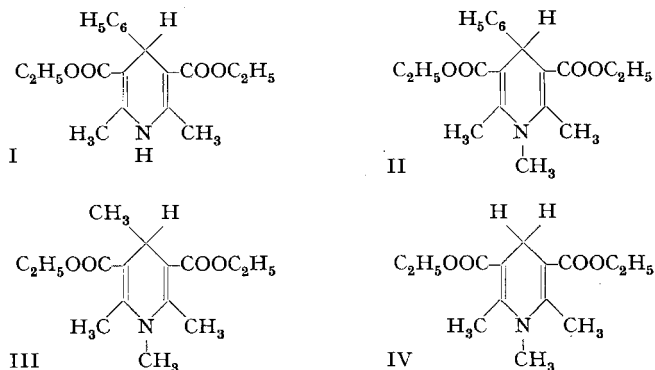


218. Zur Kenntnis der Dihydro-pyridin-Verbindungen

von W. Traber und P. Karrer

(10. IX. 58)

Zur Abklärung der Konstitution verschiedener Dihydro-pyridin-Derivate war es notwendig, die Struktur der nach der Methode von HANTZSCH herstellbaren Dihydro-pyridin-Derivate eindeutig zu beweisen. Im Fall des 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-4-phenyl-dihydro-pyridins (I) (hergestellt aus Acetessigsäure-äthylester, Benzaldehyd und NH_3) konnte dieser Beweis durch Abbau mit Ozon, der zu Phenylessigsäure führte, erbracht werden, wodurch die Struktur der Verbindung als 1,4-Dihydroderivat (I) gesichert war¹⁾.



Die HANTZSCH'sche Dihydro-pyridin-Synthese²⁾ lässt sich im allgemeinen dann anwenden, wenn als basische Komponente Ammoniak gewählt wird, und sie versagt bisweilen, wenn dieses durch Methylamin ersetzt wird. Zwar gibt KUCKERT³⁾ an, durch Kondensation von β -Hydroxy- β -methylamino-buttersäure-äthylester mit Paraldehyd und Schwefelsäure 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin erhalten zu haben und HANTZSCH⁴⁾ gewann dieselbe Verbindung in sehr schlechter Ausbeute aus einem Gemisch von Methylamin, Acetessigester und Acetaldehyd; genauere Angaben über die Durchführung dieser Reaktionen liegen nicht vor. Aber die Synthese des 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins (II) gelang uns auf diesem Weg nicht. Dagegen haben wir gefunden, dass sich einige N-Methyl-1,4-dihydro-pyridin-Derivate vom Typus II in Ausbeuten, die von Verbindung zu Verbindung sehr stark schwanken können, bilden, wenn man

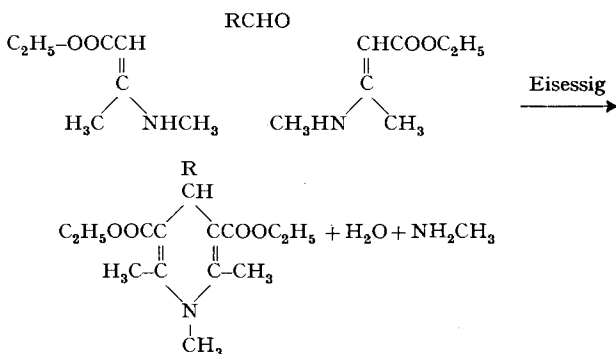
¹⁾ L. KUSS & P. KARRER, *Helv.* **40**, 740 (1957).

²⁾ A. HANTZSCH, *Liebigs Ann. Chem.* **215**, 6, 72 (1882); *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 1744 (1885). – Vgl. auch C. BEYER, *ibid.* **24**, 1662 (1891); E. KNOEVENAGEL, *ibid.* **31**, 738, 761 (1898), und spätere Arbeiten.

³⁾ O. KUCKERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 620 (1885).

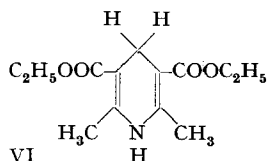
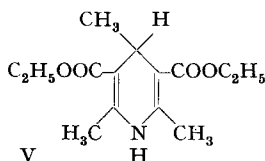
⁴⁾ A. HANTZSCH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 2580 (1885).

β -Methylamino-crotonsäure-äthylester und einen Aldehyd in Eisessig zur Reaktion bringt. Die Umsetzungen vollziehen sich im Sinn folgender Formelbilder:



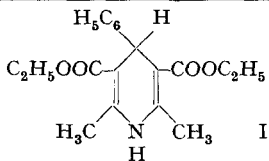
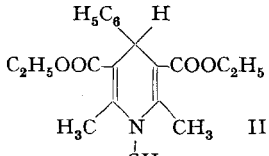
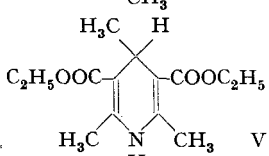
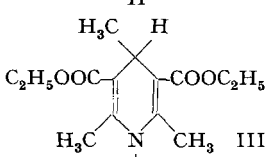
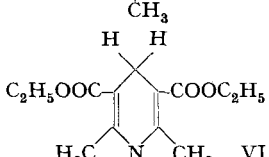
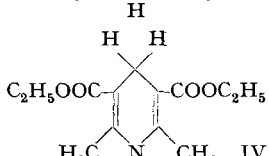
Bei Verwendung von Benzaldehyd in dieser Reaktion wird Verbindung II erhalten.

In analoger Weise gelang die Herstellung des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins (III) und (in schlechter Ausbeute) jene des 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins (IV). Die Konstitution der Verbindung III als p-Dihydroderivat liess sich leicht durch Abbau mit Ozon erbringen, wobei etwas Propionsäure entstand, die sich gas-chromatographisch neben der in grossem Überschuss (ca. 95%) vorhandenen Essigsäure leicht und sicher nachweisen liess. In analoger Weise wurde auch der Beweis für die 1,4-Dihydrostruktur für das nach HANTZSCH hergestellte 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin (V) erbracht.

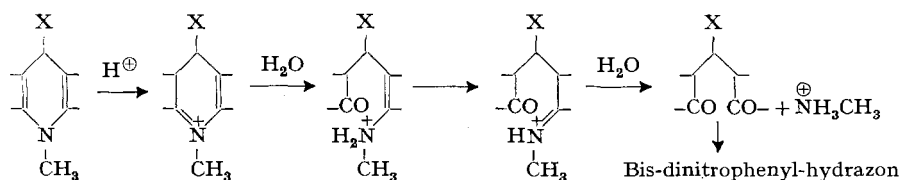


Dagegen lässt sich diese Methode der Konstitutionsbestimmung bei Verbindung IV sowie dem nach HANTZSCH gewonnenen 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin VI nicht anwenden, doch kann für diese beiden Substanzen die p-Dihydrostruktur auf Grund der zu ihrer Bildung führenden Synthesen nunmehr kaum zweifelhaft sein.

Das aus 2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin-methomethylsulfat (VII) durch Reduktion mit Natriumdithionit gewonnene Dihydroderivat war auf Grund der UV.- und IR.-Spektren sowie der übrigen Eigenschaften mit dem aus β -Methylamino-crotonsäure-äthylester und Benzaldehyd dargestellten 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin (II) identisch; ebenso wiesen die aus 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin-methomethylsulfat (VIII) durch Reduktion mit Natriumdithionit erhaltene und die aus β -Methylamino-crotonsäure-äthylester und Acetaldehyd synthetisierte Ver-

	Smp.	Redukt. von AgNO ₃ -Lösung	Verhalten in sehr verd. HCl (pH ~ 2)	Fluoreszenz d. alkoh. Lösung	Einwirk. v. Dinitrophenylhydrazin-HCl (Hitze)
 <p>I</p>	157°	keine Redukt.	stabil	blau	kein Hydrazon
 <p>II</p>	131°	keine Redukt.	stabil	keine	bildet Dihydrason
 <p>V</p>	131°	keine Redukt.	stabil	blau	kein Hydrazon
 <p>III</p>	84–85°	keine Redukt.	stabil	keine	bildet Dihydrason
 <p>VI</p>	184°	keine Redukt.	stabil	blau	kein Hydrazon
 <p>IV</p>	88°	reduziert sofort	wird schnell verändert	keine	bildet Dihydrason

Der Reaktionsmechanismus der Aufspaltung der 1-Methyl-p-dihydropyridin-Derivate durch Dinitrophenylhydrazin-Salzsäure dürfte folgender sein:



Die 5 vorstehend beschriebenen p-Dihydro-pyridin-Derivate I-V besitzen sehr ähnliche UV.-Absorptionsspektren, wie aus den Fig. 1-4 und 6 hervorgeht. Sie werden beherrscht durch das bei ca. 350-355 m μ liegende Absorptionsmaximum und ein bei ca. 280-285 m μ liegendes Absorptionsminimum (Lösungsmittel Äthanol). Die Ähnlichkeit dieser Spektren ist ein weiterer Hinweis auf die Gleichartigkeit der Konstitution dieser Dihydro-pyridin-Verbindungen.

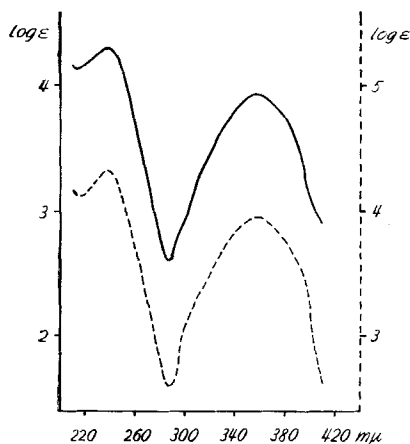


Fig. 1

2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-
1,4-dihydro-pyridin (I)

— Synthese nach HANTZSCH
 $c = 3,57 \cdot 10^{-6}$ -m.

----- Kondensation in Eisessig
 $c = 4,35 \cdot 10^{-6}$ -m.

Lösungsmittel: 95-96-proz. Alkohol

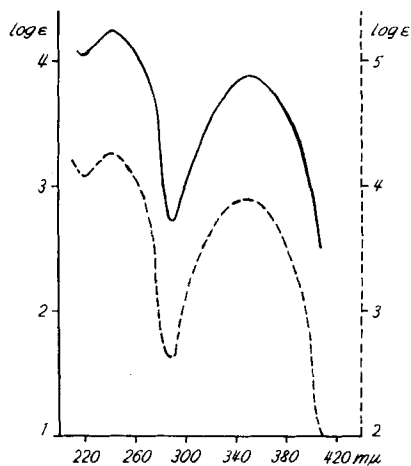


Fig. 2

1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin (II)

— Reduktion mit Dithionit
 $c = 2,98 \cdot 10^{-6}$ -m.

----- Kondensation in Eisessig
 $c = 3,01 \cdot 10^{-6}$ -m.

Lösungsmittel: 95-96-proz. Alkohol

Eine vorläufig nicht erklärbare Ausnahme macht Verbindung VI (2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin), die längerwellig absorbiert und deren UV.-Spektrum denjenigen der nachfolgend zu besprechenden o-Dihydro-pyridin-Derivaten ähnlicher ist.

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Autoren⁶⁾⁷⁾ festgestellt, dass die Reduktion quartärer Pyridiniumsalze bisweilen zu anderen Reduktionsprodukten führt, wenn jene statt durch Natriumdithionit mit anderen Mitteln reduziert werden (z. B. LiAlH_4 oder NaBH_4). Auf solche bis 1956 reichende Veröffentlichungen wurde früher verwiesen⁷⁾. Seither sind insbe-

⁶⁾ H. J. V. KRISHNA, Dissertation Universität Zürich 1952; R. WALLENFELS & H. SCHÜLY, *Angew. Chem.* **67**, 517 (1955); G. STEIN & G. STIASNY, *Nature* **176**, 734 (1955); J. PANOUSE, *C. r. Séances hebdom. Acad. Sci.* **233**, 260 (1951).

⁷⁾ P. R. BROOK, F. BLUMER, H. J. V. KRISHNA, S. SCHNELL & P. KARRER, *Helv.* **39**, 667 (1956).

sondere von WALLENFELS und Mitarbeitern weitere kurze Mitteilungen über diesen Gegenstand erfolgt⁸⁾.

Wir haben nun die Methomethylsulfate VII, VIII und das Methoperchlorat IX auch mit Natriumborhydrid reduziert und hierbei unter geeigneten Reaktionsbedingungen Dihydroprodukte erhalten, die von den oben beschriebenen p-Dihydro-pyridin-Derivaten II, III und IV verschieden waren und in denen daher die o-Dihydro-pyridin-Verbindungen X, XI und XII vorliegen müssen.

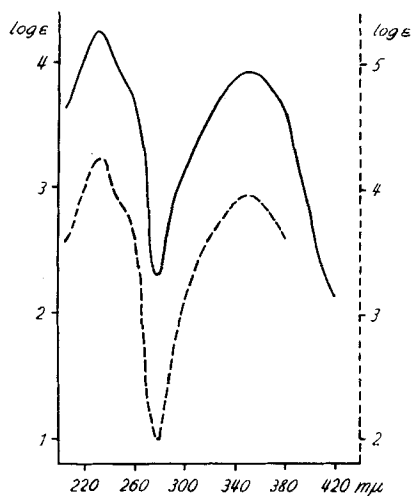


Fig. 3

2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydro-pyridin (V)

- Kondensation in Eisessig
 $c = 5,02 \cdot 10^{-5}$ -m.
- - - - - Synthese nach HANTZSCH
 $c = 5,33 \cdot 10^{-5}$ -m.

