

Zur Reaktion von Trichloracetonitril und Phenylcyanat mit Ylidennitrilen

Karl Gewalt*, Ute Hain und Margit Gruner

Sektion Chemie der Technischen Universität Dresden,
MommSENstr. 13, DDR-8027 Dresden

Eingegangen am 7. Juni 1984

4,4-Dicyano-3-methyl-3-butensäure-ethylester (1) addiert sich basenkatalysiert an Trichloracetonitril oder Phenylcyanat unter Bildung von substituierten 2-Amino-3,5-pyridindicarbonsäure-Derivaten 3. 3-Amino-2,4-dicyanocrotonitril (8) reagiert mit den gleichen Komponenten analog zu substituierten 2,4-Diamino-3,5-pyridindicarbonitrilen 9. Hydrazinhydrat tauscht in 3 und 9 die Trichlormethyl- oder Phenoxy-Gruppe aus unter Bildung von Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinen (5, 13). Aus 3 wird ferner das substituierte Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-on 7 hergestellt. Bei der Reaktion von 3-Amino-2,4-dicyanocrotonsäure-methylester (14) mit Trichloracetonitril oder Phenylcyanat entstehen substituierte 4-Amino-3,5-dicyano-2(1*H*)-pyridinone 16. Letztere können in substituierte 2-Alkoxy- und 2,6-Dialkoxy-pyridine 18 – 21 umgewandelt werden.

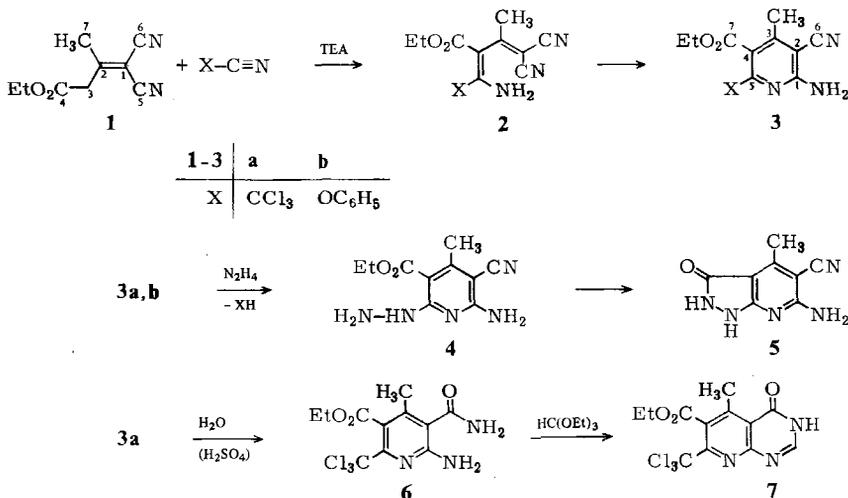
Reaction of Trichloroacetonitrile and Phenyl Cyanate with Ylidene Nitriles

The base-catalyzed addition of ethyl 4,4-dicyano-3-methyl-3-butenate (1) onto trichloroacetonitrile or phenyl cyanate, respectively, yields the substituted 2-amino-3,5-pyridindicarboxylic acid derivatives 3. With the same components the 3-amino-2,4-dicyanocrotonitrile (8) analogously reacts to form the substituted 2,4-diamino-3,5-pyridindicarbonitriles 9. The trichloromethyl or phenoxy group in 3 or 9 is exchanged by hydrazine hydrate to yield the pyrazolo[3,4-*b*]pyridines (5, 13). From 3 further the substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one 7 is synthesized. Methyl 3-amino-2,4-dicyanocrotonate (14) reacts with trichloroacetonitrile or phenyl cyanate, respectively, to give the substituted 4-amino-3,5-dicyano-2(1*H*)-pyridinones 16. These can be converted into 2-alkoxy- and 2,6-dialkoxy-pyridine derivatives 18 – 21.

Wie wir bereits gezeigt haben, addieren sich Alkylidencyanessigsäure-Derivate mit einer vinylogenen, aktiven Methylengruppe in γ -Position mehrstufig an Heterocumulene und aktivierte Doppelbindungen unter Bildung von 6-Amino-2*H*-thiopyran-2-thionen¹⁾, 6-Aminopyridin-2(1*H*)-thionen²⁾, Pyridonimininen²⁾ und aromatisierbaren Cyclohexadien-Derivaten³⁾. Im folgenden berichten wir über die Addition von speziellen Ylidencyanessigsäure-Derivaten an aktivierte Nitrilgruppen.

