

Synthese von substituierten 2-Aminonicotinonitrilen^{*)}

Reinhard Troschütz* und Thomas Dennstedt

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-91052 Erlangen (FRG)

Eingegangen am 18. Januar 1993

Mono-, di- und trisubstituierte 2-Aminonicotinonitrile vom Typ **8**, **13**, **14** und **19** lassen sich aus Keton-*Mannich*-Basen Hydrochloriden **4** · HCl, Enonen **12**, β-Aminovinylketonen **17**, 3-Aminoacrolein-Derivaten **18** sowie Vinamidinium Perchloraten **21** und *in situ* erzeugtem 3,3-Diaminoacrylnitril (**3**) herstellen.

Die Reaktion von **4** · HCl mit **3** in Gegenwart von Ammoniumacetat führt hingegen in einer 2:1 Kondensation zu Tetrahydro-1,8-naphthyridinen **10**.

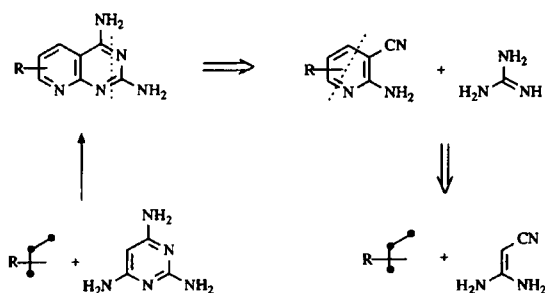
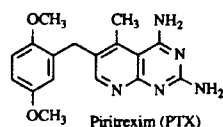
Synthesis of Substituted 2-Aminonicotinonitriles

Mono-, di-, and trisubstituted 2-aminonicotinonitriles **8**, **13**, **14**, and **19** are prepared from ketonic *Mannich*-bases hydrochlorides **4** · HCl, enones **12**, β-aminovinylketones **17**, 3-aminoacroleins **18**, vinamidinium perchlorates **21**, and 3,3-diaminoacrylonitrile (**3**), generated *in situ*.

3 is further reacted with **4** · HCl in the presence of ammonium acetate to yield the tetrahydro-1,8-naphthyridines **10**.

Im Zuge der Synthese von Desazapteridinen als potentiellen Folatantagonisten haben wir 5-Desazapteridine (Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine) mit Oxo- und Aminfunktionen im Pyrimidinteil hergestellt¹⁾. Die gute Antitumorstärke des Piritrexims²⁾, eines 6-Benzylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamins, das zur Zeit in der klinischen Phase in den USA als lipophiles Methotrexat-Analogon zur Anwendung kommt, bewog uns, uns mit der Synthese von weiteren, im Pyridinteil substituierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diaminen zu beschäftigen.

Überwiegend wurden bisher Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamine aus 2,4,6-Triaminopyrimidin und geeigneten C₃-Biselektrophilen durch Pyridin-Ringschluß synthetisiert³⁾. Wie das retro-Syntheseschema zeigt, läßt sich ein Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamin auch in ein 2-Aminonicotinonitril zerlegen, das selbst aus 3,3-Diaminoacrylnitril (**3**), dem diprimären Aminal des Cyanketens, und C₃-Biselektrophilen aufgebaut werden kann.



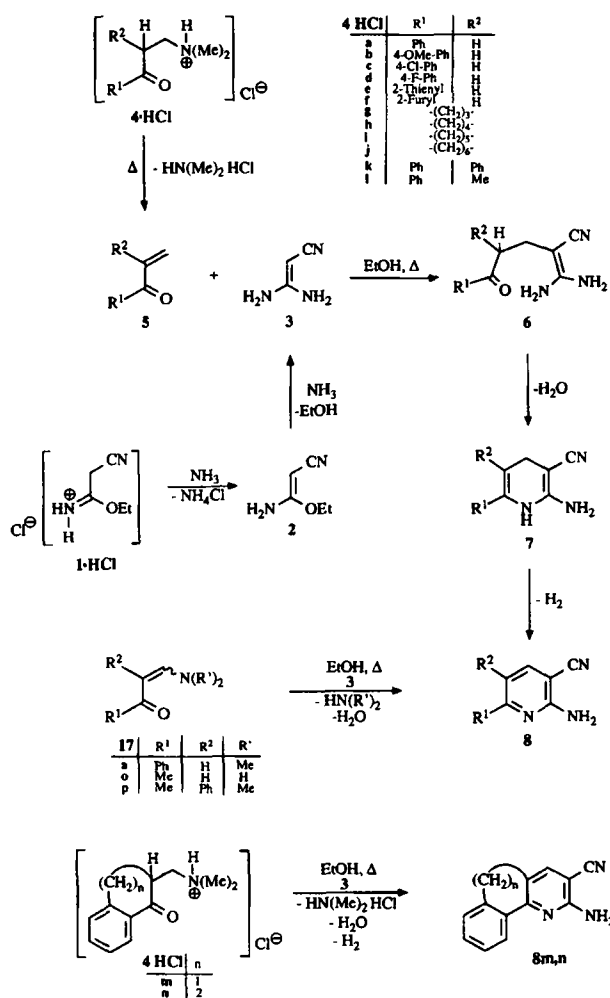
Schema 1

Im folgenden berichten wir über einen neuen und flexiblen Zugang zu 2-Aminonicotinonitrilen, die als Edukte für pharmazeutisch interessante Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diamine dienen. Fast alle Verfahren zur Herstellung von 2-Aminonicotinonitrilen beruhen auf der *in situ* Herstellung und Cyclisierung von 1,4-Aminonitrilen mit Malononitril-Partialstruktur⁴⁾. Nach unserer Methode erzeugen wir *in situ* 1,5-Aminoketone **6**, die zu 2-Aminonicotinonitrilen ring-schließen. Um die Variationsbreite dieser neuen Aminonicotinonitril-Synthesen auszuloten, haben wir eine Reihe von unterschiedlichen C₃-Biselektrophilen mit 3,3-Diaminoacrylnitril (**3**) umgesetzt.

Umsetzung mit Keton-Mannich-Basen

Beim Erhitzen von 3,3-Diaminoacrylnitril (**3**), das *in situ* aus dem Cyanacetimidsäureethylester-HCl (**1** · HCl) bzw. dem Cyanketen-*O,N*-Acetal **2** und gasförmigem Ammoniak hergestellt wurde, mit den Keton-*Mannich*-Basen Hydrochloriden **4a-l** · HCl in Ethanol erhielten wir in mittleren Ausb. die 2-Aminonicotinonitrile **8a-l**. Plausibel ist folgender Reaktionsablauf für die Bildung von z.B. **8a**: Durch thermische Elimination von Dimethylamin-HCl aus dem Keton-*Mannich*-Basen-Hydrochlorid **4a** · HCl entsteht Phenylvinylketon (**5a**) (R¹ = Ph, R² = H), welches das nucleophile 3,3-Diaminoacrylnitril (**3**) durch *Michael*-Addition zu **6a** addiert. Die nachfolgende Cyclisierung zum nicht isolierbaren 1,4-Dihydropyridin **7a** liefert nach Dehydrierung das 2-Aminonicotinonitril **8a**. Strukturbeweisend ist im IR-Spektrum die intensive Nitrilbande bei 2224 cm⁻¹ sowie im ¹H-NMR-Spektrum je ein Dublett bei δ = 7.95 ppm und δ = 7.74 ppm mit J = 8 Hz, die typisch für 3,4- bzw. 4,5-unsubstituierte Pyridine ist. Beim Einsatz der Benzocycloalkanon-*Mannich*-Basen Hydrochloride **4m,n** · HCl erhielten wir mit **3** die anellierte Pyridine **8m,n**.

