

Synthese von 2,4,6-Tris(alkylamino)-3-pyridincarbonitrilen durch Dimroth-Umlagerung

Wolfgang Bornatsch, Henning Reel und Karl-Heinz Schünderhütte*

Farbenforschungslaboratorium der BAYER AG,
D-5090 Leverkusen, Bayerwerk

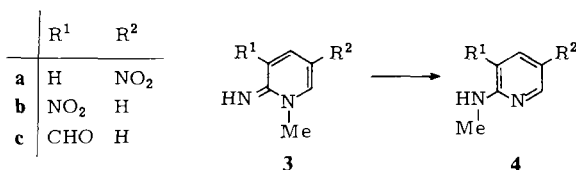
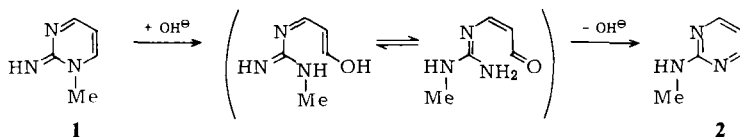
Eingegangen am 4. Juli 1980

2,4,6-Tris(alkylamino)-3-pyridincarbonitrile **8** können in einer dreistufigen Synthese aus den *N*-Alkylcyanoessigsäureamiden **5** erhalten werden. Der Schlüsselschritt ist dabei die in hohen Ausbeuten verlaufende Dimroth-Umlagerung der 2(1*H*)-Pyridinimine **7** zu **8**.

Synthesis of 2,4,6-Tris(alkylamino)-3-pyridinecarbonitriles by Dimroth Rearrangement

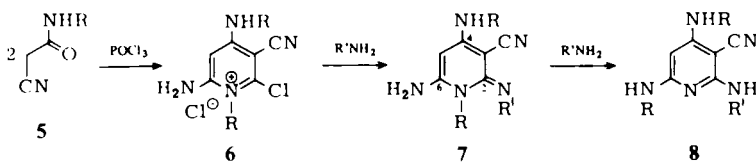
2,4,6-Tris(alkylamino)-3-pyridinecarbonitriles **8** are prepared in a three step synthesis starting from *N*-Alkylcyanoacetamides **5**. Key-step in this sequence is the Dimroth rearrangement of the 2(1*H*)-Pyridinimines **7** which leads in high yield to **8**.

Die Entdeckung der Dimroth-Umlagerung und die Aufklärung ihres Mechanismus stellen einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Chemie heterocyclischer Verbindungen dar¹⁾. So zeigten Studien an ¹⁵N-markierten Verbindungen, daß iminogruppentragende Heterocyklen wie 1-Methyl-2(1*H*)-pyrimidinimin (**1**) sich in alkalischem Medium über offenkettige Zwischenstufen zu **2** umlagern²⁾. Bei den 2(1*H*)-Pyridiniminen **3** läuft die entsprechende Umlagerung zu den Aminopyridinen **4** nur dann glatt ab, wenn sich in 3- oder 5-Stellung ein stark elektronegativer Substituent wie die Nitrogruppe^{3a)} oder die Aldehydfunktion^{3b)} befindet.



Zur Darstellung neuer Azofarbstoffe benötigten wir die bislang nicht beschriebenen Tris(alkylamino)pyridine des Typs **8**⁴⁾. Einen direkten Weg zu **8** sollte die Dimroth-Umlagerung der Imino-Verbindungen **7** eröffnen, die selbst in sehr guten Ausbeuten durch Cyclokondensation der *N*-Alkylcyanoessigsäureamide **5** zu **6** und anschließende Umset-

zung bei Raumtemperatur mit Aminen zugänglich sind⁵⁾. Allerdings erschien es fraglich, ob an dem, verglichen mit **3**, stärker donorstsubstituierten Pyridin **7** dieser Prozeß noch ablaufen würde.



	R	R'	
7a *)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	8a
b *)	CH ₃	CH ₃	b
c **)	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	c
d *)	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	d
e *)	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	e
f *)	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	f
g *)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	g
h **)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	h *)
i **)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	i

*) Isoliert als Hydrochloride.

