

ÜBER DEN MECHANISMUS DER WASSERSTOFFÜBER- TRAGUNG MIT PYRIDINNUCLEOTIDEN—XXII¹

PROTONENRESONANZUNTERSUCHUNGEN AN DIHYDRO- UND TETRAHYDRO-PYRIDINDERIVATEN

H. DIEKMANN, G. ENGLERT und K. WALLENFELS

Chemisches Laboratorium der Universität und Institut für Elektrowerkstoffe Freiburg Br.

(Received 3 October 1963)

Zusammenfassung—Bei zwölf Verbindungen mit Dihydropyridinstruktur und drei Pyridiniumsalzen wurden die PR-Spektren aufgenommen und chemische Verschiebung und Spinkopplungskonstanten der Ringprotonen bestimmt. Die so ermittelten Gesetzmässigkeiten erlauben eine einfache Unterscheidung von 1,3-disubstituierten 1,2-, 1,4- und 1,6-Dihydropyridinderivaten. Aus den PR-Spektren von sieben Verbindungen mit Tetrahydro-pyridinstruktur wurde nachgewiesen, dass bei allen Substanzen, die bei der Einwirkung von Säuren auf 1,4-Dihydropyridine entstehen, der Säurerest in 6-Stellung gebunden ist.

EINLEITUNG

IN FRÜHEREN Mitteilungen dieser Reihe wurde die Darstellung von 1,3-disubstituierten Pyridinen beschrieben, aus denen durch Anionenaddition^{2,3} oder Reduktion^{4,5} Derivate der isomeren Dihydropyridine erhalten wurden. Verbindungen der Tetrahydropyridinreihe entstehen als Nebenprodukte bei der Reduktion von Pyridiniumsalzen mit Natriumborhydrid⁶ oder durch Addition von Säuren an Dihydropyridine.⁷ Im allgemeinen ist bei den genannten Verbindungen die Struktur aus den UV- und IR-Spektren zu ermitteln. Davon unabhängige Beweise wurden mit Deuteriumindizierung,^{8,9} Protonenresonanzspektroskopie^{10,11} und in übersichtlichen Fällen aus dem Studium des Reaktionsablaufes^{7,12,13} erbracht.

Wir haben die vorliegenden Untersuchungen zunächst unternommen, um durch Vergleich der Protonenresonanz (PR)-Spektren von 1,2-, 1,4- und 1,6-Dihydropyridinen charakteristische Merkmale zu finden, die eine eindeutige Strukturzuordnung auch in zweifelhaften Fällen ermöglicht. Andererseits sollte geklärt werden, ob die 1,6-Dihydropyridine als reine Substanzen vorlagen oder von der Darstellung her mit den isomeren Dihydropyridinen verunreinigt sind. Es zeigte sich, dass die PR-Spektroskopie für derartige Untersuchungen besonders geeignet ist, während UV-Messungen in vielen Fällen nur dann als Reinheitskriterium brauchbar sind, wenn zuvor die Extinktionswerte der reinen Verbindungen ermittelt werden können.

¹ XXI. Mitt.: K. Wallenfels und D. Hofmann, *Tetrahedron Letters* 151 (1962).

² K. Wallenfels und H. Schüly, *Liebigs Ann.* **621**, 86 (1959).

³ K. Wallenfels und H. Diekmann, *Liebigs Ann.* **621**, 166 (1959).

⁴ K. Wallenfels, H. Schüly und D. Hofmann, *Liebigs Ann.* **621**, 106 (1959).

⁵ K. Wallenfels und H. Schüly, *Liebigs Ann.* **621**, 215 (1959).

⁶ J. J. Panouse, *C.R. Acad. Sci., Paris* **233**, 260, 1200 (1951).

⁷ K. Wallenfels, D. Hofmann und H. Schüly, *Liebigs Ann.* **621**, 188 (1959).

⁸ M. Pullman, A. San Pietro und S. P. Colowick, *J. Biol. Chem.* **206**, 129 (1954).

⁹ D. Mauzerall und F. H. Westheimer, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 2261 (1955).

¹⁰ R. F. Hutton und F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **3**, 73 (1958).

¹¹ H. E. Dubb, M. Saunders und J. H. Wang, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 1767 (1958).

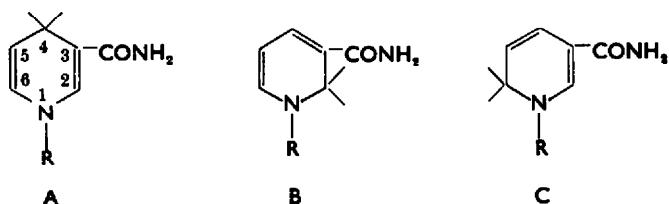
¹² A. G. Anderson jr. und G. Berkelhammer, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 992 (1958).

