H. J. Roth und R. Rohrbach

Zur Kenntnis der Farbreaktion von Pyridinbasen mit 1,2-Epoxiden*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 19. September 1969)

Die Reaktion von Pyridinbasen mit Epoxiden führt zu farbigen betainartigen, N-hydroxyäthylierten, partiell hydrierten Oligopyridylen. In einigen Fällen entstehen daneben farblose, definierte Pyridinderivate.

The Colour Reaction of Pyridines with Epoxides

The reaction of pyridines and epoxides yields coloured betaines of the type of oligopyridyls, which are partially hydrogenated and alkylated with hydroxyethyl groups on nitrogen. In some cases there arise certain colourless pyridine-derivates.

Die bekannte Farbreaktion zwischen Pyridinbasen und 1,2-Epoxiden[1–3]) führt nach einer Mitteilung von *Lohmann*[2]) zu salzartigen Endprodukten. Brauchbare Untersuchungen über den Mechanismus der Farbreaktion und die Konstitution der entstehenden farbigen Verbindungen liegen bisher nicht vor. Es soll daher versucht werden, zu konkreten Vorstellungen über diese Farbreaktion zu gelangen.

Läßt man Pyridinbasen mit Epoxiden in den üblichen organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen reagieren, so erhält man gelbe bis rötliche Lösungen, die mehr oder weniger rasch dunkeln. Nach längerer Reaktionszeit lassen sich mit Äther rot- bis dunkelbraune, amorphe Produkte fällen, die nicht zur Kristallisation zu bringen sind. Dünnschichtchromatographisch ergibt sich, daß oligomer-homologe Verbindungen vorliegen, was durch Auftrennung mit Hilfe von Sephadex und anschließende Molekulargewichtsbestimmungen der einzelnen Fraktionen bestätigt wird. Die aufgetrennten Farbprodukte sind amorph und entsprechen laut Elementaranalyse einer der folgenden Zusammensetzungen:

$$(1\ \text{Pyridin} + 1\ \text{Epoxid} + 1/2\ O_2)_n \qquad n = 7\text{–}10$$
$$(1\ \text{Pyridin} + 1\ \text{Epoxid} + H_2O)_n \qquad n = 7\text{–}10$$
$$[(1\ \text{Pyridin} + 1\ \text{Epoxid})_2 + CO_2]_n \qquad n = 4\text{–}5$$

Farbprodukte aus Pyridin oder Picolinen mit Äthylenoxid, Propylenoxid und Glycid sind wasserlöslich. Bei Verwendung von Chinolin oder Isochinolin bzw. Styroloxid oder Phenoxypropenoxid erhält man farbige Stoffe, die schwer bis nicht mehr wasserlöslich sind, aber noch salzartigen Charakter besitzen.

---

*) Auszug aus der Dissertation *R. Rohrbach*, Bonn 1969.
[1]) *M. Giua*, Gazz. chim. ital. *52*, 349 (1922).
[2]) *H. Lohmann*, Angew. Chem. *52*, 407 (1939); J. prakt. Chem. *153*, 57 (1939).
[3]) *H. J. Roth* und *H. O. Schrimpf*, Mitt. dtsch. pharmaz. Ges. *30*, 22 (1960).

Aus den UV-Spektren der Farbprodukte kann man auf Dihydropyridin-Partialstrukturen schließen. — Alkalische und saure Hydrolyse führen selbst unter energischen Bedingungen nicht zum Abbau. — Zinkstaubdestillation führt zu einem Gemisch verschiedener basischer Abbauprodukte, die sich teilweise weiter verändern. Dc lassen sich darunter Pyridin, Picoline und Dipyridyle nachweisen.

Obwohl es bisher nicht möglich war, zu einzelnen, definierten oligomeren Farbprodukten zu gelangen, können folgende Feststellungen zur Ermittlung der Reaktionsart und der Konstitution der Endprodukte herangezogen werden.

1. Während der Farbreaktion durchgeführte pH-Messungen zeigen einen deutlichen Anstieg der Meßwerte. Demnach kommt es zu einer Basizitätsänderung des Pyridinstickstoffs, die sich durch Quarternisierung oder Verlust des aromatischen Charakters erklären läßt.

2. Einen für den Verlauf der Farbreaktion wichtigen Hinweis liefert die spontan eintretende Reduktion von neutraler Silbernitratlösung in der Kälte. Diese Reduktion wird nur von der ersten, ätherlöslichen, gelben Primärstufe bewirkt. Bei allen Farbreaktionen zwischen Pyridinbasen und Epoxiden wird das gleiche Phänomen beobachtet.
   Analoges Verhalten zeigen Methylenblau, TTC und 2,6-Dichlorphenolindophenol, was auf entsprechende Dihydroverbindungen hinweist. Der Versuch, eine Dihydrostufe mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion abzufangen, gelingt allerdings nicht.

3. Pyridinbasen, die an beiden α-Stellungen substituiert sind, geben selbst nach längerem Kochen in Methanol keine Farbreaktion. Dadurch wird gezeigt, daß mindestens eine α-Stellung frei sein muß.

4. Die bei der Umsetzung von Pyridinbasen mit Epoxiden entstehenden Primär- und Endprodukte lassen sich durch alkalische Hydrolyse nicht zu den entsprechenden Glutaconaldehydderivaten spalten.

5. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch polare Lösungsmittel positiv, durch unpolare Lösungsmittel negativ beeinflußt.

6. Radikalfänger wie Hydrochinon, Brenzkatechin oder Pyrogallol zeigen keine sichtbare negative Beeinflussung der Farbreaktion.
   Auch die beim Ablauf der Farbreaktion unter Stickstoff auftretenden farbigen Zwischenstufen besitzen laut E. S. R.-Messungen keinen Radikalcharakter.

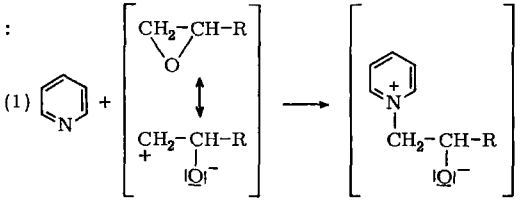
7. Setzt man Pyridine mit Epoxiden unter Begasung mit Kohlendioxid um, so erhält man farblose Verbindungen.

8. Die Umsetzung von Pyridin-4-aldehyd mit Epoxiden unter Luftzutritt liefert teilweise farblose Verbindungen neben den üblichen farbigen Oligomeren.

9, Abbauversuche farbiger Endprodukte führen zu Dipyridylen, von denen α,α-Dipyridyl als Zinkkomplex isoliert werden kann.

