

2-(Pyridyl)-propionitrile und ihre Aminomethylierung

2-(Pyridyl)-propionitriles and their Aminomethylation

Hans Möhrle* und Martin Pycior

Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf

Eingegangen am 10. Oktober 1994

Aminoalkylierungsversuche bei den stellungsisomeren 2-Pyridylacetonitrilen führten stets zu Olefinen und entspr. Folgeprodukten¹⁾. Dabei war grundsätzlich primär die Bildung einer *Mannich*-Base anzunehmen, die aber offensichtlich spontan unter Amineliminierung weiter reagierte. Um diese Zwischenstufe wahrscheinlich zu machen, sollten 2-substituierte Pyridylacetonitrile eingesetzt werden, die eine solche β -Eliminierung nicht zulassen.

Stellungsisomere 2-(Pyridyl)-propionitrile **1-3** sind bisher nicht beschrieben²⁾, können jedoch aus Pyridylacetonitrilen über die 2-Bromide - durch NBS-Behandlung - und anschließenden Umsatz mit Natriumcyanid dargestellt werden, unter der Voraussetzung, daß die Bromverbindung, die beim Destillieren verharzt, über das Hydrochlorid isoliert und so weiter umgesetzt wird.

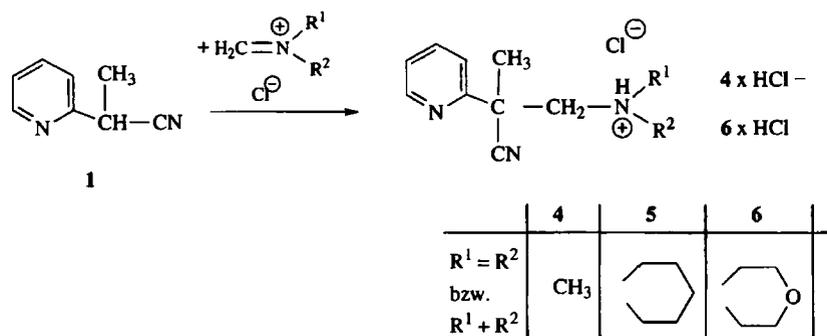
Die Pyridyl-propionitrile **1-3** werden in Acetonitril gelöst, mit Methyleneiminiumchloriden versetzt und bei Raumtemp. gerührt.

Beim 2-Pyridyl-Derivat **1** geht die anfängliche Suspension nach 20 min in eine Lösung über, und im Eisfach bilden sich rasch Kristalle, deren Abscheidung durch Zutropfen von Ether vervollständigt wird. Durch Umkristallisation können die Hydrochloride der *Mannich*-Basen **4-6** als farblose, sehr hygroskopische Kristalle gewonnen werden, die

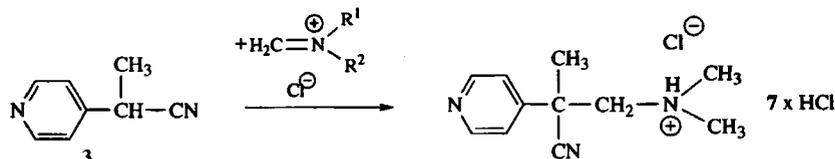
zur Desaminomethylierung neigen. In den ¹H-NMR-Spektren läßt sich daher immer ein Gemisch aus intaktem *Mannich*-Produkt, der Ausgangsverbindung und dem Methyleneiminiumsalz ausmachen. Einzig vom Dimethylamin-Derivat **4** x HCl kann durch rasches Arbeiten die Base **4** freigesetzt und extrahiert werden, die kristallisiert und sich als stabil erweist.