¹³ K. Schenker und J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1971 (1959).

Ferner haben wir einige Produkte der Reaktionen von 1,3-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen mit Säuren untersucht, um die Frage zu klären, ob in *allen* Fällen das Kation in der 5-Stellung angreift und das Anion am C-6 gebunden wird. Insbesondere sollte geprüft werden, ob die früher postulierte Struktur der bei der Reaktion von schwefliger Säure mit 2,6-Dichlorbenzyl (DCB)-1,4- und 1,6-dihydro-nicotinamid entstehenden "dimeren" Verbindung¹⁴ mit dem PR-Spektrum zu vereinbaren ist. Im Zusammenhang damit haben wir zu Vergleichszwecken noch die PR-Spektren einiger Pyridiniumsalze aufgenommen.

Die isomeren Dihydropyridine

Von den drei möglichen N-alkylierten Dihydronicotinamiden wird das 1,4-Isomere



(A) durch Reduktion des Pyridiniumsalzes mit Natriumdithionit und auch bei der enzymatischen Reduktion des als Coenzym zahlreicher Dehydrogenasen fungierenden Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) erhalten. Bei der Reduktion von Pyridiniumsalzen mit Natriumborhydrid entstehen dagegen vorwiegend Verbindungen vom Typ C, wie aus den UV-Spektren der kristallisierten Produkte und deren Reaktionsverhalten mit Säuren abgeleitet wurde.^{4,7,15} Daneben entstehen jedoch bei der genannten Reduktion auch die Isomeren A und B in wechselnder Ausbeute, deren Abtrennung und Nachweis in vielen Fällen große Schwierigkeiten bereiten (vergl. unten).

Die erste kristallisierte Verbindung vom Typ B wurde bei der Reduktion von N-DCB-4,6-dimethylnicotinamid-bromid mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ oder NaBH_4 erhalten.⁵

In der Literatur sind die PR-Spektren einiger 1,3-disubstituierter 1,4-Dihydropyridinderivate beschrieben.^{10,11,16,17} Zusammen mit einigen 1,2- und 1,6-Dihydropyridinderivaten haben wir noch andere 1,4-Dihydropyridinverbindungen untersucht, um weiteres Zahlenmaterial (chemische Verschiebungen und Spinkopplungskonstanten) zur Charakterisierung der Spektren dieser Verbindungen zu gewinnen.

Abbildung 1 zeigt die PR-Spektren jeweils einer 1,4-, 1,2- und 1,6-Dihydropyridinverbindung. Die getroffene Zuordnung ergibt sich zwanglos aus den Flächenverhältnissen und der Aufspaltung der Signale und entspricht bei der 1,4-Dihydropyridinverbindung der in der zitierten Literatur getroffenen Zuordnung. In Tabelle 1 haben wir zum Vergleich die τ -Werte und Spinkopplungskonstanten weiterer Verbindungen zusammengestellt. Die Struktur der meisten Verbindungen war bereits durch andere Methoden bekannt und liess sich auf Grund unserer PR-Untersuchungen erneut bestätigen. Wir möchten im folgenden auf eine ins Einzelne

¹⁴ K. Wallenfels und H. Schüly, *Biochem. Z.* **329**, 75 (1957).

¹⁵ K. Schenker und J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **42**, 2571 (1959).

¹⁶ A. F. F. Sims und P. W. G. Smith, *Proc. Chem. Soc.* 282 (1958).

¹⁷ W. L. Meyer, H. R. Mahler und R. H. Baker jr., *Biochem. Biophys. Acta* **64**, 353 (1962).

gehende Diskussion der Spektren verzichten und uns auf folgende Fälle beschränken:

(a) Die 1,2-Dihydropyridinstruktur der Verbindung IX wird durch die Beobachtung gesichert, dass das H_5 -Signal keine Aufspaltung zeigt (vgl. Abb. 1). Bei einer entsprechenden 1,4- bzw. 1,6-Dihydroverbindung würde nämlich eine Aufspaltung dieses Signals durch das benachbarte Proton von etwa 3 bis 4,5 Hz zu erwarten sein, was nicht beobachtet wurde. Ausserdem liegt der τ -Wert der 2- CH_2 -Gruppe erwartungsgemäss deutlich unter demjenigen der 4- CH_2 -Gruppe der 1,4-Dihydropyridinderivate.

