

6. Dihydro-pyridinverbindungen IV. N-Phenyl-o-dihydro-pyridin und N-p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin

von P. Karrer, G. Schwarzenbach und G. E. Utzinger.

(18. XII. 36)

Bei der Reduktion des N-Phenyl-pyridiniumchlorids mit Natrium-amalgam in alkalischer Lösung bildet sich nach *Weitz, König* und *Wistinghausen*¹⁾ hauptsächlich N-Phenyl-dihydro-pyridin, für welches die ortho- oder para-Dihydroformulierung I bzw. II offengelassen worden war.

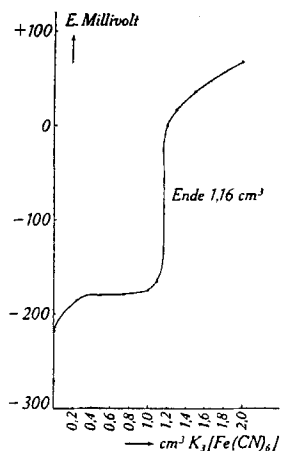
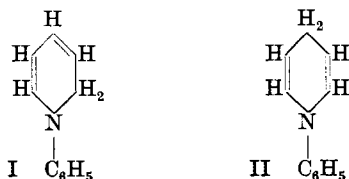


Fig. 1.

Titrationcurve von
N-Phenyl-dihydro-pyridin
mit $K_3[Fe(CN)_6]$.

theoretischer Endpunkt = 1,26 cm³ 0,1-n. $K_3[Fe(CN)_6]$
gefunden = 1,16 entsprechend = 1,27 cm³ 0,1-n. $K_3[Fe(CN)_2]$

Nach Zugabe der 0,1-n. NaOH flockt ein Teil der Substanz aus und geht während der Titration wieder in Lösung.

Die gut kristallisierte Verbindung interessierte uns im Zusammenhang mit den anderen kürzlich untersuchten Dihydro-pyridin-derivaten²⁾. Sie ist eine sehr stark reduzierende Substanz, die aus Silbernitratlösung in der Kälte momentan Silber abscheidet. Mit Kaliumferricyanid lässt sie sich in alkalischem Medium wie N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid²⁾ potentiometrisch scharf titrieren, wobei genau 2 Äquivalente Kaliumferricyanid verbraucht werden; dadurch wird bewiesen, dass die Formulierung als N-Phenyl-dihydro-pyridin zu Recht besteht.

0,0099 g N-Phenyl-dihydro-pyridin (M.-G. = 157) gelöst in 3 cm³ 96-proz. Alkohol und nach Zugabe von 3 cm³ 0,1-n. NaOH (wässrig), titriert mit Kaliumferricyanid (0,11-n. Lösung)

¹⁾ B. 57, 153 (1924).

²⁾ P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz, U. Solmssen, Helv. 19, 811 (1936). — Vgl. auch die vorstehende Abhandlung.

cm ³	E. (Volt gegen ges. Kalomel)	cm ³	E. (Volt gegen ges. Kalomel)
0,0	-0,271	1,10	-0,155
0,25	-0,185	1,20	0,00
0,50	-0,180	1,30	+0,017
0,75	-0,179	1,50	+0,036
1,00	-0,175	2,00	+0,067

Das starke Reduktionsvermögen der Substanz — sie reduziert auch Indigo-disulfonat — macht es bereits sehr wahrscheinlich, dass es sich um ein ortho-Dihydro-pyridinderivat handelt. Dafür spricht ebenfalls eindeutig das Absorptionsspektrum und das Verhalten der Verbindung gegen Säuren. In alkalischer Lösung tritt im Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 285 m μ auf; säuert man die Lösung an, so verschwindet dieses und an dessen Stelle tritt eine Bande mit Maximum 255 m μ . Dieses Verhalten ist somit völlig analog demjenigen des N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amids¹⁾ und des N-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amids²⁾, nur liegen die Banden beim N-Phenyl-o-dihydro-pyridin etwa um 75 bzw. 55 m μ kurzwelliger als bei den beiden anderen Verbindungen. Das dürfte sich wohl daraus erklären, dass in den o-Dihydro-nicotinsäure-amid-Derivaten die beiden konjugierten Doppelbindungen im Pyridinring

