

Kurt Hasse, Joachim Hess und Hans W. Hörnig

Darstellung und Verhalten von 1,5-Didehydro-norhygrin und 1,6-Didehydro-isopelletierin

Aus dem Institut für Organische Chemie, Lehrstuhl für Biochemie, der Universität Karlsruhe
(Eingegangen am 15. April 1971)



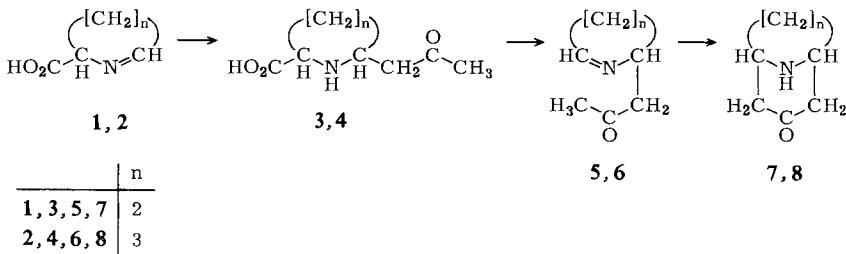
Die beiden Titelverbindungen (**5**, **6**) stellen mögliche Zwischenstufen in der Biosynthesekette mono- und bicyclischer Pyrrolidin- bzw. Piperidinalkaloide dar. Es wird über eine chemische Synthese berichtet, die sich eng an einen von mehreren Autoren diskutierten Biosyntheseweg anschließt.

Synthesis and Behaviour of 1,5-Didehydronorhygrine and 1,6-Didehydroisopelletierine

The title compounds (**5**, **6**) are hypothetical intermediates in the biosynthesis to mono- and bicyclic pyrrolidine and piperidine alkaloids. A chemical synthesis closely following a biochemical pathway discussed by several authors is described.



Die Entstehung mono- und bicyclischer Pyrrolidin- und Piperidinalkaloide aus den basischen Aminosäuren Ornithin und Lysin ist durch Precursorversuche weitgehend gesichert¹⁾. Die im folgenden mitgeteilte Synthese der möglichen Alkaloidvorstufen 1,5-Didehydro-norhygrin (**5**) und 1,6-Didehydro-isopelletierin (**6**) lehnt sich eng an einen von mehreren Autoren²⁻⁴⁾ für die Tropanalkaloide vorgeschlagenen Biosyntheseweg an.



Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von **5** und **6** dienten die als Intermediate im Ornithin- und Lysinstoffwechsel auftretenden cyclischen Schiffsschen Basen Δ^1 -

¹⁾ Übersicht in *K. Mothes* und *H. R. Schütte*, Biosynthese der Alkaloide, S. 188 und 291, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969.

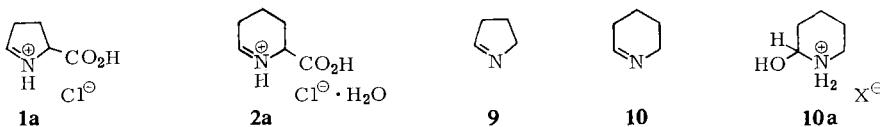
²⁾ *W. C. Evans*, Abh. dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol. **1966** (3), 507.

³⁾ *J. H. Richards* in Plant Biochemistry, S. 535, Academic Press, New York und London 1965.

⁴⁾ *E. Leete* in Biogenesis of Natural Compounds, 2. Aufl., S. 959, Pergamon Press, Oxford 1967.

Pyrrolin-carbonsäure-(5) (**1**) und Δ^1 -Piperidein-carbonsäure-(6) (**2**), die bisher noch nicht rein dargestellt werden konnten. In Abwandlung der von *Strecker*⁵⁾ für die Synthese von **1** und der von *Hasse*⁶⁾ für **2** gegebenen Vorschriften gelang es, beide Verbindungen kristallin zu erhalten.

