

Reaktionen CH-aktiver Pyridyl-derivate mit 1,3,5-Triazin

Reactions of CH-Activated Pyridyl Derivatives with 1,3,5-Triazine

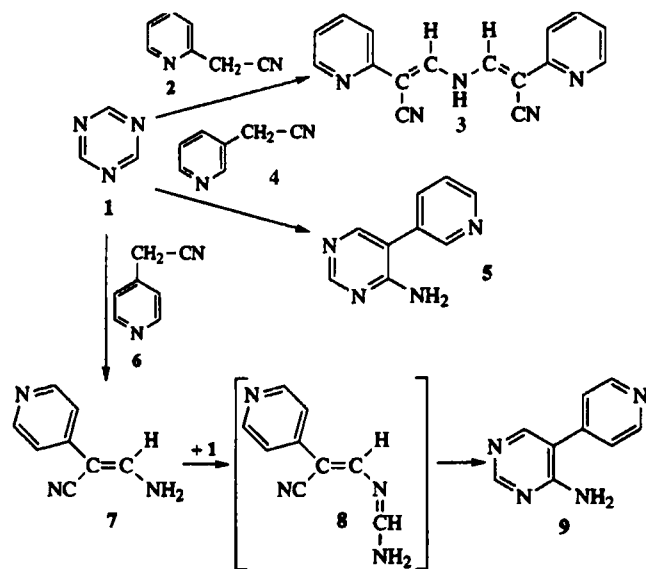
Hans Möhrle* und Martin Pycior

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

Eingegangen am 8. April 1994

Kürzlich konnten wir zeigen¹⁾, daß 2- und 4-Pyridyl-acetonitrile und -essigsäureester als "CH-acide" Verbindungen über eine intermediäre Aminomethylierung mit anschließender Amineliminierung unter *Michael*-Addition mit den Ausgangsverbindungen zu Oligomeren reagieren. Dagegen waren die entspr. 3-Pyridyl-derivate unter diesen Bedingungen weitgehend inert.

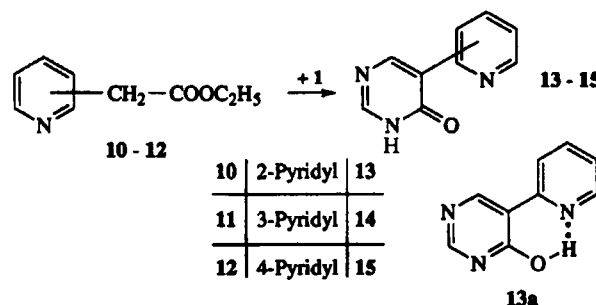
Im Hinblick auf mögliche pharmazeutische Wirkstoffe von Amidincharakter²⁾ lag es deshalb nahe, die Reaktivität dieser Komponenten bei einer Aminomethinylierung zu untersuchen, zumal hier keine Gefahr einer Amineliminierung bestand.



Formelbild 1

Mit 1,3,5-Triazin (1) setzte sich 2-Pyridylacetonitril (2) zum Iminobismethylidenderivat 3 um, während 3-Pyridylacetonitril (4) mit 1 überraschenderweise zur 4-Aminopyrimidinverbindung 5 cyclisierte. Bei der Umsetzung des 4-Isomers 6 gelang es, eine bisher bei vergleichbaren Reaktionen zwar postulierte, aber nie isolierte Zwischenstufe, das Cyanoen-amin 7, zu gewinnen, das dann in weiterer Umsetzung das Pyrimidin 9 ergab.