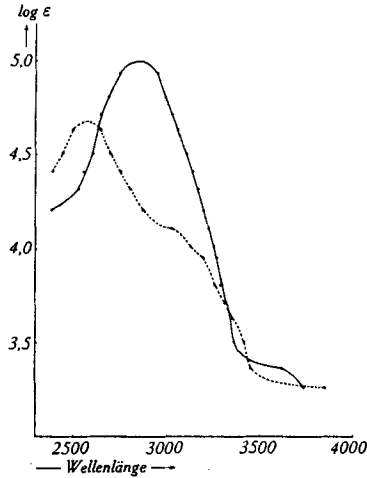


Fig. 2.

N-Phenyl-dihydro-pyridin.

○—○—○ alkalisch.

--○--○-- sauer.

Substanz gelöst in einer Mischung von 30 cm³ 0,001-n. wässriger Natronlauge und 220 cm³ absolutem Alkohol. c = g/cm³.

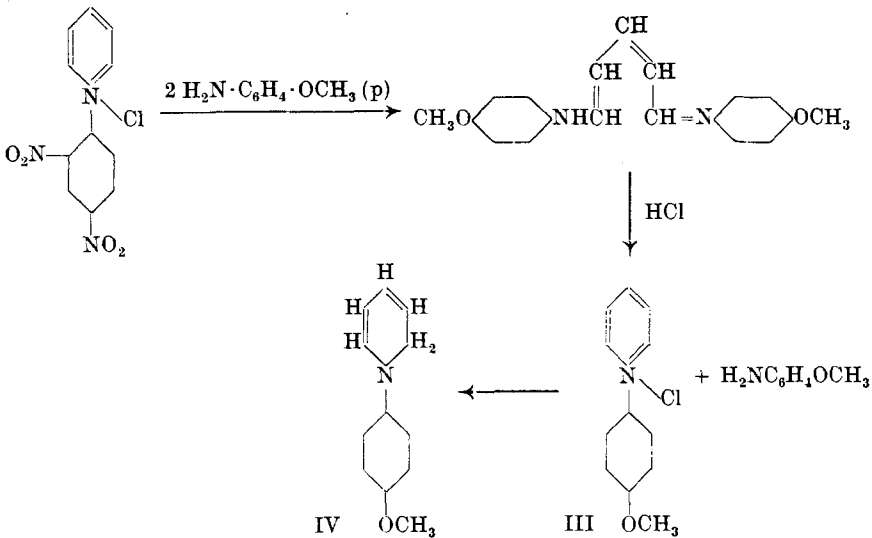
¹⁾ Helv. 19, 811 (1936).

²⁾ Vorstehende Abhandlung.

mit jener der Säureamidgruppe konjugiert stehen, während für die Absorption des N-Phenyl-o-dihydro-pyridins im langwelligeren Spektralteil nur zwei konjugierte Doppelbindungen massgebend sind.

Endlich ergibt sich die Natur des N-Phenyl-dihydro-pyridins als ortho-Verbindung auch aus seinem Verhalten zu Maleinsäureanhydrid. Mit diesem reagiert es in Äther oder Benzol bei leichtem Erwärmen momentan unter Bildung eines grünschwarzen, harzigen Produktes, aus welchem sich bisher kein krystallisierter Körper gewinnen liess. Die leicht eintretende Reaktion mit Maleinsäureanhydrid setzt nach unseren heutigen Erfahrungen das Vorliegen konjugierter Doppelbindungen voraus und steht daher nur mit der Formulierung als N-Phenyl-o-dihdropyridin (I) im Einklang.