Beim 4-Pyridyl-Derivat **3** beobachtet man eine grundsätzlich ähnliche Reaktion. Die Tendenz der Produkte zur Desaminomethylierung ist aber noch stärker ausgeprägt. Ein einheitliches Produkt wird nur mit *N,N*-Dimethylmethyleneiminiumchlorid erhalten, mit allen anderen Iminiumsalzen sind die Zerfallsprozesse zu stark. Aus dem Salz **7** x HCl kann die Base freigesetzt werden. In zeitabhängigen ¹H-NMR-Spektren wird aber deutlich, daß bei **7** nicht nur das HCl-Salz, sondern auch die freie Base **7** zur *retro-Mannich*-Reaktion neigt.

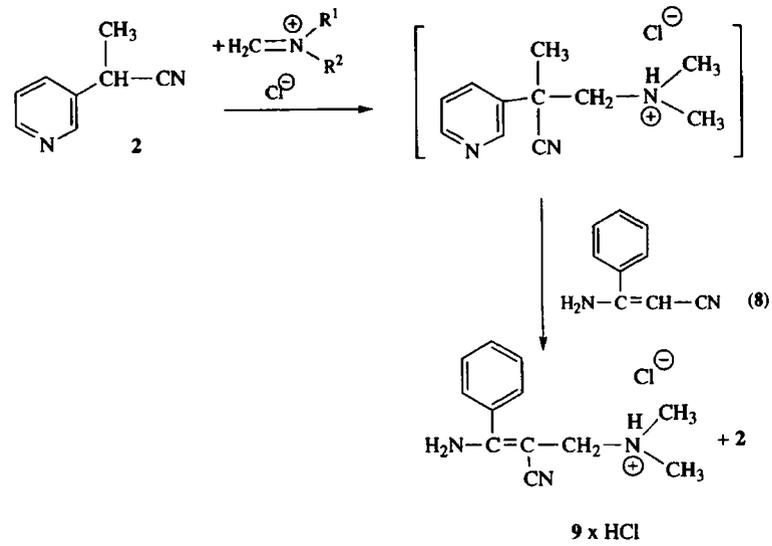
Das 3-Pyridyl-Derivat **2** reagiert im Vergleich zu **1** und **3** deutlich träger, so daß zum Eintritt einer Umsetzung längeres Erwärmen auf 60°C notwendig ist. Das Produkt ist so labil, daß es beim Versuch der spektroskopischen Charakterisierung sofort zerfließt. Zum Nachweis, daß auch bei **2** eine Aminomethylierung erfolgt ist, wird das farblose, kristalline Produkt mit Acetonitril gewaschen, sofort wieder in



