

Nitroketenaminale, 7. Mitt.<sup>1)</sup>:

# Synthese von substituierten 2-Amino-3-nitropyridinen aus 1,3-Biselektrophilen und 2-Nitroethen-1,1-diamin

Reinhard Troschütz\* und Achim Lückel<sup>2)</sup>

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstr. 19, D-8520 Erlangen

Eingegangen 13. Dezember 1991

Die Umsetzung der Enone **1a-f** mit dem Nitroketenaminal **2** führt zu den 4,6-substituierten 2-Amino-1,4-dihydropyridinen **3a-f**, von denen in unbefriedigenden Ausbeuten **3a-c,f** durch Luft zu den Pyridinen **4a-c,f** oxidiert werden. 5- bzw. 6-substituierte 2-Amino-3-nitropyridine (**9a,b** bzw. **11**) sind aus **8a,b** bzw. **10** und **2** zugänglich.

## Nitroketenaminale, VII<sup>1)</sup>: Synthesis of Substituted 2-Amino-3-nitropyridines from 1,3-Biselectrophiles and 2-Nitroethen-1,1-diamine

The reaction of the enones **1a-f** with the nitroketenaminal **2** leads to the 4,6-disubstituted 2-amino-1,4-dihydro-3-nitropyridines **3a-f**. Compounds **3a-c,f** are oxidized in low yields by air to the pyridines **4a-c,f**. 5- and 6-substituted 2-amino-3-nitropyridines (**9a,b** and **11**) can be prepared from **2**, **8a,b**, and **10**, respectively.

2-Amino-3-nitropyridine besitzen pharmazeutische Bedeutung als Vorstufen von 2,3-Diaminopyridinen. Eine 2,3-Diaminopyridin-Partialstruktur findet man in neueren Arzneistoffen wie dem Flupirtin, Pirenzepin und Sulmazol, sowie im Nevirapin<sup>3)</sup>, einem Dipyrido[3,2-b:2'-3'-e]1,4-diazepinon, das sich als potenter Hemmstoff der HIV-1 reversen Transkriptase erwies.

Ein neuer und einfacher Zugang zu 2-Amino-3-nitropyridinen gelang uns durch Umsetzung von 2-Nitroethen-1,1-diamin (**2**) mit 1,3-Biselektrophilen, wie Ketonmannichbasen und  $\beta$ -Aminovinyllketonen<sup>4)</sup>. Um die Variationsbreite dieses Reaktionsprinzips - 1,3-Biselektrophil + Nitroketenaminal = 2-Amino-3-nitropyridin - auszuloten, haben wir im folgenden das Synthons **2** mit unterschiedlichen 1,3-Biselektrophilen zur Reaktion gebracht.

Rückflußerhitzen der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone **1a-f** mit **2** in EtOH/HOAc (5:1) führte in glatter Reaktion zu den 1,4-Dihydropyridinen **3a-f** in Ausb. zwischen 40 und 60%. Die strukturbeweisenden <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungswerte und Multiplizitäten für das Methinproton H-4 von **3a-f** sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Die Oxidation der 1,4-Dihydropyridine **3a-c,f** zu den aromatischen Pyridinen **4a-c,f** durch Einleiten von Luft gelang nur in unbefriedigenden Ausbeuten. Wir machen die resonanzstabilisierte, vinyloge Nitramin-Partialstruktur von **3** für die geringe Aromatisierungstendenz verantwortlich.

Setzte man hingegen 1,3-Biselektrophile, die eine höhere Oxidationsstufe als Enone besitzen wie das Inon **5**, das 1,3-Diketon **6** und das primäre Enamin des Benzoylacetons **7** analog mit **2** um, so entstanden direkt die aromatischen Pyridine **4a,b,c**. Erwartungsgemäß erhielten wir beim Einsatz von **8a**, dem primären Enamin des 2-Methylmalondialdehydes<sup>5)</sup>, und von Hydroxymethylenmalondialdehyd (**8b**)<sup>6,7)</sup>, direkt die in 5-Position substituierten 2-Amino-3-

Tab. 1: <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungswerte und Multiplizitäten des Protons H-4 der 1,4-Dihydropyridine **3a-f**.

