

214. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

27. Mitteilung¹⁾

Hydropyridine I

Die Reduktion von 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid
mit Natriumborhydrid

von K. Schenker und J. Druey

(8. VIII. 59)

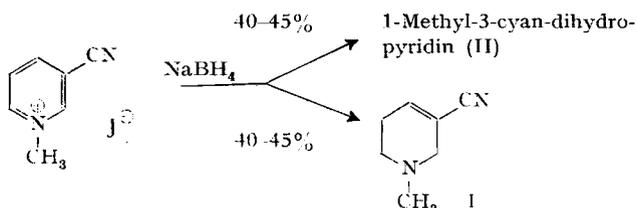
Einleitung

Seit den klassischen Arbeiten, die WARBURG und seine Schule²⁾ zur Entdeckung der Dihydro-nicotinsäureamid-Gruppe als wasserstoffübertragenden Bestandteil der hydrierten Coenzyme führten, ist das Interesse für die Dihydro-pyridine, ihre Darstellung, Charakterisierung und ihr chemisches Verhalten nicht mehr erloschen. Besonders in den letzten fünf Jahren sind von verschiedenen Arbeitsgruppen eingehende Untersuchungen über den Chemismus der 1-substituierten Dihydro-nicotinsäureamide veröffentlicht worden³⁾.

Wir möchten hier über die Reduktion von 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid mit Natriumborhydrid berichten. Obleich die zur Reduktion gelangte Verbindung mit den Nicotinsäureamid-Abkömmlingen offensichtlich chemisch nahe verwandt ist, zeigt sie bei der Behandlung mit Natriumborhydrid ein in mancher Hinsicht anderes Verhalten, dessen eingehende Untersuchung uns von Bedeutung schien⁴⁾.

Isolierung und Charakterisierung der Reduktionsprodukte

Reduziert man 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid in wässrig-methanolischer Lösung mit einem grossen Überschuss von Natriumborhydrid, so lässt sich das auf übliche Weise isolierte Rohprodukt durch fraktionierte Destillation leicht in zwei Komponenten auftrennen:



¹⁾ 26. Mit. s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER, M. WILHELM & J. DRUEY, *Helv.* **42**, 763 (1959).

²⁾ O. WARBURG & W. CHRISTIAN, *Biochem. Z.* **275**, 112, 464 (1934); O. WARBURG, W. CHRISTIAN & A. GRIESE, *ibid.* **282**, 157 (1935); **285**, 156 (1936); P. KARRER & O. WARBURG, *ibid.* **285**, 297 (1936).

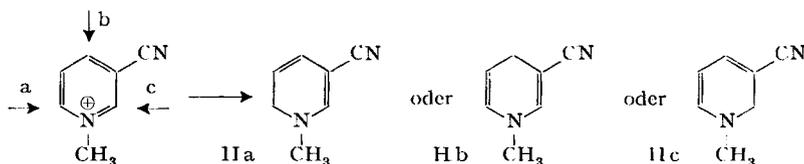
³⁾ Es seien hier nur die Arbeitsgruppen P. KARRER, S. P. COLOWICK, F. H. WESTHEIMER und K. WALLENFELS erwähnt. Eine gute, wenn auch nicht lückenlose Übersicht über die auf diesem Gebiete veröffentlichten Arbeiten findet sich bei A. G. ANDERSON & G. BERKELHAMMER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 992 (1958).

⁴⁾ Es sei schon hier darauf hingewiesen, dass die Verwendung des Nitrils an Stelle des Amids zwei wesentliche Vorteile mit sich bringt: Einerseits lassen sich Nitrile leichter unzersetzt destillieren als die entsprechenden Amide, und andererseits wird die Interpretation der IR.-Spektren der Reduktionsprodukte in der 6 μ -Region nicht durch die Amid-Absorption gestört.

1. Die tiefersiedende Fraktion, eine nahezu farblose Flüssigkeit vom Sdp. 92–93°/11 Torr, hat die Zusammensetzung $C_7H_{10}N_2$ und konnte als das 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (I) identifiziert werden. Die Base besitzt einen pK_a von 6,35 und bildet ein in wässriger Lösung annähernd neutral reagierendes Hydrochlorid vom Smp. 229°⁵⁾. Im UV.-Spektrum manifestiert sich die α,β -ungesättigte Nitrilgruppe in einer starken Endabsorption bei 213 $m\mu$ ($\epsilon = 10000$) und im IR.-Spektrum (vgl. Tab. 1) durch Banden bei 4,51 und 6,07 μ . Bei der katalytischen Hydrierung wird unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff das 1-Methyl-3-cyan-piperidin (IV) gebildet.

2. Die höhersiedende Fraktion, ein gelbes Öl vom Sdp. 90–92°/0,08 Torr, kristallisiert beim Abkühlen in derben Prismen. Bei vorsichtigem Umkristallisieren aus Äther-Hexan erhält man nahezu farblose Kristalle $C_7H_8N_2$ (II) vom Smp. 41°, welche unter Stickstoff beliebig lange haltbar sind. Unter der Einwirkung von Luft-sauerstoff zersetzt sich die Verbindung jedoch innert weniger Stunden zu einem dunkelbraunen Harz. Der pK_a -Wert von 2,7 zeigt, dass wir es mit einer sehr schwachen Base zu tun haben. Die Verbindung ist äusserst empfindlich gegen Mineralsäuren und bildet weder mit Chlorwasserstoff noch mit Perchlor- oder Pikrinsäure kristalline Salze.

