

ÜBER DEN MECHANISMUS DER WASSERSTOFFÜBERTRAGUNG MIT PYRIDINNUKLEOTIDEN— XXVIII*

DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BINDUNGSZUSTAND IN DIHYDROPYRIDINEN UND ELEKTRONENSPEKTROSKOPISCHEN DATEN

W. HANSTEIN und K. WALLENFELS
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Br.

Herrn Prof. Dr. A. LÜTTRINGHANS zum 60. Geburts. taggewidmet

(Received in Germany 27 May 1966; accepted for publication 15 June 1966)

Zusammenfassung—Es wurden mehrere neue 3,5-disubstituierte N-Methyl-pyridiniumsalze synthetisiert und daraus durch Reduktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und NaBH_4 Dihydropyridine dargestellt. An diesen wurde durch UV-, IR- und NMR-Spektroskopie die Struktur (Isomerenverhältnis) festgestellt. Die Elektronenspektren der Dihydropyridine wurden durch eine Reihe von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität in Beziehung zu deren Z-Werten gesetzt. Hieraus liess sich das Ausmass der Beteiligung dipolarer Grenzzustände am Grund- und Anregungszustand abschätzen. Man erkennt, dass schon der Grundzustand in erheblichem Masse dipolaren Charakter haben muss.

Aus den Absorptionsmaxima der Dihydropyridine wurden aufgrund des Elektronengasmodells Störpotentiale berechnet und daraus der Doppelbindungscharakter im Chromophor abgeschätzt. Für eine der betrachteten Verbindungen, für welche eine Röntgen-Strukturanalyse vorliegt, liessen sich derartige Werte auch aus den Bindungsabständen berechnen. Die Ergebnisse der verschiedenen Verfahren stehen in Übereinstimmung.

Das bei β -substituierten 1,6-Dihydropyridinen zweibandige UV-Spektrum wird anhand der für unterschiedlich substituierte Verbindungen vorliegenden Daten für Bandenlage und Intensität beider Maxima diskutiert. Es wird vorgeschlagen, dass für die langwellige Absorption der Aminodien- bzw. 1-Amino-4-cyan-Chromophor, für die kurzwellige das β -Aminoacrylsäure-ähnliche System verantwortlich ist.

Abstract—A number of new 3,5-disubstituted-N-methyl-pyridium salts were synthesized. By $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ and NaBH_4 reduction, the corresponding dihydropyridines were obtained. The structures (ratio of isomers) of the reduction products were determined by UV, IR and NMR spectroscopy. The relationship between the Z-values of several solvents of varying polarity, and the electronspectra of the dihydropyridines was established. This allowed an estimation, to what extent dipolar structures participate in the ground- and excited state of the dihydropyridine molecules. So one observes that the groundstate already exhibits to a large extent dipolar character.

On the basis of the electron gas model, "Störpotentiale" were calculated from the absorption spectra of dihydropyridines and therefrom the double bond character in the chromophore was estimated. Such values could also be calculated from bond lengths for one of the compounds where X-ray analysis already exists. The results of the different methods used, agree with each other.

The double-band UV spectrum in different disubstituted 1,6-dihydropyridines is discussed on the grounds of the existing data for the position and intensity of both maxima. The proposition is made that the absorption at longer wavelength is due to the amino-diene, 1-amino-4-cyano-chromophore resp., the one at shorter wavelength due to a β -aminoacrylic acid-like system.

IN DER dreissigjährigen Geschichte der Pyridinnukleotidforschung haben Modelle für Nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) eine grosse Rolle gespielt (Übersicht¹); ihr

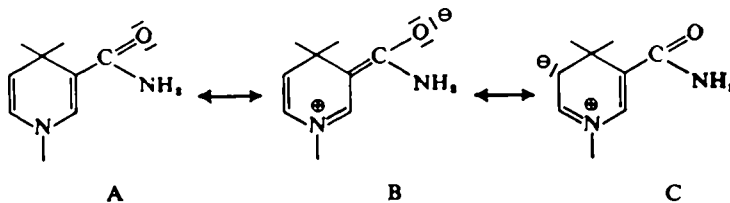
* XXVII Mitteilung: K. Wallenfels und W. Hanstein, *Angew. Chem.* 77, 861 (1965).

¹ F. H. Westheimer, *Advances in Enzymology* (Edited by F. F. Nord) Vol. 24; S.441. Interscience, New York-London (1962).

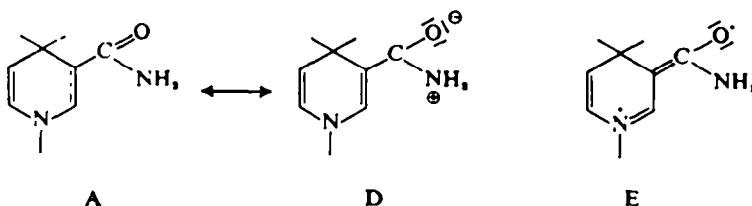
chemisches und physikalisches Verhalten hat so weitgehende Einblicke in die Natur des Pyridin-Dihydropyridin-Systems gestattet, dass zu Beginn dieses Jahrzehnts die Hauptprobleme sowohl der Mechanismen als auch der Konstitution weitgehend gelöst waren.

Pullman *et al.*³ sowie Hutton und Westheimer³ zeigten Mitte der Fünfzigerjahre, dass enzymatisch wirksames Dihydrornikotinamid-adenin-dinukleotid (NADH) und mit Dithionit reduzierte Modellsbstanzzen einschliesslich NAD das 1,4-Dihydropyridinsystem enthalten.

Karle bewies 1961 an N₁-Benzyl-1,4-dihydrornikotinamid röntgenographisch, dass bis auf die Benzylgruppe das ganze Molekül planar gebaut ist,⁴ und damit die Richtigkeit eines Postulates, das Cilento kurz diskutiert,⁵ Wallenfels und Schüly implizit⁶ und Hofmann *et al.* ausdrücklich aufgestellt hatten.⁷ Sowohl das spektroskopische Verhalten als auch die geringe Basizität der Modelldihydropyridine lassen sich nur durch Wechselwirkung des "einsamen" Stickstoff-Elektronenpaars mit den anderen π -Elektronen erklären, die sich durch folgende Grenzstrukturen andeuten lassen:



Zusätzlich ist die mit $A \leftrightarrow B$ konkurrierende Amidmesomerie $A \leftrightarrow D$ wichtig. Dies zeigen Untersuchungen über die Abhängigkeit der Bandenlage vom Charakter des Carbonylsubstituenten in 3-Stellung:^{6,8} je weniger basisch die mit der Carbonylfunktion verknüpfte Gruppe ist, desto längerwellig absorbiert das Dihydropyridin. Diese Befunde bestätigen die Bedeutung der Mesomerie $A \leftrightarrow B$ für den Grund- und den Anregungszustand.



Grenzstrukturen wie E sind wahrscheinlich weniger wichtig, da sich das "einsame" Elektron am Stickstoff im 3s-Orbital befinden müsste, während beim Sauerstoff ein energieärmeres 2p-Orbital nur halb besetzt wäre.

³ M. E. Pullman, A. San Pietro und S. P. Colowick, *J. Biol. Chem.* **206**, 129 (1954).

³ R. F. Hutton und F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **3**, 73 (1958).

⁴ I. L. Karle, *Acta Cryst.* **14**, 497 (1961).

⁵ G. Cilento, E. de Carvalho Filho und A. C. Giorna Albanese, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4472 (1958).

⁶ K. Wallenfels, H. Schüly und D. Hofmann, *Liebigs Ann.* **621**, 106 (1959).

⁷ D. Hofmann, E. M. Kosower und K. Wallenfels, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 3314 (1961).

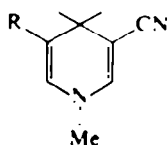
⁸ G. Pfeleiderer, E. Sann und A. Stock, *Chem. Ber.* **93**, 3083 (1960).