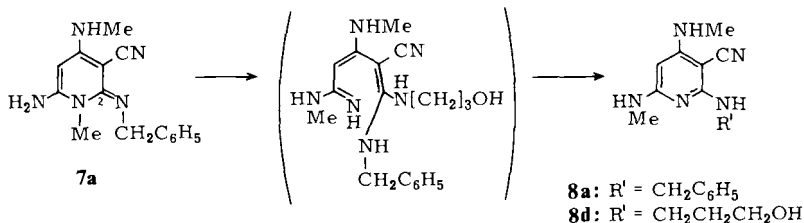
**) Isoliert als freie Basen.

Es gelang jedoch leicht, die 2(1*H*)-Pyridinimine **7** durch Erhitzen in überschüssigem Alkylamin R'NH₂ (p*K*_a 8.3–10.9) in die Aminopyridine **8** zu überführen: Bei 120–140 °C setzt die Dimroth-Umlagerung ein, die innerhalb von 2–3 h nahezu quantitativ abläuft. Im Falle der Umsetzung von **6** mit dem stärker nucleophilen Pyrrolidin (p*K*_a 11.3) erfolgt die Umlagerung zu **9a** bzw. **b** bereits bei ca. 25 °C, ohne daß dabei die Iminstufe faßbar wäre. Sterisch gehinderte sekundäre Amine wie z. B. Neopentylamin und 2-Amino-2-methyl-1-propanol sowie schwächer basische Arylamine wie z. B. Anilin (p*K*_a 4.6) reagieren dagegen bei Raumtemperatur nicht mit **6**; beim Erhitzen erhält man unter teilweiser Zersetzung ein unübersichtliches Produktgemisch.

Die Konstitution der Umlagerungsprodukte **8** geht klar aus dem Vergleich der ¹H-NMR-Spektren ([D₆]DMSO) von **7** und **8** hervor, der im folgenden am Beispiel des Paares **7a**/**8a** erläutert wird: Charakteristisch für **7a** ist das Auftreten eines Singulets für die Benzylprotonen und die Methylgruppe des tertiären Ringstickstoffes sowie das Dublett des Methylaminorestes an C-4; mögliche andere Tautomere lassen sich spektroskopisch nicht nachweisen. Demgegenüber sind bei **8a** die Signale beider Methylgruppen ebenso durch Kopplung mit einem in D₂O austauschbaren NH-Proton dublettiert wie das der Benzylgruppe.

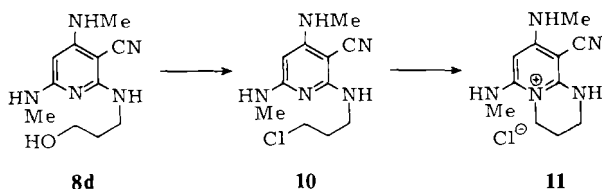
HMO-Rechnungen⁶⁾ deuten darauf hin, daß im Falle der Pyridinderivate **7** der ringöffnende Angriff des Amins bevorzugt an C-2 erfolgt. Experimentell läßt sich dieser, der Dimroth-Umlagerung entsprechende Mechanismus durch Kreuzungsexperimente nachweisen: Wird z. B. **7a** mit überschüssigem Propanolamin unter den Reaktionsbe-

dingungen der Methode B (s. exp. Teil) umgesetzt, so entsteht ein 1:1-Gemisch der Tris(alkylamino)pyridine **8a** und **8d**⁷⁾.



Dieser Befund läßt sich zwanglos mit der obigen Annahme einer offenkettigen Zwischenstufe deuten, die an C-2 sowohl einen Benzylamino- als auch einen Propanolamin-Rest trägt. Beim Pyridin-Ringschluß wird dann in ca. gleichen Anteilen einer der beiden Aminreste abgespalten. Eine thermische 1,3-Alkylverschiebung scheidet als alternativer Reaktionsmechanismus aus, da **7a** beim Erhitzen z. B. in DMF unverändert zurückgewonnen wird.

In Weiterführung der Synthesesequenz **5** → **8** eröffnet das Pyridin **8d** über das Chlorid **10** und anschließende Cyclisierung unter Natriumiodidkatalyse⁸⁾ einen Zugang zum 9-Cyan-6,8-bis(methylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinium-chlorid (**11**)⁹⁾.