(b) Bei der Darstellung der 1,6-Dihydropyridine entstehen— wie bereits erwähnt— im allgemeinen ausserdem die 1,2- und 1,4-Dihydropyridine. Die siebenfach umkristallisierte Verbindung Nr. XII enthielt z.B. immer noch Spuren des 1,4-Dihydro-Isomeren, wie wir durch Vergleich des PR-Spektrums mit demjenigen der reinen Verbindung V leicht feststellen konnten. Eine 1,2-Dihydropyridin-Struktur der Hauptkomponente konnte ebenfalls eindeutig ausgeschlossen werden, da in diesem Fall eine völlig andere Aufspaltung der Signale von H_4 , H_5 , H_6 und der CH_2 -Gruppe zu erwarten wäre.

(c) Auch das bei der Darstellung der Verbindung XIII entstehende Reaktionsprodukt enthielt nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol noch etwa 25% der 1,4-Dihydroverbindung, wie sich wiederum aus dem PR-Spektrum eindeutig ergab. Lage und Aufspaltung der PR-Signale der Hauptkomponente bewiesen eindeutig die Struktur C.

Das UV-Spektrum des Gemisches zeigt ein Extinktionsverhältnis der Banden bei 356 und 268 $m\mu$ von 0,93:1 (bei der reinen Verbindung XII beträgt⁴ das Verhältnis 0,76:1). Ein Präparat von XIII mit einem Extinktionsverhältnis von 1:1 wurde von Segal und Stein für kinetische Messungen benützt.¹⁸ Es ist anzunehmen, dass auch dieses Präparat einen beträchtlichen Anteil der 1,4-Dihydroverbindung enthielt und daher die aus den erhaltenen Daten gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Struktur des Reaktionsproduktes mit HCl in wässriger Lösung zu revidieren sind.

(d) Aus dem PR-Spektrum des von Wallenfels und Gellrich¹⁹ dargestellten dimeren N-Benzyl-dihyronicotinamid (XIV), für welches auf Grund der UV-Daten eine 1,6-Dihydropyridinstruktur postuliert wurde, liess sich zunächst eine 1,2-Dihydropyridinstruktur eindeutig ausschliessen, da dann eine Kopplung $J_{4,6}$ von etwa 3 bis 4 Hz zu erwarten wäre. Zwischen der 1,4- und 1,6-Dihydropyridin-Struktur lässt sich allerdings nicht in völlig überzeugender Weise unterscheiden. Gegen die Struktur eines 1,4-Dihydropyridins spricht lediglich die Tatsache, dass das Signal bei $\tau = 3,90$, das dann H_6 zuzuordnen wäre, keine Aufspaltung durch H_2 zeigt. Bei allen Verbindungen des Typs A tritt nämlich infolge der Konjugation der C-N-C-Kette des als eben bekannten Ringes eine Spinkopplung $J_{2,6}$ von etwa 1,4 Hz auf, wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist. Andererseits beträgt die Aufspaltung des Signals bei $\tau = 3,90$ nur etwa 8,3 Hz, ist somit deutlich kleiner als bei anderen Verbindungen des Typs C.

Die Strukturen der in Tab. 1 angeführten Verbindungen erscheinen daher, mit Ausnahme der letztgenannten (XIV), auch auf Grund unserer PR-Untersuchungen völlig gesichert. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den aus der chemi-

¹⁸ R. Segal und G. Stein, *J. Chem. Soc.* 5254 (1960).

¹⁹ K. Wallenfels und M. Gellrich, *Chem. Ber.* 92, 1406 (1959).

schen Reaktivität und den UV- und IR-Spektren abgeleiteten Schlüssen. Aus dem Vergleich der in der Tab. 1 speziell für 1,3-disubstituierte Dihydropyridine zusammengestellten Daten ergeben sich die folgenden Gesetzmäßigkeiten, die die Unterscheidung von Verbindungen vom Typ A, B oder C erleichtern können:

1,4- und 1,6-Dihydropyridine zeigen im Bereich von etwa $\tau = 2,5$ bis $2,9$ ein H_2 -Signal. Die vergleichsweise niedrige Lage dürfte durch den Substituenten in 3-Stellung verursacht sein. Für 1,4-Dihydropyridine ist wie oben bereits erwähnt wurde eine Spinkopplung der Protonen in 2- und 6-Stellung von etwa $J_{2,6} = 1,4 \pm 0,3$ Hz typisch, die zu einer Aufspaltung des leicht zu identifizierenden H_2 -Signals führt. Diese Spinkopplung ist übrigens erheblich grösser als die bei Pyridinen beobachtete.²⁰ Zur Erkennung von 1,4-Dihydropyridinverbindungen geeignet ist auch das zwischen $\tau = 6,90$ und $7,04$ beobachtete $4-CH_2$ -Signal, da die 2- bzw. 6- CH_2 -Signale (der Typen B und C) bei kleineren τ -Werten zu erwarten sind. Auch die Werte der übrigen Kopplungskonstanten und τ -Werte dürften wohl in den meisten Fällen zur Identifizierung der drei Isomeren ausreichen, worauf jedoch bis zur weiteren Vervollständigung unseres Zahlenmaterials nicht näher eingegangen werden soll.

