

Eine einfache Synthese der 5-Cyan-2-pyridincarbonsäure und ihres Amids

Elke Langhals, Heinz Langhals und Christoph Rüdhardt *

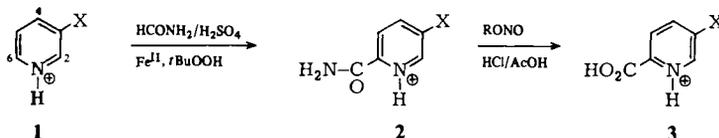
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 4. August 1983

A Simple Synthesis of 5-Cyano-2-pyridinecarboxylic Acid and its Amide

The title compounds **3** and **2** (X = CN) are prepared in good yields by regioselective carbamoylation of 3-cyanopyridine in a Minisci reaction and by consecutive amide hydrolysis with amyl nitrite in HCl-saturated acetic acid. The observed regioselectivity apparently remains confined to carbamoyl and possibly acyl radicals and to -M-effect substituents in 3-position.

In vorangehenden Arbeiten^{1,2)} haben wir gezeigt, daß in 3-Position durch Acyl-¹⁾ oder Imino-²⁾gruppen substituierte Pyridine **1** mit dem Reagens Formamid/Eisen(II)/*tert*-Butylhydroperoxid unter Zusatz von 1.5 Moläquivalent Schwefelsäure regioselektiv in 6-Position substituiert werden.



Darauf basierend wurden einfache Synthesen für Fusarinsäure und Analogverbindungen¹⁾ sowie Nicotin- bzw. Nornicotin-2-carboxamid²⁾ ausgearbeitet. Um zu prüfen, ob diese unerwartet hohe, für die Synthese von 2,5-disubstituierten Pyridinen **2** und **3** wichtige Selektivität durch einen sterischen Effekt der Gruppe X im Sinne einer Behinderung des Angriffs in Position 2 und 4 in **1** zu erklären ist, führten wir Versuche zur Carbamoylierung von 3-Cyanpyridin (**1** (X = CN) durch. Unter den obengenannten Bedingungen wurden dabei 52% 5-Cyan-2-pyridinecarboxamid (**2**, X = CN) als kristalline Reinsubstanz isoliert, aus der sich mit Pentylnitrit in HCl-gesättigter Essigsäure³⁾ 5-Cyan-2-pyridinecarboxylic acid (**3**, X = CN) mit 70% Ausb. rein darstellen ließ. Die Selektivität des Angriffs in 6-Position in den besprochenen Beispielen ist demnach nicht durch einen sterischen, sondern durch einen elektronischen Effekt des Substituenten X bedingt.

5-Cyan-2-pyridinecarboxylic acid (**3**, X = CN) und ihr Amid **2** (X = CN) sind verschiedentlich verwendete Synthesebausteine⁴⁾ für Naturstoffe⁵⁾, pharmakologisch wirksame Substanzen⁶⁾ und Polymere⁷⁾. In der Literatur findet sich bislang jedoch keine in guten Ausbeuten verlaufende einfache Synthese aus gut zugänglichem Ausgangsmaterial^{7,8)}.

Um zu prüfen, wie andere Substituenten X den Ort der Zweitsubstitution in **1** beeinflussen, wurden Versuche mit weiteren in 3-Position substituierten Pyridinen **1** durchgeführt, die in Lit.⁹⁾ ausführlich beschrieben sind. **1** (X = Br) wurde mit 25% Ausbeute in den Positionen 2,4 und 6 im Verhältnis 1:0.4:1 angegriffen, **1** (X = *tert*-C₄H₉) mit 5–10% Ausb. in Position 6 und **1** (X = *neo*-C₅H₁₁) mit 20% Ausb. in den Positionen 2,4 und 6 im Verhältnis 1:1:5; **1** (X = OCH₃)

führte zu einem wenig übersichtlichen Produktgemisch. In allen Beispielen konnte nicht umgesetztes Ausgangsmaterial gewonnen werden. Die quantitativen Analysen wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie vorgenommen, die Strukturzuordnungen erfolgten meist an den reinen isolierten Isomeren von **2**. Die Selektivität des Angriffs in 6-Position ist demnach keine Folge des I-Effekts (vgl. 3-Brompyridin), sondern offenbar des -M-Effekts. Die Alkylgruppen dirigieren die Zweitsubstitution andererseits durch ihren sterischen Effekt (s. a. Lit. ¹⁾).

Es ist interessant, daß die Selektivität der Substitution in 6-Position von **1** nicht nur ein Charakteristikum des -M-Effekts von X ist, sondern auch ein Spezifikum der Carbamoylradikale und allenfalls der Acylradikale^{1,9)} im Gegensatz zu den elektronenreichen Alkylradikalen¹⁰⁾. Aus 3-Cyanpyridin wurde mit Dioxanylradikalen¹¹⁾ mit 90% Ausb. ein Gemisch aller durch Angriff in 2-, 4- und 6-Position möglichen Mono- (26%), Di- (49%) und dem Trisubstitutionsprodukt (14%) erhalten, die zum größten Teil rein isoliert werden konnten⁹⁾. Auch mit Ethylradikalen¹²⁾ entstand aus **1** (X = CN) nach NMR- und GC-MS-Analyse das gleiche Muster von 7 Substitutionsprodukten wie mit Dioxanylradikalen⁹⁾.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Verwendete Geräte: s. Lit. ^{1,2)}.