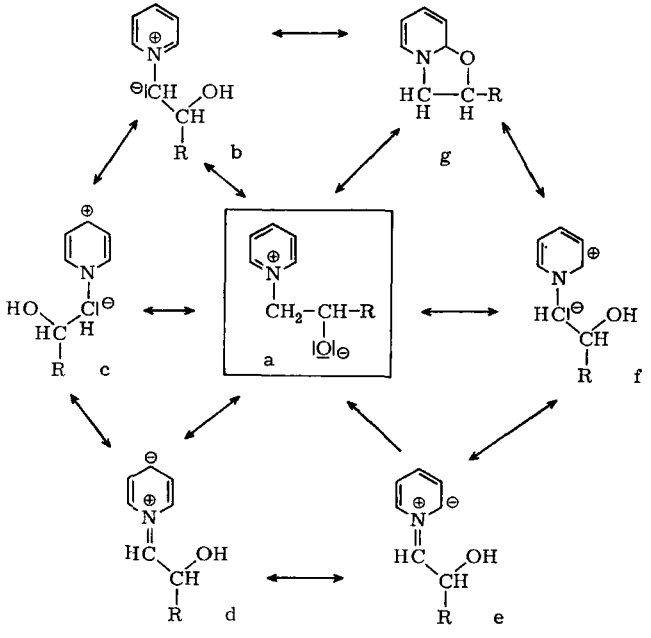
Aus diesen experimentellen Befunden und Beobachtungen darf man folgende Schlüsse ziehen:

Der Ablauf der Farbreaktion beginnt mit einer Quarternisierung der Pyridinbase durch das Epoxid (Gl. 1):



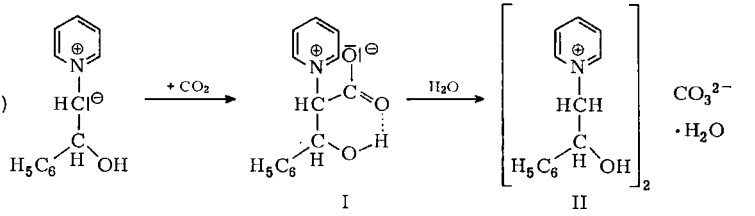
Das formulierte Pyridiniumbetain weist in dieser Form Ähnlichkeit mit dem von *König*[4]) hergestellten und untersuchten N-Cyanpyridiniumbromid, dem von *Baumgarten*[5]) dargestellten N-Sulfonsäureester des Pyridiniumchlorids und dem von *Zincke*[6]) beschriebenen N-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid auf.

Während diese drei Verbindungen im alkalischen Milieu unter Ringöffnung in die entsprechenden Glutaconaldehyde übergehen, erfährt das oben formulierte Pyridinium-O,N-Betain eine vorübergehende Stabilisierung durch mesomere Grenzformen, wobei auch die Bildung eines bicyclischen Dihydropyridins möglich ist.



[4]) *W. König*, J. prakt. Chem. (2) *69*, 105 (1904); (2) *70*, 19 (1904).
[5]) *P. Baumgarten*, Ber. dtsch. chem. Ges. *59*, 1166 (1926).
[6]) *Th. Zincke*, Liebigs Ann. Chem. *330*, 361 (1903); *333*, 296 (1904); *341*, 371 (1905).

Das Ausbleiben der Farbreaktion unter Kohlendioxid kann damit erklärt werden, daß durch Addition an eine Carbeniatstufe (z. B. b) ein stabiles Betain im engeren Sinne entsteht. So erhält man bei der Umsetzung von Pyridin mit Styroloxid in CO_2-Atmosphäre unter Ausschluß von Wasser ein Betain, das I entspricht:



Für eine solche Deutung spricht das IR-Spektrum von I (s. Abb. 2), das man von der nicht umkristallisierten Substanz erhält und das bei 1640 cm^{-1} und 1340 cm^{-1} die für eine ionisierte Carboxylgruppe charakteristischen Banden enthält. Gleichzeitig deutet die Bande bei 2500—3450 cm^{-1} auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung. Die Substanz selbst schmilzt bei 160° unter starker CO_2-Entwicklung.

Wird I umkristallisiert, so verliert es diese charakteristischen Absorptionsbanden (s. Abb. 3) und zeigt außerdem einen neuen Schmelzpunkt. Es handelt sich um ein wasserhaltiges Carbonat des 2-Pyridinium-1-phenyl-äthanols-(1) (II). Das Kohlendioxid verhindert demnach durch Abfangen der reaktiven Zwischenstufen den Eintritt der Farbreaktion.

Auch für die teilweise Verhinderung der Farbreaktion bei Umsetzungen von Pyridin-4-aldehyd mit Epoxiden unter Luftzutritt läßt sich eine plausible Erklärung finden: Setzt man Pyridin-4-aldehyd in äthanolischer Lösung in äquimol. Verhältnis mit Äthylenoxid um, so kristallisiert nach einiger Zeit aus der farbigen Reaktionslösung ein zunächst rötlichbraun gefärbtes Produkt (III) aus, das nach mehrmaligem Umkristallisieren farblos wird. Die Elementaranalyse spricht für ein Umsetzungsprodukt aus Pyridin-4-aldehyd, Äthylenoxid und einem halben Mol Sauerstoff, wofür mehrere Reaktionsprodukte in Frage kommen. Da III sowohl in Säuren als auch in Laugen löslich ist und sich nicht verseifen läßt, kommt in erster Linie wieder ein Pyridiniumbetain in Frage.

Das IR-Spektrum von III (s. Abb. 4) zeigt eine für Pyridiniumbetaine charakteristische Absorption[7]) der ionisierten Carboxylgruppe mit Banden bei 1360 cm^{-1} und 1620 cm^{-1}. Eine sehr intensive Absorptionsbande bei 2500—3300 cm^{-1} läßt auf eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung schließen. Bestätigt wird diese Annahme durch das Fehlen einer derartigen Absorptionsbande bei IV.

Setzt man III in äthanolischer Lösung mit Methyljodid um, so gelangt man nicht zu dem entprechenden Methojodid. Lediglich beim Kochen mit Methyljodid in Dimethylformamid kommt es in geringem Maße zur Bildung des Methylderivates IV, das in Form gelber Blättchen kristallisiert.

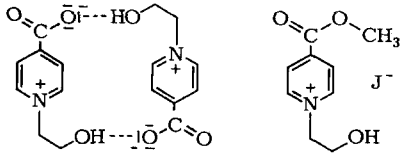
---

[7]) *R. S. Rasmussen* und *R. R. Brattain*, J. Amer. chem. Soc. *71*, 1073 (1949).

Das IR-Spektrum von IV unterscheidet sich von dem Spektrum der Ausgangsverbindung durch das Auftreten einer deutlichen Carbonylabsorption bei 1730 cm^{-1} (s. Abb. 5).

Ferner gelingt es, III mit Methanol zu verestern. Der entstandene Ester läßt sich mit Jodwasserstoffsäure in ein kristallines Jodid überführen. Diese Verbindung ist laut IR-Spektrum, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit IV identisch.

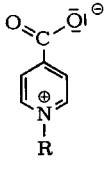
Es ergeben sich hieraus für III und IV die folgenden Strukturen:



III IV

Den endgültigen Beweis für die Struktur von III liefert die Umsetzung von Pyridin-4-carbonsäure mit Äthylenoxid in Gegenwart von Pyridin, die zu einem N-(2-Hydroxyäthyl)-Derivat führt, das laut IR-Spektrum, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit III identisch ist.

Alle weiteren Umsetzungen zwischen Pyridin-4-aldehyd und anderen Epoxiden laufen analog. So erhält man neben den Farbprodukten bei Verwendung von Propylenoxid, Styroloxid, Phenoxypropenoxid, Glycid und Epichlorhydrin die farblosen Betaine V–IX.