Lösungsmittel: 95-96-proz. Alkohol

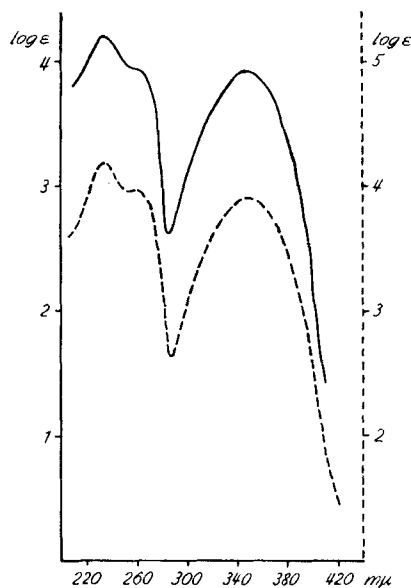


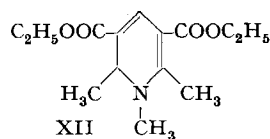
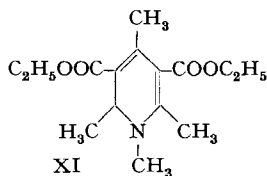
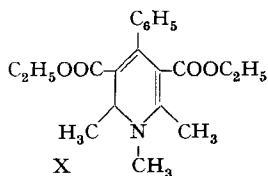
Fig. 4

1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydro-pyridin (III)

- Kondensation in Eisessig
 $c = 4,04 \cdot 10^{-5}$ -m.
- - - - - Reduktion
 $c = 3,59 \cdot 10^{-5}$ -m.

Lösungsmittel: 95-96-proz. Alkohol

Beim Abbau mit Ozon lieferte Substanz X *keine* Phenylessigsäure und Verbindung XI *keine* Propionsäure, was mit der Auffassung, dass es sich um o-Dihydro-pyridin-Derivate handelt, in Übereinstimmung steht.



⁸⁾ Vgl. R. WALLENFELS & H. SCHÜLY, Angew. Chem. 70, 471 (1958).

Über einige ihrer Eigenschaften orientiert folgende Tabelle:

	Smp.	Farbe	Reduktion von AgNO_3 -Lösung	Verhalt. in sehr verd. HCl ($\text{pH} \approx 2$)	Fluoreszenz in Alkohol	Einwirk. v. Dinitrophenylhydrazin- HCl
X	130°	gelb	reduziert bei leichtem Erwärmen	wird verändert	keine	keine Hydrazonbildung
XI	Öl	gelb	reduziert bei leichtem Erwärmen	wird schnell verändert	keine	keine Hydrazonbildung
XII	Öl	gelb	reduziert schon in der Kälte stark	wird schnell verändert	keine	keine Hydrazonbildung

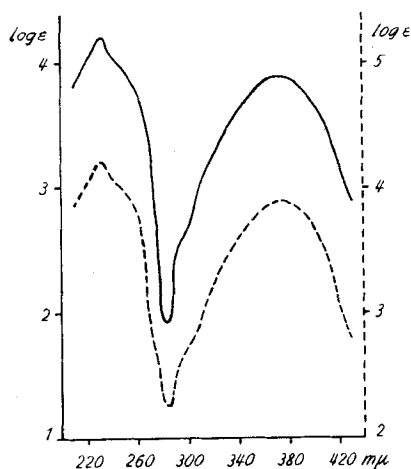


Fig. 5

2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin (VI)

— Kondensation in Eisessig

$c = 4,54 \cdot 10^{-5}$ -m.

----- Synthese nach HANTZSCH

$c = 4,94 \cdot 10^{-5}$ -m.

Lösungsmittel: 95-96-proz. Alkohol

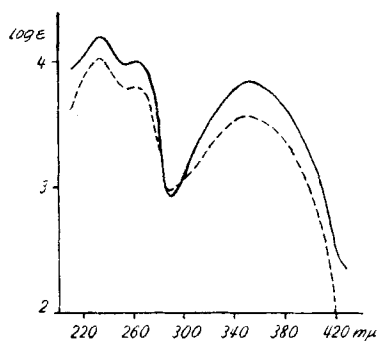


Fig. 6

1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin (IV),

dargestellt durch Kondensation in Eisessig

— neutrale Lösung

----- Zusatz von 2-n. HCl , pH 2-3 aufgenommen nach 30 Min.

Lösungsmittel: 95-96-proz. Alkohol
 $c = 3,06 \cdot 10^{-5}$ -m.

Ein Vergleich dieser o-Dihydroverbindungen mit den entsprechenden p-Dihydroderivaten ergibt folgendes:

1. Die Smp. liegen bei den 1,2-Dihydroderivaten niedriger als bei den 1,4-Dihydroverbindungen.

2. Die 3 o-Dihydro-pyridin-Derivate sind gelb.

3. Alle 3 o-Dihydroverbindungen reduzieren Silbernitratlösung sehr stark, während von den 6 oben beschriebenen p-Dihydro-pyridin-Derivaten nur eines (IV, 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin) diese Eigenschaft besitzt.

4. Die 3 o-Dihydropyridine X, XI und XII werden durch verdünnte Mineralsäuren ($\text{pH} \approx 2$) schon bei Zimmertemperatur schnell verändert, wäh-

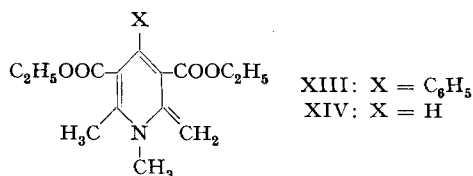
rend diese Eigenschaft nur einem der untersuchten 6 p-Dihydroderivate, nämlich IV, zukommt.

5. Die alkoholischen Lösungen der 3 o-Dihydro-pyridin-Verbindungen fluoreszieren nicht.

6. Keines der 3 o-Dihydro-pyridin-Derivate X, XI und XII bildet mit der salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein Hydrazon.

Die 1,2-Dihydroderivate sind somit im allgemeinen wesentlich unbeständiger als die 1,4-Dihydroverbindungen; nur das 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin (IV) macht eine Ausnahme, indem es sich gegen Silbernitrat und gegen Säure wie eine 1,2-Dihydroverbindung verhält.

MUMM und Mitarbeiter⁹⁾¹⁰⁾ haben vor längerer Zeit Dihydro-pyridin-Derivate durch partielle Reduktion von 2-Pyridonmethiden der Formeln XIII, XIV und ähnlicher dargestellt, wobei sie zu Verbindungen gelangten, die sie als o-Dihydro-pyridin-Derivate ansahen. Wir haben die beiden Pyridonmethide XIII und XIV nach den Angaben von MUMM *et al.* hergestellt und sie



hierauf mit Wasserstoff und einem Palladium-Kohle-Katalysator bis zur Aufnahme von 1 Mol. H₂ hydriert. Das Hydrierungsprodukt von XIII wurde in gelben Kristallen erhalten, die bei 128° schmolzen. Das UV.-Spektrum war ähnlich demjenigen des 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins. Der Abbau der Substanz mit Ozon zeigte aber, dass ein Gemisch des 1,2- und des 1,4-Dihydroderivates vorlag, indem als Abbauprodukt merkliche Mengen Phenylelessigsäure gas-chromatographisch nachgewiesen werden konnten. Die Addition des Wasserstoffs an dem Pyridonmethid XIII war somit wohl grösseren Teils an der semi-cyclischen Doppelbindung erfolgt, in geringerem Umfang war aber auch 1,4-Addition eingetreten, die zum 1,4-Dihydro-pyridin-Derivat I geführt hatte.

Ganz analog verlief die Hydrierung des 1,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-2-pyridon-methids (XIV); das nach Aufnahme von 1 Mol. H₂ erhaltene Produkt war zum überwiegenden Teil das 1,2-Dihydroderivat XII, doch liess sich daraus in kleiner Ausbeute auch etwas 1,4-Dihydroverbindung IV kristallisiert gewinnen.

Die 3 o-Dihydro-pyridin-Derivate X, XI und XII besitzen ähnliche charakteristische UV.-Spektren, die sich von jenen der entsprechenden p-Dihydroverbindungen nicht unwesentlich unterscheiden. Die Absorptionsmaxima der längstwelligsten Absorptionsbanden der o-Dihydroderivate liegen bei ca. 380–370 mμ (in Alkohol) und damit ca. 20–25 mμ längerwellig als diejenigen der entsprechenden p-Dihydroverbindungen (350–355 mμ); ausserdem tritt in den Spektren

⁹⁾ O. MUMM, R. BEHRENS, A. VON FISCHER-TRAUFELD, G. HINGST, W. LUND, O. MROZEK, J. SÖNKSEN & O. TONN, *Liebigs Ann. Chem.* **443**, 272 (1925).

¹⁰⁾ O. MUMM & G. HINGST, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **56**, 2301 (1923).

der o-Dihydroderivate bei ca. 290–276 m μ eine starke Absorptionsbande auf, die in den Spektren der p-Dihydroverbindungen fehlt (vgl. Fig. 7–9).

Absorptionsmaxima in 95-proz. Äthanol					
p-Dihydro-pyridin-Derivate			o-Dihydro-pyridin-Derivate		
I	234	355 m μ			
II	242	355 m μ	X	276	381 m μ
V	234	350 m μ			
III	234	348 m μ	XI	228	290
VI	232	375 m μ			380 m μ
IV	228 (263)	355 m μ	XII	226	290
					370 m μ

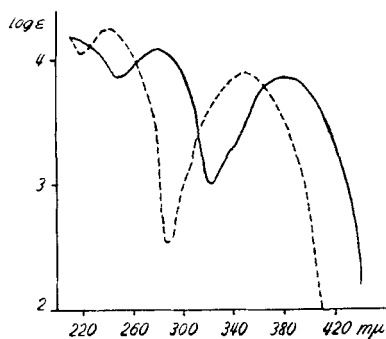


Fig. 7

— 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (X)
 $c = 3,01 \cdot 10^{-5}$ -m.

- - - - - 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin
 $c = 3,11 \cdot 10^{-5}$ -m.

Lösungsmittel: 95–96-proz. Alkohol

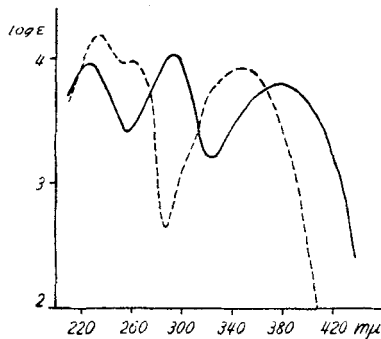


Fig. 8

— 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (XI)
 $c = 4,97 \cdot 10^{-5}$ -m.

- - - - - 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin
 $c = 3,59 \cdot 10^{-5}$ -m.

Lösungsmittel: 95–96-proz. Alkohol

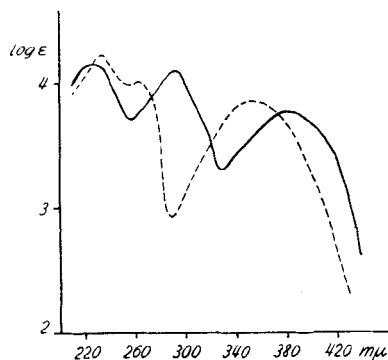


Fig. 9

— 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (XII), $c = 5,72 \cdot 10^{-5}$ -m.

- - - - - 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin, $c = 3,06 \cdot 10^{-5}$ -m.

Lösungsmittel: 95–96-proz. Alkohol

Die Infrarot-Spektren der Dihydro-pyridin-Derivate I bis VI und X bis XII sind in den Fig. 10 bis 18 wiedergegeben.