Die Struktur der Dihydroverbindung II. Für die Struktur des Reduktionsproduktes II kommen zunächst auf Grund der formell möglichen Angriffspunkte des Reduktionsmittels die drei isomeren Formeln IIa, IIb oder IIc in Frage, von denen sich keine *a priori* ausschliessen lässt.



Vorerst war es naheliegend, die bis jetzt bei der Reduktion von quaternisierten Nicotinsäureamiden mit Natriumborhydrid und anderen Reduktionsmitteln gefundenen Ergebnisse für die Strukturaufklärung unserer Dihydroverbindung heranzuziehen⁵⁾. Dabei musste auf die Tatsache Bedacht genommen werden, dass in der Strukturteilung für die verschiedenen isolierten Dihydro-nicotinsäureamide bis vor kurzem einige Verwirrung herrschte. Erst die Arbeiten von COLOWICK *et al.*⁶⁾ sowie WESTHEIMER *et al.*⁷⁾ schufen insofern einen festen Bezugspunkt, als darin bewiesen wurde, dass sowohl bei der reduzierten Form der Di- bzw. Triphosphopyridinnucleotide (DPNH bzw. TPNH) als auch bei den durch Reduktion mittels Natriumdithionit erhaltenen Modellverbindungen die entsprechenden 1-substituierten 1,4-Dihydro-nicotinsäureamide vorliegen. Diese weisen im UV.-Spektrum ein einziges Absorptionsmaximum im Bereich von 350–360 $m\mu$ auf und unterscheiden sich darin deutlich von den o-Dihydro-Isomeren, welche neben einem Maximum bei 355–365 $m\mu$ noch ein solches, ungefähr gleich intensives im Bereich von 260–280 $m\mu$ besitzen. Die letzteren entstehen hauptsächlich bei der Reduktion von quaternisierten Nicotinsäureamiden mit Natriumborhydrid. Die Frage nach der genauen Lage der Doppelbindungen in den o-Dihydro-nicotinsäureamiden wird von den meisten Autoren nicht oder nicht

⁵⁾ A. WOHL & A. JOHNSON, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 4716 (1907), stellten dieselbe Verbindung auf anderem Wege her und geben für das Hydrochlorid einen Smp. von 230,5° an.

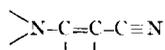
⁶⁾ M. E. PULLMAN, A. SAN PIETRO & S. P. COLOWICK, J. biol. Chemistry **206**, 129 (1954); G. W. RAFTER & S. P. COLOWICK, *ibid.* **209**, 773 (1954).

⁷⁾ D. MAUZERALL & F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2261 (1955); R. F. HUTTON & F. H. WESTHEIMER, Tetrahedron **3**, 73 (1958).

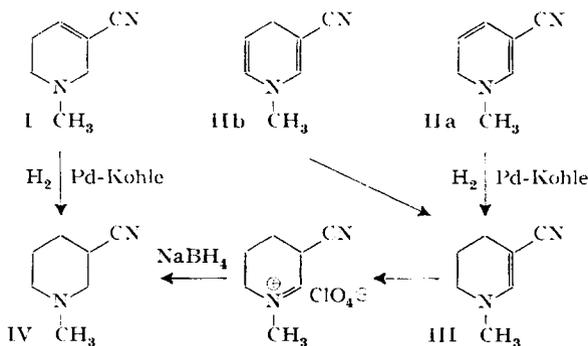
eindeutig beantwortet^{8) 9)}. Eine Ausnahme hierin machen WALLENFELS, SCHÜLY und Mitarbeiter¹⁰⁾, welche den Natriumborhydrid-Reduktionsprodukten auf Grund ihres Verhaltens gegen Säuren die 1,6-Dihydro-Struktur zuteilen.

Die von uns isolierte Dihydroverbindung II zeigt im UV. zwei Absorptionsmaxima bei $349\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4950$) und $240\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5400$) (vgl. Fig. 3) und sollte demnach die Struktur IIa oder IIc besitzen. Diese Schlussfolgerung konnte auch auf chemischem Wege bestätigt werden. Behandelt man nämlich 1-Methyl-3-cyanpyridiniumjodid nach dem Verfahren von KARRER¹¹⁾ mit Natriumdithionit in sodaalkalischer Lösung, so erhält man eine mit der von uns untersuchten Dihydroverbindung II isomere Verbindung vom Smp. $29\text{--}30^\circ$. Ihr UV.-Spektrum (vgl. Fig. 4) weist lediglich ein Absorptionsmaximum bei $340\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5600$) auf und erlaubt mit grosser Wahrscheinlichkeit die Zuteilung der Strukturformel IIb.

Eine eindeutige Entscheidung zwischen den verbleibenden Strukturmöglichkeiten IIa und IIc liefern die Ergebnisse der katalytischen Hydrierung von II: Mit Palladium-Kohle in Essigester bildet sich unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff eine Tetrahydroverbindung $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, $\text{pK}_a = 2,7$, die wie II einen unerwartet hohen Sdp. ($89\text{--}90^\circ/0,07\text{ Torr}$), auf dessen Bedeutung wir am Schluss noch zurückkommen werden, besitzt. Sowohl das IR.-Spektrum (vgl. Tab. 1) wie auch das starke Absorptionsmaximum im UV.-Spektrum (vgl. Fig. 5) bei $278\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18300$) weisen auf das Chromophor



hin. Die in der Base noch vorhandene Doppelbindung lässt sich unter Bedingungen, welche die Cyangruppe intakt lassen, nicht hydrieren. Führt man jedoch die Verbindung in ihr Perchlorat über und reduziert dieses mit Natriumborhydrid, so erhält man das 1-Methyl-3-cyan-piperidin (IV). Letzteres entsteht andererseits auch bei der katalytischen Hydrierung des 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (I) mit Palladium-Kohle in Essigester. Berücksichtigt man noch, dass auch das 1-Methyl-3-cyan-1,4-dihydro-pyridin (IIb) unter den gleichen Bedingungen die identische Tetrahydroverbindung wie II liefert, so kommt für das Hydrierungsprodukt nur die Enamin-Struktur III in Frage.