V: R = $-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_3$

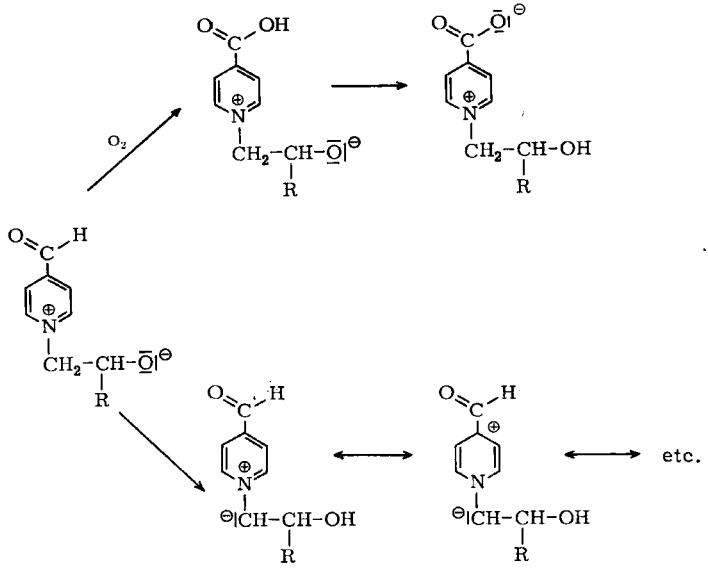
VI: R = $-CH_2-\underset{OH}{CH}-C_6H_5$

VII: R = $-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-O-C_6H_5$

VIII: R = $-CH_2-\underset{OH}{CH}-\underset{OH}{CH_2}$

IX: R = $-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2Cl$

Die Bildung der Betaine III–IX und farbiger Produkte nebeneinander läßt sich so deuten, daß zunächst wiederum N-Alkylierung durch das Epoxid erfolgt und dann das entstandene Zwitterion entweder durch Oxidation stabilisiert wird, oder über mesomere Zwischenstufen zu farbigen Produkten oligomerisiert.

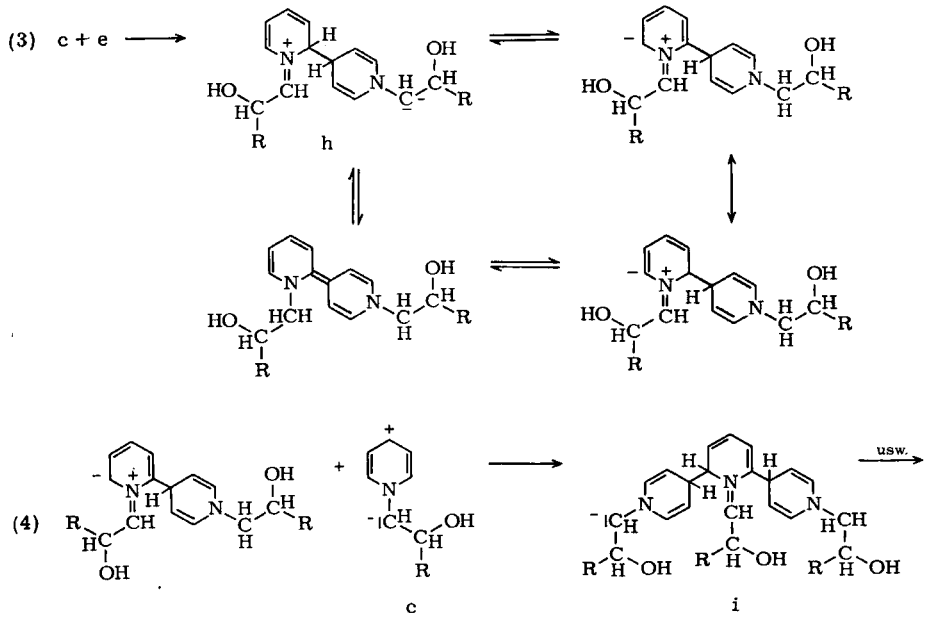


Aus der Tatsache, daß α,α'-disubstituierte Pyridinbasen mit Epoxiden keine farbigen Umsetzungsprodukte bilden und der Isolierung von α,α-Dipyridyl als Abbauprodukt verschiedener farbiger Oligomerer, ergibt sich die Verknüpfung der Pyridinkerne über die α-Positionen. Da die chromatographische Auftrennung der mit Zn/HCl abgebauten Farbstoffe im Vergleich mit authentischen Substanzen die Bildung von γ,γ- und α,γ-Dipyridylen anzeigt, muß auch mit der γ,γ- und α,γ-Verknüpfung der Pyridinringe gerechnet werden.

Die gefundenen Ergebnisse und angestellten Beobachtungen sprechen für nachfolgenden Reaktionsmechanismus bei der Farbreaktion zwischen Pyridinbasen und Epoxiden.

Es kommt zunächst infolge Quarternierung des Pyridins durch das Epoxid zur Bildung des entsprechenden Betains a (S. 565). Dieses lagert sich auf Grund der aktivierten Methylengruppe im Alkalischen in ein Carbeniatbetain um, das verschiedene mesomere Grenzstrukturen (b–g) aufweist. Letztere sind in der Lage, durch eine α,α-, γ,γ- oder α,γ-Verknüpfung, d. h. durch Kombination von e mit f, c mit d oder c mit e, entsprechende Dipyridyle zu bilden. Auch Reaktionen mit dem Carbeniat-Kohlenstoffatom sind wahrscheinlich. Da alle Verknüpfungsmöglichkeiten analog verlaufen, soll der Reaktionsverlauf nur an einer, beispielsweise der α,γ-Verknüpfung, formuliert werden.

Hierbei kommt es zur Bildung des entsprechenden α,γ-Dipyridyls (h, Gl. 3), das infolge Tautomerie mit einem weiteren Carbeniatbetain (c) zum $\alpha,\gamma,\alpha',\gamma'$-Tripyridyl (i) reagieren kann (Gl. 4).



Eine weitere Bestätigung für den so formulierten Reaktionsmechanismus liefert die UV-Vermessung der oligomeren Farbprodukte. Das UV-Spektrum des mehrfach gereinigten Farbstoffes aus Pyridin und Glycid (s. Abb. 1) weist beispielsweise eine sehr intensive Absorption im Bereich der Aromaten auf (log ε = 4,95 und 4,93 der Maxima bei 210 und 240 nm).

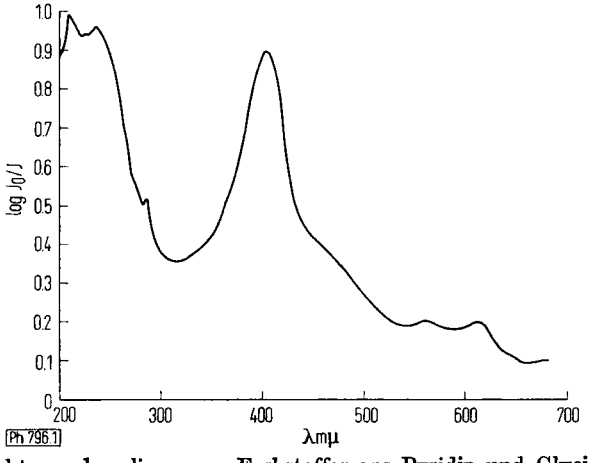


Abb. 1. UV-Spektrum des oligomeren Farbstoffes aus Pyridin und Glycid, gemessen in Methanol, 10^{-5} molar

Die bei 420 nm gleichfalls intensive Absorption (log $\varepsilon = 4{,}90$) läßt eindeutig nach [8]) auf eine Dihydropyridinstufe schließen. Demnach müssen die oligomeren Farbstoffe sowohl quasi aromatische Ringe als auch Dihydropyridingruppierungen enthalten. Die Absorption im längerwelligen Bereich (log $\varepsilon = 4{,}04$ der beiden Maxima bei 577 und 630 nm) deutet auf ein teilweise durchkonjugiertes System.

