

## 198. Totalsynthese von Betalainen<sup>1)</sup>

(Vorläufige Mitteilung)

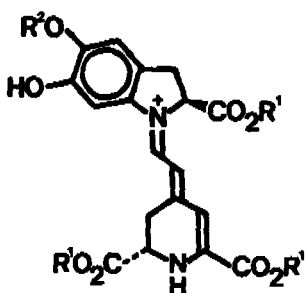
von Kurt Hermann<sup>2)</sup> und André S. Dreiding

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

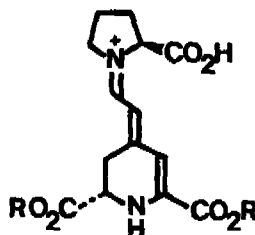
(20. VIII. 75)

**Summary.** A total synthesis of betalaine pigments (6) is described. The key intermediate is betalamic acid in the form of its dimethyl ester semicarbazone (9), which was transformed with L-proline (16) into indicaxanthine dimethyl ester (5), with L-cyclodopa methyl ester (17) into betanidinic trimethyl ester (3) and by hydrolysis of the latter into betanidinic (2).

Betalaine (6) sind die in gewissen Centrospermen [1] und in Pilzen [2] vorkommenden stickstoffhaltigen wasserlöslichen Farbstoffe. Dazu gehören die violetten Betacyane (Beispiel: Randenfärbstoff Betanin (1)) und die gelben Betaxanthine (Bei-

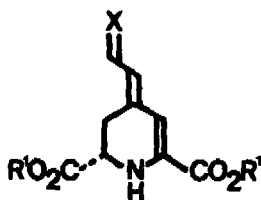


- 1: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Glucose  
 2: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H  
 3: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H



- 4: R = H  
 5: R = CH<sub>3</sub>

spiel: Kaktusfarbstoff Indicaxanthin (4)). Alle Betalaine (6) sind Immoniumsalze der in einigen Pflanzen ebenfalls nachgewiesenen [3] Betalaminsäure (7), deren Dimethylester (8) und Dimethylester-semicarbazon (9) auch aus Betalainen (6) gewonnen werden konnten [4] [5].



- 6: R<sup>1</sup> = H, X =  $\overset{+}{N}R^2R^3$   
 7: R<sup>1</sup> = H, X = O  
 8: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, X = O  
 9: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, X = NNHCONH<sub>2</sub>

<sup>1)</sup> Aus der geplanten Dissertation von K. Hermann; als Mitteilung an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 3. Oktober 1975 in Aarau angekündigt.

<sup>2)</sup> Stipendiat des Fonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie.

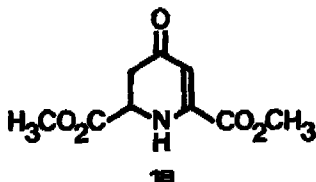
Wir beschreiben hier eine Totalsynthese von **9**, das in Betanidin-trimethylesterhydrochlorid (**3**), Betanidin (**2**) bzw. in Indicaxanthin-dimethylester (**5**) umgewandelt wird. Die Reaktionsfolgen (Ausbeuten z. T. noch nicht optimiert), ausgehend von Chelidamsäure (**10**), sowie die verwendeten Reagentien und die Reaktionsbedingungen sind im Syntheschema angegeben. In Ergänzung dazu gilt für die einzelnen Schritte:

Zu (1): *cis,cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**11**) wurde auch von *Nikitskaya et al.* [6] synthetisiert.

Zu (2): Die Verwendung des nach *Weinshenker & Shen* [7] hergestellten Carbodiimidderivates auf einem polymeren Träger in der *Pfitzner-Moffatt*-Oxydation [8] führte zu einer wesentlichen Steigerung der Ausbeute an 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**12**), indem das langwierige Abtrennen der entstehenden Harnstoffderivate dahinfiel.

Zu (3): Die Formylolefinierung war nur mit dem hier eingesetzten neuen *Horner-Wittig*-Reagens **13** erfolgreich; sie ergab 2,3-Dihydrobetalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (**14**). Andere Formylolefinierungsreagentien führten nicht zu 2,3-Dihydrobetalaminsäure-dimethylester (**15**).

Zu (4): Die hier beschriebene modifizierte *Pfitzner-Moffatt*-Oxydation haben wir am *cis,cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**11**) gefunden, der unter diesen Bedingungen in 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**18**) umgewandelt wurde.