⁸⁾ Y. PAISS & G. STEIN, J. chem. Soc. **1958**, 2905.

⁹⁾ W. TRABER & P. KARRER, Helv. **41**, 2066 (1958).

¹⁰⁾ K. WALLENFELS, H. SCHÜLY *et al.*, Liebigs Ann. Chem. **621**, 106–221 (1958), und vorangehende Mitteilungen.

¹¹⁾ P. KARRER, G. SCHWARZENBACH, F. BENZ & U. SOLMSEN, Helv. **19**, 811 (1936).

Die Resultate der katalytischen Hydrierung lassen sofort erkennen, dass die Alternativstruktur II c für die Dihydroverbindung II mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden kann, da deren Hydrierung auf keinen Fall zum Enamin III führen kann¹²⁾. Die Dihydroverbindung ist demnach das 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (II a).

Absorptionsspektren

Nachdem die Konstitution der Dihydroverbindung II als II a abgeklärt war, drängte sich eine vergleichende Analyse ihrer spektralen Eigenschaften auf, einerseits mit denjenigen des Isomeren II b und andererseits mit denen des Enamins III.

IR.-Spektren. Erwartungsgemäss manifestieren sich die Strukturunterschiede der Verbindungen II a, II b und III vor allem im Bereiche von 4,5 μ und 6 μ . Besonders ausgeprägt verändern sich Lage und Stärke der Nitril-Bande beim Übergang von den zum Vergleich herangezogenen Aminen IV und I zu den Enaminen II a, II b und III, wobei die Intensität bei den letzteren ein aussergewöhnliches Ausmass annimmt (vgl. Fig. 1 und 2).

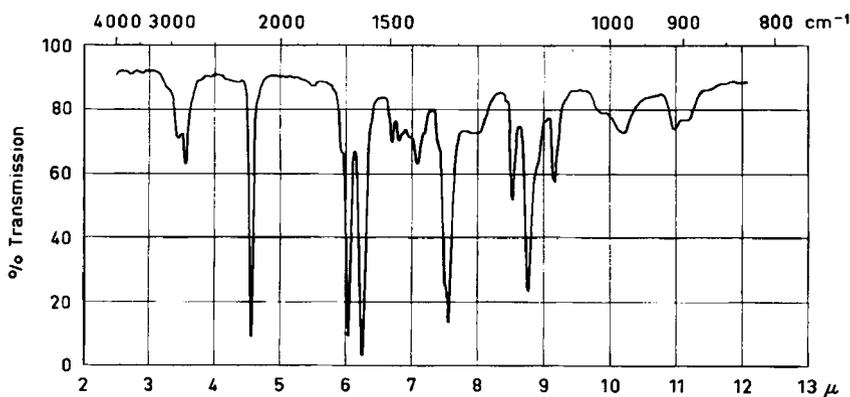
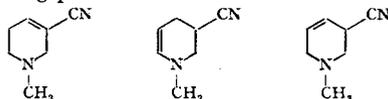


Fig. 1. IR.-Spektrum von 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (II a) in CH_2Cl_2

In der 6 μ -Region weist das α,β -ungesättigte Nitril I die erwartete mittelstarke Bande bei 6,07 μ auf, während das isomere Enamin III eine ausserordentlich starke Absorption bei 6,13 μ zeigt. Die beiden isomeren Dihydro-pyridine II a und II b schliesslich besitzen Doppelbanden von grosser Intensität bei 5,93 μ ; 6,23 μ bzw. 6,05 μ ; 6,27 μ , deren deutlich verschiedene Lage eine sichere Strukturzuteilung bei analogen Isomerenpaaren der Dihydro-pyridin-Reihe erlauben dürfte¹³⁾. In Tab. 1 sind die Lagen der IR.-Absorptionsbanden zur Erleichterung von Vergleichen zusammengestellt.

¹²⁾ Als mögliche Hydrierungsprodukte von II c kämen in Betracht:



Jede dieser Verbindungen würde unter den angewandten Bedingungen zu 1-Methyl-3-cyan-piperidin weiterhydriert.

¹³⁾ So weist z. B. das 1-Methyl-3,4-dicyan-1,4-dihydro-pyridin, das bei der Einwirkung von Kaliumcyanid auf 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid in sodaalkalischer Lösung gebildet wird, eine Doppelbande bei 5,92 μ ; 6,25 μ auf, welche die 1,4-Dihydro-pyridin-Struktur der Verbindung bestätigt.

UV.-Spektren. Wie die in Fig. 3 und 4 (ausgezogene Kurven) wiedergegebenen Absorptionsspektren der Dihydroverbindungen II a und II b zeigen, besteht zwischen den UV.-Spektren der Dihydro-nicotinsäurenitrile und der Dihydro-nicotinsäureamide⁹⁾¹⁰⁾ eine deutliche Analogie. Der hypsochrome Effekt der Nitrilgruppe im Vergleich zur Amidgruppe war zu erwarten.