Die Addition von Cyanessigsäure-Derivaten selbst an Trichloracetonitril⁴⁾ und Phenylcyanat⁵⁾ ist bekannt, eine vinyloge Reaktion war in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Inzwischen haben aber *Ege* und *Schuck*⁶⁾ eine solche Umsetzung durchgeführt, und zwar die Addition von α -Cyan- β -methylzimtsäurenitril an Trichloracetonitril unter Bildung des 2-Amino-4-phenyl-6-(trichlormethyl)-3-pyridincarbonitrils (Verbindungstyp 3a) in Gegenwart von Alkoholat. Dies veranlaßt uns zur Veröffentlichung eigener Ergebnisse⁷⁾.

Wir fanden, daß sich Ylidenmalononitrile, bei denen die vinyloge Methylengruppe mit einem zusätzlichen Akzeptor verbunden ist, in einfacher Weise an aktivierte Nitrile addieren. So reagiert der 4,4-Dicyan-3-methyl-3-butensäureester⁸⁾ **1** in Gegenwart von Triethylamin und in Ethanol mit Trichloracetonitril zum 2-Amino-6-(trichlormethyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-Derivat **3a**. Mit Phenylcyanat entsteht analog das 2-Amino-6-phenoxy-pyridin-Derivat **3b**.



Für die Struktur **3a** spricht dessen UV-Spektrum, das mit dem des oben zitierten 2-Amino-4-phenyl-6-(trichlormethyl)-3-pyridincarbonitrils⁶⁾ weitgehend übereinstimmt, sowie die Unveränderlichkeit von **3a** beim Erhitzen in Dimethylformamid, Essigsäure oder Morpholin.

Hydrazinhydrat substituiert sowohl in **3a** als auch in **3b** die Abgangsgruppe, in der Wärme schließt sich sofort die Cyclisierung zum substituierten Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-on **5** an. Bei Raumtemperatur ist das intermediäre, substituierte 2-Hydrazinopyridin **4** isolierbar, wir haben es aus **3a** und Hydrazinhydrat hergestellt. Es cyclisiert bei der Behandlung mit Essigsäure oder Lauge zu **5**. Dessen Bildung läßt zwar auf analoge Strukturen von **3a, b** schließen, beweist aber die Ringstruktur **3** nicht eindeutig. Zur Struktursicherung können aber die ¹³C-NMR-Spektren herangezogen werden.

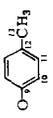
In Tab. 1 sind die ¹³C-NMR-chemischen Verschiebungen für die Verbindungen **1, 3a, b, 8, 9a, c, 11, 13, 20** und **21** zusammengefaßt. Die Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale erfolgte unter Zuhilfenahme der üblichen Substituenteninkrementberechnungen⁹⁾ (ausgehend von den ¹³C-chemischen Verschiebungen des Pyridins) sowie der Multiplizitäten der Signale in den protonengekoppelten ¹³C-NMR-Spektren, die ebenfalls in Tab. 1 angegeben sind. Im Einklang mit der postulierten Ringstruktur zeigen die ¹³C-NMR-Spektren von **3a, b** ein Signal für nur eine Nitrilgruppe (C-6-Position), während die offenkettigen Dinitrile **1** und **8** zwei bzw. drei Linien im CN-Bereich aufweisen. Entsprechend finden wir in den protonengekoppelten Spektren jeweils ein Multiplett für die C-2-Positionen wegen der ¹³C-¹H-Kopplung der ¹³C-2-Kerne mit den Protonen der CH₃- und der NH₂-Gruppe über drei Bindungen.

Tab. 1. ^{13}C -Chemische Verschiebungen von **1**, **3a**, **b**, **8**, **9a**, **c**, **11**, **13**, **20** und **21** (in ppm, bezogen auf TMS, Lösungsmittel $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) und Angabe der Multiplizitäten^{a)} der ^{13}C -NMR-Signale im protonengekoppelten Spektrum. (Zur Bezifferung der C-Atome vgl. die betreffenden Formeln)

