

Heterocyclische 8π -Systeme, 12¹⁾

Erzeugung von Dihydropyridyl-Anionen

Richard R. Schmidt^{*)} und Gerhard Berger²⁾

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 19. Januar 1976

N-Substituierte 1,2-, 1,4- und 1,6-Dihydropyridine und -Dihydronicotinsäure-Derivate (7–9) werden selektiv durch Hydrierung von Pyridiniumsalzen erhalten. Durch Behandlung mit Lithium-diisopropylamid in THF und Kalium-*tert*-butoxyat in DMSO wurde Anionbildung angestrebt. Die Deprotonierung der Ringmethylengruppen unter Bildung cyclischer 8π -Systeme ist außerordentlich erschwert. Bevorzugt ist bei den untersuchten Dihydronicotinsäure-Derivaten die Vinyl-Carbanionbildung. In allen anderen Beispielen gelang es mit diesen Methoden nicht, Dihydropyridyl-Anionkonzentrationen zu erzeugen, die zu NMR-spektroskopisch nachweisbaren Mengen an deuterierter Verbindung führen.

Heterocyclic 8π -Systems. 12¹⁾

Generation of Dihydropyridyl Anions

Highly selective syntheses of 1,2-, 1,4-, and 1,6-dihydropyridines and -dihydronicotinic acid derivatives (7–9) are reported. Anion formation is investigated by treating these dihydropyridines with lithium diisopropylamide in THF and potassium *tert*-butoxide in DMSO. Deprotonation of the ring methylene groups leading to cyclic 8π electron systems is not favored. The preferred reaction with dihydronicotinic acid derivatives is vinyl carbanion formation. With the other dihydropyridines investigated, dihydropyridyl anions could not be generated in concentrations sufficient for the formation of deuterated compounds in amounts detectable by n. m. r. spectroscopy.

Unsere Untersuchungen an heterotropilidenanalogen, sechsgliedrigen Heterocyclen mit acht delokalisierbaren π -Elektronen der Struktur **1** haben gezeigt, daß durch Anionbildung die elektronische Destabilisierung besonders deutlich hervortritt und Ausweichreaktionen gefördert werden^{3–9)}. Bei den Ausweichreaktionen spielt die Stabilisierung

^{*)} Korrespondenzanschrift: Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, Postfach 7733, 7750 Konstanz.

¹⁾ 11. Mitt.: R. R. Schmidt und R. Berrer, Chem. Ber. 109, 2928 (1976), vorstehend.

²⁾ Teilweise aus der Dissertation G. Berger, Univ. Stuttgart 1975.

³⁾ R. R. Schmidt, Angew. Chem. 83, 622 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 572 (1971).

⁴⁾ R. R. Schmidt, W. J. W. Mayer und H. U. Wagner, Liebigs Ann. Chem. 1973, 2010.

⁵⁾ R. R. Schmidt und U. Burkert, Tetrahedron Lett. 1973, 4355; diese Anionen werden besser als „Thiabenzol-Anionen“ bezeichnet, s. dort.

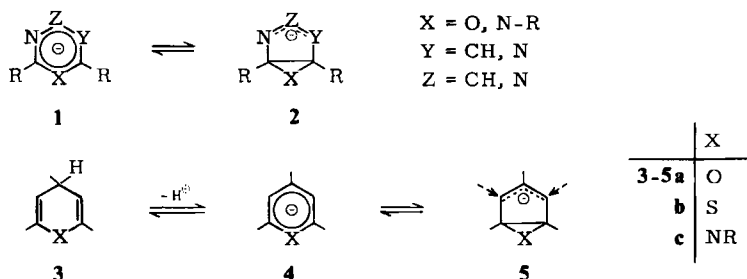
⁶⁾ R. R. Schmidt und M. Dimmler, Chem. Ber. 108, 6 (1975).

⁷⁾ R. R. Schmidt und H. Huth, Tetrahedron Lett. 1975, 33.

⁸⁾ R. R. Schmidt, Angew. Chem. 87, 603 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 14, 581 (1975), und dort zit. Lit.

⁹⁾ R. R. Schmidt, U. Burkert und U. Prewo, Tetrahedron Lett. 1975, 3477.

der negativen Ladung durch Ausbildung von bicyclischen Anionen **2** mit 1-Azaallyl-Anionstruktur z. B. bei 1,3-Oxazinen^{3,4)} und 1,3-Thiazinen⁶⁾, mit 1,2-Diazaallyl-Anionstruktur bei 1,3,4-Thiadiazinen⁷⁾ und mit 1,3-Diazaallyl-Anionstruktur bei 1,3,5-Oxadiazinen¹⁰⁾ eine wichtige Rolle. Den aus **3a–c** zugänglichen oxepinanalogen Pyranyl-Anionen **4a**⁹⁾, den thiopinanalogen Thiopyranyl-Anionen **4b**^{5,9)} und den azepinanalogen Dihydropyridyl-Anionen **4c** steht durch Valenzisomerisierung zu den bicyclischen Anionen **5a–c** eine vergleichbare Stabilisierung der negativen Ladung nicht offen. Durch die Kombination von Liganden in Position 3 und/bzw. 5 (s. Pfeile bei **5**), die zur Mesomeriestabilisierung der negativen Ladung befähigt sind, sollten vergleichbare energetische Verhältnisse wie bei den oben genannten Systemen zu erreichen sein⁹⁾. Ziel dieser Untersuchungen war es deshalb, die Erzeugung von Anionen bei Dihydropyridinen und Dihydronicotinsäure-Derivaten zu untersuchen. Da die Natur im NADH zur Wasserstoffübertragung ein System mit einem Liganden an C-3 verwendet, der zur Stabilisierung negativer Ladung befähigt ist, lag es nahe zu prüfen, ob neben dem allseits anerkannten Hydridübertragungsmechanismus¹¹⁾ die Möglichkeit diskutiert werden muß, daß Deprotonierung und Elektronenübertragung mit intermediärer Bildung eines bicyclischen Systems als Alternative für die Wasserstoffübertragung in Betracht kommen.



