

**Zur Synthese von Alkoxymethylenmalonitrilen,  
Tetracyanpropenen und hochsubstituierten  
 $\alpha$ -Aminopyridinen**

Synthesen mit Nitrilen, 46. Mitt.

Von

**Hans Werner Schmidt und Hans Junek**

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Organische Chemie I,  
Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 1. Dezember 1976)

*Syntheses With Nitriles, XLVI: Synthesis of Alkoxymethylene-malononitriles, Tetracyanopropenides and Substituted  $\alpha$ -Aminopyridines*

Malononitrile reacts with triethyl orthoformate, -orthoacetate, -orthopropionate and -orthobenzoate, resp., in the presence of different amounts of pyridine to ethoxymethylene-malononitriles and pyridinium 1,1,3,3-tetracyano-propenides, resp. The latter can easily be cyclised to 2-amino-6-chloro-3,5-dicyano-(4-alkyl and aryl, resp.)-pyridines. The synthesis of the  $\alpha$ -aminopyridines can be carried out as one step reactions starting with malononitrile and orthoformate.

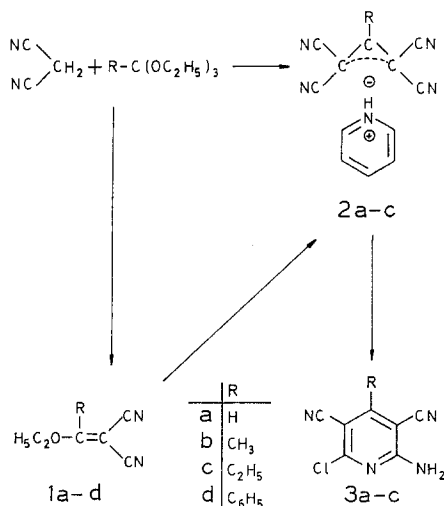
Malonsäuredinitril als methylenaktive Verbindung mit großer CH-Acidität reagiert mit verschiedenen Orthosäureestern in Gegenwart von Acetanhydrid zu den entsprechenden Alkoxymethylenderivaten, wobei Reaktionszeiten von 3—7 Stunden vorgeschrieben werden<sup>1–11</sup>; weitere Darstellungsmöglichkeiten, so z. B. die Kondensation in Toluol unter  $\text{ZnCl}_2$ -Katalyse<sup>12</sup> bzw. in Essigsäure ohne Katalysator<sup>13</sup>, geben beträchtlich niedrigere Ausbeuten. Einfaches Erhitzen für 4 Stunden auf 140 °C liefert ebenfalls Alkoxymethylen-malonitril<sup>2</sup>, hier bereitet aber die Aufarbeitung Schwierigkeiten.

Untersuchungen zufolge<sup>2</sup>, wonach Basen eine fördernde Wirkung auf die Kondensation von Orthosäureestern mit CH-aciden Verbindungen ausüben sollen, wurde versucht, die Kondensation von Malonsäuredinitril mit Orthoameisensäure-triethylester in Gegenwart von Pyridin durchzuführen. Bei Verwendung „katalytischer“ Mengen Pyridin entsteht in 33% Ausbeute Ethoxymethylenmalonitril (1a).

Durch Erhöhung der eingesetzten Pyridinmenge (äquimolar) erzielt man nicht, wie erwartet, eine Ausbeutesteigerung an **1 a**, sondern gelangt zu einer Verbindung, der auf Grund der Spektren- und Analysendaten die Struktur eines 1,1,3,3-Tetracyan-2-propen-1-ids in Form seines Pyridiniumsalzes **2 a** zuzuschreiben ist. **2 a** wird auch bei der Umsetzung des Ethoxymethylenmalonitrils (**1 a**) mit einem weiteren Mol Malodinitril und Pyridin erhalten.

1,1,3,3-Tetracyan-2-propen als Na-Salz ist in wesentlich aufwendigerer Darstellungsweise aus der Literatur her bekannt<sup>14, 15</sup>. Dabei muß zunächst das Ethoxymethylenmalonitril hergestellt und isoliert werden, welches anschließend mit dem Na-Salz des Malodinitrils in Ethanol zur Reaktion gebracht wird.

Bedingt durch den neuen Syntheseweg kann **2 a** als eine Verbindung angesehen werden, bei der es durch Kondensation eines aktiven Methylens mit einem Orthosäureester in Gegenwart von Pyridin zur Ausbildung einer symmetrischen, acyclischen Methinbrücke kommt. In der Literatur finden sich nur wenige<sup>16–18</sup> Beispiele für solche symmetrischen, acyclischen Methylenbrückenverbindungen (bzw. deren Salze), dargestellt aus aktiver Methylenverbindung und Orthosäureester.