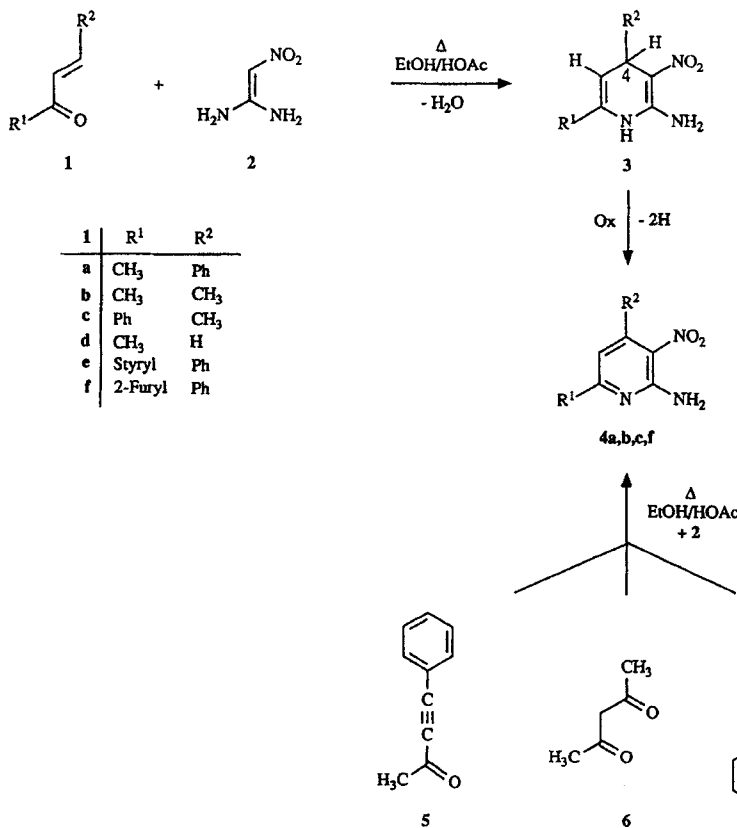
| Verbindung | H-4 ( $\delta$ [ppm]) | Multiplizität | J [Hz]      |
|------------|-----------------------|---------------|-------------|
| <b>3a</b>  | 4.77                  | d             | 5.4         |
| <b>3b</b>  | 3.58                  | m             | 6.4/5.3/1.3 |
| <b>3c</b>  | 3.81                  | dq            | 6.4/5.7     |
| <b>3d</b>  | 3.17                  | dq            | 5.0/1.3     |
| <b>3e</b>  | 4.84                  | d             | 5.7         |
| <b>3f</b>  | 4.87                  | d             | 5.9         |

nitropyridine **9a** bzw. **9b**. Charakteristisch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9a** ist die <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>-Kopplungskonstante von 2.3 Hz für die Protonen H-4 und H-6.

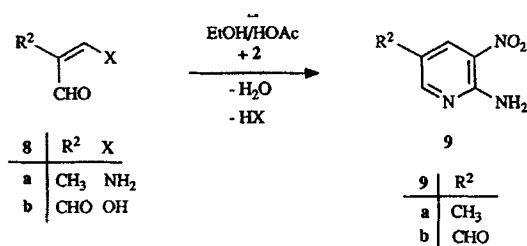
Um zu einem 2,6-Diaminopyridin zu gelangen, haben wir das Enaminonitril **10**, ein Enamin des Cyanacetaldehydes, mit **2** umgesetzt und das 2,6-Diaminopyridin **11** in mittleren Ausbeuten erhalten. Strukturbeweisend ist im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die typische <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>-Kopplungskonstante für 4,5-unsubstituierte Pyridine von 9 Hz<sup>8)</sup>.

In Analogie zu der anfangs geschilderten Reaktion von Enonen mit **2** sollten nun durch Umsetzung von **2** mit Ennitrilen auch 6-Amino-1,4-dihydropyridine zugänglich sein. Zimtsäurenitril (**12a**) ließ sich mit **2** unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen nicht umsetzen. Erst beim Übergang auf  $\alpha$ -Nitrozimtsäurenitril (**12b**)<sup>9)</sup>, welches aufgrund des Elektronenzuges der Nitrogruppe am reaktiven  $\beta$ -

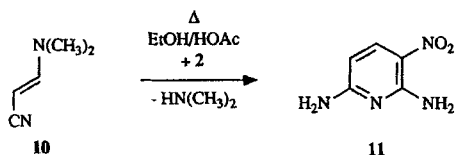
Schema 1



Schema 2



Schema 3



C-Atom elektronenärmer, somit reaktiver als **12a** ist, konnte das 6-Amino-1,4-dihydropyridin **13b** hergestellt werden. Eine alternative Darstellung von **13b** gelang auch durch 1:2-Kondensation von Benzaldehyd (**14**) mit 2-Nitroethen-1,1-diamin (**2**).

## Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s. Lit. 1), zusätzlich: MS: Finnigan TSQ 70.- Abkürzungen: CH = Cyclohexan, EE = Ethylacetat.

