

166. Synthese von Betenamin und von Betalain-Modellschubstanzen

von Indu Parikh, Hans Hilpert, Kurt Hermann und André S. Dreiding*

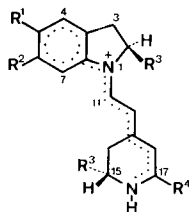
Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(2.VII.86)

Synthesis of Betenamine and of Betalaine Model Substances

For comparisons of color, spectroscopic properties, pK_a values, and stabilities, a number of model substances containing the 1,7-diazaheptamethinium chromophore **8** of the yellow and red betalaine plant pigments were prepared by the thermal or photolytic ring opening of simple pyridine derivatives (such as **2** and **14–16**), followed by the introduction of amines. Among the novel compounds prepared were betenamine perchlorate (**5**), the 'naked' ring system of the beet-pigment betanine (**C**) as well as two 1,7-diazaheptamethinium salts **25** and **27** with terminal amino acids. The synthesis of **5** started with 4-(2-aminoethyl)pyridine (**1**) and proceeded *via* **2**, ring opening with indoline to **4**, saponification, and intramolecular amine replacement (*Scheme 1*). The syntheses of **25** and **27** involved only one step, namely ring opening of γ -picoline using (*S*)-cyclodopa (**24**) and (*S*)-proline (**26**), respectively (*Scheme 3*).

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit unserer Synthese von 17-Decarboxybetanidin (**A**) durch Pyridin-Ringöffnung [1] haben wir auf ähnliche Weise auch einige Modellschubstanzen mit dem charakteristischen Chromophor der Betalaine (der roten und gelben Farbstoffe gewisser Centrospermen Pflanzen [2]) hergestellt. Unter den Produkten ist das Betenamin (**B**), das Ring-Gerüst des roten Rübenfarbstoffs (Randenfarbstoffs) Betanin



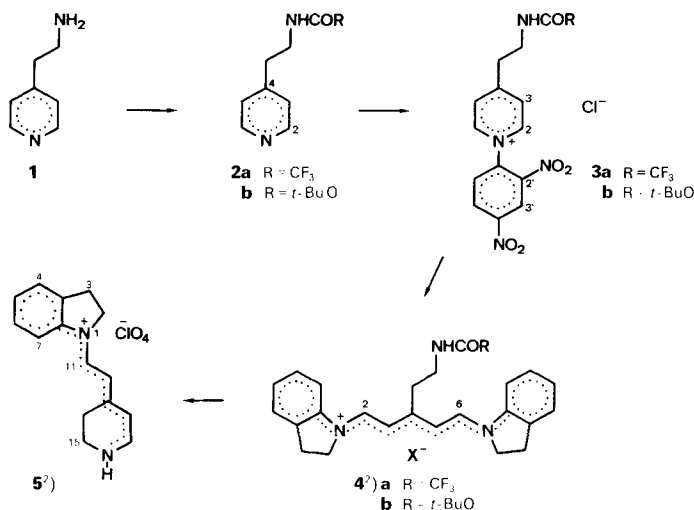
- A** $R^1 = R^2 = OH, R^3 = COOH, R^4 = H$
B $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
C $R^1 = \text{Glucosyloxy}, R^2 = OH, R^3 = R^4 = COOH$

(**C**), und einige offenkettige gelbe und rote 1,7-Diazaheptamethinium-Systeme¹⁾, speziell auch solche mit terminalen sekundären Aminosäuren. Für die Pyridin-Ringöffnungen benützten wir sowohl die Methode von Zincke und König [4] als auch die photolytische Methode von Freytag und Neudert [5].

2. Betenamin-perchlorat (5). – Schützen der NH_2 -Gruppe von 4-(2-Aminoethyl)pyridin (**1**) [6] führte zum Trifluoracetamid **2a** (78%) und zum *tert*-Butoxycarbamat **2b** (nicht isoliert), welche mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in die Salze **3a** (nicht isoliert)

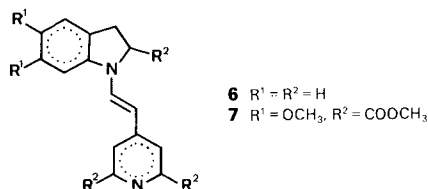
¹⁾ Für eine Erklärung dieser Benennung von delokalisierten π -Systemen s. [3].

Schema 1



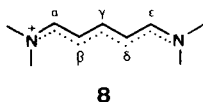
bzw. **3b** (67% aus **1**) umgewandelt wurden (Schema 1). Reaktion mit Indolin lieferte die violetten 1,7-Diazaheptamethinium-Salze **4a** (X = Cl, 35% aus **2a**) und **4b** (X = Cl, 81%; X = ClO₄, 79%). Lösungen von **4a** und von **4b** in MeOH waren tief violett. Die Schutzgruppen wurden nun entfernt (mit CF₃COOH/CH₂Cl₂ aus **4b**, mit KOH/MeOH aus **4a**), wonach die freie NH₂-Gruppe im Zwischenprodukt einen der beiden Indolin-Reste durch intramolekularen Basenaustausch spontan verdrängte. So entstand sowohl aus **4b** (60%) als auch aus **4a** (7%) das Betenamin-perchlorat (**5**) als violett reflektierende, in Ansicht tief orange Mikrokristalle. Eine Lösung von **5** in MeOH war orange.