Der hier durchgeführte Vergleich authentischer *p*- und *o*-Dihydro-pyridin-Derivate zeigt, dass gewisse Auffassungen, die wir früher vertraten, revisionsbedürftig sind. Unsere früher geäußerte Ansicht, dass die *p*-Dihydroderivate gegen Säuren stabiler sind als die *o*-Dihydroverbindungen und dass sie – im

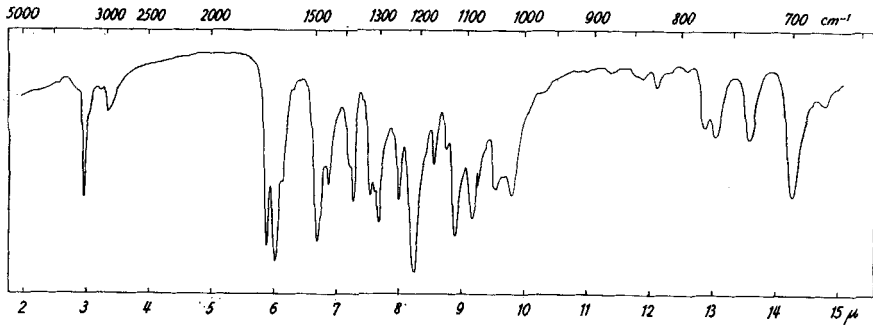


Fig. 10

2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydropyridin in KBr

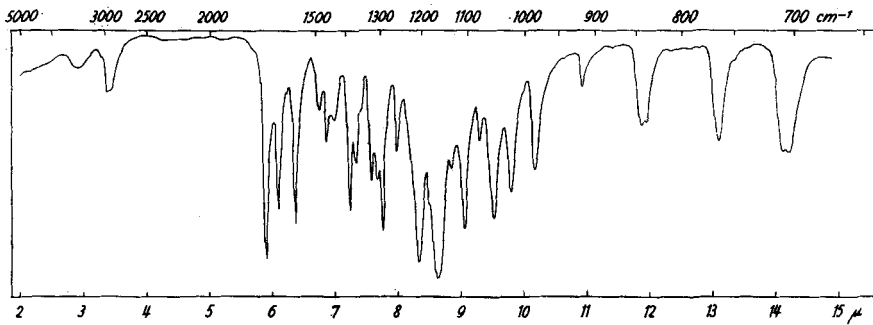


Fig. 11

1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydropyridin in KBr

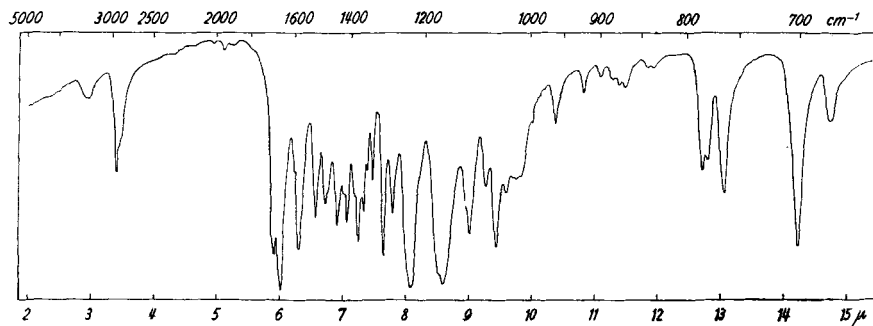


Fig. 12

1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarboxy-1,2-dihydropyridin in KBr

Gegensatz zu letzteren – Silbernitratlösung nicht reduzieren, trifft wohl für die p-Dihydroverbindungen I, II, V, III und VI zu, aber IV, 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin, macht eine Ausnahme und verhält sich gegen die genannten Reagentien wie ein o-Dihydroderivat. Das Fehlen eines Substituenten in 4-Stellung kann diesen Unterschied allein nicht erklären, da ein solcher auch bei dem viel stabileren VI fehlt.

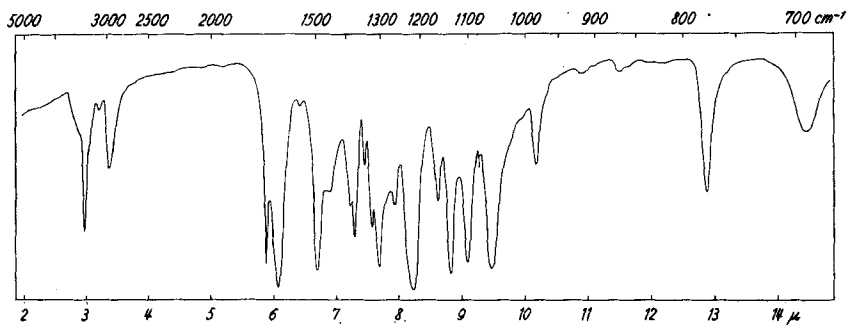


Fig. 13

2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin in KBr

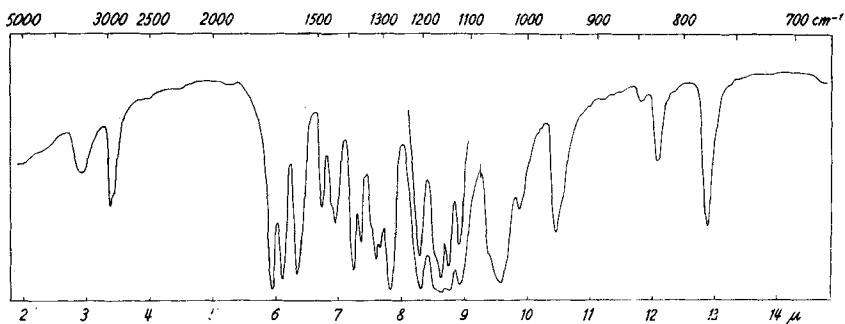


Fig. 14

1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin in KBr

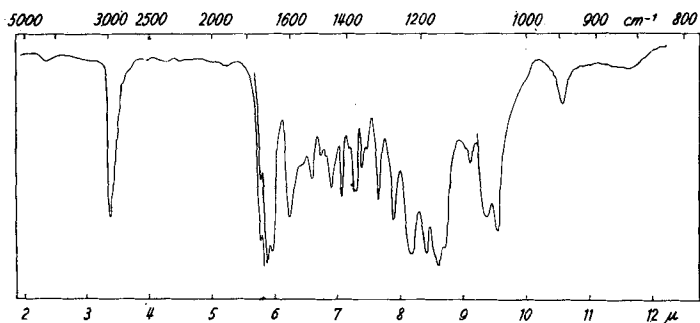


Fig. 15

1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin in CCl_4

Im weiteren ergibt sich aus unseren Versuchen, dass die Aufspaltung zu Dinitrophenylhydrazonen von Methylen-bis-acetessigsäureester-Derivaten mittels einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin entgegen früheren Annahmen nicht bei *o*-Dihydro-pyridin-Verbindungen, sondern bei gewissen *p*-Dihydro-pyridin-Derivaten erfolgt, und zwar gelang sie uns nur mit den am Stickstoff methylierten Verbindungen II, III und IV.

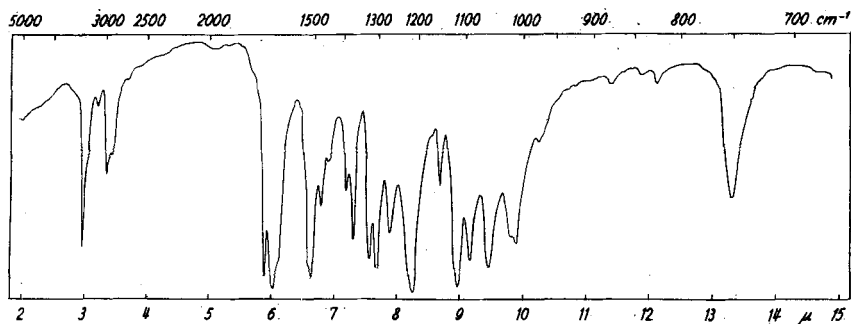


Fig. 16

2,6-Dimethyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydro-pyridin in KBr

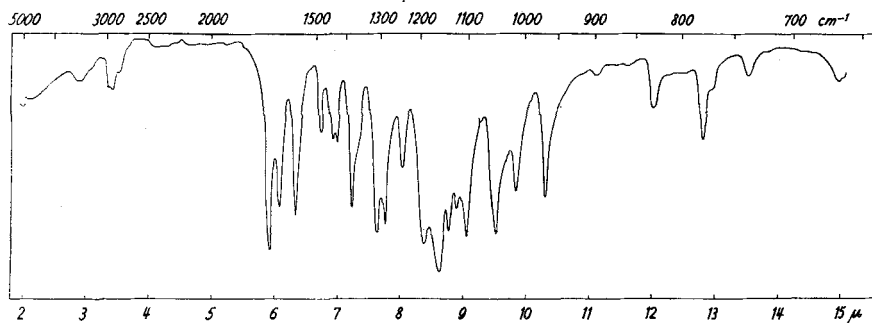


Fig. 17

1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydro-pyridin in KBr

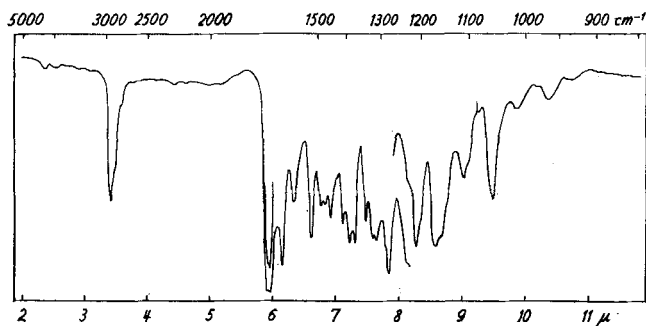


Fig. 18

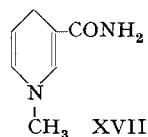
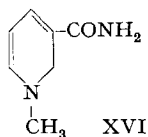
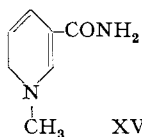
1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarboxy-1,2-dihydro-pyridin in CCl₄

Diese Erfahrungen waren auch für die Deutung der Konstitution der Dihydroderivate des Nicotinsäureamids ausschlaggebend.

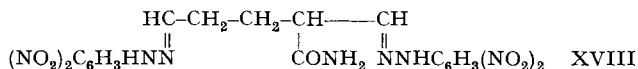
Bis jetzt war nur *ein* (kristallisiertes) N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid bekannt, welches wir vor längerer Zeit aus Nicotinsäureamid-jodmethylat durch Reduktion mit Natriumdithionit herstellten¹¹⁾ (Smp. 84°). Versuche, aus Nicotinsäureamid-jodmethylat mittels Natriumborhydrid ein isomeres Dihydroderivat zu gewinnen, führten zu Mischungen des bekannten Dihydroprodukts mit einer zweiten Substanz, und zwar gleichgültig, ob die Reduktionen in Hydrogencarbonat-, soda-alkalischer oder in verdünnter Natriumhydroxydlösung ausgeführt wurden.

Auffallenderweise gelang es aber bei Verwendung von Nicotinsäureamid-methomethylsulfat (statt Jodmethylat) durch Einwirkung von NaBH₄ in Natriumhydrogencarbonatlösung in ca. 35-proz. Ausbeute ein N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid zu gewinnen, welches von dem bekannten verschieden ist. Es schmilzt bei 76–77°, besitzt gelbe Farbe, reduziert Silbernitratlösung in der Kälte sofort, wird durch Säure rasch verändert, ist leicht zersetzlich und liefert bei der Einwirkung von Dinitrophenylhydrazin kein Bis-[dinitrophenylhydrazon].

Versuche, aus dem alten N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid vom Smp. 84° durch Abbau mit Ozon Essigsäure zu erhalten und damit zu beweisen, dass die Verbindung das N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäureamid (XVII) ist, verliefen allerdings negativ. Wahrscheinlich wird die Verbindung aber vor der Ozonidbildung durch das Ozon dehydriert, so dass keine Essigsäure als Abbauprodukt entsteht.



Trotzdem kann aus dem Vergleich der Spektren der nunmehr bekannten zwei N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamide und aus ihrem Verhalten zu 2,4-Dinitrophenylhydrazin geschlossen werden, dass das früher bekannt gewordene Dihydroderivat (Smp. 84°) wahrscheinlich die p-Dihydroverbindung XVII ist, während im neuen, isomeren Produkt das N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid der Konstitution XV vorliegt. Dafür spricht einerseits das Verhalten des mittels Dithionit dargestellten, bei 84° schmelzenden Dihydroderivats, das, wie verschiedene andere p-Dihydroderivate, mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin unter Bildung des Dihydrazons XVIII reagiert¹²⁾.



¹¹⁾ P. KARRER & O. WARBURG, *Bioch. Z.* **285**, 297 (1935); P. KARRER, G. SCHWARZENBACH, F. BENZ & U. SOLMSEN, *Helv.* **19**, 811 (1936); P. KARRER & F. BLUMER, *Helv.* **30**, 1157 (1947).

¹²⁾ H. KÜHNIS, W. TRABER & P. KARRER, *Helv.* **40**, 751 (1957).

Ferner sprechen dafür die Herstellungsmethode (mit NaBH_4), die auch in anderen Fällen o-Dihydroderivate liefert, sowie die UV.-Spektren der beiden Verbindungen (Fig. 19), indem jenes der mittels Dithionit dargestellten Verbindung (Smp. 84^0) grosse Ähnlichkeit mit denjenigen der oben beschriebenen p-Dihydroverbindungen I, II, V, III und VI besitzt, während das Spektrum der mittels NaBH_4 gewonnenen Substanz sich an jene der o-Dihydro-pyridin-Verbindungen X, XI und XII anschliesst. Wir halten es daher für wahrscheinlich, dass unsere frühere Auffassung von der Konstitution der mittels Natriumdithionit dargestellten N-Alkyl-dihydro-nicotinsäure-amide revidiert werden muss, d. h. dass es sich bei ihnen nicht um o-Dihydro-pyridin- sondern p-Dihydro-pyridin-Verbindungen handelt, wie dies zuerst COLOWICK *et al.*¹³⁾ sowie WESTHEIMER *et al.*¹⁴⁾ befürwortet hatten.