Aus N-p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid (III) konnten wir durch Reduktion mit Natriumamalgam das analoge p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin (IV) gewinnen. Das bisher unbekannte p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid entsteht aus Anisidin und Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid über das Glutacon-dialdehyd-dianisid:



N-p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin schmilzt bei 83° und bildet, aus Methanol krystallisiert, farblose Blättchen, die sich an der Luft aber schnell bräunlich färben. Es ist ebenso unbeständig wie Phenyl-o-dihydro-pyridin und nur im absoluten Vakuum bei tiefer Temperatur einige Zeit haltbar. Bei der potentiometrischen Titration mit Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung werden 2 Äquivalente des Oxydationsmittels verbraucht, wie dies die Formel verlangt.

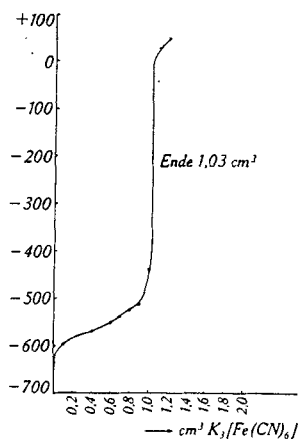


Fig. 3.

Titrationkurve von N-(p-Methoxyphenyl)-dihydro-pyridin mit $K_3[Fe(CN)_6]$.

0,0101 g N-(p-Methoxy-phenyl)-dihydro-pyridin ($M = 187$) gelöst in 3 cm^3 96-proz. Alkohol, titriert mit Kaliumferricyanid nach Zugabe von 3 cm^3 0,1-n. wässriger NaOH. (Kaliumferricyanidlösung = 0,107-n.)

theoretischer Endpunkt = 1,08 cm^3 0,1-n. $K_3[Fe(CN)_6]$

gefunden = 1,03 cm^3 entsprechend = 1,10 cm^3 0,1-n. $K_3[Fe(CN)_6]$.

Bei Zugabe der 0,1-n. wässrigen NaOH entsteht eine Fällung, welche während der Titration wieder in Lösung geht.

cm^3	E. (Volt gegen ges. Kalomel)	cm^3	E. (Volt gegen ges. Kalomel)
0,0	-0,633	0,8	-0,524
0,1	-0,596	0,9	-0,512
0,4	-0,570	1,00	-0,438
0,6	-0,550	1,1	+0,030
0,7	-0,538	1,2	+0,050

p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin reduziert Silbernitratlösung in der Kälte momentan; ferner in verdünntem Alkohol leicht Indigo-tetrasulfonat und Indigo-trisulfonat (bei p_H 7 und p_H 10), Indigo-disulfonat bei p_H 10 vollständiger als bei p_H 7. Da E_h bei p_H 7,0 für Indigo-disulfonat - 0,125 Volt beträgt, ist das scheinbare Reduktionspotential¹⁾ des p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridins in Alkohol bei p_H 7,0 ungefähr von dieser Grössenordnung (etwas negativer); in wässriger Lösung scheint es, wie die Titrationskurven zeigen, wesentlich negativer zu liegen; doch waren die Werte nicht scharf reproduzierbar²⁾.

¹⁾ s. L. Michaelis, Oxydations-Reduktionspotentiale. Springer 1933. S. 132.

²⁾ Die Potentialwerte einer Pt-Elektrode sind zudem nicht von der Menge des anwesenden Oxydationsproduktes abhängig.

Im spektralen Verhalten schliesst sich p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin dem Phenyl-o-dihydro-pyridin an. In alkalischem Medium liegt das Absorptionsmaximum bei 280 m μ ; nach dem Ansäuern, durch das die Verbindung zerstört wird, findet man eine neue Bande mit Maximum bei ca. 250 m μ .