Die spektroskopischen Eigenschaften bestätigen die Struktur **5** für Betenamin: Das Hauptmaximum im UV/VIS-Spektrum bei 494 nm wird durch Zugabe von Base nach 398 nm verschoben, wie es für protonierte 1,7-Diazaheptamethin-Systeme zu erwarten ist [7]. Diese Protochromie ($\Delta\lambda = 96$ nm) ist um etliches stärker als im Neobetenamin **6** ($\Delta\lambda = 60 = 429\text{--}369$ nm) [7], etwas schwächer hingegen als im Neobetandin-Derivat **7** ($\Delta\lambda = 110 = 513\text{--}403$ nm) [8]. Der UV/VIS-spektroskopisch gemessene p*K*-Wert des Betenamin-perchlorats (**5**; p*K*_a = 11,68) liegt um mehr als 3 Einheiten höher als derjenige des Neobetenamins (**6**; p*K*_a = 8,36 [7]), ein Effekt, der schon im Vergleich von Betanidin-trimethylester-hydrochlorid (p*K*_a ≥ 7) mit Neobetandin-trimethylester-hydrochlorid (p*K*_a = 3,5) zutage getreten war [8]. Erwartungsgemäss sinkt die Basizität eines 1,7-Diaza-



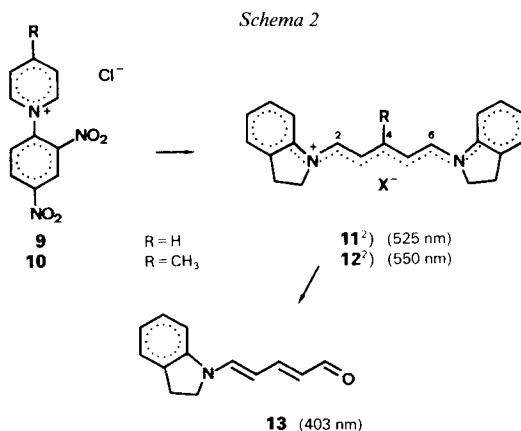
²⁾ Systematischer Name und Numerierung im *Exper. Teil*.

heptamethinium-Systeme, wenn die vier ersten Glieder der Kette zu einem aromatischen Ring gehören. Die freie Base des Betenamin-perchlorats (**5**) ist ohne O₂-Ausschluss für kurze Zeit in Lösung haltbar, während das am N-Atom deprotonierte Betanidin nicht einmal die Messung eines UV/VIS-Spektrums überlebt (s. [9] für O₂-Empfindlichkeit von Betanidin A). Die Unstabilität des Betanidins ist also nicht allein auf die α,β -Dihydropyridin-Struktur zurückzuführen. Dies zeigt sich auch darin, dass die Behandlung des Betenamin-perchlorats (**5**) mit Diazomethan kein Neobetenamin (**6**) lieferte, während Diazomethan als bevorzugtes Reagens für die Umwandlung von Betanidin in Neobetandin-Derivate (z. B. **7**) gilt [8].



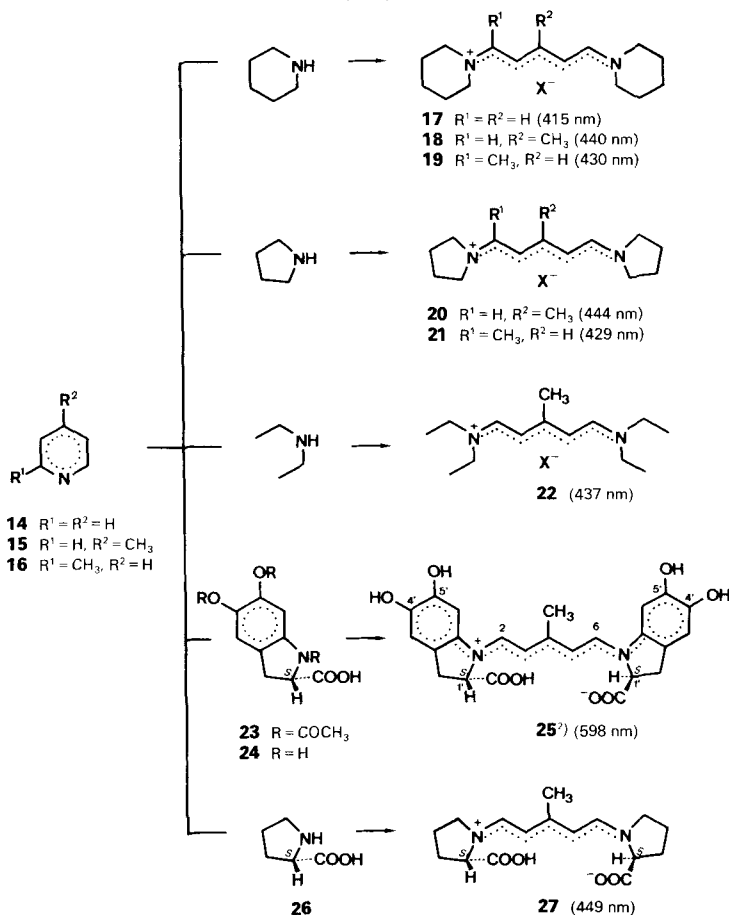
Das ¹H-NMR-Spektrum von **5** zeigt die für 1,7-Diazaheptamethinium-Salze **8** mit einem γ -Substituenten charakteristische Verschiebung (vgl. [10]) der Signale von H-C(β) und H-C(δ) um nahezu 2 ppm nach höherem Feld im Vergleich zu den Signalen von H-C(α) und H-C(ϵ). Demnach sind die beiden d bei 8,31 und 5,84 ppm mit $J = 12,5$ Hz den *trans*-ständigen H-C(11) und H-C(12) und die beiden d bei 7,69 und 5,95 ppm mit $J = 6$ Hz den *cis*-ständigen H-C(17) und H-C(18) zuzuordnen³⁾. Diese zwei Signalpaare sind den entsprechenden Signalpaaren von 15-Carboxy-betenamin³⁾ bezüglich δ - und J -Werte sehr ähnlich (vgl. [1]).

3. 1,7-Diazaheptamethinium- und 7-Aza-1-oxaheptamethin-Systeme als Modellsystemen. – Für spektroskopische Vergleiche haben wir auch einige einfache, meist unbekannte chromophore Modellsystemen (**11–13** und **18** (X = Br, I)–**22**) nach der Methode von Zincke und König [4] (s. Schema 2) oder nach der photochemischen Methode von Freytag und Neudert [5] hergestellt (s. Schema 3). Die Salze **9** [11] und **10** (das letztere aus γ -Picolin und 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol erhalten, nicht aber isoliert) lieferten mit Indolin die violetten 1,7-Diazaheptamethinium-Salze **11** (X = Cl, 84%; X = ClO₄, 79% aus **9**) bzw. **12** (X = Cl, 26% aus γ -Picolin). Lösungen von **11** und von **12** in MeOH waren orange-rot bzw. tief violett. Partielle Hydrolyse von **11** mit NaOH führte zum 7-Aza-1-oxaheptamethin **13** (71%), dessen Lösung in MeOH gold-gelb war. Bestrahlen von Pyridin **14** und der Picoline **15** und **16** in Gegenwart von 2 Äquiv. Piperidin, Pyrrolidin



³⁾ In [1] 14-Carboxy-betenamin genannt.