Für die Darstellung der Alkylethoxymethylenlenderivate **1 b–c** bzw. des Arylproduktes **1 d**<sup>19–21</sup> aus Malodinitril und substituierten Orthosäureestern ist kein Pyridinzusatz notwendig, einfaches Erhitzen der Reaktanden auf 100–110° für 40 Min. genügt. Bisher ist in der Literatur kein vergleichbar einfaches Verfahren bekannt.

Erst bei einem 3—4fachen Überschuß an Pyridin, sonst aber gleichen Versuchsbedingungen wie bei der Darstellung der Verbindungen **1 b** und **1 c**, entstehen in guter Ausbeute die Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-propen-1-ide **2 b** und **2 c**. **1 b** und **1 c** führen bei der Reaktion mit einem weiteren Mol Malonsäuredinitril und Pyridin (äquimolar) ebenfalls zu den Pyridiniumsalzen **2 b** und **2 c**. Eine Möglichkeit, die Pyridiniumsalze zu hochsubstituierten Pyridinen zu cyclisieren, ist nach Angaben von Little et al.<sup>15</sup> gegeben. Danach reagieren Salze des 1,1,3,3-Tetracyan-2-propens mit Halogenwasserstoffen zu 2-Amino-6-halo-pyridin-3,5-dicarbonitrilen.

Die Salze **2 a—c** zeigen analoges Verhalten: durch Erhitzen in HCl entstehen die substituierten Pyridine **3 a—c**.

Zur Darstellung des 2-Amino-6-chlor-pyridin-3,5-dicarbonitrils bietet sich zusätzlich die Möglichkeit, die Synthese aus Malodinitril, Orthoformiat und Pyridin bis zu **3 a** durchzuziehen, ohne **2 a** als Zwischenprodukt isolieren zu müssen.

### Experimenteller Teil

#### *Ethoxymethylen-malonitril (1 a)*

1,5 g (22,7 mMol) Malodinitril, 3,4 g (22,9 mMol) Orthoameisensäure-triethylester und 0,3 ml Pyridin werden zusammen 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, im Vak. eingengt, abgekühlt und der Niederschlag mit eiskaltem Ethanol gewaschen; Ausb. 0,9 g (33% d. Th.), Schmp. 65—67° (Lit.<sup>2</sup> Schmp. 67°).

#### *Methylethoxymethylen-malonitril (1 b)*

3,0 g (45,4 mMol) Malodinitril und 8,1 g (49,9 mMol) Orthoessigsäure-triethylester werden unter Rühren 30 Min. auf 90—95 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen absaugen; farblose Kristalle aus Methanol; Ausb. 6,0 g (97% d. Th.), Schmp. 90—91° (Lit.<sup>6</sup> Schmp. 88,5—89,5°).

IR (KBr): 2990 (CH), 2220 (CN), 1575 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,30 (t, CH<sub>3</sub>), 2,39 (s, CH<sub>3</sub>), 4,33 ppm (q, CH<sub>2</sub>).

#### *Ethylethoxymethylen-malonitril (1 c)*

3,0 g (45,4 mMol) Malodinitril und 8,7 g (49,9 mMol) Orthopropionsäure-triethylester werden 30 Min. auf 95—100 °C erhitzt und anschließend im Vak. destilliert; Ausb. 5,0 g (73% d. Th.), Sdp.<sub>10mm</sub>: 140—143° (Lit.<sup>10</sup>, Sdp.<sub>7mm</sub>: 142°).

IR (KBr): 3000 (CH), 2230 (CN), 1570 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,00—1,50 (m, 2 CH<sub>3</sub>), 2,65 (q, CH<sub>2</sub>), 4,39 ppm (q, CH<sub>2</sub>).

#### *Phenylethoxymethylen-malonitril (1 d)*

3,0 g (45,4 mMol) Malodinitril und 11,1 g (49,5 mMol) Orthobenzoesäure-triethylester werden 35 Min. unter Rühren auf 100—110 °C erhitzt,

abgekühlt und abgesaugt. Farblose Kristalle aus Ethanol; Ausb. 6,0 g (72% d. Th.), Schmp. 85—87° (Lit.<sup>20</sup> Schmp. 85,5—87,5°).