Es ist eine schon öfters diskutierte,^{6,9,10} aber bisher offene Frage, in welchem Ausmass dipolare Grenzstrukturen wie B zum Grundzustand eines Dihydropyridins mit -M-Substitution in β -Stellung beitragen; die Stabilisierung dieses Systems durch derartige Substituenten zeigt sich eindeutig durch Vergleich von 1,4-Dihydropyridin¹¹ mit der "Hantzsch-Verbindung" 3,5-Dicarbäthoxy-1,4-dihydrolutidin.¹² Die Frage nach dem Grundzustand von NADH interessiert auch im Zusammenhang mit dem Reaktionsmechanismus der Wasserstoffübertragung mit Pyridinnukleotiden, der sehr wahrscheinlich durch Hydridtransfer zu formulieren ist (Übersicht:¹³). Den Übergangszustand einer solchen Reaktion formulierten Wallenfels und Sund¹⁴ und Mahler und Douglas¹⁵ mit der dipolaren mesomeren Struktur B, von deren Beteiligung am Grundzustand demnach die Aktivierungsenthalpie mit abhängen muss.

Auf der Grundlage neuer Ergebnisse soll das Problem des Bindungszustands von Dihydropyridinen hier erneut diskutiert werden.

Lösungsmittelabhängigkeit der UV-Spektren

Aus der geringen Lösungsmittelabhängigkeit der langwelligen Bande eines NADH-Modells, N_1 -Benzyl-1,4-dihydronikotinamid (I), und dem Dipolmoment von 3.89 D in Dioxan schloss Cilento, dass dipolare Grenzstrukturen nur in geringem Mass zum Grundzustand dieses Dihydropyridins beitragen sollten.⁵ Um festzustellen, wie die Verhältnisse bei stärker polaren Dihydropyridinen liegen, haben wir folgende Verbindungen dargestellt und die Lösungsmittelabhängigkeit ihrer Maxima im UV-Bereich bestimmt:



IIa: R = CN
b: R = CONH₂
c: R = COOEt



IIIa: R = CN, CN
b: R = CN, CONH₂
c: R = CN, COOEt

1,6-Dihydropyridine, die aus 3-substituierten Pyridiniumsalzen durch Reduktion mit Natriumborhydrid dargestellt werden, enthalten wechselnde, von den Reaktionsbedingungen und den Substituenten abhängige Mengen an *para*-Isomeren,^{6,16,17} die auch durch mehrfaches Umkristallisieren nicht gänzlich zu entfernen sind. Dasselbe trifft auch auf die *ortho*-Dihydropyridine III zu; bei IIIc wurden NMR-spektroskopisch alle drei möglichen Isomeren (*ortho/ortho'/para* = 41/26/33) festgestellt.¹⁸ Die unten angegebenen Absorptionsmaxima von III sind die solcher Gemische; für die Lösungsmittelabhängigkeit ist dies von geringem Belang, da die Verschiebung der Maxima durch Lösungsmittelwechsel immer mit dem gleichen Reduktionsprodukt gemessen wurde.

Als Mass für die Lösungsmittelpolarität wurden die Kosower' schen Z-Werte

⁶ N. O. Kaplan und M. M. Ciotti, *J. Biol. Chem.* **221**, 823 (1956).

¹⁰ K. Schenker und J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1960 (1959).

¹¹ N. C. Cook und J. E. Lyons, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 3283 (1965).

¹² A. Hantzsch, *Liebigs Ann.* **215**, 1 (1882).

¹³ H. Sund, H. Diekmann und K. Wallenfels, *Advances in Enzymology* (Edited by F. F. Nord) Vol. 26; S.115. Interscience, New York—London—Sydney (1964).

¹⁴ K. Wallenfels und H. Sund, *Biochem. Z.* **329**, 59 (1957).

¹⁵ H. R. Mahler und J. Douglas, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 1159 (1957).

¹⁶ D. Hofmann, Diplomarbeit Freiburg/Br. (1958).

¹⁷ H. Diekmann, G. Englert und K. Wallenfels, *Tetrahedron* **20**, 281 (1964).

¹⁸ W. Hanstein, Dissertation Freiburg/Br. (1966).

verwendet, die durch die lösungsmittelabhängigen Übertragungsenergien der langwelligen charge-transfer-Bande von N-Aethyl-4-carbomethoxypyridiniumjodid definiert sind¹⁹ und sich besser als Dielektrizitätskonstanten zur Rationalisierung kinetischer und spektraler Lösungsmiteleinflüsse eignen (Übersicht:²⁰).

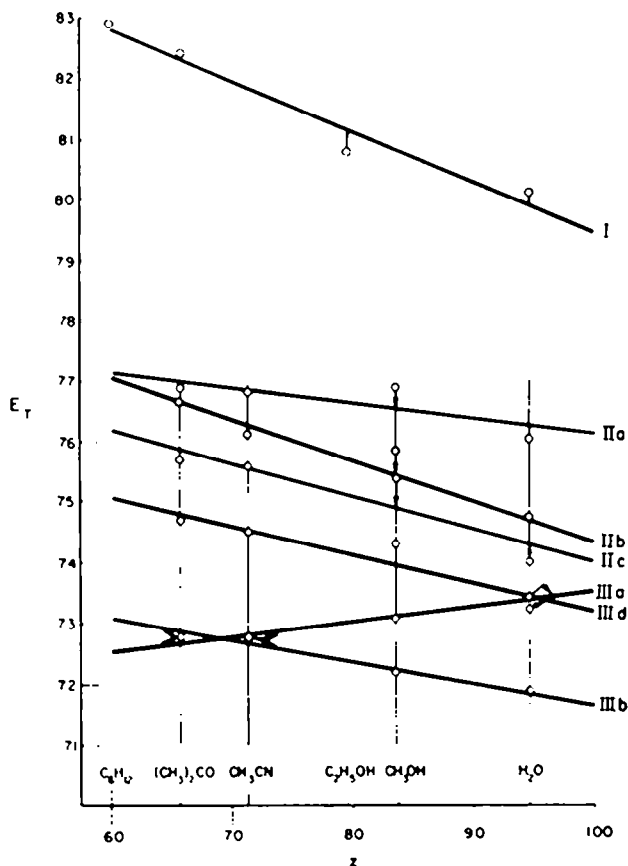


Abb. 1 Übertragungsenergien E_T der langwelligen Banden der Dihydropyridine I (N₁-Benzyl-1,4-dihydrornikotinamid), IIa-c, IIIa-c gegen Z aufgetragen. Die Geraden sind aus den Messpunkten nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate berechnet.

Reichardt verglich verschiedene empirische Parameter der Lösungsmittelpolarität miteinander und stellte zwischen ihnen gute lineare Korrelationen fest,²⁰ sodass es verhältnismässig gleichgültig ist, welchen Parameter man wählt. Da Hofmann *et al.*⁷ bei der Untersuchung verschiedener Dihydropyridine und verwandter Verbindungen Z-Werte verwendet haben, wurde auch hier mit ihnen gearbeitet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und Abbildung 1 dargestellt. Aus den Werten der Übertragungsenergien E_T wurden für die Gleichung $E_T = mZ + b$ nach der Methode der kleinsten Quadrate die Parameter m und b sowie deren mittlere quadratische Abweichung berechnet; die entsprechenden Geraden sind in Abb. 1 eingezeichnet. Die Steigerung m ist das Mass der Lösungsmittlempfindlichkeit eines

¹⁹ E. M. Kosower, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3253 (1958).

²⁰ Chr. Reichardt, *Angew. Chem.* **77**, 30 (1965).

TABELLE I.