^{*)} Herrn Prof. Dr. W. Wiegand, Regensburg, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.



Schema 2

Anstelle von gasförmigem Ammoniak zur Ammonolyse von **2** setzten wir auch Ammoniumacetat ein. Nach kurzem Erhitzen von **2** mit NH_4OAc und **4c** · HCl erhielten wir einen voluminösen Niederschlag **10c**, der im UV-Licht (254 nm) nicht die typische blaue Fluoreszenz der 2-Aminonicotinonitrile von Typ **8** zeigte. Sehr auffällig war, daß im IR-Spektrum die Nitrilbande eine geringe Intensität zeigte, ein Hinweis, daß im Molekül keine Enaminonitril- bzw. *o*-Aminonitrilstruktur enthalten sein konnte. M^+ bei $m/z = 379$ deutete auf eine 2:1-Umsetzung zwischen **4c** und **3** unter Abspaltung von Wasser hin.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten von **10c** waren auf den ersten Blick auch mit einer 1,4-Dihydro-pyridinstruktur vereinbar; jedoch zeigte sich, daß die angenommene 1,8-Naphthyridinstruktur weitaus besser mit den NMR-Daten korrelierte.

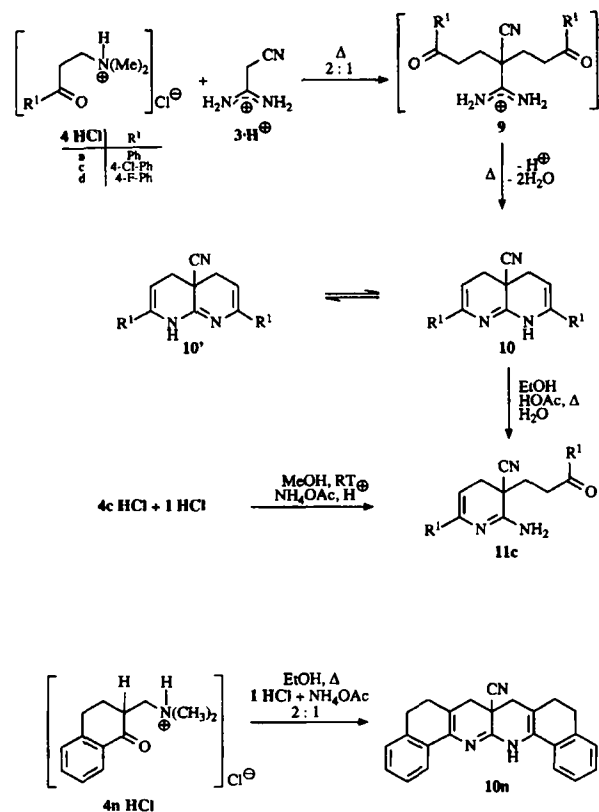
Plausibel scheint folgender Reaktionsablauf: Im leicht sauren Reaktionsmedium (Freisetzung von HOAc aus NH_4OAc) entsteht aus **3** das Cyanacetamidin-Kation $3 \cdot \text{H}^+$, das zweifach von der Keton-Mannich-Base bzw. dem Enon **5c** zu **9c** alkyliert wird. Deprotonierung und zweifache Wasserabspaltung führen dann zum 1,8-Naphthyridin **10c**.

Anhand der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten läßt sich die Position des NH-Protons (an N-1 oder N-8) in **10c** nicht festlegen. Die Wanderung des NH-Protons von N-1 nach N-8 und umgekehrt vollzieht sich offensichtlich unter den Meßbedingungen so schnell, daß ein "symmetrisches" Gleichgewicht resultiert, das auch die einfachen ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren verursacht. Man beobachtet z.B. im ^{13}C -NMR-Spektrum von **10c** nur 10 Signale.

Durch analoge Umsetzung der Mannich-Basen Hydrochloride **4a,d,n** mit **1** · HCl bei 40-50°C und zusätzlichem Ansäuern des Ansatzes mit 2N HCl erhielt man die Tetrahydro-1,8-naphthyridine **10a,d** und **n** in Ausb. bis ca. 90%.

Als zusätzlicher chemischer Strukturbeweis der Naphthyridinstruktur kann die hydrolytische Ringöffnung von **10c** zum 3,4-Dihydropyridin-Derivat **11c** angesehen werden, die beim Erhitzen von **10c** in Ethanol/Eisessig/Wasser = 7:3:1 auftrat. Strukturbeweisend für **11c** ist im IR-Spektrum die intensive Carbonylbande bei 1678 cm^{-1} und im ^{13}C -NMR-Spektrum das Signal des Carbonylkohlenstoffs bei $\delta = 196.8\text{ ppm}$.

Verbindung **11c** ist auch bei Raumtemp. durch Umsetzung von **4c** mit **1** · HCl und Ammoniumacetat zugänglich.



Schema 3

Umsetzung mit Enonen

Analog der Umsetzung mit den aus Keton-Mannich-Basen-Hydrochloriden *in situ* erzeugten α -Methylenketo-

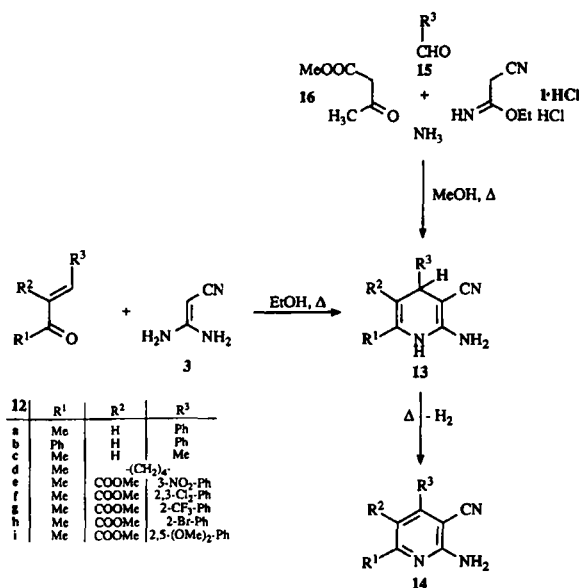
nen verliefen Umsetzungen mit den α,β -ungesättigten Ketonen **12a-d** und **3** zu den di- und trisubstituierten 2-Aminonicotinonitrilen vom Typ **14**. 1,4-Dihydropyridin-Zwischenstufen wie **13** konnten nicht isoliert werden.