Die für die isolierten, gereinigten Farbprodukte ermittelten Analysenwerte müssen so gedeutet werden, daß die N-hydroxalkylierten Oligopyridyle teilweise in Form von Carbonaten bzw. Hydroxiden vorliegen. Dies erklärt auch die stark abweichenden Werte zwischen den von *Lohmann*[2]) mitgeteilten Analysen und der von ihm angenommenen Zusammensetzung.

Zum Schluß soll noch auf zwei Nebenreaktionen eingegangen werden. Setzt man Pyridin-4-aldehyd mit weniger als einem Äquivalent Epoxid, z. B. Styroloxid, um, so wird neben Isonikotinsäure eine weitere farblose Substanz (X) beobachtet. Die Bildung von X ist unabhängig von der Art des eingesetzten Epoxids, die Ausbeute an X schwankt jedoch erheblich, je nach Art des eingesetzten Epoxids. Die Elementaranalyse von X zeigt, daß die prozentuale Zusammensetzung des Pyridin-4-aldehyds erhalten geblieben oder im H-Wert geringfügig geändert ist.

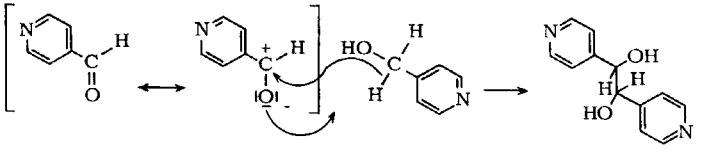
Das Fehlen einer Carbonylabsorption im IR-Spektrum von X läßt die Umsetzung an der Carbonylgruppe vermuten. In Übereinstimmung damit tritt bei 2400 bis 3500 cm^{-1} eine sehr breite Bande auf, die einer chelatisierten OH-Gruppe zuzuordnen ist. Weiterhin läßt das relativ bandenarme Spektrum auf ein symmetrisch gebautes Pyridinderivat schließen.

Als Reaktionsprodukt kommt sowohl Pyridin-4-carbinol als auch Bis(4-pyridyl)-glykol in Frage. Aus dem Vergleich mit authentischer Substanz geht hervor, daß X die Meso-Form des 1,2-Bis(4-pyridyl)-glykols ist. Die IR-Spektren sind identisch und der Mischschmelzpunkt weist keine Depression auf.

Für die Bildung eines Bis(4-pyridyl)-glykols aus Pyridin-4-aldehyd, ist eine teilweise Reduktion des Aldehyds vorauszusetzen. Naheliegend ist in diesem Falle eine Disproportionierung des Pyridin-4-aldehyds zu Isonikotinsäure und Pyridin-4-carbinol. Da sich Isonikotinsäure tatsächlich neben X isolieren läßt, wobei die mögliche langsame Oxidation durch Einwirkung von Luftsauerstoff auszuschließen ist, darf angenommen werden, daß X aus je einem Mol Pyridin-4-aldehyd und Pyridin-4-carbinol entsteht. Da X nur in Anwesenheit des Epoxids gebildet wird, scheint dieses die Disproportionierung des Pyridin-4-aldehyds in der Hitze zu katalysieren.

Die Glykolbildung verläuft wahrscheinlich nach Art einer Aldolreaktion (Gl. 5).

(5)



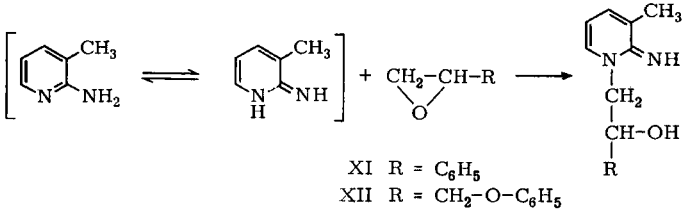
[8]) *K. Wallenfels* und *M. Gellrich*, Chem. Ber. *92*, 1406 (1959).

Eine ähnliche Reaktion wurde von *Roth* und *Al Sarraj*[9]) beobachtet, wobei aus Pyridinium-2- bzw. Pyridinium-4-carbinolen in alkalischer Lösung durch Einwirkung von Luftsauerstoff Bispyridiniumglykole entstanden. Der Unterschied besteht darin, daß damals Pyridiniumcarbinol Ausgangsprodukt war, das sich teilweise zum Aldehyd oxidierte. Im vorliegenden Falle wird Pyridin-4-aldehyd durch Disproportionierung teilweise in Pyridin-4-carbinol überführt.

Das Carbinol wird teilweise auch zur Bildung oligomerer Farbprodukte verbraucht d. h. neben X entstehen die zu erwartenden Farbprodukte aus Pyridin-4-carbinol und eingesetztem Epoxid. Da hierfür das gesamte, weit im Unterschuß zugesetzte Epoxid verbraucht wird, bleibt in diesem Falle die bei äquimolarer Umsetzung zwischen Pyridin-4-aldehyd und Epoxiden beobachtete Bildung der Betaine aus, die sich wesentlich langsamer vollzieht als die der Farbprodukte. Bei Verwendung von 2,6-Diaminopyridin zeigt sich selbst nach mehrstündigem Kochen in Methanol erwartungsgemäß keine Farbreaktion.

Läßt man 2-Amino-3-methyl-pyridin mit Styroloxid bzw. Phenoxypropenoxid unter gelindem Erwärmen miteinander reagieren, so bilden sich analog[10]) in quantitativer Ausbeute die entsprechenden Pyridon-imin-derivate XI und XII, die bisher noch nicht beschrieben sind (Gl. 6).

(6)



XI R = C_6H_5
XII R = CH_2–O–C_6H_5

Das IR-Spektrum von XI (s. Abb. 7) weist bei 1645 cm^{-1} eine der –C=N-Gruppe zuzuordnende Absorptionsbande auf. Die Bande bei 3320 cm^{-1} ist der Iminogruppe zuzuordnen. Die intensive Absorptionsbande bei 2500—3300 cm^{-1} läßt auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung schließen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. UV-Spektren wurden mit dem Bausch & Lomb-Spektrometer „Spectronic 505" gemessen, IR-Spektren mit dem Beckman-Spektrometer „IR 5A" in KBr.

Die Mol.-Gew.-Bestimmungen wurden mit dem Dampfdruck-Osmometer von *Knauer* durchgeführt; Lösungsmittel, Chloroform und Methanol. Die Auftrennung zur Mol.-Gew.-Best. des roten Farbstoffes aus Isochinolin und Phenoxypropenoxid wurde in Chloroform mit Hilfe einer 30 cm-Sephadex-Säule „LH 20" mit $2^1/_2$ cm ∅ durchgeführt.

---

[9]) *H. J. Roth, S. Al Sarraj* und *K. Jäger*, Arch. Pharmaz. *299*, 605 (1966).
[10]) *I. L. Knunjanz*, Ber. dtsch. chem. Ges. *68*, 397 (1935).