Nr.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	CCl_3/X	OCH_2CH_3
3a	157.9 s	92.4 m	153.5 (q)	115.1 q	154.0 s	114.6 s	165.6 s	96.2 s	61.8 (q), 13.5 (l ^b)
3b	152.9 s	84.9 m	154.0 (q)	106.5 q	159.8 s	115.6 s	161.3 s	c)	60.8 (q), 13.9 (l ^d)
9a	159.8 s	72.4 quint	159.4 s	78.4 t	161.0 s	113.9 s	/ 113.8 s ^e)	95.9 s	—
9c	161.8 s	68.4 quint	160.1 s	69.1 t	166.7 s	114.9 s	/ 114.4 ^e)	f)	—
11	156.3 s	95.5 m	156.1 s	79.4 t	158.5 s	167.4 s	115.0 s	96.4 s	—
13	153.9 s	67.1 m	160.8 s	88.1 m	154.5 s	118.2 s	148.5 s (breit)	—	—
20	164.2 t	78.9 t	160.2 s	85.1 t	160.2 s	112.5 s	/ 112.3 s ^e)	95.2 s	64.5 (q), 14.1 (l)
21	166.5	72.4	150.0	72.4	166.5	113.4	113.4	—	63.5, 14.2
1	87.6 q	174.8 (q)	42.1 q	166.4 (t)	111.6 s	/ 111.4 s ^e)	22.9 t	—	61.4 (q), 13.6 (l)
8	50.5 m	164.8 (t)	22.4 m	114.7 (t)	115.5 s	/ 114.3 s ^e)	—	—	—

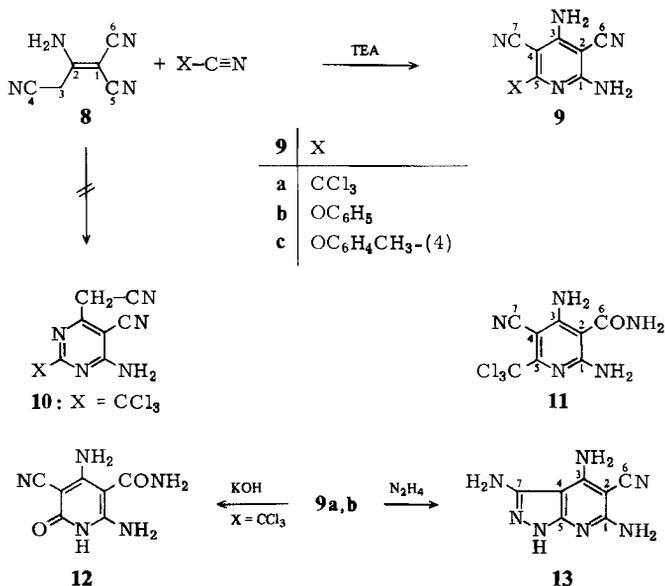
a) Angabe der Multiplizitäten infolge ^{13}C - ^1H -Kopplung über drei Bindungen ohne Klammern, über 2 Bindungen in Klammern. — b) CH_3 ; 18.6 s. —

c)  C-9 bis C-12: 164.8 t, 120.9 t, 129.4 d, 124.7 t. — d) CH_3 ; 18.1 s. — e) Zuordnung auf eine bestimmte CN-Position nicht möglich. —

f)  C-9 bis C-13: 150.1 t, 121.3 d, 129.8 m, 134.5 (m), 20.3 t.

Schließlich liefert die Hydrolyse von **3a** in heißer Schwefelsäure das 2-Amino-3-pyridincarboxamid **6**. Letzteres cyclisiert wie andere *o*-Aminocarboxamide nach bekannter Methode mit Orthoameisensäureester zum Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-on-Derivat **7**.

Besonders geeignet für die Addition an die genannten aktivierten Nitrile ist das 3-Amino-2,4-dicyancrotonitril (dimeres Malononitril)¹⁰ (**8**). Dessen Reaktion mit Trichloracetonitril oder Phenylcyanat liefert bei Raumtemperatur die substituierten 2,4-Diamino-3,5-pyridindicarbonitrile **9a** oder **9b, c**.



Elnagdi und Mitarbb.¹¹ berichten in anderem Zusammenhang, daß die Umsetzung von **8** mit Trichloracetonitril in Gegenwart von Morpholin und in siedendem Ethanol das substituierte 4-(Cyanmethyl)pyrimidin **10** liefern solle. Der Schmelzpunkt stimmt mit dem des von uns hergestellten **9a** überein. Für die Struktur **10** gibt es auch in den NMR-Spektren keine Anhaltspunkte, vielmehr weisen sie ziemlich eindeutig auf die Pyridinstruktur **9a** hin.