Tetrahydropyridinderivate

Schon von Warburg und Mitarbeitern wurde beobachtet, dass 1,3-disubstituierte 1,4-Dihydropyridine gegenüber Säuren instabil sind.^{21,22} Wie erstmals in der VI. Mitteilung dieser Reihe gezeigt werden konnte, wird dabei die Säure an die Δ^5 -Doppelbindung addiert und so ein Δ^2 -Tetrahydropyridinderivat gebildet, wie an der Zunahme der Extinktion bei $300 m\mu$ verfolgt werden kann.¹⁴ Diese Reaktion wurde in den vergangenen Jahren in mehreren Laboratorien eingehend untersucht.^{7,12,18,23-25} Allgemein wurde angenommen, dass das Kation in 5-Stellung und das Anion in 6-Stellung angreift. Da jedoch einige Hinweise vorlagen, die eine Addition der Säure auch in der umgekehrten Weise als möglich erscheinen liessen,^{14,18} haben wir die PR-Spektren folgender Tetrahydropyridinderivate aufgenommen:

(a) des von Grob²⁶ synthetisierten N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinsäureäthylesters (XV)

(b) des von Wallenfels und Schüly² durch katalytische Reduktion des Hydroxyladduktes erhaltenen N-DCB-1,4,5,6-tetrahydronicotinamids (XVI)

(c) des durch Umsatz von V mit Thiophenol erhaltenen Produktes⁷ (XVII)

(d) des von Anderson und Berkelhammer¹² nach Behandlung von I mit HCl in wässriger Lösung isolierten N-Benzyl-3-acetyl-6-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyridins (XVIII) sowie

(e) einer Substanz der Bruttoformel $C_{18}H_{14}O_2N_2Cl_2$, die sich aus V in wässriger Lösung in Gegenwart von Diacetyl bildet²⁷ (XIX).

²⁰ W. Brügel, *Z. Elektrochem.* **66**, 159 (1962).

²¹ O. Warburg, W. Christian und A. Griese, *Biochem. Z.* **282**, 157 (1935).

²² E. Haas, *Biochem. Z.* **288**, 123 (1936).

²³ K. Schenker und J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1960 (1959).

²⁴ C. C. Johnston, J. L. Gardner, C. H. Suelter, D. E. Metzler, *Abstr. of Papers 139th Meeting Amer. Chem. Soc.* **6C** (1961).

²⁵ A. Stock, E. Sann, G. Pfeleiderer, *Liebigs Ann.* **647**, 188 (1961).

²⁶ C. Grob, unveröffentlicht.

²⁷ H. Diekmann, Dissertation Universität Freiburg (1962).

Das PR-Spektrum von XV (reine Flüssigkeit) enthält neben dem H_2 -Signal bei $\tau = 2,73$, dem NCH_3 -Signal bei 7,12 und den CH_2-CH_3 -Signalen bei 5,97 und 8,82 noch 3 CH_2 -Signale bei etwa $\tau = 6,97, 7,89$ und 8,18, deren komplizierte Multiplettstruktur nicht völlig aufgelöst werden konnte. Das bei niederstem Feld liegende CH_2 -Signal muss den Protonen am C-6 zugeordnet werden. Das entsprechende CH_3 -Signal der Verbindung XVI (in DMSO) liegt bei $\tau = 6,78$. Das H_6 -Signal von XVII (in $CHCl_3$) liegt erwartungsgemäß bei niederem τ -Wert (5,20), während die Signale der CH_2 -Gruppen an C-4 und C-5 wieder zwischen etwa $\tau = 7$ bis 8 liegen.

Das einem Proton entsprechende H_6 -Signal der Verbindung XVIII (in $CHCl_3$) wird wie die XVII bei sehr niedrigem τ -Wert (5,20) beobachtet; dadurch wird bestätigt, dass die Hydroxylgruppe am C-6 steht.

Für die bei der Reaktion von V mit Diacetyl in wässriger Lösung entstehende Verbindung XIX haben wir zunächst ein Addukt der beiden Partner erwartet. Auf Grund der Analyse sowie der IR- und UV-Spektren lag jedoch eine N-DCB-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydronicotinamid-Struktur nahe, wobei die Stellung der Hydroxylgruppe noch offen war. Das PR-Spektrum (in Dimethylformamid) war mit dieser Annahme in Übereinstimmung und zeigt klar, dass wie bei der Verbindung XVIII die Hydroxylgruppe in 6-Stellung steht (für H_6 ist $\tau = 5,12$).