Die analoge Auftrennung des Farbstoffes aus Pyridin und Glycid in Wasser wurde mit einer Sephadex-Säule „G 25 fein" vorgenommen.

Die E. S. R.-Messungen wurden in Benzol mit dem Varian-EPR-Spektrometer „V-4502" bei einer Klystronfrequenz von 35 GHz. durchgeführt.

Hydrolyse des Farbproduktes aus Pyridin und Phenoxypropenoxid

Ein Gemisch von 23,7 g (0,3 Mol) Pyridin und 45,0 g (0,3 Mol) Phenoxypropenoxid wird bei Raumtemperatur verschlossen stehengelassen. Nach 3–4 Wochen wird das völlig erstarrte, schwarze Produkt in wenig Methanol gelöst und mit wasserfreiem Äther gefällt. Diese Umfällung wird dreimal wiederholt und das gereinigte amorphe Farbgemisch bei 50–60° i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 24,0 g.

a) 10,0 g dieses gereinigten Farbstoffes werden in einem Wasser/Methanol-Gemisch gelöst, mit 100 ml 30proz. Natronlauge versetzt und 12 Std. zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Salzsäure vorsichtig angesäuert und abermals mit Chloroform extrahiert. Hierbei liefert die alkalisch und sauer ausgeschüttelte Chloroformphase lediglich das amorphe, unveränderte Farbgemisch.

b) 10,0 g des Farbstoffes werden analog a) mit 10 ml 37proz. Salzsäure versetzt und 12 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die alkalisch ausgeschüttelte Chloroformphase liefert wiederum das unveränderte Farbgemisch, während die saure Extraktion daneben Phenol enthält, das als 3,4-Dinitrobenzoylderivat identifiziert werden kann.

Farbstoffgemische aus anderen Pyridinbasen und Epoxiden liefern bei analoger Behandlung lediglich das unveränderte, amorphe Farbprodukt.

pH-Messungen während der Farbreaktion

7,8 g (0,1 Mol) destilliertes Pyridin werden in 200 ml dest. Wasser gelöst. Der pH-Wert wird mit einem pH-Meter, geeicht mit Standardpufferlösungen, ermittelt. Er beträgt 8,5.

Auf Zusatz von 12,0 g (0,1 Mol) Styroloxid ist ein Anstieg innerhalb der ersten 15 Min. bei Raumtemp. bis pH 11, nach weiteren 15 Min. bis auf pH 12,3 zu verzeichnen. Während dieser Zeit färbt sich das Reaktionsgemisch gelb. Die anschließende Farbvertiefung und die damit einhergehende Polymerisierung verursachen keine wesentliche pH-Änderung. Analog durchgeführte Messungen bei der Reaktion anderer Pyridinbasen mit verschiedenen Epoxiden liefern gleiche Ergebnisse.

Reduktionsrkk. während der Pyridin-Epoxid-Farb-Umsetzung

7,9 g (0,1 Mol) frisch destilliertes Pyridin werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 7,4 g (0,1 Mol) Glycid versetzt und bei Raumtemp. stehengelassen. Bei sichtbarem Eintritt der Farbreaktion werden dem Gemisch 10 ml entnommen und

a) mit einigen Tropfen einer 0,1 n neutralen $AgNO_3$ versetzt. Es tritt eine spontane Reduktion des Silbernitrats in der Kälte ein, wobei die überstehende Flüssigkeit eine Farbvertiefung erfährt.

b) Weitere 10 ml dieses Farbgemisches werden mit einigen Tropfen einer 1proz. alkohol. Methylenblaulösung versetzt. Momentan verliert die Lösung ihre blaue Farbe.

c) Weitere 10 ml werden mit 1 ml einer wäßrigen TTC-Lösung versetzt. Nach 2–3 Min. tritt eine intensive Rotfärbung auf.

d) Zu weiteren 10 ml werden einige Tropfen einer 1proz. alkohol. 2,6-Dichlorphenolindophenollösung gegeben. Nach kurzer Zeit verschwindet die Blaufärbung.

Versuche, ein dem „Zincke-Aldehyd" analoges Produkt zu isolieren

7,9 g (0,1 Mol) frisch destilliertes, thiophenfreies Pyridin werden mit 15,0 g Phenoxypropenoxid vermischt und auf dem Wasserbade gelinde (50–60°) erwärmt. Von Zeit zu Zeit wird eine Probe entnommen. Diese wird mit 1–2 ml Eisessig versetzt, kurz aufgekocht und nach Zusatz von einigen Tropfen Anilin abermals kurz erhitzt. Anschleißend werden 1–2 ml 25proz. Salzsäure zugefügt. Neben Anilin- bzw. Pyridinhydrochlorid sowie dem braunschwarzen, amorphen Farbstoffgemisch kann kein weiteres Produkt isoliert werden.

Entsprechende Versuche mit anderen Pyridinbasen und Epoxiden verlaufen analog.

Zusatz von Radikalfängern zur Reaktion zwischen Pyridin und Styroloxid

Einer jeweiligen Probe aus äquimolaren Mengen Pyridin und Styroloxid in Äthanol werden jeweils 10 ml einer 1proz. Lösung von Pyrogallol, Brenzkatechin und Hydrochinon am Beginn der Reaktion zugesetzt. Keine Beeinflussung der Farbreaktion.

Andere Pyridin-Epoxid-Farbreaktionen zeigen analoges Verhalten.

E. S. R.-Messungen*)

β-Picolin und Propylenoxid werden im Vol.-Verhältnis 1 : 1 zusammengegeben. Das Gemisch läßt man 1. ohne Lösungsmittel reagieren; es verfärbt sich im Laufe von einigen Std. rötlich-braun. Entsprechende Reaktionsgemische werden 2. mit verschiedenen Lösungsmitteln im Verhältnis 1 : 1 verdünnt: a) mit Methanol, b) mit Benzol und c) mit Acetonitril. Im Falle a) treten die Farbstufen hellblau — blau — grün auf, in den Fällen b) und c) werden die Lösungen zunächst gelb und dann rötlich.

Nach Auftreten der ersten deutlichen Verfärbung der Reaktionsgemische (etwa 30 Min.) werden Elektronenresonanzmessungen durchgeführt. Die Lösungen werden in Quarzröhrchen mit einem Innendurchmesser von 0,7 mm eingefüllt und im Q-Band-Resonator des Mikrowellenspektrometersystems V-4502 der Firma *Varian* (Leihgabe der DFG) mit einer Frequenz von 35 GHz bestrahlt, wobei bei Vorliegen freier Radikale bei einer Magnetfeldstärke von etwa 12500 Oe eine Resonanzabsorption entsprechend einem spektroskopischen Aufspaltungsfaktor $g \approx 2$ zu erwarten wäre. Für den Nachweis von eventuell vorliegenden Biradikalen, die einen Triplettzustand besitzen, wird die Messung auch über einen entsprechend größeren Magnetfeldbereich durchgeführt.

In der vorliegenden Konzentration können die Reaktionsgemische für die Messung allerdings nicht verwendet werden, da Reaktionspartner und Lösungsmittel — abgesehen von Benzol — im Resonator so hohe dielektrische Verluste hervorrufen, daß eine Abstimmung des Resonators nicht möglich ist. Die Lösungen müssen daher mit wenigstens 2 T. Benzol verdünnt werden. Eine paramagnetische Resonanzabsorption festgestellt werden.