Die entspr. Ester 10-12 reagierten nach einheitlichem Muster unter Bildung der Pyrimidone 13-15. Die 2-Pyridyl-



Formelbild 2

Verbindung 13 liegt in DMSO-Lösung, nach dem ¹H-NMR-Spektrum zu urteilen, wahrscheinlich in der Pyrimidinol-Form 13a vor, die sich charakteristisch in der Tieffeldverschiebung des 2-H-Protons von den anderen Tautomeren unterscheidet³⁾, wobei die Begünstigung von 13a auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zurückgeführt werden kann. Festzuhalten ist, daß im Gegensatz zu den Ergebnissen der Aminomethylierung bei der Aminomethinylierung kein wesentlicher Unterschied zwischen der Reaktivität der 2- und 4-Pyridylverbindungen einerseits und der des 3-Isomers andererseits besteht.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: ¹⁾ Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten: ⁴⁾.

3,3'-Imino-bis-[2-(2-pyridyl)-propennitril] (3)

1.18 g (0.01 mol) 2-Pyridylacetonitril (2) werden bei Raumtemp. in 50 ml absol. Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0.81 g (0.01 mol) 1,3,5-Triazin (1) verfärbt sich die Lösung rasch orange, innerhalb 1 h tief-braun. Beim Stehenlassen über Nacht scheidet sich ein braun-schwarzer Niederschlag ab, der mehrfach aus Methanol umkristallisiert wird. Orangefarbene Kristalle vom Schmp. 251°C. Ausb. 0.53 g (39% bez. auf 2).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500-3300; 3060; 3020; 2210; 1620; 1585; 1550; 1470 cm⁻¹.- MS (220°C): m/z (%) = 273 (16, M⁺), 272 (19), 246 (15), 195 (22), 156 (31), 144 (30), 129 (30), 92 (27), 79 (69), 78 (100), 65 (13), 64 (28), 51 (42).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 14.48 (t, 1H, NH, austauschbar, ³J = 11.7 Hz), 8.92 ('dd', 2H, 2x 6'-H, ³J = 4.7 Hz; ⁴J = 1.6 Hz), 7.98 (td, 2H, 2x 4'-H, 2x ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 7.90 (d, 2H, 2x =CH, nach D₂O-Austausch: s, ³J = 11.7 Hz), 7.52 ('d', 2H, 2x 3'-H, ³J = 7.8 Hz), 7.41 ('dd', 2H, 2x 5'-H, ³J = 7.8 Hz, ³J = 4.7 Hz).- C₁₆H₁₁N₅ (273.3) Ber. C 70.3 H 4.06 N 25.6 Gef. C 70.1 H 4.21 N 25.5.

Herrn Prof. Dr. G. Willuhn zum 60. Geburtstag gewidmet.

4-Amino-5-(3-pyridyl)-pyrimidin (5)

Aus 1.18 g (0.01 mol) 3-Pyridylacetonitril (4) und 0.81 g (0.01 mol) 1 analog zur Darstellung von 3. Nach 20 d scheidet sich ein farbloser, kristalliner Niederschlag ab, dessen Ausfällung im Eisfach vervollständigt wird. Farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 195°C. Ausb. 0.83 g (48% bez. auf 4).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380; 3160; 3040; 1665; 1590; 1565; 1490 cm^{-1} .- MS (160°C): m/z (%) = 173 (11), 172 (100, M^{+}), 171 (92), 156 (13), 145 (19), 118 (26), 102 (18), 91 (22), 79 (13), 78 (15), 65 (20), 51 (21).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ (ppm) = 8.63-8.59 (m, 2H, 2'-H + 6'-H), 8.41 (s, 1H, 2-H), 8.05 (s, 1H, 6-H), 7.87 ('dt', 1H, 4'-H, 3J = 7.8 Hz, $2x$ 4J ~ 1.8 Hz), 7.50 (ddd, 1H, 5'-H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 4.8 Hz, 5J = 0.8 Hz), 6.85 (s, br, 2H, NH_2 , austauschbar).- $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 50 MHz): δ (ppm) = 160.57 (C-2), 157.69 (C-4), 154.61 (C-6), 149.07 (C-2'), 148.75 (C-6'), 136.24 (C-4'), 130.65 (C-3'), 123.82 (C-5'), 114.69 (C-5). *Zuordnung austauschbar.- $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4$ (172.2) Ber. C 62.8 H 4.68 N 32.5 Gef. C 62.5 H 4.59 N 32.7.

