1281 (Schulter), 1265 (*s*), 1246 (Schulter), 1210 (*s*), 1197 (*m*), 1162 (*m*), 1120 (*s*), 1023 (*w*), 1001 (*m*), 986 (*m*), 926 (*w*), 872 (*w*), 803 (*w*), 782 (*w*), 735 (*w*) K. IR. (CHCl_3): 2960 (*m*), 2850 (Schulter), 1728 (*s*), 1637 (*s*), 1594 (*s*), 1509 (*s*), 1468 (Schulter), 1443 (*s*), 1429 (Schulter), 1352 (*s*), 1306 (*s*), 1266 (*s*, breit), 1210 (*s*, breit), 1120 (*s*), 1000 (*s*, breit), 990 (*s*), 924 (*m*), 893 (*w*), 865 (*w*), 850 (*w*) K. NMR. (CDCl_3): 8,08/S, 2 Pr. (H-C14, H-C18); 7,73/D ($J = 14$), 1 Pr. (H-C11); 6,77/S, 1 Pr. (H-C7); 6,64/S, 1 Pr. (H-C4); 5,41/D ($J = 14$), 1 Pr. (H-C12); 4,83/M, 1 Pr. (H-C2); 4,07/S, 6 Pr. (2 \times konjugierte COOCH_3), 4,04/S, 3 Pr. (Methoxyl an C5 oder C6); 3,89/S, 3 Pr. (Methoxyl an C6 oder C5); 3,84/S, 3 Pr. (nicht konjugierte COOCH_3); 3,62/M, 1 Pr. (H α -C3); 3,20/M, 1 Pr. (H β -C3); δ (Hz).

Bis auf die optische Drehung sind diese Eigenschaften identisch mit denjenigen des aus Betandin abgeleiteten Präparates von **3b** [5] [6], welches zu Vergleichszwecken frisch hergestellt, besonders gereinigt und unter den gleichen Bedingungen ausgemessen wurde. Die optische Drehung dieses aus dem Naturprodukt abgeleiteten Materials war jedoch etwas höher als der in [6] veröffentlichte Wert, nämlich $[\alpha]_{546}^{28} = -191,6^\circ$; $[\alpha]_{578}^{28} = -155,6^\circ$ ($c = 0,85$ in CH_2Cl_2). Das synthetische Material war also zu etwa 3% racemisiert.

Im folgenden sind die verschiedenen Präparate von **3b** aufgezählt, welche miteinander verglichen wurden. Alle kristallisierten aus CH_2Cl_2 -MeOH; dennoch waren die Smp. (*Leitz*-Heiztisch-Mikroskop) und insbesondere die Festphasen-IR.-Absorptionen in der Carbonylgegend nicht gleich (s. Tab. 3; in CHCl_3 -Lösung zeigten zwei verschiedene Präparate nur eine Hauptbande im IR.-Spektrum mit einer schwach angedeuteten Schulter auf der hohen Wellenzahlseite).

Tabelle 3. Smp. und Festphasenabsorptionen im IR. der Präparate von **3b**

Nr.	Präparat	Smp. *)	$\nu_{c=0}^{\text{KBr}}$	$\Delta\nu$	$\nu_{c=0}^{\text{CHCl}_3}$	
1	Aus Betandin abgeleitetes Präparat I	254–255°	1753	1718	35	
2	Aus Betandin abgeleitetes Präparat II	258°	1753	1718	35	1728
3	Aus Betandin abgeleitetes Präparat III	257–258°	1740	1723	17	
4	Aus Betandin abgeleitetes Präparat III, kristallisiert unter Animpfung mit Nr. 1	252–254°	1752	1718	34	
5	Totalsynthetisiertes Präparat I	249–251°	1740	1724	16	1728
6	Totalsynthetisiertes Präparat II	248–250°	1739	1724	15	
7	Totalsynthetisiertes Präparat III	251–253°	1746	1714	32	
8	Totalsynthetisiertes Präparat I, kristallisiert unter Animpfung mit Nr. 1	236–242°	1750	1716	34	

*) Die Smp. der Präparate 2 bis 8 wurden im *Leitz*-Heiztisch-Mikroskop bestimmt.