Verbindung	Lösungsmittel	(Z)	λ_{\max} (m μ)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$ (cm ² /mMol)	E_T (kcal/Mol)
IIa	H ₂ O	(94.6)	376.0	6.70	76.04
	MeOH	(83.6)	371.8	6.64	76.90
	MeCN	(71.3)	372.1	6.33	76.83
	MeCOMe	(65.7)	371.8	5.98	76.90
$m = -0.026 \pm 0.003; \quad b = 78.7 \pm 0.2$					
IIb	H ₂ O		383.7	7.72	74.51
	MeOH		376.9	7.32	75.85
	MeCN		375.6	6.57	76.12
	MeCOMe		372.9	6.14	76.67
$m = -0.068 \pm 0.003; \quad b = 81.1 \pm 0.3$					
IIc	H ₂ O		386.2	—*	74.03
	MeOH		379.2	7.79	75.39
	MeCN		378.3	7.51	75.57
	MeCOMe		377.6	7.40	75.71
$m = -0.055 \pm 0.004; \quad b = 79.5 \pm 0.4$					
I*	H ₂ O		357	—	80.1
	EtOH	(79.6)	354	—	80.8
	MeCOMe		347	—	82.4
	C ₄ H ₁₀	(60)	345	—	82.9
$m = -0.084 \pm 0.03; \quad b = 87.8 \pm 0.2$					
IIIa	H ₂ O		389.4	5.66	73.42
	MeOH		391.1	5.51	73.10
	MeCN		392.9	5.17	72.77
	MeCOMe		392.9	5.26	72.77
$m = +0.024 \pm 0.0009; \quad b = 71.1 \pm 0.1$					
IIIb	H ₂ O		397.8	6.13	71.87
	MeOH		396.1	5.87	72.20
	MeCN		392.6	5.54	72.82
	MeCOMe		392.9	5.74	72.77
$m = 0.035 \pm 0.002; \quad b = 75.2 \pm 0.1$					
IIIc	H ₂ O		390.3	6.18	73.25
	MeOH		384.8	6.09	74.30
	MeCN		383.8	5.29	74.49
	MeCOMe		382.8	5.66	74.69
$m = -0.047 \pm 0.03; \quad b = 77.9 \pm 0.4$					

Lösungsmittelabhängigkeit von Dihydropyridinen. Die Übertragungsenergien E_T sind nach $E_T(\text{Kcal/Mol}) = 2.859 \cdot 10^4/\lambda$ (m μ) berechnet. Die angegebenen Parameter m und b beziehen sich auf die Gleichung $E_T = mZ + b$; die entsprechenden Geraden sind in der Abb. 1 enthalten.

* gesättigte Lösung.

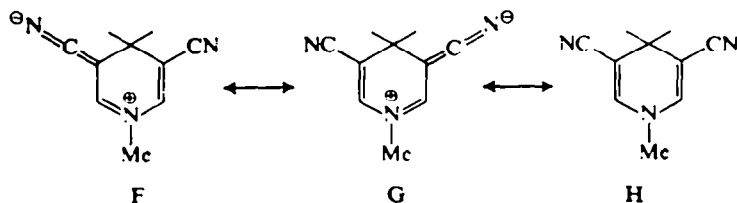
† Wellenlängenangaben von Cilento.⁸

‡ nicht angegeben in.⁸

Maximums, während b der Wert der auf $Z = 0$ extrapolierten Übertragungsenergie ist. Da offenbar Lösungsmittel mit Z -Werten wesentlich unter 60 nicht vorkommen,²⁰ haben die b -Werte keinen direkten physikalischen Sinn.

Zur Interpretation der Lösungsmittelabhängigkeit von UV-Spektren dieser Art kann man sich einer Betrachtungsweise bedienen, die Brooker für Merocyanine entwickelt hat und auf Förster zurückgeht (Literatur siehe²⁰). Danach lassen sich Verbindungen, die durch unpolare und polare kanonische Strukturen beschrieben werden müssen, in solche einteilen, deren Dipolmoment im Grundzustand wesentlich kleiner als im angeregten Zustand ist ($\mu_G \ll \mu_A$), solche mit vorwiegend polarem Grundzustand ($\mu_G \gg \mu_A$) und eine Gruppe mit vergleichbar polarem Grund- und Anregungszustand ($\mu_G \approx \mu_A$). Bei der ersten Gruppe stabilisiert ein polareres Lösungsmittel stärker den angeregten Zustand, sodass die Verbindungen längerwellig als in unpolaren Lösungsmitteln absorbieren (positive Solvatochromie) und die Grösse m in Gleichung $E_T = mZ + b$ negativ ist; in der zweiten Gruppe mit $\mu_G \gg \mu_A$ werden dementsprechend negative Solvatochromie und positive m -Werte beobachtet. Im dritten Falle mit $\mu_G \approx \mu_A$ ist eine sehr geringe oder keine Lösungsmittelabhängigkeit zu erwarten.

In diesem Bereich scheinen sich die untersuchten N -alkylierten Dihydropyridine zu befinden. N_1 -Benzyl-1,4-dihydropyridinamid (I) hat die von Cilento⁶ qualitativ festgestellte geringe Lösungsmittelempfindlichkeit von $m = -0.084 \pm 0.003$; die durch zusätzliche $-M$ -Substitution sicher polareren 1,4-Dihydropyridine IIa-c haben Durchschnittswerte von $m = -0.05 \pm 0.02$, die bei den *ortho*-Dihydropyridinen IIIa-c auf $m = -0.02 \pm 0.04$ gesunken sind. N -Methyl-3,5-dicyan-1,4-dihydropyridin (IIa) zeigt eine kleine positive, das *ortho*-Dihydropyridin IIIa eine ebensogrosse negative Solvatochromie. In diesen Fällen sollte also der angeregte Zustand ähnlich polar wie der Grundzustand sein, die Grenzstrukturen F und G haben danach etwa das Gewicht der unpolaren Struktur H.



Wenn das hier zutrifft, muss auch im Dihydropyridin I den polaren Grenzstrukturen eine nicht unerhebliche Bedeutung zukommen. Man kann deren Gewicht aus den Atomabständen in I abschätzen, die röntgenographisch ermittelt wurden.⁴ Der partielle Doppelbindungscharakter der Einfachbindungen in der unpolaren Struktur A lässt sich aus den empirischen Beziehungen zwischen Bindungslängen und Bindungsordnungen des MO- und VB-Verfahrens berechnen. In der Tabelle 2 sind die Ergebnisse solcher Berechnungen zusammengefasst. Dabei wurden die Gleichungen 1a und 1b nach Jenkins²¹ und die Gleichung 2 nach Pauling²² verwendet; die Abstände d_E und

²¹ H. O. Jenkins, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 3168 (1955).

²² L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung* (Übersetzung von H. Noller) S.224. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse (1962).

d_B der Einfach- und Doppelbindungen wurden aus den Kovalenzradien von Schomaker und Stevenson²³ berechnet, die auch der Gleichung 2 zugrunde liegen.

$$1/d_1^2 = 0.2868 + 0.1334 p$$

$$1/d_2^2 = 0.316 + 0.144 p$$

$$\frac{d_B - d}{d_B - d_B} = \frac{1.84(n - 1)}{0.84n - 0.16}$$

$$d_1 = \text{C—C-Bindungsabstand} \quad (1a)$$

$$d_2 = \text{C—N-Bindungsabstand} \quad (1b)$$

p = Bindungsordnung

$$d_B = \text{Bindungsabstand der Einfachbindung} \quad (2)$$

d_B = Bindungsabstand der Doppelbindung

d = wirklicher Bindungsabstand

n = Bindungsgrad (bond number)

TABELLE 2

Bindung	Bindungslänge	p^a	p^b	n^c
N_1-C_2	1.38 Å	1.45	1.458	1.28
H_2NOC-C_2	1.47	1.32		1.23
N_1-C_6	1.43	1.20	1.425	1.10
H_2N-CO	1.32	1.80		1.4 ^d

Doppelbindungscharakter p und n in N_1 -Benzyl-3-carbamyl-1.4-dihydropyridin (I), aus den von Karle⁴ bestimmten Bindungslängen berechnet.

^a nach den Gleichungen 1a und 1b berechnet.

^b von Pullman MO-theoretisch berechnet.²⁴

^c die Paulingsche Gleichung 2 ist für C—C-Bindungen empirisch abgeleitet; da sie einen Quotienten von Bindungslängendifferenzen enthält, wurde sie versuchsweise auch für C—N-Bindungen verwendet.