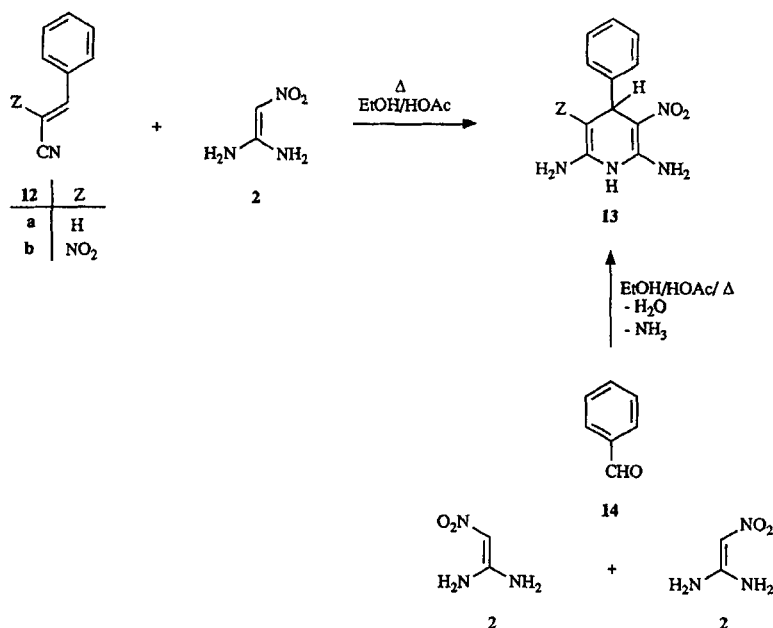
### 2-Amino-1,4-dihydro-6-methyl-3-nitro-4-phenylpyridin (3a)

0.44 g (3 mmol) Benzylidenacetone (**1a**) und 0.31 g (3 mmol) 2-Nitroethen-1,1-diamin (**2**) werden in 10 ml Ethanol und 3 ml Eisessig 8 h zum Sieden erhitzt. Dann wird i. Vak. eingedunstet und der Rückstand aus MeOH/H<sub>2</sub>O kristallisiert. Ausb. 0.36 g (52%) gelbes Pulver.- Schmp. 250-251°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).- C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (231.3) Ber. C 62.3 H 5.67 N 18.2 Gef. C 62.2 H 6.19 N 18.2.- IR (KBr): 3294, 3197, 3085 (NH, NH<sub>2</sub>); 1706, 1660 (C=C); 1510 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 366 (4.00), 319 (sh; 3.72), 237 nm (sh; 3.66).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.70 (s; 1H, NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 8.2 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.18 (s; 5H arom.), 4.77 (d; 1H, H-4, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz), 4.63 (d; 1H, H-5, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz), 1.75 (s; 3H, 6-CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 152.1 (C-2), 145.3 (C-1'), 128.0 (C-6), 127.7 und 126.6 (C-2', C-6' bzw. C-3', C-5'), 125.5 (C-4'), 106.9 (C-3), 104.5 (C-5), 41.0 (C-4), 17.6 (6-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 231 (55; M<sup>+</sup>), 214 (18), 213 (10), 198 (7), 197 (8), 196 (7), 186 (6), 185 (72; M - NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 184 (40), 183 (17), 172 (30), 169 (10), 189 (14), 157 (8), 156 (9), 155 (25), 154 (100; M - Phenyl)<sup>+</sup>, 153 (9), 144 (5), 143 (14), 142 (5), 141 (9), 130 (6), 129 (6), 128 (21), 127 (5), 117 (5), 116 (10), 115 (39), 108 (47), 107 (12), 102 (9), 91 (7), 77 (11), 67 (9), 51 (5).

### 2-Amino-1,4-dihydro-4,5-dimethyl-3-nitropyridin (3b)

0.17 g (2 mmol) 3-Penten-2-on (**1b**) und 0.21 g (2 mmol) **2** werden in 8 ml Ethanol und 4 ml Eisessig 1 h zum Sieden erhitzt. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert aus MeOH/H<sub>2</sub>O um. Ausb. 0.15 g (44%) gelbes Pulver.- Schmp. 269-271°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).- C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (169.2) Ber. C 49.7 H 6.55 N 24.8 Gef. C 50.2 H 6.88 N 24.6.- IR (KBr): 3251, 3198, 3152, 3067 (NH, NH<sub>2</sub>); 2965, 2930 (CH, CH<sub>3</sub>); 1666 (C=C); 1525 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 369 (4.21), 309 (3.92), 226 nm (3.90).- <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):

Schema 4



$\delta$  (ppm) = 9.3 (br; 1H, 1 x 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 8.7 (d; 1H, NH,  $J$  = 1.3 Hz, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.40 (br; 1H, 1 x 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 4.72 (m; 1H, H-5,  $^3J$  = 5.3,  $^4J$  =  $^4J$  = 1.3 Hz, nach H/D-Austausch dq), 3.58 (m; 1H, H-4,  $^3J$  = 6.4,  $^3J$  = 5.3,  $^5J$  = 1.3 Hz), 1.73 (dd; 3H, 6-CH<sub>3</sub>,  $^4J$  =  $^5J$  = 1.3 Hz), 1.03 (d; 3H, 4-CH<sub>3</sub>,  $^3J$  = 6.4 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 152.3 (C-2), 128.1 (C-6), 109.5 (C-3), 105.6 (C-5), 29.9 (C-4), 20.3 (4-CH<sub>3</sub>), 17.9 (6-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV):  $m/z$  (rel. Int.) = 169 (16; M<sup>+</sup>), 155 (7), 154 (100; M - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 137 (9), 123 (6), 122 (7), 109 (5), 108 (47), 107 (20), 106 (7), 81 (10), 80 (15), 79 (5), 77 (5), 67 (10), 66 (12), 54 (6), 53 (14), 52 (6).