A. Synthese von *N*-substituierten Dihydropyridinen

N-Substituierte 1,2-, 1,4- und 1,6-Dihydropyridine werden durch Ringschluß aus mehreren Komponenten (z. B. Pyridinsynthesen nach *Hantzsch*) oder durch Reduktion entsprechender Pyridiniumsalze hergestellt^{12,13)}. Da die *Hantzsch*sche Dihydropyridinsynthese hinsichtlich der Substituentenart und -position keine große Variationsbreite zuläßt, blieb als Methode der Wahl die Reduktion von *N*-substituierten Pyridiniumverbindungen (s. Schema 1). Die erforderlichen Pyridiniumsalze **6a–i** wurden nach bekannten Verfahren hergestellt oder durch Alkylierung entsprechender Pyridine synthetisiert.

¹⁰⁾ R. R. Schmidt, unveröffentlichte Untersuchungen.

¹¹⁾ K. Wallenfels, W. Ertel und K. Friedrich, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1663, und dort zit. Lit.

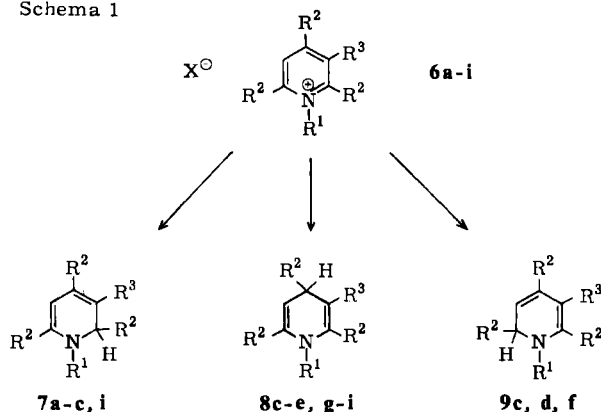
¹²⁾ J. Kuthan und E. Janecková, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **29**, 1654 (1964); U. Eisner und J. Kuthan, *Chem. Rev.* **72**, 1 (1972).

¹³⁾ R. E. Lyle, *Heterocycl. Comp.* **14**, (1), 138 (1974).

Von den zahlreichen eingesetzten Mitteln zur Hydrideinführung haben sich Natriumdithionit¹⁴⁾ und Natriumborhydrid¹⁵⁻¹⁷⁾ am besten bewährt. Die Polyvalenz der Pyridiniumsalze führt jedoch häufig zu isomeren Dihydropyridinen; darüber hinaus werden in wäßrigem Medium insbesondere stark basische Dihydropyridine auch mit milden Reduktionsmitteln in Tetrahydropyridine und Piperidine übergeführt.

Die Überprüfung zahlreicher bestehender Vorschriften zur Herstellung von Dihydropyridinen zeigte, daß fast ausnahmslos erhebliche Anteile solcher Produkte vorhanden waren, die bei den oxidationsempfindlichen, wenig substituierten Derivaten kaum beseitigt werden konnten. Wir haben deshalb zur Herstellung der Dihydropyridine 7-9 vorhandene Methoden modifiziert oder neue Methoden eingeführt.

Schema 1



| | R ¹ | R ² | R ³ | X | | R ¹ | R ² | R ³ | X |
|----------|----------------------------------|-------------------------------|--|------------------|----------|---|----------------|--|----|
| a | CH ₃ | C ₆ H ₅ | H | ClO ₄ | f | CH ₃ | H | CON(i-C ₃ H ₇) ₂ | J |
| b | N(CH ₃) ₂ | C ₆ H ₅ | H | ClO ₄ | g | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | CONH ₂ | Cl |
| c | CH ₃ | H | CN | J | h | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | CON(C ₂ H ₅) ₂ | Br |
| d | CH ₃ | H | CON(C ₂ H ₅) ₂ | J | i | C ₆ H ₅ | H | H | Cl |
| e | CH ₃ | H | CON | J | | | | | |

1,4-Dihydronicotinsäure-Derivate werden im allgemeinen durch Reduktion entsprechender Pyridiniumsalze mit Natriumdithionit in wäßriger Lösung erhalten¹⁴⁾. Die bekannten Verfahren^{18, 19)} zur Herstellung von **8c** lieferten erhebliche Anteile mehrfach hydrierter Produkte. Durch Anwendung eines Zweiphasenverfahrens gelang eine gute Synthese von **8c-e**. Der Übergang in ein Zweiphasen-System war, vermutlich aufgrund der geringeren Wasserlöslichkeit der Reaktionsprodukte, bei der Herstellung der *N*-Benzylverbindungen **8g** und **h** nicht erforderlich.

¹⁴⁾ Zum Reaktionsmechanismus siehe J. F. Biellmann und H. J. Callot, Bull. Soc. Chim. France 1969, 1299.

¹⁵⁾ M. B. Mathews, J. Biol. Chem. 176, 229 (1948).

¹⁶⁾ R. E. Lyle und P. S. Anderson, Adv. Heterocycl. Chem. 6, 45 (1966).

¹⁷⁾ G. Stein und G. Stiassny, Nature (London) 176, 734 (1955).

¹⁸⁾ K. Schenker und J. Druey, Helv. Chim. Acta 42, 1960 (1959).

¹⁹⁾ B. J. S. Wang und E. R. Thornton, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1216 (1968).