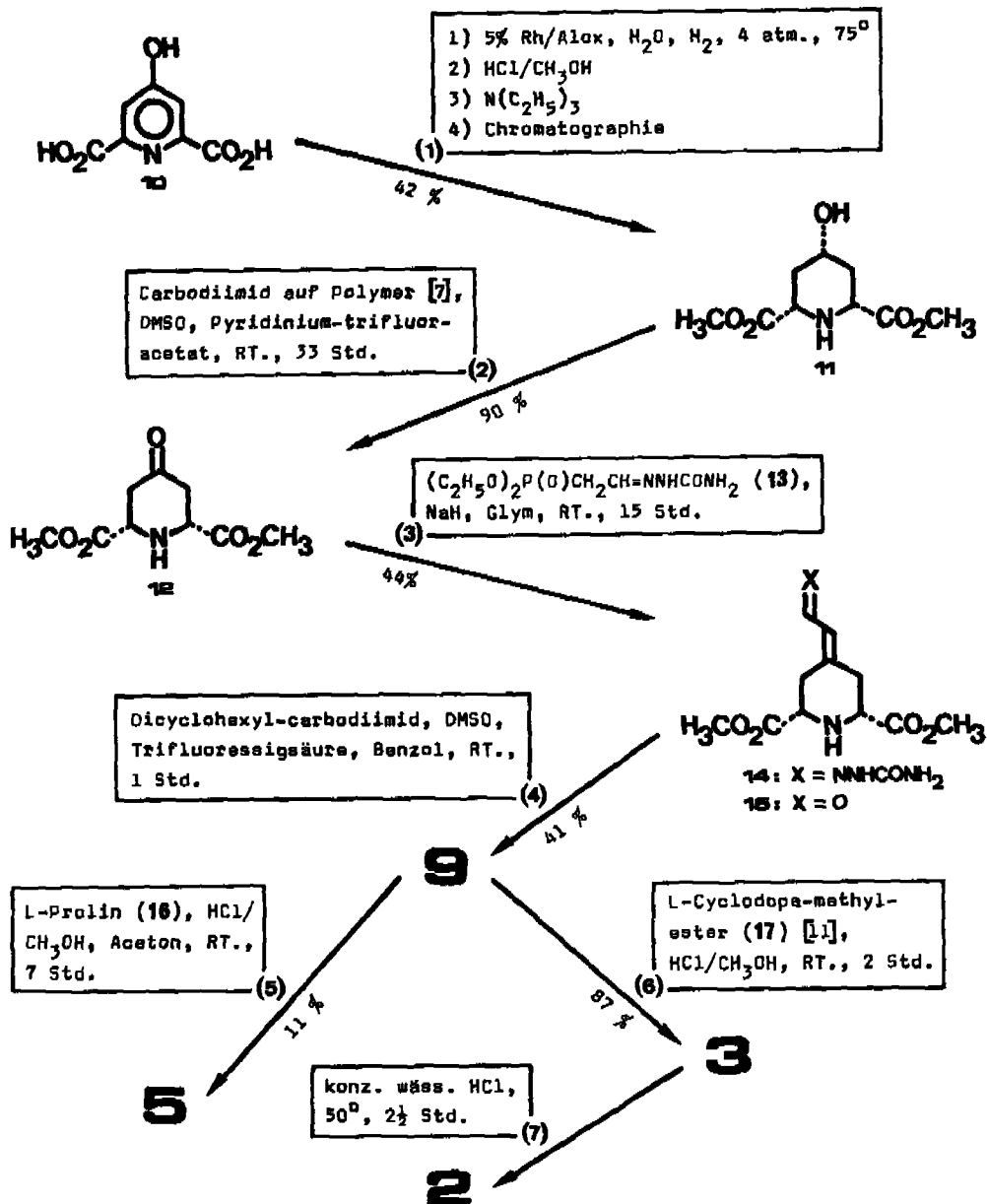


Das *Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon* (**9**) wurde nicht isoliert, seine Ausbeute aber UV.-spektroskopisch aus dem Absorptionsmaximum bei 375 nm (Basis:  $\epsilon = 28\,200$  [5]) bestimmt.

Zu (1) bis (4): Die Produkte **11**, **12**, **13**, **14** und **18** wurden auch aufgrund ihrer  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Eigenschaften eindeutig charakterisiert. Beim synthetischen Betalaminsäurederivat **9** sind in der für die Olefinprotonen angegebenen [5] Region mehrere Signale zu finden, was auf das Vorliegen von Stereoisomeren hindeutet.

Zu (5) und (6): Diese beiden Reaktionen wurden nach einer Abwandlung der Vorschrift von *Wilcox et al.* [5] ausgeführt. Die Charakterisierung von *Indicaxanthin-dimethylester* (**5**) und von *Betanidin-trimethylester-hydrochlorid* (**3**) erfolgte durch ihr elektrophoretisches Verhalten (im Fall von **3** durch Vergleich mit einem aus dem authentischen Pigment hergestellten Präparat;  $E_B$ -Werte in 0,1N Ameisensäure:  $-0,9$  für **5**,  $-1,4$  für **3**) sowie durch ihre UV.-Spektren (Maximum für **5**: 482, für **3**: 550 nm). Die Ausbeuten wurden aufgrund der Intensitäten dieser Absorptionsmaxima (Basis für **5**:  $\epsilon = 62\,000$  [9], für **3**:  $\epsilon = 36\,000$  [10]) bestimmt.