Pyridiniumsalze

In unsere PR-Untersuchungen haben wir auch die bei der Reaktion von schwefeliger Säure mit N-DCB-1,4-dihydronicotinamid entstehenden Verbindungen (vgl. die folgende Arbeit dieser Reihe²⁸) einbezogen, nachdem sich Zweifel über die früher vorgeschlagene "dimere" Struktur¹⁴ ergeben hatten. Auch das PR-Spektrum liess sich nicht mit dieser Struktur vereinbaren.

In Tabelle 2 haben wir die τ -Werte und Spinkopplungskonstanten der "dimeren" Verbindungen XXIII (Fp. 202°) und XXIV (Fp. 160°) sowie (zum Vergleich) einiger 1,3-disubstituierter Pyridiniumsalze bekannter Struktur zusammengestellt. Auffallend ist die Tatsache, dass in allen Fällen Signale im τ -Bereich von 0,3 bis 2,0 auftreten, die für die Protonen am Pyridiniumring typisch sind.¹¹ In den "dimeren" Verbindungen muss demnach ein Pyridiniumring vorliegen. Ihre vollständige Struktur, die auf Grund dieses Befundes und der in der folgenden Arbeit²⁸ diskutierten chemischen Überlegungen vorgeschlagen wird (vgl. Tab. 2), steht auch in allen weiteren Einzelheiten mit den PR-Spektren dieser Verbindung in Übereinstimmung.

Abbildung 2 zeigt als Beispiel das Spektrum der Verbindung XXIII, dessen Zuordnung in einfacher Weise durch Vergleich mit dem Spektrum der Verbindung XX und den Spektren der 1,3,6-substituierten 1,4,5,6-Tetrahydronicotinamide sowie aus der Lage, Aufspaltung und den Flächenverhältnissen durchgeführt werden konnte. Typisch für den N-DCB-pyridiniumteil der Moleküle ist weiterhin die Lage der Signale der C_8H_3 -Ringprotonen, der NH_2 -sowie der N^+CH_2 -Gruppen, die z.T. beträchtlich verschoben sind im Vergleich zu den entsprechenden Signalen in Dihydro- und Tetrahydropyridin-derivaten. Die Stellung der SO_3^- - bzw. der OSO_2^- -Gruppen an C-6 des Tetrahydropyridinringes wird in Analogie aus der Lage der H_6 -Signale plausibel; das H_2 -Signal im Tetrahydropyridinring zeigt erwartungsgemäss (im Gegensatz zu den Dihydropyridinen ist hier die C-N-C-Konjugation im Ring aufgehoben) keine messbare Spinkopplung mit anderen Protonen. Das Signal der

²⁸ H. Diekmann, D. Hofmann und K. Wallenfels, *Liebigs Ann.* im Druck,

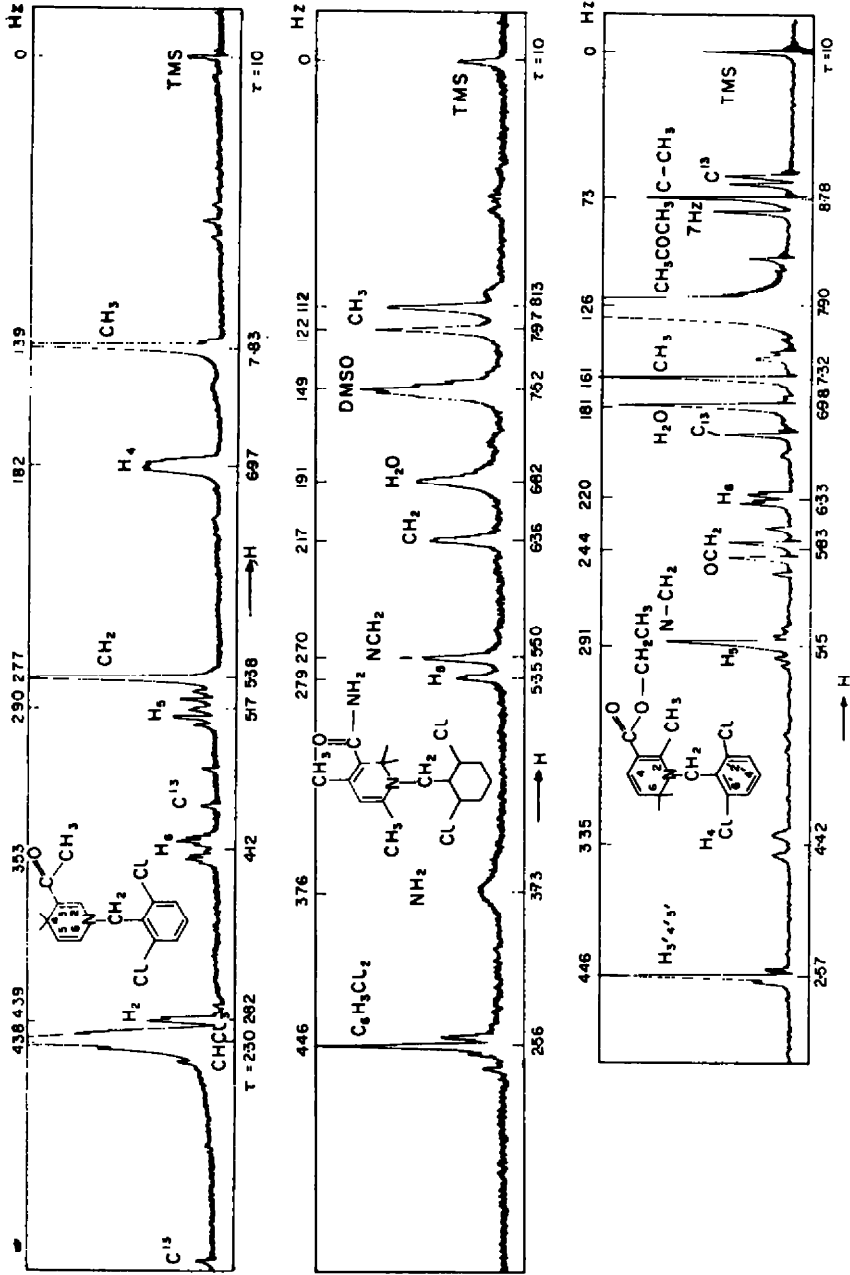
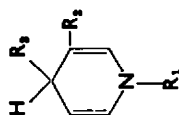
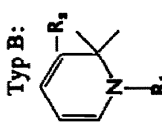
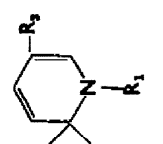