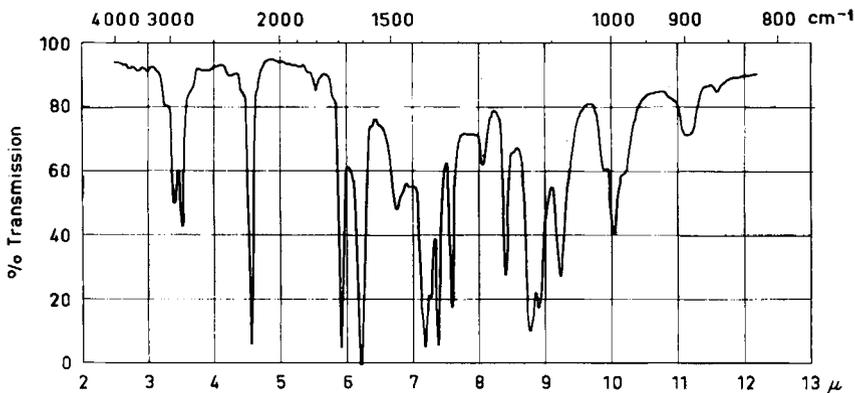


Fig. 2. IR.-Spektrum von 1-Methyl-3-cyan-1,4-dihydro-pyridin (II b) in CH_2Cl_2

Tabelle 1. IR.-Absorptionsbanden von I, II a, II b, III und IV

| Verbindung | IV | I | III | II a | II b |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| $\text{C}\equiv\text{N}$ -Streckschwingung . . . | 4,47 μ (w) | 4,51 μ (m) | 4,60 μ (s) | 4,57 μ (s) | 4,57 μ (s) |
| $\text{C}=\text{C}$ - bzw. $\text{C}=\text{N}$ -Streckschwingungen . . | | 6,07 μ (m) | 6,13 μ (s) | 6,05 μ (s) 6,27 μ (s) | 5,93 μ (s) 6,23 μ (s) |

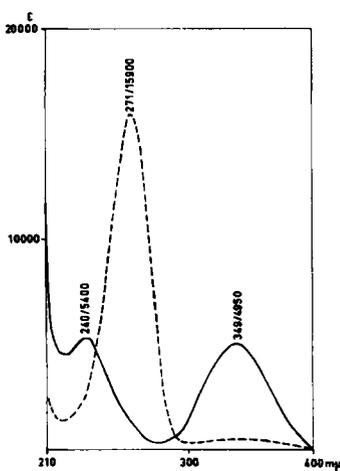


Fig. 3. UV.-Spektren von II a

— in Feinsprit
— in 0,8-n. äthanolischer HCl

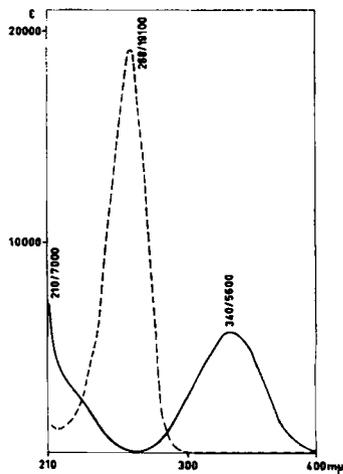


Fig. 4. UV.-Spektren von II b

— in Feinsprit
— in 0,8-n. äthanolischer HCl

Von grosser Bedeutung in bezug auf den Zusammenhang zwischen Konstitution und Lichtabsorption ist das UV.-Spektrum (Fig. 5) des 1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridins (III), dessen chromophores System sowohl in IIa wie in IIb enthalten ist.

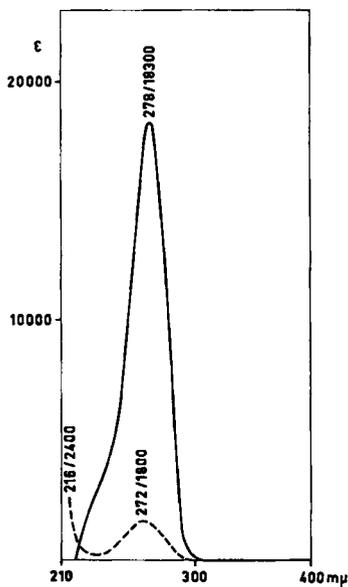
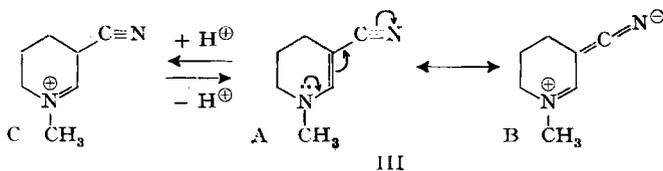


Fig. 5. UV.-Spektren von III

—— in Feinsprit - - - - in 2-n. methanolischer HCl

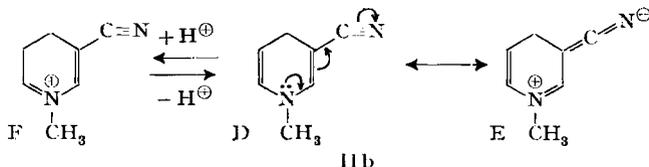
Aufschlussreichen Veränderungen sind die UV.-Spektren der hier diskutierten Verbindungen bei Zugabe von äthanolischer (bzw. im Falle von III methanolischer) Salzsäure unterworfen (vgl. gestrichelte Kurven in Fig. 3, 4 und 5). Dabei verschwinden die in neutralem Medium auftretenden Banden und an ihrer Stelle erscheinen (im Falle von IIa und IIb) neue, wesentlich intensivere Maxima bei kürzeren Wellenlängen.