1 fällt als einfaches Hydrochlorid (**1a**) an. Im IR-Spektrum absorbiert die Carboxylgruppe relativ hoch bei 1741/cm, was auf den polaren und sterischen Einfluß der Imoniumgruppierung zurückzuführen ist. Eine zweite Bande bei 1650/cm wird der C=N-Gruppierung zugeordnet. **2** wird als Hydrochlorid-monohydrat isoliert (**2a**). Das Auftreten der C=N-Bande bei 1718/cm zeigt, daß die Verbindung nicht den von *Schöpf*⁷⁾ dargestellten Salzen (**10a**) des Grundkörpers Δ^1 -Piperidein (**10**) gleicht, die ebenfalls mit einem Molekül Wasser zu kristallisieren vermögen, wobei dieses jedoch an die C=N-Doppelbindung addiert wird, deren IR-Absorption damit verschwindet.



Als weitere Derivate ließen sich die sehr gut kristallisierenden Aurate und die als mikrokristalline Niederschläge anfallenden $HgCl_2$ -Addukte isolieren.

Die Darstellung der Acetonylverbindungen **3** und **4** gelingt durch Umsetzung von **1** und **2** mit Acetessigsäure in wäßriger Lösung beim Neutralpunkt. Diese Reaktion mit Δ^1 -Pyrrolin (**9**) wurde von *Clarke* und *Mann*⁸⁾, diejenige mit **10** von *Schöpf*⁹⁾ beschrieben. Nach der Reinigung am Kationenaustauscher fallen **3** und **4** in Form ihrer Hydrochlorid-monohydrate an. Durch Anwendung von Cellulosesäulen bei der Trennung ließ sich **4** auch in freier Form gewinnen.

Die Acetonylseitenkette gibt die für diese Gruppierung charakteristische Reaktion mit Jod-Kaliumjodid in alkalischer Lösung, wobei in 40–50% Ausbeute Jodoform isoliert wird. Bei der Hydrierung von **4** wird die entsprechende Hydroxylverbindung **11** erhalten. Die Umsetzung von **2** mit Benzoylessigsäure liefert die 2-Phenacylpiperidin-carbonsäure-(6) (**12**), charakterisiert durch die im IR-Spektrum nach 1691/cm verschobene Carbonylbande des Phenacylrestes.



Das Vorhandensein der Carboxylgruppe in **3** und **4** ermöglicht die gezielte Einführung einer C=N-Doppelbindung durch oxydative Decarboxylierung. Damit besteht die Voraussetzung zur Darstellung von **5** und **6** ohne die gleichzeitige Bildung der

5) *H. J. Strecker*, J. biol. Chemistry **235**, 2045 (1960).

6) *K. Hasse* und *A. Wieland*, Naturwissenschaften **47**, 303 (1960).

7) *C. Schöpf*, *H. Koop*, *G. Werner* und *F. Braun*, Chem. Ber. **93**, 2457 (1960).

8) *A. J. Clarke* und *P. J. G. Mann*, Biochem. J. **71**, 596 (1959).

9) *C. Schöpf*, *F. Braun*, *K. Burkhardt*, *G. Dummer* und *H. Müller*, Liebigs Ann. Chem. **626**, 123 (1959).

Isomeren 1,2-Didehydro-norhygrin und 1,2-Didehydro-isopelletierin, wie sie bei Anwendung anderer zur Einführung von C=N-Doppelbindungen geeigneter Methoden¹⁰⁾ zu erwarten wäre.

Die oxydative Decarboxylierung der Acetonylverbindungen **3** und **4** zu den Dehydrobasen **5** und **6** erfolgte mit Hypochlorit¹¹⁾. Zur Vermeidung des Abbaus der Acetonylgruppe durch das Oxydationsmittel im Sinne einer Haloformreaktion wurde im stärker sauren Milieu gearbeitet¹²⁾. Auch wurde auf die bei Stickstoffbasen übliche alkalische Aufarbeitung verzichtet, um eine Oligomerisierung von **5** und **6** entsprechend dem Verhalten ihrer Grundkörper **9**¹³⁾ und **10**¹⁴⁾ zu vermeiden. Vorversuche mit Prolin ergaben unter diesen Bedingungen auch bei größeren Überschüssen an Oxydationsmittel und längerer Einwirkungsduer immer nur eine teilweise Umsetzung der Aminosäure zum Decarboxylierungsprodukt. Die Abtrennung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial erfolgte in jedem Fall durch Ionenaustauschchromatographie.