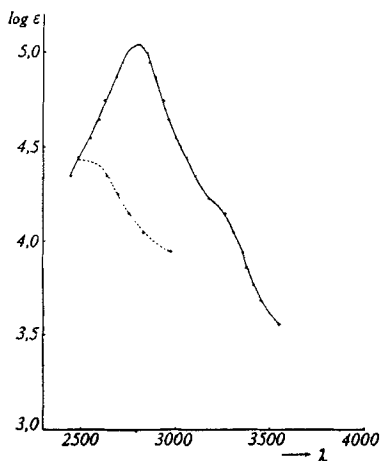


Fig. 4.

N(p-Methoxy-phenyl)-dihydro-pyridin.

○—○—○ alkalisch.

---○--- congosauer.

Substanz gelöst in einer Mischung von 30 cm³ 0,001-n. wässriger Natronlauge und 220 cm³ absolutem Alkohol. c = g/cm³.

Das p-Methoxyphenyl-dihydro-pyridin ist das Analogon des Phenyl-o-dihydro-pyridins und daher auch als ortho-Dihydroverbindung aufzufassen.

Experimenteller Teil.

N-Phenyl-o-dihydro-pyridin (Formel I).

2 g N-Phenyl-pyridiniumchlorid¹⁾ werden in 200 cm³ Wasser gelöst, mit 40 g Natriumamalgam (3-proz.) versetzt und unter Quecksilberschluss stehengelassen. Es scheiden sich allmählich gelbliche Flocken aus, die an die Flüssigkeitsoberfläche steigen und dort körnige Konsistenz annehmen. Nach 3 bis 4 Stunden wurde die Ausscheidung abgenutscht, in 20 cm³ Aceton gelöst, die Lösung filtriert und bei 25⁰ so lange vorsichtig Wasser zugespritzt, bis die Flüssigkeit nach dem Umschütteln trübe blieb. Hierbei schied sich zur Hauptsache N,N'-Diphenyl-tetrahydro-dipyridyl in silberglänzenden Krystallblättchen aus. Man spritzte hierauf vorsichtig weiter Wasser zu, bis keine weitere Krystallausscheidung erfolgte.

¹⁾ E. Weitz, Th. König, L. v. Wistinghausen, B. 57, 166 (1924); Th. Zincke, Heuser und Möller, A. 333, 296 (1904).

Die trübe acetonisch wässrige Mutterlauge wurde durch Zusatz von wenig Aceton etwas geklärt und hierauf unter Eiskühlung tropfenweise mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt. Hierbei schied sich N-Phenyl-o-dihydro-pyridin in glasglänzenden Schuppen aus. Es wurde abgenutscht, in trockenem Äther gelöst, die Flüssigkeit mit Natriumsulfat kurz getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus wenig Methanol umkrystallisiert (Abkühlung in Kältemischung). Ausbeute ca. 0,4 g.

N-Phenyl-o-dihydro-pyridin schmilzt bei ca. 48—50°. Weder die Krystalle noch die Lösung fluorescieren im Ultraviolettlicht auffallend. Silbernitrat wird in der Kälte momentan reduziert; wenn man aber die wässrig-alkoholische Lösung ansäuert und nachher wieder ammoniakalisch macht, reduziert sie Silbersalz in der Kälte nicht mehr. Die Verbindung wird also durch Säure zerstört.

Das Molekulargewicht einer frisch hergestellten Substanzprobe wurde in Benzol zu 141 gefunden (Theorie 157), bei einem 4 Tage alten Präparat zu 128; es tritt demnach rasch Zersetzung ein, was sich in dem Dunkelwerden der Präparate beim Aufbewahren äussert.

Lässt man die alkoholische Lösung von N-Phenyl-o-dihydro-pyridin im Vakuum stehen, so färbt sie sich blau; bei Luftzutritt erfolgt momentan wieder Entfärbung. In der blauen Verbindung dürfte daher ein radikal-artiges bzw. merichinoides Produkt vorliegen.