Ein unter Lit.¹¹ angegebenes Signal für eine CH_2 -Gruppe konnten wir in unseren 1H -NMR-Spektren von **9a, b** nicht finden. Die Multiplizitäten der ^{13}C -NMR-Signale in den protonengekoppelten Spektren erbringen ebenfalls den eindeutigen Beweis für die vorgeschlagene Struktur von **9a, c** (s. Tab. 1). Wir erhalten jeweils fünf ^{13}C -NMR-Linien für die *ipso*-Kohlenstoffatome C-1 bis C-5 am aromatischen Ring, darunter ein C-2-Quintett und ein C-4-Triplett, welche nur aus der ^{13}C - 1H -Kopplung über drei Bindungen zwischen ^{13}C -2 und den benachbarten vier bzw. zwischen ^{13}C -4 und den benachbarten beiden NH_2 -Protonen hervorgehen können. Die ungewöhnlichen Hochfeldverschiebungen der C-2- und C-4-Atome lassen sich durch die empirische Berechnung der ^{13}C -2- und ^{13}C -4-chemischen Verschiebungen mit Hilfe von Substituenteninkrementen gut reproduzieren. Dagegen ist kein ^{13}C -NMR-Signal für eine CH_2 -Gruppe entsprechend Struktur **10** nachweisbar wie auch nicht für eine $-CH=$ -Gruppe, die bei einer zu **10** tautomeren Struktur erwartet werden müßte.

Damit ändern sich auch die Strukturen für die unter Lit.¹¹⁾ angegebenen Folgeprodukte. So finden wir z. B. nach der Hydrolyse von **9a** mit verdünnter Kalilauge nicht eine Carbonsäure, sondern eine Verbindung, der wir die Struktur des 2-Pyridinon-Derivates **12** zuordnen. Wir nehmen dabei in Analogie zur Bildung von **11** an, daß die Hydrolyse der Nitrilgruppe in 5-Stellung und nicht in 3-Position stattfindet.

9a und **9b** liefern nach der Behandlung mit Hydrazinhydrat das gleiche Produkt. Der Austausch der Trichlormethyl- bzw. Phenoxy-Gruppe ist aber offensichtlich gekoppelt mit einem Ringschluß zum 3,4,6-Triamino-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonitril (**13**). Die Strukturzuordnung stützt sich auf das protonengekoppelte ¹³C-NMR-Spektrum (Tab. 1), das die zu **13** isomere, offenkettige Hydrazinopyridin-Struktur ausschließt. Im Gegensatz zum ¹³C-NMR-Spektrum von **9a** erhalten wir drei intensitätsstarke Singulets, die wir den C-1-, C-3- und C-7-Positionen zuordnen, und nur ein CN-Signal für das C-6-Atom, außerdem ein verbreitertes C-5-Singulett und zwei Multipletts für die C-2- und C-4-Atome.

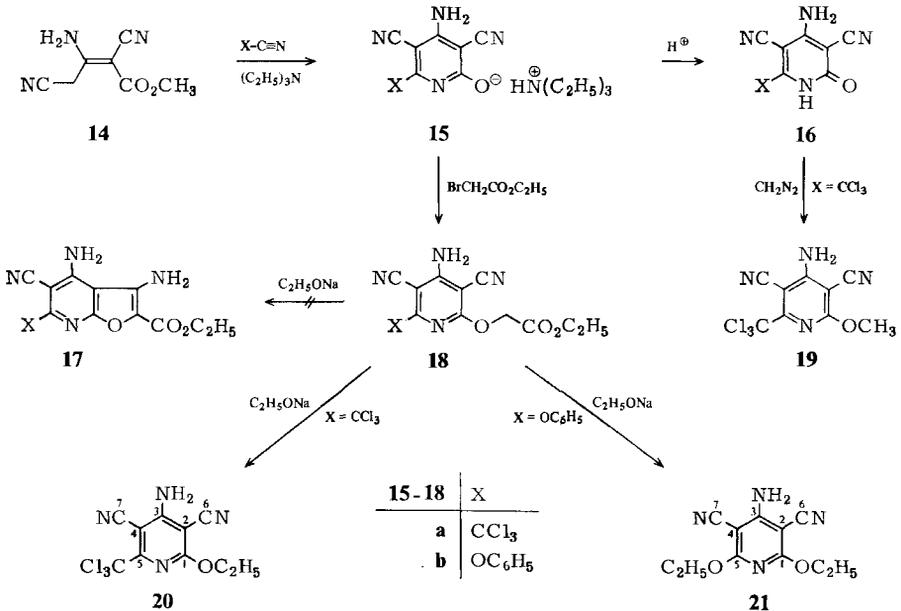
Hydroxylamin vermag die Trichlormethyl-Gruppe in **9a** nicht zu verdrängen, es katalysiert aber dessen Hydrolyse zum substituierten Pyridincarboxamid **11**. Dessen UV-Spektrum stimmt mit dem von **9a** überein, das ¹H-NMR-Spektrum weist 3 Signale für Aminogruppen aus. Das protonengekoppelte ¹³C-NMR-Spektrum von **11** gibt Auskunft darüber, welche der beiden Nitrilgruppen in **9a** angegriffen wird (Tab. 1). Aus dem nur für **11** möglichen C-4-Triplett (¹³C-¹H-Kopplung von ¹³C-4 mit den beiden nachbarständigen NH₂-Protonen) sowie aus den nahezu gleiche Werten der ¹³C-4-chemischen Verschiebungen von **11** und **9a** folgt Struktur **11** eindeutig.