Hingegen beim Einsatz der in α -Position elektronegativ substituierten Enone **12e-i** ($R^2 = \text{COOMe}$) erhielten wir in guten Ausb. die 1,4-Dihydropyridincarbonsäuremethylester **13e-i**, die strukturelle Verwandtschaft zum Nifedipin⁵⁾ bzw. Nitrendipin⁶⁾ zeigen.

Alternativ konnten die 1,4-Dihydropyridine **13e-i** auch in einer "Eintopfreaktion" aus Acetessigsäuremethylester (**16**), **1** · HCl, substituierten Benzaldehyden **15** und Ammoniak in siedendem Methanol hergestellt werden.

Strukturbeweisend für die 1,4-Dihydropyridine **13e-i** ist das Auftreten je eines Singulett für 4-H im Bereich $\delta = 5.00\text{--}4.54$ ppm. Die Lage von 4-H ist abhängig von der Art des Substituenten im Phenylring.

In den Massenspektren von **13e-i** findet man die für 1,4-Dihydropyridine typische Abspaltung des Arylrestes in Position 4 zum Basepeak ($M - \text{Aryl}$)⁷⁾.



Schema 4

Umsetzung mit β -Aminovinylnketonen

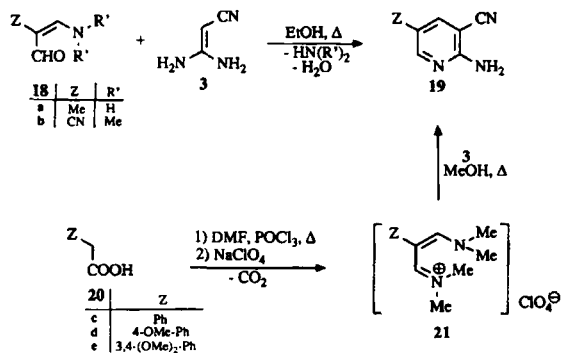
Die β -Aminovinylnketone vom Typ **17a,o,p** stellen Enamine von α -Formylketonen dar und reagierten als reaktive C₃-Bausteine in guten Ausbeuten mit *in situ* generiertem **3** zu den 2-Aminonicotinonitrilen vom Typ **8a,o** und **p** (Schema 2).

Umsetzung mit 2-substituierten Malondialdehyd-Derivaten

Um zu 2-Aminonicotinonitrilen mit einem Substituenten in Position 5 zu gelangen, war es nötig, von geeigneten Derivaten des Malondialdehyds auszugehen. So erhielt man mit den 3-Aminoacroleinen **18a,b**⁸⁾⁹⁾ und **3** die Pyridine **19a,b**, die im ¹H-NMR-Spektrum eine charakteristische Kopplung von 4-H mit 6-H von $J = 2.5$ Hz aufweisen.

Die Einführung eines Phenyl- bzw. methoxylierten Phenylringes in Position 5 gelang durch Umsetzung der Vinamidinium Perchlorate **21c,d,e** mit **3** in siedendem Methanol.

Die Perchlorate **21d** und **21e** hatten wir in Anlehnung an die Arbeitsweise von Jutz, Kirchlechner und Seidel¹⁰⁾ bzw. Arnold¹¹⁾ aus den Phenylessigsäuren **20d,e** mittels DMF/POCl₃ sowie NaClO₄ hergestellt. 3,4-Dimethoxyphenylessigsäure **20e** ließ sich hierbei nur in unbefriedigenden Ausbeuten umsetzen. Im Verlauf der Reaktion fand eine Entmethylierung der Methoxygruppe in Position 4 statt, die eindeutig über MS-Daten und NOE-Experimente bewiesen werden konnte.



Schema 5

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Büchi 530 (nicht kor.)- IR: Perkin-Elmer 1740 (FT-IR).- UV: Perkin-Elmer Lambda 5.- ¹H-NMR- und ¹³C-NMR: Jeol FX 90Q; Bruker BZH 360/52; Bruker AC 250.- MS: Finnigan 4500; Finnigan TSQ 70.- Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 2-Aminonicotinonitrile **8** und **14**

Variante A: Jeweils 10 mmol Keton-Mannich-Basen Hydrochlorid **4** · HCl, bzw. Enon **12**, bzw. β -Aminovinylnketon **17** werden in 10 ml Ethanol gelöst. Man gibt 1.48 g (10 mmol) Cyanacetimidsäureethylester HCl (**1** · HCl) und 4 g (52 mmol) Ammoniumacetat zu und erhitzt 4 h zum Sieden. Der nach dem Abkühlen anfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus Ethanol (bzw. Methanol/Wasser = 95:5, Verbindung **14b**) kristallisiert. Die Verbindung **14d** wurde sc an Kieselgel gereinigt (Toluol/Essigester = 7 + 3).

Variante B: Man löst jeweils 1.12 g (10 mmol) 3-Amino-3-ethoxyacrylnitril (**2**) in 10 ml Ethanol und leitet bei 0°C 20 min Ammoniak ein. Nach Zugabe von jeweils 10 mmol Mannich-Basen Hydrochlorid **4** · HCl erhitzt man 4 h im Ölbad. Nach Lagern des Ansatzes bei 5°C fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser und Ethanol gewaschen und aus Ethanol kristallisiert wird. Die Verbindungen **8e**, **8k**, **8l** und **8n** wurden sc an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: **8e**, **8n** Cyclohexan/Essigester = 8 + 2, **8k** Toluol/Essigester = 7 + 3, **8l** Cyclohexan/Essigester = 7 + 3).

1,4,4a,5-Tetrahydro-2,7-diphenyl[1,8]naphthyridin-4a-carbonitril (**10a**)

0.8 g (5.4 mmol) Cyanacetimidsäureethylester HCl (**1** · HCl), 4 g (52 mmol) Ammoniumacetat und 2.13 g (10 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-HCl (**4a** · HCl) werden in 8 ml Methanol gelöst. Man

