

Cyclisierung von Oligomeren des Malodinitrils mit Amidinen

Synthesen mit Nitrilen, 55. Mitt.

Hans Junek*, **Martin Mittelbach** und **Burkhard Thierriecher**

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Organische Chemie I,
Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 12. Januar 1979. Angenommen 10. Februar 1979)

Synthesis With Nitriles, LV. Cyclisation of Malononitrile Oligomeres With Amidines

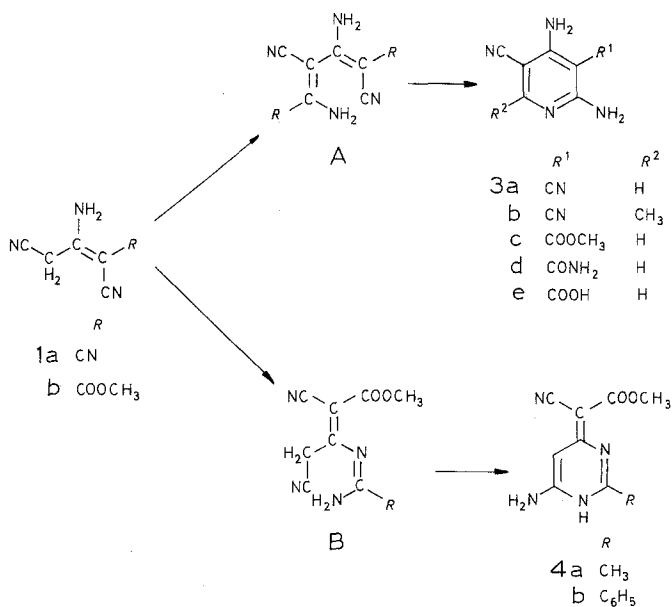
Condensation of formamidine-acetate with dimeric malononitrile (**1 a**) leads to 2,4-diamino-3,5-pyridine-dicarbonitrile (**3 a**), with acetamidine-HCl the methyl derivative **3 b** is obtained. Reaction of the codimer of malononitrile and methyl cyanoacetate (**1 b**) with formamidine yields the aminopyridine **3 c**, while acetamidine and benzamidine, resp. with **1 b** react to the 1,4-dihydro-4-pyrimidinylidene-methyl-cyanoacetates **4 a-b**.

(*Keywords: Aminopyridines; Malononitriles; Pyrimidines*)

Auf Grund seiner strukturellen Gegebenheiten eignet sich Malodinitril gut zu Synthesen von Pyridinen und Pyrimidinen, wobei besonders Pyridinderivate in zahlreichen Publikationen beschrieben werden^{1,2}. Für Pyrimidinsynthesen wird speziell das Aminomethylmalonitril eingesetzt und das charakteristische Strukturelement eines Enamins des Malodinitrils für die Heterocyclensynthese angewandt^{3,4}. Da auch die Oligomeren des Malonsäuredinitrils bzw. Cyanessigesters, das 1,1,3-Tricyan-2-amino-propen-2 (**1 a**) und der 3-Amino-2,4-dicyanocrotonsäuremethylester (**1 b**)⁵ sowohl CH-acide Komponenten sind, als auch Enaminonitrilstrukturelemente enthalten, sollten sie ebenfalls mit Amidinen reagieren.

Erhitzt man **1 a** mit Formamidin-acetat bzw. Acetamidin-HCl (**2 a, b**) in Natriumalkoholatlösung, so werden hochschmelzende Produkte erhalten, die als 2,4-Diamino-3,5-pyrimidindicarbonitril (**3 a**) bzw. als 6-Methyl-derivat (**3 b**) identifiziert werden können. Aus **1 b** und Formamidin (**2 a**) wird analog **3 c** erhalten. Dagegen ist es unter diesen Bedingungen nicht gelungen, **1 a** mit Benzamidin-HCl (**2 c**) zur Um-

setzung zu bringen. Bei dieser Reaktion wird demnach die CH_2 -Gruppe der eingesetzten Dimeren **1 a** und **1 b** unter der Annahme einer intermediären Ausbildung eines Aminomethylenderivates **A** angegriffen, welches zu den substituierten Pyridinen **3 a—c** cyclisiert. **3 a** kann auch in einer Einstufensynthese aus monomerem Malodinitril und **2 a** gewonnen werden, wobei im Primärschritt eine Dimerisierung des Nitrils erfolgt.