Die Diazotierung von **9a** in H₂SO₄/Eisessig (1:4) liefert nach der Kupplung mit 2-Naphthol lediglich ca. 8% des entsprechenden Azonaphthols, das in Dimethylformamid folgendes UV-Spektrum zeigt: λ_{max} (lg ε) = 309 sh (3.95), 437 sh (3.97), 463 nm (3.98). Obgleich unseres Wissens das Verhalten von 2,4-Diaminopyridinen bei der Diazotierung nicht bekannt ist, nehmen wir an, daß die 4-Aminogruppe reagiert¹²⁾. Eine genaue Untersuchung der Reaktion und Produktstruktur haben wir nicht vorgenommen.

Als weiteres additionsfähiges Ylidennitril erwies sich der 3-Amino-2,4-dicyancrotonsäure-methylester (**14**)¹³⁾. Hier nimmt aber an der Sekundärreaktion nicht die Nitril- sondern ausschließlich die Estercarbonylgruppe teil, und es entstehen aus **14** und Trichloracetonitril bzw. Phenylcyanat die substituierten 4-Amino-2(1*H*)-pyridinone **16**; man isoliert sie am besten als Triethylammoniumsalze **15**.

Letztere sind *O*-alkylierbar: Mit Bromessigester entstehen die (2-Pyridinyloxy)essigester **18**. Deren 2-Alkoxy-pyridin-Struktur geht aus dem Vergleich des UV-Spektrums mit dem des 2-Methoxypyridins **19** hervor, das auch aus dem freien 2(1*H*)-Pyridinon **16a** mit Diazomethan hergestellt werden kann.

Die Behandlung von **18** mit Natriummethylat führt nicht zur erwarteten *Thorpe*-Cyclisierung¹⁴⁾ unter Bildung der Furo[2,3-*b*]pyridine **17**. Statt dessen wird in **18a** die (Ethoxycarbonyl)methoxy- gegen die Ethoxygruppe ausgetauscht, und man erhält in Übereinstimmung mit den ¹³C-NMR-Daten (Tab. 1) den 2-Pyridylether **20**. In **18b** werden beide Abgangsgruppen ausgetauscht, und es entsteht das 2,6-Diethoxypyridin-Derivat **21**, dessen symmetrische Struktur ebenfalls durch das ¹³C-NMR-Spektrum (Tab. 1) bestätigt wird.



Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mikroheiztisch. – IR- und UV-Spektren: Geräte Specord 75 und UV-VIS-Specord der Fa. Carl Zeiss Jena. – ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: FT-NMR-Spektrometer WH-90 der Firma Bruker in [D₆]DMSO als Lösungsmittel (¹³C = 39.6 ppm gegen TMS). Die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren bei 22.63 MHz Meßfrequenz erfolgte entweder unter Protonenrauschentkopplung oder in ¹H "gated decoupling"-Technik, um protonengekoppelte Spektren zu erhalten. Die digitale Auflösung betrug 0.04 ppm.