5 und **6** fallen bei der gewählten Aufarbeitungsmethode als salzaure Lösungen an, deren Gehalt durch katalytische Hydrierung bestimmt werden kann. Durch Umsetzung mit Goldsäure lassen sich die gut kristallisierenden Aurate gewinnen, aus denen am Kationenaustauscher **5** und **6** wieder als salzaure Lösungen erhältlich sind.

Im IR-Spektrum tritt die Imoniumbande des Aurats von **5** bei 1657/cm und die des Aurats von **6** bei 1679/cm auf, was mit den bei 1648 bzw. 1679/cm liegenden entsprechenden Banden der Aurate von **9** und **10**⁷⁾ gut übereinstimmt.

Im Hinblick auf die mögliche physiologische Bedeutung von **5** und **6** interessierte ihr Verhalten in wäßrigen Pufferlösungen. Beide Dehydrobasen erwiesen sich im pH-Bereich <3 als durchaus beständig. Die bei den Grundkörpern beobachtete Oligomerisierung findet auch bei ihnen besonders stark im Neutralbereich statt, wo nach 24 Stdn. ein Großteil der Monomeren sich jeweils zu einer im Chromatogramm langsamer laufenden Verbindung umgewandelt hat. Es handelt sich hierbei wohl um die durch intermolekulare Aldim-Addition entstandenen Dimeren.



Die intramolekulare Cyclisierung von **5** zu Nortropinon (**7**) und von **6** zu Norpseudopelletierin (**8**) tritt dagegen in relativ geringem Ausmaß ein und läßt sich nur bei längerer Reaktionsdauer bei pH-Werten zwischen 5 und 13 beobachten. So gelang es auch nicht, **7** und **8** in Substanz zu fassen, jedoch zeigten die mit authentischem Material übertüpfelten Proben in mehreren chromatographischen Systemen keine Auftrennung, so daß ihre Entstehung aus **5** und **6** gesichert scheint.

Wir danken der *Stiftung Volkswagenwerk* für die Gewährung eines Stipendiums, Fräulein *R. Gantz* für die Aufnahme der IR-Spektren und Fräulein *I. Gerhardt* für die Elementaranalysen.

¹⁰⁾ *K. Blaha* und *O. Cervinka*, Advances heterocycl. Chem. **6**, 147 (1966).

¹¹⁾ *E. E. v. Tamelen*, *V. B. Haarstadt* und *R. L. Orris*, Tetrahedron [London] **24**, 687 (1968).

¹²⁾ *H. L. Slates*, *D. Taub*, *H. C. Kuo* und *N. L. Wendler*, J. org. Chemistry **29**, 1424 (1964).

¹³⁾ *C. Schöpf*, Angew. Chem. **61**, 31 (1949).

¹⁴⁾ *C. Schöpf*, *A. Komzak*, *F. Braun* und *E. Jakobi*, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 (1948).

Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. IR-Spektren wurden mit dem PE 421 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Für die Hydrierungen diente eine Mikrohydrierrapparatur der Firma Bender & Hobein. Die Bestimmung der pH-Werte erfolgte mit einem pH-Meter Mod. E 396 B der Firma Metrohm (Herisau). Dünnschichtchromatogramme wurden an Kieselgel G mit n-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 4 : 2) entwickelt und durch Be-sprühen mit butanol. Ninhydrinlösung und nachfolgendes Erhitzen auf 105° sichtbar gemacht. Die C=N-Gruppen enthaltenden Verbindungen können mit einer gesätt. Lösung von o-Amino-benzaldehyd in Wasser angefärbt werden¹⁵⁾. Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer i. Vak. bei max. 35° Badtemp. abgezogen.