Tab. 1. ^1H -NMR-Daten der erhaltenen Dihydropyridine 7–9, 12 und 19 (δ in ppm, Lösungsmittel CDCl_3 ; Tetramethylsilan innerer Standard)

| Verb. | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6-H | Andere Gruppen | Kopplungskonstanten [Hz] |
|------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------------------|------------------------------------|
| 7a | 5.00–5.15 (d) | 5.45–5.60 (dd) | | 5.33–5.40 (d) | | | $J_{2,3} = 5.5$ |
| 7b | 5.20–5.40 (d) | 5.80–6.00 (dd) | | 6.05–6.15 (d) | | | $J_{2,3} = 6.7$ |
| 7c | 4.05 (s) | | 6.3–6.48 (d) | 4.63–4.9 (t) | 6.58–6.75 (d) | | $J_{4,5} = 6.5$; $J_{6,5} = 6.5$ |
| 7i ^{a)} | 4.3–4.43 (dd) | 5.15–5.45 (m) | 5.74–6.07 (m) | 4.85–5.12 (m) | 6.35–6.55 (m) | | |
| 8c | 6.50 (s) | | 2.95–3.16 (dd) | 4.48–4.8 (m) | 5.52–5.8 (m) | | $J_{4,5} = 3.6$; $J_{5,6} = 8.2$ |
| 8d | 6.02 (s) | | 2.96–3.1 (dd) | 4.34–4.63 (m) | 5.5–5.75 (m) | | $J_{4,5} = 3.6$; $J_{5,6} = 8.0$ |
| 8e | 6.07 (s) | | 3.02–3.17 (dd) | 4.4–4.72 (m) | 5.56–5.8 (m) | | $J_{4,5} = 3.6$; $J_{5,6} = 8.0$ |
| 8g | 7.15 (s) | | 3.06–3.2 (dd) | 4.55–4.88 (m) | 5.6–5.85 (m) | | |
| 8h | 6.15 (s) | | 3.08–3.28 (dd) | 4.46–4.75 (m) | 5.66–5.9 (m) | | $J_{4,5} = 3.6$; $J_{5,6} = 8.0$ |
| 8i ^{a)} | 6.16–6.45 (m) | 4.37–4.7 (m) | 2.86–3.1 (m) | siehe 3-H | siehe 2-H | | |
| 9c | 6.70 (s) | | 5.63–5.97 (m) | 4.85–5.18 (m) | 4.05–4.20 (dd) | | $J_{4,5} = 10.0$; $J_{5,6} = 3.6$ |
| 9c | 6.83 (s) | | 5.88–6.15 (m) | 4.78–5.12 (m) | 3.92–4.06 (dd) | | $J_{4,5} = 10.0$; $J_{5,6} = 3.8$ |
| 9f | 6.80 (s) | | 5.92–6.15 (m) | 4.85–5.18 (m) | 3.94–4.1 (dd) | | $J_{4,5} = 10.0$; $J_{5,6} = 3.8$ |
| 12c | | | 3.0–3.2 (dd) | 4.56–4.76 (m) | 5.57–5.8 (m) | 3H ^a : 2.06 (s) | $J_{4,5} = 3.6$; $J_{5,6} = 8.0$ |
| 19c | | | 5.65–5.95 (m) | 4.8–5.2 (m) | 4.03–4.2 (dd) | 3H ^a : 2.10 (s) | $J_{4,5} = 9.2$; $J_{5,6} = 3.6$ |
| 19d | | | 5.94–6.23 (m) | 4.95–5.32 (m) | 3.86–4.0 (dd) | 3H ^a : 1.96 (s) | $J_{4,5} = 11.0$; $J_{5,6} = 4.0$ |

a) Lösungsmittel [D_6]DMSO.

Ein gebräuchliches Lösungsmittel für Reduktionen mit Natriumborhydrid ist Dimethylformamid (DMF). Die Reduktion von Thiopyrylium-²⁰⁾ und 1,3-Thiazinium-I-Salzen⁶⁾ gelingt darin ausgezeichnet. Mit den Pyridiniumsalzen **6c**, **d** und **f** wurden unter den üblichen Bedingungen keine guten Ergebnisse erzielt¹⁰⁾. Überraschenderweise führt die Anwendung des Zweiphasenverfahrens zu einer sehr selektiven Bildung der 1,6-Dihydronicotinsäure-Derivate **9c**, **d** und **f**. Zur Vermeidung der Mehrfachhydrierung bewährte sich die Verwendung halbmolarer Mengen Natriumborhydrid, bezogen auf das eingesetzte Pyridiniumsalz.

Die Durchführung der Natriumborhydrid-Reduktion von **6c** in absol. Dimethylformamid bei 0°C zeigte, daß nach 20 min fast ausschließlich die 1,2-Dihydroverbindung **7c** vorliegt. Andere Autoren erhielten bei der Durchführung der Reaktion in Methanol ein 1:1-Gemisch aus **7c** und **9c**²¹⁾. Zur Herstellung der arylsubstituierten 1,2-Dihydropyridine **7a** und **b** kommt aus Löslichkeitsgründen das Zweiphasenverfahren nicht in Betracht. Auch hier bewährte sich die Reduktion mit Natriumborhydrid in absol. DMF.

Die *N*-Phenyldihydropyridine **7i** und **8i** wurden nach bekannten Verfahren erhalten²²⁾. Die ¹H-NMR-Daten der hergestellten Dihydropyridine sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die heute verfügbaren Ansätze zur Interpretation der Reaktivität ambivalenter Systeme sind im allgemeinen in befriedigender Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden²³⁾. Die Ergebnisse dieser und anderer Untersuchungen²⁴⁾ zeigen, daß die Einflüsse der verschiedenen Faktoren auf die Reaktivität bei höhervalenten Systemen hingegen kaum abschätzbar sind.

B. Basenbehandlung der Dihydropyridine

Zur Basenbehandlung der Dihydropyridine wurde Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran (THF) aufgrund der großen kinetischen Basizität²⁵⁾ bei Temperaturen unterhalb 0°C und außerdem Kalium-*tert*-butylat in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 90°C eingesetzt.