Tab. 1: 2-Aminonicotinonitrile 8

Verbindung	Schmp. [°C] (Lösungsm.)	Ausbeute [%]	MS m/z (rel. Int.)	Summenformel (M _r)	Elementaranalyse ber. [%] gef. [%]	IR (KBr) [cm ⁻¹] NH ₂ CN	UV (MeOH) [nm] λ _{max} (lg ε)
					C H N		
8a	144-145 (EtOH) 145 (EtOH) ^{14a)} 145-146 (EE) ¹²⁾	A: 45/71 ¹⁾ B: 44	195 (100)	C ₁₂ H ₉ N ₃ (195.2)		3383, 3369, 3188 2224	335 (4.30), 245 (4.44)
8b	192-193 (EtOH)	B: 47	225 (100)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O (225.3)	69.3 4.92 18.7 69.5 4.99 18.7	3459, 3361, 3231 2213	348 (4.30), 288 (4.18), 256 (4.05)
8c	166 (EtOH)	B: 25	231, 229 (37, 100)	C ₁₂ H ₈ ClN ₃ (229.7)	62.7 3.51 18.3 62.7 3.69 18.3	3413, 3327, 3312 2222	348 (4.13), 260 (4.26)
8d	177 (EtOH)	B: 47	213 (100)	C ₁₂ H ₈ FN ₃ (213.2)	67.6 3.78 19.7 67.7 3.99 19.5	3409, 3334, 3218 2224	344 (4.19), 254 (4.33)
8e	133-134 (EtOH)	B: 47	201 (100)	C ₁₀ H ₇ N ₃ S (201.3)	59.7 3.51 20.9 59.8 3.69 20.9	3478, 3360, 3219 2216	357 (4.37), 295 (4.13), 260 (4.14)
8f	161-162 (EtOH)	B: 43	185 (100)	C ₁₀ H ₇ N ₃ O (185.2)	64.9 3.81 22.7 64.8 3.86 22.7	3387, 3338, 3218 2221	354 (4.01), 288 (3.93), 259 (3.76), 225 (3.96)
8g	216-217 (EtOH) 219 (EtOH) ¹³⁾ 217-218 (EE) ¹²⁾	B: 51		C ₉ H ₆ N ₃ (159.2)		3408, 3321, 3151 2214	336 (3.89), 251 (4.02)
8h	195 (EtOH) 195-197 (MeOH) ¹³⁾ 194-195 (EE) ¹²⁾	B: 43		C ₁₀ H ₁₁ N ₃ (173.2)		3425, 3315, 3171 2210	332 (4.00), 248 (4.14), 217 (4.36)
8i	204-206 (EtOH) 204-206 (MeOH) ¹³⁾	B: 32		C ₁₁ H ₁₃ N ₃ (187.3)		3407, 3323, 3170 2213	330 (3.93), 250 (4.10)
8j	187-188 (EtOH)	B: 28	201 (100)	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ (201.3)	71.6 7.54 20.9 71.3 7.44 20.7	3395, 3326, 3152 2219	332 (3.59), 248 (3.67), 216 (3.95)
8k	214-215 (EtOH)	B: 33	271 (97), 270 (100)	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ (271.1)	79.7 4.83 15.5 79.7 4.83 15.7	3465, 3283, 3156 2217	350 (4.10), 260 (4.38)
8l	149-150 (EtOH) 152-153 (EE) ¹²⁾	B: 35	209 (60), 208 (100)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ (209.3)		3465, 3290, 3143 2213	342 (4.14), 249 (4.36)
8m	276-278 (EtOH)	B: 20	207 (100)	C ₁₃ H ₉ N ₃ (207.2)	75.3 4.38 20.2 75.3 4.45 20.2	3402, 3333, 3218 2213	360 (4.04), 299 (3.40), 272 (3.91), 220 (4.16)
8n	153-154 (EtOH)	B: 32	221 (100)	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ (221.3)	76.0 5.01 19.0 75.7 5.12 18.7	3458, 3309, 3202 2208	363 (3.89), 259 (4.16) 220 (4.36)
8o	187 (EtOH) 99 (Benzol/ Petrolether) ¹⁴⁾	A: 63		C ₇ H ₇ N ₃ (133.2)		3404, 3326, 3186 2217	322 (3.91), 247 (4.06)
8p	200-201 (EtOH)	A: 57		C ₁₃ H ₁₁ N ₃ (209.3)	74.6 5.30 20.1 74.4 5.36 20.1	3407, 3317, 3152 2217	333 (3.94), 259 (4.34)

¹⁾ Umsetzung mit 4a HCl bzw. 17a

gibt 1 ml 2N HCl zu und erwärmt im Ölbad langsam auf 40-50°C. Nach 1 h läßt man abkühlen, trennt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und Ethanol und kristallisiert aus Ethanol um.- Ausb. 0.88 g (52%) hellgelbe Kristalle.- Schmp. 191-193°C (EtOH).- C₂₁H₁₇N₃ (311.4) Ber. C 81.0 H 5.50 N 13.4 Gef. C 80.7 H 5.64 N 13.2.- IR (KBr): 3321, 3118 (NH); 2236 (CN) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 342 (3.56), 234 nm (4.37).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.40 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.73-7.28 (m; 10 H, arom., 5.53 (t; 2H, 3-H, 6-H, J = 4.8 Hz), 2.88 (d; 4H, 4-H, 5-H, J = 4.8 Hz).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 151.9 (C-8a), 141.2 (C-2, C-7), 136.0 (C-1', C-1''), 127.8 (C-2', C-2'', C-6', C-6''), 127.7 (C-4', C-4''), 124.9 (C-3', C-3'', C-5', C-5''), 119.9 (CN), 98.4 (C-3, C-6), 34.4 (C-4a), 31.5 (C-4, C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 311 (68; M⁺), 310 (100).

2,7-Bis-(4-chlorphenyl)-1,4,4a,5-tetrahydro[1,8]naphthyridin-4a-carbonitril (10c)

Herstellung analog 10a aus 0.88 g (6 mmol) 1 · HCl, 3.0 g (12 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-chlorphenyl)propan-1-on-HCl (4c · HCl) und 4 g (52

mmol) Ammoniumacetat.- Ausb. 3.92 g (86%) gelbe Kristalle.- Schmp. 206-208°C (EtOH).- C₂₁H₁₅Cl₂N₃ (380.3) Ber. C 66.3 H 3.98 N 11.0 Gef. C 66.3 H 4.04 N 11.0.- IR (KBr): 3400, 3343 (NH); 2237 (CN) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 358 (3.58), 252 nm (4.50).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.57 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.69, 7.42 (AA'BB'; 8H, 2'-H, 2''-H, 6'-H, 6''-H, 3'-H, 3''-H, 5'-H, 5''-H), 5.58 (t; 2H, 3-H, 6-H, J = 4.6 Hz), 2.88 (d; 4H, 4-H, 5-H, J = 4.6 Hz).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 152.3 (C-8a), 140.1 (C-2, C-7), 134.9 (C-1', C-1''), 132.5 (C-4', C-4''), 128.1 (C-2', C-2'', C-6', C-6''), 126.9 (C-3', C-3'', C-5', C-5''), 120.1 (CN), 99.5 (C-3, C-6), 34.4 (C-4a), 31.4 (C-4, C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 383; 381; 379 (7; 42; 67%; M⁺), 382; 380; 378 (12; 61; 100).