Abb. 1. Protonenresonanzspektren von N-2,6-Dichlorbenzyl (DCB)-3-acetyl-1,4-dihydropyridin (II) in Chloroform, von N-DCB-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridin (IX) in deuteriertem Dimethylsulfoxyd bei 130°C und von N-DCB-2-methyl-1,6-dihydropyridin-3-ylacetat (XI) in Aceton.

TABELLE 1. τ -WERTE U. KOPPLUNGSKONSTANTEN EINIGER 1,4-, 1,2- und 1,6-DIHYDROPYRIDINE

| Verbindung | Substituenten | | | Chemische Verschiebungen (τ -Werte) | | | | | | Kopplungskonstanten in Hz | | | | Lösungs- mittel | | | |
|------------|----------------|---|-------------------|---|------|------|-------------------------|------|----------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | R ₁ | NH ₂ | NCH ₃ | J _{4,5} | J _{2,3} | | J _{4,6} | | |
| Typ A: | I | CH ₃ C ₆ H ₅ | COCH ₃ | H | 2,95 | — | 6,90 CH ₃ | 5,13 | 4,27 | 2,70 | — | 5,65 | 8,2 $\pm 0,2$ | 3,4 $\pm 0,1$ | 1,6 $\pm 0,1$ | 1,6 $\pm 0,1$ | HCCl ₃ |
| | II | DCB | COCH ₃ | H | 2,82 | — | 6,97 CH ₃ | 5,17 | 4,12 | 2,70 | — | 5,38 | 8,2 $\pm 0,2$ | 3,4 $\pm 0,2$ | 1,5 $\pm 0,1$ | 1,4 $\pm 0,1$ | HCCl ₃ |
| | III | DCB | COOH | H | 2,80 | — | 7,04 CH ₃ | 5,27 | 4,06 | 2,40 | — | 5,37 | 8,2 $\pm 0,3$ | 3,5 $\pm 0,2$ | ~1,5 | n.b. | DMSO |
| | IV | CH ₃ C ₆ H ₅ | CONH ₂ | H | 2,90 | — | 6,90 CH ₃ | 5,33 | 4,33 | 2,76 | 3,93 | 5,80 | 7,9 $\pm 0,2$ | 3,4 $\pm 0,1$ | 1,6 $\pm 0,2$ | 1,6 $\pm 0,2$ | HCCl ₃ |
| | V | DCB | CONH ₂ | H | 2,78 | — | 7,02 CH ₃ | 5,33 | 4,03 | 2,35 | 3,52 | 5,45 | 8,3 $\pm 0,2$ | 3,6 $\pm 0,2$ | 1,4 $\pm 0,3$ | n.b. | DMSO |
| | VI | TAG | CONH ₂ | H | 2,90 | — | 6,90 CH ₃ | n.b. | 4,03 | — | 4,15 | — | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | DCCl ₂ |
| | VII | DCB | COCH ₃ | CN | 2,63 | — | 5,45 CH | 5,07 | 3,78 | 2,61 | — | 5,20 | 7,9 $\pm 0,1$ | 4,3 $\pm 0,2$ | 1,2 $\pm 0,2$ | 0,9 $\pm 0,3$ | DCCl ₂ |
| | VIII | C ₆ H ₅ | H | H | 3,73 | 5,47 | 7,02 CH ₃ | 5,47 | 3,73 | 2,99 | — | — | 9,0 | 3,9 | — | — | 1,6 CCl ₄ |



| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------|------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------|------|-------------|-------------|-------------|---------------------|-------------------------|
| Typ B:  | IX | DCB 4,6-Dimethyl | CONH ₂ | 6,38 CH ₃ | — | 8,13 CH ₃ | 5,35 | 7,97 CH ₃ | 2,56 | 3,73 | 5,50 | — | — | DMSO-d ₆ | |
| | X* | C ₆ H ₆ | H | 5,74 CH ₃ | 4,79 | 4,12 | 5,06 | 3,59 | 2,98 | — | — | 6,9 | 4,5 | 0 | 0,9 CCl ₄ |
| Typ C:  | XI | DCB 2-Methyl | COOC ₂ H ₅ | 7,32 CH ₃ | — | 4,42 | 5,15 | 6,33 CH ₃ | 2,57 | — | 5,20 | 3,8 ±0,1 | 9,7 ±0,2 | — | 1,3 Aceton ±0,1 |
| | XII | DCB | CONH ₂ | 2,68 | — | 3,72 | 5,03 | 6,07 CH ₃ | 2,48 | 3,47 | 5,53 | 3,4 ±0,3 | 10 ±0,3 | n.b. | DMSO |
| XIII | CH ₃ C ₄ H ₉ | CONH ₂ | 2,68 | — | 3,76 | 5,02 | 6,03 CH ₃ | 2,54 | 3,82 | 5,50 | 3,6 ±0,2 | 10 ±0,2 | n.b. | DMSO ±0,2 | |
| XIV | CH ₃ C ₆ H ₅ | CONH ₂ | 2,67 | — | 3,90 | 5,62 | 6,77 CH | 2,60 | 2,92 | 5,62 | 4,8 ±0,2 | 8,3 ±0,2 | 0 | n.b. | DMSO |

DCB = 2,6-Dichlorbenzyl; TAG = Tetraacetylglucosido; DMSO = Dimethylsulfoxyd; * Entnommen von M. Saunders, u. E. H. Gold, J. Org. Chem. 27, 1439 (1962).

n.b. = nicht beobachtbar

TABELLE 2. τ -WERTE UND SPINKOPPLUNGSKONSTANTEN EINIGER PYRIDINIUMVERBINDUNGEN

| Verbindung | Substituenten | | Chemische Verschiebungen (τ -Werte) | | | | | | Spinkopplungskonstanten | | | | Lösungs- mittel | | |
|------------|-----------------|---|---|---------|---------|---------|---------|---|--|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 2 | 4 | 5 | 6 | C ₆ H ₅ oder C ₆ H ₅ Cl ₂ | NH ₂ N ⁺ CH ₃ | J _{4,5} | J _{5,6} | J _{6,4} | | J _{4,6} | |
| | R ₃ | Br ⁻ | H | 0,42 | 0,72 | 1,60 | 0,78 | 2,23 | 1,54 | 3,53 | 7,6 ±0,2 | 6,4 ±0,2 | 1,2 ±0,3 | 1,7 ±0,2 | DMSO |
| | Br ⁻ | CONH ₂ | CONH ₂ | 0,84 | 0,30 | — | 0,84 | 2,34 | 1,58 | 3,68 | — | — | — | 1,2 ±0,3 | DMSO |
| | Cl ⁻ | CH ₃ C ₆ H ₅ | H | (0,92)* | (1,18)* | (1,90)* | (1,30)* | (2,57)* | — | (3,80)* | 6,8 ±0,2 | 5,3 ±0,3 | 1,2 ±0,3 | 1,2 ±0,3 | D ₂ O |
| | XXIII | DCB | H | 0,52 | 0,82 | 1,64 | 0,82 | 2,30 | 1,24 1,74 | 3,70 | 8,0 ±0,3 | 5,9 ±0,3 | — | — | DMSO-d ₆ |
| | XXIV | DCB | H | 0,60 | 0,90 | 1,70 | 0,90 | 2,32 | 1,35 1,83 | 3,75 | 7,9 ±0,3 | 6,0 ±0,3 | — | — | DMSO-d ₆ |

τ -Werte der Tetrahydropyridinverbindung.

| Substituenten | Chemische Verschiebungen | | | | | | | | | |
|---------------|--------------------------|----------------|---|---|------|------|-------------|------|-----------------------------|--------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 2 | 6 | 4,5 | | | | |
| | XXIII | DCB | CONH ₂ R ₄ = SO ₂ ⁻ | H | 3,02 | 5,95 | ca. 7,5-8,5 | 2,52 | 3,76 | 5,05 5,48 |
| | XXIV | DCB | CONH ₂ R ₄ = OSO ₂ ⁻ | H | 2,93 | 5,88 | ca. 7,5-8,5 | 2,52 | 5,67 (+H ₂ O) | 4,96 5,37 |

* Diese τ -Werte sind nur genäherte Werte, die aus der Definition $\tau_{\text{H}_2\text{O}} = 4,80$ ermittelt wurden.