#### 2-Amino-1,4-dihydro-4-methyl-3-nitro-6-phenylpyridin (3c)

0.29 g (2 mmol) Crotonophenon (1c) und 0.21 g (2 mmol) 2 werden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig 30 min zum Sieden erhitzt. Der bereits beim Rückflußerhitzen gebildete Niederschlag wird nach Abkühlen abfiltriert und aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 0.23 g (50%) gelbe Kristalle.- Schmp. 241-242°C (EtOH).- C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (231.3) Ber. C 62.3 H 5.67 N 18.2 Gef. C 62.0 H 5.58 N 18.1.- IR (KBr): 3263, 3067 (NH, NH<sub>2</sub>); 2963, 2926 (CH<sub>3</sub>); 1651 (C=C); 1515 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 372 (4.02), 236 (4.12), 202 nm (4.20).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.8 (s; 1H, NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 8.8-8.5 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.46 (s; 5H arom.,), 5.39 (dd; 1H, H-5,  $^3J$  = 5.7,  $^4J$  = 1 Hz, nach H/D-Austausch d), 3.81 (dq; H-4,  $^3J$  = 6.4,  $^3J$  = 5.7 Hz), 1.16 (d; 3H, 4-CH<sub>3</sub>,  $^3J$  = 6.4 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 152.5 (C-2), 133.8 und 131.8 (C-6 bzw. C-1'), 128.3 und 126.8 (C-3', C-5' bzw. C-2', C-6'), 128.2 (C-4'), 108.0 (C-3), 107.0 (C-5), 29.9 (C-4), 19.9 (4-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV):  $m/z$  (rel. Int.) = 231 (19; M<sup>+</sup>), 217 (13), 216 (100; M - CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 213 (6), 199 (7), 185 (6), 184 (5), 170 (25; M - CH<sub>3</sub> - NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 169 (14), 128 (5), 115 (8), 104 (12), 103 (6), 77 (8).

#### 2-Amino-1,4-dihydro-6-methyl-3-nitropyridin (3d)

0.11 g (1.5 mmol) Methylvinylketon (1d) und 0.15 g (1.5 mmol) 2 werden in 7 ml Ethanol und 2.5 ml Eisessig 1 h zum Sieden erhitzt. Der bereits beim Rückflußerhitzen gebildete Niederschlag wird nach Abkühlen abfiltriert und aus MeOH/H<sub>2</sub>O umkristallisiert. Ausb. 0.11 g (47%) fahlgelbes Pulver.- Schmp. 213-

214°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).- C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (155.2) Ber. C 46.4 H 5.85 N 27.1 Gef. C 46.1 H 5.49 N 26.7.- IR (KBr): 3435, 3276, 3207, 3073 (NH); 2917, 2820 (CH, CH<sub>2</sub>); 1665 (C=C); 1520 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 369 (3.98), 299 (3.67), 231 nm (3.66).- <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.5 (br; 1H, 1 x 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 8.51 (s; 1H, NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.3 (br; 1H, 1 x 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 4.72 (m; 1H, H-5,  $^3J$  = 5 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz), 3.17 (dq; 2H, H-4,  $^3J$  = 5.0,  $^5J$  = 1.3 Hz), 1.73 (dt; 3H, 6-CH<sub>3</sub>,  $^4J$  =  $^5J$  = 1.3 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 152.6 (C-2), 129.5 (C-6), 103.1 (C-3), 99.6 (C-5), 25.9 (C-4), 18.0 (6-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV):  $m/z$  (rel. Int.) = 155 (57; M<sup>+</sup>), 154 (12), 153 (20), 139 (7), 138 (91), 137 (37), 123 (7), 109 (35), 108 (100), 107 (54), 96 (10), 95 (9), 93 (9), 92 (37), 82 (9), 81 (22), 80 (44), 68 (15), 67 (31), 66 (22), 65 (24), 55 (14), 54 (21), 53 (39), 52 (19), 51 (6), 44 (11).