Am einfachsten lassen sich die Zusammenhänge beim Enamin III formulieren. Der Grundzustand dieser Verbindung dürfte zwischen den beiden mesomeren Extremformen A und B liegen und zwar vermutlich näher bei A. Die Absorption bei 278 mμ ist demnach auf den Übergang zur polaren Grenzstruktur B zurückzuführen.

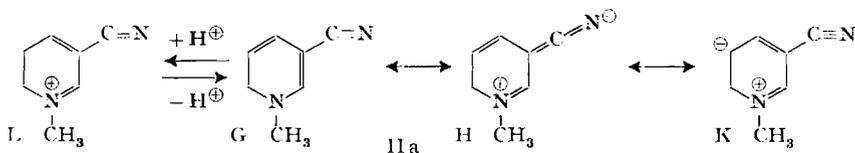


Bei Zugabe von Säuren wird das mesomere System A \leftrightarrow B je nach dem Stärkegrad der zugesetzten Säure teilweise oder ganz in die Iminium-Form C umgewandelt¹⁴⁾, welche oberhalb von 220 mμ kein Absorptionsmaximum aufweist.

Ähnliche Verhältnisse herrschen bei den Dihydroverbindungen IIa und IIb. Im Falle von IIb wird das chromophore System durch das Hinzutreten einer Doppelbindung in 5,6-Stellung ausgedehnt. Die durch Pfeile angedeutete Ladungsverschiebung, die bereits im Grundzustand bis zu einem gewissen Grad vorhanden sein dürfte, führt bei Lichtanregung zur polaren Grenzstruktur E und zur Absorption bei 340 $m\mu$. Die bathochrome Verschiebung des Maximums um 62 $m\mu$ im Vergleich zu III beweist, dass der Iminium-Stickstoff der Grenzstruktur E die Mesomerie des Systems nicht unterbricht.



Demgegenüber wären die zwei Absorptionsbanden im UV.-Spektrum von IIa schwerer vorauszusagen gewesen¹⁵). Zum chromophoren System von III tritt hier eine gekreuzt konjugierte Doppelbindung¹⁶) in 4,5-Stellung. Da im allgemeinen der Übergang von einfach zu gekreuzt konjugierten Systemen keine grosse Veränderung im UV.-Spektrum zur Folge hat¹⁷), nehmen wir an, zum angeregten Zustand der Verbindung IIa liefere neben H auch die polare Grenzstruktur K einen bedeutenden Beitrag.



Die in salzsaurer äthanolischer Lösung auftretenden Maxima bei 271 $m\mu$ ($\epsilon = 15900$) für IIa und 268 $m\mu$ ($\epsilon = 19100$) für IIb rühren nicht vom gleichen «pri-

¹⁴) Vgl. N. J. LEONARD & V. W. GASH, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 (1954); N. J. LEONARD & F. P. HAUCK, *ibid.* **79**, 5279; 6210 (1957).

¹⁵) Das geht aus der Tatsache hervor, dass die Konstitution der isomeren Dihydro-pyridine nicht nur mit Hilfe ihrer UV.-Spektren allein aufgeklärt werden konnte. Erst nachdem die Struktur der 1,4-Dihydro-nicotinsäureamide auf anderem Wege gesichert worden war, erlaubte das UV.-Spektrum bedeutsame Rückschlüsse auf die Konstitution.

¹⁶) Hier muss allerdings auf einen bedeutsamen Unterschied zwischen gekreuzt konjugierten alicyclischen Dienonen und der Dihydroverbindung IIa aufmerksam gemacht werden: Das Dien-System der ersteren entspricht demjenigen der polaren Grenzstruktur H von IIa. Umgekehrt ist das Dien-System des polaren Grenzzustandes des Dienons vergleichbar mit demjenigen der unpolaren Form G von IIa:



¹⁷) L. DORFMAN, Chem. Reviews **53**, 47 (1953). Vgl. beispielsweise den Übergang von Δ^4 -Cholestenon (λ_{\max} : 241 $m\mu$) zu $\Delta^{1,4}$ -Cholestadienon (λ_{\max} : 244 $m\mu$).

mären Säureprodukt¹⁸⁾ her, da ihre Extinktion unter identischen Messbedingungen verschieden rasch abnimmt¹⁹⁾. Wir schreiben sie vielmehr den in 5-Stellung protonierten Strukturen L bzw. F zu, deren Chromophor sich sehr wohl mit alicyclischen Dienen vergleichen lässt²⁰⁾. Die Abschwächung der Maxima im Verlaufe der Zeit lässt sich zwanglos durch Anlagerung von Anionen in Stellung 4 bzw. 6 erklären. Dabei entstehen Verbindungen, die das gleiche chromophore System wie das Enamin III besitzen und demnach wie dieses in saurer Lösung teilweise in die Iminium-Form übergehen. Andererseits führt die Anlagerung der nicht-protonierten Formen G bzw. D an die protonierten Formen L bzw. F zu Dimeren, die auf Grund ihrer Struktur ebenfalls eine verminderte molare Extinktion im Bereich von 270 m μ aufweisen sollten. Die hier in Betracht gezogenen Umwandlungen der isomeren Dihydroverbindungen IIa und IIb in saurer Lösung lassen sich wie folgt formulieren²¹⁾ (s. Seite 1968).

Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass nucleophile Agentien im allgemeinen die 1,4-Dihydro-nicotinsäureamide und ihre Abkömmlinge nur in Stellung 6, die 1,6-Dihydro-nicotinsäureamide und ihre Derivate dagegen nur in Stellung 4 angreifen sollten. Eine Anlagerung in 2-Stellung ist unwahrscheinlich, weil sie die mesomeriestabilisierte Enamin-Gruppierung (wie sie z. B. in III vorliegt) zerstören würde. Diese ist denn auch in allen bisher isolierten Säure-Additionsprodukten erhalten²²⁾.

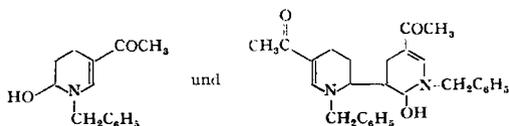
Abschliessend sei noch darauf hingewiesen, dass die in den IR.- und UV.-Spektren zum Ausdruck kommende Polarisierung der Verbindungen IIa, IIb und III in Richtung der mesomeren Grenzstrukturen H, E bzw. B auch die unerwartet hohen Siedepunkte dieser Substanzen plausibel erscheinen lässt. Ihr partiell zwitterionischer Charakter lässt eine merkliche Assoziation und demzufolge einen im Vergleich zu I verminderten Dampfdruck erwarten.

¹⁸⁾ E. HAAS, *Biochem. Z.* **288**, 123 (1936); K. WALLENFELS & H. SCHÜLY, *Liebigs Ann. Chem.* **621**, 114 (1958).

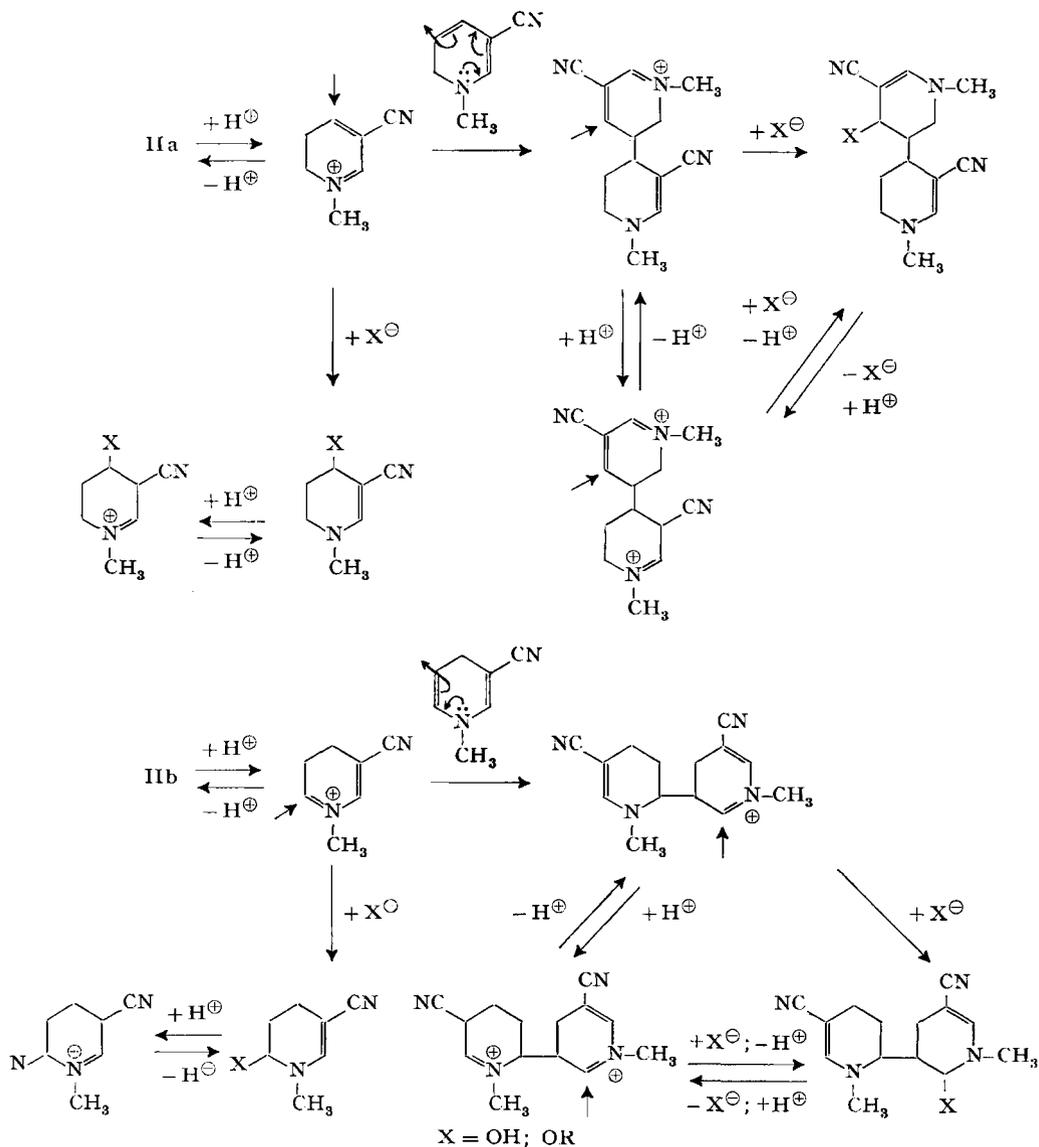
¹⁹⁾ ϵ von IIa vermindert sich in 24 Std. vom Anfangswert 15900 auf 4000; ϵ von IIb fällt in der gleichen Zeitspanne von 19100 auf 17600.