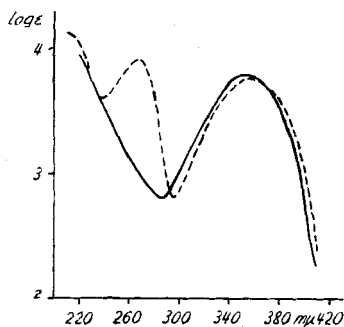


Fig. 19

— N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäureamid $c = 1,48 \cdot 10^{-4}$ -m.
 - - - - N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid $c = 1,08 \cdot 10^{-4}$ -m.
 Lösungsmittel: 95–96-proz. Alkohol

Ob die von TSUDA *et al.*¹⁵⁾ beschriebenen 2-Methyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester und 2,4-Dimethyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester 1,4-Dihydroderivate sind, wie dies die genannten Autoren annehmen, oder ob 1,2-Dihydroverbindungen vorliegen, wie wir es für möglich hielten¹⁶⁾, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Die beiden Substanzen lassen sich mittels 2,4-Dinitrophenylhydrazin wie einige andere 1,4-Dihydro-pyridin-Derivate in Bis-dinitrophenylhydrazone überführen¹⁶⁾, doch verhielten sich die p-Dihydro-pyridin-Verbindungen I, V und VI, deren N-Atome, wie jene in den von TSUDA *et al.* beschriebenen Substanzen, mit keiner Alkylgruppe verbunden sind, beim Versuch der Hydrazonbildung negativ.

Die aus Nicotinsäureamid-halogenalkylaten durch Reduktion mit Natriumdithionit gebildeten Dihydroderivate, für die nunmehr die p-Dihydrostruktur

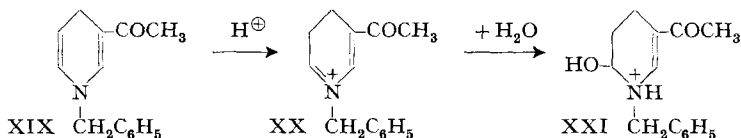
¹³⁾ M. PULLMANN, A. SAN PIETRO & S. P. COLOWICK, *J. biol. Chemistry* **206**, 129 (1954); W. G. RAFTER & S. P. COLOWICK, *ibid.* **209**, 773 (1957).

¹⁴⁾ D. MANTZERALL & F. H. WESTHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2261 (1955); F. A. LOEWUS, B. VENNESLAND & D. L. HARRIS, *ibid.* **77**, 3391 (1955); R. F. HUTTON & F. H. WESTHEIMER, *Tetrahedron* **3**, 73 (1958).

¹⁵⁾ K. TSUDA, Y. SATOH, N. IKEKAWA & H. MISHIMA, *J. org. Chemistry* **21**, 800 (1956).

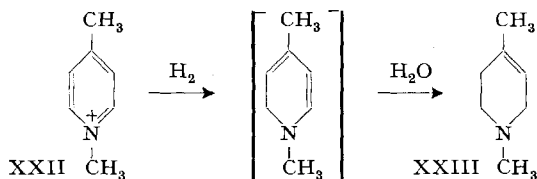
¹⁶⁾ H. KÜHNIS, L. KUSS & P. KARRER, *Helv.* **40**, 1670 (1958).

wahrscheinlich geworden ist, werden bekanntlich durch Säuren sofort und irreversibel verändert. Die Reaktionsprodukte konnten bis vor kurzem nicht in kristallisiertem und reinem Zustand isoliert werden. Kürzlich haben nun ANDERSON JR. & BERKELHAMMER¹⁷⁾ eine solche Verbindung in kristalliner Form gefasst. Sie entstand durch Einwirkung von Säure auf 1-Benzyl-3-acetyl-1,4-dihydro-pyridin (XIX). Die Autoren bewiesen für sie die Konstitution XXI.



Bezüglich der Bildung dieser Verbindung scheint uns der vorstehend skizzierte Mechanismus wahrscheinlicher zu sein als die von ANDERSON & BERKELHAMMER vorgeschlagene Erklärung.

Durch Reduktion von 4-Methylpyridin-methojodid (XXII) mit NaBH_4 hat FERLES¹⁸⁾ 1,4-Dimethyl- Δ^3 -piperidein (XXIII) erhalten, das seine Entstehung nur der Weiterreduktion einer o-Dihydroverbindung verdanken kann:



Man muss daher schliessen, dass auch in diesem Fall NaBH_4 das quartäre Pyridiniumsalz teilweise zum 1,2-Dihydroderivat reduziert; der Autor macht genauere Angaben über das quantitative Verhältnis, in dem die 1,2- und die 1,4-Dihydro-Verbindung bei Reduktionen verschiedener quaternärer Pyridiniumsalze auftreten.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit bestens.

Experimenteller Teil

Darstellung von 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin nach der Methode von HANTZSCH. 2 Mole Acetessigester werden in der gleichen Menge Alkohol gelöst, 1 Mol Acetaldehyd zugesetzt, die Mischung bei Zimmertemperatur mit Ammoniak gesättigt und anschliessend auf dem Wasserbad am Rückflusskühler 2 Std. zum Sieden erhitzt. Der Alkohol wird hierauf im Vakuum abdestilliert und der kristalline Rückstand fünfmal aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 60–70% der Th. Smp. 131°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 62,92	H 7,92	N 5,24%
(267,32)	Gef. „ 62,94	„ 7,84	„ 5,46%

Die Substanz fluoresziert in festem Zustand schwach bei Tageslicht und stark im UV., sie fluoresziert aber nicht in Lösung.

¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **80**, 992 (1958).

¹⁸⁾ M. FERLES, Collection Trav. chim. tchèques **23**, 479 (1958).

Darstellung von 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin durch Kondensation von β -Aminocrotonsäure-äthylester und Acetaldehyd in Eisessig. 5 g β -Aminocrotonsäure-äthylester wurden in 20 ml Eisessig gelöst und 1,05 g Acetaldehyd zugesetzt. Das Gemisch erwärmte sich leicht. Anschliessend wurde es 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und in 500 ml Wasser gegossen. Es schied sich ein Öl ab, das nach 1-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur kristallin erstarrte. Die Kristalle wurden abgesaugt und siebenmal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Zur Analyse hat man sie 10 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Ausbeute: 2,557 g, Smp. 131°.

$C_{14}H_{21}O_4N$	Ber. C 62,92	H 7,92	N 5,24%
(267,32)	Gef. „ 62,82	„ 8,04	„ 5,43%

Wie aus den UV.- und IR.-Spektren hervorgeht, sind die beiden auf verschiedenen Wegen dargestellten Substanzen identisch. Der Misch-Smp. zeigt keine Depression.

Versuche zur Darstellung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons aus 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin. 1 g des Dihydro-pyridin-Derivates wurde in 35 ml Alkohol zum Sieden erhitzt und mit 2,22 g Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung (2,22 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin mit 10 ml konz. HCl übergossen und in 145 ml siedendem Alkohol gelöst) vereinigt. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich einige orange Nadeln ab. Diese erwiesen sich als 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid. Der Ansatz wurde anschliessend 1 Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und wiederum mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Aber auch jetzt schied sich kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon ab.

Aus dieser HANTZSCH'schen Base ist also kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon gebildet worden.

Beständigkeit des 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins gegen verdünnte Mineralsäure. Das Produkt erwies sich selbst bei pH 1 nach 240-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur als stabil gegen Säure. Es verhält sich somit gleich wie die andern untersuchten HANTZSCH'schen Basen.

Darstellung von 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin

1) *Darstellung nach der klassischen Methode durch Reduktion der Pyridiniumsalze mit Dithionit.* – a) *Dehydrierung von 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin.* Die Dehydrierung erfolgte nach GATTERMANN¹⁹⁾ mit nitrosen Gasen in alkoholischer Lösung. Das Gemisch hat man auf Eis gegossen und die wässrige Lösung zwecks Abtrennung unveränderten Ausgangsmaterials mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde nun mit Natriumcarbonat stark alkalisch gemacht und die freigesetzte Base in Äther aufgenommen. Der stark gefärbten ätherischen Lösung hat man das Pyridinderivat wiederum mit 2-n. Salzsäure entzogen und die salzsaure Lösung zwecks Entfernung von Harzen dreimal mit Chloroform extrahiert. Hierauf wurde die Lösung mit Natriumcarbonat bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt und das Pyridinderivat in Äther aufgenommen. Den Äther hat man mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und den Äther abdestilliert. Es hinterblieb ein leicht gelbliches Öl, das im Hochvakuum destilliert wurde. Sdp. 115–118°/0,005 Torr, farbloses, ziemlich viskoses Öl.

b) *Quaternierung von 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin.* Die Quaternierung erfolgte nach der Vorschrift von MUMM¹⁰⁾ mit Dimethylsulfat. Das Methomethylsulfat wurde mit Äther gewaschen und nach Trocknen im Hochvakuum als Rohprodukt verwendet.

c) *Reduktion des Methomethylsulfats zu 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin.* Die Lösung von 3 g Methomethylsulfat in 60 ml Wasser wurde mit 11 g wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt. Hierauf hat man unter ständigem Durchleiten von Stickstoff 10 g Dithionit portionenweise zugesetzt und anschliessend die gelbe Lösung eine Std. im Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei sich schon Kristalle aus ihr ausschieden. Sie wurde viermal mit je 100 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherfraktionen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet,

¹⁹⁾ Die Praxis des organischen Chemikers, 34. Aufl. (1952), S. 312.

filtriert und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, eine gelbe, schmierige, mit Kristallen durchsetzte Masse, liess sich unter Zusatz von Aktivkohle aus Petroläther umkristallisieren.

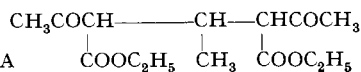
Farblose, bei Tageslicht blau fluoreszierende Kristalle, die als feste Substanz im UV. ebenfalls stark fluoreszieren. Die alkoholische Lösung der Substanz fluoresziert im UV. aber nicht. Smp. 84–85°.

$C_{15}H_{23}O_4N$	Ber. C 64,03	H 8,24	N 4,98	OC_2H_5 32,08	$N-CH_3$ 5,35%
(281,36)	Gef. „ 64,06	„ 8,22	„ 5,12	„ 31,44	„ 3,63%

2) *Darstellung von 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin durch Kondensation von β -Methylamino-crotonsäure-äthylester mit Acetaldehyd in Eisessig.* Mehrere Versuche, die Substanz entweder nach HANTZSCH⁴⁾ oder nach KUCKERT³⁾ herzustellen, schlugen fehl. HANTZSCH erhielt das Produkt durch Kochen von Methylamin, Acetessigester und Acetaldehyd in alkoholischer Lösung am Rückflusskühler. Bei unseren eigenen Versuchen entstand wohl ein Kondensationsprodukt. Dieses hatte aber nicht die gewünschten Eigenschaften, sondern stellte ein gelbes Öl dar, das nicht näher untersucht wurde.

KUCKERT kondensierte β -Hydroxy- β -methylamino-buttersäure-äthylester mit Acetaldehyd in schwefelsaurer Lösung. β -Hydroxy- β -methylamino-buttersäure-methylester ist aber eine nicht sehr beständige Substanz, sondern geht bei Zimmertemperatur in β -Methylamino-crotonsäure-äthylester über, so dass KUCKERT vielleicht letztere Substanz mit dem Acetaldehyd kondensiert hat.

Weder HANTZSCH noch KUCKERT geben in ihren Publikationen eine genaue Beschreibung ihrer Versuche. Bei der Nacharbeitung der Versuche von KUCKERT konnte an Stelle des gewünschten Produktes in einem Ansatz in 25-proz. wässriger Schwefelsäure ein weisses, in Nadelchen kristallisierendes Produkt vom Smp. 72° isoliert werden. Diese Substanz erwies sich als N-frei. Es handelte sich um das Diketon A. Ob das Diketon durch



$C_{14}H_{22}O_6$ (286,33)	Ber. C 58,73	H 7,71%	Gef. C 58,76	H 7,83%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Spaltung der zunächst gebildeten Dihydroverbindung entstanden ist, oder ob der Ringschluss überhaupt nicht stattgefunden hat, wurde nicht näher untersucht.

Schliesslich wurde auf die Methode zurückgegriffen, die sich bei der Darstellung des 1,4-Dihydro-3,5-dicyan-2,6-lutidins bewährt hatte. Zur Darstellung jener Substanz wurden β -Aminocrotonsäurenitril und Formaldehyd in Eisessig kondensiert. Für unsern Zweck musste β -Methylamino-crotonsäure-äthylester hergestellt werden. 4,9 g Methylamin in 15 ml Wasser wurden mit 14 g Acetessigester vermischt und auf dem Wasserbad erwärmt. Der anfänglich entstandene weisse Niederschlag löste sich wieder auf und es begann sich ein gelbliches Öl abzuscheiden. Dieses wurde nach einiger Zeit von der wässrigen Lösung abgetrennt, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, ziemlich reiner β -Methylamino-crotonsäure-äthylester, kann in diesem Zustand für die Kondensationen verwendet werden. Bei grösseren Ansätzen wurde er aber noch im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Den rohen Ester aus obigem Ansatz haben wir in der 4fachen Menge Eisessig gelöst und mit 5,5 g Acetaldehyd versetzt. Die Lösung erwärmte sich leicht und begann sich gelb zu färben. Das Reaktionsgemisch wurde zur Vervollständigung der Reaktion eine halbe Std. auf dem Wasserbad erwärmt und anschliessend in die 8fache Menge Wasser gegossen. Es schied sich ein krist. Öl ab, das nach 1-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur kristallin erstarrte. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit möglichst viel Wasser gewaschen, um ölige Nebenprodukte abzuwaschen, und anschliessend im Wasserstrahlvakuum über Calciumchlorid getrocknet.