IR (KBr): 2970 (CH), 2210 (CN), 1550 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,25 (t, CH<sub>3</sub>), 4,11 (q, CH<sub>2</sub>), 7,50 ppm (s, Aromat).

*Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-propen-1-id (2 a)*

a) 3,0 g (45,4 mMol) Malodinitril, 3,4 g (22,9 mMol) Orthoameisensäure-triethylester und 1,8 g (22,7 mMol) Pyridin werden 20 Min. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und abgesaugt. Aus Ethanol farblose Nadeln, Schmp. 156—158 °C; Ausb. 3,4 g (68% d. Th.).

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 65,15, H 3,19, N 31,66.

Gef. C 65,48, H 3,27, N 31,33.

IR (KBr): 2200 (CN), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7,02 (s, CH), 7,87—8,97 (m, Aromat), 14,42 ppm (s, NH).

b) 2,0 g (16,4 mMol) Ethoxymethylen-malonitril, 1,1 g (16,6 mMol) Malodinitril und 7 ml Pyridin werden zusammen 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, im Vak. eingengt; der Rückstand wird nach dem Abkühlen fest. Ausb. 2,1 g (65% d. Th.).

*Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-methyl-2-propen-1-id (2 b)*

a) 2,0 g (30,3 mMol) Malodinitril, 2,5 g (15,4 mMol) Orthoessigsäure-triethylester und 6,1 g (77,0 mMol) Pyridin werden 35 Min. am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Aus Ethanol glänzende Schuppen, Schmp. 214—216 °C; Ausb. 2,0 g (57% d. Th.).

b) 2,0 g (14,7 mMol) Methylethoxymethylen-malonitril, 2,0 g (15,0 mMol) Malodinitril und 10 ml Pyridin werden 30 Min. am Rückfluß erhitzt, im Vak. eingengt und der Niederschlag nach dem Erkalten abgesaugt.

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 66,37, H 3,85, N 29,77.

Gef. C 66,21, H 3,95, N 30,06.

IR (KBr): 2180 (CN), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 2,02 (s, CH<sub>3</sub>), 7,85—8,90 (m, Aromat), 14,72 ppm (s, NH).

*Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-ethyl-2-propen-1-id (2 c)*

3,0 g (45,4 mMol) Malodinitril, 4,0 g (22,7 mMol) Orthopropionsäure-triethylester und 8,1 g (109,2 mMol) Pyridin werden 45 Min. am Rückfluß erhitzt, im Vak. eingengt und der Niederschlag nach dem Abkühlen abgesaugt. Aus H<sub>2</sub>O farblose Nadeln, Schmp. 157—158 °C; Ausb. 2,5 g (45% d. Th.).

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 67,45, H 4,45, N 28,10.

Gef. C 67,60, H 4,50, N 28,36.

IR (KBr): 2180 (CN), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,08 (t, CH<sub>3</sub>), 2,32 (q, CH<sub>2</sub>), 7,80—8,90 (m, Aromat), 14,40 ppm (s, NH).

*2-Amino-6-chlor-pyridin-3,5-dicarbonitril (3 a)*

a) 2,0 g (9,0 mMol) Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-propen-1-id (2 a) werden in 15 ml konz. HCl 45 Min. unter Rühren auf 80 °C erhitzt, ab-

gekühlt und 20 ml H<sub>2</sub>O zugegeben. Niederschlag abgesaugt; aus DMF/H<sub>2</sub>O farblose Kristalle, Schmp. über 200 °C (Subl.), Ausb. 1,3 g (83% d. Th.).

C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Cl. Ber. C 47,08, H 1,69, N 31,37, Cl 19,85.  
Gef. C 46,98, H 1,86, N 31,38, Cl 19,96.

IR (KBr): 3360—3180 (NH<sub>2</sub>), 2220 (CN) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 8,13 (s, NH<sub>2</sub>), 8,31 ppm (s, CH).

b) 3,0 g (45,4 mMol) Malodinitril, 3,4 g (22,9 mMol) Orthoameisensäure-triethylester und 1,8 g (22,7 mMol) Pyridin werden 20 Min. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, 15 ml konz. HCl zugegeben und wie unter Punkt a) aufgearbeitet; Ausb. 3,1 g (75% d. Th.).