5,6-Di-O-methyl-(R, S)-neobetandin-trimethylester (**3b**): Eine Lösung von 148 mg (0,56 mMol) 4-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (**14b**) und 188 mg (0,56 mMol) N, O, O-Triacetyl-(R, S)-cyclodopa-methylester (**16c**) in 50 ml 0,1N methanolischer Salzsäure wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen löste man den öligen Rückstand in

10 ml Methanol und behandelte während 0,5 Std. mit überschüssigem Diazomethan. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der dunkle Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und durch 10 g Aluminiumoxid filtriert. Aus dem gelben Filtrat erhielt man ein öliges Produkt, das aus CH_2Cl_2 und Methanol umkristallisiert 47 mg (18%) gelbe Nadeln vom Smp. 242–245° (*Leitz-Heiztisch-Mikroskop*) ergab. Nach zweimaliger Umkristallisation war der Smp. 243,5–245°. UV. (MeOH): Max. 404 (28400) nm (*e*). UV. (MeOH + H⁺): Max. 512 (37600) nm (*e*). IR. (KBr): 3460 (*breit, m*), 2950 (*breit, w*), 1742 (*s*), 1720 (*s*), 1640 (*s*), 1597 (*s*), 1515 (*s*), 1470 (*Schulter, m*), 1440 (*breit, m*), 1361 (*s*), 1333 (*m*), 1308 (*s*), 1270 (*Schulter, s*), 1256 (*breit, s*), 1210 (*s*), 1194 (*m*), 1119 (*s*), 996 (*breit, m*), 801 (*m*) K.

Bestimmung der pK-Werte. Die pK-Werte von **6a**, **4**, **14** und **15** wurden nach der früher angegebenen Methode [6] bestimmt. Die für die Berechnung benötigten Beobachtungen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4. *Optische Dichten und pH-Werte für die Berechnung der pK-Werte von 6a, 4, 14 und 15*

Verbindung	$\lambda_{\text{max}1}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}2}$ (nm)	od ⁰ -Werte				od ^{pH} -Werte			pK-Werte
			in Methanol		in 0,01N methanol. HCl		in Pufferlösung			
			od ⁰ _{1B}	od ⁰ _{2B}	od ⁰ _{2HB+}	od ⁰ _{1HB+}	bei pH	od ^{pH} ₁	od ^{pH} ₂	
6a	337	386	0,51	0,065	1,03	0,05	9,1	0,28	0,39	8,93
4	369	429	1,07	0,07	1,58	0,09	8,4	0,53	0,77	8,36
14	365	437	0,35	0	0,58	0,04	3,2	0,16	0,16	3,01
15	401	495	0,50	0	0,70	0,05	3,3	0,34	0,24	3,02