Für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. *H. G. Metzinger*, Anorganisch-physikalische Abteilung der Bayer AG, für die Masseneinstimmungen Herrn Dr. *E. Monter*, Organisch-analytisches Laboratorium der Bayer AG.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian-Kernresonanzspektrometer Typ A56/60A. Massenspektren: AEI MS-9. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Darstellung der Imine **7**

0.1 mol der Chlorpyridiniumverbindung **6** wird in 100 ml desamins R'NH₂ 24h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung der Verbindungen **7a**, **b** und **d** – **g** wird mit 300 ml Aceton, die der Imine **7c**, **h** und **i** mit 500 ml Wasser versetzt, wobei sich die Imine in der Regel in Form ihrer Hydrochloride kristallin abscheiden. Nach Isolierung werden die Verbindungen aus den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Darstellung der Tris(alkylamino)pyridine **8** und **9**

Methode A (Eintopfverfahren **6** → **8** bzw. **9**): 0.1 mol des Chlorpyridiniumsalzes **6** wird in 250 ml des entsprechendenamins 5h auf 130°C erhitzt (ggf. Autoklav). Die weitere Aufarbeitung geschieht nach folgenden Varianten:

1. **8a**, **8e**, **9b**: Die obige Suspension wird auf 11 Wasser/Eis (1:1) gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus dem in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Tab. 1. Physikalische Daten der Verbindungen 7, 8 und 9

Verbindung	¹ H-NMR-Spektrum ([D ₆]DMSO/TMS) δ-Werte [ppm] (Multiplizität; Zuordnung)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse Ber. Gef.	Schmp. [°C] (Umkrist. aus) % Ausb.
6-Amino-2-(benzylimino)-3-cyan-1-methyl-4-(methylamino)-1,2-dihydropyridinium-chlorid (7a · HCl · H ₂ O)	2.71 (d, J ₁₂ = 4.5 Hz; 3H, NH - CH ₃), 3.73 (s; 3H, N-1 - CH ₃), 3.35 - 3.90 (s(br); 3H, HCl u. H ₂ O), 5.01 (s; 2H, CH ₂), 5.85 (s; 1H, 5-H), 6.90 - 7.30 (q; 1H, H ₃ CN - H), 7.27 - 7.70 (m; 5H, 5 Aromaten-H), 8.00 - 8.95 (s(br); 2H, NH ₂)	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₅ O (321.8)	C 56.0 56.7 H 6.3 6.5 N 21.8 21.8	ab 248° (Zers.) (EtOH/H ₂ O) 72
6-Amino-3-cyan-1-methyl-4-(methylamino)-2-(methylimino)-1,2-dihydropyridinium-chlorid (7b · HCl)	2.81 (d, J ₁₂ = 4.5 Hz; 3H, NH - CH ₃), 3.25 (s; 3H, N - CH ₃), 3.48 (s; 3H, N-1 - CH ₃), 5.65 (s; 1H, 5-H), 7.10 - 7.45 (q; 1H, H ₃ CN - H), 8.02 (s; 3H, NH ₂ u. HCl)	C ₉ H ₁₄ ClN ₅ (227.7)	C 47.5 47.5 H 6.2 6.8 N 30.8 30.5	ab 312° (Zers.) (H ₂ O) 75
6-Amino-2-(2-hydroxyethylimino)-1-methyl-4-(methylamino)-1,2-dihydro-3-pyridincarboxitril (7c)	2.87 (d, J ₁₂ = 4 Hz; 3H, HN - CH ₃), 3.30 - 4.15 (m; 7H, CH ₂ - CH ₂ u. N-1 - CH ₃), 5.00 - 5.62 (s(br); 1H, OH), 5.81 (s; 1H, 5-H), 6.90 - 7.35 (q; 1H, H ₃ CN - H), 7.55 - 8.50 (s(br); 2H, NH ₂)	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O	MS (Hoch- auflösung) Ber. 221.128 Gef. 221.127	228 - 230° (MeOH/H ₂ O) 61
6-Amino-3-cyan-2-(3-hydroxypropylimino)-1-methyl-4-(methylamino)-1,2-dihydropyridinium-chlorid (7d · HCl)	1.60 - 2.20 (m; 2H, C - CH ₂ - C), 2.88 (d, J ₁₂ = 4.5 Hz; 3H, NH - CH ₃), 3.35 - 4.15 (m; 7H, CH ₂ - C - CH ₂ u. N-1 - CH ₃), 4.75 - 5.22 (s(br); 1H, OH), 5.81 (s; 1H, 5-H), 7.00 - 7.41 (q; 1H, H ₃ CN - H), 7.79 - 8.60 (m(br); 3H, NH ₂ u. HCl)	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O (271.8)	C 48.6 48.8 H 6.6 6.4 N 25.8 25.3	212 - 214° (Aceton) 72
6-Amino-2-(benzylimino)-3-cyan-1-(2-methoxyethyl)-4-(2-methoxyethylamino)-1,2-dihydropyridinium-chlorid (7e · HCl)	3.30 (s; 6H, OCH ₃), 3.30 - 3.95 (m; 6H, CH ₂), 4.32 - 4.81 (m(br); 2H, N-1 - CH ₂ - C - OMe), 5.02 (s; 2H, benzyl. H), 6.02 (s; 1H, 5-H), 6.72 - 7.06 (m; 1H, CH ₂ - N - H), 6.26 - 6.68 (m; 5H, Aromaten-H), 8.13 - 8.71 (s(br); 3H, NH ₂ u. HCl)	C ₁₉ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ (391.9)	C 58.2 57.8 H 6.1 6.7 N 17.9 17.9	232 - 233° (EtOH/H ₂ O) 70