2,7-Bis-(4-fluorphenyl)-1,4,4a,5-tetrahydro[1,8]naphthyridin-4a-carbonitril (10d)

Herstellung analog 10a aus 0.53 g (3.6 mmol) 1 · HCl, 2.0 g (8.6 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-fluorphenyl)propan-1-on-HCl (4d · HCl) und 6 g (78 mmol) Ammoniumacetat.- Ausb. 0.54 g (43%) hellgelbe Kristalle.-

Schmp. 202-203°C (EtOH).- $C_{21}H_{15}F_2N_3$ (347.4) Ber. C 72.6 H 4.35 N 12.1 Gef. C 72.5 H 4.52 N 12.1.- IR (KBr): 3334 (NH); 2239 (CN) cm^{-1} .- UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 354 (3.67), 243 nm (4.46).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.54 (br; 1H, NH, mit D_2O austauschbar), 7.70, 7.20 (AA'BB'); 8H, 2'-H, 2''-H, 6'-H, 6''-H, 3'-H, 3''-H, 5'-H, 5''-H), 5.51 (t; 2H, 3-H, 6-H, J = 5.0 Hz), 2.87 (d; 4H, 4-H, 5-H, J = 5.0 Hz).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 347 (64%; M^+), 346 (100).

5,6,7,7a,8,9,10,15-Octahydrodinaphtho[1,2-b:2',1'-g][1,8]naphthyridin-7a-carbonitril (**10n**)

Herstellung analog **10a** aus 2.21 g (15 mmol) **1** · HCl, 6.42 g (30 mmol) 2-Dimethylaminomethyl-1-tetralon-HCl (**4n** · HCl) und 4 g (52 mmol) Ammoniumacetat.- Ausb. 4.98 g (91%) gelbe Kristalle.- Schmp. 248-250°C (EtOH).- $C_{25}H_{21}N_3$ (363.5) Ber. C 82.6 H 5.82 N 11.5 Gef. C 82.8 H 5.84 N 11.5.- IR (KBr): 3229 (NH); 2233 (CN) cm^{-1} .- UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 371 (3.60), 247 nm (4.36).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.40 (br; 1H, NH, mit D_2O austauschbar), 7.90-7.16 (m; 8H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 11-H, 12-H, 13-H, 14-H), 3.0-2.10 (m; 12 H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 363 (78%; M^+), 362 (100).

2-Amino-6-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydro-3-[3-oxo-3-(4-chlorphenyl)propyl]nicotinonitril (**11c**)

Variante A: 0.88 g (6 mmol) **1** · HCl, 3.0 g (12 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-chlorphenyl)propan-1-on HCl (**4c** · HCl) und 4 g (52 mmol) Ammoniumacetat werden in 15 ml Methanol gelöst. Man fügt 2 ml 2N HCl hinzu und läßt 2 h bei Raumtemp. rühren. Der Ansatz wird über Nacht bei 5°C gelagert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und sc an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Toluol/Essigester = 7 + 3). Anschließend kristallisiert man aus Ethanol.

Variante B: 0.38 g (1 mmol) **10c** werden in Ethanol/Eisessig/Wasser = 7:3:1 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, engt. i. Vak. ein und

reinigt den Rückstand sc an Kieselgel (Toluol/Essigester = 7 + 3). Kristallisation aus Ethanol.- Ausb. 0.74 g (31% Var. A), 0.2 g (52% Var. B) farblose Kristalle.- Schmp. 177-178°C (EtOH).- $C_{21}H_{17}Cl_2N_3O$ (398.3) Ber. C 63.3 H 4.30 N 10.6 Gef. C 63.2 H 4.27 N 10.8.- IR (KBr): 3337 (NH₂); 2237 (CN); 1694 (C=O) cm^{-1} .- UV (MeOH) λ_{max} (lg ϵ) = 243 (4.15) nm.- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 8.0, 7.60 (AA'BB'); 4H, 2'''-H, 6'''-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.55-7.40 (m; 6H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H, NH₂, mit D_2O austauschbar), 5.55 (t; 1H, 5-H, J = 4.5 Hz), 3.40-2.0 (m; 6H, 4-H, 1'-H, 2'-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 196.8 (C=O), 165.4 (C-2), 138.0, 136.4 (C-6, C-4'), 135.0, 133.2, 132.5 (C-1'', C-1''', C-4'''), 129.6 (C-2'', C-6''), 128.6, 128.2, 127.2 (C-3'', C-5'', C-2''', C-6''', C-3''', C-5'''), 119.4 (CN), 100.1 (C-5), 42.3 (C-3), 33.7 (C-2'), 29.8 (C-4), 26.9 (C-1').- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 402; 400; 398 (4, 12, 22%; $M + 1$), 231 (100).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 1,4-Dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester **13e-i**

Variante A: 1.48 g (10 mmol) **1** · HCl werden in 20 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt; man leitet ca. 20 min Ammoniak ein und gibt dann 10 mmol des Benzylidenacetessigsäuremethylesters **12e** bzw. **12f** zu. Dann wird im Ölbad langsam zum Sieden erhitzt. Nach 3 h läßt man abkühlen und lagert über Nacht bei 5°C. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und aus Ethanol kristallisiert.

Variante B: Analog Variante A, nach der Einleitung von Ammoniak fügt man jedoch 1.5 g (13 mmol) Acetessigsäuremethylester (**16**) und jeweils 10 mmol der Benzaldehyde **15e-i** zu und erhitzt 4 h zum Sieden. Aufarbeitung nach Variante A. **13g** wurde aus Methanol/Wasser = 1:1, **13h** aus Ethanol/Wasser = 7 + 3 und **13i** aus $CHCl_3$ /Methanol = 95:5 umkristallisiert. **13g** und **13h** wurden zusätzlich sc an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Essigester = 6 + 4).

Tab. 2: 2-Aminonicotinonitrile **14** und 1,4-Dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester **13**