²⁰⁾ Als Beispiele von alicyclischen Dienen seien hier erwähnt: 1-Methyl-cyclohexa-2,4-dien mit einem Absorptionsmaximum im Ultraviolett bei 260 m μ ($\epsilon = 4910$) und Ergosterin mit einem Maximum bei 280 m μ ($\epsilon = 11800$). Vgl. H. BOOKER, L. K. EVANS & A. E. GILLAM, *J. chem. Soc.* **1940**, 1453.

²¹⁾ Einen deutlichen Hinweis auf die möglichen Umwandlungsprodukte der Dihydro-pyridine in saurer Lösung gibt die in ³⁾ zitierte Arbeit von ANDERSON & BERKELHAMMER. Danach liefert 1-Benzyl-3-acetyl-1,4-dihydro-pyridin bei der Behandlung mit verd. wässriger Salzsäure die zwei folgenden Produkte:



²²⁾ A. G. ANDERSON & G. BERKELHAMMER, *loc. cit.* ³⁾; K. WALLENFELS & H. SCHÜLY, *Biochem. Z.* **329**, 75 (1957); K. WALLENFELS, D. HOFMANN & H. SCHÜLY, *Liebigs Ann. Chem.* **621**, 188 (1958).



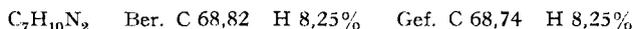
Experimenteller Teil ²³⁾

1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid: 75 g (0,72 Mol) käufliches 3-Cyan-pyridin werden in 400 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 142 g (1 Mol) Methyljodid 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0° nutsch man ab, wäscht mit Essigester nach und trocknet das Produkt im Wasserstrahlvakuum bei 50°: 139 g gelbe Nadeln vom Smp. 198° (Zers.).

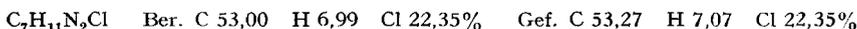
²³⁾ Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in Methylenchlorid auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, die UV.-Spektren in Feinsprit auf einem CARY-Recording-Spektrophotometer, Mod. 14M-50, aufgenommen.

Reduktion des 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodids mit Natriumborhydrid: In einen offenen, mit Eiswasser gekühlten Rührkolben werden 15 g Natriumborhydrid, 150 ml Methanol und 200 ml Wasser gegeben. Unter kräftigem Rühren tropft man langsam eine Lösung von 77,5 g (0,316 Mol) 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid in 200 ml Methanol und 200 ml Wasser zu. Anschliessend lässt man noch 30 Min. weiterrühren. Nach Zugabe von 400 ml Wasser wird die Reaktionslösung gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit wenig Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das zurückbleibende orangefarbene Öl über eine HICKMAN-VIGREUX-Kolonnen destilliert. Man erhält zwei Fraktionen: Fraktion 1: 17,0 g hellgelbes Öl, Sdp. 87–104°/11 Torr. Fraktion 2: 18,5 g gelbes Öl, Sdp. 85–92°/0,08 Torr. Die weitere Reinigung und Charakterisierung der beiden Fraktionen zeitigt folgende Resultate:

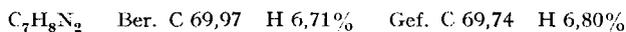
Fraktion 1 liefert bei nochmaliger Destillation 14 g einer nahezu farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 92–93°/11 Torr. Es handelt sich um das 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (I). UV.-Spektrum in Feinsprit: Endabsorption bei 213 m μ ($\epsilon = 10000$). IR.-Spektrum: Banden bei 4,51 μ (α,β -ungesättigtes Nitril) und bei 6,07 μ (C=C-Doppelbindung). pK_a: 6,35.



Hydrochlorid von I: Aus Äthanol-Essigester farblose Prismen vom Smp. 229°²⁴).

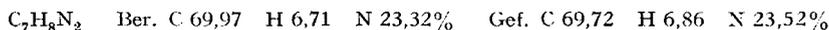


Fraktion 2 wird ebenfalls redestilliert und ergibt 14,5 g 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (IIa) vom Sdp. 90–92°/0,08 Torr. Das Destillat kristallisiert beim Abkühlen in grossen, nahezu farblosen Platten; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan Smp. 41°. Die Verbindung färbt sich bei Sauerstoffzutritt rasch dunkel und wird deshalb am besten unter Stickstoff bei 0° aufbewahrt. UV.-Spektrum (vgl. Fig. 3) in Feinsprit: Maxima bei 240 m μ ($\epsilon = 5400$) und 349 m μ ($\epsilon = 4950$); in 0,8-n. äthanolischer HCl: Maximum bei 271 m μ ($\epsilon = 15900$). IR.-Spektrum (vgl. Fig. 1): Banden bei 4,57 μ (unges. Nitril); 6,05 μ ; 6,27 μ (C=C- bzw. C-N-Streckschwingungen). pK_a: 2,7.

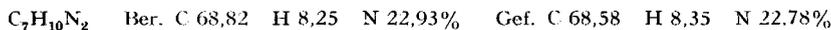


Die Verbindung bildet mit Chlorwasserstoff, Pikrinsäure oder Perchlorsäure keine kristallinen Derivate.