Um eine Information über die noch nachweisbare Grenzkonzentration an ungepaarten Elektronen zu erhalten, wird zum Vergleich die Lösung des stabilen Radikals DPPH (Diphenylpikrylhydrazyl) in Benzol so weit verdünnt, daß man gerade noch das Absorptionssignal beobachten kann.

1 mg DPPH wird in 10 ml Benzol aufgelöst. Bei einer Verdünnung dieser tiefvioletten Lösung im Verhältnis 1 : 100 zeigt die Untersuchung einer Probe im entsprechenden 0,7 mm weiten Quarzröhrchen (das effektive Probenvol. beträgt etwa 0,002 ml) noch eine Resonanzabsorption, bei der das Signal/Rausch-Verhältnis S/N = 20 beträgt. Die DPPH-Lösung besitzt eine Radikalkonzentration von etwa $2{,}5 \cdot 10^{-6}$ Mol/l.

Mol.-Gew. von $C_{18}H_{12}N_5O_6$ (DPPH) = 394, 400 mg DPPH/ml ≙ 1 Mol/l, 1 mg DPPH/10 ml ≙ $2{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l, Verdünnung 1 : 100 → $2{,}5 \cdot 10^{-6}$ Mol/l.

---

*) Die E. S. R.-Messungen und deren Diskussion wurden von Herrn Dr. *C. Friebel*, Anorg.-Chem. Institut der Universität Bonn ausgeführt. Für seine wertvolle Mitarbeit danken wir an dieser Stelle.

Im Vergleich dazu haben die untersuchten Reaktionslösungen von β-Picolin und Propylenoxid eine Konzentration von etwa 0,7 Mol β-Picolin/Mol Lösung.

Mol.-Gew. von C_6H_7N (β-Picolin) = 93, Mol.-Gew. von C_3H_6O (Propylenoxid) = 58.

Die Reaktionslösung aus 1 Vol. T. β-Picolin, 1 Vol. T. Propylenoxid und 2 Vol. T. Lösungsmittel besitzt eine Konzentration der Reaktionspartner (ber. auf β-Picolin) von etwa 2,5 Mol/l. Die Verdünnung mit 2,5 T. Benzol ergibt die Konz. 0,7 Mol/l.

Die DPPH-Lösung würde bei einer Radikalkonzentration von $0{,}7 \cdot 10^{-6}$ Mol ungepaarten Elektronen je 1 noch ein Absorptionssignal mit einem S/N-Verhältnis von etwa 5 ergeben. Die untersuchten Reaktionslösungen zeigen indessen bei der 10^6-fachen Konzentration kein Signal, so daß die Radikalkonzentration im Reaktionsgemisch nur kleiner als 10^{-6} Mol ungepaarter Elektronen je Mol der Reaktionspartner (ber. auf β-Picolin) sein kann.

Herstellung von I aus Pyridin und Styroloxid unter Kohlendioxid

7,9 g (0,1 Mol) Pyridin werden unter ständigem Einleiten von Kohlendioxid und Rühren mit 12,0 g (0,1 Mol) Styroloxid bei 50° zur Reaktion gebracht. Nach einiger Zeit beginnt sich ein feinkristallines Produkt abzuscheiden, während die Lösung kaum ihre ursprüngliche Farbe verliert. Nach 3–4 Std. wird die Reaktion abgebrochen, die Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 23,0 g (64%).

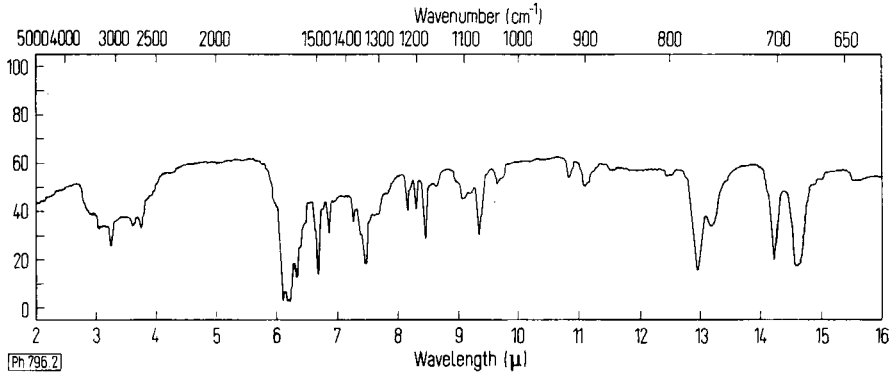


Abb. 2. IR-Spektrum von I (KBr)

N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridiniumcarbonat (· H_2O) (II)

23,7 g (0,3 Mol) reines Pyridin werden mit 18,0 g (0,15 Mol) Styroloxid vermischt und 3 Wochen bei Raumtemp. verschlossen stehengelassen. Unter allmählicher Braunfärbung der Lösung kristallisiert ein zunächst braun gefärbtes Umsetzungsprodukt aus, das durch 3maliges Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle ein farbloses Aussehen erhält. Ausbeute: 9,0 g (23,5%). Durchscheinende Kristalle oder weißes kristallines Pulver, gut löslich in Wasser, wenig löslich in Methanol und Äthanol, praktisch unlöslich in allen anderen organischen Lösungsmitteln. Schmp. der durchsichtigen Kristalle: 238—240° (Methanol). Schmp. des mikrokristallinen Pulvers: 230—234° (Methanol).

$C_{27}H_{28}N_2O_5 \cdot H_2O$	Ber.:	C 67,76	H 6,32	N 5,85
	Gef.:	C 67,27	H 6,08	N 5,96

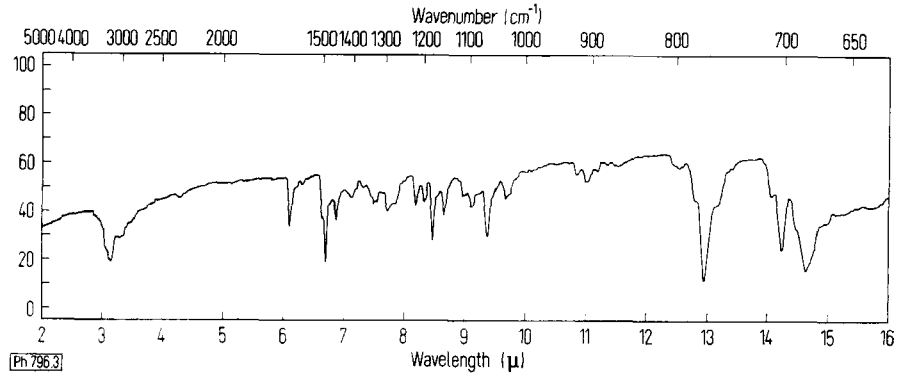


Abb. 3. IR-Spektrum von II (KBr)

N-(2-Hydroxy-äthyl)-pyridinium-4-carboxylat (III)

a) 10,7 g (0,1 Mol) frisch destillierter Pyridin-4-aldehyd werden in 15 ml Äthanol gelöst und im Kältebad mit 4,4 g (0,1 Mol) gekühltem, verflüssigtem Äthylenoxid versetzt. Dieses Gemisch läßt man einen Tag bei Raumtemp. stehen, wobei die Lösung eine braunrote Farbe annimmt und ein zunächst gefärbtes Produkt auskristallisiert. 2–3maliges Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle liefert eine weiße, kristalline Substanz. Ausbeute: 7,2 g (43%). Weiße, nadelförmige Kristalle, gut löslich in Wasser, verdünnten Mineralsäuren und Alkalihydroxid-Lösungen, schwer löslich in Methanol, Äthanol und Eisessig, praktisch unlöslich in allen übrigen organischen Lösungsmitteln. Schmp. ab 280° (Zers.).