Verbindung	Schmp. [°C] (Lösungsm.)	Ausbeute [%]	MS m/z (rel. Int.)	Summenformel (M_r)	Elementaranalyse ber. [%] gef. [%]			IR (KBr) [cm^{-1}] NH ₂ , NH CN	UV (MeOH) [nm] λ_{max} (lg ϵ)
					C	H	N		
14a	238 (EtOH) 235-236 (Eisessig/ MeOH) ¹⁹ 235-236 (THF) ^{4a)}	A: 55		$C_{19}H_{11}N_3$ (209.2)				3437, 3327, 3197 2215	347 (3.95), 254 (4.16), 230 (4.38)
14b	187-188 (MeOH/ H ₂ O = 95 : 5) 186-187 (EtOH) ¹⁹ 186-187 (THF) ^{4a)}	A: 56		$C_{18}H_{13}N_3$ (271.3)				3465, 3306, 3128 2207	353 (4.07), 256 (4.37), 222 (4.34)
14c	251-253 (EtOH) 247-249 (H ₂ O) ^{4b)19} 249-251 (EtOH) ¹⁷⁾	A: 54		$C_9H_9N_3$ (147.2)				3434, 3338, 3218 2224	335 (4.30), 247 (4.48)
14d	206-208 (EtOH)	A: 51	187 (100)	$C_{11}H_{13}N_3$ (187.3)	70.6 7.00 22.5 70.6 6.87 22.5			3405, 3330, 3161 2212	328 (3.85), 248 (3.97)
13e	248-249 (EtOH)	A: 67 B: 41	314 (19), 192 (100)	$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (314.3)	57.3 4.49 17.8 57.3 4.58 17.8			3412, 3366, 3232 2183	332 (3.90), 256 (4.53), 236 (4.56)
13f	244-245 (EtOH)	A: 48 B: 50	341, 339, 337 (1, 3, 5), 192 (100)	$C_{18}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (338.2)	53.5 3.87 12.4 53.3 4.09 12.3			3444, 3340, 3231 2181	344 (3.71), 252 (3.96), 227 (4.41)
13g	216-217 (MeOH/ H ₂ O = 1 : 1)	B: 51	337 (5), 192 (100)	$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$ (337.3)	57.0 4.18 12.4 56.9 4.42 12.2			3454, 3339, 3230 2184	342 (3.63), 268 (3.83), 235 (4.21)
13h	143-144 (EtOH/ H ₂ O = 7 : 3)	B: 36	349, 347 (4, 4), 192 (100)	$C_{15}H_{14}BrN_3O_2$ (348.2)	51.7 4.05 12.1 51.5 4.14 12.0			3436, 3354, 3230 2178	342 (3.64), 257 (3.78), 238 (4.27)
13i	248-249 ($CHCl_3$ / MeOH = 95 : 5)	B: 52	329 (93), 298 (100)	$C_{17}H_{18}N_3O_4$ (329.4)	62.0 5.81 12.7 61.9 6.06 12.7			3487, 3381, 3246 2179	340 (3.64), 299 (3.70), 230 (4.27)

2-Amino-5-methylnicotinsäurenitril (19a)

1.32 g (8.9 mmol) **1** · HCl, 0.76 g (8.9 mmol) 3-Amino-2-methylacrolein (**18a**) und 2.5 g (32 mmol) Ammoniumacetat werden in 10 ml Ethanol 3 h zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen und lagert bei 5°C. Ausgefällenes NH₄Cl wird abfiltriert. Der Ansatz wird i.Vak. eingeengt und so an Kieselgel gereinigt (Toluol/Essigester = 7 + 3).- Ausb. 0.46 g (39%) gelbe Kristalle.- Schmp. 165-166°C (EtOH); 169-170°C (Benzol)^{4c)}, 166-168°C (n-Propanol)^{4d)}.- IR (KBr): 3393; 3323; 3172 (NH₂); 2223 (CN) cm⁻¹.- UV (MeOH) λ max (lg ε) = 334 (3.84), 246 nm (4.25).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.06 (d; 1H, 6-H, J = 2.4 Hz), 7.69 (d; 1H, 4-H, J = 2.4 Hz), 6.65 (br; 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 2.12 (s; 3H, CH₃).

2-Amino-5-cyanonicotinsäurenitril (19b)

Herstellung analog **19a** aus 0.26 g (1.7 mmol) **1** · HCl, 0.12 g (1 mmol) 3-Dimethylamino-2-formylacrylsäurenitril (**18b**) und 2.5 g (32 mmol)

Ammoniumacetat.- Ausb. 0.03 g (39%) hellgelbe Kristalle.- Schmp. 218-219°C (EtOH); 220°C (Acetonitril)¹⁸⁾.- IR (KBr): 3392; 3342; 3132 (NH₂); 2224 (CN) cm⁻¹.- UV (MeOH) λ max (lg ε) = 330 (3.77), 269 (4.39) nm.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.53 (d; 1H, 6-H, J = 2.5 Hz), 8.43 (d; 1H, 4-H, J = 2.5 Hz), 7.95 (br; 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar).

***N,N*-Dimethyl-*N*-[3-dimethylamino-2-(4-methoxyphenyl)-2-propenyliden]iminiumperchlorat (21d)**

8.3 g (50 mmol) 4-Methoxyphenylessigsäure (**20d**) werden in 18.2 g (0.25 mol) DMF gelöst. Unter Kühlung gibt man 13.5 ml (0.15 mol) POCl₃ zu. Danach wird 3 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz langsam unter Rühren auf Eis gegossen. Zur dunklen Lösung gibt man Aktivkohle, rührt 15 min und filtriert ab. Nach Zugabe von 7 g (54 mmol) Natriumperchlorat tritt eine Trübung auf, die durch langsame Zugabe von Ethanol beseitigt wird. Man läßt im Eisbad rühren, bis ein Nieder-

Tab. 3: ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **8a-p**, **14a-d** und **13e-l**

Nr.	δ ([D ₆]DMSO)
8a	8.1-8.0 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.95 (d; 1H, 4-H, J = 8.1 Hz), 7.55-7.43 (m; 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.24 (d; 1H, 5-H, J = 8.1 Hz), 6.89 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 159.3, 158.6 (C-2, C-6), 142.5 (C-4), 137.4 (C-1'), 129.5 (C-4'), 128.2 (C-2', C-6'), 126.6 (C-3', C-5'), 116.7 (CN), 108.4 (C-5), 87.9 (C-3).
8b	8.03, 7.05 (AA'BB'; 4H, 2'-H, 6'-H, 3'-H, 5'-H), 7.89 (d; 1H, 4-H, J = 8.1 Hz), 7.20 (d; 1H, 5-H, J = 8.1 Hz), 6.98 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 3.82 (s; 3H, -OCH ₃).
8c	8.08, 7.55 (AA'BB'; 4H, 2'-H, 6'-H, 3'-H, 5'-H), 7.97 (d; 1H, 4-H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d; 1H, 5-H, J = 8.1 Hz), 6.97 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar).
8d	8.05, 7.30 (AA'BB'; 4H, 2'-H, 6'-H, 3'-H, 5'-H), 7.95 (d; 1H, 4-H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d; 1H, 5-H, J = 8.1 Hz), 6.92 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar).
8e	7.86 (d; 1H, 4-H, J = 8.1 Hz), 7.84 (dd; 1H, 5'-H, J = 3.8 Hz, 1.2 Hz), 7.72 (dd; 1H, 3'-H, J = 5 Hz, 1.2 Hz), 7.19 (d; 1H, 5-H, J = 8.1 Hz), 7.17 (dd; 1H, 4'-H, J = 5 Hz, 3.8 Hz), 6.80 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar).
8f	7.91 (d; 1H, 4-H, J = 8.1 Hz), 7.84 (dd; 1H, 3'-H, J = 3.5 Hz, 0.7 Hz), 7.02 (d; 1H, 5-H, J = 8.1 Hz), 6.89 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 6.67 (dd; 1H, 4-H, J = 3.5 Hz, 1.8 Hz).
8g	7.63 (s; 1H, 4-H), 6.56 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.83-2.63 (m; 4H, 5-H, 7-H), 2.15-1.90 (m; 2H, 6-H), 170.0 (C-7a), 159.7 (C-2), 136.8 (C-4), 124.4 (C-4a), 117.8 (CN), 86.0 (C-3), 34.0 (C-7), 28.8 (C-5), 22.4 (C-6).
8h	7.56 (s; 1H, 4-H), 6.2 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.70-2.50 (m; 4H, 5-H, 8-H), 2.0-1.55 (m; 4H, 6-H, 7-H).
8i	7.55 (s; 1H, 4-H), 6.48 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.87-2.37 (m; 4H, 5-H, 9-H), 1.90-1.30 (m; 6H, 6-H, 7-H, 8-H).
8j	7.57 (s; 1H, 4-H), 6.52 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.78-2.30 (m; 4H, 5-H, 10-H), 1.91-1.35 (m; 8H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H).
8k	7.91 (s; 1H, 4-H), 7.25-7.10 (m; 10H, arom.), 7.03 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar).
8l	7.81 (s; 1H, 4-H), 7.55-7.35 (m; 5H, arom.), 6.67 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.13 (s; 3H, -CH ₃).
8m	8.00 (s; 1H, 4-H), 7.88-7.40 (m; 4H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 6.82 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 3.78 (s; 2H, 5-H).
8n	8.25-8.05 (m; 1H, 10-H), 7.77 (s; 1H, 4-H), 7.45-7.10 (m; 3H, 7-H, 8-H, 9-H), 6.68 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 3.0-2.6 (m; 4H, 5-H, 6-H).
8o	7.70 (d; 1H, 4-H, J = 7.7 Hz), 6.70 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 6.45 (d; 1H, 5-H, J = 7.7 Hz), 2.29 (s; 3H, -CH ₃), 162.5 (C-2), 159.4 (C-6), 141.9 (C-4), 117.2 (CN), 111.5 (C-5), 86.1 (C-3), 24.2 (-CH ₃).
8p	7.70 (s; 1H, 4-H), 7.45-7.32 (m; 5H, arom.), 6.88 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.30 (s; 3H, -CH ₃).