^d von Pauling für Amide geschätzt.²⁵

Die Werte der Tabelle 2 weisen auf eine erhebliche Beteiligung von dipolaren Strukturen am Grundzustand hin; der rechnerisch-empirische p -Wert der N_1-C_2 -Bindung stimmt gut mit der MO-theoretisch berechneten Bindungsordnung überein, während die entsprechenden Werte für die N_1-C_6 -Bindung sich erheblich unterscheiden. Die nach Jenkins mit den Gleichungen 1 errechneten Werte lassen sich nicht unmittelbar mit den nach Gleichung 2 erhaltenen Bindungsgradzahlen (bond number) vergleichen, da Pauling zur Ableitung dieser Gleichung für Benzol aus der Resonanz der beiden Kekulé-Strukturen den Wert von $n = 1.5$ entnimmt, während Jenkins die nach dem MO-Verfahren erhaltenen Werte zugrunde legt (z.B. Benzol: $p = 1.667$; Melamin: 1.658; Pyridin: 1.534). Normiert man die p -Werte auf Benzol so lässt sich die Teilnahme des "einsamen" Ringstickstoff-Elektronenpaars an der Mesomerie $A \leftrightarrow B$ und damit der Anteil der dipolaren Grenzstruktur B zu 34% (N_1-C_2 -Bindung) bzw. 24% (H_2NOC-C_2 -Bindung) berechnen; aus den n -Werten erhält man direkt den Anteil von 28% bzw. 23%. Wenn man auch wegen der Verwendung empirischer Gleichungen die Genauigkeit solcher Zahlen nicht überbewerten soll, so weisen sie doch deutlich auf eine gewichtige Beteiligung dipolarer Grenzstrukturen am Grundzustand hin und bestätigen die qualitativen Schlüsse, die aus den Lösungsmiteleinflüssen auf die Spektren der untersuchten Dihydropyridine gezogen wurden.

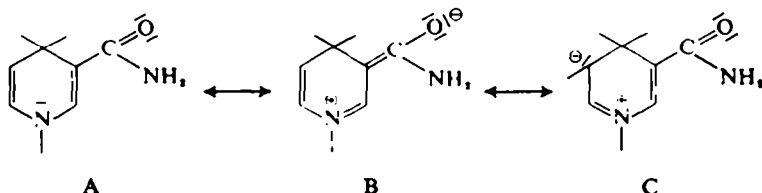
²³ V. Schomaker und D. P. Stevenson, *J. Amer. Chem. Soc.* 63, 37 (1941).

²⁴ B. Pullman und A. Pullman, *Quantum Biochemistry* S.531. Interscience, New York—London (1963).

²⁵ loc. cit. 22, S.264.

Berechnung der UV-Spektren von Dihydropyridinen

Auf Grund der Mesomerie $A \leftrightarrow B \leftrightarrow C$ können NADH-Modelle als Merocyanine, mit der Mesomerie $B \leftrightarrow C$ als Polymethine aufgefasst werden. Der Carbonylsauerstoff und das Kohlenstoffatom C_6 sind von so unterschiedlicher Elektronegativität, dass in Uebereinstimmung mit den gefundenen Bindungslängen⁴ kein vollständiger Ausgleich zwischen Doppel- und Einfachbindungen zu erwarten ist.



Man kann die Absorptionswellenlängen solcher unsymmetrischen Systeme mehr oder weniger genau berechnen, indem man das arithmetische Mittel der zugehörigen symmetrischen Systeme bildet.²⁶ Aus den Maxima von N-Methyl-3,5-dicyan-1,4-dihydropyridin (IIa) (376 $m\mu$) und N-Methyl-1,4-dihydropyridin ($\sim 300 m\mu$, geschätzt*) errechnet sich so für N-Methyl-3-cyan-1,4-dihydropyridin das Bandenmaximum bei 338 $m\mu$. Die gute Uebereinstimmung mit dem tatsächlich gefundenen Wert von 340 $m\mu$ ¹⁰ ermutigt, Dihydropyridine als Merocyanine bzw. Polymethine aufzufassen und ihre Absorptionswellenlängen nach dem Elektronengasmodell im Ansatz von H. Kuhn²⁶ zu berechnen. Zunächst wurden nach Gleichung 3 die Wellenlängen berechnet, die bei konstantem Potential entlang der Konjugationskette, d.h. bei vollständigem Bindungsausgleich zu erwarten sind.

L = Länge des Konjugationssystems (Å)

$$\lambda(m\mu) = \frac{8m\mu L^2}{h(N+1)} = 32.97 \frac{L^2}{N+1} \quad (3)$$

N = Zahl der beteiligten π -Elektronen

Für nicht ideale Fälle kann nach Kuhn statt eines konstanten Potentials entlang der Kette ein sinusförmiger Potentialverlauf entsprechend den alternierenden Doppel- und Einfachbindungen angenommen werden; je höher die Amplitude dieser Kurve ist, desto stärker sind die π -Elektronen innerhalb der Doppelbindung lokalisiert, und eine desto grössere Blauverschiebung, verglichen mit den idealen Bindungen, ist zu erwarten. Diese Amplitude wird als Störpotential V_0 bezeichnet;²⁹ V_0 ist bei idealen Cyaninen gleich Null, bei unsymmetrischen Cyaninen in der Größenordnung einiger Zehntel Elektronenvolt,³⁰ bei Polyenen durchschnittlich 2.0 eV und bei Polyinen 2.8

* 1,4-Dihydropyridin-N-tetraacetylglucosid: 265 $m\mu$ ¹⁷ N-Trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin: 288 $m\mu$.¹¹ Das vorliegende umfangreiche Material ermöglicht derartige, relativ genaue Abschätzungen.⁴⁹

²⁶ H. A. Staab, *Einführung in die theoretische organische Chemie* S.327. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse (1959).

¹⁷ P. Karrer, B. H. Ringier, J. Büchi, H. Fritzsche und U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* 20, 55 (1937).

²⁹ H. Kuhn, *Helv. Chim. Acta* 34, 2371 (1951) und vorherg. Publikationen.

³⁰ H. Kuhn, *Z. Elektroch.* 53, 165 (1949).

⁴⁹ C. Sandorfy, *Die Elektronenspektren in der theoretischen Chemie* S.170, 178. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse (1961).

eV.²¹ Der Wert des Störpotentials kann also als ein gewisses Mass für den Bindungsausgleich in Konjugationssystemen angesehen werden. Nach Kuhn kann die bei Auftreten eines Störpotentials zu erwartende Wellenlänge nach Gleichung 4 berechnet werden.^{22,20} Bezeichnet man diese Wellenlänge als λ_{exp} , die aus Gleichung 3 berechnete als λ_{id} , so ergibt

$$\lambda_{\text{exp}}^{(m\nu)} = \frac{1}{\frac{V_0}{hc} \left(1 - \frac{1}{N}\right) - \frac{h}{8mc} \left(\frac{N \cdot \cdot 1}{L_2}\right)} \quad (4)$$

sich aus den Gl. 3 und 4 nach Umformung und Einsetzen der Konstanten die Gleichung 5.

$$V_0 = \left(\frac{1}{\lambda_{\text{exp}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{id}}}\right) \frac{N}{N+1} \cdot 1,240 \cdot 10^3 \text{ (eV)} \quad (5)$$

Die in Gleichung 3 notwendige Länge L des Konjugationssystems wurde sowohl mit den Kovalenzradien von Schomaker und Stevenson²³ mit den Korrekturen nach Gordy²⁴ für die Elektronegativitätsdifferenzen bestimmt, als auch mit den Kovalenzradien von Lide,²⁵ die unter Berücksichtigung des Bastardisierungsgrades auf neueren Daten basieren.

Der gravierendste Unterschied in den Bindungslängen der beiden Quellen tritt bei der C—N-Einfachbindung auf, deren Länge nach Schomaker und Stevenson 1,467 Å, nach Lide aber, wenn der Kohlenstoff sp³-hybridisiert ist, 1,36 Å beträgt. Da die röntgenographischen Daten eines NADH-Modells zeigen, dass die Werte der C—N-Einfachbindungen dazwischen liegen (Tab. 2), wurden die Störpotentiale mit den C—N-Werten aus beiden Quellen getrennt berechnet.

Die verwendeten Bindungslängen zeigt Tabelle 3. Die Länge L wird durch das Summieren der einzelnen Atomabstände innerhalb der Konjugationskette erhalten;

TABELLE 3

C—C	1·544	C _{te} —C _{tri}	1·501
C=C	1·334	C _{tri} —C _{tri}	1·475
C—N	1·467	C _{di} —C _{tri}	1·44
C=C	1·153	C _{tri} —N	1·36
C—O	1·227		

Bindungslängen (Å) nach Schomaker, Stevenson²³ und Gordy²⁴ (linke Spalte); nach Lide²⁵ (rechte Spalte) für Einfachbindungen zwischen sp³-, sp²- und sp-hybridisierten C-Atomen (te, tri, di).

zusätzlich muss an beiden Enden noch ein Bindungsabstand dazugerechnet werden, da das Potential nicht sofort in der Mitte des letzten Atoms, sondern erst in einer gewissen Entfernung vom Atomkern steil ansteigt.