#### 2-Amino-1,4-dihydro-3-nitro-4-phenyl-6-styrylpyridin (3e)

0.35 g (1.5 mmol) Dibenzalacetone (1e) und 0.15 g (1.5 mmol) 2 werden in 8 ml Ethanol und 2.5 ml Eisessig 15 min zum Sieden erhitzt. Der bereits beim Rückflußerhitzen gebildete Niederschlag wird nach Abkühlen abfiltriert, mit 10 ml CHCl<sub>3</sub> gewaschen und aus MeOH/H<sub>2</sub>O umkristallisiert. Ausb. 0.28 g (59%) fahlgelbes Pulver.- Schmp. 239-240°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).- C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (319.4) Ber. C 71.5 H 5.37 N 13.2 Gef. C 71.6 H 5.12 N 13.6.- IR (KBr): 3344, 3216, 3080 (NH, NH<sub>2</sub>); 1635 (C=C); 1515 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 362 (3.55), 312 nm (4.14).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.89 (s; 1H, NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 8.7-8.5 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.5-7.2 (m; 5H arom.,), 7.23 (s; 5H arom.,), 6.74 (s; 2H, H-1'', H-2''), 5.34 (dd; 1H, H-5,  $^3J$  = 5.7,  $^4J$  = 1.6 Hz, nach H/D-Austausch d), 4.84 (d; 1H, H-4,  $^3J$  = 5.7 Hz).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Pyridin):  $\delta$  (ppm) = 9.0-8.0 (br; 3H, NH, NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.52-7.26 (m; 10 H arom.,), 6.94 und 6.68 (2 x d (AB-System); je 1H, H-1'', H-2'',  $^3J$  = 16 Hz), 5.39 (d; 1H, H-5,  $^3J$  = 5.7 Hz), 5.28 (d; 1H, H-4,  $^3J$  = 5.7 Hz).- MS (70 eV):  $m/z$  (rel. Int.  $\geq 10$ ) = 319 (9; M<sup>+</sup>), 318 (12), 317 (63; M - 2)<sup>+</sup>, 316 (29), 302 (12), 301 (45), 300 (15), 288 (14), 287 (75), 286 (71), 285 (18), 284 (57), 273 (31; M - NO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 272 (49), 271 (100), 270 (15), 269 (37), 268 (10), 257 (11), 255 (13), 254 (27), 243 (10), 242 (17), 241 (12), 240 (20), 229 (10), 228 (24), 227 (17), 226 (21), 215 (15), 202 (13), 195 (13), 144 (11), 143 (16), 142 (37), 140 (10), 135 (34), 130 (18), 129 (11), 128 (27), 127 (13), 122 (10), 120 (12), 116 (10), 115

(31), 114 (13), 113 (15), 103 (13), 102 (12), 101 (15), 91 (10), 77 (25), 51 (12).

#### 2-Amino-1,4-dihydro-6-(2-furyl)-3-nitro-4-phenylpyridin (3f)

0.40 g (2 mmol) 2-Cinnamoylfuran (1f) und 0.21 g (2 mmol) **2** werden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 min bildet sich ein Niederschlag, der nach Abkühlen abfiltriert und aus MeOH kristallisiert wird. Ausb. 0.32 g (56%) gelbes Pulver.- Schmp. 247-248°C (MeOH).-  $C_{15}H_{13}N_3O_3$  (283.3) Ber. C 63.6 H 4.63 N 14.8 Gef. C 62.9 H 4.54 N 14.8.- IR (KBr): 3269, 3141, 3319 (NH, NH<sub>2</sub>); 1648 (C=C); 1507 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 366 (3.97), 318 (4.14), 267 nm (4.26), + NaOH : 384 (3.68).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.00 (d; 1H, NH, J = 1.7 Hz, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 8.8-8.2 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.72 (dd; 1H, H-5<sup>F</sup>, <sup>3</sup>J = 1.71, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz), 7.23 (s; 5H arom.,), 6.69 (dd; 1H, H-3<sup>F</sup>, <sup>3</sup>J = 3.4, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz), 6.58 (dd; 1H, H-4<sup>F</sup>, <sup>3</sup>J = 3.4, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz), 5.54 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J = 5.9, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, nach H/D-Austausch d), 4.87 (d; 1H, H-4, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 152.1 (C-2), 146.3, 144.5, 142.8 (C-1', C-2<sup>F</sup> bzw. C-5<sup>F</sup>), 127.9 und 126.7 (C-2', C-6' bzw. C-3', C-5'), 125.9 (C-4'), 123.5 (C-6), 111.3 (C-4<sup>F</sup>), 106.6 (C-3), 106.1 (C-3<sup>F</sup>), 103.6 (C-5), 40.5 (C-4).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 283 (1; M<sup>+</sup>), 282 (5), 281 (59; M - 2)<sup>+</sup>, 266 (9), 265 (100), 264 (16), 252 (7), 251 (88), 250 (56), 248 (85), 237 (9), 236 (10), 222 (10), 221 (13), 208 (6), 206 (18), 205 (13), 193 (7), 192 (5), 180 (5), 165 (41), 164 (7), 152 (12), 151 (6), 142 (7), 140 (8), 139 (11), 126 (5), 115 (13), 77 (7), 63 (5), 44 (94).

#### 2-Amino-6-methyl-3-nitro-4-phenylpyridin (4a)

##### Variante A

0.23 g (1 mmol) **3a** werden in 25 ml Eisessig unter gleichzeitigem Einleiten von Luft 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Einengen verbliebene schwarze Öl wird sc an KG (CH/EE 7 + 3) gereinigt und aus MeOH kristallisiert.