Schema 3



oder Et_2NH (in 6 Kombinationen, s. *Schema 3*) und 1 Äquiv. Säure HX mit einer Hg-Niederdrucklampe (vgl. [5]) lieferte die gelben, kristallinen 1,7-Diazaheptamethinium-Salze **17–22** mit folgenden (nicht optimierten) Ausbeuten (in Klammern X): 29% **17** (ClO_4), 79% **18** (ClO_4), 24% **18** (Br), 27% **18** (I), 65% **19** (ClO_4), 81% **20** (ClO_4), 80% **20** (I), 70% **20** (BF_4), 47% **21** (ClO_4) und 69% **22** (ClO_4).

Schliesslich wurde noch gezeigt, dass auch sekundäre Aminosäuren in 1,7-Diazaheptamethinium-Systeme eingebaut werden können. Bestrahlen von 4-Picolin (**15**) in $H_2O/MeOH$ mit einer Hg-Niederdrucklampe nach [1] und anschliessendes Versetzen der Bestrahlungslösung mit 2 Äquiv. frisch aus dem Triacetylderivat **23** [12] hergestelltem (*S*)-Cyclodopa **24** [13] bzw. 3 Äquiv. (*S*)-Prolin (**26**) lieferten 24% des schwarzen, kristallinen Betains **25** bzw. 12% des violetten, amorphen Betains **27**. Eine Lösung von **25** in $HCl/MeOH$ war leuchtend blau, eine von **27** in $MeOH$ leuchtend gelb. Es handelt sich hier um erste Vertreter eines farbtensiven, variationsfähigen Typs von synthetischen Farbstoffen, die wegen ihrer leichten Zugänglichkeit zur Färbung gewisser Lebensmittel von praktischem Interesse sein könnten.

Die UV/VIS-Spektren (in MeOH oder EtOH) zeigen im Fall des 1,7-Diazaheptamethinium-Systems mit zwei terminalen Indolin-Resten (s. **11**) eine intensive Absorption bei 525 nm (vgl. 494 nm für Betenamin **5** mit nur einem Indolin-Rest). Die CH₃-Gruppe in 4-Stellung (s. **12**, 550 nm) bewirkt eine bathochrome Verschiebung um 25 nm, die zusätzlichen 4 OH-Gruppen in 4'- und 5'-Stellung der beiden Indolin-Reste (s. **25**, 598 nm) eine solche um 48 nm. Werden die Indolin- durch Dialkylamin-Reste ersetzt (s. **17**), dann verschiebt sich das Hauptmaximum hypsochrom um 110 nm. Auch hier verursacht die CH₃-Gruppe in 4-Stellung (s. **18**, **20**, **22** und **27**) eine bathochrome Verschiebung von 22–34 nm, diejenige in 2-Stellung (s. **19** und **21**) eine solche von 14–15 nm. Lösungen von **17–22** in MeOH waren leuchtend gelb. Das 7-Aza-1-oxaheptamethin **13** zeigt eine Absorption bei 403 nm, welche sich nicht stark von einem (allerdings an einer Bindung *cis*-konfigurierten) 1,7-Diazaheptamethin, nämlich der freien Base des Betenamin-perchlorats (**5**; Base: 398 nm) unterscheidet. Im Gegensatz zum letzteren wird diese Absorption bei der Protonierung kaum bathochrom verschoben (406 nm).

In den ¹H-NMR-Spektren der 1,7-Diazaheptamethinium-Systeme **11**, **12**, **18** (in SO₂), **17**, **19–22** (in CDCl₃) und **25**, **27** (in (D₆)DMSO bzw. CD₃OD) (vgl. Kap. 2) sind die charakteristischen Signale für H–C(β) und H–C(δ) (6,16–5,17 ppm, *d* oder *t*, *J* = 12 Hz, je nach Position der CH₃-Gruppe) um nahezu 2 ppm zu höherem Feld verschoben im Vergleich zu denjenigen für H–C(α), H–C(γ) und H–C(ε) (8,35–6,82 ppm, *d* oder *t*, *J* = 12 Hz, je nach Position der CH₃-Gruppe).

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt.

Experimenteller Teil

Mitbearbeitet von Stephan Scherrer

Allgemeines. S. [1].

1. 2,2,2-Trifluor-N-[2-(4-pyridyl)ethyl]acetamid (**2a**). In einem Schütteltrichter wurde zu einer Lsg. von 0,61 g (5 mmol) 4-(2-Aminoethyl)pyridin (**1**) [6] in 15 ml AcOEt eine Lsg. von 1,40 g (6,7 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 5 ml AcOEt in kleinen Portionen gegeben und kräftig geschüttelt. Dann wurde die Lsg. 2mal mit je 10 ml ges. K₂CO₃-Lsg. und 2mal mit je 10 ml H₂O gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Der beige Rückstand wurde bei 85–90°/0,001 Torr sublimiert: 0,85 g (78%) **2a** als farblose Mikrokristalle, Schmp. 107–108°. IR (CH₂Cl₂): 3450*m*, 3220*m*, 2940*m* (br.), 1720*s*, 1610*s*, 1550*s*, 1440*m*, 1420*m*, 1375*m*, 1340*w*, 1190*s* (br.), 1070*w*, 1000*m*, 880*w*, 850*w*. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 8,45 (br. *s*, NH); 8,29 (*m*, H–C(2), H–C(6)); 7,06 (*m*, H–C(3), H–C(5)); 3,68 (*t*, *J* = 7, CH₂N); 2,86 (*t*, *J* = 7, CH₂–C(4)). Anal. ber. für C₉H₉F₃N₂O (218,18): C 49,54, H 4,16, F 26,12, N 12,84; gef.: C 49,44, H 4,31, F 26,39, N 13,04.