Über die potentiometrische Titration des N-Phenyl-o-dihydro-pyridins und über sein Absorptionsspektrum vgl. weiter oben.

Rotes Reduktionsprodukt aus N-Phenyl-pyridiniumchlorid.

Wenn man N-Phenyl-pyridiniumchlorid in stärker alkalischer Lösung mit Natriumamalgam reduziert (10 g NaOH in 200 cm³ Wasser gelöst), so färbt sich die Flüssigkeit nach Zugabe des Natriumamalgams dunkelrot, und aus der Lösung scheidet sich allmählich ein tief schwarzroter Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und aus wenig heissem Aceton umkrystallisiert. Man erhält die neue Verbindung so in karminroten, glänzenden Blättchen, die bei 160° unter Zersetzung schmelzen.

Die Analyse führt zur Bruttoformel C₂₂H₁₇ON₂. Es handelt sich demnach um ein Dipyridylderivat, dessen Konstitution noch weiter untersucht werden muss.

C ₂₂ H ₁₇ ON ₂	Ber. C 81,19	H 5,27	N 8,62%
(325,1)	Gef. „ 80,84	„ 5,50	„ 8,53%

p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid.

Diese Verbindung stellten wir über das salzsaure Salz des Glutacon-dialdehyd-dianisidids her.

Zwecks Gewinnung letzterer Verbindung wurde ein Teil 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid mit 5 Teilen Alkohol und einem Teil Anisidin gerührt, bis sich aus der tief roten Flüssigkeit Krystalle abschieden und die Masse anfang, breiartig zu werden. Nach Zusatz von 5 Teilen Aceton und einem Teil konz. Salzsäure und guter Durchmischung blieb die Flüssigkeit 2 Stunden stehen; hierauf saugte man die ausgeschiedenen, blauschwarz schimmernden Krystalle von salzsaurem Glutacon-dialdehyd-dianisidid ab und wusch sie zur Entfernung der letzten Anteile Dinitro-anilin mit warmem Aceton nach. Ausbeute: aus 65 g Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid 70 g salzsaures Glutacon-dialdehyd-dianisidid (88% d. Th.).

Die Hydrolyse des Glutacon-dialdehyd-dianisidids und der Ringschluss zum p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid geschahen durch Kochen mit Salzsäure; p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid wurde als Eisen(III)chlorid-Doppelsalz isoliert.

Wir erhitzen 70 g Glutacon-dialdehyd-dianisidid in 250 cm³ Alkohol mit 250 cm³ konz. Salzsäure am Rückfluss, bis Lösung eingetreten und die Farbe der Flüssigkeit braun geworden war. Hierauf wurde eine Lösung von 100 g Eisen(III)chlorid in 50 cm³ Wasser zugesetzt und das ausgefallene Doppelsalz C₁₂H₁₂ONCl·FeCl₃ aus siedendem Eisessig umkrystallisiert. Ausbeute 70 g.

Aus dem Eisen(III)chloriddoppelsalz lässt sich p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid durch Zersetzung mit Soda gewinnen. 70 g wurden in 3 Liter Wasser gelöst und bei Siedehitze mit der auf das vorhandene Eisenion berechneten Menge Natriumcarbonat versetzt. Man filtrierte die noch heisse, schwach alkalische Lösung, die durch kolloidales Eisen(III)hydroxyd noch braun gefärbt war. Dieses liess sich durch Behandlung mit Tierkohle leicht entfernen. Hierauf wurde die klare Flüssigkeit mit Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockene verdampft. Zwecks Trennung von Kochsalz haben wir den Rückstand mit Alkohol heiss ausgezogen, die Hauptmenge des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert und die konzentrierte Lösung im Vakuumexsikkator weiter eingedunstet. Dabei krystallisierte p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid in farblosen Nadeln. Umkrystallisation aus Alkohol. Ausbeute 25 g. Die Verbindung krystallisiert mit Lösungsmittel, das erst beim Trocknen im Vakuum bei höherer Temperatur allmählich abgegeben wird.

p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin (Formel IV).