Tab. 3: Fortsetzung

14b	8.20-7.95 (m; 2H, 2''-H, 6''-H), 7.70-7.45 (m; 8H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.28 (s; 1H, 5-H), 6.96 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar).
14c	6.75 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 6.45 (s; 1H, 5-H), 2.37 (s; 6H, 4-CH ₃ , 6-CH ₃).
14d	6.35 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 2.85-2.20 (m; 4H, 6-H, 7-H), 2.23 (s; 3H, 1-CH ₃), 1.90-1.55 (m; 4H, 5-H, 8-H).
13e	8.80 (br; 1H, NH, mit D ₂ O austauschbar), 8.13-7.94 (m; 2H, 2'-H, 4'-H), 7.63-7.57 (m; 2H, 5'-H, 6'-H), 5.81 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 4.54 (s; 1H, H-4), 3.54 (s; 3H, -COOCH ₃), 2.30 (s; 3H, -CH ₃), 166.5 (C=O), 150.5 (C-6), 149.5 (C-3'), 147.8 (C-1'), 145.9 (C-2), 133.2 (C-6'), 129.7 (C-5'), 121.1 (C-2), 120.8 (CN), 120.7 (C-4'), 99.7 (C-3), 56.7 (C-5), 50.5 (-OCH ₃), 40.0 (C-4), 18.5 (-CH ₃).
13f	8.80 (br; 1H, NH, mit D ₂ O austauschbar), 7.50-7.11 (m; 3H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.69 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 5.04 (s; 1H, 4-H), 3.42 (s; 3H, -COOCH ₃), 2.29 (s; 3H, -CH ₃).
13g	8.75 (br; 1H, NH, mit D ₂ O austauschbar), 7.8-7.3 (m; 4H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.64 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 4.78 (s; 1H, 4-H), 3.31 (s; 3H, -COOCH ₃), 2.29 (s; 3H, CH ₃).
13h	8.66 (br; 1H, NH, mit D ₂ O austauschbar), 7.53-7.04 (m; 4H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.62 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 4.95 (s; 1H, 4-H), 3.42 (s; 3H, -COOCH ₃), 2.29 (s; 3H, -CH ₃).
13i	8.54 (br; 1H, NH, mit D ₂ O austauschbar), 6.92-6.44 (m; 3H, 3'-H, 4'-H, 6'-H), 5.47 (br; 2H, NH ₂ , mit D ₂ O austauschbar), 4.78 (s; 1H, 4-H), 3.71 (s; 3H, 2'-OCH ₃), 3.63 (s; 3H, 5'-OCH ₃), 3.44 (s; 3H, -COOCH ₃), 2.28 (s; 3H, -CH ₃).

schlag ausfällt, der abfiltriert, mit natriumperchlorathaltigem Wasser (10%) gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert wird.- Ausb. 13.3 g (80%) farblose Nadeln.- Schmp. 130-132°C (EtOH).- C₁₃H₁₁ClN₂O₅ (332.8) Ber. C 53.1 H 6.68 N 8.8 Gef. C 52.9 H 6.50 N 8.5.- IR (KBr): 2946 (C-H); 1604 (C=C) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 316 (4.56), 221 nm (4.06).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.68 (s; 2H, 1-H, 3-H), 7.09 (AA'BB'; 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 3.79 (s; 3H, OCH₃), 3.23 (s; 6H, 3-N(CH₃)₂), 2.46 (s; 6H, 1-N(CH₃)₂)- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 233 (45%), 188 (100).

N,N-Dimethyl-*N*-[3-dimethylamino-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenyliden]iminiumperchlorat (21e)

Herstellung analog 21d aus 4.9 g (25 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylsigsäure (20e), 9.1 g (0.125 mol) DMF, 6.75 ml (75 mmol) POCl₃ und 3.5 g (27 mmol) Natriumperchlorat.- Ausb. 2.0 g (23%) farblose Nadeln.- Schmp. 221-222°C (EtOH).- C₁₄H₂₁ClN₂O₆ (348.8) Ber. C 48.2 H 6.07 N 8.0 Gef. C 48.1 H 5.89 N 8.0.- IR (KBr): 3465 (OH); 1593 (C=C) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 315 (4.75), 228 (4.15), Basenshift 311 (4.77), 256 nm (4.23).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.30 (s; 1H, OH, mit D₂O austauschbar), 7.64 (s; 2H, 1-H, 3-H), 6.9-6.5 (m; 3H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 3.77 (s; 3H, OCH₃), 3.23 (s; 6H, 3-N(CH₃)₂), 2.51 (s; 6H, 1-N(CH₃)₂)- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 248 (35%), 190 (100).