2. 1-(2,4-Dinitrophenyl)-4-[2-((tert-butoxy)carbonylamino)ethyl]pyridinium-chlorid (**3b**). Nach der allgemeinen Methode von [14] wurde eine Lsg. von 2,44 g (20 mmol) **1** in 30 ml CH₂Cl₂ mit einer Lsg. von 4,41 g (20,2 mmol) Di(tert-butyl)-dicarbonat in 10 ml CH₂Cl₂ innert 30 min unter Rühren bei RT. tropfenweise versetzt (Gas-Entwicklung). Nach weiteren 30 min wurde die Lsg. eingedampft und das rohe (tert-Butoxy)-N-[2-(4-pyridyl)ethyl]carbamat (**2b**) in 18 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 4,56 g (22,5 mmol) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol wurde die Lsg. 15 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemp. 90°) und über Nacht bei –20° stehen gelassen. Abfiltrieren des ausgefallenen Festkörpers und Waschen mit kaltem Aceton lieferten 5,70 g (67%) **3b** als graues, amorphes Pulver, Schmp. 167–167,5° (Gas-Entwicklung). UV (MeOH): 295 (sh, 3600), 260 (sh, 14600), 230 (22800). IR (KBr): 3415*m* (br.), 3245*m* (br.), 3120*m*, 3030*m*, 3000*m*, 2930*m*, 1690*s*, 1645*m*, 1615*m*, 1550*s*, 1520*s*, 1490*m*, 1470*m*, 1390*w*, 1370*m*, 1355*s*, 1305*m*, 1290*m*, 1255*m*, 1210*m*, 1175*m*, 1080*w*, 965*w*, 915*w*, 870*w*, 840*m*. ¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD): 9,23–9,03, 8,33–8,07 (2*m*, je 3 H, H–C(2), H–C(3), H–C(5), H–C(6), H–C(3'), H–C(6')); 8,85 (*dd*, *J* = 9, 2, H–C(5')); 3,73–3,10 (*m*, CH₂CH₂–C(4)); 1,43 (*s*, (CH₃)₃C). Anal. ber. für C₁₈H₂₁ClN₄O₆ (424,84): C 50,89, H 4,98, Cl 8,34, N 13,19; gef.: C 50,53, H 4,70, Cl 8,08, N 12,83.

3. 1-[5'-(Indolin-1-yl)-3'-[2-((trifluoracetyl)amino)ethyl]penta-2',4'-dienyliden]indolin-1-ium-chlorid (**4a**, X = Cl). Eine Lsg. von 520 mg (2,38 mmol) **2a** und 580 mg (2,86 mmol) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in 20 ml EtOH wurde unter N₂ 3 h auf 80° erhitzt. Nach Abkühlen wurden zu dieser Lsg. von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-4-[2-((trifluoracetyl)amino)ethyl]pyridinium-chlorid (**3a**) 620 mg (5,20 mmol) frisch destilliertes Indolin gegeben. Die Lsg. wurde 10 min auf 40–45° erwärmt, auf ca. 10 ml eingengt und an 200 g SiO₂ mit CHCl₃ (Eluierung von 2 gelben Zonen) und dann mit CHCl₃/MeOH 9:1 chromatographiert. Die violette Zone enthielt nach Einengen 460 mg, nach Umkristallisation aus MeOH/Et₂O 402 mg (35%) **4a** (X = Cl) als violette Nadeln, Schmp. 232–235°. VIS (MeOH): 557 (134500), 522 (sh, 84000). IR (KBr): 3410w, 3180m, 3000m (br.), 2870m (br.), 1710s (br.), 1610s, 1570s, 1540m (sh), 1470m, 1425s, 1385w, 1350w, 1310w, 1290w, 1180s (br.), 1100w, 1065m, 1035w, 1015m, 1000s, 865m, 845m, 810s, 750m (br.), 720s. ¹H-NMR (100 MHz, SO₂): 8,32 (*d*, *J* = 12,5, H–C(1'), H–C(5')); 7,75 (br. *s*, NH); 7,5–6,9 (*m*, 8 arom. H); 6,06 (*d*, *J* = 12,5, H–C(2'), H–C(4')); 4,20 (*t*, *J* = 7,5, 2 CH₂CH₂N); 3,76–3,06 (*m*, 2 CH₂CH₂N, CH₂CH₂–C(4)). Anal. ber. für C₂₅H₂₅ClF₃N₃O (475,93): C 63,09, H 5,29, Cl 7,45, F 11,98; gef.: C 63,11, H 5,58, Cl 7,38, F 11,71.

4. 1-[3'-[2-((tert-Butoxy)carbonylamino)ethyl]-5'-(indolin-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]indolin-1-ium-chlorid und -perchlorat (**4b**, X = Cl bzw. ClO₄). Eine Lsg. von 3,82 g (9,0 mmol) **3b** in 24 ml MeOH wurde unter Rühren bei RT. mit einer Lsg. von 2,15 g (18,0 mmol) Indolin in 6 ml MeOH versetzt. Nach 16 h bei RT. wurde die stark violette Suspension 1 h bei –20° stehen gelassen, die Fällung abfiltriert, 2mal mit je 10 ml kaltem MeOH und 5mal mit je 10 ml AcOEt gewaschen und i. HV. getrocknet: 4,96 g **4b** (X = Cl; nach UV 71% rein; UV-bestimmte Ausbeute 81%) als braunes Pulver. Eine Lsg. von 100 mg **4b** in 3 ml MeOH wurde mit 27 mg NaClO₄ in 1 ml MeOH versetzt, 1 d bei –20° stehengelassen, abfiltriert und aus MeOH umkristallisiert: 78 mg (79%) **4b** (X = ClO₄) als braun-violettes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 204,5–205° (Gas-Entwicklung). UV/VIS (MeOH): 554 (127000), 522 (79500), 350 (3000), 273 (7100), 246 (5700). IR (KBr): 3420m (br.), 3060w, 2980w, 2930w, 1690m, 1600w, 1520s (br.), 1480m, 1465m, 1365s (br.), 1305m, 1270s, 1235s, 1180s, 1160m, 1125m, 1070s, 755m. ¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD/(D₆)DMSO 3:1): 8,69 (*d*, *J* = 12,5, H–C(1'), H–C(5')); 7,72 (*d*, *J* = 8, 2 arom. H); 7,50–7,00 (*m*, 6 arom. H); 6,24 (*d*, *J* = 12,5, H–C(2'), H–C(4')); 4,23 (br. *t*, *J* = 8, 2 CH₂CH₂N); 3,50–3,00 (*m*, 2 CH₂CH₂N, CH₂CH₂–C(4)); 1,42 (*s*, (CH₃)₃C). Anal. ber. für C₂₈H₃₄ClN₃O₆ (544,04): C 61,81, H 6,30, Cl 6,52, N 7,73; gef.: C 60,42, H 6,61, Cl 6,30, N 7,58.