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	¹ H-NMR-Spektrum ([D ₆]DMSO/TMS) δ-Werte [ppm] (Multiplizität; Zuordnung)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse Ber. Gef.	Schmp. [°C] (Umkrist. aus) % Ausb.
2-(Allylimino)-6-amino-3-cyan-1-(2-methoxyethyl)-4-(2-methoxyethylamino)-1,2-dihydropyridiniumchlorid (7f · HCl · H ₂ O)	3.32 (s; 6H, OCH ₃), 3.30 – 3.90 (m; 6H, CH ₂), 4.00 – 4.85 (m; 4H, N-1 – CH ₂ , =N – CH ₂), 5.02 – 5.52 (m; 2H, vinyl, CH ₂), 5.60 – 6.40 (m; 1H, vinyl, CH), 6.03 (s; 1H, 5-H), 6.58 – 7.02 (m; 1H, CH ₂ – N – H), 7.82 – 8.45 (s(br); NH ₂ u. HCl)	C ₁₅ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ (359.9)	C 50.1 49.8 H 7.3 7.9 Cl 9.9 9.9 N 19.5 19.2 O 13.3 13.6	191 – 192° (Isopropylalkohol) 72
6-Amino-2-(benzylimino)-1-butyl-4-(butylamino)-3-cyan-1,2-dihydropyridiniumchlorid (7g · HCl)	0.60 – 2.25 (m; 14H, CH ₃ – CH ₂ – CH ₂), 2.95 – 3.50 (m; 2H, NH – CH ₂), 4.12 – 4.85 (m; 2H, N-1 – CH ₂), 5.12 (s; 2H, benzyl, H), 6.08 (s; 1H, 5-H), 6.82 – 7.30 (m; 1H, CH ₂ – N – H), 7.32 – 7.80 (m; 5H, Aromaten-H), 8.17 – 9.20 (m(br); 3H, NH ₂ u. HCl)	C ₂₁ H ₃₀ ClN ₅ (387.9)	C 65.0 65.0 H 7.8 8.5 N 18.1 18.0	ab 250° (Zers.) (EtOH/H ₂ O) 63
6-Amino-1-butyl-4-(butylamino)-2-(ethylimino)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril (7h)	0.68 – 1.88 (m; 16H, CH ₃ u. CH ₃ – CH ₂ – CH ₂), 1.14 (t, J ₁₂ = 7.0 Hz; 3H, CH ₃), 2.90 – 4.35 (m; 6H, NH – CH ₂ , N-1 – CH ₂ , =N – CH ₂), 3.61 (q, J ₁₂ = 7.0 Hz; 2H, Ethyl-CH ₂), 4.85 (s; 1H, 5-H), 5.35 – 5.80 (m; 1H, CH ₂ – N – H), 6.38 – 7.09 (s(br); 2H, NH ₂)	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ (289.4)	C 66.4 66.7 H 9.4 10.1 N 24.2 24.1	134 – 136° (EtOH) 73
6-Amino-1-butyl-4-(butylamino)-2-(isopropylimino)-1,2-dihydro-3-pyridincarbonitril (7i)	0.56 – 1.99 (m; 20H, CH ₃ – CH ₂ – CH ₂ , CH ₃ – C – CH ₃), 1.10 (d, J ₁₂ = 6.0 Hz; 6H, CH ₃ – C – CH ₃), 2.83 – 3.52 (m; 2H, N – CH ₂), 3.70 – 4.71 (m; 3H, N-1 – CH ₂ , Me – CH – Me), 4.45 (q, J ₁₂ = 6.0 Hz; 1H, Me – CH – Me), 4.87 (s; 1H, 5-H), 5.12 – 5.71 (m; 1H, CH ₂ – N – H), 6.31 – 7.07 (s; 2H, NH ₂)	C ₁₇ H ₂₉ N ₅ (303.4)	C 67.3 67.8 H 9.6 8.9 N 23.1 22.7	83 – 86° (MeOH/H ₂ O) 82
2-(Benzylimino)-4,6-bis(methylamino)-3-pyridincarbonitril (8a)	2.78 (d, J ₁₂ = 4.5 Hz; 6H, NH – CH ₂), 4.66 (d, J ₁₂ = 6 Hz; 2H, benzyl, H), 5.08 (s; 1H, 5-H), 5.92 (q, J ₁₂ = 4.5 Hz; 1H, NH – CH ₃), 6.49 (q, J ₁₂ = 4.5 Hz; 1H, NH – CH ₃), 6.71 (t, J ₁₂ = 6 Hz; 1H, CH ₂ – NH), 7.18 – 7.75 (m; 5H, Aromaten-H)	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ (267.3)	C 67.4 67.0 H 6.4 6.3 N 26.2 25.0	139 – 141° (EtOH) 86 (A) 94 (B)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	¹ H-NMR-Spektrum ([D ₆]DMSO/TMS) δ-Werte [ppm] (Multiplizität; Zuordnung)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse		Schmp. [°C] (Umkrst. aus) % Ausb.