3-Amino-2-(4-pyridyl)propennitril (7)

Aus 1.18 g (0.01 mol) 4-Pyridylacetonitril (6) und 0.81 g (0.01 mol) 1 analog zur Darstellung von 3. Sofort nach Zugabe von 1 färbt sich die Lösung gelb, dann orange und schließlich braun-schwarz. Solange die Lösung noch orange gefärbt ist, wird sie einer sc Trennung unterzogen: Kieselgel, l = 65 cm; d = 3 cm; Methanol. Die ersten Fraktionen enthalten 7 (R_f = 0.86), später wird 9 (R_f = 0.71) eluiert. Orangefarbene Kristalle aus Methanol vom Schmp. 208°C. Ausb. 73 mg (5%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430; 3340; 3080-3010; 2195; 1670; 1610-1570; 1540; 1500 cm^{-1} .- MS (170°C): m/z (%) = 146 (9), 145 (100, M^{+}), 144 (52), 129 (23), 118 (47), 92 (42), 79 (17), 78 (25), 65 (31), 64 (47), 51 (39), 39 (34).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 80 MHz): δ (ppm) = 8.32 ('dd', 2H, 2'-H + 6'-H, 3J_1 = 4.9 Hz, 3J_2 = 1.5 Hz), 7.99-7.59 (m, 3H, NH_2 , austauschbar + olef. H; nach D_2O -Austausch: s bei 7.87), 7.24 ('dd', 2H, 3'-H + 5'-H, 3J_1 = 4.9 Hz, 3J_2 = 1.5 Hz).- $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3$ (145.2) Ber. C 66.2 H 4.86 N 29.0 Gef. C 65.9 H 4.89 N 29.1.

4-Amino-5-(4-pyridyl)pyrimidin (9)

Ansatz entspr. Darstellung 7; die Lösung wird aber über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und der braune Niederschlag mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 230°C. Ausb. 0.9 g (53%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3370; 3160; 3035; 1665; 1585; 1550; 1490 cm^{-1} .- MS (100°C): 173 (17), 172 (100, M^{+}), 171 (48), 156 (10), 145 (24), 129 (15), 118 (26), 102 (18), 92 (22), 79 (18), 78 (21), 65 (20), 51 (21).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ (ppm) = 8.65 ('dd', 2H, 2'-H + 6'-H, 3J_1 = 4.5 Hz, 3J_2 = 1.5 Hz), 8.41 (s, 1H, 2-H), 8.09 (s, 1H, 6-H), 7.48 ('dd', 2H, 3'-H + 5'-H, 3J_1 = 4.5 Hz, 3J_2 = 1.5 Hz), 6.89 (s, br, 2H, NH_2 , austauschbar).- $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4$ (172.2) Ber. C 62.8 H 4.68 N 32.5 Gef. C 62.8 H 4.42 N 32.8.

5-(2-Pyridyl)-4(3H)-pyrimidinon (13)

1.65 g (0.01 mol) Ethyl-2-pyridyl-ethanoat (10) werden bei Raumtemp. in 50 ml absol. Ethanol gelöst und mit 0.81 g (0.01 mol) 1 versetzt. Nach 1