Δ¹-Pyrrolin-carbonsäure-(5)-hydrochlorid (1a): Zu 20 mg in 25 ccm absol. Äthanol gelöstem Natrium werden 10.90 g (50 mMol) Acetaminomalonsäure-diäthylester zugefügt und unter Röhren 3.36 g (60 mMol) frisch destilliertes Acrolein in 5 ccm Äthanol so zugetropft, daß die Temp. der Mischung 35° nicht übersteigt. Nach drei Stdn. wird von Äthanol und überschüssigem Acrolein weitgehend befreit, zu 100 ccm siedender 6n HCl gegossen und 20 Min. am Sieden gehalten. Nach dem Abstoppen der Reaktion durch Eingießen in 150 ccm eiskaltes Wasser werden die stark gefärbten Anteile an Dowex 50 WX 4/H[⊕] (φ 5 cm; h 1.5 cm) abgetrennt. Einengen des farblosen Eluats auf 6--7 ccm und Anreiben mit Trockenpulver (gewonnen durch Lyophilisieren von 10 ccm des Eluats mit 100 mg Natriumchlorid) liefert beim Abkühlen 1.35 g (18 %) analysenreine Kristalle, Zers. ab 150° ohne Schmelze. Umkristallisation aus konz. Salzsäure unter größerem Substanzverlust.

C₅H₈NO₂]Cl (149.6) Ber. C 40.15 H 5.39 N 9.37 Gef. C 39.94 H 5.52 N 9.12

IR (KBr): 1650 (C=N), 1741/cm (CO₂H).

HgCl₂-Addukt der Δ¹-Pyrrolin-carbonsäure-(5) (1): Beim Zufügen von 75 mg **1a** in 1 ccm H₂O zu einer 1 mMol enthaltenden, acetatgepufferten erwärmten Lösung von HgCl₂ fällt nach kurzer Zeit ein farbloser, feinkristalliner Niederschlag. Ausb. 85.7 mg (26%). Zers. ab 150° ohne Schmelze.

C₅H₇NO₂·2HgCl₂ (656.2) Ber. C 9.15 H 1.07 N 2.14 Gef. C 9.18 H 1.02 N 2.20

IR (KBr): 1397, 1580/cm (CO₂[⊖]).

Aurat von 1: Zugabe äquiv. Menge 50 proz. Tetrachlorogoldsäure zu 75 mg (0.5 mMol) **1a** in 1 ccm konz. Salzsäure liefert beim Abkühlen feine Büschel vom Schmp. 131--132° (Zers.). Ausb. 177 mg (78 %).

C₅H₈NO₂]AuCl₄ (453.0) Ber. C 13.26 H 1.78 Au 43.5 N 3.09
Gef. C 13.26 H 1.82 Au 43.4 N 2.98

IR (KBr): 1649 (C=N), 1729/cm (CO₂H).

Δ¹-Piperidein-carbonsäure-(6)-hydrochlorid-hydrat (2a): 4.4 g (30 mMol) Hexahomoserin werden in 80 ccm 3n H₂SO₄ gelöst und nach Erwärmen auf 75° mit einer ebenfalls 75° warmen Lösung aus 2.2 g (22 mMol) Chromtrioxid in 20 ccm 3n H₂SO₄ versetzt. Nach 5 Min. wird der Ansatz abgekühlt, 1.5 Stdn. bei Raumtemp. belassen und an Dowex 50 WX 8/H[⊕] (3.5 × 20 cm; mit 0.2n HCl eingestellt) ein Großteil der Chromsalze durch Nachwaschen mit 0.2n HCl entfernt. Elution mit n HCl bei 6° ergibt noch mit Ausgangsmaterial verunreinigtes

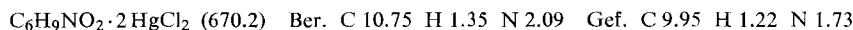
¹⁵⁾ C. Schöpf und F. Oechsler, Liebigs Ann. Chem. **523**, 1 (1936).