			Ber.	Gef.	
2,4,6-Tris(methylamino)-3-pyridin-carbonitril (8b)	2.62–3.21 (m; 9H, N–CH ₃), 5.05 (s; 1H, 5-H), 5.64–6.26 (2q; 2H, Me–NH), 6.26–6.71 (q; 1H, Me–NH)	C ₉ H ₁₃ N ₅ (191.2)	C 56.5 H 6.8 N 36.6	56.7 6.8 36.6	153–154° (EtOH/H ₂ O) 61 (A) 59 (B)
2-(2-Hydroxyethylamino)-4,6-bis(methylamino)-3-pyridin-carbonitril (8c)	2.59–3.16 (m; 6H, NH–CH ₃), 3.30–4.02 (m; 4H, CH ₂ –CH ₂), 4.92 (s; 1H, OH), 5.08 (s; 1H, 5-H), 5.68–6.20 (m; 2H, Me–NH, CH ₂ –NH), 6.43 (q, J ₁₂ = 4.5 Hz; 1H, Me–NH)	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O (221.3)	C 54.3 H 6.8 N 31.7	54.6 6.8 30.9	124–126° (EtOH/H ₂ O) 67 (A) 63 (B)
2-(3-Hydroxypropylamino)-4,6-bis(methylamino)-3-pyridin-carbonitril (8d)	1.45–2.12 (m; 2H, C–CH ₂ –C), 2.61–3.15 (m; 6H, NH–CH ₃), 3.25–3.94 (m; 4H, CH ₂ –C–CH ₂), 4.67 (s(br); 1H, OH), 5.08 (s; 1H, 5-H), 5.87 (q, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, Me–NH), 6.09 (t, J ₁₂ = 6 Hz; 1H, CH ₂ –NH), 6.38 (q, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, Me–NH)	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O (235.3)	C 56.1 H 7.2 N 29.8	56.2 6.9 29.1	152–154° (EtOH/H ₂ O) 79 (A)
2-(Benzylamino)-4,6-bis(2-methoxyethylamino)-3-pyridin-carbonitril (8e)	3.16–3.72 (m; 14H, CH ₂ –CH ₂ –OCH ₃), 4.61 (d, J ₁₂ = 6 Hz; 2H, benzyl-H), 5.24 (s; 1H, 5-H), 5.61 (t; 1H, CH ₂ –NH), 6.54–7.08 (m; 2H, CH ₂ –NH), 7.26–7.67 (m; 5H, Aromaten-H)	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ (355.4)	C 64.2 H 7.0 N 19.7	64.4 7.0 19.5	98–101° (EtOH) 68 (A)
2-(Allylamino)-4,6-bis(2-methoxyethylamino)-3-pyridin-carbonitril (8f)	3.05–3.75 (m; 14H, CH ₂ –CH ₂ –OCH ₃), 3.80–4.20 (m; 2H, allyl-H), 4.85–5.37 (m; 2H, vinyl-CH ₂), 5.20 (s; 1H, 5-H), 5.38–5.62 (t; 1H, NH), 5.65–6.10 (m; 1H, vinyl-CH), 6.05–6.38 (t; 1H, NH), 6.38–6.90 (t(br); 1H, NH)	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₂	MS (Hochauflösung) Ber. 305.185 Gef. 305.183		Öl (nicht unersetzt destillierbar) 55 (A)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	¹ H-NMR-Spektrum (D ₆ DMSO/TMS) δ-Werte [ppm] (Multiplizität; Zuordnung)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse Ber. Gef.	Schmp. [°C] (Umkrist. aus) % Ausb.