5. Betenamin-perchlorat (= 1-[2-(2',3'-Dihydropyrid-4'-(1'H)-yliden)ethyliden]indolin-1-ium-perchlorat (**5**)).

5.1. Aus **4b** (X = Cl). Nach der allgemeinen Methode von [15] wurde eine Lsg. von 480 mg (0,71 mmol) zu 71% reines **4b** (X = Cl) in 30 ml CF₃CO₂H/CH₂Cl₂ 1:1 6 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemp. 70°) und dann vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 4 ml warmem MeOH gelöst, sofort mit einer Lsg. von 122 mg (1 mmol) NaClO₄ in 1 ml MeOH versetzt, über Nacht bei –20° stehen gelassen und abfiltriert: 297 mg (89%) **5** (nach UV 69% rein) als orange-braunes Pulver, nach 2maliger Umkristallisation aus je 13 ml MeOH 138 mg (60%) **5** als tief oranges, mikrokristallines Pulver mit violettem Glanz, Schmp. 205–206°. UV/VIS (MeOH): 494 (72600), 311 (2100), 302 (2370), 265 (9400). UV (MeOH/1 Tropfen 1N NaOH): 398 (40300), 315 (6100), 265 (8200), 241 (9100). IR (KBr): 3440m (br.), 3320m (br.), 3060w, 2990w, 1630m, 1600w, 1585m, 1520s (br.), 1480s, 1465s, 1420m, 1365m, 1335s, 1305s, 1260s (br.), 1230s, 1195s, 1155s, 1110s, 1080s (br.), 755m. ¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD)²): 8,31 (*d*, *J* = 12,5, CH=CH=N⁺); 7,69 (*d*, *J* = 6, H–C(6')); 7,52–6,97 (*m*, H–C(4), H–C(5), H–C(6), H–C(7)); 5,95 (*d*, *J* = 6, H–C(5')); 5,84 (*d*, *J* = 12,5, CH=CH=N⁺); 4,10 (br. *t*, *J* = 8, CH₂(2)); 3,60 (br. *t*, *J* = 8, CH₂(2')); 3,42–2,87 (*m*, CH₂(3), CH₂(3')). Anal. ber. für C₁₅H₁₇ClN₂O₄ (324,76): C 55,47, H 5,28, Cl 10,92, N 8,63; gef.: C 55,63, H 5,49, Cl 11,23, N 8,45.

5.2. Aus **4a** (X = Cl). Eine Suspension von 950 mg (2 mmol) **4a** (X = Cl) in 23 ml 2% KOH/MeOH wurde 15 min bei RT. und 5 min bei 50° gerührt. Nach Eindampfen wurde der braune Rückstand in 35 ml 0,2M HClO₄/MeOH aufgenommen, 1 h bei RT. stehen gelassen und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wurde auf 5 ml eingengt und an 500 g Whatmann-Papierpulver (CF-11) in 0,1M HCOOH chromatographiert. Die orange-rote Zone wurde eingengt, in ca. 5 ml MeOH aufgenommen, filtriert, das Filtrat mit wenig Et₂O versetzt, 1 Woche bei –5° stehen gelassen und das ausgefallene Material abfiltriert: 45 mg (7%) **5** als tief orange Nadeln mit violettem Glanz, Schmp. 175–180°, mit Eigenschaften wie in 5.1 beschrieben.

6. 1-[5'-(Indolin-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]indolin-1-ium-chlorid und -perchlorat (**11**, X = Cl bzw. ClO₄). Eine Lsg. von 4,77 g (40 mmol) Indolin in 50 ml MeOH wurde mit 5,35 g (20 mmol) 1-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridinium-chlorid (**9**) [11] versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Die rot-violette Suspension wurde sofort in 500 ml einer kräftig gerührten 1% HCl Lsg. gegossen, abfiltriert, mehrmals mit Aceton gewaschen und i. HV. getrocknet: 6,18 g (84%) nach UV zu 91% reines **11** (X = Cl) als blau-violettes, mikrokristallines Pulver, Schmp. > 300°. Davon wurden 1,01 g (3 mmol) in 100 ml MeOH erhitzt, die Lsg. wurde filtriert, das Filtrat mit 395 mg

(3,2 mmol) NaClO_4 versetzt, über Nacht bei RT. stehengelassen und abfiltriert: 1,03 g (79%) **11** ($\text{X} = \text{ClO}_4$) als blau-violette Nadelchen, Schmp. $> 300^\circ$. VIS (MeOH): 525 (138 500), 500 (sh, 103 000). IR (KBr): 3430w, 1600m, 1585m, 1550s (sh), 1520s (br.), 1480m, 1465s, 1375s, 1360m (sh), 1260m, 1200s (br.), 1155s, 1105s, 1085s (br.), 1005m, 860m, 785m, 760m. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, SO_2): 8,06 (d, $J = 12,5$, $\text{H-C}(1')$, $\text{H-C}(5')$); 7,65 (t, $J = 12,5$, $\text{H-C}(3')$); 7,3–7,0 (m, 8 arom. H); 6,06 (t, $J = 12,5$, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(4')$); 4,10 (t, $J = 8$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,29 (t, $J = 8$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (400,85): C 62,93, H 5,28, Cl 8,84, N 6,99; gef.: C 63,50, H 5,39, Cl 8,89, N 7,02.