Basenbehandlung mit Lithium-diisopropylamid in THF

Die Ergebnisse bei den Pyranen⁹⁾ ließen erwarten, daß Dihydropyridine, welche keine negative Ladungen stabilisierenden Liganden besitzen, aufgrund der geringeren Elektronegativität des Ringstickstoffatoms keine große Neigung zur Anionbildung zeigen. Dies wurde auch beobachtet: weder aus den C-unsubstituierten *N*-Phenyldihydropyridinen **7i** und **8i** noch aus dem 2,4,6-Triphenyldihydropyridin **7a** konnten zwischen -20 und -80°C NMR-spektroskopisch durch Deuterierung nachweisbar Anionen erzeugt werden. Allenfalls UV-spektroskopisch gibt es aufgrund einer Farbänderung bei Zugabe der Base Hinweise, daß Anionen in geringer Konzentration entstehen; für **7a**,

²⁰⁾ U. Burkert, Dissertation, Univ. Stuttgart 1974.

²¹⁾ N. Kinoshita und T. Kawasaki, Yakugaku Zasshi **83**, 115 (1963) [C. A. **59**, 5126f (1963)].

²²⁾ M. Saunders und E. H. Gold, J. Org. Chem. **27**, 1439 (1962).

²³⁾ R. Gompper, Angew. Chem. **76**, 412 (1964); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **3**, 560 (1964); S. Hünig, Angew. Chem. **76**, 400 (1964); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **3**, 548 (1964); G. Klopman, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 223 (1968); R. F. Hudson, Angew. Chem. **85**, 63 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 36 (1973).

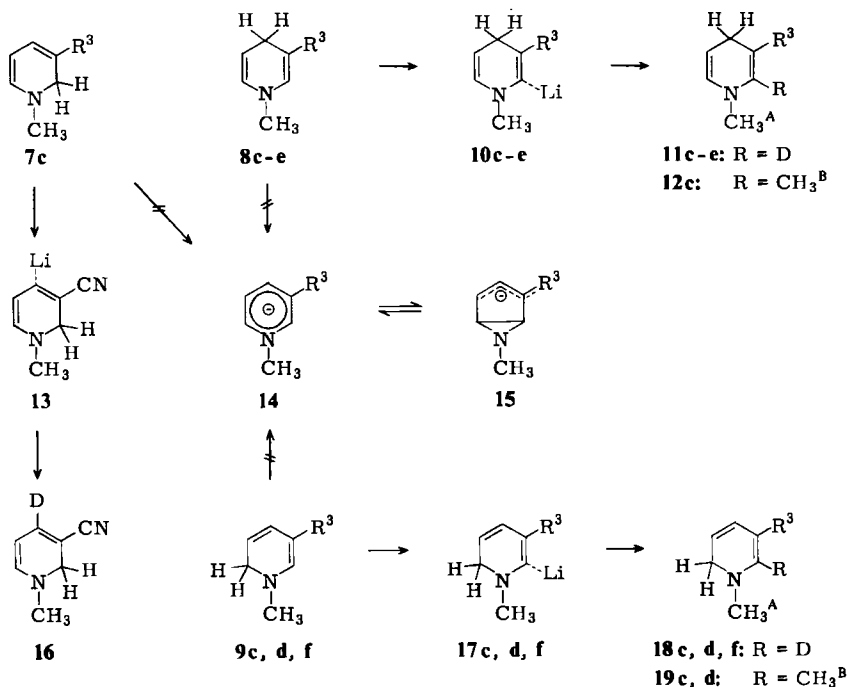
²⁴⁾ R. R. Schmidt, Synthesis **1972**, 333, und dort zit. Lit.

²⁵⁾ R. Huisgen und J. Sauer, Chem. Ber. **92**, 192 (1959).

7i und **8i** muß deshalb ein pK_a -Wert von größer als 40³⁾ angenommen werden. Dasselbe trifft für das *N*-Dimethylaminodihydropyridin **7b** bei tiefen Temperaturen (-80°C) zu; ab -20°C zerfällt **7b** jedoch über das entsprechende Anion irreversibel in Lithiumdimethylamid und 2,4,6-Triphenylpyridin.

Die Untersuchungen zeigen, daß Dihydropyridine unter den genannten Reaktionsbedingungen nur dann intermediär in anionische heterocyclische 8 π -Systeme übergehen, wenn geeignete Substituenten Folgereaktionen begünstigen: Neben der bei **7b** beobachteten Fragmentierung kommt hierfür u. a. die oben erwähnte Valenzisomerisierung zu einem Bicyclo[3.1.0]hexen-Anion der Struktur **15** (s. Schema 2) infrage. Einerseits begünstigen negative Ladungen stabilisierende Substituenten am C-3 des Anions **14**, das formal aus den Dihyronicotinsäure-Derivaten **7**, **8** und **9** (s. Schema 2) zugänglich ist, die Valenzisomerisierung; andererseits führt jedoch die Umwandlung des energie-reichen, azepinanalogen 1,4-Dihydropyridin-Anions **14** – folgt man der Theorie von Hoffmann²⁶⁾ und Günther²⁷⁾ über die Valenzisomerisierung bei den Heterotropilidenen – zum ebenfalls energie-reichen, benzoliminanalogen Anion **15**. Das Dihyronicotinsäureamid spielt bei der biologischen Wasserstoffübertragung eine bedeutende Rolle; zur Diskussion alternativer Mechanismen wurde deshalb die Anionbildung bei den Dihyronicotinsäurederivaten **7c**, **8c–e**, **g**, **h**, **9c**, **d** und **f** untersucht.

Schema 2



²⁶⁾ R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2907; R. Hoffmann und W. D. Stohrer, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 6941 (1971).

²⁷⁾ H. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5173; H. Günther, J. B. Pawliczek, B. D. Tunggal, H. Prinzbach und R. H. Levin, *Chem. Ber.* **106**, 984 (1973).