2-(Benzylamino)-4,6-bis- (butylamino)-3-pyridincarbonitril (8g)	0.53 - 1.90 (m; 14H, CH ₃ - CH ₂ - CH ₂), 2.80 - 3.55 (m; 4H, N - CH ₂), 4.36 - 4.82 (m; 2H, benzyl. H), 5.15 (s; 1H, 5-H), 5.32 - 5.71 (t; 1H, NH), 6.32 - 6.80 (m; 1H, NH), 6.90 - 7.75 (m; 6H, Aromaten-H, NH)	C ₂₁ H ₂₉ N ₅	MS (Hochauf- lösung) Ber. 351.242 Gef. 351.243	Öl (nicht unzersetz destillierbar) 77 (A)
4,6-Bis(butylamino)-3-cyan-2- (ethylamino)pyridinium-chlorid (8h · HCl)	Lsm. CDCl ₃ : 0.75 - 2.09 (m; 17H, CH ₃ - CH ₂ - CH ₂ , Ethyl-CH ₃), 1.40 (t, J ₁₂ = 7.5 Hz; 3H, Ethyl-CH ₃), 3.06 - 3.59 (m; 4H, HN - CH ₂), 3.60 - 4.18 (m; 2H, Ethyl-CH ₂), 5.07 (s; 1H, 5-H), 5.49 (t, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, CH ₂ - N - H), 6.07 (t, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, CH ₂ - N - H), 8.93 (t, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, CH ₂ - N - H), 12.9 - 13.4 (s; 1H, HCl)	C ₁₆ H ₂₈ ClN ₅ (325.9)	C 59.0 58.8 H 8.7 8.8 N 21.5 21.5	139 - 143° (EtOAc) 89 (A)
4,6-Bis(butylamino)-2-(isopropyl- amino)-3-pyridincarbonitril (8i)	0.60 - 2.00 (m; 20H, CH ₃ - CH ₂ - CH ₂ , CH ₃ - C - CH ₃), 1.25 (d, J ₁₂ = 6.5 Hz; 6H, CH ₃ - C - CH ₃), 2.82 - 3.60 (m; 4H, N - CH ₂), 3.80 - 4.60 (m; 1H, Me - CH - Me), 5.09 (s; 1H, 5-H), 5.18 - 5.69 (m; 2H, 2NH), 6.17 - 6.62 (m; 1H, NH)	C ₁₇ H ₂₉ N ₅	MS (Hochauf- lösung) Ber. 303.243 Gef. 303.243	Öl (nicht unzersetz destillierbar) 76 (A)
4,6-Bis(methylamino)-2-(1-pyrroli- dinyl)-3-pyridincarbonitril (9a)	1.50 - 2.20 (m; 4H, C - CH ₂ - CH ₂ - C), 2.57 - 3.11 (m; 6H, N - CH ₃), 3.32 - 4.10 (m; 4H, CH ₂ - C - C - CH ₂), 5.11 (s; 1H, 5-H), 5.61 (q, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, Me - NH), 6.22 (q, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, Me - NH)	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ (231.3)	C 62.3 62.1 H 7.4 7.4 N 30.3 29.9	127 - 128° (EtOH/H ₂ O) 70 (A)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	¹ H-NMR-Spektrum (ID ₆]DMSO/TMS) δ-Werte [ppm](Multiplizität; Zuordnung)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse		Schmp. [°C] (Umkrist. aus) % Ausb.
			Ber.	Gef.	
4,6-Bis(2-methoxyethylamino)-2-(1-pyrrolidinyl)-3-pyridin-carbonitril (9b)	1.52 - 2.10 (m; 4H, C-CH ₂ -CH ₂ -C), 3.00 - 3.90 (m; 18H, CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃ , CH ₂ -C-C-CH ₂), 3.31 u. 3.34 (2s; 6H, OCH ₃), 5.28 (s; 1H, 5-H), 5.34 (t, J ₁₂ = 5.5 Hz; 1H, CH ₂ -N-H), 6.52 (t, J ₁₂ = 5.5 Hz; 1H, CH ₂ -N-H)	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ (319.4)	C 60.2 H 7.8 N 21.9	60.4 8.3 21.9	92 - 94° (EtOH) 61 (A)