NCH₂-Gruppe ist bei den Verbindungen XXIII und XXIV wie auch bei XVIII als AB-Quartett ausgebildet, d.h. die Methylenprotonen sind nicht äquivalent. Bei den Verbindungen XVI, XVII und XIX wird dagegen nur ein Signal beobachtet, eine Erscheinung, für die wir bisher noch keine sichere Deutung vorschlagen können.

EXPERIMENTELLER TEIL

Apparatives. Die PR-Spektren wurden mit einem Varian-Kernresonanz-Spektrometer (DP 60) bei einer Meßfrequenz von 60 MHz aufgenommen. Die Messung der Linienabstände (in Hz) vom Signal der Vergleichsubstanz Tetramethylsilan (TMS) erfolgte mit Hilfe der Seitenbandtechnik durch niederfrequente Sweepmodulation, deren Frequenz mit einem Hewlett-Packard-Frequenzzähler (Modell 522 B) kontrolliert wurde. In den Tabellen wurden die chemischen Verschiebungen in der feldstärkeunabhängigen τ -Skala (in ppm, TMS τ 10) angegeben.²¹

Wegen der teilweise sehr geringen Löslichkeit der Substanzen wurden die Messungen z.T. bei höheren Temperaturen (bis 150°) durchgeführt.

Substanzen. Die verwendeten Substanzen wurden nach folgenden Vorschriften dargestellt: I und XXII nach Anderson und Berkelhammer,¹⁸ II, III, V, XI, XII, und XXI nach Wallenfels, Schüly und Hofmann,⁴ IV nach Mauzerall und Westheimer,⁹ V nach Haynes und Todd,²⁰ IX nach Wallenfels und Schüly,⁶ XIII nach Segal und Stein¹⁵, XIV nach Wallenfels und Gellrich,¹⁹ XV–XVIII wie im Text angegeben, XX nach Kröhnke und Ellegast,²⁰ XXIII nach Wallenfels und Schüly,¹⁴ XXIV nach Diekmann, Hofmann und Wallenfels.²²

Darstellung der Cyanid-Additionsverbindung aus N-DCB-3-acetyl-pyridiniumbromid und KCN (VII). 1,8 g II werden in 11 ml Wasser gelöst, dazu tropft man 0,65 g KCN in 4 ml Wasser. Nach 30 Minuten wird der Kristallbrei abgesaugt. Die Ausbeute ist quantitativ. Die orange-gelben Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 154–156°. (C₁₃H₁₂Cl₂N₂O(307,2); Ber: C, 58,65; H, 3,94; N, 9,12; Gef: C, 58,61; H, 4,06; N, 9,22%).

Darstellung des N-DCB-6-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydronicotinamid (XIX). 3 g V werden in 100 ml Methanol gelöst. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, werden 15 g Diacetyl (FLUKA) in 50 ml Wasser und 15 ml Methanol zugesetzt. Nach 24 Stunden (man lässt bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen) wird im Rotationsverdampfer vorsichtig eingeengt, wobei die Wasserbadtemperatur 45° nicht übersteigen soll. Sind noch etwa 15 ml Flüssigkeit übrig, wird das Einengen beendet, und man lässt den Kolben bei 0° stehen. Nach 3–10 Tagen ist die viskose Lösung durchkristallisiert. Man saugt ab und behandelt die Kristalle mit mäßig warmem Acetonitril, wodurch restliches Dihydropyridin herausgelöst wird. Die Ausbeute beträgt 700 mg (= 22% d.Th.) vom Fp. 161–162° (Zers.). Die Substanz kann aus Äther oder Essigester umkristallisiert werden. (C₁₃H₁₄Cl₂N₂O₂ (301,2); Ber: C, 51,84; H, 4,69; N, 9,30; Gef: C, 51,64; H, 4,80; N, 9,52%).

¹⁸ L. J. Haynes und A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* 303 (1950).

²⁰ F. Kröhnke, K. Ellegast und E. Bertram, *Liebigs Ann.* 600, 176 (1956).

²¹ G. V. D. Tiers, *J. Phys. Chem.* 62, 1151 (1958).