1-Methyl-3-cyan-1,4-dihydro-pyridin (IIb): 49,2 g (0,2 Mol) 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid werden in 300 ml Wasser gelöst und unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 52 g (0,3 Mol) Natriumdithionit und 32 g (0,3 Mol) wasserfreier Soda in 600 ml Wasser versetzt. Nach 1 Std. kühlt man auf 0° ab und extrahiert mit Chloroform: 9,8 g Öl. Durch Fraktionieren im Hochvakuum erhält man 6,7 g gelbes Öl vom Sdp. 138°/11 Torr, das beim Abkühlen durchkristallisiert. Eine Probe wird in Äther gelöst, mit Aktivkohle behandelt und durch Zugabe von Petroläther zur Kristallisation gebracht: Fahlgelbe Blättchen vom Smp. 29–30°. UV.-Spektrum (vgl. Fig. 4) in Feinsprit: Maximum bei 340 m μ ($\epsilon = 5600$); Endabsorption bei 210 m μ ($\epsilon = 7000$); in 0,8-n. äthanolischer HCl: Maximum bei 268 m μ ($\epsilon = 19500$). IR.-Spektrum (s. Fig. 2): intensive Banden bei 4,57 μ (unges. Nitril) μ ; 5,93; 6,23 μ (C=C- bzw. C-N-Streckschwingungen).



1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin (III): 10 g (0,084 Mol) 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (IIa) werden in 70 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 1 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. In 16 Std. wird die für 1 Mol. berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung bleibt stehen. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Man erhält 8,4 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 145°/11 Torr. UV.-Spektrum (vgl. Fig. 5) in Feinsprit: Maximum bei 278 m μ ($\epsilon = 18300$); in 2-n. methanolischer HCl: Maximum bei 272 m μ ($\epsilon = 1800$) und Endabsorption bei 216 m μ ($\epsilon = 2400$). IR.-Spektrum: Banden bei 4,60 μ (unges. Nitril); 6,13 μ (C=C- bzw. C-N-Streckschwingung). pK_a: 2,7.



²⁴) A. WOHL & A. JOHNSON, loc. cit.⁵), geben einen Smp. von 230,5° an.

Perchlorat: Aus Aceton farblose Schuppen vom Smp. 131–132°.

$C_7H_{11}O_4N_2Cl$ Ber. O 28,75 N 12,58% Gef. O 28,87 N 12,71%

1-Methyl-3-cyan-piperidin (IV): a) durch katalytische Hydrierung von I: 10 g (0,082 Mol) 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin werden in 50 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 1 g 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. In 5 Std. wird die für 1 Mol. berechnete Gasmenge aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel bei gewöhnlichem Druck über eine kurze Kolonne abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert: 7,9 g farbloses Öl vom Sdp. 85–88°/11 Torr. IR.-Spektrum: schwache Bande bei 4,47 μ (Nitril).

$C_7H_{12}N_2$ Ber. C 67,70 H 9,74% Gef. C 68,03 H 9,49%

Hydrochlorid: Aus Methanol-Äther farblose Blättchen vom Smp. 213°.

b) Durch Reduktion des 1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-perchlorats mit Natriumborhydrid: Die Lösung von 2 g (0,009 Mol) Perchlorat in 5 ml Methanol wird tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 4 g Natriumborhydrid in 20 ml Methanol gegeben. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen ist, verdünnt man mit 50 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Man erhält ein farbloses Öl, welches auf Grund seines IR.-Spektrums noch etwas Ausgangsbasis enthält. Das Gemisch wird mit methanolischer Salzsäure versetzt und eingedampft. Das Hydrochlorid kristallisiert aus Äthanol-Äther in farblosen Kristallen vom Smp. 170–180°. Zweimaliges Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch führt zu 0,55 g reinem Produkt vom Smp. 213°, welches auf Grund des Misch-Smp. mit dem durch Hydrierung von I erhaltenen Hydrochlorid identisch ist.

Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-cyan-1,4-dihydro-pyridin (IIb): 2,40 g (0,02 Mol) der Dihydroverbindung IIb werden in 20 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Die Hydrierung bleibt nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff stehen. Filtration und Eindampfen liefern 1,7 g farblose Flüssigkeit. Das IR.-Spektrum der Verbindung ist identisch mit demjenigen des 1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridins (III) (Banden bei 4,60 und 6,13 μ). Das Perchlorat schmilzt bei 131–132°, Misch-Smp. mit dem Perchlorat von III ebenso.

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, E. GANZ und R. ROMETSCH ausgeführt. Herrn Dr. F. W. WOOD danken wir für die pK_a -Bestimmungen.

SUMMARY

Reduction of 1-methyl-3-cyano-pyridinium iodide with excess sodium borohydride has been found to give 1-methyl-3-cyano-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine (I) and 1-methyl-3-cyano-1,6-dihydro-pyridine (IIa) in approximately equal yields. The constitution of IIa was deduced by comparison with 1-methyl-3-cyano-1,4-dihydro-pyridine (IIb), obtained exclusively on treatment of 1-methyl-3-cyano-pyridinium iodide with sodium dithionite, and by its catalytic hydrogenation to 1-methyl-3-cyano-1,4,5,6-tetrahydro-pyridine (III).

The infrared and ultraviolet spectra of the reduction products are discussed. Possible courses of reaction in acid solution are proposed for compounds IIa and IIb respectively.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung