

178. Über die Totalsynthese von Betalainen¹⁾

von Hans Hilpert und André S. Dreiding*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(16.VII.84)

On the Total Synthesis of Betalains

Summary

Improved total syntheses of the red-violet aglucone of the beet coloring matter and of the yellow cactus coloring matter indicaxanthine are presented. Formyl-olefination of the piperidone-diester **6** with the acetaldehyde synthon **5** led to the piperidylidene-acetaldehyde derivative **8**, which was converted into the 2,4,4-trimethylsemicarbazone of *rac*-betalamic acid dimethyl ester (**10**) by treatment with *t*-BuOCl and then Et₃N. Exchanging the semicarbazone moiety with the (*S*)-cyclodopa derivative **18**, with (*S*)-proline (**19**) and with indoline (**20**) transformed **10** to betanidin (**21/22**), to indicaxanthin (**23/24**) and to *rac*-indo-betalaine (**25**), respectively. The latter, a new, relatively stable betalaine, was hydrolyzed and esterified to *rac*-betalamic acid dimethyl ester (**29**). Under the influence of NH₃/MeOH, **26** (the dimethyl ester of **25**) was dehydrogenated spontaneously to indo-neobetalaine dimethyl ester (**27**).

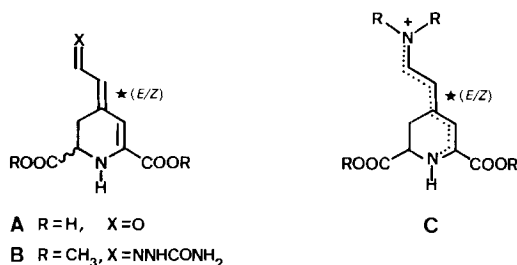
Synthetic betanidin consisted of a 4:6 mixture of the (natural) (2*S*,15*S*)- (**21**) and the (2*S*,15*R*)-isomer (**22**) and both of a 75:25 mixture of the (*E*)- and the (*Z*)-isomer. Synthetic indicaxanthin (**23/24**) and the indo-betalaine (**25**) represented a 65:35 and a 70:30 mixture, respectively, of the (*E*)- and the (*Z*)-isomers. All (*E*)- and (*Z*)- isomers are rapidly interconvertible. Temperature-dependent ¹H-NMR-measurements of **25** established $\Delta G^\ddagger = 84.7$ kJ/mole for the (*E*)-to-(*Z*)-conversion.

The *t*-BuOCl/NEt₃ method for the introduction of an enaminic double bond was applied to the model transformations of the amines **6**, **12** and **15** to the conjugated enamines **11**, **13** and **17**, respectively.

1. Einleitung. – Unter den in gewissen Centrospermen-Pflanzenfamilien und auch in Pilzen gefundenen leuchtend roten Betacyanen und gelben Betaxanthinen (gemeinsam Betalaine genannt) [1] eignen sich insbesondere die ersteren für die Färbung von Lebensmitteln [2]. Synthetische Arbeiten auf diesem Gebiet sind deshalb auch von praktischem Interesse.

Vor einiger Zeit berichteten wir über eine Totalsynthese der Betalaminsäure (**A**) in Form des Ester-semicarbazons **B** sowie über die im Mikromaßstab durchgeführten

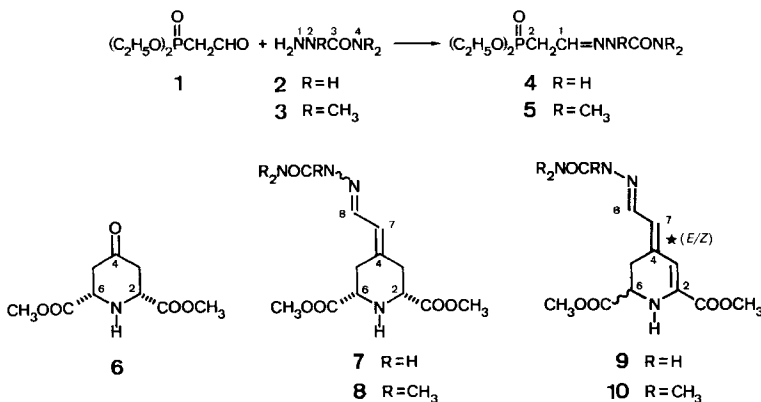
¹⁾ Diese Resultate wurden am 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, 1978, Golden Sands, Bulgarien, vorgetragen.



Umwandlungen von **B** in zwei Betalaine **C** [3] [4]. Seither ist eine zweite Synthese von **B** entwickelt worden [5]. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir einige vorteilhafte Modifikationen unserer früheren Synthese, so dass Betanidin, Indicaxanthin, ein neues Betalain und Betalaminsäure-ester in präparativem Maßstab hergestellt werden konnten. Dabei wurde auch gewissen stereochemischen Aspekten Beachtung geschenkt.

2. Formylolefinierung. – Entscheidend für den Erfolg unserer Betalainsynthese [3] war die Herstellung des Semicarbazons **7** durch *Horner-Wittig* Reaktion des Ketons **6** [4] mit dem aus **1** [6] und **2** erhaltenen Reagens **4** (*Schema 1*). Um die mit der Carb-

Schema 1



anionbildung von **4** möglicherweise konkurrierenden NH-Gruppierungen zu vermeiden, haben wir jetzt anstelle von **4** das aus 2,4,4-Trimethylsemicarbazid (**3**) [7] und **1** hergestellte (95%) 2,4,4-Trimethylsemicarbazon **5** eingesetzt. Dabei entstand (55%) das *anti*-Trimethylsemicarbazon²⁾ des Dihydrobetalaminsäure-dimethylesters (*anti*-**8**), dessen Konfiguration an der C(8),N-Bindung sich aus dem ¹H-NMR-Dublett bei 7,52 ppm für H–C(8) ergab; das *syn*-Isomere von **8** wurde nicht beobachtet.

3. Oxidation. – Bei unserer früheren Synthese [3] wurde die selektive Einführung der C(2),C(3)-Doppelbindung in **7** (eingesetzt als *syn/anti*-Gemisch) durch eine *Pfitzner-Moffatt*-Oxidation erreicht, wobei das Betalaminsäure-dimethylester-semicarbazon (**9**, 41%) von den anderen Produkten nicht getrennt und somit seine Ausbeute nur

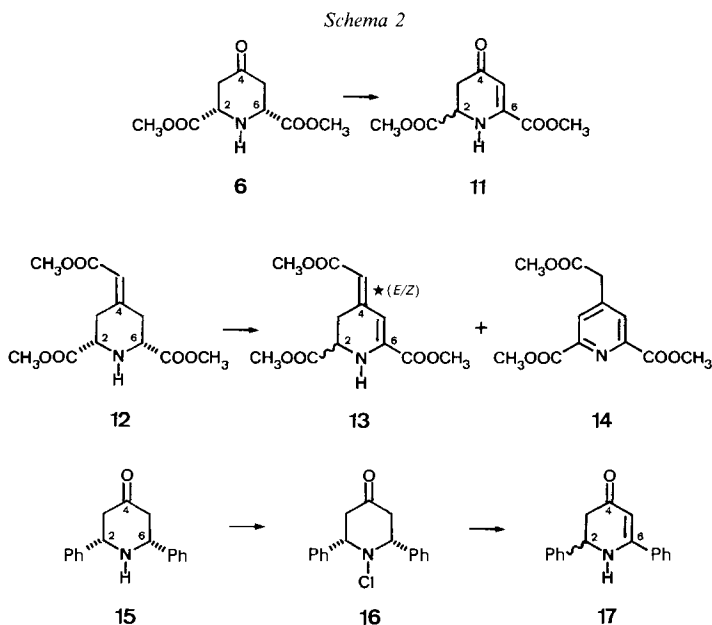
²⁾ *syn* und *anti* beziehen sich in dieser Arbeit immer auf die C(8),N-Doppelbindung in **7**–**10**.

UV-spektroskopisch bestimmt werden konnte. Es war damals auch nicht möglich, den beobachteten Stereoisomeren von **9** ihre Konfigurationen zuzuordnen.

In CF_3COOH -Lösung isomerisierte das in [3] beschriebene (2:3)-*syn/anti*-Semicarbazon-Gemisch **7** in die *anti*-Form **7**, welche sich dann rein isolieren liess (59%) und deren $\text{H}-\text{C}(8)$ im $^1\text{H-NMR}$ bei 7,88 ppm absorbierte. Wir haben nun *anti*-**7** mit *t*-BuOCl oxidiert (chloriert und dehydrochloriert) und ein (3:2)-(*E/Z*)-Gemisch des Semicarbazons **9**³) (63%) ohne Verunreinigung erhalten. Da bei der Umkristallisation dieses Präparates ein (6:1)-(*E/Z*)-Gemisch von **9** anfiel, muss die (*Z*)- nach (*E*)-Isomerisierung relativ langsam sein.

Dass (*E*)- und (*Z*)-**9** die *anti*-Konfiguration²⁾ besitzen, ergibt sich daraus, dass diese Konfiguration des Eduktes **7** durch die milde Oxidation an N(1) kaum beeinflusst worden sein dürfte und dass das $^1\text{H-NMR}$ -Dublett für $\text{H}-\text{C}(8)$ in sowohl (*E*)-**9** (7,82 ppm) als auch (*Z*)-**9** (7,99 ppm) bei ähnlicher chemischer Verschiebung wie beim *anti*-Isomeren des Edukts **7** (7,88 ppm) und nicht wie bei dessen *syn*-Isomeren **7** (7,08 ppm) [3] erscheint. Diese Daten lassen nun erkennen, dass in unserer früheren Synthese [3] ein etwa (1:1)-(*E/Z*)-Gemisch von *anti*-**9** entstanden war, wobei die für dieses Resultat notwendige *syn*- nach *anti*-Isomerisierung unter den *Pfizner-Moffat*-Bedingungen (CF_3COOH) stattgefunden haben dürfte. Das von uns früher aus natürlichem Betanin hergestellte [8] Semicarbazon muss also die *anti*-(*E*)-Form von **9** gewesen sein.

Mit *t*-BuOCl entstand aus dem *anti*-**8** in 83% Ausbeute ein (7:3)-(*E/Z*)-Gemisch des Betalaminsäure-dimethylester-2,4,4-trimethylsemicarbazons (**10**)³), das sich seiner geringeren Polarität wegen (im Gegensatz zu (*E/Z*)-**9**) gut chromatographieren liess. Umkristallisation ergab ein (9:1)-(*E/Z*)-Gemisch von **10**, das für die drei Basenaustauschreaktionen (s. *Kap. 4*) verwendet wurde; eine zweite Kristallisation lieferte reines (*E*)-**10**.



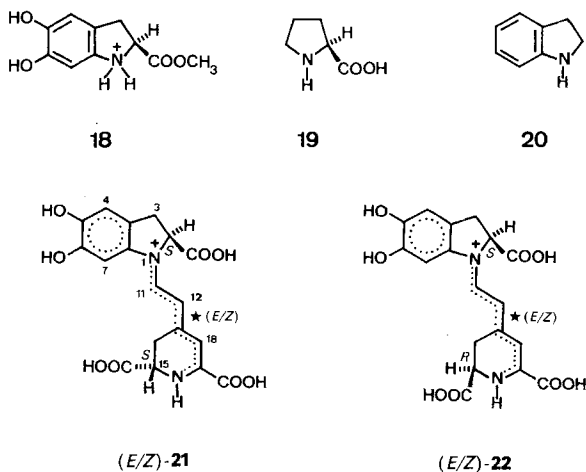
³⁾ (*E*) und (*Z*) beziehen sich in dieser Arbeit immer auf dieselbe Bindung im Chromophor, nämlich für **9**, **10**, **13**, **28** und **29** die C(4),C(7)-, für **21** und **22** die C(12),C(13)-, für **23** und **24** die C(8),C(9)-, für **25** und **26** die C(11),C(12)-Bindung.

In Vorversuchen für die selektive Einführung einer C(2),C(3)-Doppelbindung in das 4-Piperidyliden-System von **7** und **8** mit *t*-BuOCl haben wir auch drei Modellsysteme untersucht: Das β -Aminoketon **6** lieferte das bekannte [4] β -Aminoenon **11** (79%) und der δ -Amino- α,β -ungesättigte Ester **12** ergab ein (2:3)-(*E/Z*)-Gemisch des δ -Amino- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dien-ester **13** (57%), zusammen mit dem aromatisierten 4-Pyridyl-essigester **14** (16%) [3] [9] (*Schema 2*). Bei der *t*-BuOCl-Oxidation des β -Aminoketons **15** [10] isolierten wir das als Zwischenprodukt erwartete Chloramin **16** (100%), das mit Et₃N in *t*-BuOH oder in CHCl₃ in das β -Aminoenon **17** (37%) übergeführt wurde, wobei in nicht weiter untersuchter Weise auch das reduzierte β -Aminoketon **15** (52%) entstand.

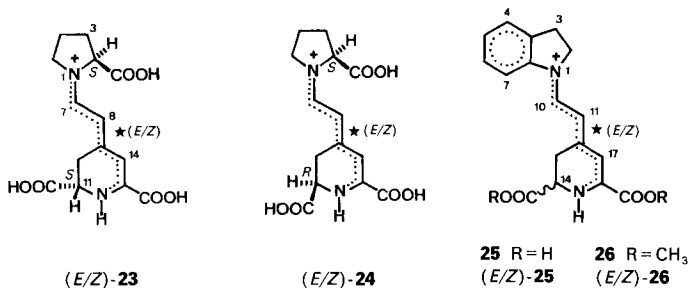
4. Basenaustausch. – Ähnlich wie bei den früher mit Betalainen ausgeführten Basenaustauschreaktionen [3] [8], haben wir das (9:1)-(*E/Z*)-Gemisch von *anti*-Betalaminsäure-dimethylester-2,4,4-trimethylsemicarbazon (**10**) mit (*S*)-Cyclodopa-methylester-*p*-toluolsulfonsäure-Salz (**18**)⁴, mit (*S*)-Prolin (**19**) und mit Indolin (**20**) behandelt.

Die Reaktion von (*E/Z*)-**10** (9:1) mit 2 Äquiv. Cyclodopa-Derivat **18** in MeOH/HCl lieferte den Trimethylester von Betanidin, der sofort durch Zugabe von konz. HCl/H₂O hydrolysiert wurde [3], wobei das rot-violette Betanidin nach elektrophoretischer Reinigung [12] kristallin (mit je 0,33 Äquiv. HCl und H₂O) anfiel (41%). Nach papierchromatographischer Analyse [13] bestand das Präparat zu 40% aus Betanidin, dem natürlich vorkommenden (2*S*,15*S*)-Isomeren (**21**), und zu 60% aus seinem (2*S*,15*R*)-Epimeren, Isobetanidin (**22**). Nach dem ¹H-NMR-Spektrum (in CF₃COOH) waren 75% als (*E*)-**21**/*(E)*-**22**³ und 25% als (*Z*)-**21**/*(Z)*-**22** vorhanden. In diesem Spektrum lassen sich wohl die (*E*)- und (*Z*)-Isomeren, nicht aber Betanidin (**21**) und Isobetanidin (**22**) separat erkennen (vgl. [13] [14]).

Die Reaktion von (*E/Z*)-**10** (9:1) mit einem grossen Überschuss an (*S*)-Prolin (**19**) in wässrigem NH₃ führte neben dem Basenaustausch auch zu einer Hydrolyse der zwei Estergruppen. Nach elektrophoretischer Reinigung wurde das gelbe Indicaxanthin [15]



⁴) Hergestellt durch Methanolyse aus (*S*)-*O,O*-Diacetylcyclodopa-methylester [11] in Gegenwart von TsOH (private Mitteilung von Dr. A. Kaiser, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG).

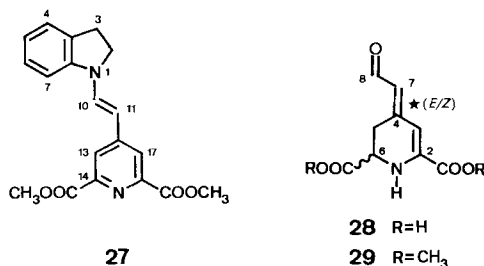


als Festkörper (mit 0,8 Äquiv. H₂O) isoliert (21%). Der Anteil an (dem natürlich vorkommenden) (2*S*,11*S*)-Indicaxanthin (**23**) und dem (2*S*,11*R*)-Isoindicaxanthin (**24**) konnte nicht eruiert werden, da sich diese Epimeren in ihren chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften zu wenig unterscheiden [13]. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum (in CF₃COOH) waren 65% als (*E*)-**23**/*(E)*-**24**⁵⁾ und 35% als (*Z*)-**23**/*(Z)*-**24** vorhanden.

Die Reaktion von (*E/Z*)-**10** (9:1) mit einem 10fachen Überschuss von Indolin (**20**) in 1% HClO₄/H₂O ergab den racemischen Indo-betalain-dimethylester **26** als Perchlorat⁵⁾. Das direkt ausgefallene, blau-schwarze Präparat (94%) war analysenrein und nach seinem ¹H-NMR-Spektrum ein (7:3)-Gemisch von (*E*)-**26** und (*Z*)-**26**³⁾. Die beiden Estergruppen von (*E/Z*)-**26** liessen sich mit 32% HCl/H₂O bei 100° hydrolysieren, wonach das racemische Indobetain⁵⁾ **25** als Hydrochlorid (mit extra HCl und H₂O im Kristall) isoliert wurde (41%). Nach seinem ¹H-NMR-Spektrum waren in diesem Präparat 70% (*E*)-**25**³⁾ und 30% (*Z*)-**25** enthalten. Im Vergleich zu anderen Betalainen zeigte **25** eine auffallende Stabilität sowohl gegen Erhitzen als auch gegen Sauerstoff.

5. rac-(*E/Z*)-Betalaminsäure-dimethylester (29**).** – Döpp & Musso [18] [19] haben die freie Betalaminsäure (**28**) durch basische Hydrolyse von Vulgaxanthin I und von Muscaaurin I und II hergestellt und als Dimethylester **29** isoliert.

Wir haben zunächst versucht, den *rac*-Dimethylester **29** direkt aus dem synthetischen (*E/Z*)-Indo-betalain-dimethylester **26** durch basische Hydrolyse herzustellen. Mit NH₃ in MeOH/H₂O fand jedoch eine dehydrierende Aromatisierung des Dihydropyri-



⁵⁾ Gemäss einem Vorschlag von Wyler & Meuer [16] benennen wir die nicht mit einem Trivialnamen versehenen Betalaine unter Verwendung eines Präfix, der die austauschbare Base kennzeichnet: **25** und **26** sind also Indo-betalaine und **27** ist ein Indo-neobetain. Indo-betalain **25/26** ist ein 14,16-Dicarboxyderivat des Ringsystems der Betalaine, das Betenamin [9] [17] genannt wurde. Im *Exper. Teil* werden **25**, **26** und **27** als Derivate des Betenamins und des Neobetenamins benannt.

dinringes statt, ähnlich wie sie schon früher mit dem Trimethylester des Betanidins (**21**) beobachtet worden war [20]. Es entstand der Indo-neobetalain-dimethylester (**27**, 65%), identisch mit einem Präparat von **27**, das durch eine andere Totalsynthese [9] zugänglich ist. Der Mechanismus dieser Dehydrierung ist noch unbekannt, doch ist durch dieses Experiment klar geworden, dass die aromatischen OH-Gruppen bei der gleichen Reaktion mit dem Trimethylester des Betanidins (**21**) [20] nicht involviert sind.

Die Herstellung der racemischen Betalaminsäure **28** (vermutlich ein (*E/Z*)-Stereoisomergemisch³⁾) gelang durch NH₃-Hydrolyse des Indo-betalains (*E/Z*)-**25** (7:3). Direkte Veresterung von **28** mit CH₂N₂ lieferte ein (5:3)-Gemisch des racemischen (*E*)- und (*Z*)-Betalaminsäure-dimethylesters ((*E/Z*)-**29**), identisch mit dem von *Döpp & Musso* [19] beschriebenen Präparat.

6. Stereochemische Aspekte. – In dieser Arbeit waren zwei stereochemische Aspekte zu beachten: Bei Betanidin und Indicaxanthin die schon lange bekannte [13] (*S,S/R,R*)- bzw. (*S,R/R,S*)-Diastereoisomerie und bei allen Betalaminsäure-Derivaten die erst vor kurzem auch für Betalaine beschriebene [14] (*E*)- und (*Z*)-Doppelbindungsisomerie.

Da das Schlüssel-Zwischenprodukt der Betalain-Synthese, das Betalaminsäure-Derivat **10**, beim Basenaustausch in racemischer Form eingesetzt wurde, muss unser Indo-betalain **25** racemisch sein, und unser Betanidin sowie unser Indicaxanthin (durch Basenaustausch mit enantiomerenreinen Aminosäuren hergestellt) aus zwei Diastereomeren, **21/22** resp. **23/24**, bestehen. Im synthetischen Betanidin/Isobetanidin sind aber die beiden Diastereomeren **21** und **22** nicht im (1:1)-Verhältnis vorhanden (sondern 2:3). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Betanidin **21** unter den für den Austausch mit CycloDopa **18** notwendigen Bedingungen an C(15) zum Isobetanidin **22** epimerisieren kann (vgl. [13] [14]); allerdings darf auch eine Anreicherung von **22** beim Auskristallisieren nicht ausgeschlossen werden. Im Falle des synthetischen Indicaxanthin/Isoindicaxanthins liegt über das Verhältnis der beiden Diastereomeren **23** und **24** keine Information vor, denn Indicaxanthin **23** und Isoindicaxanthin **24** konnten bis heute weder präparativ getrennt noch analytisch separat erfasst werden. Es ist aber mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen, dass der von uns synthetisierte gelbe Farbstoff nicht nur Indicaxanthin **23**, sondern auch Isoindicaxanthin **24** enthält. Auch Betanidin **21** und Isobetanidin **22** sind einander so ähnlich [13] [21], dass sie praktisch dieselben geläufigen Spektraleigenschaften haben; eine Analyse des (**21/22**)-Gehaltes ist aber in diesem Fall durch Papierchromatographie im Durchlaufverfahren [13] möglich.

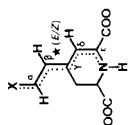
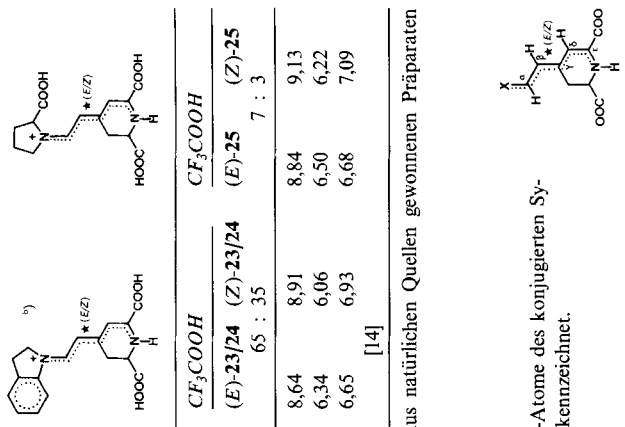
Im Gegensatz zum Unterschied zwischen den Diastereoisomeren ((*S,R*)- und (*S,S*)-Isomeren) ist der Unterschied zwischen den Doppelbindungsisomeren ((*E*)- und (*Z*)-Isomeren) der Betalaine und anderer Betalaminsäure-Derivate in den ¹H-NMR-Spektren immer recht gross. Die für diese Isomeren in unseren Produkten separat sichtbaren Signale sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Zur Erleichterung des Vergleichs dieser Signale werden die in verschiedenen Betalaminsäure-Derivaten unterschiedlich nummerierten C-Atome des chromophoren Systems mit C(α) bis C(ϵ) bezeichnet, so wie es auf der Fussnoten-Formel in der *Tabelle* angegeben ist.

In [14] wurde für Betanidin **21**, Isobetanidin **22** und Indicaxanthin **23** abgeleitet, dass deren (*E/Z*)-Isomerie auf die C(β),C(γ)-Bindung als Stereoelement zurückzuführen ist (s. Stern in unseren Formeln) und dass die beiden Isomeren jeweils in der ¹H-NMR-chemischen Verschiebung von H–C(α), H–C(β) und H–C(δ) zu erkennen

Tabelle. ¹H-NMR-Signale^{a)} der drei am chromophoren System sitzenden H-Atome in je drei Betalaminsäure-Derivaten und Betalainen

	<i>CDCl</i> ₃		<i>(D₆)DMSO</i>		<i>CDCl</i> ₃		<i>CF₃COOH</i>		<i>CF₃COOH</i>	
	<i>(E)</i> -29	<i>(Z)</i> -29 ^{b)}	<i>(E)</i> -9	<i>(Z)</i> -9	<i>(E)</i> -10	<i>(Z)</i> -10	<i>(E)</i> -21/22	<i>(Z)</i> -21/22	<i>(E)</i> -23/24	<i>(Z)</i> -23/24
H-C(α) ^{c)}	9,98	10,11	7,82	7,99	7,45	7,60	8,67	8,96	8,64	8,91
H-C(β) ^{d)}	5,92	5,66	5,97	5,68	6,19	5,93	6,40	6,11	6,34	6,06
H-C(δ) ^{e)}	6,17	6,94	6,04	6,24	6,25	6,52	6,69	7,07	6,65	6,93
Ref.	5 : 3		6 : 1 ^{d)}		9 : 1 ^{d)}		75 : 25		65 : 35	
							[14]		[14]	
										7 : 3

	<i>CDCl</i> ₃		<i>(D₆)DMSO</i>		<i>CDCl</i> ₃		<i>CF₃COOH</i>		<i>CF₃COOH</i>	
	<i>(E)</i> -29	<i>(Z)</i> -29 ^{b)}	<i>(E)</i> -9	<i>(Z)</i> -9	<i>(E)</i> -10	<i>(Z)</i> -10	<i>(E)</i> -21/22	<i>(Z)</i> -21/22	<i>(E)</i> -23/24	<i>(Z)</i> -23/24
H-C(α) ^{c)}	9,98	10,11	7,82	7,99	7,45	7,60	8,67	8,96	8,64	8,91
H-C(β) ^{d)}	5,92	5,66	5,97	5,68	6,19	5,93	6,40	6,11	6,34	6,06
H-C(δ) ^{e)}	6,17	6,94	6,04	6,24	6,25	6,52	6,69	7,07	6,65	6,93
Ref.	5 : 3		6 : 1 ^{d)}		9 : 1 ^{d)}		75 : 25		65 : 35	
							[14]		[14]	
										7 : 3



a) Signale der synthetischen Präparate aus dieser Arbeit; wo Literatur angegeben, sind sie mit denjenigen von aus natürlichen Quellen gewonnenen Präparaten praktisch identisch.
 b) Die Werte des Dimethylesters (*E/Z*)-26 sind fast gleich.
 c) (*E*) und (*Z*) beziehen sich auf die Bindung zwischen C(β) und C(γ)⁶⁾ (s. Stern).
 d) Verhältnis nach Irmaliger Umkristallisation; nach einer zweiten Umkristallisation ist es verändert.
 e) Wegen unterschiedlicher Atomnummerierung der verschiedenen Betalaminsäure-Derivate und Betalaine werden C-Atome des konjugierten Systems der in dieser Tabelle aufgeführten Verbindungen einheitlich wie in der Formel gezeigt mit C(α) bis C(ε) gekennzeichnet.
 f) Doublett (*J* = 8–12 Hz).
 g) Singlett.

sind: In den (*E*)-Isomeren absorbiert H–C(β) (als *d*) bei tieferem, H–C(α) (als *d*) und H–C(δ) (als *s*) jedoch bei höherem Feld als in den (*Z*)-Isomeren. Die gleichen Effekte sind jetzt auch für das neue Indo-betalain **25** beobachtet worden. Das für die Ableitung dieser Effekte in den π -delokalisierten Betalainen verwendete Anisotropieargument dürfte qualitativ auch auf die eher π -lokalisierten Betalaminsäure-Derivate anwendbar sein. Auf dieser Basis wurden auch die in der *Tabelle* für **9**, **10** und **29** aufgeführten ¹H-NMR-Signale interpretiert und den (βE)- bzw. den (βZ)-Isomeren zugeordnet (vgl. auch [19]).

In [14] wurde vermutet, dass die (*E*)- und (*Z*)-Isomeren der Betalaine **21**, **22** und **23**, obschon ¹H-NMR-spektroskopisch separat sichtbar, wegen zu rascher Umwandlung (mindestens in stark sauren Medien) voneinander nicht trennbar sind. Mit dem relativ stabilen Indo-betalain **25** konnte nun eine direkte Information über die Geschwindigkeit dieser (*E/Z*)-Isomerisierung abgeleitet werden: Aus seinen ¹H-NMR-Spektren (in CCl₃COOH) zwischen 70 und 120 °C mittels Linienformanalyse (nach [22]) der Signale für H–C(17) des (*E*)- und des (*Z*)-Isomeren ($\approx 6,6$ resp. 7,0 ppm) ergaben sich die folgenden Aktivierungsparameter der Umwandlung (*E*)-**25**→(*Z*)-**25** bei 120 °C: $\Delta H_{393K}^\ddagger = 21,3$ kJ/mol, $\Delta S_{393K}^\ddagger = -161,3$ J/mol · K und $\Delta G_{393K}^\ddagger = 84,7$ kJ/mol. Im 200-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **25** (in CCl₃COOH) bei 160° fallen die zwei Signale für H–C(11) und die zwei für H–C(17) als je breite Singlette bei 6,42 resp. 6,74 ppm zusammen, wobei allerdings im Verlauf der Messung eine Zersetzung von ca. 25% des Indo-betalains **25** in Kauf genommen werden musste⁶⁾.

Da das konjugierte System X,C(α)-C(ϵ),N (s. Formel in *Fussnote* der *Tabelle*) in den Betalaminsäure-Derivaten **9**, **10** und **29** aus eher lokalisierten Doppelbindungen besteht, dürften ihre (*E*)- und (*Z*)-Isomeren trennbar sein. Im Falle der Semicarbazone **9** und **10** wurde dies tatsächlich (bei der Umkristallisierung) beobachtet. Ein Versuch zur Auftrennung der (*E*)- und (*Z*)-Stereoisomeren von **29** (jeweils \approx (5:3)-Gemisch) ist bis heute noch nicht beschrieben worden.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel unterstützt. Wir danken den Herren Dr. K. Steiner resp. Dr. A. Kaiser, *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG* für die grosszügige Bereitstellung der Ausgangsmaterialien **6** resp. **18**.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – S. [4]. Eine Entgasung der Lösung wurde jeweils durch Abkühlen auf –195°, Evakuieren i. HV. und Aufwärmen im geschlossenen Gefäss erreicht. Elektrophorese: E_B-Werte geben die Wanderungstendenz relativ zu Betanin [23] an. Bei qualitativen UV-Spektren wird die optische Dichte der Lösung als E₁ angegeben. Für die Verbindungen werden in dieser Arbeit die geläufigen Trivialnamen verwendet. Die entsprechenden *IUPAC-Namen* werden in Klammern angegeben.

2. 2,4,4-Trimethylsemicarbazid (3). – In Modifikation der Methode in [7] wurde eine Lösung von 10,1 g (220 mmol) Methylhydrazin in 90 ml Benzol mit 9,1 g (85 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid in 90 ml Benzol während 45 Min. tropfenweise versetzt. Nach Eindampfen und Zugabe von 100 ml Et₂O liess sich das ausgefallene Methylhydrazin-hydrochlorid abfiltrieren. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand, 9,45 g (95%) **3** als farblose Schuppen, Schmp. 40,2–42,2°, zweimal aus Et₂O umkristallisiert, Schmp. 45,6–46,8° ([7]: 47–48°). IR (KBr): 3310s, 3210m, 2995s, 2950s, 2920s, 2870m, 1610s br., 1490s br., 1445s, 1405s, 1385s, 1255w,

⁶⁾ Wir danken Herrn *U. Piantini*, Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, für die Messung und Berechnung der temperaturabhängigen ¹H-NMR-Spektren.

1215s, 1125s, 1060s, 985m, 900s, 770s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,97 (br. s, 2H, NH₂); 3,00 (s, 3H, CH₃N); 2,93 (s, 6H, 2 CH₃N). MS (70 eV): 117 (64, M⁺), 73 (16), 72 (100), 56 (13), 45 (26), 44 (26), 43 (14), 42 (28), 28 (30). Anal. ber. für C₄H₁₁N₃O (117,15): C 41,01, H 9,47, N 35,87; gef.: C 41,20, H 9,45, N 35,68.

Benzaldehyd-2,4,4-trimethylsemicarbazon (vgl. [24]) entstand in 94% Ausbeute durch Erhitzen von **3** mit Benzaldehyd in Benzol während 2 Std. am Wasserabscheider als farbloses viskoses Öl nach Kugelrohrdestillation bei 75–85°/0,01 Torr. Zur Analyse wurde erneut 2mal im Kugelrohr destilliert. UV (EtOH): 302 sh (15500), 291 (21200), 283 (21200), 218 (16800), 206 (15100). IR (CHCl₃): 3010m, 2960w, 1650s, 1600m, 1575w, 1495s, 1450m, 1410m, 1400s, 1365w, 1280m, 1120s, 1020m. ¹H-NMR (100 MHz, CCl₄): 7,62–7,14 (m, 6H, Phenyl und -HC=N); 3,21 (s, 3H, CH₃N); 3,03 (s, 6H, 2 CH₃N). MS (70 eV): 205 (8, M⁺), 90 (13), 77 (16), 72 (100), 51 (17), 50 (10), 44 (13), 42 (17), 32 (13), 28 (73). Anal. ber. für C₁₁H₁₅N₃O (205,26): C 64,37, H 7,37, N 20,47; gef.: C 63,89, H 7,56, N 20,77.

2-Formylquinoxalin-1,4-dioxyd-2,4,4-trimethylsemicarbazon entstand, wenn eine Lösung von 4,75 g (25 mmol) 2-Formylquinoxalin-1,4-dioxyd, 3,22 g (27,5 mmol) **3** und 10 Tropfen 32proz. HCl/H₂O in 200 ml MeOH während 5 Std. bei RT. gerührt und über Nacht bei –20° stehen gelassen wurde, wobei das Produkt ausfiel. Filtrieren und Waschen mit Et₂O lieferte 6,62 g (92%) als gelbe Nadeln, Schmp. 182,6–183,4°, nach Umkristallisation aus EtOH 6,03 g (83%) als gelbe Nadelbüschel, Schmp. 193,1–193,7°. UV (EtOH): 386 (17200), 338 (28200), 327 sh (26400), 314 (23500), 238 (14200). IR (CHCl₃): 3440w br., 3115w, 3000m, 1670s (C=O), 1605w, 1565m, 1535s, 1485s, 1470s, 1445m, 1405m, 1395s, 1380s, 1335s, 1325s, 1280m, 1170m, 1160w, 1120s, 1110s, 1090s, 1065w, 1025m, 980w, 890w, 845w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 8,73 (s, 1H, H-C(3)); 8,70–8,40 und 7,90–7,70 (beide m, 4H, H-C(8), H-C(7), H-C(6) und H-C(5)); 8,05 (s, 1H, H-C=N-N); 3,35 (s, 3H, CH₃N); 3,03 (s, 6H, 2 CH₃N). MS (70 eV): 289 (1, M⁺), 215 (4), 185 (7), 174 (12), 72 (100), 44 (14), 42 (10). Anal. ber. für C₁₃H₁₅N₃O₅ (289,30): C 53,97, H 5,23, N 24,21; gef.: C 53,71, H 5,23, N 24,45.

3. Diäthoxyphosphorylacetaldehyd-2,4,4-trimethylsemicarbazon (5). – Eine Lösung von 3,03 g (14,1 mmol) 84proz.-reinem Diäthoxyphosphorylacetaldehyd (**1**) [6] und 1,97 g (16,8 mmol) **3** in 30 ml Benzol wurde während 5 Std. am Wasserabscheider erhitzt und eingedampft. Nach Verwerfen eines Vorlaufes von Sdp. 60–110°/0,02 Torr ergab eine Kugelrohrdestillation bei 110–135°/0,02 Torr 3,72 g (95%) **5** als farbloses viskoses Öl. Nochmalige Kugelrohrdestillation lieferte analysenreines **5**. UV (EtOH): 241 (14000), 205 (9200). IR (CHCl₃): 3420w br., 3000m, 1650s, 1620m, 1495m, 1450w, 1415m, 1405m, 1390m, 1355w, 1290w, 1165w, 1120m, 1050s, 1030s, 970m. ¹H-NMR (100 MHz, CCl₄): 6,67 (dt, J = 6 und 6, 1H (H-C(1))); 4,05 (qd, J = 7 und 8, 4H, 2 CH₃CH₂O); 3,08 (s, 3H, CH₃N); 2,93 (s, 6H, 2 CH₃N); 2,76 (dd, J = 6 und 22, 2H, 2 H-C(2)); 1,32 (t, J = 7, 6H, 2 CH₃CH₂O). Anal. ber. für C₁₀H₂₂N₃O₄P (279,27): C 43,01, H 7,94, N 15,05; gef.: C 42,75, H 8,15, N 14,78.

4. 2,3-Dihydrobetalaminsäure-cis-2,6-dimethylester-anti-2,4,4-trimethylsemicarbazon (= cis-4-/anti-(2,4,4-Trimethylsemicarbazono)ethyliden)-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester; **8**)². – Ein Gemisch von 1,232 g (4,41 mmol) **5** und 250 mg (ca. 6,0 mmol) einer 55–60% NaH-Dispersion in 40 ml THF wurde während 15 Min. gerührt und in einer Schlenk-Apparatur unter N₂ filtriert. Zum Filtrat gab man 816 mg (3,56 mmol) 94proz.-reinen cis-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**6**) [4], erwärmte während 17 Std. bei 45° und 3 Std. bei 60° mit Rühren. Das Gemisch wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und 7mal mit je 120 ml CHCl₃ extrahiert. Die org. Phasen wurden eingedampft und der Rückstand mit AcOEt/MeOH 97,5:2,5 an 40 g SiO₂ chromatographiert: Fraktion 1 enthielt 30 mg (4%) zurückgewonnenes Keton **6**. Der Rückstand aus Fraktion 2 wurde mit 75 ml Pentan während 2 Tagen gerührt, wieder abfiltriert und getrocknet: 665 mg (55%) DC-reines **8** als farbloser Festkörper, Schmp. 84,4–87°, umkristallisiert aus (i-Pr)₂O, Schmp. 89–90,4°, anal. DC (SiO₂, AcOEt/MeOH 97,5:2,5): R_f 0,45. UV (EtOH): 278 (33300). IR (KBr): 3460w br., 3350w, 3030w, 3010w, 2960m, 2900w, 2850w, 1745s, 1650s, 1570m, 1500s, 1470m, 1435s, 1415m, 1395s, 1370s, 1350m, 1325w, 1285m, 1275s, 1250m, 1210s, 1160m, 1150m, 1110s, 1060m, 1020s, 980w, 960w, 925w, 880w, 830m, 785w, 765m, 700w, 660m. ¹H-NMR (100 MHz, CCl₄): 7,38 (d, J = 9, 1H, H-C(8)); 6,06 (br. d, J = 9, 1H, H-C(7)); 3,75 und 3,73 (beide s, je 3H, 2 CH₃O); 3,44–3,04 (m, 2H, H-C(6) und H-C(2)); 3,14 (s, 3H, CH₃N); 2,93 (s, 6H, 2 CH₃N); 2,72–1,86 (m, 5H, 2H-C(3), 2H-C(5) und HN(1)). ¹H-NMR (80 MHz, (D₆)DMSO): 7,52 (d, J = 9, 1H, H-C(8)); 6,03 (br. d, J = 9, 1H, H-C(7)); 3,68 (br. s, 6H, 2 CH₃O); 3,50–1,75 (m, 7H, H-C(6), 2H-C(5), 2H-C(3), H-C(2) und HN(1)); 3,08 (s, 3H, CH₃N); 2,88 (s, 6H, 2 CH₃N). MS (70 eV): 340 (14, M⁺), 281 (38), 239 (18), 152 (10), 128 (16), 119 (18), 72 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₄N₄O₅ (340,39): C 52,93, H 7,11, N 16,46; gef.: C 52,77, H 6,91, N 16,26.

5. 2,3-Dihydrobetalaminsäure-cis-2,6-dimethylester-anti-semicarbazon (= cis-4-(anti-Semicarbazonoethyliden)-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester; **7**)². – Eine Lösung von 63 mg (0,21 mmol) eines (2:3)-Gemisches *syn/anti*-**7**, Schmp. 187–189°, hergestellt nach [3], in 1 ml CF₃CO₂H wurde nach 15 Min. im ¹H-NMR

vermessen, wobei nur noch die Signale von *anti*-7, nämlich bei 8,17 (*d, J* = 9, H-C(8)) und bei 6,48 (*d, J* = 9, H-C(7)) sichtbar waren; *syn*-7 ((D₆)DMSO) absorbiert nach [3] bei 7,08 (*d, J* = 9, H-C(8)) und 6,59 (*d, J* = 9, H-C(7)). Nach 25 Min. bei RT. wurde eingedampft und der feste, hygroskopische Rückstand mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung behandelt und 7mal mit je 5 ml CHCl₃ extrahiert. Nach Eindampfen und Trocknen i.HV. blieb 37 mg (59%) *anti*-7 als schwach beiger Festkörper, Schmp. 189–193°, umkristallisiert aus MeOH/Aceton, Schmp. 195–196,5°. ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 9,84 (*s*, 1H, N-NH-CO); 7,88 (*d, J* = 10,5, 1H, H-C(8)); 6,16 (*br. s*, 2H, NH₂-CO); 5,98 (*br. d, J* = 10,5, 1H, H-C(7)); 3,69 und 3,68 (beide *s*, je 3H, 2 CH₃O); 3,39–3,29 (*m*, 2H, H-C(2) und H-C(6)); 2,89 (*br. d, J* = 13, 1H (H_c-C(5) oder H_c-C(3))); 2,64–2,53 (*m*, 2H, H_c-C(2) oder H_c-C(5) und HN(1)); 2,14 und 1,95 (beide *br. dd, J* = 13 und 13, je 1H, H_a-C(3) und H_a-C(5)).

6. (4/7)(*E/Z*)-Betalaminsäure-dimethylester-*anti*-semicarbazon (= (*E/Z*)-4-*f* *anti*-Semicarbazonoethyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester; **9**). – Eine Suspension von 45 mg (0,151 mmol) *anti*-7 in 15 ml *t*-BuOH wurde kurz erhitzt und auf 20° abgekühlt. Die übersättigte Lösung wurde unter Rühren mit 0,28 ml einer *t*-BuOCl Lösung [25] in *t*-BuOH (0,151 mmol, nach Titration) und anschliessend mit 0,05 ml (0,36 mmol) Et₃N versetzt. Nach 20 Min. Stehen wurde die Lösung eingengt und der Rückstand mit präp. DC (SiO₂, AcOEt/MeOH 4:1, R_f 0,51) gereinigt: 28 mg (63%) DC-reines (3:2)-Gemisch (nach ¹H-NMR) von *anti*-(*E*)- und (*Z*)-**9**³) als gelber Festkörper, umkristallisiert aus MeOH: 13 mg (29%) (6:1)-Gemisch von *anti*-(*E*)- und (*Z*)-**9**, Schmp. 203–204° ([8]: 204–205°). UV (EtOH): 376 (31600), 265 (9700). IR (KBr): 3405*m*, 3375*m*, 3290*w*, 3180*w*, 2950*w*, 1740*m* (sh), 1710*s*, 1695*s*, 1595*s*, 1580*m* (sh), 1505*m*, 1435*s*, 1370*m*, 1280*s*, 1265*s*, 1170*m*, 1135*m*, 1090*m*. ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO, 6:1 von (*E/Z*)-**9**): Signale von (*E*)-**9**: 9,95 (*s*, 1H, N-NH-CO); 7,82 (*d, J* = 10,5, 1H, H-C(8)); 6,04 (*s*, 1H, H-C(3)); 5,97 (*br. d, J* = 10,5, 1H, H-C(7)); 3,76 (*s*, 3H, CH₃OCO-C(2)); 3,62 (*s*, 3H, CH₃OCO-C(6)); Signale von (*Z*)-**9**: 9,85 (*s*, 1H, N-NH-CO); 7,99 (*d, J* = 10,5, 1H, H-C(8)); 6,24 (*s*, 1H, H-C(3)); 5,68 (*br. d, J* = 10,5, 1H, H-C(7)); 3,78 (*s*, 3H, CH₃OCO-C(2)); 3,61 (*s*, 3H, CH₃OCO-C(6)); gemeinsame Signale von (*E*)- und (*Z*)-**9**: 6,17 (*br. s*, 2H, NH₂-CO); 6,00 (*br. s*, 1H, H-N(1)); 4,13 (*ddd, J* = 5,5 und 5,5 und 3, 1H, H-C(6)); 2,86 (*dd, J* = 16 und 5,5, 1H, H-C(5)); 2,68 (*ddd, J* = 16 und 5,5 und 2, 1H, H-C(5)). MS (70 eV): 296 (14, M⁺), 237 (37), 220 (27), 194 (11), 178 (17), 177 (100), 175 (14), 160 (14), 145 (41), 136 (22), 134 (16), 132 (20). Anal. ber. für C₁₂H₁₆N₄O₅ (296,3): C 48,64, H 5,44, N 18,91; gef.: C 46,90, H 5,08, N 16,88.

7. (4/7)(*E/Z*)-Betalaminsäure-dimethylester-*anti*-2,4,4-trimethylsemicarbazon ((*E/Z*)-4-*f* *anti*-(2,4,4-Tri-methylsemicarbazonoethyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester; **10**). – Eine Lösung von 525 mg (1,54 mmol) *anti*-**8** in 20 ml *t*-BuOH wurde bei RT. tropfenweise mit 2,35 ml *t*-BuOCl Lösung [25] in *t*-BuOH (1,54 mmol, nach Titration) behandelt, anschliessend mit 0,5 ml (3,59 mmol) Et₃N versetzt, 20 Min. gerührt und eingedampft. Das Produkt wurde in 15 ml trockenem Et₂O aufgenommen, die Lösung filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit präp. DC (SiO₂, AcOEt/MeOH 19:1, R_f 0,46) gereinigt: 434 mg (83%) DC-reines (7:3)-Gemisch (nach ¹H-NMR) von *anti*-(*E*)- und (*Z*)-**10**³) als gelbes hochviskoses Öl, welches sich nach Tagen bei RT. teilweise verfestigte. Umkristallisation aus Aceton lieferte 340 mg (65%) eines (9:1)-Gemisches von (*E*)- und (*Z*)-**10**, das in den *Exper. 12, 13 und 14* eingesetzt wurde. Durch nochmalige Umkristallisation aus Aceton entstand reines (*E*)-**10** als gelber Festkörper, Schmp. 123–125°.

(*E*)-**10**: UV (EtOH): 376 (37300), 265 (8400). IR (CHCl₃): 3410*w*, 3010*m*, 2960*m*, 1745*s*, 1715*s*, 1650*s*, 1550*w*, 1485*s*, 1440*s*, 1400*s*, 1365*m*, 1320*w*, 1285*s*, 1125*s*, 1115*s*, 1070*w*, 1025*m*, 995*w*, 910*w*, 890*w*. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,45 (*d, J* = 10, 1H, H-C(8)); 6,25 (*s*, 1H, H-C(3)); 6,19 (*br. d, J* = 10, 1H, H-C(7)); 5,07 (*br. s*, 1H, H-N(1)); 4,12–3,90 (*m*, 1H, H-C(6)); 3,84 (*s*, 3H, CH₃OCO-C(2)); 3,80 (*s*, 3H, CH₃OCO-C(6)); 3,24 (*s*, 3H, CH₃N); 3,00 (*s*, 6H, 2 CH₃N); 3,06–2,62 (*m*, 2H, 2H-C(5)). MS (70 eV): 338 (23, M⁺), 279 (48), 237 (60), 206 (31), 177 (62), 174 (18), 147 (14), 146 (22), 145 (16), 119 (12), 117 (14), 104 (16), 72 (100), 45 (13), 44 (11). Anal. ber. für C₁₅H₂₂N₄O₅ (338,37): C 53,25, H 6,55, N 16,56; gef.: C 53,26, H 6,38, N 16,72.

(*Z*)-**10** (im (9:1)-Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-**10**): ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,60 (*d, J* = 10, 1H, H-C(8)); 6,52 (*s*, 1H, H-C(3)); 5,93 (*br. d, J* = 10, 1H, H-C(7)); 5,16 (*br. s*, 1H, H-N(1)); die anderen Signale von (*Z*)-**10** fallen mit den entsprechenden von (*E*)-**10** zusammen.

8. 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (11). – Eine Lösung von 100 mg (0,46 mmol) **6** [4] in 3 ml Benzol wurde bei RT. tropfenweise mit 0,7 ml *t*-BuOCl Lösung [25] in *t*-BuOH (0,46 mmol, nach Titration) behandelt, mit 0,1 ml (0,72 mmol) Et₃N versetzt, 15 Min. gerührt und eingedampft. Das Produkt wurde in 50 ml trockenem Et₂O aufgenommen, die Lösung filtriert und eingengt. Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei 90° und 0,001 Torr (nach einem sublimierenden Vorlauf bei 70–90°, Et₃N·HCl) ergab 77 mg (79%) ¹H-NMR-reines **11** als weissen Festkörper, Schmp. 99–101,5° ([4]: 105,0–105,5°), ¹H-NMR wie in [4].

9. (4(7)E/Z)-2,6-Di-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyridyliden-essigsäure-methylester (= (E/Z)-4-[(Methoxycarbonyl)methyliden]-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester; **13**). – Eine Lösung von 136 mg (0,50 mmol) *cis*-4-[(Methoxycarbonyl)methyliden]-2,6-piperindicarbonsäure-dimethylester (**12**) [3] in 7 ml Benzol wurde bei RT. tropfenweise mit 0,92 ml *t*-BuOCl Lösung [25] in *t*-BuOH (0,50 mmol, nach Titration) behandelt, anschließend mit 0,1 ml (0,72 mmol) Et₃N versetzt, 1 Std. gerührt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand lieferte, nach präp. DC (SiO₂, AcOEt, R_f 0,55) 77 mg (57%) eines ¹H-NMR-reinen (2:3)-Gemisches von (*E*-) und (*Z*-)**13** als gelben Festkörper, Schmp. 94,5–98° ([3]; Schmp. 99–107°), nach ¹H-NMR mit dem in [3] beschriebenen (55:45)-Gemisch von (*E*-) und (*Z*-)**13** vergleichbar. Eine zweite Zone der präp. DC mit R_f 0,38 enthielt 21 mg (16%) 4-[(Methoxycarbonyl)methyl]-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**14**), Schmp. 99–109° ([3]; 109–111,5°), ¹H-NMR wie in [9].

10. *cis*-N-Chlor-2,6-diphenylpiperidin-4-on (**16**). – Eine Suspension von 0,93 g (3,7 mmol) *cis*-2,6-Diphenylpiperidin-4-on (**15**) [10] in 80 ml *t*-BuOH wurde kurz erhitzt und auf RT. abgekühlt. Die übersättigte Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 6,55 ml *t*-BuOCl Lösung [25] in *t*-BuOH (3,7 mmol, nach Titration) behandelt und sofort eingedampft. Nach Trocknen i. HV. enthielt der Rückstand 1,06 g (100%) **16** als farblose Nadelchen, Schmp. 154–158° (ab 120° langsame Schwärzung). Ein reines Präparat von **16** mit gleichem Schmp. erhielt man durch Umkristallisation aus *t*-BuOH. UV (CH₃CN): 280 sh (300), 269 sh (570), 265 sh (720), 258 (850), 253 (830), 227 (3220). IR (KBr): 3420_w br., 3035_w, 1735_s, 1720_m (sh), 1495_w, 1455_w, 1415_w, 1400_w, 1370_w, 1355_w, 1320_w, 1310_w, 1280_m, 1250_m, 1195_w, 1150_w, 1030_w, 910_w, 760_m, 750_s, 695_s. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,76–7,00 (*m*, 10H, 2 Phenyl), 4,04–4,60 (*m*, 2H, H–C(2) und H–C(6)), 2,48–3,34 (*m*, 4H, 2H–C(3) und 2H–C(5)). MS (70 eV): 285 (10, M⁺), 249 (13, M–HCl), 106 (17), 105 (13), 104 (100), 103 (15), 77 (15). Anal. ber. für C₁₇H₁₆NOCl (285,78): C 71,45, H 5,64, N 4,90, Cl 12,40; gef.: C 71,64, H 5,41, N 4,84, Cl 12,55.

11. 1,2,3,4-Tetrahydro-2,6-diphenylpyridin-4-on (**17**). – Eine Suspension von 143 mg (0,5 mmol) **16** in 30 ml *t*-BuOH wurde kurz erhitzt und auf 30° abgekühlt. Zur übersättigten Lösung gab man 0,14 ml (1,0 mmol) Et₃N und rührte 4 Tage bei 34° weiter. Das Rohgemisch lieferte, nach Eindampfen und präp. DC (SiO₂, Et₂O, R_f 0,13) 46 mg (37%) ¹H-NMR-reines **17** als farblosen Festkörper. Schmp. 141,6–144°, umkristallisiert aus (*i*-Pr)₂O/Aceton, Schmp. 159–160,5°. UV (EtOH): 338 (12700), 244 (13700). IR (KBr): 3245_m, 1610_s, 1585_s, 1525_s, 1495_m, 1395_w, 1260_w, 1225_s, 1160_m, 1000_m, 795_w, 770_w, 700_m. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,62–7,22 (*m*, 10H, 2 Phenyl), 5,45 (br. *s*, 1H, H–C(5)), 5,35 (br., 1H, HN(1)); 4,86 (*dd*, X-Teil von ABX-System, *J* = 13 und 6, 1H, H–C(2)), 2,77 (*dd*, B-Teil von ABX-System, *J* = 16 und 13, 1H, H–C(3)); 2,58 (*dd*, A-Teil von ABX-System, *J* = 16 und 6, 1H, H–C(3)). MS (70 eV): 249 (43, M⁺), 222 (12), 221 (16), 178 (10), 145 (15), 105 (12), 104 (100), 103 (20), 102 (12), 78 (15), 77 (25). Anal. ber. für C₁₇H₁₅NO (249,32): C 81,90, H 6,06, N 5,62%; gef.: C 81,64, H 5,99, N 5,85.

Die zweite DC-Zone mit R_f 0,59 enthielt 65 mg (52%) des gesättigten Ketons **15** als farblosen Festkörper, Schmp. 82–90°. Dieselbe Reaktion in CHCl₃ (anstelle von *t*-BuOH) führte zu denselben Produkten in gleichen Ausbeuten.

12. (12E/Z)-Betanidin (21) und (12E/Z)-Isobetanidin (22) (= [S-/R*,R*(-E/Z)]/- bzw. [S-/R*,S*(-E/Z)]/-2-Carboxy-1-[(2,6-dicarboxy-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinyliden)ethyliden]-2,3-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-indolium). – Eine Lösung von 100 mg (0,296 mmol) eines (9:1)-Gemisches von (*E*-) und (*Z*-)**10** (aus Exper. 7) in 120 ml 3proz. HCl/MeOH wurde 2mal entgast, in flüss. N₂ gekühlt, mit 247 mg (0,648 mmol) (*S*)-2,3-Dihydro-5,6-dihydroxy-2-methoxycarbonylindolium-*p*-toluolsulfonat (**18**)⁴ versetzt, erneut 2mal entgast, 5 Min. auf 50° erwärmt und 40 Std. bei RT. i. HV. stehen gelassen. Die langsam blau-violett gewordene Lösung wurde i. HV. vollständig eingedampft und der Rückstand in 10 ml 32proz. HCl/H₂O gelöst. Die wässrige Lösung wurde 2mal entgast, zur Hydrolyse der drei Estergruppen 25 Min. im geschlossenen Gefäß i. HV. auf 90° erwärmt, i. HV. vollständig eingedampft und 16 Std. i. HV. über NaOH getrocknet. (Die für die volle Hydrolyse des Trimethylesters notwendige Zeit wurde in einem Kleinansatz mittels analytischem Elektropherogramm bestimmt.) Der Rückstand wurde in 6 ml 0,1N HCOOH gelöst und auf eine wassergekühlte Elektrophoresesäule (2,6 × 100 cm) aus 120 g Whatman-Papierpulver (CF-11) in 0,1N HCOOH (pH 2,3) aufgetragen. Die violette Zone wurde auf eine Distanz von 5 cm in die Säule eingesaugt. Während einer Elektrophoresedauer von 12 Std. bei 1200 V und 32 mA bewegte sich die violette Zone 5 cm nach unten in Richtung Anode (die relativ kurze Wanderungsdistanz könnte durch nicht ganz entferntes HCl verursacht sein), während eine orange-rote Verunreinigung in Richtung Kathode aus der Säule herauswanderte. Die Säule wurde aus dem Glasrohr ausgestossen, die violette Papierzone ausgeschnitten und der Farbstoff mit ca. 300 ml 0,1N HCOOH extrahiert. Die Extraktlösung wurde i. HV. auf 33 ml eingeeengt und 1½ Std. bei 0° der Kristallisation überlassen. Nach

Abfiltrieren und Waschen mit 3 ml H₂O erhielt man 43 mg (35%)⁷⁾ eines Gemisches von (*E/Z*)-**21**³) und (*E/Z*)-**22** als grün schimmernden Festkörper. Die Mutterlauge wurde auf 4 ml eingeeengt, woraus weitere 7 mg (6%) desselben Gemisches **21/22** ebenso kristallisierte, Totalausbeute 41%. E_B 0,53 in 0,1N HCOOH; E_B 0,73–1,04 in 0,05N Pyridinium-formiat (verlängerter Fleck wahrscheinlich wegen schwacher Auftrennung der Isomeren). UV (H₂O): 540 (44700), 299 sh (5600), 272 (6700)⁷⁾. IR (KBr): 3350m br., 1725m, 1625m, 1505s, 1470m, 1360m, 1315s, 1215s, 1110m, 1025w, 870w. Anal. ber. für C₁₈H₁₆N₂O₈·0,33 HCl·0,33 H₂O (411,60): C 52,52, H 4,16, N 6,81, Cl 2,84; gef.: C 52,88, H 4,77, N 6,56, Cl 2,83.

Die Zusammensetzung dieses Präparates als 40% (*E/Z*)-**21** und 60% (*E/Z*)-**22** wurde papierchromatographisch im Durchlaufverfahren nach [13] bestimmt; das auf 10,0 ml H₂O verdünnte Eluat der schneller wandernden Zone zeigte im UV bei 540 nm E₁ = 0,330, dasjenige der anderen Zone E₁ = 0,490.

Das ¹H-NMR-Spektrum offenbart, dass das Präparat aus einem (75:25)-Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren von sowohl **21** als auch **22** bestand. (**21** und **22** zeigen bekannterweise [13] praktisch dasselbe ¹H-NMR-Spektrum.) ¹H-NMR (100 MHz, CF₃CO₂H): Signale von (*E*)-**21**/*(E)*-**22**: 8,67 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(11)); 7,35 (*s*, 1H, H–C(7)); 6,69 (*s*, 1H, H–C(18)); 6,40 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(12)); Signale von (*Z*)-**21**/*(Z)*-**22**: 8,96 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(11)); 7,40 (*s*, 1H, H–C(7)); 7,07 (*s*, 1H, H–C(18) unter H–C(4) verdeckt); 6,11 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(12)); gemeinsame Signale von (*E*)- und (*Z*)-**21/22**: 7,07 (*s*, 1H, H–C(4)); 5,55 (*dd*, *J* = 8 und 2, 1H, H–C(2)); 4,74 (*dd*, *J* = 6 und 6, 1H, H–C(15)); 4,20–3,26 (*m*, 4H, 2H–C(3) und 2H–C(14)).

In zwölf Vorversuchen mit 3–7 mg Mengen (*E/Z*)-**10** wurden die Bedingungen des Basenaustausches mit **18** untersucht, wobei sich die Menge des Produktes, d. h. des Trimethylesters von (*E/Z*)-**21/22**, jeweils UV-spektroskopisch (557 mm) direkt in der HCl/MeOH Reaktionslösung bestimmen liess. Als Basis für die Mengenberechnung des Produktes galt der für Betanidin gefundene ε-Wert von 51000 [21] (der Trimethylester war früher [26] nie rein erhalten worden). In diesen Vorversuchen, alle bei RT., wurden die Menge Cyclo-dopa-Derivat **18**, die Menge 3proz. HCl/MeOH und die Reaktionszeit variiert. Ausserdem wurde der ungünstige Einfluss von O₂ festgestellt und die Geschwindigkeit der Zersetzung des Farbstoffes im Gemisch bestimmt. Die Bedingungen mit der besten Ausbeute (86%) wurden für den oben beschriebenen präparativen Versuch verwendet.

13. (8*E/Z*)-Indicaxanthin (23) und (8*E/Z*)-Isoindicaxanthin (24) (= [*S*-[R*,R*-(*E/Z*)]]- bzw. [*S*-[R*,S*-(*E/Z*)]]-2-Carboxy-1-[(2,6-dicarboxy-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinyliden)ethyliden]pyrrolidinium). – Eine Suspension von 100 mg (0,296 mmol) eines (9:1)-Gemisches von (*E*)- und (*Z*)-**10** (aus *Exper.* 7) zusammen mit 852 mg (7,4 mmol) L-Prolin (**19**) in 54 ml 0,6N NH₃/H₂O wurde 3mal entgast und 20 Min. i. HV. und Rühren auf 130° (Ölbad-Temperatur) erhitzt. Die dunkelgelbe Lösung, in der die beiden Methylestergruppen schon hydrolysiert worden waren, wurde i. HV. vollständig eingeeengt, der Rückstand in 3 ml MeOH gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat, mit 13 ml 0,05N Pyridinium-formiat verdünnt, auf eine wassergekühlte Elektrophoresesäule (2,6 × 100 cm) aus 120 g *Whatman*-Papierpulver (*CF-11*) in 0,05N Pyridinium-formiat (pH 4,5) aufgetragen. Nach einer Elektrophoresedauer von 9 Std. bei 1200 V und 60 mA war die Front der 9 cm langen gelben Zone um 49 cm nach unten gegen die Anode gewandert. Diese Zone wurde mit der gleichen Pufferlösung aus der Säule im Glasrohr eluiert, die Eluatlösung (60 ml) durch eine Säule von 7 ml *Dowex* 50W × 2, H⁺-Form (1 × 35 cm) passiert und die Säule mit 320 ml H₂O nachgewaschen. Eindampfen und Trocknen i. HV. hinterliess einen Rückstand von 25 mg als orange, zum Teil feste Masse, welche sich beim Triturieren mit 1 ml EtOH verfestigte. Nach Filtration und Trocknen blieben 20 mg (21%)⁷⁾ eines Gemisches von (*E/Z*)-**23**³) und (*E/Z*)-**24**, E_B 1,95 in 0,05N Pyridiniumformiat (pH 4,5). UV (H₂O): 481 (53500), 295 sh (4500), 260 (9000)⁷⁾. IR (KBr): 3360m br., 2920w, 1725m, 1625m, 1510s, 1405m, 1350m, 1320m, 1210s br., 1080m, 1025m, 980w, 870m. Anal. ber. für C₁₄H₁₆N₂O₆·0,8 H₂O (322,71): C 52,11, H 5,50, N 8,68; gef.: C 51,73, H 5,87, N 9,27.

Da sich die beiden Epimeren **23** und **24** nicht trennen liessen (vgl. [13]) und da ihre ¹H-NMR-Spektren (wie beim Betanidin) wahrscheinlich sehr ähnlich sind, konnte deren Gehalt im Gemisch nicht bestimmt werden. Das ¹H-NMR-Spektrum offenbart, dass das Präparat aus einem (65:35)-Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren, wahrscheinlich von sowohl **23** als auch **24** bestand. ¹H-NMR (100 MHz, CF₃CO₂H, TMS-Kapillare): Signale von (*E*)-**23**/*(E)*-**24**: 8,64 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(7)); 6,65 (*s*, 1H, H–C(14)); 6,34 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(8)); Signale von (*Z*)-**23**/*(Z)*-**24**: 8,91 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(7)); 6,93 (*s*, 1H, H–C(14)); 6,60 (*s*, 1H, Bedeutung unklar); 6,06 (*d*, *J* = 12, 1H, H–C(8)); gemeinsame Signale von (*E*)- und (*Z*)-**23/24**: 5,20–4,84 (*m*, 1H, H–C(2)); 4,82–4,44 (*m*, 1H, H–C(11)); 4,30–3,80 (*m*, 2H, 2H–C(5)); 3,58–3,06 (*m*, 2H, 2H–C(10)); 2,80–2,08 (br. *m*, 4H, 2H–C(3) und 2H–C(4)).

⁷⁾ Die Ausbeute und die UV-ε-Werte sind unter Berücksichtigung der bei der Elementaranalyse aufgeführten Zusammensetzung berechnet worden.

In zehn Vorversuchen mit 2–7 mg Mengen (*E/Z*)-**10** wurden die Bedingungen des Basenaustausches mit **19** untersucht, wobei sich die Menge von (*E/Z*)-**23/24** jeweils UV-spektroskopisch (483 nm) direkt in der $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ Reaktionslösung bestimmen liess. Als Basis für die Mengenermittlung des Produktes galt der für Indicaxanthin gefundene ϵ -Wert von 62000 [27]. In diesen Vorversuchen, immer in entgasten Lösungen, wurden die Menge L-Prolin (**19**), die Menge $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, die Temperatur und die Reaktionszeit variiert. Die Bedingungen mit der besten Ausbeute (66%) wurden für den oben beschriebenen präparativen Versuch verwendet. Mehrere Vorversuche in 3proz. HCl/MeOH bei RT. ergaben geringere Ausbeuten.

14. rac-(11*E/Z*)-14,16-Di(methoxycarbonyl)betenimmonium-perchlorat (26; Indo-betalain-dimethylester) (= rac-(*E/Z*)-1-[2,6-Dimethoxycarbonyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinyliden]ethyliden]-2,3-dihydro-1*H*-indolium-perchlorat). – Eine Lösung von 100 mg (0,296 mmol) eines (9:1)-Gemisches von (*E*)- und (*Z*)-**10** (aus *Exper. 7*) in 150 ml 1proz. $\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{O}$ wurde entgast, bei -195° mit 353 mg (2,96 mmol) Indolin (**20**) versetzt, erneut 2mal entgast und 17 Std. bei RT. i. HV. stehen gelassen. Der langsam ausgefallene Festkörper wurde abfiltriert, mit 4 ml Eiswasser gewaschen und getrocknet; Ausbeute 123 mg (94%) analysenreines racemisches (7:3)-(*E/Z*)-Gemisch von **26**³ als blau-schwarze Nadelchen. E_B $-1,65$ in 0,1*N* HCOOH . UV (MeOH): 527 (38300), 278 (8500), 267 (8700). IR (KBr): 3315*m*, 3040*w*, 2955*w*, 1735*s*, 1720*s*, 1620*m*, 1515*s* br., 1485*m*, 1470*m*, 1440*m*, 1420*m*, 1375*m*, 1350*m*, 1290*s*, 1270*s*, 1220*s* br., 1090*s*, 1035*s*, 870*m*, 770*m*. ¹H-NMR (100 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, TMS-Kapillare): Signale von (*E*)-**26**: 8,87 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(10)); 6,64 (*s*, 1*H*, H–C(17)); 6,52 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(11)); 4,12 (*s*, 3*H*, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(16)$); 4,00 (*s*, 3*H*, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(14)$); Signale von (*Z*)-**26**: 9,18 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(10)); 7,19 (*s*, 1*H*, H–C(17)); 6,26 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(11)); 4,14 (*s*, 3*H*, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(16)$); 3,99 (*s*, 3*H*, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(14)$); gemeinsame Signale der beiden Isomeren von **26**: 8,0–7,4 (*m*, 4*H*, 4*H*-Ar.); 4,88–4,40 (*m*, 3*H*, 2*H*-C(2) und H–C(14)); 3,80–3,20 (*m*, 4*H*, 2*H*-C(13) und 2*H*-C(3)). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ (440,83): C 51,76, H 4,80, N 6,36; gef.: C 51,80, H 5,00, N 6,18.

15. rac-(11*E/Z*)-14,16-Dicarboxybetenimmoniumchlorid (25) (Indo-betalain) (= rac-(*E/Z*)-1-[2,6-Dicarboxy-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinyliden]ethyliden]-2,3-dihydro-1*H*-indolium-chlorid). – Eine Suspension von 340 mg (0,771 mmol) eines (7:3)-(*E/Z*)-Gemisches von **26** (aus *Exper. 14*) in 100 ml 32proz. HCl/ H_2O wurde 2mal i. HV. entgast und 10 Min. auf 100° erhitzt. Die dunkelrote Lösung wurde i. HV. bei 50° vollständig eingeeignet, der Rückstand durch 10 Min. Erhitzen in 9 ml 32proz. HCl/ H_2O gelöst und die Lösung bei RT. zur Kristallisation stehen gelassen. Abfiltrieren, Waschen mit wenig kalter 32proz. HCl/ H_2O und Trocknen lieferte 111 mg (35%)⁷ eines ¹H-NMR-reinen racemischen (7:3)-(*E/Z*)-Gemisches von **25**³ als grüne Nadelchen. Die Mutterlauge wurde auf 0,5 ml konzentriert, mit 2,5 ml 0,05*N* Pyridinium-formiat verdünnt und an 20 g *Sephadex G-10* mit 0,05*N* Pyridinium-formiat chromatographiert. Die rote Eluatfraktion wurde eingedampft und der Rückstand aus 3 ml 32proz. HCl/ H_2O umkristallisiert. Abfiltrieren und Trocknen ergab weitere 15 mg (5%)⁷ von (*E/Z*)-**25**. Umkristallisation der Haupterte aus wenig 32proz. HCl/ H_2O lieferte ein reines Präparat des racemischen (7:3)-Gemisches von (*E/Z*)-**25**, Schmp. $157\text{--}160^\circ$. E_B 0,41 in 0,05*N* Pyridinium-formiat. UV (H_2O): 518 (59500); 268 (6800)⁷. IR (KBr): 3100*s* br., 1710*m*, 1615*w*, 1515*s* br., 1480*m*, 1460*w*, 1415*m*, 1375*m*, 1305*w*, 1265*m*, 1215*s* br. ¹H-NMR (100 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, TMS-Kapillare): Signale von (*E*)-**25**: 8,84 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(10)); 6,68 (*s*, 1*H*, H–C(17)); 6,50 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(11)); Signale von (*Z*)-**25**: 9,13 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(10)); 7,09 (*s*, 1*H*, H–C(17)); 6,22 (*d*, $J = 12$, 1*H*, H–C(11)); gemeinsame Signale von (*E*)- und (*Z*)-**25**: 7,84–7,28 (*m*, 4*H*, 4*H*-Ar.); 4,82–4,38 (*m*, 3*H*, H–C(14) und 2*H*-C(2)); 3,66–3,32 (*m*, 4*H*, 2*H*-C(13) und 2*H*-C(3)). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ ·0,85 HCl·1,7 H_2O (410,41): C 49,75, H 5,22, N 6,83, Cl 15,98; gef.: C 49,62, H 5,98, N 6,71, Cl 16,13.

16. Temperaturabhängige ¹H-NMR-Spektren von 25. – ¹H-NMR (400 MHz, CCl_3COOH , (D_6)DMSO-Kapillare, 70°): Signale von (*E*)-**25**: 8,83 (*d*, $J = 11$, 1*H*, H–C(10)); 6,60 (*s*, 1*H*, H–C(17)); 6,46 (*d*, $J = 11$, 1*H*, H–C(11)); Signale von (*Z*)-**25**: 9,03 (*d*, $J = 11$, 1*H*, H–C(10)); 7,00 (*s*, 1*H*, H–C(17)); 6,26 (*d*, $J = 11$, 1*H*, H–C(11)); gemeinsame Signale von (*E*)- und (*Z*)-**25**: 7,73 (br. *s*, 1*H*, H–C(7)); 7,42 (br. *s*, 3*H*, H–C(6), H–C(5) und H–C(4)); 4,89–4,65 (*m*, 1*H*, H–C(14)); 4,61–4,39 (*m*, 2*H*, 2*H*-C(2)); 3,65–3,29 (*m*, 4*H*, 2*H*-C(13) und 2*H*-C(3)). Dieses 400-MHz-Spektrum wurde dann in 10° -Abständen zwischen 90° und 120°C aufgenommen, um insbesondere die Signalbreiten bei halber Höhe ($w_{1/2}$) der beiden Signale für H–C(17) des (*E*)- und (*Z*)-Isomeren ($\approx 6,6$ resp. $\approx 7,0$ ppm) im Bereich des langsamen Austausches auszumessen. Im Folgenden sind nach der Temperatur (in K) jeweils die δ -Werte (in ppm) und die Breiten in Halbhöhe, $w_{1/2}$ (in Hz), der beiden Signale und danach die daraus errechneten Geschwindigkeitskonstanten k (in s^{-1}) angegeben: 343K: 6,60, $w_{1/2} = 5,6$; 7,00, $w_{1/2} = 8,4$; $k = 16$. 363K: 6,59, $w_{1/2} = 7,0$; 6,97, $w_{1/2} = 15,0$; $k = 22$. 373K: 6,59, $w_{1/2} = 9,0$; 6,95, $w_{1/2} = 18,0$; $k = 27$. 383K: 6,59, $w_{1/2} = 11,8$; 6,94, $w_{1/2} = 28,0$; $k = 37$. 393K: 6,58, $w_{1/2} = 17,0$; 6,93, $w_{1/2} = 34,0$; $k = 48$. Die Geschwindigkeitskonstanten k wurden durch Linienvergleich hauptsächlich des 6,60-ppm-Signals

mit den durch das Computerprogramm *DNMR-3* [22] errechneten Kurven ermittelt. Nach Abkühlen auf 343 K wurde das ursprüngliche Spektrum erhalten, welches daneben aber noch zu gesamthaft *ca.* 30% die folgenden separat sichtbaren Signale von Zersetzungsprodukten enthielt: 9,31 (*m*); 9,11 (*m*); 8,67 (*m*); 8,49 (*br. s*); 8,23 (*m*); 7,56 (*m*); 7,31 (*m*); 7,17 (*br. s*); 4,18 (*m*); 3,39 (*m*).

Nach der *Arrhenius*-Gleichung [28] wurden aus den *k*-Werten die folgenden Aktivierungsparameter ermittelt: $E_a = 24,6 (\pm 1,9)$ kJ/mol, $\Delta H_{393K}^\ddagger = 21,3 (\pm 1,1)$ kJ/mol, $\Delta S_{393K}^\ddagger = -161,3 (\pm 20,9)$ J/mol · K, $\Delta G_{393K}^\ddagger = 84,7 (\pm 0,5)$ kJ/mol. Im Bereich des schnellen Austausches wurden die folgenden verschmolzenen Signale für H–C(17) resp. für H–C(11) in (*E/Z*)-**25** beobachtet: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CCl_3COOH , (D_6)DMSO-Kapillare, 433K): H–C(10) durch CCl_3COOH -Signal verdeckt; 7,67 (*br. s*, 1H, H–C(7)); 7,50 (*br. s*, 3H, H–C(6), H–C(5) und H–C(4)); 6,74 (*br. s*, $w_{1/2} = 36$, 1H, H–C(7)); 6,42 (*br. s*, $w_{1/2} = 28$, 1H, H–C(11)); 4,82–4,66 (*m*, 1H, H–C(14)); 4,60–4,44 (*m*, 2H, 2H H–C(2)); 3,62–3,30 (*m*, 4H, 2H–C(13) und 2H–C(3)). Nach Abkühlen auf 343K wurde das vor dem Erhitzen gemessene Spektrum mit noch *ca.* 75% der ursprünglichen Intensität gefunden, während 25% der Signalintensität den Zersetzungsprodukten entsprach.

17. Neobetenamin-14,16-dicarbonsäure-dimethylester (27) (Indo-neobetain-dimethylester) (= (*E*)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-indolyl)vinyl]-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester). – Eine entgaste Suspension von 88 mg (0,186 mmol) eines 93proz. reinen racemischen (7:3)-(*E/Z*)-Gemisches von **26** (aus *Exper. 14*) in 50 ml MeOH wurde mit 3 ml 0,6N $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ versetzt und 20 Min. bei RT. stehen gelassen. Schon nach wenigen Min. wurde die rot-violette Lösung gelb. Die Lösung wurde auf 5 ml eingeeengt, mit 4 ml 0,6N $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ verdünnt und der ausgefallene gelbe Festkörper abfiltriert; Ausbeute 41 mg (65%) $^1\text{H-NMR}$ -reines **27**, nach Umkristallisation aus EtOH und wenig Aceton 23 mg **27** als gelbe Nadelchen, Schmp. 203,5–205,2° ([9]; 204–205°). UV und $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) sind mit den in [9] beschriebenen identisch. IR (KBr): 2950_w, 2920_w, 1750_s, 1710_s, 1640_s, 1585_s, 1540_w, 1495_s, 1465_w, 1440_m, 1420_w, 1405_w, 1340_s, 1320_s, 1290_w, 1275_w, 1245_s, 1220_w, 1210_w, 1180_w, 1160_m, 1115_m, 1020_w, 990_m, 945_w, 895_w, 810_w, 775_w, 745_w, 735_w. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + 1$ Tropfen $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, rote Lösung): 8,20 (*d*, $J = 14$, 1H, H–C(10)); 8,03 (*s*, 2H, H–C(13) und H–C(17)); 7,30–6,86 (*m*, 4H, 4H-Ar.); 5,57 (*d*, $J = 14$, 1H, H–C(11)); 4,00 (*s*, 6H, 2 CH_3O); 3,96 (*br. t*, $J = 8$, teilweise verdeckt, 2H, 2H–C(2)); 3,23 (*br. t*, $J = 8$, 2H, 2H–C(3)). MS (70 eV): 338 (100, M^+), 280 (53), 247 (21), 219 (54), 193 (24), 140 (21), 130 (45), 118 (47), 117 (62), 77 (54). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (338,35): C 67,44, H 5,36, N 8,28; gef.: C 67,18, H 5,34, N 8,58.

18. rac-(4(7)*E/Z*)-Betalaminsäure-dimethylester (= rac-(*E/Z*)-4-(*Oxoethyliden*)-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester; **29**). – Eine Lösung von 50 mg (0,122 mmol)⁸⁾ eines racemischen (7:3)-(*E/Z*)-Gemisches von **25** in 5 ml 2N $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (pH = 10,5) wurde mit 5 ml CHCl_3 versetzt und das entstandene Zweiphasensystem kräftig gerührt. Nach 7 und 14 Min. wurde die CHCl_3 -Phase abgezogen und mit frischem CHCl_3 ersetzt. Einengen der dunkelgelben wässrigen Phase nach 20 Min. und Chromatographieren des Konzentrates (1,7 ml) durch 20 g *Sephadex G-10* mit H_2O lieferte eine gelb-grüne Eluatfraktion, die die sehr empfindliche Betalaminsäure, vermutlich als Gemisch der (*E*)- und (*Z*)-Stereoisomeren (**28**)³⁾ enthielt. UV (H_2O , qualitativ): 430 (E_1 0,496), 280 sh (E_1 0,056), 250 (E_1 0,14) ([18] UV (H_2O) des Na-Salzes: 428 (60500), 285 sh (6800), 250 (17200)). Die wässrige Eluatfraktion wurde auf 2,4 ml eingeeengt, mit 5 ml MeOH verdünnt und unter Rühren tropfenweise mit 20 mmol CH_2N_2 in Et_2O versetzt, wobei durch Zugabe von 3proz. HCl/MeOH der pH auf 3–4 konstant gehalten wurde. Nach vollständigem Einengen und Verdünnen mit 10 ml H_2O extrahierte man 3mal mit je 15 ml AcOEt , wusch die vereinigten Extrakte 2mal mit je 20 ml H_2O , trocknete und dampfte ein. Präp. DC (SiO_2 , Et_2O , R_f 0,25) des Rückstandes lieferte 14 mg (48%) eines $^1\text{H-NMR}$ -reinen racemischen (5:3)-(*E/Z*)-Gemisches von **29**³⁾ [19] als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Signale von (*E*)-**29**: 9,98 (*d*, $J = 8$, 1H, H–C(8)); 6,17 (*s*, 1H, H–C(3)); 5,92 (*d*, $J = 8$, 1H, H–C(7)); 3,89 (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(2)$); 3,83 (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(6)$); Signale von (*Z*)-**29**: 10,11 (*d*, $J = 8$, 1H, H–C(8)); 6,94 (*s*, 1H, H–C(3)); 5,66 (*d*, $J = 8$, 1H, H–C(7)); 3,91 (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(2)$); 3,81 (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{OCO-C}(6)$); gemeinsame Signale von (*E*)- und (*Z*)-**29**: 5,69 (*br. s*, HN(1), mit D_2O austauschbar); 4,26–4,00 (*m*, 1H, H–C(6)); 3,46–2,80 (*m*, 2H, 2H–C(5)).

⁸⁾ Berechnung unter Berücksichtigung des bei der Elementaranalyse von **25** aufgeführten H_2O - und HCl -Gehaltes.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *T. J. Mabry*, in «Encyclopedia of Plant Physiology», New Series, Vol. 8, «Secondary Plant Products», eds. E. A. Bell and B. V. Charlwood, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 1980, S. 513–533; *H. Reznik*, in «Pigments in Plants» ed. F.-C. Czygan, Gustav Fischer, Stuttgart–New York, 1980, S. 370–390; *M. Piattelli*, in «The Biochemistry of Plants», Vol. 7, eds. P. K. Stumpf und E. E. Conn, Academic Press, New York–London–Toronto–Sydney–San Francisco, 1981, S. 557–575.
- [2] *C. Engel*, in «Scientific and Technical Surveys of the British Food Manufacturing Industries Research Association», 1979, Nr. 117, «Natural Colours. Their Stability and Application in Food»; *J. Coulson*, «Naturally Occurring Colouring Materials for Food», in «Developments in Food Colours», ed. J. Wabford, Applied Science Publishers, London, 1980, S. 208–210; *J. N. Counsell*, *G. S. Jeffries* & *C. J. Knewstubb*, «Some Other Natural Colours and their Applications», Chapter 7, in «Natural Colours for Food and Other Uses», ed. J. N. Counsell, Applied Science Publishers, London, 1981.
- [3] *K. Hermann* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 60, 673 (1977); *ibid.* 58, 1805 (1975).
- [4] *K. Hermann* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 59, 626 (1976).
- [5] *G. Büchi*, *H. Fliri* & *R. Shapiro*, *J. Org. Chem.* 43, 4765 (1978).
- [6] *N. D. Dawson* & *A. Burger*, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5312 (1952).
- [7] *Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG*, Brevet d'Invention (France) 1.564.406 (C.I. C 07 c A 01 n), 18. Apr. 1969; *K. A. Jensen*, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B 31, 145 (1977).
- [8] *M. E. Wilcox*, *H. Wyler* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 48, 1922 (1965).
- [9] *B. Badgett*, *I. Parikh* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 53, 433 (1970).
- [10] *M. Balasubramanian* & *N. Padma*, *Tetrahedron* 19, 2135 (1963).
- [11] *H. Wyler* & *J. Chiovini*, *Helv. Chim. Acta* 51, 1476 (1968); *U. Wölcke*, *A. Kaiser*, *W. Koch* & *M. Scheer*, *ibid.* 53, 1704 (1970).
- [12] *H. Wyler* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 44, 249 (1961).
- [13] *M. E. Wilcox*, *H. Wyler* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 48, 1134 (1965).
- [14] *H. Wyler* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta*, in press.
- [15] *M. Piattelli*, *L. Minale* & *G. Prota*, *Tetrahedron* 20, 2325 (1964).
- [16] *H. Wyler* & *U. Meuer*, *Helv. Chim. Acta* 62, 1330 (1979).
- [17] *I. Parikh*, Dissertation, Universität Zürich, 1966.
- [18] *H. Döpp* & *H. Musso*, *Chem. Ber.* 106, 3473 (1973).
- [19] *H. Döpp* & *H. Musso*, *Naturwissenschaften* 60, 477 (1973).
- [20] *T. J. Mabry*, *H. Wyler*, *G. Sassu*, *M. Mercier*, *I. Parikh* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 45, 640 (1962).
- [21] *H. Wyler* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 42, 1699 (1959).
- [22] DNMR3-Programm von *D. A. Kleier* & *G. Binsch*, Department of Chemistry and the Radiation Laboratory, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana 46556.
- [23] *H. Wyler* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 40, 191 (1957).
- [24] *H. Tilles*, Chemical Company, New York, 3.712.914 (Cl. C 07 c 125/06), 23. Jan. 1973.
- [25] *H. M. Teeter* & *E. W. Bell*, *Org. Syn. Coll.*, Vol. 4, 125 (1963).
- [26] *T. J. Mabry*, *H. Wyler*, *I. Parikh* & *A. S. Dreiding*, *Tetrahedron* 23, 3111 (1967).
- [27] *H. Wyler*, *M. E. Wilcox* & *A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 48, 361 (1965).
- [28] *H. Günther*, «NMR-Spektroskopie», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S. 246; *L. M. Jackman* & *F. A. Cotton*, «Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy», Academic Press, New York, 1975, S. 76.