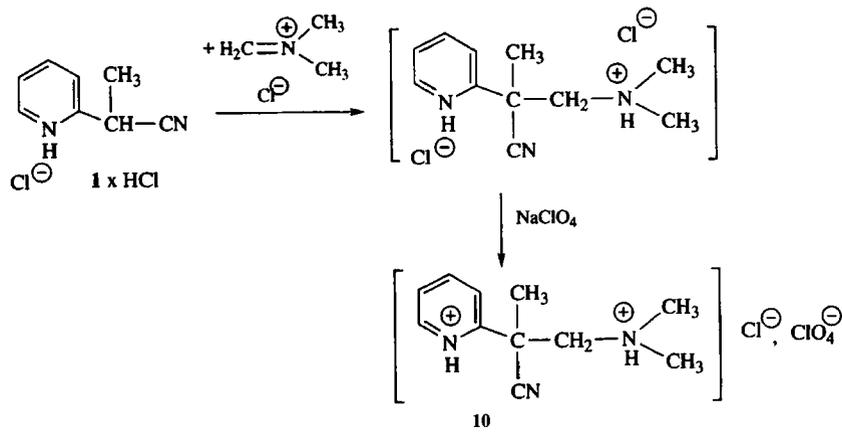
Schema 1



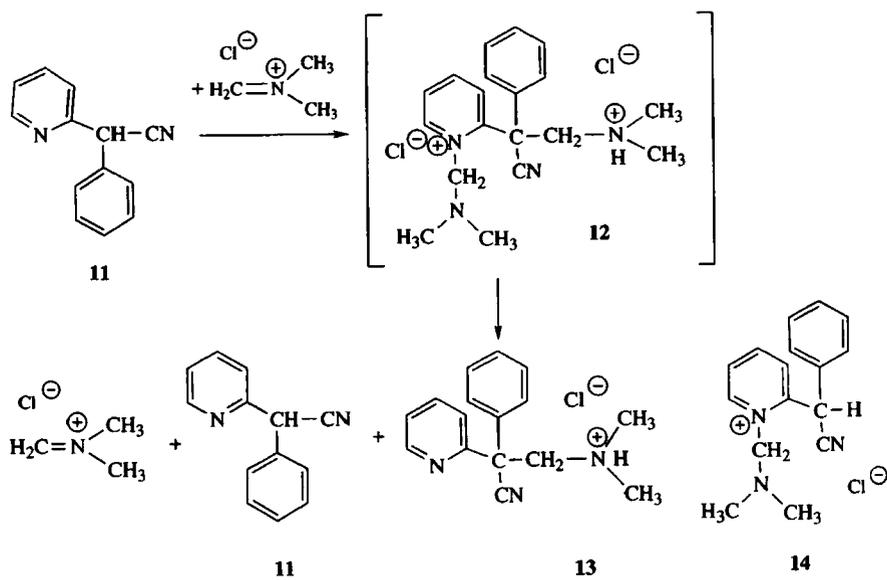
Schema 2



Schema 3



Schema 4



Schema 5

Acetonitril suspendiert und mit 3-Amino-3-phenyl-propenitril (**8**)³ versetzt. Nach kurzer Zeit kann das Mannich-Produkt **9** x HCl sowie die Ausgangsverbindung **2** identifiziert werden. Es ist also eine Transaminomethylierung eingetreten.

Um grundsätzlich zu prüfen, ob das freie Elektronenpaar am Pyridin-N essentiell für die Reaktivität der substituierten Pyridylpropionitrile in der Aminoalkylierung ist, wird das Hydrochlorid von **1** hergestellt und in Acetonitril mit Methyleniminiumchlorid versetzt. Auch hier klärte sich die Suspension nach 40 min, und aus der Lösung fielen farblose, sehr hygroskopische Kristalle aus. Durch Zugabe von ges. Natriumperchlorat-Lösung gelingt es, eine stabile kristalline Verbindung zu erhalten, die sich als Mischsalz Chlorid/Perchlorat erweist. Aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums läßt sich eindeutig die Struktur **10** sichern; nach kurzem Stehen und erneutem Vermessen der Lösung können aber bereits Signale der Ausgangsverbindung **1** x HCl beobachtet werden.

Um einen möglichen Effekt unterschiedlicher Substituenten an der Methylengruppe auf den Verlauf der Aminomethylierung zu ermitteln, wird das Phenylderivat **11**⁴ mit *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid umgesetzt und eine farblose, kristalline Substanz erhalten, deren Elementaranalyse einer zweifach aminomethylierten Verbindung **12** entspricht. Beim Umkristallisieren können Zerfallsprozesse beobachtet werden, dies ist auch im ¹H-NMR-Spektrum festzustellen, das deutliche Veränderungen in Abhängigkeit von Zeit und Temp. zeigt, dabei aber problemlos als Gemisch der "Hauptverbindung" **12** und ihrer Zerfallsprodukte interpretiert werden kann.