$C_8H_9NO_3$ (167,2)	Ber.: C 57,48	H 5,43	N 8,38
	Gef.: C 57,34	H 5,28	N 8,54

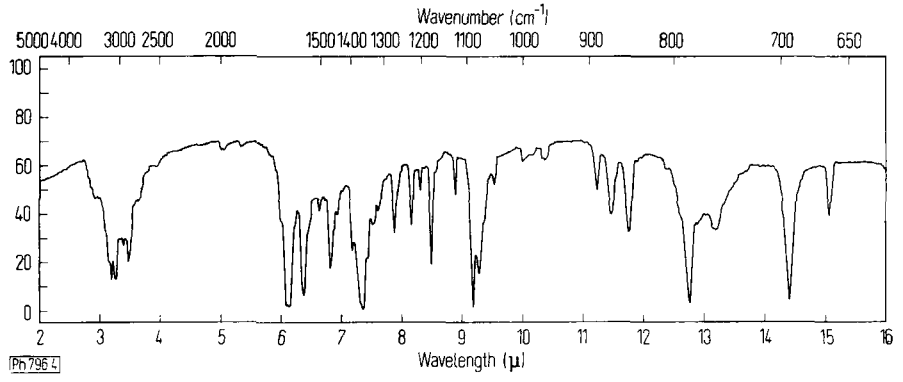


Abb. 4. IR-Spektrum von III (KBr)

Herstellung von III aus Isonikotinsäure und Äthylenoxid

b) 2,3 g (0,1 Mol) Isonikotinsäure werden in der zehnfachen Menge Methanol und 30 ml Pyridin gelöst und im Überschuß mit verflüssigtem Äthylenoxid versetzt. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung dunkelbraun, und es kristallisiert nach 1–2tägigem Stehen im Kühlschrank ein zunächst braun gefärbtes Produkt aus, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol farblos wird. Ausbeute: 14,1 g (84%). Daten wie vorstehend.

N-(2-Hydroxy-äthyl)-pyridinium-4-carbonsäure-methylester-jodid (IV)

a) 1,6 g (0,01 Mol) III werden in 15 ml Dimethylformamid mit überschüssigem Methyljodid 2 Std. zum Rückfluß gekocht. Nach einer Zeit färbt sich das Reaktionsgemisch gelb. Aus dieser Lösung kristallisiert nach 1tägigem Stehen im Kühlschrank eine gelbe, blättchenartige Substanz aus, die sich aus Äthanol/Aceton umkristallisieren läßt. Ausbeute: 0,35 g (11%). Gelbe, blättchenartige Kristalle, gut wasserlöslich, mäßig löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Aceton, unlöslich in Äther. Schmp. 130—132° (Äthanol/Aceton).

$C_9H_{12}NO_3J$ (309,1)	Ber.:	C 34,97	H 3,92	N 4,46
	Gef.:	C 34,97	H 4,22	N 4,21

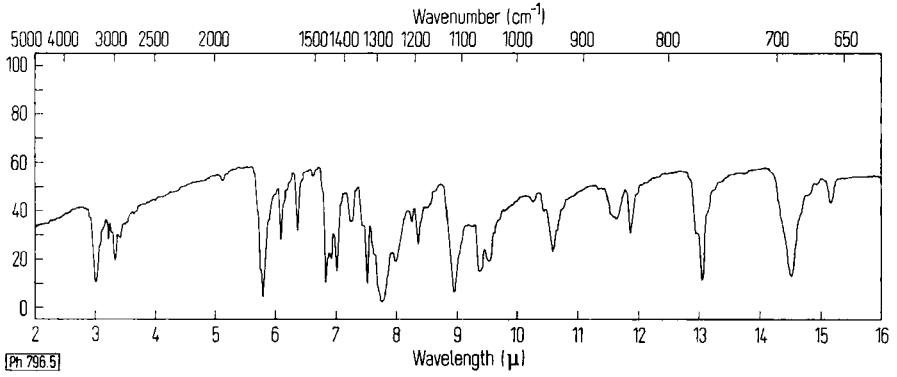


Abb. 5. IR-Spektrum von IV

b) 1,6 g (0,01 Mol) III werden vorsichtig mit 4,0 g abs. Methanol und 4,0 g konz. Schwefelsäure vermischt und 3 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung alkalisch gemacht und mit Jodwasserstoffsäure neutralisiert. Auf Zugabe von Aceton kristallisiert nach 1-2 Tagen im Kühlschrank ein gelbes Produkt aus. Ausbeute: 2,8 g (91%). Daten wie IV.

N-(2-Hydroxy-propyl)-pyridinium-4-carboxylat (V)

Herstellung analog III, Methode a). Weiße, nadelförmige Kristalle, löslich in Wasser und Methanol, unlöslich in Aceton und Äther. Schmp. 205—208° (Isopropanol).

$C_9H_{11}NO_3$ (181,2)	Ber.:	C 59,66	H 6,12	N 7,73
	Gef.:	C 59,43	H 6,16	N 8,04

IR-Spektrum: 1620 cm^{-1} und 1355 cm^{-1} (Carboxylatgruppe); 2750—3650 cm^{-1} (chelatisierte OH-Gruppe).

N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridinium-4-carboxylat (VI)

Herstellung s. o. Weiße bis schwach gelbliche, unregelmäßig körnige Kristalle, mäßig löslich in Wasser, wenig löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Aceton und Äther. Schmp. 278—283° (Sintern und Rekristallisation bei 228—230°) (Methanol/Wasser).

$C_{14}H_{13}NO_3 \cdot H_2O$ (261,3)	Ber.:	C 64,36	H 5,79	N 5,36
	Gef.:	C 64,44	H 5,71	N 5,78

IR-Spektrum: 1365 cm^{-1} und 1625 cm^{-1} (Carboxylatgruppe); 2750—3450 cm^{-1} (chelatisierte OH-Gruppe)

N-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-pyridinium-4-carboxylat (VII)

Herstellung s. o. Weiße, nadelförmige Kristalle, löslich in Methanol, schwer löslich in kaltem Wasser und Äthanol, unlöslich in Äther und Aceton. Schmp. 238—240° (Äthanol).

$C_{15}H_{15}NO_4$ (284,3)	Ber.:	C 65,92	H 5,53	N 5,13
	Gef.:	C 65,70	H 5,57	N 5,30

IR-Spektrum: 1360 cm^{-1} und 1625 cm^{-1} (Carboxylatgruppe); 2600—3450 cm^{-1} (chelatisierte OH-Gruppe); 1240 cm^{-1} (Phenoxygruppe)

N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-pyridinium-4-carboxylat (VIII)

Herstellung s. o. Gelbliche, körnige Kristalle, sehr gut wasserlöslich, mäßig löslich in Methanol, schwer löslich in Aceton, in allen übrigen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Schmp. 241—242° (Methanol).