6-Amino-5-cyan-4-methyl-2-(trichlormethyl)-3-pyridincarbonsäure-ethylester (3a): Zu einer Lösung von 3.6 g (20 mmol) **1** und 2.9 g (20 mmol) Trichloracetonitril in 15–20 ml absol. Ethanol tropft man unter Rühren 3.0 g (30 mmol) trockenes Triethylamin. Anschließend wird noch 2 h bei Raumtemp. oder 1 h bei 30–35°C gehalten. Danach wird die Lösung unter Kühlung mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und die farblosen Kristalle nach einigem Stehenlassen abgessaugt. Schmp. 166–168°C (aus Ethanol). Ausb. 4.19 g (65%). – IR (KBr): CO 1700, CN 2215, NH 3230 ass., 3330, 3430 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (t; 3H, CH₃), 4.4 (q; 2H, OCH₂), 2.52 (s; 3H, CH₃), 5.5 (s; 2H, NH₂). – UV (EtOH): λ_{max} (lg ε) = 225 (4.32), 262 (3.95), 340 nm (3.74).

C₁₁H₁₀Cl₃N₃O₂ (322.5) Ber. C 40.93 H 3.11 Cl 33.02 N 13.02
Gef. C 41.30 H 2.93 Cl 32.57 N 12.88

6-Amino-5-cyan-4-methyl-2-phenoxy-3-pyridincarbonsäure-ethylester (3b): Zu einer Lösung von 3.6 g (20 mmol) **1** und 2.4 g (20 mmol) Phenylcyanat in 15–20 ml absol. Ethanol tropft man unter Rühren 1.5–2 g (15–20 mmol) trockenes Triethylamin. Die Temperatur soll dabei 50°C nicht überschreiten. Anschließend läßt man 3 h bei Raumtemp. stehen. Danach wird in das

4fache Volumen Wasser eingerührt und nach einigen Stunden abgesaugt. Schmp. 132–134 °C (aus Eisessig). Ausb. 3.2 g (54%). – IR (KBr): CO 1705, CN 2200, NH 3200 ass., 3320, 3420 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.38$ (t; 3H, CH_3), 4.40 (q; 2H, OCH_2), 2.51 (s; 3H, CH_3), 5.16 (s; 2H, NH_2), 7.06–7.52 (m; 5H, Aromaten-H). – UV (EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 268 (4.11), 317 nm (4.01).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (297.3) Ber. C 64.63 H 5.09 N 14.14
Gef. C 64.33 H 5.22 N 13.79 Molmasse 297 (MS)

6-Amino-5-cyan-2-hydrazino-4-methyl-3-pyridincarbonsäure-ethylester (4): In eine Lösung von 3.0 mmol **3a** oder **3b** in 5 ml Dimethylformamid rührt man 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat ein und läßt 2 h stehen. Anschließend wird mit 50 ml Wasser verdünnt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohausb. 0.5 g (87%). Schmp. 218–220 °C. Schmp. 220–222 °C nach Umkristallisation aus Propanol ohne längeres Erhitzen (ab 224 °C wird das Produkt teilweise wieder fest → **5**). – IR (KBr): CO, NH_2 1650, 1660, CN 2200, NH 3210, 3310, 3380 cm^{-1} . – UV (EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 290 (4.24), 337 nm (4.09). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.32$ (t; 3H, CH_3), 4.27 (q; 2H, OCH_2), 2.49 (s; 3H, CH_3), 4.60 (s; 2H, NH_2), 6.90 (s; 2H, NH_2), 9.04 (s; 1H, NH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ (235.2) Ber. C 51.05 H 5.57 N 29.77 Gef. C 51.34 H 5.60 N 30.35

6-Amino-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonitril (5)

a) 5.0 mmol **3a** oder **3b** werden in einem Gemisch aus 7 ml Propanol und 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat 15 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten verdünnt man mit 30 ml Wasser und säuert die klare Lösung mit verd. Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohausb. 0.85 g (88%). Bis 360 °C nicht geschmolzen (aus DMF).

b) **4** wird in wenig Eisessig 5 min erhitzt. Nach Erkalten saugt man ab und wäscht mit Methanol. – IR (KBr): CO 1660, CN 2220, NH 3230, 3330, 3410 cm^{-1} (2900–3100 ass.). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.58$ (s; 3H, CH_3). – UV (DMF): $\lambda_{\text{max}} = 326$ nm.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$ (189.2) Ber. C 50.79 H 3.73 N 37.02 Gef. C 50.61 H 3.96 N 36.97