Die getrockneten Kristalle wurden dreimal aus Ligroin umkristallisiert. Da sie nicht rein weiss erhalten werden konnten, hat man sie in Ligroin gelöst und an einer Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert (Aluminiumoxyd MERCK für Chromatographie,

standardisiert nach BROCKMANN). Mit Ligroin wurde zuerst eine geringe Menge eines gelben Produktes isoliert. Nachfolgende Elution mit Benzol, Verdampfen des Benzols im Vakuum und dreimaliges Umkristallisieren des Rückstandes aus Ligroin ergab blau fluoreszierende Kristalle. Sie wurden 5 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Ausbeute: 1,641 g, Smp. 84–85°. Das Produkt reduziert Silbernitrat selbst bei längerem Kochen nicht. Es erwies sich auf Grund der UV.- und im IR.-Spektra als identisch mit dem durch Dithionit-Reduktion erhaltenen Produkt; Misch-Smp. ohne Depression.

$C_{15}H_{23}O_4N$	Ber. C 64,03	H 8,24	N 4,98%
(281,36)	Gef. „ 64,33	„ 8,24	„ 5,27%

Beständigkeit des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins gegen Säure: Wie aus den Spektren hervorgeht, ist die genannte Verbindung gegen verdünnte Mineralsäure in der Kälte beständig. Erst durch längeres Kochen der alkoholischen, salzsauren Lösung wird die Substanz teilweise zerstört. Diese Reaktionen, also auch das Kochen unter Rückfluss, wurden mit der zur Messung der UV.-Spektra verdünnten Lösung vorgenommen, die ca. 1 mg/100 ml Lösung enthielt.

Darstellung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons aus 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin: 1 g Dihydroderivat wurde in 35 ml 96-proz. Alkohol gelöst. Die Flüssigkeit wurde zum Sieden erhitzt und mit einer siedenden Lösung von 2,12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid in 142 ml siedendem Alkohol (2,12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden mit 9,6 ml konz. Salzsäure übergossen und anschliessend in 142 ml siedendem Alkohol gelöst) versetzt. Die Lösung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Am andern Tag hat man die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Essigester-Alkohol umkristallisiert. Bei der ersten Kristallisation waren die Kristalle teilweise von Öl durchsetzt. Das Lösungsmittelgemisch wurde abdekantiert und der Rückstand in frischem Lösungsmittel umkristallisiert. Nach 6maliger Kristallisation war die Substanz hellgelb. Sie sintert bei 83°, schmilzt bei 90–94°.

$C_{26}H_{30}O_{12}N_8$	Ber. C 48,30	H 4,68	N 17,34%
(646,59)	Gef. „ 48,28	„ 5,01	„ 17,71%

Aus der Mutterlauge des Reaktionsgemisches schieden sich nach längerem Stehen noch weitere Kristalle aus.

Ozonabbau des 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins: Zum Ozonabbau wurden 500 mg 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin in 50 ml Essigester gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung wurde unter Eiskühlung ein 25-proz. Überschuss an Ozon eingeleitet. Wir haben diese Lösung hierauf 15 Std. bei –25° aufbewahrt, 30 ml Wasser zugesetzt und den Essigester bei 5° im Vakuum abdestilliert. Die zurückbleibende, wässrige Lösung wurde unter Zusatz von 2 Tropfen Perhydrol 1 Std. am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, mit 2-n. Natronlauge alkalisch gemacht und im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und zehnmal mit je 20 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherfraktionen hat man mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und den Äther abdestilliert. Der Rückstand liess sich bei Normaldruck destillieren. Die bei 100–150° übergehende Fraktion wurde redestilliert und anschliessend der Gas-Chromatographie unterworfen.

Bedingungen: PERKIN-ELMER Vapor-Fractometer. Kolonne: Füllung nach A. T. JAMES & A. J. P. MARTIN²⁰): 2 Teile Kieselgur + 1 Teil Siliconöl DC 550 + 10% Stearinsäure, Länge: 1,93 m, Material: Pyrex, Temperatur: 137°, Druck: 1 at, Trägergas: Helium, 70 ml/Min.

Verweilzeit: Künstliches Gemisch: Essigsäure: 2 Min. 15 Sek.; Propionsäure: 3 Min. 50 Sek. Säuregemisch aus Ozonabbau: Essigsäure: 2 Min. 12 Sek.; Propionsäure: 3 Min. 40 Sek.

Der Anteil der Propionsäure betrug in zwei Versuchen je 4–5%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Essigsäure aus dem als Lösungsmittel verwendeten Essigester

²⁰) Biochem. J. 50, 679 (1952).

stammt. Neben diesen beiden Säuren konnten auch noch geringe Mengen Ameisensäure nachgewiesen werden.

Versuche, die Propionsäure im Papierchromatogramm nachzuweisen, gelangen nicht. Zur Papierchromatographie hat man 7 mg der nach Verkochen der Ozonide und Eindampfen der alkalischen Lösung erhaltenen Na-Salze an Dowex 50 in die freien Säuren verwandelt und letztere durch Zugabe von Äthylamin in die Äthylammoniumsalze übergeführt. Diese Salze wurden auf WHATMAN-Papier Nr. 1 mit 100 Teilen Wasser-gesättigtem Butanol + 1 Teil 25-proz. Äthylaminlösung laufengelassen. Es konnte nur Essigsäure nachgewiesen werden. Der geringe Gehalt der Mischung an Propionsäure war für den chromatographischen Nachweis neben 95% Essigsäure zu klein.

Ozonabbau des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins: 500 mg 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin wurden bei 0° mit einem Überschuss von 50% Ozon ozonisiert. Die Lösung haben wir hierauf 15 Std. bei -25° aufbewahrt, anschliessend 30 ml Wasser zugesetzt und den Essigester im Vakuum bei 5° abdestilliert. Die wässrige Lösung wurde nach Zusatz von 2 Tropfen Perhydrol 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 2-n. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion wurde die Flüssigkeit im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und zehnmal mit je 25 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Der Rückstand konnte bei Normdruck destilliert werden; die bei 100-150° übergehende Fraktion hat man redestilliert und anschliessend der Gas-Chromatographie unterworfen.

Bedingungen: Wie bei den Säuren aus 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin.

Testgemisch: Verweilzeit: Essigsäure: 2 Min. 15 Sek.; Propionsäure: 3 Min. 50 Sek. Gemisch aus Ozonabbau: Verweilzeit: Essigsäure: 1. Versuch: 2 Min. 8 Sek.; 2. Versuch: 2 Min. 12 Sek. Propionsäure: 1. Versuch: 3 Min. 36 Sek.; 2. Versuch: 3 Min. 36 Sek.

Dieses Versuchsergebnis lässt sich nur dahin interpretieren, dass dem 1,2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin die 1,4-Dihydrostruktur zukommt. Um aber auszuschliessen, dass durch eingeschleppte Verunreinigungen (Fett wurde bei den vorangehenden Versuchen strikte ausgeschlossen) Propionsäure entstanden sein konnte, haben wir auch 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin ozonisiert und versucht, in den erhaltenen Abbauprodukten Propionsäure nachzuweisen.

Ozonabbau von 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin: 505 mg 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin wurden unter denselben Bedingungen wie die beiden oben erwähnten Dihydroderivate abgebaut und auf Säuren aufgearbeitet. Gas-chromatographisch liess sich wohl Essigsäure, aber keine Propionsäure nachweisen. In Versuchen mit einem künstlichen Gemisch von Essigsäure und Propionsäure konnten noch 0,2% Propionsäure sicher nachgewiesen werden. Somit ist erwartungsgemäss aus dem dehydrierten Produkt keine Propionsäure entstanden und auch das Einschleppen von Propionsäure in den vorangegangenen Versuchen ausgeschlossen worden, da in allen Versuchen die gleichen Reagenzien Verwendung fanden.

Darstellung von 2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin. 20 g Benzaldehyd wurden mit 49 g Acetessigester in 100 ml Alkohol gelöst. In die Lösung wurde bei Zimmertemperatur bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet. Anschliessend hat man das Gemisch 4 Std. am Rückflusskühler auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, den Alkohol im Vakuum abdestilliert, den Rückstand in wenig siedendem Alkohol aufgenommen, die Lösung abgekühlt und durch Kratzen mit dem Glasstab zum Kristallisieren gebracht. In einigen Fällen kristallisierte das Produkt zum Teil direkt aus dem Reaktionsansatz aus. Ausbeute nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol: 24 g. Zur Analyse haben wir eine kleine Menge der Substanz noch 3 weitere Male aus Alkohol umkristallisiert und anschliessend 10 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. Smp. 156-157°.

$C_{19}H_{23}O_4N$	Ber. C 69,26	H 7,03	N 4,25%
(329,40)	Gef. „ 69,02	„ 7,21	„ 4,29%

Darstellung von 2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin durch Kondensation von β -Aminocrotonsäure-äthylester mit Benzaldehyd in Eisessig. 5 g β -Aminocrotonsäure-äthylester wurden in 20 ml Eisessig gelöst und 2,1 g Benzaldehyd zugefügt. Die Lösung erwärmte sich leicht. Hierauf hat man sie auf dem Wasserbad 1 Std. erhitzt und anschliessend auf Eis gegossen. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich das ausgeschiedene Öl in einen schmierigen, tiefroten Kristallkuchen umgewandelt. Nach siebenmaligem Umkristallisieren aus Äthanol, Äthanol-Wasser und Methanol-Wasser unter Zusatz von Aktivkohle waren die Kristalle immer noch nicht ganz rein. Die Substanz wurde daher im Kugelrohr destilliert. Nachdem als Vorlauf eine geringe Menge eines nicht näher untersuchten Öls übergegangen war, destillierte die Hauptmenge, die zu einer weissen Masse erstarrte, bei 143–150°/0,0001 Torr (Luftbadtemperatur). Ausbeute: 0,991 g, Smp. 156–157°.

$C_{19}H_{23}O_4N$	Ber. C 69,26	H 7,03	N 4,25%
(329,40)	Gef. „ 69,31	„ 7,07	„ 4,47%

Die nach der konventionellen Methode nach HANTZSCH hergestellte Substanz erwies sich im UV.-, im IR.-Spektrum und im Smp. und Misch-Smp. mit vorliegender Verbindung identisch (siehe Kurven).

Darstellung von 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin. –

a) Dehydrierung von 2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin. 22 g des Ausgangsmaterials wurden fein pulverisiert in 100 ml 80-proz. Alkohol gelöst. In die auf dem Wasserbad am Rückflusskühler siedende Lösung wurden nitrose Gase eingeleitet. Nachdem sich eine Probe nach der Zugabe der 5–10fachen Menge 30-proz. Salzsäure nicht mehr trübte, hat man den Alkohol im Vakuum abdestilliert und den Rückstand in Natriumcarbonatlösung gegossen. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, dreimal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert und bei Zimmertemperatur 10 Std. im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 17 g.

b) Überführung von 2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin in das Methomethylsulfat. 17 g des beschriebenen Pyridinderivats wurden zusammen mit 7,2 g frisch destilliertem Dimethylsulfat im Ölbad 6 Std. auf 60–70° erwärmt. Die Mischung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Am nächsten Tag wurden die Kristalle zerstoßen und mit Äther zerrieben. Das in Äther unlösliche, weisse Metho-Salz hat man bei Zimmertemperatur 10 Std. im Hochvakuum getrocknet. Für die weiteren Versuche wurde dieses Rohprodukt verwendet.

c) Reduktion des Methomethylsulfats mit Dithionit. 20 g des vorbeschriebenen Metho-Salzes wurden in 500 ml 40-proz. Alkohol gelöst und 75 g wasserfreie Soda hinzugefügt. Hierauf haben wir Stickstoff durchgeleitet und portionenweise 75 g Dithionit hinzugefügt. Nach 2stündiger Reaktionsdauer wurde das Gemisch viermal mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherfraktionen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, eine orangefarbene, kristalline Masse, liess sich im Hochvakuum destillieren. Das bei 165–175°/0,003 Torr (Badtemperatur) übergehende Destillat wurde dreimal aus abs. Alkohol umkristallisiert und die Verbindung 10 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Smp. 131°.