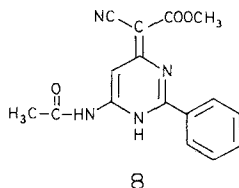
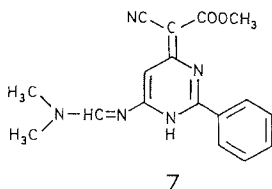
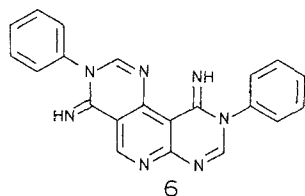
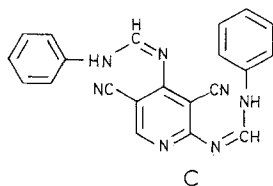
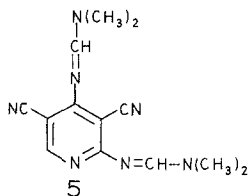


Sakurai und *Midorikawa*⁶ beschreiben eine Umsetzung von Malonitril und Aceton in Gegenwart von Ammoniacetat, das dabei entstehende Produkt ist identisch mit **3 b**. Auch hier wird eine Dimerisierung des Malonitrils angenommen. Die Bildung von 4-Amino-pyrimidin-5-carbonitril, wie sie *Kenner* et al.⁷ bei der Reaktion von Malodinitril und Formamidin beschreiben, wird weder von den japanischen Autoren⁶, noch bei der von uns beschriebenen Reaktion von **1 a** mit **2 a**, bzw. bei der Umsetzung von **1 b** mit **2 a** beobachtet.

Die zu den genannten Endprodukten **3 a—c** isomere offenkettige Struktur **A** kann auf Grund der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ausgeschlossen werden, da keine CH—NH -Kopplung festgestellt werden kann, wie sie in Aminomethylenderivaten gefunden wird⁸. **3 a** zeigt ein aromatisches Proton bei 8 ppm. Im Reaktionsprodukt aus **1 b** mit **2 b** bzw. Benzamidin (**2 c**) tritt ein olefinisches Proton bei 5,9 ppm auf. Die Reaktion zwischen **2 b** bzw. **2 c** und **1 b** verläuft deshalb in dem Sinne, daß nicht die CH_2 -Gruppe von **1 b** angegriffen wird, sondern die Aminogruppe in

die Kondensation primär eingreift, wobei über ein anzunehmendes Zwischenprodukt B schließlich die 1,4-Dihydropyrimidinderivate **4a—b** erhalten werden. Auf die Bildung von Hexahydropyrimidinylden-cyanessigsäureestern aus dimerem Cyanessigester und aromatischen Aldehyden sei hier hingewiesen⁹.

Wie bereits erwähnt, sind besonders die Pyridine **3a—b** hochschmelzende, unlösliche und sehr stabile Verbindungen. Erst Säurehydrolyse in der Hitze verseift in **3a** eine Nitrilgruppe zur Carboxamidstufe und weiter zur Carboxylfunktion, wobei ungeklärt ist, ob die Nitrilgruppe in 3- bzw. 5-Stellung angegriffen wird (**3d—e**). Dimethylformamid-dimethylacetal setzt sich mit **3a** zum Bis-amidin **5** um, womit ein eindeutiger Strukturbeweis gegeben ist. Die Dreikomponentenreaktion von **3a** mit Orthoameisensäureester und Anilin¹⁰ führt zum Bis-anilinomethylenderivat. Da jedoch im IR-Spektrum dieses Kondensationsproduktes keine Nitrilbande nachgewiesen werden kann, kann es sich beim Reaktionsprodukt nicht um das erwartete Bis-anilinomethylenderivat C handeln, sondern es liegt offenbar **6** vor. Die Umsetzung von **4b** mit Dimethylformamid-dimethylacetal führt zum Amidin **7** und die Umsetzung mit Acetanhydrid zum Monoacetylprodukt **8**. Ferner sei darauf hingewiesen, daß **4a** und **b** in starken Laugen löslich sind und daher eine gewisse NH-Acidität aufweisen.



Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (Büchi-Apparat nach Dr. *Tottoli*) sind nicht korrigiert. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Varian A-60 A Gerät, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer 421, die Massenspektren mit einem AEI-MS 20 aufgenommen.

2,4-Diamino-3,5-pyridin-dicarbonitril (**3 a**)

1. Man löst 0,2 g (10,0 mmol) Natrium in 20 ml absol. Ethanol, und versetzt mit 1,0 g (10,0 mmol) Formamidin-acetat (**2 a**) und 1,3 g (10,0 mmol) 2-Amino-1,1,3-tricyano-propen (**1 a**). Anschließend wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der schon in der Hitze ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit H_2O gewaschen. Ausb. 1,5 g (94% d. Th.), hellgelbe Platten aus *DMF* vom Schmp. über 350 °C.

2. Man löst 0,5 (20,0 mmol) Na in 20 ml absol. Ethanol und versetzt mit 2,6 g (40,0 mmol) Malodinitril. Man hält 2 h auf 50–60°, wobei das Natriumsalz des dimeren Malodinitrils ausfällt. Es wird auf 0° abgekühlt, 2,1 g (20,0 mmol) Formamidinacetat hinzugefügt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 2,3 g (73% d. Th.).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5$ (159,2). Ber. C 52,83, H 3,17, N 44,00.
Gef. C 52,85, H 3,27, N 43,76.

IR (KBr): 3 460, 3 190 (NH_2), 2 230 und 2 210 (CN) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO*): 7,11 (s, NH_2), 7,20 (s, NH_2), 8,02 (s, CH) ppm.

MS [m/e (%)] : 159 (100), 132 (35), 105 (11), 94 (35), 78 (13), 77 (11), 67 (17).

2,4-Diamino-6-methyl-3,5-pyridin-dicarbonitril (**3 b**)

Man löst 0,2 g (10,0 mmol) Natrium in 15 ml absol. Ethanol und versetzt mit 1,3 g (10,0 mmol) **1 a** und 0,9 g (10,0 mmol) Acetamidinhydrochlorid (**2 b**). Man erhitzt 14 h unter Rückfluß und versetzt mit 20 ml H_2O . Ausb. 0,4 g (23% d. Th.), farblose Kristalle aus *DMF*/ H_2O vom Schmp. 341 °C (Schmp. Lit.⁶ 336–338°).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5$ (173,2). Ber. C 55,49, H 4,07, N 40,44.
Gef. C 55,21, H 4,14, N 40,15.

IR (KBr): 3 490, 3 365, 3 340, 3 250 und 3 130 (NH_2), 2 210 (CN) cm^{-1} .

2,4-Diamino-5-cyano-3-pyridin-carbonsäuremethylester (**3 c**)

Man löst 0,1 g (5,0 mmol) Natrium in 20 ml CH_3OH und versetzt mit 0,8 g (5,0 mmol) 3-Amino-2,4-dicyano-crotonsäuremethylester (**1 b**) und 0,5 g (5,0 mmol) Formamidinacetat (**2 a**). Diese Lösung erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Ausb. 0,6 g (75% d. Th.), gelbe Prismen aus *DMF*/ H_2O vom Schmp. 237 °C.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (192,2). Ber. C 50,00, H 4,20, N 29,15.
Gef. C 49,98, H 4,46, N 29,52.

IR (KBr): 3 390–3 180 (NH_2), 2 180 (CN), 1 650 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO*): 3,58 (s, OCH_3), 7,80 (s, CH), 8, 12 und 8,54 (s, NH_2) ppm.

2,4-Diamino-3(5)-pyridin-carbonsäureamid (3d)

1,6 g (10,0 mmol) 2,4-Diamino-3,5-pyridin-dicarbonitril (**3a**) werden 2 h in 15 ml konz. H_2SO_4 bei 20° gerührt. Anschließend gießt man in Eiswasser, neutralisiert mit $NaHCO_3$ und saugt ab. Ausb. 1,0 g (57% d. Th.), gelbe Nadeln aus Eisessig vom Schmp. über 340°C.