6-Amino-5-carbamoyl-4-methyl-2-(trichlormethyl)-3-pyridincarbonsäure-ethylester (6): 0.65 g (2.0 mmol) **3a** werden in 5 ml konz. Schwefelsäure 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten rührt man in 50 ml Eis/Wasser ein und saugt nach 1 h ab. Schmp. 219–221 °C (Propanol/Wasser = 1:2). Ausb. 0.51 g (75%). – IR (KBr): CO 1670, 1710, NH 3220, 3320, 3370, 3460. – UV (EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 219 (4.22), 262 (3.86), 319 nm (3.19).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (340.6) Ber. C 38.78 H 3.52 N 12.34 Gef. C 39.14 H 3.63 N 12.03

3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-(trichlormethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäure-ethylester (7): 0.34 g (1.0 mmol) **6** erhitzt man 2 h in einem Gemisch von 4 ml Orthoameisensäure-triethylester und 2 ml Acetanhydrid unter Rückfluß. Nach Erkalten und Anreiben kristallisiert **7** aus und wird abgesaugt. Ausb. 0.28 g (80%). Schmp.: Zers. ab 295 °C, bis 360 °C nicht geschmolzen (aus Eisessig). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.30$ (t; 3H, CH_3), 4.39 (q; 2H, OCH_2), 2.80 (s; 3H, CH_3), 8.34 (s; 1H, 2-H), 12.7 (s; 1H, NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (350.5) Ber. C 41.08 H 2.85 N 11.98 Gef. C 40.21 H 2.93 N 11.91

2,4-Diamino-6-(trichlormethyl)-3,5-pyridindicarbonitril (9a): 2.6 g (20 mmol) **8** werden in 25–30 ml absol. Ethanol unter Erwärmen gelöst. Die 30–40 °C warme, aber noch kristallfreie Lösung versetzt man zunächst mit 2.9 g (20 mmol) Trichloracetnitril und tropft dann unter Rühren 1.5–2 g (15–20 mmol) trockenes Triethylamin zu. Dabei soll die Temperatur 60 °C nicht übersteigen. Nach Erkalten wird bis zur Beendigung der Kristallisation ca. 1 h stehengelassen, abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Schmp. 239–241 °C (aus Propanol; Lit.-

Angabe¹¹⁾ für [6-Amino-5-cyan-2-(trichlormethyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril 240–242°C). Ausb. 4.2 g (75%). – IR (KBr): NH₂ 1625, 1640, CN 2205, NH 3210, 3315, 3350, 3470 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.22 (s; 2H, NH₂), 7.56 (s; 2H, NH₂). – UV (EtOH): λ_{max} (lg ε) = 240 (4.45), 256 sh (4.37), 331 nm (3.74).

C₈H₄Cl₃N₅ (276.5) Ber. C 35.10 H 1.46 Cl 38.20 N 25.50
Gef. C 35.38 H 1.35 Cl 37.41 N 25.58

2,4-Diamino-6-phenoxy-3,5-pyridindicarbonitril (**9b**): In der für **9a** angegebenen Vorschrift ersetzt man das Trichloracetonitril durch 2.4 g (20 mmol) Phenylcyanat und läßt bis zur Beendigung der Kristallisation 3 h stehen. Das Rohprodukt wird mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Schmp. 298–300°C (aus Nitromethan). Ausb. 3.6 g (72%). – IR (KBr): NH₂ 1640, 1670, CN 2205, 2210, NH 2225, 3330, 3380, 3440 cm⁻¹. – UV (EtOH): λ_{max} (lg ε) = 242 (4.50), 247 sh (4.66), 272 (4.13), 298 nm (3.74).

C₁₃H₉N₅O (251.2) Ber. C 62.14 H 3.61 N 27.88 Gef. C 61.82 H 3.78 N 27.20

2,4-Diamino-6-(4-methylphenoxy)-3,5-pyridindicarbonitril (**9c**): Wie für **9b** angegeben, erhält man mit 2.7 g (20 mmol) *p*-Tolylcyanat 1.9 g (70%) **9c** vom Schmp. 302–303°C (aus Eisessig). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.3 (s; 3H, CH₃), 7.04 (d; Aromaten-H), 7.20 (d; Aromaten-H), 7.22 (s; NH₂), (insgesamt 8H). – UV (EtOH): λ_{max} (lg ε) = 243 (4.43), 247 sh (4.42), 274 (3.99), 293 nm (3.65).