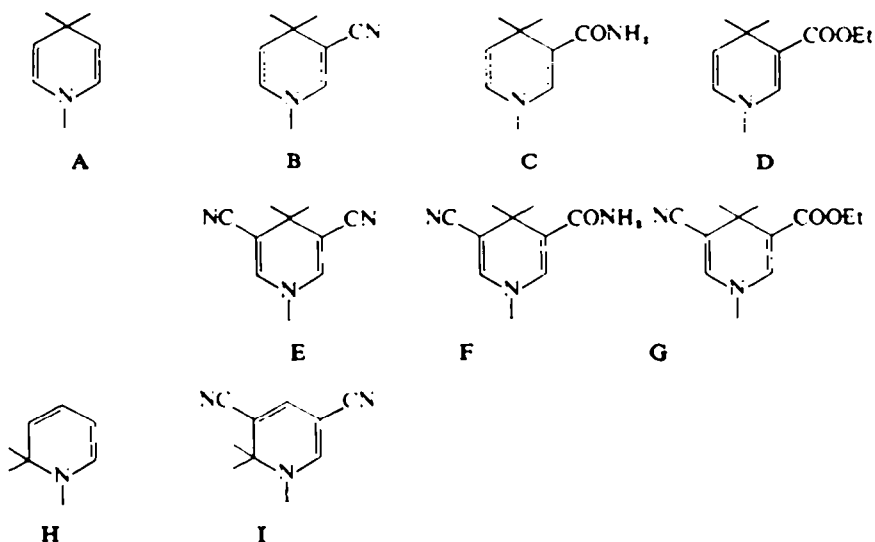
Da man über diesen Abstand nichts Genaueres sagen kann, andererseits die Wellenlänge nach Gl. 3 vom Quadrat der Kettenlänge abhängt, sind Berechnungen gerade von kurzen Konjugationssystemen mit einer Unsicherheit behaftet, die das Verfahren als ein nur halbquantitatives erscheinen lassen.

²¹ loc. cit. 26, S.347, 351.

²² W. Gordy, *J. Chem. Phys.* 15, 81 (1947).

²³ D. R. Lide jr., *Tetrahedron* 17, 125 (1962).

Die Ergebnisse der Berechnungen nach den Gleichungen 3 und 5 der Systeme A-I sind in Tabelle 4 zusammengefasst.



Angesichts der oben erwähnten Unsicherheiten bezüglich der wirklichen Bindungslängen (ausgenommen das N-Benzyl-Modell C) interessiert nur die Grössenordnung der Rechenergebnisse. Auffallend sind die niedrigen Störpotentiale der Strukturen A

TABELLE 4

Struktur	λ_{1d} (m μ) ^a	λ_{exp} (m μ) ^b	V_0 (eV) ^a
A	328.2 305.6	300 ^c	0.43 0.09
B	426.2 401.3	340 ^c	0.84 0.64
C	437.7 415.5	360 ^c	0.70 0.51
	422.5 ^d	357 ^{de}	0.62
D	437.7 515.5	363.5 ^c	0.66 0.49
E	531.6 497.1	376.0	1.07 0.89
F	542.2 511.3	383.7	1.05 0.90
G	542.2 511.3	386.2	1.03 0.87
H	331.0 316.4	335 ^{de}	-0.05 -0.26
I	442.7 412.2 ^e	389.4	0.44 0.20

Berechnete und experimentelle Absorptionswellenlängen und daraus ermittelte Störpotentiale von Dihydropyridinen.

^a linke Spalte mit C—N = 1.467 Å, rechte Spalte mit C—N = 1.36 Å berechnet.

^b N-Methylderivate in H₂O, wenn nicht anders angegeben.

^c geschätzt.

^d N-Benzyl-derivat, mit den röntgenographisch festgestellten Bindungslängen berechnet.⁴

^e Es wurde der Chromophor N—C₂—C₃—C₄—C₅—CN berechnet.

^{4a} P. Karrer und F. J. Stare, *Helv. Chim. Acta* 20, 418 (1937).

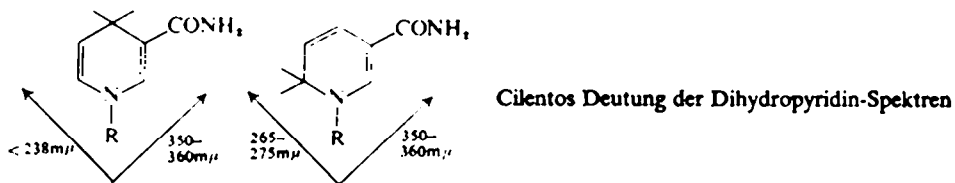
^{4b} E. M. Fry, *J. Org. Chem.* 29, 1647 (1964).

und H mit zum Teil negativen Werten; es ist zweifelhaft, dass diesen Werten ein vollständiger Bindungsausgleich entspricht. Man muss vielmehr an eine Deutung denken analog der Woodward'schen für 1,3-Cyclohexadien, dessen besonders langwellige Absorption durch Hyperkonjugation erklärt wurde³⁶. Die übrigen Störpotentiale liegen im Bereich von 0.2 eV bis 1.1 eV und sind wegen der geringen Konjugationsfähigkeit der Dreifachbindung³⁷ bei den Strukturen mit Cyangruppen am höchsten. Sie sind bedeutend niedriger als die der Polyine und Polyene mit durchschnittlich 3 eV bzw. 2 eV und liegen im Mittel (0.8 eV bzw. 0.6 eV) recht nahe am Idealwert $V_0 = 0$ symmetrischer Cyanine. In der Literatur findet sich keine Beziehung zwischen Störpotentialen und Bindungsordnungen; die Größenordnung der Störpotentiale zeigt aber, ebenso wie die Analyse von Bindungslängen und spektralen Lösungsmiteleinflüssen, dass zwischen Doppel- und Einfachbindungen in Dihydropyridinsystemen ein erheblicher Bindungsausgleich vorliegt, der es rechtfertigt, bei NADH-Modellen dipolaren Grenzstrukturen grosse Bedeutung zuzuschreiben.

Das UV-Spektrum β -substituierter *ortho*-Dihydropyridine

Die Reduktion mit Natriumborhydrid führt bei den meisten 3-substituierten Pyridiniumsalzen hauptsächlich zu 1,6-Dihydropyridinen.⁶ Wallenfels und Schüly konnten anhand einer reichen Materialfülle die wichtige Regel aufstellen, dass dieser Typ von Dihydropyridinen sich von den 1,4- und 1,2-Dihydropyridinen durch eine Bande im Bereich von 240 $m\mu$ bis 290 $m\mu$ unterscheidet, die zusätzlich zur langwelligen Bande oberhalb 340 $m\mu$ auftritt.⁶ Diese kurzwellige Bande, die auch für 1,6-Dihydropyridine charakteristisch ist, die durch Anionenaddition entstanden sind, wurde von den Autoren auf die gekreuzte Konjugation in diesem System zurückgeführt.

Cilento schlug eine detailliertere Deutung des zweibandigen 1,6-Dihydropyridin-Spektrums vor;⁵ er schrieb die kurzwellige Bande dem Aminodien-Chromophor im Ring und die langwellige Absorption einem Uebergang zu, dessen Moment etwa senkrecht zu dem der kurzwelligen Bande gerichtet sein soll.



Spektroskopische Untersuchungen an 3,5-disubstituierten *ortho*-Dihydropyridinen veranlassen uns, dieses Problem neu zu diskutieren.

Wenn der Aminodien-Chromophor für die kurzwellige Bande verantwortlich ist, muss sich diese durch eine zusätzliche π -Bindung in 5-Stellung um ungefähr 40 $m\mu$ bzw. 5500 cm^{-1} verschieben, wie der Vergleich der Maxima folgender Verbindungen ergibt:

³⁶ R. B. Woodward, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 72 (1942).

³⁷ loc. cit. 26, S.138.