$C_{20}H_{25}O_4N$	Ber. C 69,95	H 7,29	N 4,08%
(343,4)	Gef. „ 70,11	„ 7,52	„ 4,40%

Direkte Darstellung von 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin. 20 g β -Methylamino-crotonsäure-äthylester wurden in 50 ml Eisessig gelöst, 8,2 g Benzaldehyd zugesetzt, und das Gemisch umgeschüttelt, wobei es sich leicht erwärmte und gelb färbte. Zur Vervollständigung der Reaktion hat man es eine halbe Std. auf dem Wasserbad erwärmt und anschliessend in 500 ml kaltes Wasser gegossen. Das ausgefallene Öl erstarrte nach einiger Zeit. Der Kristallbrei wurde abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen, um die Kristalle vom anhaftenden Öl zu befreien, und anschliessend im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurden hellgelbe, derbe Kristalle erhalten, die bei Tageslicht blau fluoreszieren. Smp. 131°.

Ausbeute: 7,1 g. Zur Analyse wurde das Produkt im Kugelrohr destilliert, wobei es bei 145–155°/0,0001 Torr (Badtemperatur) überging.

$C_{20}H_{25}O_4N$	Ber. C 69,95	H 7,29	N 4,08	NCH_3 4,37	OC_2H_5 26,20%
(343,4)	Gef. „ 69,74	„ 7,33	„ 4,13	„ 4,37	„ 26,14%

Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektren dieser Substanz waren identisch mit jenen, die an der aus dem Metho-Salz durch Reduktion gewonnenen Verbindung beobachtet worden sind.

Ozonabbau des 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins. Durch die Lösung von 1 g 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin in 55 ml Essigester wurde bei 0° ein 50-proz. Überschuss an Ozon geleitet. Diese Lösung wurde über Nacht bei –25° stehengelassen, dann mit 30 ml Wasser versetzt und der Essigester bei 5° im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Lösung hat man unter Zusatz von 2 Tropfen Perhydrol unter Rückfluss 1 Std. zum Sieden erhitzt. Hierbei schied sich ein gelbbraunes Öl ab. Die Lösung haben wir nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur mit Äther ausgeschüttelt, durch Extraktion mit Sodalösung der ätherischen Lösung die Säuren wieder entzogen, die alkalischen Auszüge mit 20-proz. Salzsäure angesäuert, wiederum mit Äther ausgezogen, die Ätherextrakte vereinigt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und den Äther vorsichtig bei leicht erhöhter Temperatur mit Stickstoff abgeblasen. Nach Sublimation im Hochvakuum (60–80°/0,0001 Torr) resultierten 68 mg Säuregemisch. Dieses Säuregemisch wurde mit einem 10fachen Überschuss von Diazomethan in ätherischer Lösung in die Methylester übergeführt. Nach Vertreiben des Äthers im Stickstoffstrom hat man die zurückbleibenden Ester der Gas-Chromatographie unterworfen.

PERKIN-ELMER Vapor-Fractometer, Modell 154 B. Kolonne K (Polyäthylenglykol) Temperatur: 196°, Trägergas: He, 55 ml/Min. Verweilzeit: Testgemisch: Benzoessäuremethylester 6 Min. 30 Sek. Phenylelessigsäuremethylester: 10 Min. 36 Sek. Estergemisch aus Ozonabbau: Benzoessäuremethylester: 6 Min. 28 Sek. Phenylelessigsäuremethylester: 10 Min. 30 Sek.

Der Anteil an Phenylelessigsäure beträgt im Durchschnitt von zwei Versuchen ca. 20%.

Ozonabbau des 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-4-phenyl-pyridins. Um zu prüfen, ob aus dem dehydrierten Produkt unter denselben Bedingungen keine Phenylelessigsäure erhalten wird, wurden 1,10 g der vorgenannten Substanz unter denselben Bedingungen ozonisiert und die erhaltenen Säuren mit Diazomethan verestert. Auch diese Ester hat man der Gas-Chromatographie unterworfen. Erwartungsgemäss konnte in diesem Fall nur Benzoessäuremethylester nachgewiesen werden. Mit Testgemischen wurde festgestellt, dass sich 1% Phenylelessigsäure noch sicher neben 99% Benzoessäure gas-chromatographisch nachweisen lässt. Phenylelessigsäure ist also bei diesem Abbau höchstens in geringen Spuren entstanden.

Somit ist die 1,4-Dihydrostruktur des vorgängig beschriebenen 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-dihydro-pyridins als erwiesen zu betrachten. Die 1,4-Dihydrostruktur des 2,6-Dimethyl-4-phenyl-dihydro-pyridins ist bereits von KUSS & KARRER¹⁾ schon früher ebenfalls durch Ozonabbau und Trennung des Säuregemisches an Ionenaustauschersäulen bewiesen worden.

Darstellung von 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin durch Kondensation von β -Aminocrotonsäure-äthylester mit Formaldehyd in Eisessig. 20 g β -Aminocrotonsäure-äthylester wurden in 25 ml warmem Eisessig gelöst und mit einer siedenden Lösung von Formaldehyd in Eisessig versetzt. Sofort nach dem Zusammengeben der beiden Lösungen setzte eine lebhaftere Reaktion ein. Die Lösung färbte sich bromrot, und an den Wänden des Kolbens begannen sich Kristalle abzuschneiden. Das Reaktionsgemisch wurde nach 5 Min. abgekühlt und der orange gefärbte Kristallbrei unter kräftigem Rühren in Sodawasser gegossen. Nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden die Kristalle abgesaugt, viermal aus Methanol umkristallisiert und 10 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Ausbeute: 4,7 g, Smp. 180–182°.

$C_{13}H_{19}O_4N$	Ber. C 61,64	H 7,56	N 5,53%
(253,30)	Gef. „ 61,83	„ 7,50	„ 5,72%

Die Substanz erwies sich auf Grund der UV.- und IR.-Spektren, des Smp. und des Misch-Smp. identisch mit dem nach Org. Synth. **14**, 31 (1934) dargestellten Produkt.

Darstellung von 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridin durch Kondensation von β -Methylamino-crotonsäure-äthylester mit Formaldehyd in Eisessig. Obwohl bekannt ist, dass diese Substanz äusserst empfindlich gegen Säure ist, wurde versucht, sie durch direkte Kondensation in Eisessig zu erhalten. Dabei war vorzusehen, dass die Ausbeute selbst im besten Falle nur sehr gering sein konnte. 5 g β -Methylamino-crotonsäure-äthylester wurden in 20 ml Eisessig gelöst, dazu 0,6 g Paraformaldehyd zugesetzt und das Gemisch auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich der Paraformaldehyd vollständig gelöst hatte. Anschliessend hat man die Flüssigkeit sofort in eine wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das ausgeschiedene rote Öl war nach dieser Zeit mit einigen Kristallen durchsetzt. Diese wurden abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und auf Ton abgepresst, um sie vom anhaftenden Öl zu befreien. Sie wurden zuerst zweimal aus Alkohol-Wasser, nach dem Trocknen aus Ligroin, anschliessend nochmals aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, im Hochvakuum getrocknet und in einem kleinen Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Dieses Destillat haben wir an einer kleinen Säule Aluminiumoxyd, standardisiert nach BROCKMANN, mit Benzol chromatographiert. Es bildete sich nur *eine* gelbe Zone, die man mit viel Benzol eluierte. Das Benzol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Die Kristalle wurden im Hochvakuum getrocknet. Sie erwiesen sich aber immer noch als unrein. Sie wurden daher nochmals mit Petroläther-Benzol 1:1 an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei sich zwei Zonen bildeten, eine kleine braune, die mit diesem Gemisch nicht eluiert wurde, und eine grössere gelbe, die sich mit 1:1 Benzol-Petroläther eluieren liess. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol-Wasser unter Zusatz von wenig Kohle umkristallisiert. Ausbeute: 7 mg, Smp. 85–86°, hellgelbe Nadeln.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,33) Ber. C 62,90 H 7,83% Gef. C 63,20 H 8,12%

Die Substanz reduzierte Silbernitrat bei leichtem Erwärmen sofort. Sie zeigte mit einem durch Reduktion von 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridin-methomethylsulfat mit Dithionit hergestellten Produkt im Misch-Smp. keine Depression; auch die UV.- und IR.-Spektren der beiden Substanzen und ihr Verhalten gegen verdünnte Säure waren identisch.

Darstellung von 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin. 10 g nach früheren Angaben hergestelltes Methomethylsulfat wurden in 100 ml 40-proz. Alkohol gelöst und 10 g wasserfreies Natriumcarbonat zugesetzt (wird nur Wasser als Lösungsmittel verwendet, so fällt das aus der Pseudobase gebildete Pyridonmethid aus). Zu dieser rot gefärbten Lösung wird nun 1 g Natriumborhydrid zugefügt. Es beginnt sich nach kurzer Zeit eine kristalline Substanz abzuscheiden. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden die Kristalle abgesaugt und dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 70–80% d. Th. Smp. 130°, gelbe Kristalle, die Silbernitrat bei leichtem Erwärmen reduzieren.

$C_{20}H_{25}O_4N$ Ber. C 69,95 H 7,29 N 4,08%
(343,4) Gef. „ 69,85 „ 7,23 „ 4,19%

UV.-Spektrum: λ_{\max} : 276 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,096$), 381 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,847$); λ_{\min} : 247 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,866$), 320 $m\mu$ ($\log \epsilon = 2,998$).

Im Gegensatz zum 1,4-Dihydroderivat, das durch Reduktion des Metho-Salzes mit Dithionit oder durch Kondensation erhalten wurde, weist obige Substanz an Stelle des Maximums bei 242 $m\mu$ ein solches bei 276 $m\mu$ auf. Das für die HANTZSCH'schen Dihydropyridine typische Maximum um 350 $m\mu$ ist bei der hier beschriebenen Substanz auf 381 $m\mu$ verschoben. Während das 1,4-Dihydroderivat blaugelbe, am Tageslicht blau fluoreszierende Kristalle darstellt, sind die Kristalle des 1,2-Dihydroderivates gelb. Die Substanz erwies sich bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivität 2–3) mit Petroläther-Benzol 1:1 als Entwicklungslöslichkeit einheitlich.

Im Gegensatz zum 1,4-Dihydroprodukt ist, wie aus dessen UV.-Spektrum hervorgeht, das 1,2-Dihydroprodukt in schwach saurer Lösung (pH 2–3) nicht sehr beständig.

Nach 51 Std. war das Maximum bei 381 $m\mu$ teilweise verschwunden, während das Maximum bei 276 $m\mu$ nur eine geringfügige Verschiebung nach 286 $m\mu$ erlitt, aber praktisch in der ursprünglichen Höhe erhalten blieb.

Versuche zur Darstellung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons aus 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin: 1,74 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden mit 8 ml konz. Salzsäure übergossen und in 115 ml abs., siedendem Alkohol gelöst. Diese siedende Lösung hat man mit einer ebenfalls siedenden Lösung von 1 g des vorgenannten 1,2-Dihydro-pyridin-Derivates in 35 ml abs. Alkohol versetzt und die Mischung bei Zimmertemperatur 24 Std. stehengelassen. Nach dieser Zeit hatte sich kein Niederschlag gebildet. Die Lösung wurde daher 3 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und wiederum 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Auch dann hatte sich kein Niederschlag gebildet. Die Lösung wurde daher im Vakuum auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Es schied sich nur unverändertes 2,4-Dinitrophenylhydrazin ab. Die Ausfällung des 2,4-Dinitrophenylhydrazins wurde durch Zugabe von weiteren Mengen Wasser vervollständig, die davon abgetrennte Mutterlauge mit Hydrogencarbonat neutralisiert, das nun ausfallende, orange Produkt abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser unter Zusatz von Aktivkohle erwies es sich nach Smp. und IR.-Spektrum als unverändertes 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin. Ein gleicher Ansatz, aber mit der doppelten Menge HCl und 8-stündigem Kochen ergab ebenfalls kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Bei der Behandlung des 1,2-Dihydroderivates mit Dinitrophenylhydrazin-Mineralsäure entsteht also nicht dasselbe Produkt wie bei der Umlagerung des entsprechenden 1,4-Dihydroproduktes.

Katalytische Hydrierung des 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins. 500 mg der Verbindung wurden in 20 ml Eisessig mit Pd/Kohle (10% Pd-Gehalt) in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb 3 Std. waren genau 2 Mol. H_2 aufgenommen (Hydrierung mit PtO_2 ergab infolge Hydrierung des Phenylkerns eine zu grosse Wasserstoffaufnahme). Hierauf kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Das resultierende, gelbliche Öl hat man in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, mit Methylenechlorid ausgezogen, die vereinigten Methylenechloridauszüge mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und das Methylenechlorid abdestilliert. Das zurückbleibende, gelbe Öl wurde im Hochvakuum destilliert. Gelbes Öl, Sdp. 105–110°/0,0001 Torr.

$C_{20}H_{29}O_4N$	Ber. C 69,15	H 8,41	N 4,08%
(347,43)	Gef. „ 69,31	„ 8,45	„ 4,24%

Katalytische Hydrierung des 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins. 500 mg des genannten Dihydroderivates wurden unter denselben Bedingungen wie die entsprechende 1,2-Dihydro-pyridin-Verbindung hydriert. Nach Abdestillieren des Methylenechlorids hinterblieb ein gelblicher, fester Rückstand. Dieser wurde mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Weisse Nadelchen. Smp. 87°.