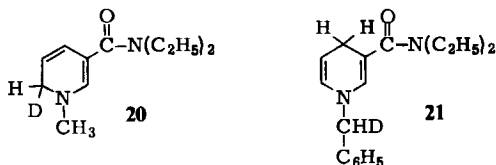
Tab. 2. Deuterierung und Methylierung der Anionen aus **7c**, **8c–e**, **g, h** und **9c, d, f** bei -80°C (s. Exp. Teil)

| Ausgangs- produkt | Äquivalente $\text{LiN}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ | Reaktionszeit [h] | Reaktionsgemisch | Gesamtausb. [%] |
|-----------------------------------|---|----------------------|--|--------------------|
| 7c | 1.5 | 0.5 | 7c : 16 = 40:60 | 62 |
| 8c | 1.6 | 20 | 8c : 11c = 25:75 | 86 |
| 8c | 1.6 | 20 | 8c : 12c = 10:90 | 86 |
| 8d | 2 | 20 | 8d : 11d = 11:89 | 92 |
| 8e | 2 | 20 | 8e : 11e = 50:50 | 82 |
| 9c | 1.6 | 1.5 | 9c : 18c = 30:70 | 77 |
| 9c | 1.6 | 1.5 | 9c : 19c = 10:90 | 80 |
| 9d | 1.5 | 1.5 | 9d : 18d = 13:87 | 79 |
| 9d | 1.6 | 1.5 | 9d : 19d = 30:70 | 94 |
| 9f | 1.5 | 3 | 9f : 18f = 40:60 | 72 |
| 8d + 11d (11:89) | 2 | 20 | 8d : 11d \approx 95:5 | 92 |
| 9c + 19c (10:90) | 1.6 | 20 | 9c : 19c \approx 10:90 | 81 |
| 20 | 1.6 | 1.5 | 20 | 90 |
| 8g | 1.6 | 3.5 | 8g | 90 |
| 8h | 1.5 | 20 | 8h : 21 = 30:70 | 91 |

Bei der Einwirkung von Lithium-diisopropylamid auf die genannten Dihydropyridine bei -80°C entstehen tiefdunkelrote Lösungen. In keinem Fall konnten jedoch NMR-spektroskopisch durch Deuterierung und Methylierung Anionen der Struktur **14** bzw. **15** nachgewiesen werden. Die 1,4-Dihydropyridine **8c–e** und die 1,6-Dihydropyridine **9c, d, f** werden an C-2 deprotoniert, das 1,2-Dihydropyridin **7c** hingegen wird an C-4 deprotoniert; dabei entstehen die Vinylcarbanionen **10**, **17** und **13**. Durch Deuterierung und Methylierung der Reaktionsgemische wurden die in Tab. 2 aufgeführten Reaktionsergebnisse erzielt. Dabei wurde beobachtet, daß die Carbanionbildung bei den 1,4-Dihydropyridinen **8** wesentlich langsamer verläuft als bei den 1,2- und 1,6-Dihydropyridinen **7** und **9**. Möglicherweise ist hierfür die unterschiedliche Länge des konjugierten Systems verantwortlich.

Neben der direkten Vinylcarbanionbildung können die in Tab. 2 aufgeführten Ergebnisse auch durch Deprotonierung an der Ringmethylengruppe und anschließende Prototropie bzw. Protonierung an C-2 oder C-4 interpretiert werden. Zur Klärung dieser Frage wurde das aus **8d** durch Anionbildung und Deuterierung erhaltene Gemisch aus **8d** und **11d** erneut in das Anion übergeführt und daraus mit Protonen fast ausschließlich das Ausgangsprodukt **8d** zurückerhalten. Außerdem wurde aus **6d** das 6-Deuterio-1,6-dihydropyridin **20** hergestellt. Das daraus erzeugte Anion führte nach der Protonierung ohne Deuterierungsverlust am C-6 zum Ausgangsprodukt **20** zurück. Nach diesen Ergebnissen war es naheliegend, die Baseneinwirkung auf ein am C-2 substituiertes 1,4- oder 1,6-Dihydropyridin-Derivat zu untersuchen, bei welchem die Abspaltung des 2-Vinylprotons nicht möglich ist. Dazu wurde das 2-Methylderivat **19c** zur Anionerzeugung herangezogen; es erfolgte jedoch auch nach 20 h keine NMR-spektroskopisch nachweisbare Anionbildung. Demzufolge ist die Acidität in den ge-

nannten Dihydronicotinsäure-Derivaten: 2-Vinyl-H > 4-Vinyl-H > 6-Vinyl-H²⁸⁾. Für diese Aciditätsfolge sind neben dem elektronenziehenden Einfluß des Liganden an C-3 vermutlich auch Chelateffekte zwischen der Carboxyl- bzw. Nitrilgruppe und dem Lithium-Ion von Bedeutung^{6, 28)}.



Eine andere Ausweichreaktion zur Vinylcarbanionbildung zeigen die *N*-Benzyl-dihydropyridine **8g** und **h**. Das freie Amid **8g** wird erwartungsgemäß an der Carboxamidgruppe deprotoniert, während das disubstituierte Amid **8h** an der *N*-Benzylgruppe deprotoniert wird. Dies konnte durch Einführung von Deuterium (ca. 70%) unter Bildung des Dihydropyridins **21** gezeigt werden.

Die Untersuchungen verdeutlichen, daß die Ringmethylengruppen bei den Dihydropyridinen eine unerwartet geringe CH-Acidität aufweisen. Dies muß auf die Erzeugung eines cyclischen 8 π -Systems im Anion zurückgeführt werden. Somit kommt eine entsprechende Anionbildung auch für die enzymatische Wasserstoffübertragung als Alternative zum Hydridübertragungsmechanismus nicht infrage. Die beobachteten Ausweichreaktionen eröffnen interessante synthetische Möglichkeiten, die zur Zeit präparativ genutzt werden²⁹⁾.