2-Amino-5-phenylnicotinsäurenitril (19c)

Herstellung analog 19a aus 0.3 g 1 · HCl, 0.6 g *N,N*-Dimethyl-*N*-[3-dimethylamino-2-phenyl-2-propenyliden]iminiumperchlorat (21e) und 2 g (26 mmol) Ammoniumacetat (in 6 ml Ethanol).- Ausb. 0.14 g (36%) hellgelbe Kristalle.- Schmp. 168-170°C (EtOH); (kein Schmp. angegeben)¹⁹.- C₁₂H₉N₃ (195.2) Ber. C 73.8 H 4.65 N 21.5 Gef. C 73.9 H 4.84 N 21.2.- IR (KBr): 3456; 3361; 3237 (NH₂); 2227 (CN) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 345 (3.64), 272 (4.35), Säureshift 350 (3.68), 268 nm (4.33).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.56 (d; 1H, 6-H, J = 2.5 Hz), 8.21 (d; 1H, 4-H, J = 2.5 Hz), 7.75-7.25 (m; 5H, arom.), 7.00 (br; 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar)- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 195 (100%; M⁺).

2-Amino-5-(4-methoxyphenyl)nicotinsäurenitril (19d)

Herstellung analog 19a aus 0.33 g (2.2 mmol) 1 · HCl, 0.66 g (2 mmol) *N,N*-Dimethyl-*N*-[3-dimethylamino-2-(4-methoxyphenyl)-2-propenyliden]iminiumperchlorat (21d) und 3 g (39 mmol) Ammoniumacetat (in 6 ml Ethanol).- Ausb. 0.26 g (53%) hellgelbe Kristalle.- Schmp. 184-185°C (EtOH).- C₁₃H₁₁N₃O (225.3) Ber. C 69.3 H 4.92 N 18.7 Gef. C 69.5 H 5.02 N 18.7.- IR (KBr): 3468; 3367; 3236 (NH₂); 2228 (CN) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 350 (3.73), 277 (4.06), Säureshift 362 (3.67), 284 nm (4.52).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.51 (d; 1H, 6-H, J = 2.5 Hz), 8.13 (d; 1H, 4-H, J = 2.5 Hz), 7.57, 6.98 (AA'BB'; 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 6.90 (br; 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 3.78 (s; 3H, OCH₃)- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 225 (100%; M⁺).

2-Amino-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)nicotinsäurenitril (19e)

Herstellung analog 19a aus 0.3 g 1 · HCl, 0.72 g (2 mmol) *N,N*-Dimethyl-*N*-[3-dimethylamino-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenyliden]iminiumperchlorat (21e) und 2 g (26 mmol) Ammoniumacetat (in 6 ml Ethanol).- Ausb. 0.21 g (41%) hellgelbe Kristalle.- Schmp. 197-198°C (EtOH).- C₁₃H₁₁N₃O₂ (241.3) Ber. C 64.7 H 4.62 N 17.4 Gef. C 64.4 H 4.76 N 17.1.- IR (KBr): 3466; 3380; 3142 (NH₂); 2223 (CN) cm⁻¹. UV (MeOH) λ max (lg ε) = 353 (3.52), 278 (4.26), Säureshift 298 (4.19), Basenshift 310 (4.27), 236 nm (4.04).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.03 (s; 1H, OH, mit D₂O austauschbar), 8.51 (d; 1H, 6-H, J = 2.5 Hz), 8.15 (d; 1H, 4-H, J = 2.5 Hz), 7.18 (d; 1H, 2'-H, J = 1.9 Hz), 7.04 (dd; 1H, 6'-H, J = 8.2 Hz, 1.9 Hz), 6.80 (d; 1H, 5'-H, J = 8.2 Hz), 6.75 (br; 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 3.84 (s; 3H, OCH₃)- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 241 (100%; M⁺).

Literatur

- a) R. Troschütz, H.J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1978**, *311*, 406-413. b) R. Troschütz, *ibid.* **1984**, *317*, 709-713. c) R. Troschütz, *ibid.* **1988**, *322*, 285-290. d) R. Troschütz, E. Anders, *ibid.* **1991**, *325*, 341-348.

- 2 E.M. Grivsky, S. Lee, W. Sigel, D.S. Duch, C.A. Nichol, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329.
- 3 a) M.F. Malettes, E.C. Taylor, C.K. Cain, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1814-1819. b) R.K. Robins, G.H. Hitchings, *ibid.* **1958**, *80*, 3449-3457. c) B.S. Hurlbert, K.W. Ledig, P. Stenbuck, B.F. Valenti, G.H. Hitchings, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 703-707. d) B.S. Hurlbert, B.F. Valenti, *ibid.* **1968**, *11*, 708-710.
- 4 a) S. Kambe, K. Saito, A. Sakurai, *Synthesis* **1980**, 366-368. b) A. Dornow, E. Neuse, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1955**, *288*, 174-185. c) J.I. De Graw, H. Tagawa, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1461-1463. d) E.C. Taylor, D.C. Palmer, T.J. George, S.R. Fletcher, C.P. Tseng, P.J. Harrington, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4852-4860. e) E. Ege, H.O. Frey, E. Schuck, *Synthesis* **1979**, 376-378.
- 5 F. Bossert, W. Vater, *Naturwissenschaften* **1978**, *58*, 578.
- 6 H. Meyer, F. Bossert, E. Wehinger, K. Stoepel, W. Vater, *Arzneim. Forsch.* **1981**, *31*, 407-409.
- 7 E.L. Esmans, R.A. Domisse, F.C. Alderweireldt, *Org. Mass Spectrom.* **1975**, *10*, 854-858.
- 8 E. Breitmaier, S. Gassenmann, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 665-667.
- 9 C. Reichardt, W.D. Kermer, *Synthesis* **1970**, 538.
- 10 C. Jutz, R. Kirchlechner, H.J. Seidel, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2301-2318.
- 11 a) Z. Arnold, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 3051-3053. b) Z. Arnold, *ibid.* **1965**, *30*, 2125-2129.
- 12 K. Ito, S. Yokokura, S. Miyajima, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 773-778.
- 13 H. Kurihara, H. Mishima, *ibid.* **1977**, *14*, 1077-1079.
- 14 M.A. Hassan, E.A. Soliman, A.A. Hamed, *Pol. J. Chem.* **1982**, *56*, 419-423; *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 89133.
- 15 A. Sakurai, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1968**, *41*, 430-432.
- 16 R. Troschütz, J. Troschütz, M. Söllhuber-Kretzer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, *318*, 777-781.
- 17 A.N. Kost, R.S. Sagitallin, G.C. Danagulyan, *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1978**, *10*, 1400-1405; *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 72137.
- 18 J.R. Piper, G.S. McCaleb, J.A. Montgomery, R.L. Kisliuk, Y. Gaumont, F.M. Sirotnak, *J. Med. Chem.* **1976**, *29*, 1080-1086.
- 19 Sandoz AG (Erf. E. Götz und F. Hardtman), *Ger. Offen. 2051013*, (2. Dez. 1971); *Chem. Abstr.* **1971**, *76*, 113242t.

[Ph131]