7. 1-[5'-(Indolin-1-yl)-3'-methylpenta-2',4'-dienyliden]indolin-1-ium-chlorid und -perchlorat (**12**, $\text{X} = \text{Cl}$ bzw. ClO_4). Eine Lsg. von 4,65 g (50 mmol) γ -Picolin (= 4-Methylpyridin) und 10,2 g (50 mmol) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in 20 ml EtOH wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, bei RT. mit 11,9 g (100 mmol) Indolin versetzt, auf ca. 25 ml eingengt und der Rückstand an 150 g SiO_2 mit CHCl_3 (Eluierung von 2 gelben Zonen) und dann mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 chromatographiert. Die violette Zone wurde eingedampft und aus MeOH/Et₂O umkristallisiert: 5,1 g (26% aus γ -Picolin) **12** ($\text{X} = \text{Cl}$, 90% rein), Schmp. 189–190°. Daraus wurde **12** ($\text{X} = \text{ClO}_4$) mit NaClO_4 hergestellt (s. Exper. 6), Schmp. $> 300^\circ$. VIS (MeOH): 550 (157 000), 519 (sh, 95 500). IR (KBr): 3450w, 1600w, 1535s (br.), 1465m, 1360m, 1305m, 1270m, 1245m (br.), 1085s (br.), 940m (br.), 870w, 745m. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, SO_2): 8,35 (d, $J = 12,5$, $\text{H-C}(1')$, $\text{H-C}(5')$); 7,4–7,15 (m, 8 arom. H); 6,16 (d, $J = 12,5$, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(4')$); 4,25 (t, $J = 8$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,37 (t, $J = 8$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,50 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(3')$). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (414,88): C 63,69, H 5,59, Cl 8,55, N 6,75; gef.: C 63,75, H 5,70, Cl 8,26, N 6,73.

8. 5-(Indolin-1-yl)penta-2,4-dienal (**13**). Eine Lsg. von 1,20 g (3,60 mmol) **11** ($\text{X} = \text{Cl}$) in 30 ml MeOH wurde unter Rühren mit 5 ml einer 20% NaOH-Lsg. versetzt und 20 min bei RT. und 20 min bei 50–60° gerührt. Nach Verdünnen mit 150 ml kaltem H_2O wurde der Niederschlag abfiltriert, mit etwas kaltem H_2O gewaschen und i. HV. getrocknet: 0,51 g (71%) **13** als gelb-oranger Festkörper, Schmp. 150–152°, nach 4mal Umkristallisation aus MeOH/ H_2O , Schmp. 153,5–154°. VIS (MeOH): 403 (69 500). IR (KBr): 3450w, 1670w, 1615s, 1580s (br.), 1560s (sh), 1495s, 1415w, 1385s, 1350m, 1315m, 1265w, 1225w, 1205w, 1185m (br.), 1175m, 1150s, 1130m, 1015m (br.), 975m, 855w, 755m. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 9,33 (d, $J = 8$, $\text{H-C}(1)$); 7,5–6,7 (m, 4 arom. H, $\text{H-C}(5)$, $\text{H-C}(3)$); 5,93 (dd, $J = 8$, 14, $\text{H-C}(2)$); 5,51 (dd, $J = 12,5$, 11, $\text{H-C}(4)$); 3,88 (t, $J = 8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,19 (t, $J = 8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199,25): C 78,35, H 6,58, N 7,03; gef.: C 77,79, H 6,81, N 6,91.

9. Photolyse von Pyridin **14** und der Picoline **15** und **16** in Gegenwart sekundärer Amine. 9.1. Allgemeines Vorgehen. Lsgn. von jeweils 10 mmol **14**, **15** oder **16**, 20 mmol Piperidin, Pyrrolidin oder Et₃NH und 10 ml 1M wässr. HClO_4 , HBr, HI oder HBF_4 in 275 ml H_2O (für **17–19**) oder 350 ml Et₂O/EtOH 6:1 (für **20–22**) wurden unter Rühren mit einer Hg-Niederdrucklampe (Hanau, TNN 15/32) in einem Quarzgefäß bei 20° 24 h (im Fall von **17** 48 h) bestrahlt. Die ausgefallenen gelben Produkte wurden abfiltriert, mit der Bestrahlungslsg. gewaschen und i. HV. getrocknet.

9.2. 1-[5'-(Piperid-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]piperidin-1-ium-perchlorat (**17**, $\text{X} = \text{ClO}_4$). 0,956 g (29%) gelbe Nadeln, Schmp. 71–73°. VIS (EtOH): 415 (118 000). ([16]: Schmp. 76°; VIS (H_2O): 413 (123 000); NMR).

9.3. 1-[3'-Methyl-5'-(piperid-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]piperidin-1-ium-Salze **18**. Perchlorat (**18**, $\text{X} = \text{ClO}_4$): 2,757 g (79%) gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 194° (Zers.). VIS (EtOH): 440 (118 000), 418 (sh, 52 600). IR (KBr): 3430w (br.), 2920w, 2850w, 1550s (br.), 1445m, 1405m, 1215s (br.). ([10]: Schmp. 200°; NMR).

Bromid (**18**, $\text{X} = \text{Br}$): Die Bestrahlungslsg. wurde mit konz. HBr angesäuert, 5mal mit je 60 ml CH_2Cl_2 extrahiert, der vereinigte Extrakt 1mal mit ges. NaBr-Lsg. gewaschen, auf 10 ml eingengt, unter Rühren tropfenweise mit 300 ml Et₂O behandelt und der ausgefallene gelbe Festkörper abfiltriert: 0,774 g (24%), Schmp. 172–173°. VIS (EtOH): 440 (120 000), 418 (sh, 52 900).

Iodid (**18**, $\text{X} = \text{I}$): 1,000 g (27%) gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 205°. VIS (EtOH): 440 (123 000), 418 (sh, 49 400). IR (KBr): 3430w (br.), 2935w, 2850w, 1555s (br.), 1445m, 1410m, 1225s (br.).

9.4. 1-[1'-Methyl-5'-(piperid-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]piperidin-1-ium-perchlorat (**19**, $\text{X} = \text{ClO}_4$). 2,253 g (65%), Schmp. 143–144°; umkristallisiert aus EtOH, gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 145–146°. VIS (EtOH): 430 (123 000). IR (KBr): 3430w (br.), 2950w, 2940w, 2855w, 1625m, 1575s, 1525s, 1495m, 1450s, 1355m, 1285m, 1250s, 1240s, 1220s. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 7,84 (t, $J = 12$, $\text{H-C}(3')$); 7,65 (d, $J = 12$, $\text{H-C}(5')$); 6,01 (d, $J = 12$, $\text{H-C}(2')$); 5,86 (t, $J = 12$, $\text{H-C}(4')$); 3,80–3,35 (m, $2(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 2,28 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(1')$); 1,90–1,55 (m, $2(\text{CH}_2)_3$). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (346,86): C 55,40, H 7,85, Cl 10,22, N 8,08; gef.: C 55,31, H 7,95, Cl 10,33, N 8,34.

9.5. 1-[3'-Methyl-5'-(pyrrolidin-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]pyrrolidin-1-ium-Salze **20**. Perchlorat (**20**, $\text{X} = \text{ClO}_4$): 2,583 g (81%), Schmp. 189–190°; 2mal umkristallisiert aus EtOH, gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 192–193°. VIS (EtOH): 444 (121 100), 422 (sh, 49 000). IR (KBr): 3430w (br.), 2980w, 2880w, 1560s (br.),

1455w, 1390m, 1350m, 1245m, 1220s. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,96 (d, *J* = 12, H–C(1'), H–C(5'))); 5,69 (d, *J* = 12, H–C(2'), H–C(4'))); 3,95–3,30 (m, 2 (CH₂)₂N); 2,20 (s, CH₃–C(3'))); 2,20–1,80 (m, 2 (CH₂)₂). Anal. ber. für C₁₄H₂₃ClN₂O₄ (318,80): C 52,74, H 7,27, Cl 11,12, N 8,79; gef.: C 52,77, H 7,12, Cl 11,02, N 8,72.

Iodid (**20**, X = I): 2,774 g (80%) gelber Festkörper, Schmp. 186–188° (Zers.); umkristallisiert aus EtOH, Schmp. 177–178° (Zers.). VIS (EtOH): 444 (81000), 422 (sh, 32300).

Fluoroborat (**20**, X = BF₄): 2,132 g (70%); 2mal umkristallisiert aus EtOH, gelbe Nadeln, Schmp. 174–174,5°. VIS (EtOH): 444 (129200), 422 (sh, 52400). IR (KBr): 3430w (br.), 2970w, 2870w, 1550s (br.), 1480w, 1455w, 1385m, 1345m, 1240m, 1215s. Anal. ber. für C₁₄H₂₃BF₄N₂ (306,15): C 54,93, H 7,57, N 9,15; gef.: C 55,23, H 7,56, N 9,46.

9.6. 1-[1'-Methyl-5'-(pyrrolidin-1-yl)penta-2',4'-dienyliden]pyrrolidin-1-ium-perchlorat (**21**, X = ClO₄). 1,481 g (47%), Schmp. 168,5°; 2mal umkristallisiert aus EtOH, gelbe Nadeln, Schmp. 173–174°. VIS (EtOH): 429 (121800). IR (KBr): 3430w (br.), 2970w, 2865w, 1630m, 1585s, 1530s (br.), 1480m, 1425s, 1360m, 1330s, 1280m, 1245m, 1205s. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,81 (d, *J* = 12, H–C(5'))); 7,69 (t, *J* = 12, H–C(3'))); 5,82 (d, *J* = 12, H–C(2'))); 5,69 (t, *J* = 12, H–C(4'))); 3,90–3,30 (m, 2 (CH₂)₂N); 2,34 (s, CH₃–C(1'))); 2,30–1,90 (m, 2 (CH₂)₂). Anal. ber. für C₁₄H₂₃ClN₂O₄ (318,80): C 52,74, H 7,27, Cl 11,12, N 8,79; gef.: C 53,25, H 7,30, Cl 10,97, N 8,56.

9.7. [5-(Diethylamino)-3-methylpenta-2,4-dienyliden]diethylammonium-perchlorat (**22**, X = ClO₄). 2,220 g (69%), Schmp. 137–138°; 2mal umkristallisiert aus EtOH, gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 136–136,5°. VIS (EtOH): 437 (122800), 414 (sh, 47000). IR (KBr): 3430w (br.), 2960w, 2920w, 1555s, 1525s, 1455m, 1435m, 1405m, 1350m, 1235s, 1215s. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, *J* = 12, H–C(1), H–C(5)); 5,82 (d, *J* = 12, H–C(2), H–C(4)); 3,59, 3,52 (2q, *J* je 7, 2 (CH₃CH₂)₂N); 2,27 (s, CH₃–C(3)); 1,33, 1,28 (2t, *J* je 7, 2 (CH₃CH₂)₂N). Anal. ber. für C₁₄H₂₇ClN₂O₄ (322,84): C 52,09, H 8,43, Cl 10,98, N 8,68; gef.: C 52,15, H 8,37, Cl 10,64, N 8,68.

10. Photolyse von γ -Picolin (**15**). Eine Lsg. von 93 mg (1 mmol) **15** in 360 ml MeOH und 72 ml H₂O wurde unter Rühren und ständiger N₂-Begasung mit einer Hg-Niederdrucklampe (Hanau, TNN 15/32) in Quarzgefässen solange bei 11° bestrahlt, bis die Absorption bei 306 nm von entnommenen Proben ein Maximum erreicht hatte (4 h). Die gelbe Lsg. wurde bei RT./11 Torr auf 20 ml eingeeengt und in *Exper. 11* und *12* eingesetzt.