Deutliches Indiz für das Vorliegen von quartären neben tertiären Pyridinen sind 2 Signalgruppen für die 6'-Protonen: $\delta = 9.01-8.94$ ppm für **12** und **14**; $\delta = 8.64-8.56$ ppm für **11** und **13**. Zwei Singulets bei $\delta = 5.35$ und 5.30 ppm für je eine CH-Gruppe belegen die Anwesenheit von **11** und **14**. Einen weiteren Beweis für die Zersetzungsprodukte liefern verschiedene Signale für CH₂-Gruppen: im Bereich von $\delta = 4.58-4.45$ ppm zwei breite Singulets, die den Methylengruppen am Pyridin-Stickstoff von **12** und **14** zugehörig sind; bei $\delta = 3.96-3.79$ ppm zwei weitere Singulets für die durch Aminomethylierung eingeführten Methylengruppen von **12** und **13**.

Insgesamt läßt sich festhalten, daß diese Pyridylnitrile sowohl als Basen wie auch in Salzform gegenüber einem elektrophilen Angriff durch Methyleniminiumsalze sehr reaktiv sind. Aufgrund des Fehlens eines β -Wasserstoffes kann es zwar nicht zu einer Amineliminierung kommen, stattdessen tritt aber leicht Desaminomethylierung ein.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben:¹⁾ Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten:³⁾

Darstellung der 2-(Pyridyl)-propionitrile

0.1 mol des jeweiligen Ethylpyridins wird in CCl₄ mit 0.1 mol *N*-Bromsuccinimid und katalytischer Menge Azoisobuttersäurenitril umgesetzt, nach 90 min das Succinimid abfiltriert und mit CCl₄ gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wird CCl₄ abdestilliert, der ölige Rückstand in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen, in diese Lösung HCl-Gas eingeleitet, das Hydrochlorid aus Ethanol umkristallisiert und anschließend mit 0.125 mol NaCN 1 h in Triethylenglycol bei 100°C gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung in 500 ml H₂O gegossen und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden mit H₂O gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Nitril wird durch Destillation gereinigt.

2-(2-Pyridyl)-propionitril (**1**)

Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 92°C/3 mm Hg. Ausb. 77%. IR (CHCl₃): $\bar{\nu} = 3065; 3040; 3000; 2950; 2890; 2260; 1600; 1580$ cm⁻¹. MS (35°C): m/z (%) = 133 (2), 132 (24, M⁺), 106 (21), 105 (26), 92 (12), 79 (100), 78 (49), 65 (13), 64 (17), 52 (70), 51 (68), 39 (23). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.59 ('dt', 1H, 6'-H, ³J = 4.8 Hz, 'J' = 1 Hz), 7.75 (td, 1H, 4'-H, 2 x ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz), 7.39-7.17 (m, 2H, 3'-H und 5'-H), 4.07 (q, 1H, CH, ³J = 7.3 Hz), 1.71 (d, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 156.19 (C-2'), 149.92 (C-6'), 137.44 (C-4'), 122.98 (C-3'), 121.10 (C-5'), 116.01 (CN), 33.73 (-CH-), 19.61 (CH₃).- C₈H₈N₂ (132.2) Ber. C 72.7 H 6.10 N 21.2 Gef. C 72.8 H 6.29 N 20.8.

Hydrochlorid (**1** x HCl)

Einleiten von HCl-Gas in die etherische Lösung von **1** ergibt einen amorphen Niederschlag, der aus Ethanol umkristallisiert wird. Farblose, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 127°C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 15.17 (s, br, 1H, *NH, aust.), 8.84 ('dd', 1H, 6'-H, ³J = 5.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 8.54 (td, 1H, 4'-H, 2 x ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 8.08-7.86 (m, 2H, 3'-H und 5'-H), 5.19 (q, 1H, CH, ³J = 7.3 Hz), 1.93 (d, 3H, CH₃).- C₈H₉N₂⁺ Cl⁻ (168.6) Ber. C 57.0 H 5.38 N 16.6 Gef. C 56.7 H 5.27 N 16.8.