$C_{20}H_{29}O_4N$	Ber. C 69,15	H 8,41	N 4,08%
(347,43)	Gef. „ 69,13	„ 8,50	„ 4,38%

Das IR.-Spektrum dieses Hexahydroproduktes unterscheidet sich etwas vom IR.-Spektrum des Hexahydroproduktes aus dem 1,2-Dihydroderivat. Die beiden Produkte sind möglicherweise *cis-trans*-isomer.

Ozonabbau des 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins. In die Lösung von 1 g dieser Verbindung in 60 ml Essigester wurde bei 0° ein 25-proz. Überschuss an Ozon eingeleitet und das Reaktionsgemisch anschliessend über Nacht bei –25° stehengelassen. Nach Zusatz von 30 ml Wasser hat man den Essigester im Vakuum bei 10° abdestilliert. Die resultierende, schwach gelbliche Lösung, auf der einige Tropfen eines gelben Öles schwammen, wurde nach Zusatz von 3 Tropfen Perhydrol 1 Std. am

Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung hat man mit Äther, die vereinigten Ätherextrakte mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und die Natriumcarbonatlösung nach dem Ansäuern mit 20-proz. Salzsäure wiederum mit Äther ausgezogen.

Dieser Ätherextrakt wurde mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und der Äther abdestilliert. Der Rückstand liess sich im Hochvakuum bei 60–80°/0,0001 Torr sublimieren. Das weisse Sublimat wurde in wenig Äther gelöst und zu einem 20fachen Überschuss einer ätherischen Diazomethanlösung gegeben. Nach 15stündigem Stehen bei –5° hat man den Äther zusammen mit dem überschüssigen Diazomethan abdestilliert und den Rückstand der Gas-Chromatographie unterworfen.

Unter den gleichen Bedingungen wie beim Ozonabbau des entsprechenden 1,4-Dihydro-pyridin-Derivates konnten neben Benzoesäure nur ganz geringe Spuren von Phenylessigsäure nachgewiesen werden. Diese Phenylessigsäure stammt wahrscheinlich aus einer sehr geringen Menge dem 1,2-Dihydro-pyridin-Derivat beigemischten 1,4-Dihydro-pyridin-Derivat. Nach WALLENFELS²¹⁾ soll das auf diese Weise hergestellte 1,2-Dihydro-pyridin-Derivat etwa 5% 1,4-Dihydro-pyridin-Verbindung enthalten.

Darstellung des 1,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-2-pyridonmethids. Diese erfolgte nach MUMM & HINGST¹⁰⁾: Tiefrote Kristalle aus abs. Methanol.

Katalytische Hydrierung des Pyridonmethids zum Dihydro-pyridin-Derivat: 1,88 g Pyridonmethid wurden mit 200 mg Palladium-Kohle (10% Pd-Gehalt) in 30 ml 96-proz. Alkohol in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 20 Min. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Die nun gelbe Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol zum grössten Teil im Vakuum abgedampft. Zu der zum Sieden erhitzten Restlösung setzte man bis zur beginnenden Trübung Wasser. Nach dem Abkühlen wurden die intensiv gelben Kristalle abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Smp. 128°. Ausbeute: 1,80 g.

$C_{20}H_{25}O_4N$	Ber. C 69,95	H 7,29	N 4,08%
(343,4)	Gef. „ 70,25	„ 7,37	„ 4,28%

Während das UV.-Spektrum praktisch mit demjenigen des durch Reduktion des Methomethylsulfates erhaltenen 1,2-Dihydro-pyridin-Derivats identisch war, zeigt das IR.-Spektrum eine bedeutend stärkere Carbonylbande bei 1695 cm^{-1} . Es wurde daher vermutet, dass neben der 1,2-Addition des Wasserstoffs eine 1,4-Addition unter Verschiebung der Doppelbindung eingetreten war. Diese Vermutung konnte durch den Ozonabbau bestätigt werden.

Ozonabbau des Gemisches der Dihydro-pyridin-Derivate aus dem 1,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-2-pyridonmethid. Das Gemisch der Dihydroderivate wurde unter denselben Bedingungen wie die entsprechenden 1,2- und 1,4-Dihydro-pyridin-Derivate ozonisiert und anschliessend das entstandene Säuregemisch mit Diazomethan verestert. Bei der Gas-Chromatographie der erhaltenen Ester konnte tatsächlich eine ziemliche Menge Phenylessigsäure-methylester nachgewiesen werden. Somit führt die Hydrierung des Pyridonmethids nicht zu einem einheitlichen Reduktionsprodukt, sondern zu einem Gemisch der beiden möglichen Dihydro-pyridin-Derivate, was aber nicht ohne weiteres festzustellen ist, da die beiden Dihydroprodukte fast den gleichen Smp. haben und das Gemisch der beiden allem Anscheine nach keine bedeutende Smp.-Depression gibt.

Darstellung des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins. Die Darstellung des Methomethylsulfats des 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyridins erfolgte in der üblichen Weise.

Reduktion des Metho-Salzes mit Natriumborhydrid: Zur Reduktion wurden 10 g Metho-Salz in 100 ml 40-proz. Alkohol gelöst und 10 g wasserfreie Soda, gelöst in 100 ml Wasser zugesetzt. Anschliessend hat man bei Zimmertemperatur 1,5 g Natriumborhydrid zugesetzt und das Gemisch $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf wurde es mit Methylenchlorid ausgezogen, die Methylenchloridauszüge wurden gewaschen, getrocknet, abfiltriert und das Methylenchlorid abdestilliert. Der Rückstand, ein gelbbraunes

²¹⁾ Mitteilung in einem in Zürich gehaltenen Referat.

Öl, liess sich im Hochvakuum im Kugelrohr destillieren. Intensiv gelbes Öl, Sdp. 120–125°/0,001 Torr, Ausbeute: 6,4 g. Reduziert AgNO_3 bei leichtem Erwärmen.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 64,03	H 8,24	N 4,98%
(281,36)	Gef. „ 64,27	„ 8,31	„ 5,08%

UV.-Spektrum: λ_{max} : 228 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,946$), 290 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,018$), 380 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,792$); λ_{min} : 258 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,393$), 326 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,206$).

UV.-Spektrum des entsprechenden 1,4-Dihydroderivates: λ_{max} : 234 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,185$), 260 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,966$), 348 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,930$); λ_{min} : 255 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,963$), 287 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,640$).

Veränderung des 1,2-Dihydro-pyridin-Derivates durch Säure: Im Gegensatz zum entsprechenden 1,4-Dihydroprodukt ist das 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin ziemlich Säure-empfindlich. Wie aus dem UV.-Spektrum hervorgeht, wird die Substanz innerhalb 72 Std. unter Verlust des Maximums bei 380 $\text{m}\mu$ verändert. Das Maximum bei 290 $\text{m}\mu$ bleibt in fast ursprünglicher Höhe erhalten und erfährt nur eine kleine Verschiebung nach kleinerer Wellenlänge.

Versuche zur Darstellung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons aus dem 1,2-Dihydro-pyridin-Derivat: 1 g der Substanz wurde in 35 ml abs. Alkohol gelöst, die Flüssigkeit zum Sieden erhitzt, zu einer siedenden Lösung von 1,8 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 120 ml abs. Alkohol und 8 ml konz. Salzsäure gegeben und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach dieser Zeit hatte sich kein Niederschlag gebildet. Hierauf wurde die Lösung 3 Std. am Rückflusskühler gekocht und wiederum 24 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Da auch jetzt kein Niederschlag entstanden war, wurde die Lösung auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Es schied sich nur unverändertes 2,4-Dinitrophenylhydrazin aus.

Auch aus diesem 1,2-Dihydroderivat scheint sich somit kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon zu bilden. Die Veränderung durch verdünnte Mineralsäure nimmt also auch in diesem Fall einen andern Verlauf als die Aufspaltung des 1,4-Dihydro-pyridin-Derivats unter den gleichen Bedingungen.

Katalytische Hydrierung des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins: 510 mg der Verbindung wurden mit 50 mg PtO_2 in 30 ml Eisessig in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Hydrierung kam nach Aufnahme der 1,06fachen, für 1 H_2 berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Anschliessend hat man vom Katalysator abfiltriert, den Eisessig im Vakuum abdestilliert, den Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, mit Methylenchlorid ausgezogen, die vereinigten Methylenchloridauszüge mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und das Methylenchlorid abdestilliert. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wurde im Vakuum destilliert. Sdp. 85–90°/0,005 Torr, gelbes Öl; Ausbeute: nahezu quantitativ.

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 63,58	H 8,89	N 4,94%
(283,38)	Gef. „ 63,40	„ 8,76	„ 5,06%

Ein Tetrahydroderivat wurde schon von MUMM & HINGST¹⁰⁾ aus dem Dihydroprodukt erhalten, das sie durch katalytische Reduktion des Pyridonmethids gewonnen hatten.

Hydrierung des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,4-dihydro-pyridins: 500 mg wurden mit 50 mg PtO_2 in 30 ml Eisessig hydriert. Innerhalb 3,5 Std. war die 2 H_2 entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Anschliessend hat man vom Katalysator abfiltriert und den Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, wurde in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchloridauszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und das Methylenchlorid abdestilliert. Der Rückstand liess sich im Vakuum destillieren. Sdp. 95–100°/0,0001 Torr, gelbliches Öl. Ausbeute: fast quantitativ.

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 63,13	H 9,54	N 4,91%
(285,40)	Gef. „ 62,91	„ 9,33	„ 5,06%

Das IR.-Spektrum lässt sich mit der angenommenen Konstitution vereinbaren.

Ozonabbau des 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins. In die Lösung von 1 g der Substanz in 50 ml Essigester wurde bei 0° ein 25-proz. Überschuss an Ozon eingeleitet. Dann blieb die Lösung 12 Std. bei –25° stehen. Nach Zusatz von 30 ml Wasser wurde der Essigester bei 10° im Vakuum abdestilliert, die leicht gelbliche, wässrige Lösung mit 3 Tropfen Perhydrol versetzt und 1 Std. am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch hat man mit 2-n. NaOH alkalisch gemacht und im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit konz. HCl angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte haben wir getrocknet, filtriert und den Äther abdestilliert. Der gelbbraune Rückstand wurde destilliert und die von 80–150° siedende Fraktion der Gas-Chromatographie unterworfen. Unter den gleichen Bedingungen, die bei der Gas-Chromatographie der Abbauprodukte des entsprechenden 1,4-Dihydro-pyridin-Derivates angewendet wurden, konnte keine Propionsäure nachgewiesen werden.

Hydrierung des 1,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-2-pyridonmethids. Die Darstellung des genannten Pyridonmethids erfolgte nach den Angaben von MUMM⁹⁾. Nach dem Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurde es im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt erwies sich als ziemlich sauerstoffempfindlich. 1,875 g dieser Verbindung haben wir mit 50 mg PtO₂ in 96-proz. Alkohol hydriert. Innerhalb 70 Min. wurde die 0,95 Mol. H₂ entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das Destillat, ein gelbes Öl, erwies sich auf Grund der IR.- und UV.-Spektren mit dem durch Reduktion mit Natriumborhydrid aus dem Methomethylsulfat erhaltenen 1,2-Dihydro-pyridin-Derivat als sehr ähnlich, wobei aber die Banden des IR.-Spektrums einen grösseren Gehalt an 1,4-Dihydro-pyridin-Derivat anzeigten. Nach einiger Zeit kristallisierten dann auch einige Kristalle aus, die das UV.-Spektrum des 1,4-Dihydro-pyridin-Derivates besaßen. Für eine weitere Untersuchung reichte die erhaltene Menge aber nicht aus.

Wie bei der katalytischen Hydrierung des 1,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-2-pyridonmethids ist auch hier teilweise 1,4-Addition des Wasserstoffs eingetreten. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen von MUMM⁹⁾, der bei der Hydrierung des 1,6-Dimethyl-4-äthyl-3,5-dicarbäthoxy-2-pyridonmethids neben grossen Mengen des 1,2-Dihydroderivates geringe Mengen der 1,4-Dihydroverbindung nachweisen konnte.

Darstellung des 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins durch Reduktion des Methoperchlorats mit Natriumborhydrid. 10 g des nach BROOK & KARRER⁵⁾ dargestellten 2,6-Lutidin-3,5-dicarbäthoxy-methoperchlorats wurden zusammen mit 10 g Natriumcarbonat in 30 ml Wasser aufgenommen. Die Lösung liess sich durch Zugabe von 75 ml Alkohol vervollständigen. Nach Zugabe von 1 g Natriumborhydrid setzte sofort eine heftige Reaktion ein und die Lösung färbte sich hellgelb. Nach 10 Min. Stehen in kaltem Wasser wurde sie mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Methylenchloridauszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, abfiltriert und das Methylenchlorid abdestilliert. Es hinterblieb ein braungelbes Öl. Eine kleine Probe hat man im Hochvakuum destilliert, wobei sich die Substanz aber zersetzte. Zur Reinigung wurde sie daher an 600 g Aluminiumoxyd WOELM, Aktivitätsstufe 1, alkalisch, mit Benzol-Chloroform 1:1, chromatographiert. Es bildete sich eine breite, gelbe Zone, die langsam wanderte. Dabei wurde aber ganz offensichtlich ein Teil der stark sauerstoffempfindlichen Substanz zerstört. Nach einer guten Trennung von den dunkeln Harzen, die im obersten Teil der Säule absorbiert wurden, hat man die Säule ausgestossen und die gelbe Zone herausgeschnitten. Diese wurde sofort mit Methanol eluiert und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Es resultierte ein dunkelgelbes Öl, das selbst im Vakuum nicht längere Zeit unzersetzt aufbewahrt werden konnte und AgNO₃ schon in der Kälte reduziert.