5-Cyan-2-pyridincarboxamid (2, X = CN): 2.0 g (19.2 mmol) 3-Cyanpyridin werden in 14 ml Formamid gelöst und bei 0–5 °C unter Rühren mit 1.85 ml (32.7 mmol) konz. Schwefelsäure versetzt. Unter Stickstoff-Schutzgas fügt man 10.5 g (38.4 mmol) Eisen(II)-sulfat-heptahydrat hinzu und tropft 4.3 g (38.4 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid (80proz., Peroxid-Chemie, München-Höllriegelskreuth) unter kräftigem Rühren ein, wobei man die Temp. unterhalb von 10 °C hält (Eisbad). Im Anschluß daran rührt man noch 1 h bei Raumtemp. Man versetzt dann mit einer Kaliumcitratlösung aus 11.2 g (0.2 mol) Kaliumhydroxid, 13.6 g (0.07 mol) Citronensäure und 80 ml Wasser. Das aus der wäßrigen Formamid-Lösung abgeschiedene beigefarbene Pulver wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Anschließend wird aus Methanol oder Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.47 g (52%), farblose Plättchen mit Schmp. 237 °C (Zers.; aus Ethanol). – IR (KBr): 3420 s, 3170 s (NH); 3100 w, 3080 w (C–H); 2235 m (CN); 1710 s (Amid I); 1610 s, 1560 cm^{-1} s (Amid II, arom. C–C). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.85 und 8.16 (s, breit, NH_2), 8.25 (dd, J_{43} = 8 Hz, J_{63} = 1 Hz, 3-H), 8.39 (dd, J_{43} = 8 Hz, J_{64} = 2–3 Hz, 4-H), 9.00 (m, 6-H). – MS (70 eV): m/e = 147 (46%, M^+), 104 (100%, $\text{M}^+ - \text{HNCO}$).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ (147.1) Ber. C 57.14 H 3.43 N 28.56 Gef. C 56.97 H 3.03 N 28.38

5-Cyan-2-pyridincarbonsäure (3, X = CN): 300 mg (2.04 mmol) **2** (X = CN) suspendiert man unter Feuchtigkeitsausschluß in einem Gemisch aus 15 ml HCl-gesättigter Essigsäure und 2 ml Acetonitril. Unter Rühren gibt man bei Raumtemp. innerhalb von 12 h 2.1 ml (15.8 mmol) *n*-Pentylnitrit in mehreren Portionen zu. Anschließend wird noch 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird bei 40 Torr abdestilliert. Der blaßgelbe Rückstand (310 mg) besteht aus etwa 85% 5-Cyan-2-pyridincarbonsäure (**3**, X = CN) und 15% 5-Cyan-2-pyridincarboxamid (**2**, X = CN), NMR-spektroskopischer Nachweis. Letzteres läßt sich durch Ausfällen aus Methanol aufgrund seiner Schwerlöslichkeit nahezu vollständig abtrennen (Ausb. 40 mg). Eindampfen der methanolischen Mutterlauge und Umkristallisation des Rückstands aus Methylenchlorid/Petrolether liefert **3** (X = CN) in reiner Form. Ausb. 210 mg (69.5%). Schmp. 200 °C (Zers.), Lit. ⁸⁾ 204–205 °C. – IR (KBr): 2235 w (CN); 1736 s, 1712 cm^{-1} s (CO). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8.26

(dd, $J_{43} = 8$ Hz, $J_{63} = 1$ Hz, 3-H), 8.31 (dd, $J_{43} = 8$ Hz, $J_{64} = 2$ Hz, 4-H), 9.00 (m, 6-H). – MS (70 eV): $m/e = 148$ (2%, M^+), 104 (100%, $M^+ - CO_2$), 77 (45%), 51 (21%).

$C_7H_4N_2O_2$ (148.1) Ber. C 56.76 H 2.72 N 18.91 Gef. C 56.91 H 2.82 N 18.94

- 1) *E. Langhals, H. Langhals und C. Rüchardt*, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 930.
- 2) *E. Langhals, H. Langhals und C. Rüchardt*, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 330.
- 3) Arbeitsweise analog *N. Sperber, D. Papa und E. Schenk*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3091 (1948).
- 4) *Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.* (Erf. *I. Matsumoto und K. Tomimoto*), Japan. Kokai 7424,970 (5. März 1974) und 7424,969 (5. März 1974) [Chem. Abstr. **81**, 77 809 a und 77 810 u (1974)].
- 5) ^{5a)} *H. Barth, M. Kobayashi und H. Musso*, Helv. Chim. Acta **62**, 1231 (1979). – ^{5b)} *H. Barth*, Dissertation, Univ. Karlsruhe 1976.
- 6) *Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.* (Erf. *H. Hidaka, I. Matsumoto, J. Yoshizawa und K. Tomimoto*), Japan. Kokai 7426,284 (8. März 1974) [Chem. Abstr. **81**, P 91 360 d (1974)].
- 7) *B. V. Suvorov und O. B. Lebedeva*, Izv. Akad. Nauk. Kaz. SSR, Ser. Khim. **27**, 89 (1977) [Chem. Abstr. **88**, 50 610 m (1978)].
- 8) *Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.* (Erf. *I. Matsumoto, K. Tomimoto, M. Okazawa und J. Yoshizawa*), Japan. Kokai 7426,283 (8. März 1974) [Chem. Abstr. **81**, 105 306 e (1974)].
- 9) Dissertation *E. Fritz-Langhals*, Univ. Freiburg 1983.
- 10) ^{10a)} *F. Minisci*, Fortschr. Chem. Forsch. **62**, 1 (1976). – ^{10b)} *F. Minisci und O. Porta*, Adv. Heterocycl. Chem. **16**, 123 (1974). – ^{10c)} *F. Minisci*, Synthesis **1973**, 1.
- 11) *W. Buratti, G. P. Gardini, F. Minisci, F. Bertini, R. Galli und M. Perchinunno*, Tetrahedron **27**, 3655 (1971).
- 12) *F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli und M. Perchinunno*, Tetrahedron **27**, 3575 (1971).

[266/83]