Basenbehandlung mit Kalium-*tert*-butylat in DMSO

Kürzlich wurde von Fowler³⁰⁾ mitgeteilt, daß *N*-Methyl-1,2- und -1,4-dihydropyridin unter energischen Bedingungen und zwar mit Kalium-*tert*-butylat in DMSO bei +91.6°C, äquilibriert werden kann (Gleichgewichtsgemisch 7.7 : 92.3). Die von uns unter denselben Basenbedingungen durchgeführten Untersuchungen an den Dihydropyridinen **7i**, **8i**, **8d** und **9d** führten zu einem differenzierten Bild. Die entsprechende Äquilibrierung der *N*-Phenyldihydropyridine **7i** und **8i** lieferte von beiden Seiten kommend ein Gleichgewichtsverhältnis von **7i** : **8i** = 22 : 78. Durchführung dieser Versuche in [D₆]DMSO führte bei **7i** nach 2.5 h zu einer quantitativen Deuterierung von C-2, C-4 und C-6; ausgehend von **8i** war dieses Ergebnis erst nach 18 h erreicht. Im Gegensatz dazu wurde jedoch bei den Dihydronicotinsäure-Derivaten **8d** und **9d** eine analoge Isomerisierung nicht festgestellt. Bei beiden Verbindungen erfolgte in [D₆]DMSO lediglich ein langsamer Austausch des C-2-Vinylprotons gegen Deuterium zu **11d** und **18d**, wobei jeweils nach 24 h nur ein geringer Anteil an deuterierter Verbindung vorlag.

Diese Befunde sind ein Hinweis, daß bei den beobachteten Äquilibrierungen von **7i** und **8i** freie Anionen nicht oder zumindest nicht in nennenswerter Konzentration verfügbar sind. Diese Isomerisierungen verlaufen vermutlich mit dem DMSO-Anion in einer cyclischen Protonenverschiebung. Die Vinyl-C—H-aciden Dihydronicotinsäure-

²⁸⁾ P. Puck, R. Gleiter und G. Köbrich, Chem. Ber. **103**, 1431 (1970).

²⁹⁾ R. R. Schmidt und J. Talbiersky, Veröffentlichung in Vorbereitung.

³⁰⁾ F. W. Fowler, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 5926 (1972).

Derivate **8d** und **9d** liefern mit dem im Vergleich zum Lithium-diisopropylamid schwächer basischen Kalium-*tert*-butylat zwar noch Vinyl-Carbanionen, aufgrund der Tatsache, daß eine analoge cyclische Protonenverschiebung bei den Vinyl-Carbanionen nicht möglich ist, verläuft der H/D-Austausch jedoch wesentlich langsamer ab.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Pyridiniumsalze **6a**–**i**

1-Methyl-2,4,6-triphenylpyridinium-perchlorat (6a) wurde aus 2,4,6-Triphenylpyridin und *p*-Toluolsulfonsäure-methylester durch 20stdg. Erhitzen auf 160°C als Tosylat erhalten. Lösen des Tosylats in Eisessig/konz. Perchlorsäure (20:10) und Behandeln der Lösung mit Äther lieferte das Perchlorat in Form analysenreiner, fast farbloser Kristalle, Ausb. 92%, Schmp. 215°C³¹⁾.

1-Dimethylamino-2,4,6-triphenylpyridinium-perchlorat (6b): Zur siedenden Lösung von 12.3 g (30 mmol) 2,4,6-Triphenylpyrylium-perchlorat in 80 ml Äthanol wurden unter Rühren 4.0 g (66 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin gegeben. Nach weiteren 1.5 h wurde abgekühlt und das Reaktionsprodukt mit Äther ausgefällt. Behandlung mit wenig Äthanol lieferte 8.0 g (58%) analysenreines Produkt vom Schmp. 177°C (Umkristallisationsversuche aus Äthanol lieferten neben anderen Produkten 2,4,6-Triphenylpyridin).

$C_{25}H_{23}N_2]ClO_4$ (450.9) Ber. C 66.66 H 5.14 N 6.21 Cl 7.85
Gef. C 66.84 H 5.31 N 6.11 Cl 7.92

Die 1-Methylpyridiniumsalze **6c**–**f** wurden aus den entsprechenden Pyridinen und Methyljodid nach *Lamborg et al.*³²⁾ durch Kochen in Methanol hergestellt; die *N*-Benzylpyridiniumsalze **6g** und **h** wurden nach *Karrer und Stare*³³⁾ bzw. *Lovesey und Ross*³⁴⁾ erhalten; das *N*-Phenylpyridiniumchlorid **6i** wurde nach *Grigor'eva et al.*³⁵⁾ synthetisiert.

Herstellung der Dihydropyridine: Alle Reduktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

1-Methyl-2,4,6-triphenyl-1,2-dihydropyridin (7a): 1.5 g (25 mmol) **6a** wurden bei 0°C portionsweise zu 95 mg (25 mmol) Natriumborhydrid in 30 ml absol. DMF gegeben. Nach weiteren 90 min bei 0°C und 12 h bei Raumtemp. wurde die Lösung mit einem Eiswasser/Chloroform-Gemisch behandelt; die organische Phase wurde mit Pottasche getrocknet und eingeeengt. Das hinterbleibende Öl (0.79 g) ist nach dem NMR-Spektrum zu etwa 90% **7a**. Chromatographische Reinigungsversuche an Kieselgel führten zur Verunreinigung mit 2,4,6-Triphenylpyridin.

1-Dimethylamino-2,4,6-triphenyl-1,2-dihydropyridin (7b): 3.5 g (7.75 mmol) **6b** wurden bei 0°C portionsweise zur einer Lösung von 0.3 g (8 mmol) Natriumborhydrid in 45 ml absol. DMF gegeben. Nach 20 min bei Raumtemp. wurde wie bei **7a** aufgearbeitet. Das erhaltene gelbe Öl kristallisierte bei Zugabe von wenig Äthanol. Ausb. 1.7 g (63%), Schmp. 130–131°C.