##### Variante B

0.36 g (2.5 mmol) 4-Phenyl-3-buten-2-on (**5**) und 0.25 g (2.5 mmol) **2** werden in 12 ml Ethanol und 2.5 ml Eisessig 6 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird eingengt und mit wenig MeOH bei 5°C kristallisiert. Ausb. 0.06 g (26% Var. A), 0.20 g (36% Var. B) gelbes Pulver.- Schmp. 181-182°C (MeOH).-  $C_{12}H_{11}N_3O_2$  (229.2) Ber. C 62.9 H 4.84 N 18.3 Gef. C 63.0 H 4.81 N 18.1.- IR (KBr): 3454, 3194, 3162 (NH<sub>2</sub>); 2927 (CH<sub>3</sub>); 1636 (C=C); 1557 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 384 (3.29), 226 nm (4.04).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.48-7.26 (m; 5H arom.), 7.06 (s; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.52 (s; 1H, H-5), 2.37 (s; 3H, 6-CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 161.3 (C-6), 151.8 (C-2), 145.7 (C-4), 136.5 (C-1'), 128.2 und 126.6 (C-2', C-6' und C-3', C-5'), 128.1 (C-4'), 127.0 (C-3), 113.9 (C-5), 23.6 (6-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 230 (13), 229 (100; M<sup>+</sup>), 228 (5), 212 (18), 200 (9), 199 (6), 184 (8), 182 (6), 181 (6), 173 (6), 172 (12), 168 (17), 159 (5), 158 (9), 156 (7), 155 (6), 154 (6), 144 (5), 142 (10), 141 (6), 140 (10), 139 (8), 129 (8), 188 (20), 127 (13), 120 (6), 116 (9), 115 (38), 144 (8), 103 (5), 102 (6), 89 (6), 77 (9), 63 (7), 51 (7).

#### 2-Amino-4,6-dimethyl-3-nitropyridin (4b)

##### Variante A

0.08 g (0.5 mmol) **3b** werden in 10 ml Eisessig unter Einleiten von Luft 2 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird eingengt, sc an KG (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6 + 4) gereinigt und aus MeOH kristallisiert.

##### Variante B

0.15 g (1.5 mmol) Acetylaceton (**6**) und 0.16 g (1.5 mmol) **2** werden in 10 ml Ethanol und 1.5 ml Eisessig 4 h zum Sieden erhitzt. Der bereits beim Rückflußerhitzen gebildete Niederschlag wird nach Einengen auf 1/3 abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.- Ausb. 0.02 g (24% Var. A), 0.13 g (52% Var. B), gelbes Pulver.- Schmp. 172-173°C (MeOH), Lit. 164°C<sup>10</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.20 (s; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.48 (s; 1H, H-5), 2.37 (s; 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s; 3H, 4-CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 161.5 (C-6), 152.7 (C-2), 144.4 (C-4), 120.2 (C-3), 115.1 (C-5), 23.4 (6-CH<sub>3</sub>), 19.7 (4-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 167 (98; M<sup>+</sup>), 150 (100).

#### 2-Amino-4-methyl-3-nitro-6-phenylpyridin (4c)

##### Variante A

0.29 g (1.25 mmol) **3c** werden in 25 ml Eisessig unter Einleiten von Luft 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Einengen verbleibende Öl wird sc an KG (CH/EE 85 + 15) gereinigt und aus MeOH kristallisiert.

##### Variante B

0.24 g (1.5 mmol) 3-Amino-1-phenyl-2-buten-1-on (**7**)<sup>11</sup> und 0.16 g (1.5 mmol) **2** werden in 8 ml EtOH und 3 ml Eisessig 8 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Einengen und Stehen bei -10°C gebildete gelbe Niederschlag wird aus MeOH umkristallisiert.- Ausb. 0.10 g (34% Var. A), 0.13 g (38% Var. B) gelbe Kristalle.- Schmp. 127-128°C (MeOH).-  $C_{12}H_{11}N_3O_2$  (229.2) Ber. C 62.9 H 4.84 N 18.3 Gef. C 63.4 H 4.83 N 18.3.- IR (KBr): 3467, 3290, 3162 (NH<sub>2</sub>); 1625 (C=C); 1562 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 397 (3.99), 273 nm (4.12).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.13-8.02 (m; 2H, H-2' und H-6'), 7.53-7.45 (m; 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.23 (s; 3H, H-5 und 2-NH<sub>2</sub>, nach H/D-Austausch 1H), 2.49 (s; 3H, 4-CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 157.6 (C-6), 152.6 (C-2), 145.2 (C-4), 136.8 (C-1'), 129.7 (C-4'), 129.0 (C-3), 128.2 und 126.8 (C-2', C-6' bzw. C-3', C-5'), 112.1 (C-5), 19.8 (4-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 229 (100; M<sup>+</sup>), 213 (5), 212 (40), 199 (9), 172 (12), 171 (10), 168 (12), 154 (6), 141 (15), 140 (7), 139 (8), 129 (9), 128 (18), 127 (10), 115 (41), 104 (12), 102 (7), 91 (6), 88 (8), 80 (19), 77 (19), 76 (7), 65 (9), 63 (5), 54 (8), 52 (9), 51 (20), 50 (6).