2-(3-Pyridyl)-propionitril (**2**)

Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 85°C/4 mm Hg. Ausb. 39%. IR (CHCl₃): $\bar{\nu} = 3024; 3016; 2990; 2916; 2875; 2460; 1620; 1602$ cm⁻¹. MS (30°C): m/z (%) = 133 (2), 132 (21, M⁺), 117 (19), 106 (4), 105 (4), 92 (19), 79 (31), 78 (11), 65 (100), 64 (21), 52 (14), 51 (15), 39 (18). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.63-8.44 (m, 2H, 2'-H und 6'-H), 7.75 (dt, 1H, 4'-H, ³J = 7.9 Hz, 2 x ⁴J = 2.0 Hz), 7.36 (ddd, 1H, 5'-H, ³J = 7.9 Hz, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 0.7 Hz), 4.02 (q, 1H, CH, ³J = 7.2 Hz), 1.68 (d, 3H, CH₃).- C₈H₈N₂ (132.2) Ber. C 72.7 H 6.10 N 21.2 Gef. C 72.6 H 6.23 N 21.2.

2-(4-Pyridyl)-propionitril (**3**)

Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 97°C/4 mm Hg. Ausb. 68%. IR (CHCl₃): $\bar{\nu} = 3080; 3010; 2990; 2880; 2220; 1600; 1570$ cm⁻¹. MS (30°C): m/z (%) = 133 (36), 132 (41, M⁺), 106 (10), 105 (21), 92 (13), 79 (100), 78 (47), 65 (9), 64 (8), 52 (47), 51 (39), 39 (18). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.64 ('dd', 2H, 2'-H und 6'-H, 'J₁' = 4.6 Hz, 'J₂' = 1.6 Hz), 7.31 ('dd', 2H, 3'-H und 5'-H), 3.93 (q, 1H, CH, ³J = 7.3 Hz), 1.65 (d, 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃, APT): δ (ppm) = 150.03 (C-2' und C-6'), 146.18 (C-4'), 121.95 (C-3' und C-5'), 120.34 (CN), 30.53 (CH), 20.43 (CH₃).- C₈H₈N₂ (132.2) Ber. C 72.7 H 6.10 N 21.2 Gef. C 72.4 H 6.26 N 20.2.

[2-Cyano-2-(2-pyridyl)propyl]dimethyl-ammoniumchlorid (**4** x HCl)

0.66 g (5 mmol) **1** und 0.47 g (5 mmol) *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid werden mit möglichst wenig absol. Acetonitril versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 20 min geht die Suspension in eine Lösung über, und es fallen in der Kälte Kristalle aus, die nach Abfiltrieren und

Waschen mit Ether aus Ethanol/Ether umkristallisiert werden. Farblose, stark hygroskopische Kristalle vom Schmp. 124°C. Ausb. 0.87 g (77%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070; 3010; 2980-2850; 2700-2450; 2240; 1600; 1580 cm^{-1} .- MS (100°C): m/z (%) = 190 (0.7), 189 (2, M^+ , Base), 145 (15), 144 (7), 131 (21), 105 (17), 92 (3), 79 (56), 78 (43), 58 (100), 52 (53), 51 (41), 45 (19), 44 (78), 39 (49).- Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stellt ein Mischspektrum aus 4 x HCl und seinen Zerfallsprodukten dar.- $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3^+ \text{Cl}^-$ (225.7) Ber. C 58.5 H 7.41 N 18.6 Gef. C 58.6 H 7.20 N 18.7.

2-Dimethylaminomethyl-2-(2-pyridyl)propionitril (4)