Tab. 2. Physikalische Daten der Verbindungen 10 und 11

Verbindung	¹ H-NMR-Spektrum (ID ₆]DMSO/TMS) δ-Werte [ppm](Multiplizität; Zuordnung)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse		Schmp. [°C] (Umkrist. aus) % Ausb.
			Ber.	Gef.	
2-(3-Chlorpropylamino)-3-cyan-4,6-bis(methylamino)pyridinium-chlorid (10 · HCl · 2H ₂ O)	1.75 - 2.31 (m; 2H, C-CH ₂ -C), 2.89 (s; 6H, N-CH ₃), 3.36 - 3.97 (m; 4H, CH ₂ -C-CH ₂), 5.12 (s; 1H, 5-H), 7.31 (s(br); 1H, Me-NH), 8.11 (t, J ₁₂ = 6Hz; 1H, CH ₂ -NH), 8.35 - 8.95 (s(br); 1H, Me-NH)	C ₁₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ (326.2)	C 40.5 H 6.5 Cl 21.8 N 21.5	40.9 6.6 21.1 21.2	173 - 175° (H ₂ O (sauer)) 52
9-Cyan-6,8-bis(methylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidinium-chlorid (11 · H ₂ O)	1.78 - 2.35 (m; 2H, C-CH ₂ -C), 2.75 - 3.10 (m; 6H, N-Me), 3.20 - 3.62 (m; 2H, NH-CH ₂ -C), 3.50 (s; 2H, H ₂ O), 3.76 - 4.28 (m; 2H, N ⁺ -C-H ₂ -C), 5.12 (s; 1H, 5-H), 7.34 (q, J ₁₂ = 5 Hz; 1H, Me-N-H), 8.17 - 8.72 (s(br); 2H, Me-N-H, NH)	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O (271.8)	C 48.6 H 6.7 Cl 13.1 N 25.8	48.9 7.2 13.3 25.7	> 360° (EtOH/H ₂ O) 73

2. **8b**, **9a**: Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus dem in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3. **8c**, **8d**, **8h**: Die erhaltene Lösung wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand auf 11 Wasser/Eis (1:1) gegossen. Der Niederschlag wird nach Isolierung aus dem in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

4. **8f**: Die Lösung wird i. Vak. vom Amin befreit. Das erhaltene Öl konnte weder unzersetzt destilliert noch zur Kristallisation gebracht werden.

5. **8g**, **8i**: Durch Zugabe von 200 ml Essigester (**8g**) bzw. Aceton (**8i**) wird das gebildete Aminhydrochlorid gefällt. Nach dem Abfiltrieren wird das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das erhaltene Öl konnte nicht unzersetzt destilliert werden.