$C_7H_7N_5O$ (177,2). Ber. C 47,46, H 3,98, N 39,53.

Gef. C 47,41, H 3,91, N 39,86.

IR (KBr): 3460—3200 (NH_2), 2200 (CN) cm^{-1} .

2,4-Diamino-3(5)-cyano-5(3)-pyridin-carbonsäure (3e)

1,8 g (10,0 mmol) **3d** werden 3 h mit 40 ml konz. HCl im Bombenrohr auf 110° erhitzt. Den nach dem Abkühlen ausgefallenen Niederschlag saugt man ab. Ausb. 1,3 g (73% d. Th.), gelbe Nadeln aus H_2O vom Schmp. 350°C.

$C_7H_6N_4O_2$ (178,2). Ber. C 47,20, H 3,40, N 31,45.

Gef. C 46,13, H 3,53, N 30,26.

IR (KBr): 2210 (CN) cm^{-1} .

(6-Amino-2-methyl-1,4-dihydro-4-pyrimidinyliden)-cyanessigsäuremethylester (4a)

Man löst 0,5 g (10,0 mmol) Natriummethylat, 1,6 g (10,0 mmol) **1b** und 0,9 g (10,0 mmol) Acetamidin-hydrochlorid (**2b**) in 20 ml CH_3OH . Anschließend erhitzt man 5 h unter Rückfluß und saugt den in der Hitze ausgefallenen Niederschlag nach dem Abkühlen ab. Ausb. 0,4 g (19% d. Th.), farblose Nadeln aus DMF/H_2O vom Schmp. 275°C.

$C_9H_{10}N_4O_2$ (206,2). Ber. C 52,42, H 4,89, N 27,17.

Gef. C 52,21, H 4,80, N 26,90.

IR (KBr): 3360—3160 (NH, NH_2), 2210 (CN), 1685 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO$): 2,39 (s, CH_3), 3,59 (s, OCH_3), 5,79 (s, CH), 7,46 (s, NH_2), 12,50 (s, NH) ppm.

(6-Amino-2-phenyl-1,4-dihydro-4-pyrimidinyliden)-cyanessigsäuremethylester (4b)

Man erhitzt eine Lösung von 0,5 g (10,0 mmol) Natriummethanolat, 1,6 g (10,0 mmol) **1b** und 1,6 g (10,0 mmol) Benzamidinhydrochlorid (**2c**) in 30 ml CH_3OH 3 h unter Rückfluß. Ausb. 1,5 g (56% d. Th.), farblose Nadeln aus DMF vom Schmp. 290°C.

$C_{14}H_{12}N_4O_2$ (268,3). Ber. C 62,68, H 4,51, N 20,88.

Gef. C 62,45, H 4,49, N 20,74.

IR (KBr): 3370—3220 (NH, NH_2), 2200 (CN), 1670 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR (CF_3COOD): 3,58 (s, OCH_3), 5,97 (s, CH), 7,48 (m, Aromat) ppm.

MS [m/e (%): 268 (100), 237 (30), 210 (12), 185 (15), 104 (25).

2,4-[Di-(dimethylaminomethylen)-amino]-3,5-pyridin-dicarbonitril (5)

3,2 g (20,0 mmol) **3a** werden mit 7,2 g (60,0 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal 30 min unter Rühren auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen

versetzt man mit 20 ml H₂O und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Ausb. 2,8 g (52% d. Th.), farblose Nadeln aus *EtOH* vom Schmp. 198 °C.

C₁₃H₁₅N₇ (269,3). Ber. C 57,98, H 5,61, N 36,41.

Gef. C 57,57, H 5,65, N 35,94.

IR (KBr): 2 220 (CN) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,09 [s, N(CH₃)₂], 3,12 [d, N(CH₃)₂], 7,82 (s, CH), 8,13 (s, CH), 8,47 (s, CH) ppm.