#### 2-Amino-6-(2-furyl)-3-nitro-4-phenylpyridin (4f)

0.14 g (0.5 mmol) 2-Amino-1,4-dihydro-6-(2-furyl)-3-nitro-4-phenylpyridin (**3f**) werden in 20 ml Eisessig und 5 Tropfen konz. HCl unter Einleiten von Luft 2 h zum Sieden erhitzt. Das nach dem Einengen verbleibende Öl wird sc an KG (CH/EE 8 + 2) gereinigt und aus MeOH kristallisiert. Ausb. 0.05 g (39%) leuchtend gelbes, wasserartiges Pulver.- Schmp. 164-165°C (MeOH).-  $C_{15}H_{11}N_3O_3$  (281.3) Ber. C 64.1 H 3.94 N 14.9 Gef. C 64.2 H 3.98 N 14.7.- IR (KBr): 3469, 3279, 3151 (NH<sub>2</sub>); 1620, 1604 (C=C); 1554 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH):  $\lambda$  max (lg  $\epsilon$ ) = 407 (4.14), 303 (4.12), 222 nm (4.52).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.90 (dd; 1H, H-5<sup>F</sup>, J<sub>1</sub> = 1.7, J<sub>2</sub> = 0.9 Hz), 7.55-7.41 (m; 5H, arom.), 7.25 (dd; 1H, H-3<sup>F</sup>, J<sub>1</sub> = 3.4, J<sub>2</sub> = 0.9 Hz), 7.21 (s; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 6.97 (s; 1H, H-5), 6.70 (dd; 1H; H-4<sup>F</sup>, J<sub>1</sub> = 3.4, J<sub>2</sub> = 1.7 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 152.3 und 151.6 (C-2 bzw. C-6), 149.4 (C-2<sup>F</sup>), 146.6 (C-4), 145.2 (C-5<sup>F</sup>), 136.5 (C-1'), 128.3 (C-4'), 128.3 und 126.6 (C-2', C-6' bzw. C-3', C-5'), 127.5 (C-3), 112.3 und 111.7 (C-3<sup>F</sup> bzw. C-4<sup>F</sup>), 109.2 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 282 (17), 281 (100; M<sup>+</sup>), 251 (5), 165 (7).

#### 2-Amino-5-methyl-3-nitropyridin (9a)

0.26 g (3 mmol) 3-Amino-2-methylacrolein (**8a**) und 0.31 g (3 mmol) **2** werden in 11 ml EtOH und 2.2 ml Eisessig 15 h zum Sieden erhitzt. Der

Ansatz wird eingeeengt, sc an KG (CH/EE 6 + 4) gereinigt und aus EtOH kristallisiert.- Ausb. 0.19 g (41%) gelbe Kristalle.- Schmp. 187-188°C, (EtOH), Lit. 190°C<sup>[12]</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.28 und 8.20 (2 x d; je 1H, H-4 bzw. H-6, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz), 7.70 (s; 2H, NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 2.22 (s; 3H, CH<sub>3</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 156.7 (C-6), 152.0 (C-2), 133.8 (C-4), 126.2 (C-3), 121.5 (C-5), 16.1 (5-CH<sub>3</sub>).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 153 (100; M<sup>+</sup>).

#### 6-Amino-5-nitropyridin-3-carbaldehyd (9b)

0.15 g (1.5 mmol) Hydroxymethylenmalondialdehyd (8b) und 0.15 g (1.5 mmol) 2 werden in 7.5 ml Ethanol und 1.5 ml Eisessig 5 h zum Sieden erhitzt. Der sich nach Stehen bei 5°C über Nacht gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus MeOH kristallisiert.- Ausb. 0.09 g (38%) ockerfarbenes, amorphes Pulver.- Schmp. 235-236°C (MeOH).- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (167.1) Ber. C 43.1 H 3.02 N 25.1 Gef. C 43.1 H 2.82 N 24.2.- IR (KBr): 3414, 3279, 3132 (NH<sub>2</sub>); 1698 (C=O), 1566 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 378 (3.74), 289 (4.18), 223 nm (4.04).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 9.87 (s; 1H, CHO); 8.83 und 8.77 (2 x d; je 1H, H-4 bzw. H-2, <sup>4</sup>J = 2 Hz), 8.70 (br; 2H, 6-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 168 (9), 167 (100; M<sup>+</sup>), 166 (62), 120 (11), 93 (9), 92 (6), 66 (22), 65 (7), 64 (5), 53 (5), 52 (5).

#### 2,6-Diamino-3-nitropyridin (11)

0.19 g (2 mmol) *trans*-3-Dimethylaminoacrylnitril (10) und 0.21 g (2 mmol) 2 werden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig 13 h zum Sieden erhitzt. Der nach Einengen verbleibende Rückstand wird sc an KG (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 96 + 4) gereinigt und aus MeOH umkristallisiert.- Ausb. 0.11 g (37%) gelbes Pulver.- Schmp. 234-235°C (MeOH), Lit. 236-236.5°C<sup>[13]</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.01 (d; 1H, H-4, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 7.9-7.7 (br; 2H, 2-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.3 (s; 2H, 6-NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 5.98 (d; 1H, H-5, <sup>3</sup>J = 9 Hz).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 162.2 (C-6), 155.5 (C-2), 134.9 (C-4), 117.8 (C-3), 101.1 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 154 (100; M<sup>+</sup>).