h läßt sich da ein Produkt nachweisen, welches nach 2 d auskristallisiert. Farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 184°C. Ausb. 0.88 g (51%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200-2900; 1667; 1604; 1570; 1541; 1490 cm^{-1} .- MS (150°C): m/z (%) = 174 (19), 173 (100, M^{+}), 172 (51), 145 (58), 130 (17), 118 (51), 103 (15), 92 (57), 79 (11), 78 (13), 65 (12), 51 (42), 43 (38), 39 (38).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz) 13a: δ (ppm) = 12.97 (s, br, 1H, OH, austauschbar), 8.78 (s, 1H, 2-H), 8.64 ('dt', 1H, 6'-H, 3J_1 = 4.8 Hz, $2x$ 3J_2 ~ 1 Hz), 8.40 (dt, 1H, 3'-H, 3J_1 = 8.0 Hz, $2x$ 3J_2 ~ 0.9 Hz), 8.29 (s, 1H, 6-H), 7.85 (td, 1H, 4'-H, $2x$ 3J_1 = 8.0 Hz, 3J_2 = 1.7 Hz), 7.36 (ddd, 1H, 5'-H, 3J_1 = 7.6 Hz, 3J_2 = 4.8 Hz, 3J_3 = 1.1 Hz).- $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (173.2) Ber. C 62.4 H 4.07 N 24.3 Gef. C 62.2 H 3.97 N 24.1.

5-(3-Pyridyl)-4(3H)-pyrimidinon (14)

Aus 1.65 g (0.01 mol) Ethyl-3-pyridyl-ethanoat (11) und 0.81 g (0.01 mol) 1 analog zu 13. Die Abscheidung des kristallinen Produktes tritt erst nach 20 d ein. Farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 241°C. Ausb. 0.74 g (43%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3092; 3043; 3008; 3000-2580; 1691; 1630; 1607; 1573; 1560 cm^{-1} .- MS (170°C): m/z (%) = 174 (8), 173 (37, M^{+}), 172 (27), 145 (29), 130 (19), 118 (33), 103 (10), 92 (100), 79 (29), 78 (31), 65 (91), 51 (35), 43 (95), 39 (89).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ (ppm) = 13.00 (s, br, 1H, NH, austauschbar), 8.88 ('d', 1H, 2'-H, 3J = 1.8 Hz), 8.55 ('dd', 1H, 6'-H, 3J_1 = 4.8 Hz, 3J_2 = 1.5 Hz), 8.13 ('dt', 1H, 4'-H, 3J_1 = 7.9 Hz, $2x$ 3J_2 ~ 1.7 Hz), 8.26 (s, 2H, 2-H + 6-H), 7.44 ('dd', 1H, 5'-H, 3J_1 = 7.9 Hz, 3J_2 = 4.8 Hz).- $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (173.2) Ber. C 62.4 H 4.07 N 24.3 Gef. C 62.2 H 4.01 N 24.2.

5-(4-Pyridyl)-4(3H)-pyrimidinon (15)

Aus 1.65 g (0.01 mol) Ethyl-4-pyridyl-ethanoat (12) und 0.81 g (0.01 mol) 1 analog zu 13. Farblose Kristalle aus Methanol vom Schmp. 284°C. Ausb. 1.0 g (58%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3092; 3040; 3007; 3000-2590; 1690; 1630; 1607; 1570; 1510 cm^{-1} .- MS (180°C): m/z (%) = 174 (19), 173 (100, M^{+}), 172 (37), 145 (41), 130 (5), 118 (21), 103 (15), 92 (32), 79 (11), 78 (13), 65 (25), 51 (14), 43 (14), 39 (13).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): δ (ppm) = 12.90 (s, br, 1H, NH, austauschbar), 8.60 ('dd', 2H, 2'-H + 6'-H, 3J_1 = 4.7 Hz, 3J_2 = 1.4 Hz), 8.37/8.28 (2s, 2H, 2-H + 6-H), 7.78 ('dd', 2H, 3'-H + 5'-H, 3J_1 = 4.7 Hz, 3J_2 = 1.4 Hz).- $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (173.2) Ber. C 62.4 H 4.07 N 24.3 Gef. C 62.3 H 4.18 N 24.3.

Literatur

- 1 H. Möhrle, M. Pycior, D. Wendisch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, 327, im Druck.
- 2 J.V. Greenhill, P. Lue, *Prog. Med. Chem.* **1993**, 30, 203-326.
- 3 T. Kitagawa, S. Mizukami, E. Hirai, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1239-1255.
- 4 M. Pycior, Dissertation, Düsseldorf, **1993**.

[KPh618]