	Max	Differenz	Lit.
Butadien	46,080 cm ⁻¹ Δ 217 m μ	41 m μ	
Hexatrien	38,760 cm ⁻¹ Δ 258 m μ	7320 cm ⁻¹	**
Octatetraen	33,110 cm ⁻¹ Δ 302 m μ	44 m μ	
H ₂ N—C(Me)—CH—CN	38,760 cm ⁻¹ Δ 258 m μ	5650 cm ⁻¹	
C ₈ H ₁₀ N—CH=CH—Et	43,860 cm ⁻¹ Δ 228 m μ	30 m μ	
(Et) ₂ N—C—CH—COOEt	34,720 cm ⁻¹ Δ 288 m μ	5100 cm ⁻¹	
 Me		60 m μ	
		4040 cm ⁻¹	

Die erwartete Verschiebung tritt jedoch nicht in diesem Ausmass auf, sie ist nie grosser als 19 m μ bzw. 3000 cm⁻¹:

	R	R'	λ_{max}/ν_{max}		R	R'	λ_{max}/ν_{max}
	Me	H	240 m μ		DCB	H	265 m μ
	Me	CN	41,670 cm ⁻¹ ¹⁰		Me	CN	37,740 cm ⁻¹ ⁶
			259 m μ				270 m μ
			38,610 cm ⁻¹				37,040 cm ⁻¹
	R	R'	R''		DCB = 2,6-Dichlorbenzyl-		
	DCB	H	Me	259 m μ			
	Me	CN	Et	38,610 cm ⁻¹ ⁶			
				278 m μ			
				35,970 cm ⁻¹			

Ausserdem ist der Chromophor der kurzwelligen Bande sehr substituentenempfindlich; dies ist vom Aminodien-System nicht zu erwarten.

Gegen Cilentos Deutung spricht aber am stärksten die Tatsache, dass der Aminodien-Chromophor zwar in der offenkettigen Form bei 280 m μ absorbiert,³⁹ in der cyclischen Struktur der *ortho*-Dihydropyridine (ohne -M-Substituenten) aber ein Maximum im Bereich von 320–335 m μ mit Extinktionen von 2–4000 cm²/mMol aufweist.³⁶ Ein solcher Einfluss der Geometrie von π -Elektronensystemen ist ausser bei 1,3-Cyclohexadien u.a. auch bei 1,4-Cyclohexadienderivaten⁴⁰ und Enolatsystemen ohne Hyperkonjugationsmöglichkeit⁴¹ bekannt.

Diese Tatsachen werden leichter verständlich, wenn man annimmt, dass in 3-substituierten 1,6-Dihydropyridinen der Aminodien-Chromophor für die langwellige Absorption verantwortlich ist; die Max. bei 350–360 m μ ⁸, die 20–30 m μ längerwellig liegen als die der unsubstituierten *ortho*-Dihydropyridine,³⁶ lassen sich zwanglos durch

³⁶ loc. cit. 26, S.346.

³⁹ K. Bowden, E. A. Braude und E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* 948 (1946).

⁴⁰ V. F. Kucherov, N. Y. Grigoreva und T. M. Fadeeva, *Zh. Obshch Khim.* (engl. Uebersetzung) 31, 457 (1961).

⁴¹ H. E. Zangg und A. D. Schäfer, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 1857 (1965).

die Mesomerie der vinylogenen Amidgruppierung erklären, die als ebenes Konjugationssystem den Ring als Ganzes einebnen kann und dadurch bessere Bedingungen für die Wechselwirkung der Elektronen schafft. Eine solche Einebnung kann auch durch annelierte Benzolringe erfolgen; derartige Dihydro-Verbindungen absorbieren dann ebenfalls längerwellig.^{43,45}

Es erscheint plausibel, dass dann die kurzwellige Bande durch Absorption im β -Amino-acrylsäure-Chromophor entsteht; β -Amino-crotonitril absorbiert bei 258 $m\mu$,⁷ 1,4,5,6-Tetrahydropyridine im Bereich 280–300 $m\mu$.^{10,44,45} Auf diese Weise lässt sich auch die Abhängigkeit der Bandenlage vom Charakter des Substituenten in 3-Stellung verstehen, die viel grösser ist als die der langwelligen Bande.⁶

Um besser mit den von Hofmann *et al.* untersuchten β -Aminoacrylsäurederivaten⁷ vergleichen zu können, haben wir die Abhängigkeit der Lage der kurzwelligen Bande im Spektrum der *ortho*-Dihydropyridine IIIa–c vom Lösungsmittel untersucht; aus den Daten der Tabelle 5 und den Daten⁷ der β -Aminoacrylsäure-derivate haben wir nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate die *m*- und *b*-Werte berechnet, die den Geraden in Abbildung 2 zugrunde liegen.

TABELLE 5

Verbindung	Lösungsmittel (Z)	λ_{\max} ($m\mu$)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$ (cm^2/mMol)	E_T (kcal/Mol)
IIIa	H ₂ O (94.6)	263.5	10.1	108.5
	MeOH (83.7)	259.1	8.35	110.3
	MeCN (71.3)	259.0	7.20	110.4
	$m = 0.080 \pm 0.006; b = 116.4 \pm 0.5$			
IIIb	H ₂ O	269.7	10.5	106.0
	MeOH	266.5	10.1	107.3
	MeCN	263.9	8.70	108.3
	$m = -0.098 \pm 0.002; b = 115.4 \pm 0.1$			
IIIc	H ₂ O	277.5	7.05	103.0
	MeOH	272.1	8.36	105.1
	MeCN	268.5	7.11	106.5
	$m = -0.149 \pm 0.003; b = 117.3 \pm 0.3$			
β -Aminocrotonitril		$m = -0.057 \pm 0.005; b = 116.1 \pm 0.3$		
β -Aminocrotonsäure- äthylester		$m = -0.116 \pm 0.005; b = 114.2 \pm 0.4$		

Lösungsmittelabhängigkeit der kurzwelligen Banden von *ortho*-Dihydropyridinen (IIIa–c) und der Absorptionen von β -Aminocrotonsäure-derivaten.⁷ Die angegebenen Parameter *m* und *b* beziehen sich auf die Gleichung $E_T = mZ + b$ (siehe oben).

Der Vergleich der *ortho*-Dihydropyridine mit β -Aminoacrylsäurederivaten bezüglich ihrer Absorption unterhalb 300 $m\mu$ zeigt, dass beide Stoffklassen mit *m*-Werten der Grossenordnung -0.1 etwa gleich starke spektrale Veränderungen durch unterschiedlich polare Lösungsmittel erleiden, die ungefähr doppelt so gross sind wie die langwelligen Banden der Dihydropyridine IIa–c und IIIa–c (Tab. 1).

Dieses Ergebnis sowie die oben angeführten Argumente stützen die Hypothese,

⁴³ P. Karrer und H. Schmid, *Helv. Chem. Acta* **32**, 960 (1949).

⁴⁴ W. Kummer, Dissertation Freiburg/Br. (1960).

⁴⁵ F. Haas, *Biochem. Z.* **288**, 123 (1936).

⁴⁶ K. Walkenfels und H. Schüly, *Biochem. Z.* **329**, 75 (1957).

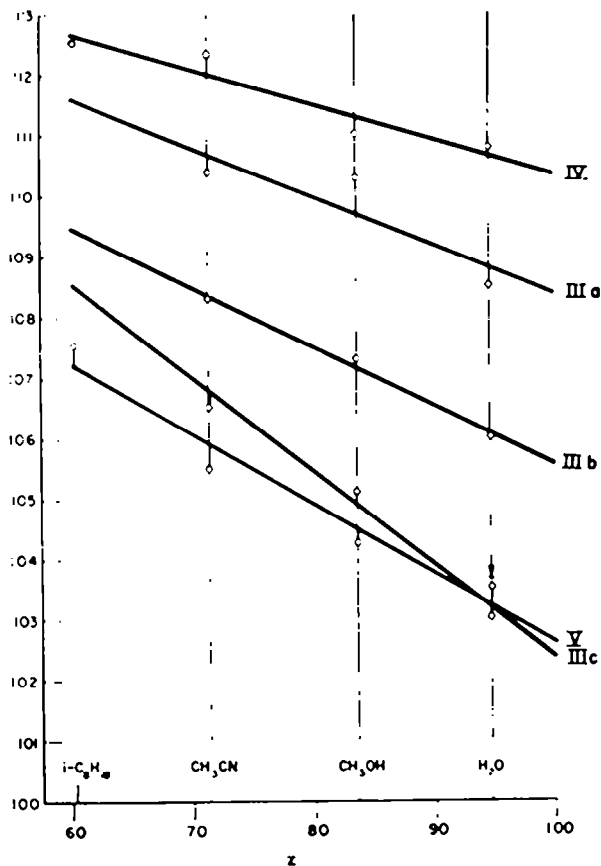
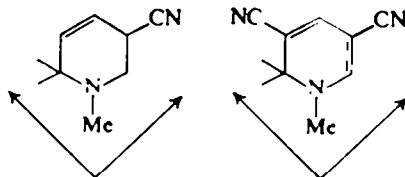


Abb. 2. Übertragungsenergien E_T der kurzwelligen Banden der ortho-Dihydropyridine IIIa-c und der Maxima von β -Aminocrotonitril (IV) und β -Aminocrotonsäureäthylester (V)' gegen Z aufgetragen. Die Geraden sind aus den Messpunkten nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate berechnet.