2 vom R_F 0.59. Rechromatographie an einer längeren Dowex WX 8/ H^{\oplus} -Säule (2.5×45 cm) liefert nach Einengen der **2**-haltigen Fraktionen auf ca. 5 ccm nach Anreiben mit Lyophilisat (vgl. Darst. von **1a**) beim Abkühlen analysenreine farblose Nadeln vom Schmp. 91–93° (Zers.). Ausb. 1.14 g (21%).



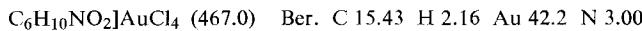
IR (Nujol): 1718 (C=N), 1751 (CO₂H), 3390, 3486/cm (H₂O).

HgCl₂-Addukt der *Δ¹-Piperidein-carbonsäure-(6)* (2**):** Darstellung wie bei **1** beschrieben. Ausb. 198 mg (55%); Zers. ab 155° ohne Schmelze.



IR (KBr): 1377, 1575/cm (CO₂[⊖]).

Aurat von **2:** Darstellung analog Aurat von **1**. Aus konz. Salzsäure gelbe Nadelbüschel vom Schmp. 116–117° (Zers.).



Gef. C 15.42 H 2.22 Au 42.0 N 2.89

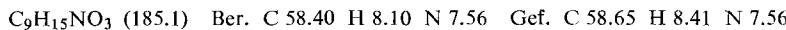
IR (KBr): 1675 (C=N), 1725/cm (CO₂H).

2-Acetonyl-pyrrolidin-carbonsäure-(5) (**3**), *Hydrochlorid-hydrat*: 1.95 g (15 mMol) *Acetessigsäure* werden über Nacht mit 16 ccm *n NaOH* bei Raumtemp. verseift und nach Verdünnen mit 200 ccm Wasser mit *Salzsäure* auf pH 7 gebracht. Innerhalb 1 Stde. wird die Lösung von 5 mMol **1a** in 10 ccm Wasser bei Raumtemp. zugefügt, wobei mit verd. Natronlauge der pH-Wert zwischen 6 und 7 gehalten wird. Nach 24 Stdn. wird angesäuert, 20 Min. bei 100° belassen, zur Trockne gebracht und erneut mit absol. Äthanol eingeengt. Der Salzrückstand wird mehrmals mit warmem Äthanol extrahiert, der Auszug anschließend über 5 ccm 2*n HCl* eingeengt und an *Dowex 50 WX 8/H[⊕]* (2×25 cm) mit 2*n HCl* chromatographiert. Das reines **3** vom R_F 0.54 enthaltende Eluat wird eingedampft und der ölige Rückstand in Äthanol aufgenommen. Nach Zugabe von Äther bis zur bleibenden Trübe scheiden sich beim Abkühlen Nadelbüschel aus. Ausb. 735 mg (65%). Aus Äthanol/Äther Spieße vom Schmp. 95–97°.



IR (Nujol): 1710 (C=O), 1750 (CO₂H), 3341, 3393/cm (H₂O).

2-Acetonyl-piperidin-carbonsäure-(6) (**4**): Aus 2 mMol **2a** mit 10 mMol *Acetessigsäure* wie **3**, jedoch wird der Ansatz nach Erwärmen auf 100° wieder neutralisiert und nach Extraktion des Salzrückstandes mit Äthanol an einer *Cellulosesäule* (3.5×40 cm) mit Butanol/Eisessig/Wasser (62:12:16) chromatographiert. Die substanzhaltigen Fraktionen (R_F 0.50) liefern 130 mg (35%) Rohprodukt vom Schmp. 186–190° (Zers.). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther werden 36 mg Nadeln vom Schmp. 196–199° (Zers.) erhalten.



IR (KBr): 1389, 1592 (CO₂[⊖]), 1710/cm (C=O).