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *T. J. Mabry & A. S. Dreiding*, «The Betalaines», 4. Kapitel (S. 145–160) in «Recent Advances in Phytochemistry», herausgegeben von *T. J. Mabry, R. E. Alston & V. C. Runeckles*, Appleton-Century-Crofts, New York 1968.
- [2] *A. S. Dreiding*, «Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds», S. 194, herausgegeben von *W. D. Ollis*, Pergamon Press, London 1961.
- [3] *H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Helv.* **40**, 191 (1957); **42**, 1699 (1959); *M. E. Wilcox, H. Wyler, T. J. Mabry & A. S. Dreiding*, *Helv.* **48**, 252 (1965).
- [4] *H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Experientia* **17**, 23 (1961); *M. Piatelli & L. Minale*, *Phytochemistry* **3**, 307 (1964).
- [5] *T. J. Mabry, H. Wyler, G. Sassu, M. Mercier, I. Parikh & A. S. Dreiding*, *Helv.* **45**, 640 (1962).
- [6] *T. J. Mabry, H. Wyler, I. Parikh & A. S. Dreiding*, *Tetrahedron* **23**, 3111 (1967).
- [7] *M. E. Wilcox, H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Helv.* **48**, 1134 (1965).
- [8] *M. G. J. Beets*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **63**, 120 (1944); *M. J. Weiss & C. R. Hauser*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 2023 (1949); *J. W. Hey & J. P. Wibaut*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **72**, 522 (1953).
- [9] *A. Geuter*, *Z. Chem.* **1868**, 655; *F. Adiches & G. Schäfer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **65**, 950 (1932).
- [10] *A. Vilsmeier & A. Haack*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **60**, 119 (1927); *O. Bayer*, «Methoden der Organischen Chemie» (*Houben-Weyl*), 4. Aufl., Bd. VII/I, S. 29, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.
- [11] *Z. Arnold & J. Zemlicka*, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 786, 2385 (1959).
- [12] *Z. Arnold*, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **28**, 863 (1963).
- [13] *Y. Omote, K.-T. Kuo, N. Fukada, M. Matsuo & N. Sugiyama*, *Bull. chem. Soc. Japan* **40**, 234 (1967).
- [14] *M. E. Wilcox, H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Helv.* **48**, 361 (1965).
- [15] *H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Helv.* **42**, 1699 (1959).
- [16] *W. Mathes & W. Sauermilch*, *Chem. Ber.* **88**, 1276 (1955).
- [17] *Ch. Jutz, R. Kirchlechner & W. Müller*, *Angew. Chem.* **77**, 1027 (1965).

- [18] *E. Koenigs & W. Jaeschke*, Ber. deutsch. chem. Ges. 54, 1351 (1921).
[19] *D.G. Markees & G.W. Kidder*, J. Amer. chem. Soc. 78, 4130 (1956).
[20] *M.E. Wilcox, H. Wyler & A.S. Dreiding*, Helv. 48, 1922 (1965).
[21] *H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber & A. Eschenmoser*, Angew. Chem.:75, 296 (1963).
[22] *H. Wyler, T. J. Mabry & A.S. Dreiding*, Helv. 46, 1745 (1963); *H. Wyler & J. Chiovini*, Helv. 51, 1476 (1968).
[23] *L. Dorfmann*, Chem. Reviews 53, 94 (1953); *J. C. D. Brand & A. I. Scott*, «Application of Ultra-violet Spectroscopy», Kapitel in «Technique of Organic Chemistry», Band XI, Teil 1, S.102, herausgegeben von *A. Weissburger*, Interscience, New York 1956.
[24] *G. Scheibe, W. Seiffert, H. Wengenmayr & C. Jutz*, Ber. Bunsenges., physik. Chem. 67, 560 (1963); *H. Dauben*, private Mitteilung; *G. Feniak & R. B. Lund*, Dissertationen, University of Washington, , .
[25] *D.D. Perrin*, «Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solutions», S.176, Butterworth, London 1965.
[26] *W. Simon*, ETH Zürich, private Mitteilung.
[27] *A. Gero & J. J. Markham*, J. org. Chemistry 16, 1835 (1951).
[28] *A. Pietrzyk, R. Wiley & D. McDaniel*, J. org. Chemistry 22, 83 (1957).
[29] *R. W. Green & H. K. Tong*, J. Amer. chem. Soc. 78, 4896 (1956).
[30] *H. Suhr*, «Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie», S.121, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965.
[31] *H. Meerwein, W. Florian, N. Schön & G. Stopp*, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961).

Errata

Helv. 51, 1807 (1968), Abhandlung Nr.210 von *A. ZUBERBÜHLER & TH. KADEN* sind in der Tabelle 1 die Spaltenüberschriften I und II jeweils zu vertauschen:

Gleichgewichts-konstanten II I III Gleichgewichts-konstanten II I III

Helv. 53, 2 (1970), Abh. Nr. 2 von *R. Schwyzer, Aung Tung-Kyi, M. Caviezel & P. Moser*, im Titel lies: S,S'-Bis-cyclo-glycyl... anstatt... glycyl...