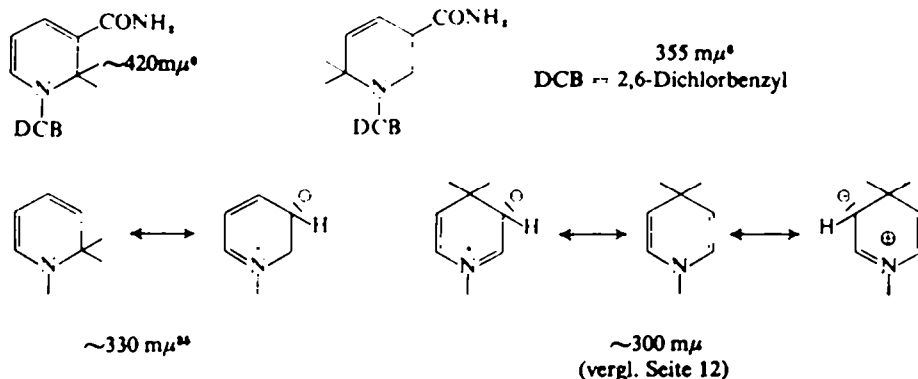
dass die kurzwellige Bande von 1,6-Dihydropyridinen durch das β -Aminoacrylsäuresystem, die langwellige Bande durch den Aminodien- bzw. den 1-Amino-4-cyandien-Chromophor hervorgerufen wird:



3-Substituierte 1,4-Dihydropyridine absorbieren immer bei kürzeren Wellenlängen als die 1,6-Isomeren,⁶ obwohl die langwelligen Banden linear konjugierter Systeme gewöhnlich längerwellig liegen als die gekreuzter Konjugationsketten.⁴⁶ Nach der oben dargelegten Vorstellung über die Chromophore der 1,6-Dihydropyridine müssen

⁴⁶ L. Dorfman, *Chem. Rev.* 53, 47 (1953).

aber zum Vergleich mit diesen die 1,2-Dihydropyridine herangezogen werden; der unsubstituierten *ortho*-Dihydroverbindung kann das *para*-Dihydropyridinsystem gegenübergestellt werden. In beiden Fällen absorbiert das gekreuzte System bei kürzeren Wellenlängen als das linear konjugierte.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5-Cyannikotinsäure-äthylester

Das Verfahren von Wallenfels *et al.*⁶ wurde so modifiziert, dass auf einfache Weise grosse Mengen dieses Zwischenprodukts in guter Ausbeute erhalten werden; eine kürzlich publizierte Modifikation stellt keine wesentliche Verbesserung des ursprünglichen Verfahrens dar.⁶⁷ 150 g 5-Bromnikotinsäure-äthylester, 150 g Dimethylformamid und 90 g Kupfer(I)cyanid werden unter Rühren 2 Stunden bei 170° gehalten. Das Lösungsmittel wird an der Wasserstrahlpumpe so lange abdestilliert, bis der Siedepunkt 80° erreicht hat; dann wird die Vorlage und der Liebigkühler durch einen Schwertkolben ersetzt. Der Cyannikotinsäureester geht bei einer Badtemperatur von 180° (zum Schluss 220°) bei 110°/0.5 Torr über; die Ausbeute des Produkts, das noch Dimethylformamid enthält, beträgt 113 g = 100% d.Th. Nach Umkristallisieren aus Petroläther erhält man 81 g (Δ 71%) vom Schmelzpunkt 89–90° (Lit.: 89–90°⁶).

N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxypyridinium-p-toluolsulfonat (VIII)

5-Cyannikotinsäure-äthylester (5 g) und *p*-Toluolsulfonsäure-methylester (7 g) werden auf dem Wasserbad erhitzt; die Mischung erstarrt nach 20 Minuten und wird noch 10 Minuten auf 110–120° gehalten. Das Rohprodukt (10 g Δ 93% d.Th.) wird zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, die so erhaltenen prismenförmigen Nadeln schmelzen bei 222.5–223° unter Zersetzung und sind gut löslich in Wasser, mässig in Methanol und unlöslich in Aether und Benzol.

Reduktion zu N-methyl-3-cyan-5-carbäthoxy-1,4-dihydropyridin (IIc). 2 g N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxypyridiniumtosylat in 50 ml Wasser werden unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 2.8 g Natriumdithionit in 50 ml Wasser versetzt, die je 1% NaHCO₃ und Soda enthält. Es fallen sofort lange, verfilzte gelbe Nadeln aus, die, mit Wasser gewaschen, bei 148–150° schmelzen; nach Umkristallisation aus kochendem Wasser erhält man 0.4 g Δ 38% der Theorie des Dihydropyridins IIc vom Schmelzpunkt 151–152°, das gut löslich in Aceton und Methanol, aber schlecht löslich in Wasser, Dimethylformamid und Nitromethan ist.

Reduktion mit Natriumborhydrid (IIIc). 1 g N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxypyridinium-tosylat in 30 ml Wasser wird unter Rühren mit einer Lösung von 300 mg NaBH₄ in 10 ml einer gesättigten Bicarbonatlösung tropfenweise versetzt. Die Lösung wird tiefgelb und scheidet unter Aufschäumen 0.38 g = 72% d.Th. eines zitronengelben, in kleinen, kurzen Nadeln kristallisierenden Produktes ab, das NMR-spektroskopisch als Gemisch aller drei möglichen isomeren Dihydropyridine erkannt wurde.¹⁸ Das aus kochendem Wasser umkristallisierte Produkt IIIc beginnt ab 105° zu sintern und

⁶⁷ J. Kuthan, F. Janeckova und M. Havel, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **29**, 143 (1964).

schmilzt bei 130–132°; es ist schwerlöslich in Wasser, und gut löslich, aber zersetzlich in MeOH, chf, Dimethylformamid.

N-Methyl-3-cyan-5-carbamylpyridinium-p-toluolsulfonat (VII)

5-Cyannikotinamid⁴⁷ (2 g) und *p*-Toluolsulfonsäuremethylester (2.6 g) werden gemischt und 4 Stunden auf 120–125° erhitzt; die Mischung erstarrt nach 20 Minuten. Das Rohprodukt wird in 10 ml kochendem Aethanol gelöst, das Salz fällt nach dem Abkühlen in kurzen Prismen vom Fp = 225–226.5° (Zers.) in einer Ausbeute von 3.3 g \triangleq 75% d.Th. aus. Es ist gut löslich in heissem Wasser, MeOH und EtOH, in der Kälte in diesen Lösungsmitteln mässig löslich und unlöslich in Aether, Dioxan und Benzol.

Reduktion zu N-Methyl-3-cyan-1,4-dihydronikotinamid (IIb). *N*-Methyl-3-cyan-5-carbamylpyridinium-tosylat ergibt mit Dithionit bei pH 3–4 nur wenige Prozent der IIb, die nur isoliert werden kann, wenn sofort nach Ausfallen der Kristalle und bevor das Reduktionsmittel Schwefel abscheidet filtriert wird. Zu besseren Ausbeuten führt die Reduktion mit Natrium-hydroxymethylsulfoxylat (Rongalit).