4,10-Diimino-3,9-diphenyl-3,4,9,10-tetrahydro-di-pyrimido-
(5,4-c:5',4'-e)pyridin (6)

0,8 g (5,0 mmol) **3 a**, 0,9 g (10,0 mmol) Anilin und 1,5 g (10,0 mmol) Orthoameisensäuretriethylester werden 16 h auf 160° erhitzt. Der erhaltene Niederschlag wird mit *EtOH* angerieben und aus *DMF* umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 365—370 °C.

C₂₁H₁₅N₇ (365,4). Ber. C 69,03, H 4,14, N 26,83.

Gef. C 68,99, H 4,16, N 26,56.

IR (KBr): 3 280 (NH) cm⁻¹.

¹H-NMR (CF₃COOD): 7,18 (m, Aromat), 8,47 (s, CH), 8,49 (s, CH) ppm.

MS [*m/e* (%): 365 (58), 364 (100), 337 (7), 181 (23), 131 (8), 77 (11), 75 (23), 69 (27).

[6-(Dimethylaminomethylen)-amino-2-phenyl-1,4-dihydro-4-
pyrimidinyliden]-cyanessigsäuremethylester (7)

1,1 g (4,1 mmol) **4 b** werden mit 1,5 g (12,3 mmol) Dimethylformamid dimethylacetal 30 min unter Rühren auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung mit 20 ml H₂O versetzt und abgesaugt. Ausb. 0,7 g (54% d. Th.), gelbe Nadeln aus *DMF* vom Schmp. 276 °C.

C₁₇H₁₇N₅O₂ (323,4). Ber. C 63,15, H 5,30, N 21,66.

Gef. C 63,10, H 5,39, N 21,62.

IR (KBr): 2 220 (CN) cm⁻¹.

¹H-NMR (CF₃COOD): 3,38 (s, NCH₃), 3,52 (s, NCH₃), 3,81 (s, OCH₃), 6,77 (s, CH), 7,45—8,10 (m, Aromat), 9,14 (s, CH) ppm.

(6-N-Acetylamino-2-phenyl-1,4-dihydro-4-pyrimidinyliden)-
cyanessigsäuremethylester (8)

0,5 g (1,9 mmol) **4 b** werden in 50 ml Acetanhydrid 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter Rühren auf Eiswasser gegossen und abgesaugt. Ausb. 0,4 g (69% d. Th.), hellbraune Nadeln aus *n*-BuOH vom Schmp. 268 °C.

C₁₆H₁₄N₄O₃ (310,3). Ber. C 61,93, H 4,55, N 18,05.

Gef. C 62,11, H 4,65, N 18,11.

IR (KBr): 2 225 (CN), 1 730 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (CF₃COOD): 2,07 (s, CH₃), 3,61 (s, OCH₃), 6,49 (s, CH), 7,60 (d, Aromat) ppm.

Literatur

- ¹ *F. Freeman*, Chem. Rev. **69**, 591 (1969).
- ² *A. Fatiadi*, Synthesis **1978**, 165.
- ³ *E. C. Taylor* und *A. McKillop*, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and *o*-Aminonitriles. New York: Interscience. 1970.
- ⁴ *D. J. Brown*, The Pyrimidines. New York: Interscience. 1962; Hofmann-La Roche, Belg. Pat. 632 241 (1962); siehe auch *Kirk-Othmer*, Encycl. Chem. Techn. **20**, 177 (1969).
- ⁵ *H. Junek*, *P. Wibmer* und *B. Thierrichter*, Synthesis **1977** (8), 560.
- ⁶ *A. Sakurai* und *H. Midorikawa*, Bull. Chem. Soc. Jap. **41**, 430 (1968).
- ⁷ *G. W. Kenner*, *B. Lythgoe*, *A. R. Todd* und *A. Topham*, J. Chem. Soc. **1943**, 388.
- ⁸ *P. Ollinger*, *O. S. Wolfbeis* und *J. Junek*, Mh. Chem. **106**, 963 (1975); *G. Uray*, *O. S. Wolfbeis* und *H. Junek*, J. Mol. Struct. **54**, 77 (1979).
- ⁹ *H. Junek* und *B. Wolny*, Mh. Chem. **107**, 999 (1976).
- ¹⁰ *H. W. Schmidt* und *H. Junek*, Mh. Chem. **108**, 517 (1977).