11. 2-Carboxy-1-[5'-(2'-carboxylato-5'',6''-dihydroxyindolin-1''-yl)-3'-methylpenta-2',4'-dienyliden]-5,6-dihydroxyindolin-1-ium-Salz (**25**). Nach der in [13] beschriebenen Methode wurden 321 mg (1,0 mmol) (S)-1-Acetyl-5,6-diacetoxyindolin-2-carbonsäure (**23**) [12] in fl. N₂ gekühlt und mit 60 ml 18% HCl-Lsg. versetzt. Das Gemisch wurde 2mal entgast und 16 h auf 90 (±2°) erhitzt. Die Lsg. wurde bei 40°/11 Torr eingedampft und der Rückstand 3 h i. HV. getrocknet. Das als Hydrochlorid zurückbleibende ¹H-NMR-reine (S)-Cyclodopa (**24**) [13] wurde in fl. N₂ gekühlt, mit 10 ml der Bestrahlungslsg. aus *Exper. 10* und 20 ml MeOH versetzt, das Gemisch 2mal entgast und die stark violett-blaue Lsg. 16½ h bei RT. und 5 h bei 4° i. HV. stehengelassen. Die stark violett-blaue Suspension wurde abfiltriert, der Rückstand mit wenig H₂O/MeOH 1:1 gewaschen und i. HV. getrocknet: 44 mg **25** (18%⁴), berechnet auf 0,5 mmol eingesetztes **15** als schwarze Nadelchen, Schmp. > 300°. Die Mutterlauge wurde auf ca. 1 ml eingeeengt, mit ca. 5 ml MeOH verdünnt und bei –20° stehengelassen: 15,2 mg **25** (6%⁴), berechnet auf 0,5 mmol eingesetztes **15**; nach UV 80% rein) als grüner, amorpher Festkörper, Schmp. 223–225° (Gas-Entwicklung). UV/VIS (3% HCl/MeOH): 598 (97000), 566 (sh, 86300), 289 (13300), 258 (15300), 220 (13300)⁴. IR (KBr): 3300s (br.), 1680w (br.), 1615m, 1570s, 1540s, 1520s, 1470m, 1365m, 1330s, 1315s, 1230s (br.), 1105m. ¹H-NMR (200 MHz, (D₆)DMSO, 60°): 8,19 (d, *J* = 12, H–C(1'), H–C(5'))); 7,19 (s, H–C(7), H–C(7'))); 6,70 (s, H–C(4), H–C(4'))); 5,90 (d, *J* = 12, H–C(2'), H–C(4'))); 4,93 (br. d, *J* = 9, H–C(2), H–C(2'))); 3,2–3,0 (m, teilweise verdeckt durch H₂O und OH, CH₂(3), CH₂(3'))); 2,32 (s, CH₃). Anal. ber. für C₂₄H₂₂N₂O₈ · 2 H₂O (502,47): C 57,36, H 5,22, N 5,58; gef.: C 57,60, H 4,80, N 5,80.

12. 2-Carboxy-1-[5'-(2'-carboxylatopyrrolidin-1''-yl)-3'-methylpenta-2',4'-dienyliden]pyrrolidin-1-ium-Salz (**27**). Die Bestrahlungslsg. (10 ml) aus *Exper. 10* wurde mit 173 mg (1,5 mmol) (S)-Prolin (**26**) versetzt, 1 h bei RT. und 17 h bei 4° stehen gelassen, die leuchtend gelb gewordene Lsg. auf 2 ml konzentriert und bei 10° an 15 g DEAE-A25-Sephadex-Ionentauscher (0,3M HCOOH, 1,8 ml/min) chromatographiert. Nach einer schmutzig-braunen, im Refraktometer stark registrierten Fraktion, folgte eine stark gelbe, im Refraktometer mittelstark registrierte Fraktion (72 ml), welche auf ca. 2 ml eingeeengt und danach lyophilisiert wurde: 23,2 mg **27** (12%⁴), berechnet auf 0,5 mmol eingesetztes **15** als violetter, amorpher, stark hygroskopischer Festkörper, Schmp. 97–99° (Gas-Entwicklung). Versuche, **27** als Perchlorat zu kristallisieren, waren erfolglos. UV/VIS (MeOH): 449 (97900), 428 (sh, 45000), 280 (3800), 251 (5800)⁴. ¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD, 33°): 8,12 (s, ca. 2 H, Bedeutung unklar);

⁴) Die Ausbeute und die ϵ -Werte im UV/VIS sind unter Berücksichtigung der bei der Elementaranalyse aufgeführten Zusammensetzung berechnet worden.

8,05 (*d*, *J* = 12, H–C(1'), H–C(5')); 5,82 (*d*, *J* = 12, H–C(2'), H–C(4')); 4,52 (*t*, *J* = 6, H–C(2), H–C(2'')); 4,15–3,35 (*m*, 2 CH₂CH₂CH₂N); 2,50–1,70 (*m*, 2 CH₂CH₂CH₂N); 2,26 (*s*, CH₃). Anal. ber. für C₁₆H₂₂N₂O₄ · 5 H₂O (396,44): C 48,47, H 8,14, N 7,70; gef.: C 52,93, H 9,35, N 5,68.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Hilpert, M. A. Siegfried, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1670.
- [2] T. J. Mabry, in 'Encyclopedia of Plant Physiology', New Series, Vol. 8, 'Secondary Plant Products', Eds. E. A. Bell und 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', Eds. P. K. Stumpf und E. E. Conn, Academic Press, New York–London–Toronto–Sydney–San Francisco, 1981, Vol. 7, S. 557–575.
- [3] T. J. Mabry, H. Wyler, I. Parikh, A. S. Dreiding, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3111.
- [4] Th. Zincke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *330*, 361; W. König, *J. Prakt. Chem.* **1904**, *69*, 105.
- [5] H. Freytag, W. Neudert, *J. Prakt. Chem.* **1932**, *135*, 15.
- [6] G. Magnus, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4127.
- [7] B. Badgett, I. Parikh, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 433.
- [8] T. J. Mabry, H. Wyler, G. Sassu, M. Mercier, I. Parikh, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 640.
- [9] H. Wyler, T. J. Mabry, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1745.
- [10] G. Scheibe, W. Seiffert, H. Wengenmayr, C. Jutz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 560.
- [11] A. F. Vompe, N. F. Turitsyna, *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, *27*, 3282 (*CA*: **1958**, *52*, 9112d).
- [12] U. Wölcke, A. Kaiser, W. Koch, M. Scheer, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1704.
- [13] H. Wyler, J. Chiovini, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1476.
- [14] L. Moroder, A. Hallett, E. Wünsch, O. Keller, G. Wersin, *Z. Phys. Chem.* **1976**, *357*, 1651.
- [15] S. Karlsson, G. Lindeberg, J. Porath, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1010.
- [16] S. Dähne, J. Ranft, *Z. Phys. Chem.* **1963**, *224*, 65.