4 x HCl wird in Eiswasser gelöst, mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt; die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeeengt. 4 kristallisiert im Eisfach. Farblose Kristalle aus CH_2Cl_2 vom Schmp. 97°C. Ausb. 52%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070; 3010; 3000; 2960; 2880; 2840; 2240; 1600; 1580 cm^{-1} .- MS (40°C): m/z (%) = 190 (0.4), 189 (3, M^+), 145 (19), 144 (5), 131 (27), 105 (13), 92 (4), 79 (38), 78 (35), 58 (100), 52 (49), 51 (37), 45 (15), 44 (69), 39 (45).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.60 ('dd', 1H, 6'-H, 3J = 3.4 Hz, 4J = 1.4 Hz), 7.75-7.67 (m, 2H, 3'-H und 4'-H), 7.30-7.13 (m, 1H, 5'-H), 3.05/2.81 (2d, 2H, CH_2 , 2J = 13.5 Hz, AB), 2.24 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.72 (s, 3H, CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , APT): δ (ppm) = 158.09 (s, C-2'), 149.38 (d, C-6'), 136.96 (d, C-4'), 123.50 (s, CN), 122.64 (d, C-3'), 121.55 (d, C-5'), 68.05 (t, CH_2), 47.27 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 45.74 (s, C-2), 24.08 (q, CH_3).- $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (189.3) Ber. C 69.8 H 7.99 N 22.2 Gef. C 69.6 H 8.06 N 22.2.

[2-Cyano-2-(2-pyridyl)propyl]piperidiniumchlorid (5 x HCl)

Darstellung analog 4 x HCl aus 0.66 g (5 mmol) 1 und 0.67 g (5 mmol) *N*-Chlormethyl-piperidin. Farblose, stark hygroskopische Kristalle aus Ethanol/Diethylether vom Schmp. 139°C. Ausb. 0.89 g (67%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3080; 3050; 3010-2860; 2750-2510; 2240; 1590; 1570 cm^{-1} .- MS (40°C): m/z (%) = 182 (7), 145 (3), 144 (1), 131 (4), 105 (9), 98 (100), 92 (9), 85 (13), 84 (27), 79 (35), 78 (31), 52 (36), 51 (18), 42 (58), 39 (37).- Das $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) stellt ein Mischspektrum aus 5 x HCl und seinen Zerfallsprodukten dar. Durch Schütteln einer weiteren CDCl_3 -Lösung mit festem NaHCO_3 können die spektroskopischen Daten der Base erhalten werden.- $^1\text{H-NMR}$ der Base 5 (CDCl_3): δ (ppm) = 8.57 ('d', 1H, 6'-H, 3J = 4.9 Hz), 7.73-7.64 (m, 2H, 3'-H und 4'-H), 7.28-7.11 (m, 1H, 5'-H), 2.83/2.68 (2d, 2H, CH_2 , 2J = 13.5 Hz, AB), 2.41-2.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.67-1.37 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$).- $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3^+ \text{Cl}^-$ (265.8) Ber. C 63.3 H 7.58 N 15.8 Gef. C 63.0 H 7.49 N 16.0.

[2-Cyano-2-(2-pyridyl)propyl]morpholiniumchlorid (6 x HCl)

Darstellung analog 4 x HCl aus 0.66 g (5 mmol) 1 und 0.68 g (5 mmol) *N*-Chlormethyl-morpholin. Farblose, stark hygroskopische Kristalle aus Ethanol/Diethylether vom Schmp. 147°C. Ausb. 0.79 g (59%).- $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}^+ \text{Cl}^-$ (267.8) Ber. C 58.3 H 6.78 N 15.7 Gef. C 58.6 H 7.07 N 15.6.

[2-Cyano-2-(4-pyridyl)propyl]dimethyl-ammoniumchlorid (7 x HCl)

Darstellung analog 4 x HCl aus 0.66 g (5 mmol) 3 und 0.47 g (5 mmol) *N,N*-Dimethylmethyleniminiumchlorid. Farblose, stark hygroskopische