#### 2-Amino-6-chlor-4-methyl-pyridin-3,5-dicarbonitril (3 b)

1,0 g (4,2 mMol) Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-methyl-2-propen-1-id (2 b) wird in 10 ml konz. HCl 45 Min. bei 80 °C gerührt, anschließend abgekühlt und 20 ml H<sub>2</sub>O zugegeben. Aus DMF/H<sub>2</sub>O farblose Kristalle, Schmp. 210 °C; Ausb. 0,7 g (87% d. Th.).

C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>Cl. Ber. C 49,88, H 2,62, N 29,09, Cl 18,41.  
Gef. C 50,00, H 2,65, N 29,33, Cl 18,53.

IR (KBr): 3340—3190 (NH<sub>2</sub>), 2220 (CN) cm<sup>-1</sup>.

#### 2-Amino-6-chlor-4-ethyl-pyridin-3,5-dicarbonitril (3 c)

1,5 g (6,0 mMol) Pyridinium-1,1,3,3-tetracyan-2-ethyl-2-propen-1-id (2 c) wird in 15 ml konz. HCl unter Rühren 45 Min. auf 75—80 °C erhitzt, abgekühlt und 20 ml H<sub>2</sub>O zugegeben. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 219—221 °C; Ausb. 1,0 g (81% d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>Cl. Ber. C 52,31, H 3,41, N 27,12, Cl 17,16.  
Gef. C 52,34, H 3,44, N 27,36, Cl 17,24.

IR (KBr): 3360—3190 (NH<sub>2</sub>), 2230 (CN) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,22 (t, CH<sub>3</sub>), 2,75 (q, CH<sub>2</sub>), 8,10 ppm (s, NH<sub>2</sub>).

### Literatur

- <sup>1</sup> T. Passalacqua, Gazz. Chim. Ital. **43**, Part II, 566 (1913).
- <sup>2</sup> R. G. Jones, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4889 (1952).
- <sup>3</sup> O. Diels, H. Gärtner und R. Kaak, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3441 (1922).
- <sup>4</sup> W. Huber, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2224 (1943).
- <sup>5</sup> A. Ishiwata, Takamine Kenkyusho Nempo **9**, 21—25 (1957); Chem. Abstr. **55**, 1439d.
- <sup>6</sup> C. C. Cheng und R. Robins, J. Org. Chem. **21**, 1240 (1956).
- <sup>7</sup> W. Huber und A. Hölscher, Ber. dtsch. chem. Ges. **71 B**, 87 (1938).
- <sup>8</sup> Y. Urushibara und M. T. Bayashi, Bull. Chem. Soc. Japan **11**, 557 (1936).
- <sup>9</sup> M. A. Call, J. Org. Chem. **27**, 2433 (1962).
- <sup>10</sup> W. Whitehead und J. J. Traverso, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 5294 (1956).
- <sup>11</sup> E. C. Taylor und E. E. Garcia, J. Org. Chem. **29**, 2116 (1964).
- <sup>12</sup> M. Nishimura, K. Ito, M. Tsurushima und N. Inone, Takeda Chemical Industries; Jap. Pat. 15 961 (1964); Chem. Abstr. **62**, 10344d (1965).
- <sup>13</sup> L. Nicholl, P. J. Tarsio und H. Blohm, US-Pat. 2 824 121 (1948); Chem. Abstr. **52**, 11909 (1958).

- <sup>14</sup> Y. Urushibara, Bull. Chem. Soc. Japan **2**, 278 (1927).
- <sup>15</sup> E. L. Little, jr., W. J. Middleton, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt und G. N. Sausen, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2832 (1958).
- <sup>16</sup> L. Claisen, Ann. Chem. **297**, 1 (1897).
- <sup>17</sup> S. G. Dent und L. G. S. Brooker, US-Pat. 2 533 206 (1950); Chem. Abstr. **45**, 3272 (1951).
- <sup>18</sup> T. Ogata, R. Tanno und K. Nshida, Rept. Sci. Res. Inst. (Tokio) **28**, 259 (1952); Chem. Abstr. **47**, 5284 (1953).
- <sup>19</sup> A. Dornow und E. Schleese, Chem. Ber. **91**, 1830 (1958).
- <sup>20</sup> G. N. Sausen, V. A. Engelhardt und W. J. Middleton, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2815 (1958).
- <sup>21</sup> J. P. Vila und R. G. Jarque, Anales fis. y quim. [Madrid] **40**, 946 (1944); Chem. Abstr. **39**, 4329 (1945).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. H. Junek  
Institut für Organische Chemie  
Abteilung für Organische Chemie I  
Heinrichstraße 28  
A-8010 Graz  
Österreich*