4-Hydrochlorid-hydrat: Entsprechend **3**-Hydrochlorid-hydrat werden nach der Reinigung am Ionenaustrauscher 495 mg (41%) farblose Nadeln vom Schmp. 122–124° (Äthanol/Äther) erhalten.



IR (Nujol): 1710 (C=O, CO₂H nicht aufgelöst), 3177, 3294/cm (H₂O).

2-[2-Hydroxy-propyl]-piperidin-carbonsäure-(6) (11): Hydrierung von 52 mg (0.28 mMol) **4** mit PtO_2/H_2 in Methanol bei Normaldruck liefert nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther 42 mg (80%) feine Nadeln vom Schmp. 235–235,5° (Zers.).

$C_{9}H_{17}NO_3$ (187.1) Ber. C 57.78 H 9.09 N 7.48 Gef. C 57.91 H 9.33 N 7.57

IR (KBr): kein C=O; 1406, 1585 (CO_2^\ominus), 3180/cm (OH).

*Jodoformprobe mit **3** und **4**:* Je 50 mg der *Hydrochlorid-hydrate* von **3** und **4** in 2.5 ccm verd. *Natronlauge* liefern nach Zugabe eines geringen Überschusses an *Jod-Kaliumjodid-Lösung* 44 mg (51%) bzw. 33 mg (40%) *Jodoform* vom Schmp. 119°.

2-Phenacyl-piperidin-carbonsäure-(6) (12): Darstellung aus **2** mit *Benzoylessigsäure* analog **4**. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther werden 364 mg (74%) feine Nadeln vom Schmp. 205–205,5° (Zers.) erhalten.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247.1) Ber. C 68.03 H 6.88 N 5.66 Gef. C 67.61 H 7.11 N 5.61

IR (KBr): 1387, 1599 (CO_2^\ominus), 1691/cm (C=O).

Δ^1 -Pyrrolin (**9**) aus Prolin

Darstellung der Hypochlorit-Lösung: Durch 10 ccm 15proz. *Natronlauge* wird unter Eiskühlung für 5 Min. ein mäßiger *Chlorstrom* geleitet, danach wird mit 20 ccm eiskaltem Wasser verdünnt und der Gehalt an aktivem Chlor jodometrisch bestimmt. Im allgemeinen wurden Chlorgehalte von 3–4 mMol/10 ccm erhalten.

151.6 mg (1 mMol) *Prolin-hydrochlorid* in 10 ccm Wasser werden innerhalb $1/2$ Stde. mit einer 2 mMol aktives Chlor enthaltenden *Hypochloritlösung* versetzt und eine weitere halbe Stde. bei Raumtemp. belassen. Nach Rücktitration des Chlorüberschusses mit $n/10 Na_2S_2O_3$ (Indikator Jodstärkepapier) und Gradientenelution (250 ccm n HCl → 250 ccm $2n$ HCl) an *Dowex 50 WX 4/H[⊕]* (2×30 cm) bei 6° werden die **9** enthaltenden Fraktionen (R_F 0.41) auf 5 ccm konzentriert.

*Hydrierung von **9** zu Pyrrolidin:* Die katalytische Hydrierung der salzsäuren Lösung von **9** mit PtO_2 bei Normaldruck ergibt für die oxydative Decarboxylierung 32% Ausb. Das Aurat des Hydrierprodukts ist identisch mit *Pyrrolidiniumaurat*. Schmp. 205° (Lit.¹⁶⁾: 206°).

*Aurat von **9**:* Die in 73% Ausb. anfallenden gelben Kristalle schmelzen nach zweimaligem Umkristallisieren aus $2n$ HCl bei 160–161° (Zers.).

$C_4H_8N]AuCl_4$ (408.9) Ber. C 11.75 H 1.97 Au 48.2 N 3.43

Gef. C 11.78 H 1.95 Au 48.3 N 3.33

IR (KBr): 1648/cm (C=N[⊕]).