$C_9H_{11}NO_4$ (197,2)	Ber.:	C 54,82	H 5,62	N 7,10
	Gef.:	C 54,90	H 5,66	N 6,87

IR-Spektrum: 1360 und 1625 cm^{-1} (Carboxylatgruppe); 2500—3400 cm^{-1} (chelatisierte OH-Gruppe)

N-(2-Hydroxy-3-chlor-propyl)-pyridinium-4-carboxylat (IX)

Herstellung s. o. Weiße, unregelmäßig gekörnte Kristalle, löslich in Wasser, schwer löslich in Methanol, unlöslich in allen übrigen organischen Lösungsmitteln. Schmp. 176 bis 178° (Methanol).

$C_{19}H_{10}NO_3Cl$ (261,6)	Ber.:	C 50,1	H 4,78	N 6,49
	Gef.:	C 49,8	H 4,82	N 6,33

IR-Spektrum: 1360 und 1640 cm^{-1} (Carboxylatgruppe); 2600—3400 cm^{-1} (chelatisierte OH-Gruppe)

α,α-Dipyridyl-zink(II)-chlorid

30,0 g des Farbstoffes aus Pyridin und Propylenoxid, in der üblichen Weise durch 4maliges Umfällen mit Äther gereinigt, werden unter Zusatz der 10fachen Menge Zinkstaub und 50 ml Salzsäure 2–3 Std. zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird mehrmals mit Chloroform extrahiert und dieses i. Vak. abgedampft. Zurück bleibt eine farblose, kristalline Substanz, die sich aus Benzol umkristallisieren läßt. Ausbeute: 0,5 g. Weiße, nadelförmige Kristalle, löslich in Aceton, mäßig löslich in Methanol, Äthanol, Wasser und Chloroform, schwer löslich in Petroläther und Benzol. Schmp. 170—175°.

$C_{10}H_8N_2ZnCl_2$ (292,5)	Ber.:	C 41,3	H 3,65	N 9,52
	Gef.:	C 41,2	H 3,58	N 9,30

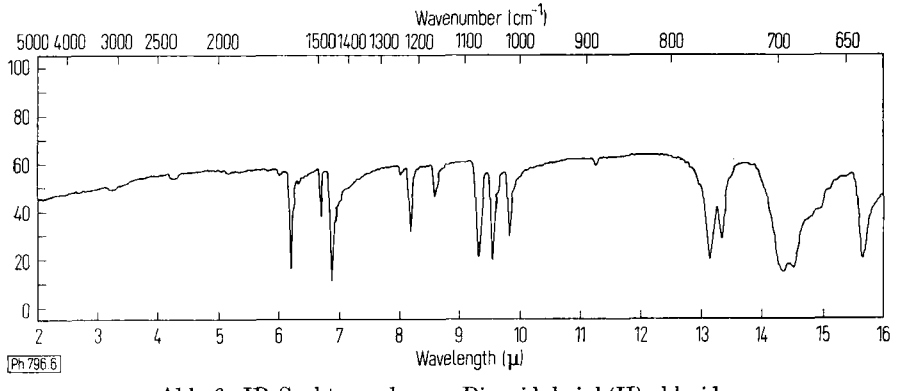


Abb. 6. IR-Spektrum des α,α-Dipyridyl-zink(II)-chlorids

1,2-Bis(4-pyridyl)-glykol (X)

10,7 g (0,1 Mol) Pyridin-4-aldehyd werden mit 2,4 g (0,02 Mol) Styroloxid in methanol. Lösung 30 Min. zum Rückfluß gekocht. Hierbei färbt sich die Lösung nach kurzer Zeit braunschwarz. Während 3–4tägigem Stehen bei Raumtemp. kristallisiert aus dem Gemisch eine zunächst braun gefärbte Substanz aus. Durch 2–3maliges Umkristallisieren aus viel Wasser mit Kohle erhält sie ein farbloses Aussehen. Ausbeute: 1,3 g (6%). Weiße, oktaederförmige, glänzende Kristalle, schwer löslich in Wasser und Methanol, praktisch unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln und in Natriumcarbonatlösung. Schmp. 215—217° (Wasser). Mischschmp. mit der Mesoform des 1,2-Bis(4-pyridyl)-glykols: 216—217°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,2)	Ber.:	C 66,65	H 5,59	N 12,96
	Gef.:	C 66,57	H 5,48	N 12,76

N-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-3-methyl-2-imino-1,2-dihydro-pyridin (XI)

10,8 g (0,1 Mol) frisch destilliertes 3-Methyl-2-amino-pyridin werden mit 12,0 g (0,1 Mol) Styroloxid vermischt und 30 Min. auf dem Wasserbad bei 80° erwärmt. Nach dem Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt zu einem kristallinen Brei. Durch 2–3maliges Umkristallisieren aus Methanol mit Kohle erhält man farblose Kristalle. Ausbeute: 18,0 g (80%). Weiße, schuppenförmige, glänzende Kristalle, löslich in Aceton und Chloroform, schwer löslich in Methanol und Äthanol, praktisch unlöslich in Petroläther und Wasser. Schmp. 167—169°.

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228,3)	Ber.:	C 73,65	H 7,06	N 12,27
	Gef.:	C 73,84	H 7,23	N 11,92

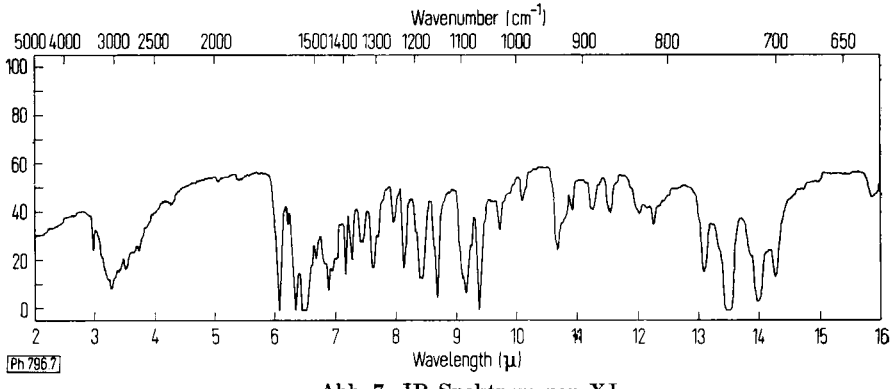


Abb. 7. IR-Spektrum von XI

N-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-2-imino-1,2-dihydro-pyridin (XII)

10,8 g (0,1 Mol) frisch destilliertes 3-Methyl-2-amino-pyridin werden mit 15,0 g (0,1 Mol) Phenoxypropenoxid vermischt und 10 Min. zum Rückfluß erhitzt. Der kristalline Brei wird aus Methanol mit Kohle umkristallisiert. Ausbeute: 24,0 g (92%). Weiße, schuppenartige Kristalle, löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,3)	Ber.:	C 69,74	H 7,02	N 10,85
	Gef.:	C 69,83	H 6,94	N 10,50

IR-Spektrum: 1640 cm^{-1} (–C=N-Gruppe), 3320 cm^{-1} (Iminogruppe), 2500—3300 cm^{-1} (chelatisierte OH-Gruppe), 1240 cm^{-1} (Phenoxygruppe).

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.