C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N	Ber. C 62,90	H 7,83	N 5,24%
(267,33)	Gef. „ 61,67	„ 7,72	„ 5,37%

Das Produkt ist so unbeständig, dass auf eine weitere Reinigung verzichtet werden musste.

Von diesem noch unreinen Produkt, das aber doch zum grossen Teil die gewünschte 1,2-Dihydroverbindung darstellte, wurden das UV.- und das IR.-Absorptionsspektrum aufgenommen.

1,2-Dihydroderivat: λ_{\max} : 226 m μ (log ϵ = 4,106), 290 m μ (log ϵ = 4,051), 370 m μ (log ϵ = 3,711); λ_{\min} : 254 m μ (log ϵ = 3,671), 318 m μ (log ϵ = 3,246).

Entsprechendes 1,4-Dihydroderivat: λ_{\max} 233 m μ (log ϵ = 4,200), 263 m μ (log ϵ = 3,998), 355 m μ (log ϵ = 3,836); λ_{\min} : 255 m μ (log ϵ = 3,981), 291 m μ (log ϵ = 2,928).

Einwirkung von Säure auf das 1,2-Dihydro-pyridin-Derivat. Aus den UV.-Spektren ist ersichtlich, dass das 1,2-Dihydro-pyridin-Derivat durch verdünnte Mineralsäure verändert wird. Dabei nimmt die Extinktion des Maximums bei 370 m μ rasch ab, während das Maximum bei 290 m μ fast unverändert erhalten bleibt. Auch hier zeigt sich also, dass die Einwirkung der Säure auf die 1,2-Dihydroverbindung einen andern Verlauf nimmt als beim 1,4-Dihydro-pyridin-Derivat.

Reduktion von Nicotinsäureamid-jodmethylat mit NaBH₄ in Hydrogencarbonat-alkalischer Lösung. Die Lösung von 5 g Nicotinsäureamid-jodmethylat in 30 ml warmem Wasser wurde mit 2 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und anschliessend auf 10° abgekühlt. Hierauf hat man 800 mg Natriumborhydrid in Portionen zugesetzt. Zuerst färbte sich die Lösung tief rot, dann begann sich ein gelbes Öl abzuscheiden. Nach 1 Std. wurde mit Äther ausgezogen, der Äther mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der ölige, dunkelgelbe Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet und anschliessend das UV.-Spektrum aufgenommen. In Bestätigung der Versuche von KARRER *et al.*⁷⁾ entstand in diesem Fall praktisch nur das 1,4-Dihydroderivat. Eine Inflexion im Gebiet um 270 m μ zeigt eine geringe Menge 1,2-Dihydroprodukt an.

Reduktion von Nicotinsäureamid-jodmethylat mit NaBH₄ in 1-n. Natronlauge. Die Lösung von 5 g Nicotinsäureamid-jodmethylat in 20 ml Wasser wurde mit 20 ml 2-n. Natronlauge versetzt und anschliessend auf 10° abgekühlt. Zu dieser Lösung fügte man in kleinen Portionen 1,5 g Natriumborhydrid. Die Lösung färbte sich zuerst tiefrot und wurde gegen das Ende der Zugabe orange. Nach ½stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde wie oben aufgearbeitet und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Aus dem UV.-Spektrum ist ersichtlich, dass grössere Mengen des o-Dihydroproduktes entstanden sind. Das kleine Maximum um 420 m μ gehört einer dritten Substanz an, vielleicht dem dritten möglichen Dihydroprodukt. Dieses Produkt konnte leider nie angereichert und identifiziert werden.

Reduktion von Nicotinsäureamid-jodmethylat mit NaBH₄ in sodaalkalischer Lösung. 5 g Nicotinsäureamid-jodmethylat wurden genau wie beim Ansatz mit Natriumhydrogencarbonat reduziert, nur wurde an Stelle des Hydrogencarbonats die gleiche Menge wasserfreies Natriumcarbonat zugesetzt. Wie das UV.-Spektrum zeigt, ist auch in diesem Fall, etwa in der gleichen Menge wie bei der Reduktion in Natronlauge, das o-Dihydroderivat entstanden.

Wurden die Versuche wiederholt, so zeigte sich, dass sie sich nicht genau reproduzieren liessen. Die Bildung des o-Dihydroproduktes ist noch von Faktoren abhängig, die in obiger Versuchsanordnung nicht berücksichtigt wurden.

Trotzdem geht aber aus den Versuchen hervor, dass bei der Reduktion von Nicotinsäureamid-jodmethylat mit Natriumborhydrid die Menge des o-Dihydroderivates vom pH abhängig ist. Doch gelang es unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nur, das p-Dihydroderivat rein herzustellen.

Darstellung des Nicotinsäureamid-methomethylsulfats. 60 g Nicotinsäureamid wurden mit 70 g frisch destilliertem Dimethylsulfat übergossen. Nach kurzer Zeit setzte eine heftige Reaktion ein. Das Nicotinsäureamid ging unter grosser Wärmeentwicklung in Lösung (Rückflusskühler!). Während der Reaktion wurde umgeschüttelt. Nach dem Abklingen der Reaktion hatte sich der Kolbeninhalt in eine blassgelbe, hochviskose, klare Masse verwandelt. Nach dem Abkühlen wurde mit der doppelten Menge abs. Alkohols am Rückflusskühler gekocht, bis sich eine homogene Lösung gebildet hatte. Nach dem Erkalten wurde das auskristallisierte Methomethylsulfat abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 105–110 g (86–90% d. Th.).

Reduktion des Nicotinsäureamid-methomethylsulfats mit Natriumborhydrid. 10 g Methomethylsulfat wurden in 100 ml Wasser gelöst und 10 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt. Zu dieser Lösung gab man auf einmal 1,5 g Natriumborhydrid. Es bildete sich während einigen Sek. ein tiefrotes Produkt, worauf sich die Lösung rasch gelb färbte. Nach 5 Min. wurde mit Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden getrocknet, abfiltriert und das Methylenchlorid um 0° im Vakuum abdestilliert.

In den meisten Fällen hinterblieb ein öliger Rückstand, bisweilen erstarrte er auch sofort kristallin. Der ölige Rückstand wurde in möglichst wenig warmem Methylenchlorid gelöst und in einer Eis-Kochsalzmischung zum Kristallisieren gebracht. Die Kristalle wurden abgesaugt und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Für die Analyse hat man die Substanz noch zweimal aus Methylenchlorid umkristallisiert. Das Umkristallisieren ist allerdings ziemlich verlustreich, da das Produkt ziemlich leicht in Methylenchlorid löslich ist. Smp. 76–77°. Die Ausbeute überschritt in keinem Fall 30 bis 35%. Verlängerung der Reaktionszeit hat eher eine Verringerung der Ausbeute zur Folge.

$C_7H_{10}ON_2$	Ber. C 60,85	H 7,29	N 20,28%
(138,08)	Gef. „ 60,54	„ 7,50	„ 20,19%

Die Substanz reduziert Silbernitrat spontan in der Kälte. Aus dem UV.-Spektrum (Fig. 19) ist ersichtlich, dass das gesuchte o-Dihydroprodukt entstanden war. Eine Erklärung über diesen Einfluss des Anions des Pyridiniumsalzes wurde nicht gefunden. Die Reaktion wurde mehrere Male wiederholt, das Resultat blieb immer das gleiche. In Fällen, wo das Rohprodukt direkt kristallisierte, haben wir auch vom Rohprodukt das Spektrum aufgenommen. Auch in den Rohprodukten konnte das 1,4-Dihydro-nicotinsäureamid nicht nachgewiesen werden. Die o-Verbindung ist ausserordentlich sauerstoffempfindlich und muss im Hochvakuum aufbewahrt werden.

Einwirkung von Säure auf das o-Dihydro-nicotinsäureamid: Das o-Dihydroderivat wird innerhalb weniger Min. durch verdünnte Mineralsäure in ein Produkt mit dem Maximum 302 μ verwandelt. Analoge Beobachtungen hatten STEIN *et al.*²²⁾ bei einem N-Propyl-dihydro-nicotinsäureamid gemacht, das offenbar unserem Methylderivat analog konstituiert ist.

Versuche zur Darstellung eines 2,4-Dinitrophenylhydrazons aus o-Dihydro-nicotinsäureamid. 1 g des o-Dihydroderivates wurde in der üblichen Weise in salzsaurer alkoholischer Lösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid zusammengegeben. Nach 24stündigem Stehen hatte sich kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon abgeschieden. Die Lösung wurde daher im Vakuum auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Als einziges Produkt wurde unverändertes 2,4-Dinitrophenylhydrazin isoliert.

Ozonabbau des N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamids und des N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäureamids. Je 1 g der genannten Verbindungen wurde in 50 ml Ameisensäure-methylester, der gas-chromatographisch auf Reinheit geprüft worden war (Verunreinigung: Methanol), gelöst. In diese Lösung wurde bei 0° ein 25-proz. Überschuss von Ozon eingeleitet. Während des Ozonisierens fiel eine weisse Substanz aus. Das Reaktionsgemisch hat man 24 Std. bei –25° aufbewahrt, hierauf 30 ml Wasser zugesetzt und den Ameisensäure-methylester im Vakuum bei 5° abdestilliert. Die wässrige Lösung wurde mit einigen Tropfen Perhydrol versetzt und 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die nun dunkelbraun gefärbte Flüssigkeit wurde mit 2-n. Natronlauge alkalisch gemacht, im Vakuum zur Trockene verdampft, der braune Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen, mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridextrakte haben wir getrocknet, filtriert und das Methylenchlorid abdestilliert. Den Rückstand verdünnte man mit einem Tropfen Methylenchlorid und unterwarf ihn der Gas-Chromatographie (Kolonnen: 2 Teile Kieselsäure + 1 Teil Siliconöl DC 550 + 10% Stearinsäure, Temperatur: 139°, Trägergas: Helium, Verweilzeit der Testessigsäure: 2 Min. 0 Sek.). Es konnte in beiden Fällen keine Essigsäure nachgewiesen werden. Der Ozonisierung scheint in diesem Fall eine quantitative Dehydrierung der Dihydro-pyridin-Verbindungen vorauszugehen.

²²⁾ Nature **176**, 734 (1955).

Zusammenfassung

2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin (I), die isomeren 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridine (II und X), 2,4,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin (V), die isomeren 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridine (III und XI), 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridin (VI) sowie die isomeren 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-dihydro-pyridine (IV und XII) wurden hergestellt, genau untersucht und ihre Konstitutionsformeln ermittelt. UV.- und IR.-Spektren dieser Verbindungen werden mitgeteilt. Ausserdem wird ein neues N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid beschrieben, in welchem sehr wahrscheinlich das 1,6-Dihydroderivat vorliegt; für das seit langem bekannte N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid wird daher in Übereinstimmung mit anderen Autoren die 1,4-Dihydrostruktur für wahrscheinlich gehalten.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

219. Stabilität und Kinetik bei Komplexbildungsreaktionen VIII¹⁾. Polarographisches Verhalten einiger Zink- und Cadmium-Komplexe

von K. W. Bernauer, D. Walz und S. Fallab

(12. IX. 58)

Die bisher meist angewandte polarographische Methode zur Ermittlung von Komplexstabilitätskonstanten beruht auf der Bestimmung der Funktion $\Delta E_{\frac{1}{2}} = f([L])^2$.

Bei konstant gehaltener Totalkonzentration an Metallsalz wird die Ligandenkonzentration $[L]$ variiert und jeweils die durch die Bildung des Komplexes $(MeL_p)^{n+}$ resultierende Verschiebung der Welle $\Delta E_{\frac{1}{2}}$ gemessen. Es gilt dann bei reversibler Reduktion zum Metall und unter der Voraussetzung, dass L im Überschuss vorhanden ist²⁾:

$$\Delta E_{\frac{1}{2}} = \frac{RT}{nF} \ln \frac{1}{K} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{1}{[L]^p} \quad (1)$$

Diese Methode versagt und führt zu falschen Werten für K, wenn die Reduktion in Gegenwart des Komplexbildners L irreversibel wird²⁾, oder wenn die Dissoziation des Komplexes $(MeL_p)^{n+}$ zu langsam ist im Vergleich zur Elektrodenreaktion.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Gleichgewichtskonstanten ergibt sich dann, wenn sich nur *eine* komplexe Partikel, z. B. $(MeL)^{2+}$ bildet

¹⁾ VII. S. FALLAB & H. ERLNMEYER, *Helv.* **39**, 2130 (1956).

²⁾ P. DELAHAY, *Instrumental Analysis*, New York 1957, p. 79.