Die Lösung von 1 g des Pyridiniumsalzes in 15 ml Wasser wird mit 2 g Rongalit als Pulver versetzt. Die Lösung färbt sich sofort gelb-orange und hellt sich langsam wieder auf; nach zwei Stunden ist ein gelber Niederschlag ausgefallen. Die Lösung wird mit einigen Tropfen Eisessig auf etwa pH 3 eingestellt und noch weitere 4 Stunden stehen gelassen. Die Ausbeute des bei 217–220° schmelzenden, schwefelfreien Produkts IIb beträgt 300 mg \triangleq 61% d.Th.; nach zweimaligem Umkristallisieren aus kochendem Wasser schmilzt die in kurzen Nadeln kristallisierende Verbindung bei 218.5–221°. Das in allen Lösungsmitteln ausser heissem Wasser schwerlösliche Dihydropyridin IIb fluoresziert in sehr verdünnter wässriger Lösung gelbgrün.

Reduktion mit Natriumborhydrid (IIIb). 0.2 g *N*-Methyl-3-cyan-5-carbamylpyridinium-tosylat und 0.3 g NaHCO₃ werden in 10 ml Wasser gelöst, dazu werden unter Rühren portionenweise 100 mg NaBH₄ gegeben. Aus der tiefgefärbten Lösung scheidet sich sofort ein gelber Niederschlag ab, der durch Umkristallisieren aus kochendem Wasser in gelben, kleinen, rechteckigen Plättchen und kurzen Nadeln vom Schmelzpunkt 224–226° (Zers.) in einer Ausbeute von 0.1 g \triangleq 60% d.Th. erhalten wird. Das Reduktionsprodukt IIIb ist in allen Lösungsmitteln so schwerlöslich, dass NMR-spektroskopische Untersuchungen über Vorkommen und Mengenverhältnisse von Isomeren nicht möglich waren.

N-Methyl-3,5-dicyanpyridinium-p-toluolsulfonat (VI)

3,5-Dicyanpyridin^{47,48} (6 g) und Methyltosylat (9 g) werden auf dem Wasserbad, bis die Mischung zu erstarren beginnt, und dann auf dem Oelbad (120–125°) zwei Stunden erhitzt. Der Kuchen wird aus MeOH und MeOH-Wasser umkristallisiert; die kurzen, farblosen Prismen schmelzen bei 255.5–256.5° (Zers.) und lösen sich gut in Wasser, mässig in MeOH und nicht in Aether, Benzol etc. Ausbeute; 11.3 g \triangleq 78% d.Th.

Reduktion zu N-Methyl-3,5-dicyan-1,4-dihydropyridin (IIa). Wie VII lässt sich auch VI mit Dithionit nur zu Ausbeuten unter 10% an IIa umsetzen. Auch hier verläuft die Reduktion mit Rongalit im Bereich um pH 3 viel besser. Zu 2 g des Salzes VI in 30 ml Wasser wird 1 g Rongalit unter Rühren zugegeben. Die entstehende orangefarbene Lösung beginnt sich nach wenigen Minuten unter Farbaufhellung zu trüben. Nach einer Dreiviertelstunde ist die Lösung rein gelb geworden, es können 380 mg des zitronengelben IIa abfiltriert werden. Das Filtrat wird wieder mit 1 g Rongalit versetzt und mit einigen Tropfen Eisessig auf pH = 2.5–gebracht; im Laufe von 2 Stunden fallen noch 290 mg IIa aus. Die Gesamtausbeute beträgt 670 mg \triangleq 73% d.Th. Die gelbe, in dünnen, verfilzten Nadeln kristallisierende Substanz löst sich gut in heissem Wasser und in Aceton, mässig in kaltem Wasser, MeOH, Nitromethan und Dimethylformamid und nicht in Benzol, chf und Aether; sie schmilzt, aus kochendem Wasser umkristallisiert, bei 222.5–233°.

Reduktion mit Natriumborhydrid (IIIa). 1 g VI und 1.5 g NaHCO₃ in 25 ml Wasser werden mit 50 mg NaBH₄ versetzt, nach wenigen Sekunden beginnt eine Masse kurzer gelber Nadeln in einer Ausbeute von 250 mg \triangleq 60% d.Th. auszufallen. NMR-spektroskopisch wurde neben *N*-Methyl-3,5-dicyan-1,2-dihydropyridin das *para*-Isomere IIa nachgewiesen, das im Rohprodukt zu 25%, im dreimal aus kochendem Wasser umkristallisierten Produkt (Fp.: 172–178°) noch zu 10% enthalten

⁴⁷ F. Bohlmann und M. Bohlmann, *Chem. Ber.* **86**, 1419 (1953).

⁴⁸ K. Wallenfels und H. Diekmann, *Liebigs Ann.* **621**, 166 (1959).

ist. Das Gemisch IIIa ist gut in MeOH, mässig in Dimethylformamid und Nitromethan und schlecht löslich in Wasser.

Spektroskopische Daten

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60-Spektrometer, die UV-Spektren mit einem Cary Recording Spectrophotometer, Modell 14 M-50 aufgenommen. Die UV-Maxima wurden aus Spektren bestimmt, die mit einer Geschwindigkeit von 0.25 $\mu\mu$ /sec aufgenommen wurden.

NMR-Daten (Innerer Standard: Tetramethylsilan mit $\tau = 10$).

	Substituent	τ (ppm) in MeNO ₂	(Protonenzahl in MeSOMe)
N-Methyl-3,5-dicyan-1,4-dihydropyridin (IIa)	Me	6.86 (2.9)	6.95 (3.2)
	2 = 6	3.30 (0.9)	2.93 (1.0)
	4	6.74 (2.2)	6.80 (1.8)
N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxy-1,4-dihydropyridin (IIc)	Me	6.84 (2.9)	6.89 (5.0)
	4	6.79 (2.1)	
	2)	3.29 (0.9)	2.92 (0.9)
	6)	2.93 (1.0)	2.87 (0.9)
N-Methyl-3,5-dicyan-1,6-dihydropyridin (IIIa)	Me	6.92 (3.1)	7.0 (3.1)
	2)	2.72 (1.0)	2.30 (0.9)
	4)	3.20 (1.0)	3.0 (0.9)
	6	5.70 —	5.73 (2.1)

UV-Daten. Lösungsmittel; Wasser Aufnahme-geschwindigkeit: 0.25 $\mu\mu$ /sec.

	λ_{\max} (m μ)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$ in cm ² /mMol)	
N-Methyl-3,5-dicyan-pyridinium-tosylat (VI)	271.6 (3.07)*	278.8 (3.99)	286.2 (3.58)
N-Methyl-3-cyan-5-carbamyl-pyridinium-tosylat (VII)	267.5 (3.07)*	274.7 (3.44)	281.8 (3.04)
N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxy-pyridinium-tosylat (VIII)	267.0 (2.18)*	273.5 (2.67)	281.5 (2.28)

* Schulter.

Analysendaten

		C	H	N	S
N-Methyl-3,5-dicyan-pyridinium-tosylat (VI) C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	Ber:	57.13	4.16	13.33	10.17
	Gef:	57.11	4.47	13.06	10.12
N-Methyl-3-cyan-5-carbamylpyridinium-tosylat (VII) C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	Ber:	54.04	4.54	12.60	9.62
	Gef:	53.93	4.38	12.73	9.75
N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxypyridinium-tosylat (VIII) C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	Ber:	56.34	5.01	7.73	8.85
	Gef:	56.61	5.15	8.02	8.90
N-Methyl-3,5-dicyan-1,4-dihydropyridin (IIa) C ₈ H ₇ N ₂	Ber:	66.19	4.86	28.95	
	Gef:	66.36	5.14	29.27	
N-Methyl-3-cyan-5-carbamyl-1,4-dihydropyridin (IIb) C ₉ H ₉ N ₂ O	Ber:	58.88	5.56	25.75	
	Gef:	58.60	5.30	25.58	
N-Methyl-3-cyan-5-carbäthoxy-1,4-dihydropyridin (IIc) C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O ₂	Ber:	62.49	6.29	14.57	
	Gef:	62.74	6.56	14.59	
NaBH ₄ -Produkt von VI (IIIa) C ₈ H ₇ N ₂	Ber:	66.19	4.86	28.95	
	Gef:	66.04	5.12	28.83	
NaBH ₄ -Produkt von VII (IIIb) C ₉ H ₉ N ₂ O	Ber:	58.88	5.56	25.75	
	Gef:	58.60	5.30	25.55	
NaBH ₄ -Produkt von VIII (IIIc) C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O ₂	Ber:	62.49	6.29	14.57	
	Gef:	62.30	6.54	14.51	