*5-Acetyl- Δ^1 -pyrrolin (1,5-Didehydro-norhygrin, **5**):* Entsprechend der Darstellung von **9** werden aus 1 mMol *3-Hydrochlorid-hydrat* nach Reinigung am Ionenaustauscher 5 ccm einer salzsäuren Lösung von **5** (R_F 0.41) erhalten. In dieser Form ist die Verbindung für einige Zeit bei tieferen Temp. beständig.

Hydrierung zu 2-[2-Hydroxy-propyl]-pyrrolidin: Die katalytische Hydrierung der salzsäuren Lösung von **5** ergibt für die oxydative Decarboxylierung eine Ausb. von 54%. Das *Aurat des Hydrierproduktes* fällt in gelben Blättchen vom Schmp. 109–111° an.

IR (KBr): keine C=N- und C=O-Absorption; 3450/cm (OH).

¹⁶⁾ A. Ladenburg, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 782 (1886).

Aurat von 5: Das aus 2 ccm der *salzauren Lösung* ausfällbare *Aurat* schmilzt nach Umkristallisieren aus verd. Salzsäure bei 129–131° (Zers.). Ausb. 62 mg (61%).

$C_7H_{12}NO]AuCl_4$ (465.0) Ber. C 18.08 H 2.60 Au 42.4 N 3.07

Gef. C 18.11 H 2.62 Au 42.2 N 2.94

IR (KBr): 1657 ($C=N$), 1691/cm ($C=O$).
 \oplus

6-Acetyl-Δ¹-piperidein (1,6-Didehydro-isopelletierin, 6): Die Darstellung erfolgt wie bei **9**. Nach der Gradientenelution (500 ccm n HCl → 500 ccm $2n$ HCl) an *Dowex 50 WX 4/H*® (1.5 × 35 cm) werden die **6** enthaltenden Fraktionen (R_F 0.48) auf 5 ccm konzentriert. Die Ausbeutebestimmung durch katalytische Hydrierung zeigt 83% Umsatz bei der oxydativen Decarboxylierung an.

Aurat von 6: Aus 2 ccm der *salzauren Lösung von 6* werden 29 mg (36%) *Aurat* in feinen Nadeln vom Schmp. 109–110° (Zers.) gewonnen.

$C_8H_{14}NO]AuCl_4$ (479.0) Ber. C 20.06 H 2.95 Au 41.1 N 2.92

Gef. C 19.89 H 3.02 Au 41.1 N 2.85

IR (KBr): 1679 ($C=N$), 1710/cm ($C=O$).
 \oplus

Überführung der Aurate von 5 und 6 in salzaure Lösungen: Das in 5 ccm 0.1*n* HCl unter Erwärmung gelöste *Aurat* wird auf eine kleine Säule mit *Dowex 50 WX 4/H*® (1 × 6 cm) gegeben und die *Base* nach dem Nachwaschen mit 100 ccm 0.1*n* HCl durch 2*n* HCl eluiert.

Untersuchung des Verhaltens von 5 und 6 bei verschiedenen pH-Werten: Die in 0.01 *m* Phosphatpuffer je 20 µMol/ccm *Dehydrobase* enthaltenden Ansätze wurden mit verd. Salzsäure bzw. Natronlauge auf pH 1, 3, 5, 7, 9, 11 und 13 gebracht und bei Raumtemp. belassen. Nach 1, 3 und 5 Tagen wurden je 5 ccm entnommen, mit verd. HCl angesäuert, zur Trockne eingeengt, in 0.2 ccm Wasser aufgenommen und dünnenschichtchromatographisch untersucht.

Zur Abtrennung der durch Cyclisierung entstandenen Basen **7** und **8** wurden die aus den 5 Tage bei Raumtemp. belassenen Ansätzen gewonnenen Konzenerate an 1 mm dicken Kieselgelschichten entwickelt und die durch Auskratzen und Eluieren der betreffenden Zonen erhaltenen Lösungen erneut an Kieselgel und Papier chromatographiert. Hierbei ergab sich bei Anwendung verschiedener Laufmittel keine Auf trennung mit authentischem Material.