$C_{25}H_{24}N_2$ (352.4) Ber. C 85.20 H 6.86 N 7.94 Gef. C 85.37 H 6.92 N 7.68

³¹⁾ M. Dimmler, unveröffentlichte Untersuchungen.

³²⁾ M. R. Lamborg, R. M. Burton und N. O. Kaplan, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 6173 (1957).

³³⁾ P. Karrer und F. J. Stare, Helv. Chim. Acta **20**, 418 (1937).

³⁴⁾ A. C. Lovesey und W. C. J. Ross, J. Chem. Soc. **B** **1969**, 192.

³⁵⁾ N. E. Grigor'eva, A. B. Organes'yan und I. A. Mash, Zh. Obshch. Khim. **27**, 785 (1957) [C. A. **52**, 3809c (1958)].

*1-Methyl-1,2-dihydronicotinonitril (7c)*²¹⁾: 18,3 g (75 mmol) **6c** wurden bei 0°C portionsweise zu einer Lösung von 2,85 g (75 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Anschließend wurde wie bei **7b** verfahren. Das erhaltene Öl wurde fraktioniert destilliert. Ausb. 2,1 g (24%); Sdp. 78–85°C/10⁻³ Torr; gelbes Öl, das sich bei Sauerstoffzutritt sofort dunkel färbt. Nach dem NMR-Spektrum enthielt das Produkt ca. 10% **8c** + **9c**.

C₇H₈N₂ (120.1) Ber. C 69.98 H 6.70 N 23.31 Gef. C 69.68 H 6.95 N 23.04

1-Methyl-1,4-dihydronicotinonitril (8c)^{18,19)}: Zu einer Mischung aus 4,88 g (20 mmol) **6c** in 18 ml Wasser und 400 ml Chloroform wurde unter kräftigem Rühren eine Lösung aus 5,2 g (30 mmol) Natriumdithionit und 3,2 g (30 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml Wasser getropft. Nach weiteren 30 min wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und durch Destillation **8c** als gelbes, sehr sauerstoffempfindliches Öl erhalten. Ausb. 1,55 g (65%), Sdp. 137°C/11 Torr.

C₇H₈N₂ (120.1) Ber. C 69.98 H 6.70 N 23.32 Gef. C 70.32 H 6.34 N 22.93

N,N-Diäthyl-1-methyl-1,4-dihydronicotinamid (8d): Wie bei **8c**, jedoch mit Benzol anstatt Chloroform als Zweiphasenkomponente. Das Rohprodukt wurde mit dem Kugelrohrföfen destilliert; Sdp. 150°C/2 · 10⁻³ Torr, Ausb. 39%. Dieses Produkt enthielt ca. 8–10% **9d**.

C₁₁H₁₈N₂O (194.3) Ber. C 68.00 H 9.34 N 14.42 Gef. C 68.07 H 9.35 N 14.62

1-Methyl-1,4-dihydronicotinopiperidid (8e): Wie bei **8c**, jedoch mit Benzol anstatt Chloroform. Das Rohprodukt wurde mit dem Kugelrohrföfen destilliert, Sdp. 150°C/2 · 10⁻³ Torr, Ausb. 31%. Dieses Produkt enthielt ca. 5–8% **9e**.

C₁₂H₁₈N₂O (206.3) Ber. C 69.87 H 8.80 N 13.57 Gef. C 70.05 H 8.67 N 13.42

1-Benzyl-1,4-dihydronicotinamid (8g) und *N,N-Diäthyl-1-benzyl-1,4-dihydronicotinamid (8h)*: Bei der Herstellung dieser Verbindungen brachte das Zweiphasenverfahren keine Verbesserung. Die Darstellung von **8g** erfolgte nach *Mauzerall* und *Westheimer*³⁶⁾. Für **8h** wurde dieses Verfahren modifiziert. 1,26 g (3,6 mmol) **6h** wurden bei 45°C portionsweise zur Lösung von 2,57 g (14,9 mmol) Natriumdithionit und 1,38 g (12,9 mmol) Natriumcarbonat in 30 ml Wasser gegeben. Nach 10 min wurde das abgeschiedene gelbe Öl mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen und durch Einengen ohne weitere Reinigung ein analysenreines, sehr sauerstoffempfindliches Öl erhalten, das zu ca. 95% aus **8h** und zu ca. 5% aus **9h** bestand. Ausb. 310 mg (92%).

C₁₇H₂₂N₂O (270.3) Ber. C 75.51 H 8.20 N 10.36 Gef. C 75.38 H 8.06 N 10.20

*1-Methyl-1,6-dihydronicotinonitril (9c)*²¹⁾: Zu einer Mischung aus 4,88 g (20 mmol) **6c** in 18 ml Wasser und 400 ml Chloroform wurde bei 0–5°C unter kräftigem Rühren eine Lösung von 0,38 g (10 mmol) Natriumborhydrid in 14 ml Wasser gegeben. Die organische Phase wurde 5 min nach der Natriumborhydridzugabe abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Destillation lieferte 1,50 g (62%) **9c** als extrem sauerstoffempfindliches Öl; Sdp. 85–90°C/10⁻³ Torr.

C₇H₈N₂ (120.1) Ber. C 69.98 H 6.70 N 23.32 Gef. C 69.89 H 6.74 N 23.38

N,N-Diäthyl-1-methyl-1,6-dihydronicotinamid (9d): Wie bei **9c**, jedoch mit Benzol anstatt Chloroform. Das Rohprodukt wurde mit dem Kugelrohrföfen destilliert; Sdp. 135°C/4 · 10⁻³ Torr, Ausb. 50%. Dieses Produkt enthielt nach dem NMR-Spektrum ca. 10% **8d**.

C₁₁H₁₈N₂O (194.3) Ber. C 68.01 H 9.34 N 14.41 Gef. C 67.73 H 9.56 N 14.15

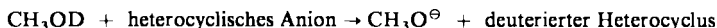
³⁶⁾ D. Mauzerall und F. H. Westheimer, J. Amer. Soc. 77, 2261 (1955).

Analog wurde mit NaBD₄ die 6-Monodeuterioverbindung **20** erhalten.

N,N-Diisopropyl-1-methyl-1,6-dihydronicotinamid (**9f**): Wie bei **9c**, jedoch mit Benzol anstatt Chloroform. Das Produkt wurde mit dem Kugelrohrföfen destilliert, Sdp. 220°C/0.5 Torr. Ausb. 49%.

C₁₃H₂₂N₂O (222.3) Ber. C 70.23 H 9.98 N 12.60 Gef. C 70.20 H 10.17 N 12.42

Basenbehandlung der Dihydropyridine: Alle Operationen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Das Lithium-diisopropylamid wurde unmittelbar vor der Reaktion aus äquimolekularen Mengen Diisopropylamin und *tert*-Butyllithium (ca. 1.5 M in Pentan) in THF bei der Reaktionstemp. bereitet. Bei den Deuterierungen wurde im allgemeinen zum Reaktionsgemisch ein zehnfacher Überschuß Methanol-OD, bezogen auf eingesetztes Lithium-diisopropylamid, eingesetzt. Damit dürfte der Deuterierungsgrad in etwa der gebildeten Anionkonzentration entsprechen, sofern die Umsetzung



im wesentlichen nach rechts verläuft und außerdem diese Umsetzung unter den Aufarbeitungsbedingungen irreversibel ist. Aufgrund der Aciditätsunterschiede dürfte die erste Annahme erfüllt sein. Beim Aufarbeitungsprozeß wurde kein Deuteriumverlust beobachtet, so daß die zweite Annahme erfüllt ist. Das Kalium-*tert*-butylat wurde vor der Reaktion sublimiert.

Einwirkung von Lithium-diisopropylamid auf 7a: 880 mg (2.72 mmol) **7a** in 10 ml absol. THF wurden bei -80°C zu einer Lösung von 4 mmol Lithium-diisopropylamid in 10 ml THF gegeben. Zum langsam dunkelrot werdenden Reaktionsgemisch wurden nach 21 h 1.32 g (40 mmol) Methanol-OD gegeben; das Reaktionsgemisch hellte sich sofort auf. Nach 50 min wurde mit Chloroform/Eiswasser/Ammoniumchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und daraus 630 mg (72%) **7a** zurückerhalten, das NMR-spektroskopisch keinerlei Deuterierung aufwies.

Analog wurden die Dihydropyridine **7b**, **i** und **8i** mit Lithium-diisopropylamid umgesetzt und zu **90**, **81** bzw. 74% die undeuterierten Ausgangsprodukte zurückerhalten.

Die Einwirkung von Lithium-diisopropylamid auf die Dihydropyridine **7c**, **8c-e**, **g**, **h**, **9c**, **d** und **f** wurde, wie für **7a** beschrieben durchgeführt. Reaktionszeit, Basenmenge und Reaktionsergebnis sind in Tab. 2 aufgeführt. Bei der Methylierung der auf diese Weise aus **8c**, **9c** und **9d** erzeugten Anionen wurden anstatt Methanol-OD 1.5 Äquivalente Fluorsulfonsäure-methylester, bezogen auf eingesetztes Dihydropyridin, zugegeben; nach 1 h wurde wie üblich aufgearbeitet (Ergebnisse in Tab. 2). Ebenso wurde das aus **8d** und **11d** erhaltene Reaktionsgemisch und das Dihydropyridin **20** mit Lithium-diisopropylamid behandelt; die Zugabe äquivalenter Mengen Methanol und die übliche Aufarbeitung lieferte das in Tab. 2 aufgeführte Ergebnis. Keine NMR-spektroskopisch nachweisbare Deuterierung zeigte das diesen Bedingungen unterworfenen Gemisch aus **9c** + **19c** (s. Tab. 2).

Einwirkung von Lithium-diisopropylamid auf 7b bei -20°C: Analoge Durchführung der Reaktion, wie bei **7a** beschrieben, bei -20°C führte nach 1 h zu einem tiefschwarzgrünen Reaktionsgemisch. Aufarbeitung mit Wasser/Chloroform lieferte 2,4,6-Triphenylpyridin³⁷⁾, Ausb. 89%.

*Isomerisierung von 7i mit Kalium-*tert*-butylat in DMSO*: 786 mg (5 mmol) **7i** und 280.5 mg (2.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat wurden in 2.5 ml absol. DMSO 4 h auf 90°C erhitzt. Die tiefdunkelrote Lösung wurde auf Eiswasser gegossen, das Gemisch mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen und daraus durch Einengen 560 mg (72%) eines NMR-spektroskopisch reinen Gleichgewichtsgemisches aus **7i** und **8i** (22:78) erhalten.

³⁷⁾ Identisch mit einer nach R. Lombard und J. P. Stephan, Bull. Soc. Chim. France 1958, 1458, erhaltenen Probe.

Analog wurde die Isomerisierung von **7i** in $[D_6]$ DMSO durchgeführt. NMR-spektroskopisch wurde neben dem vollständigen Austausch der H-Atome am C-2, C-4 und C-6 dasselbe Gleichgewichtsgemisch beobachtet.

Bei den Isomerisierungen von **8i** in DMSO und in $[D_6]$ DMSO war unter diesen Reaktionsbedingungen das bei **7i** beobachtete Reaktionsergebnis erst nach 18 h erreicht. Bei der Aufarbeitung, wie oben beschrieben, wurden 90% des Gemisches aus **7i** und **8i** zurückerhalten.

Die Isomerisierungsversuche von **8d** und **9d** wurden unter den gleichen Reaktionsbedingungen in absol. $[D_6]$ DMSO direkt im NMR-Rohr durchgeführt. Nach 24 h wurden folgende H/D-Austausche beobachtet: bei **8d** an C-2 zu ca. 25%, bei **9d** an C-2 zu ca. 10%.

[14/76]