2 g p-Methoxyphenyl-pyridiniumchlorid wurden in 100 cm³ Wasser gelöst und in einem mit Quecksilberverschluss versehenen 100 cm³-Rundkolben unter Durchleiten von Stickstoff mit 70 g 3-proz. Natriumamalgam reduziert. Das Dihydroprodukt schied sich allmählich in Flocken aus. Nach einer Stunde wurde die Reduk-

tion unterbrochen, das Reduktionsprodukt möglichst schnell abgesaugt, mit 5 cm³ eiskaltem Methanol gewaschen und zweimal aus wenig heissem Methanol umkrystallisiert (Abkühlung in Kältemischung). Alle Operationen müssen wegen der Zersetzlichkeit der Verbindung möglichst schnell ausgeführt werden. Smp. 82°. Ausbeute 0,7 g. Die Lösung der Verbindung in Methanol fluoresciert nicht wesentlich.

C₁₂H₁₃ON Ber. C 76,98 H 6,95%
 (137,1) Gef. „, 76,54; 77,24 „, 6,63; 6,60%

Potentiometrische Titration:

- a) 10,1 mg Subst. verbrauchten 1,082 cm³ 0,1-n. K₃[Fe(CN)₆]-Lsg.
 b) 10,06 mg Subst. verbrauchten 1,063 cm³ 0,1-n. K₃[Fe(CN)₆]-Lsg.
 Berechnet für 2 Äquivalente: a) 1,080 cm³ Kaliumferricyanidlsg.
 b) 1,076 cm³ Kaliumferricyanidlsg.

Reduktionspotential:

Eine Lösung von 0,0200 g Substanz in 24 cm³ absolutem Alkohol + 1 cm³ 0,1-n. wässriger Natronlauge erzeugte auf einer blanken Platinelektrode bei 20° ein Potential von -0,128 Volt gegen n-Wasserstoffelektrode (Mittelwert von 3 Bestimmungen); in rein wässriger Lösung scheint es negativer zu liegen.

Weiterhin dienten uns zur Prüfung die Redoxindikatoren:

- | | |
|---|--------|
| 1. Neutralrot E _h (p _H = 7,0) | -0,3 |
| 2. Indigo-disulfonat | -0,125 |
| 3. Indigo-trisulfonat | -0,081 |
| 4. Indigo-tetrasulfonat | -0,046 |
| 5. Methylenblau | +0,011 |
| 6. o-Kresol-indophenol | +0,195 |
| 7. o-Chlorphenol-indophenol | +0,233 |

Von obigen Indikatoren wurden Lösungen von je 10 mg in 10 cm³ Wasser hergestellt. Hierauf brachte man je 1,5 cm³ Indikatorlösung, 1 cm³ Pufferlösung (p_H 7 bzw. p_H 10) und 3 mg p-Methoxyphenyl-o-dihydro-pyridin in 1 cm³ absolutem Alkohol in *Thunberg*-Röhren und evakuierte. Die Indikatoren 6 und 7 wurden momentan, 3 bis 5 ziemlich schnell, 2 nur im Vakuum und bei p_H 10 vollständiger als bei p_H 7 reduziert. Neutralrot liess sich durch die Substanz nicht in den Leukokörper überführen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

7. Zur Konstitution der Lactoflavin-phosphorsäure aus Leber

von P. Karrer, P. Frei und H. Meerwein.

(18. XII. 36)

Flavin-phosphorsäure, welche *H. Theorell*¹⁾ aus Hefe darstellte, lässt sich auch, wie wir früher zeigten, aus Leber gewinnen²⁾. Unsere damaligen Präparate waren allerdings nicht rein. Seither

¹⁾ Bioch. Z. 275, 37, 344 (1935).

²⁾ Helv. 18, 1022 (1935).