Syntheschema



Zu (7): *Betalidin* (2) liess sich elektrophoretisch ( $E_B = 0,6$  in 0,1N Ameisensäure; identisch mit einem authentischen Präparat) und durch sein Absorptionsmaximum bei 540–541 nm [12] charakterisieren.

Zu (5) bis (7): Da die Aminosäuren 16 und 17 in der L-Form eingesetzt wurden, dürften die Produkte optisch aktiv sein. Das Betalaminsäurederivat 9 aber geht aus der Synthese als racemisches Gemisch hervor, sodass die Betalaine 5, 3 und 2 in je zwei diastereomeren Formen («normale» und iso-Serie) [13] vorliegen sollten. In

dieser Arbeit wurde bislang nicht zwischen diesen sehr ähnlichen und leicht ineinander umwandelbaren Diastereomeren unterschieden.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der Firma *Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, unterstützt. Wir danken den Herren *Roger Martin* und *Hans Hilpert* aus unserer Arbeitsgruppe für technische Hilfe und Herrn *Dr. A. Kaiser* von *Hoffmann-La Roche* für L-Cyclodopa-methylester-tosylat.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. S. Dreiding*, «Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds», S. 194, herausgegeben von *W. D. Ollis*, Pergamon Press, London 1961; *T. J. Mabry & A. S. Dreiding*, «Recent Advances in Phytochemistry», S. 145, herausgegeben von *T. J. Mabry*, *R. E. Alston & V. C. Runckles*, Appleton-Century-Crofts, New York 1968; *T. J. Mabry & J. A. Mears*, «Chemistry of the Alkaloids», S. 719, herausgegeben von *S. W. Pelletier*, van Nostrand Reinhold Company, New York 1970; *H. Wyler*, *Chemie in unserer Zeit* 3, 146 (1969).
- [2] *H. Döpp & H. Musso*, *Chem. Ber.* 106, 3473 (1973).
- [3] *L. Kimler, R. A. Larson, L. Messenger, J. B. Moore & T. J. Mabry*, *Chem. Commun.* 1971, 1329.
- [4] *H. Döpp & H. Musso*, *Naturwissenschaften* 60, 477 (1973).
- [5] *M. E. Wilcox, H. Wyler, T. J. Mabry & A. S. Dreiding*, *Helv.* 48, 252 (1965).
- [6] *E. S. Nikitskaya, V. S. Usovskaya, E. I. Levhoeva & M. V. Rubtsov*, *Russ. Patent* Nr. 164 017 vom 8. Oktober 1963; *K. F. Turchin, E. S. Nikitskaya, Y. N. Sheinker & M. V. Rubtsov*, *Khim. Get. Socd. (engl. transl.)* 5, 485 (1969).
- [7] *N. M. Weinshenker & C.-M. Shen*, *Tetrahedron Letters* 1972, 3281.
- [8] *K. E. Pfitzner & J. G. Moffatt*, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 5670 (1965).
- [9] *H. Wyler, M. E. Wilcox & A. S. Dreiding*, *Helv.* 48, 361 (1965).
- [10] *T. J. Mabry, H. Wyler, I. Parikh & A. S. Dreiding*, *Tetrahedron* 23, 3111 (1967).
- [11] *H. Wyler & J. Chiovini*, *Helv.* 51, 1476 (1968); *U. Wölcke, A. Kaiser, W. Koch & M. Scheer*, *Helv.* 53, 1704 (1970).
- [12] *H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Helv.* 42, 1699 (1959).
- [13] *M. E. Wilcox, H. Wyler & A. S. Dreiding*, *Helv.* 48, 1134 (1965).

## 199. Regiospecific Intramolecular Aldol Condensation Induced by Conjugate Addition of Lithium Dimethylcuprate to $\zeta$ -Oxo- $\alpha$ , $\beta$ -enones

Preliminary Communication [1]<sup>1)</sup>

by **Ferdinand Näf, René Decorzant and Walter Thommen**

*Firmenich SA*, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

(12. VIII. 75)

**Summary.**  $\zeta$ -Oxo- $\alpha$ ,  $\beta$ -enones react with lithium dimethylcuprate to give cyclic aldols such as hydroxydecalone **1** and hydroxyspiro[4.5]decanone **2** in a regio- and stereospecific manner. This new reaction, a combination of conjugate methyl addition to  $\alpha$ ,  $\beta$ -enones with directed intramolecular aldolisation, is suggested to proceed *via* either enolate anions, such as **8** and **11**, or radical anions, such as **9**  $\rightarrow$  **10** and **12**  $\rightarrow$  **13**, as intermediates.

Recently we [2] and others [3–6] have shown that metal enolates resulting from the conjugate addition of metal alkyls to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones are valuable intermediates for *intermolecular* aldol condensations (*Scheme 1*).

<sup>1)</sup> Part of this work was presented at the Swiss Chemical Society Autumn Meeting, Neuchâtel, October 11, 1974.