Kristalle aus Ethanol/Diethylether vom Schmp. 135°C. Ausb. 0.91 (81%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3040; 2990; 2800; 2780-2450; 2240; 1600; 1560.- MS (100°C): m/z (%) = 190 (0.3), 189 (1, M^+ der Base), 145 (6), 144 (3), 131 (10), 105 (9), 92 (7), 79 (15), 78 (12), 58 (100), 52 (13), 51 (8), 45 (11), 44 (15), 39 (17).- Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stellt ein Mischspektrum aus 7 x HCl und seinen Zerfallsprodukten dar.- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8.75-8.71 ('dd', 2H + 2H, 2'-H und 6'-H von 7 x HCl und 3), 7.74-7.56 ('dd', 3H + 3H, 3'-H und 5'-H und ^+NH aust. von 7 x HCl sowie 3'-H und 5'-H von 1 + 1 aust. Proton des Iminium-Zerfallsproduktes), 4.40 (s, br, Zerfallsprodukt des Iminiumsalses), 3.81-3.72 (m, 2H + 1H, CH_2 von 7 x HCl sowie CH von 3), 2.73 (s, 6H, $^+\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.90 (s, 3H, CH_3 von 7 x HCl, 1.59 (d, 3H, CH_3 von 1, 3J = 7.2 Hz).- $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3^+ \text{Cl}^-$ (225.7) Ber. C 58.5 H 7.41 N 18.6 Gef. C 58.2 H 7.21 N 18.4.

2-(1-Cyan-1,*N,N*-trimethyl-ammonio-ethyl)pyridinium-chlorid-perchlorat (10)

Darstellung analog 4 x HCl aus 1 x HCl. Die auskristallisierte Substanz wird mit einer ges. NaClO_4 -Lösung übergossen. Farblose Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 119°C. Ausb. (49%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3097; 2944; 2882; 2800-2600; 2240; 1622; 1593; 1572 cm^{-1} .- MS (40°C): m/z (%) = 145 (2), 131 (100), 105 (29), 92 (2), 79 (71), 78 (7), 58 (38), 52 (24), 51 (19), 45 (0.5), 44 (2), 39 (3).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.9-9.5 (s, br, 1H, ^+NH , aust.), 8.82 (dt, 1H, 6'-H, 3J = 4.7 Hz, 4J = 1.1 Hz, 5J = 1.1 Hz), 7.95 (td, 1H, 4'-H, 2 x 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.1 Hz), 7.66 (d, 1H, 3'-H, 3J = 7.8 Hz), 7.49 (ddd, 1H, 5'-H, 3J = 7.8 Hz, 3J = 4.8 Hz, 4J = 1.0 Hz), 4.1-2.2 (s, br, 1H, ^+NH , aust.), 4.01/3.69 (2d, 2H, CH_2 , 2J = 13.4, AB), 3.18 (s, 6H, $^+\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.88 (s, 3H, CH_3).- $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3^{2+} \text{Cl}^- \text{ClO}_4^-$ (326.2) Ber. C 40.5 H 5.25 N 12.9 Gef. C 40.8 H 5.39 N 12.9.

2-(1-Cyano-2-dimethylammonio-1-phenylethyl)-1-dimethylaminomethyl-pyridinium-dichlorid (12)

Darstellung aus 5 mmol 2-Phenyl-2-(2-pyridyl)acetoneitril⁴⁾ und 5 mmol Dimethylmethyleniminiumchlorid in absol. Acetonitril. Farblose, zerfließende Kristalle.- $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4^{2+} 2 \text{Cl}^-$ (381.3) Ber. C 59.8 H 6.87 N 14.7 Gef. C 59.7 H 6.85 N 14.7.

Literatur

- 1 H. Möhrle, M. Pycior, D. Wendisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, 327, 445-453.
- 2 S. Harusawa, S. Nakamura, S. Yagi, T. Kurihara, Y. Hamada, T. Shioiri, *Synth. Commun.* **1984**, 14, 1365-1371. Hier ist die Umsetzung von 2-Acetylpyridin über ein Cyanophosphat ohne weitere Produkt-Angaben erwähnt.
- 3 M. Pycior, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1993**.
- 4 J.W. Cusic, H.W. Sause (Searle & Co.), U.S.-Pat. 3,225,054; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 6625f.

[KPh637]