Methode B (via 2(1*H*)-Pyridinimin **7** → **8**)

8a, **8b**, **8c**: 40 mmol des 2(1*H*)-Pyridinimins **7** werden in 250 ml des entsprechendenamins im Autoklaven 5 h bei 130 °C erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht wie unter Methode A angegeben.

2-(3-Chlorpropylamino)-3-cyan-4,6-bis(methylamino)pyridinium-chlorid (**10**·HCl): 0.18 mol (42.4 g) des Trisamins **8d** werden in 80 ml Phosphoroxychlorid eingetragen. Die Mischung wird 1.5 h bei 85 °C gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Lösung auf 700 ml Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 250 ml Wasser, das mit einigen Tropfen konz. Salzsäure angesäuert ist, umkristallisiert. Nach Trocknen i. Vak. bei 50 °C erhält man 30.3 g (52 %) des Trisamins **10** als Hydrochlorid-dihydrat in Form hell-beiger Kristalle.

9-Cyan-6,8-bis(methylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinium-chlorid (**11**): 15.6 mmol (5.08 g) des Trisamins **10** werden in 30 ml DMF 9 h mit 250 mg (1.67 mmol) NaI unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Aceton gewaschen und i. Ölpumpenvak. getrocknet. Man erhält das Pyridopyrimidin **11** als Monohydrat, das zur weiteren Reinigung aus Ethanol/Wasser (1:2) umkristallisiert wird, in farblosen Kristallen (3.1 g; 73 %).

¹⁾ Übersicht: *M. Wahren*, Z. Chem. **9**, 241 (1969).

²⁾ *D. J. Brown*, Nature (London) **189**, 828 (1961). *J. Goerdeler* und *W. Roth*, Chem. Ber. **96**, 534 (1963). *D. J. Brown* und *J. S. Harper*, J. Chem. Soc. (London) **1963**, 1276.

³⁾ ^{3a)} *D. J. Brown* und *J. S. Harper*, J. Chem. Soc. (London) **1965**, 5542. — ^{3b)} *F. M. Moracci*, *F. Liberatore*, *S. Tortorella* und *B. Di Rienzo*, Tetrahedron **35**, 809 (1979).

⁴⁾ ^{4a)} Vgl. *BAYER AG* (Erf. *H. Reel*, *K. L. Moritz*), D.O.S. 2436898 (31.07.1974) [Chem. Abstr. **84**, 166239 u (1976)]. — ^{4b)} Zur Darstellung der 4,6-Diamino-2-(alkylamino)-3-pyridincarbonitrile **8** s. *Ciba-Geigy AG* (Erf. *V. Ramanathan*), D.O.S. 2263007 (12.07.1973) [Chem. Abstr. **79**, 106123 p (1973)].

⁵⁾ *A. L. Cossey*, *R. L. N. Harris*, *L. J. Huppertz* und *J. N. Phillips*, Aust. J. Chem. **29**, 1039 (1976).

⁶⁾ Als Parameter wurden die Standard-Werte nach *Streitwieser* eingesetzt. *A. Streitwieser jr.*, 'Molecular Orbital Theory for Organic Chemists', J. Wiley and Sons, New York 1961.

⁷⁾ Der Nachweis wurde durch DC-Vergleich von Verdünnungsreihen der Verbindungen **8a** und **8d** mit dem Reaktionsgemisch des Kreuzungsexperimentes erbracht. (DC-Alufolie, Kieselgel 60F₂₅₄, E. Merck; Fließmittel Toluol/Methanol/Eisessig = 20:5:2; Sichtbarmachung: Besprühen mit wäßriger *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid-Lösung.

⁸⁾ *K. Rorig*, *J. D. Johnston*, *R. W. Hamilton* und *Th. J. Telinski*, Org. Synth., Coll. Vol. **4**, 576 (1963).

⁹⁾ Zur Synthese der unsubstituierten Stammverbindung von **11** s. *T. Yamazaki*, *M. Nagata*, *H. Araki* und *F. Nohara*, Yakugaku Zasshi **88**, 212 (1968) [Chem. Abstr. **69**, 52096c (1968)].