#### 2,6-Diamino-1,4-dihydro-3,5-dinitro-4-phenylpyridin (13b)

##### Variante A

0.35 g (2 mmol) α-Nitrozimtsäurenitril (12b) und 0.21 g (2 mmol) 2 werden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig 1.5 h zum Sieden erhitzt. Der bereits beim Rückflußerhitzen gebildete Niederschlag wird nach Abkühlen aus viel MeOH/H<sub>2</sub>O umkristallisiert.

##### Variante B

0.10 g (1 mmol) Benzaldehyd (14) und 0.21 g (2 mmol) 2 werden in 9 ml Ethanol und 3 ml Eisessig 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der

bei 5°C über Nacht gebildete Niederschlag wird umkristallisiert.- Ausb. 0.22 g (40% Var. A), 0.19 g (67% Var. B) ockerfarbenes, amorphes Pulver.- Schmp. 303-305°C (MeOH/H<sub>2</sub>O).- C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (277.2) Ber. C 47.7 H 4.00 N 25.3 Gef. C 46.2 H 4.00 N 25.3.- IR (KBr): 3416, 3354, 3235 (NH, NH<sub>2</sub>); 1631 (C=C); 1543 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 400 (4.09), 332 (4.11), 270 nm (3.87).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 8.9-8.7 (br; 5H, NH und 2 x NH<sub>2</sub>, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 7.20 (s; 5H arom., 5.41 (s; 1H, H-4).- <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 149.6 (C-2 und C-6), 142.8 (C-1'), 127.6 und 127.5 (C-2', C-6' bzw. C-3', C-5'), 126.4 (C-4'), 109.0 (C-3 und C-5), 39.4 (C-4).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 275 (46; M - 2)<sup>+</sup>, 259 (5), 245 (16), 244 (5), 243 (63), 242 (35), 215 (8), 213 (17), 212 (46), 211 (45), 198 (5), 196 (5), 195 (5), 186 (7), 182 (6), 180 (14), 170 (13), 169 (11), 167 (14), 155 (12), 153 (9), 143 (11), 142 (18), 140 (8), 130 (5), 129 (15), 128 (31), 127 (11), 121 (6), 117 (8), 116 (16), 115 (21), 114 (13), 113 (5), 105 (37), 103 (16), 102 (9), 101 (5), 99 (5), 89 (16), 88 (7), 77 (53), 76 (7), 75 (7), 67 (6), 52 (6), 51 (10), 44 (89).- DCI-MS (Reaktandgas: NH<sub>3</sub>): m/z (rel. Int.) = 295 (96; [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 279 (26), 278 (100; M + H)<sup>+</sup>, 262 (7), 246 (14), 233 (21), 216 (20), 215 (6), 214 (9), 202 (6), 201 (40), 189 (5), 168 (8), 152 (5).

## Literatur

6. Mitt.: R. Troschütz und A. Lückel, Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 73 (1991).
- Teilergebnis der Dissertation A. Lückel, Erlangen, 1991.
- K.D. Hargrave, J. R. Proudfoot, K. G. Grozinger, E. Cullen, S. R. Kapadia, U. R. Patel, V. U. Fuchs, S. C. Mauldin, J. Vitous, M. L. Behnke, J. M. Klunder, K. Pal, J. W. Skiles, D. W. McNeil, J. M. Rose, G. C. Chow, M. T. Skoog, J. C. Wu, G. Schmidt, W. W. Engel, W. G. Eberlein, T. D. Saboe, S. J. Campbell, A. S. Rosenthal und J. Adams, J. Med. Chem. 34, 2231 (1991).
- H. Mertens, R. Troschütz und H.J. Roth, Liebigs Ann. Chem. 1986, 380.
- E. Breitmaier und S. Gassenmann, Chem. Ber. 104, 665 (1971).
- M. Budesinsky, P. Fiedler und Z. Arnold, Synthesis 1989, 858.
- M. Keshavarz-K., S.D. Cox, R.O. Angus, Jr. und F. Wudl, Synthesis 1988, 641.
- W. Brügel, Elektrochem. 66, 159 (1962).
- W. Ried und E. Köhler, Liebigs Ann. Chem. 1955, 598.
- T. Batkowski, D. Tomasik und P. Tomasik, Roczn. Chem. 43, 481 (1969); Chem. Abstr. 71, 3228g (1969).
- E. Fischer und C. Bülow, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 2131 (1885).
- L. Pino und W. Zehrung, J. Am. Chem. Soc. 77, 3154 (1955).
- J.H. Boyer und W. Schoen, J. Am. Chem. Soc. 78, 423 (1956).

[Ph 16]