C₁₄H₁₁N₅O (265.3) Ber. C 63.38 H 4.18 N 26.40 Gef. C 62.81 H 4.16 N 25.88

2,4-Diamino-5-cyan-6-(trichlormethyl)-3-pyridincarboxamid (**11**): Ein Gemisch von 2.8 g (10.0 mmol) **9a**, 1.2 g (15 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 2.8 g K₂CO₃ und 20 ml absol. Ethanol wird unter Rühren 1.5 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten verdünnt man mit 50 ml Wasser und saugt ab. Schmp. 225–227°C (aus Propanol). Ausb. 2.1 g (71%). – IR (KBr): CO 1675, CN 2205, NH 2230, 3325, 3380, 3410, 3470 cm⁻¹. – UV (EtOH): λ_{max} (lg ε) = 245 (4.43), 253 (4.40), 322 nm (3.73). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 6.71 (s; 2H, NH₂), 6.94 (s; 2H, NH₂), 7.71 (s; 2H, NH₂).

C₈H₆Cl₃N₅O (294.4) Ber. C 32.63 H 2.04 Cl 36.12 N 23.78
Gef. C 33.16 H 2.13 Cl 35.62 N 23.74 Molmasse 293 (MS)

2,4-Diamino-5-cyan-1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridincarboxamid (**12**): 1.4 g (5.0 mmol) **9a** werden in 50 ml 1 N 50proz. ethanolischer KOH 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit 100 ml Wasser wird mit Salzsäure angesäuert, der Alkohol i. Vak. abdestilliert und nach Erkalten abgesaugt. Das Rohprodukt wird zur Reinigung mit Methanol ausgekocht oder aus NH₃-Lösung umgefällt. Bis 360°C nicht geschmolzen. Ausb. 0.6 g (63%). – IR (KBr): CO 1650, 1675 sh (ass.), CN 2200, NH 3220, 3360, 3450 cm⁻¹. – UV (DMSO): λ_{max} (lg ε) = 300 nm (4.17).

C₇H₇N₅O₂ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26
Gef. C 43.43 H 3.53 N 36.18 Molmasse 193 (MS)

3,4,6-Triamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonitril (**13**): 5.0 mmol **9a** oder **9b** werden in 30 ml 45proz. Hydrazinhydrat 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird abgesaugt. **13** ist bis 360°C nicht geschmolzen (aus DMF/Wasser = 1:4). Ausb. 0.7 g (68%). – IR (KBr): CN 2200, NH 3120 ass., 3110 ass., 3360, 3440, 3560 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 5.33 (s; 2H, NH₂), 6.08 (s; 2H, NH₂), 6.80 (s; 2H, NH₂), 11.6 (s; 1H, NH). – UV (EtOH): λ_{max} (lg ε) = 236 (4.43), 248 (4.47), 292 nm (3.78).

C₇H₇N₇ · H₂O (207.2) Ber. C 40.58 H 4.35 N 47.30 Gef. C 40.88 H 4.43 N 46.97

Triethylammonium-[4-amino-3,5-dicyan-6-(trichlormethyl)pyridin-2-olat] (**15a**): Eine Lösung von 3.2 g (20 mmol) **14** und 2.9 g (20 mmol) Trichloracetonitril in 15–20 ml absol. Ethanol ver-

setzt man langsam unter Rühren mit 2.6 – 3 g (25 – 30 mmol) Triethylamin. Nach 8 – 12 stdg. Stehenlassen, evtl. notwendigem Anreiben und beendeter Kristallisation wird abgesaugt. Bleibt die Kristallisation aus, wird das Salz mit Ether ausgefällt. Rohausb. 3.8 g (50%). Schmp. 131 – 133 °C (absol. Ethanol). – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 (4.22), 256 (4.40), 331 nm (3.74).

$C_{14}H_{18}Cl_3N_5O$ (378.5) Ber. C 44.38 H 4.75 N 18.49 Gef. C 43.43 H 4.67 N 17.51

Triethylammonium-(4-amino-3,5-dicyan-6-phenoxy-pyridin-2-olat) (**15b**): Nach der für **15a** angegebenen Vorschrift werden 2.4 g (20 mmol) Phenylcyanat an Stelle von Trichloracetonitril umgesetzt und dabei die Temperatur unter 45 °C gehalten. Rohausb. 2.8 g (40%). Schmp. 196 – 200 °C (aus Propanol).

$C_{19}H_{23}N_5O_2$ (353.4) Ber. C 64.57 H 6.56 N 19.82 Gef. C 64.72 H 6.62 N 19.71

4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-6-(trichlormethyl)-3,5-pyridindicarbonitril (**16a**): 1.9 g (5.0 mmol) rohes **15a** werden in wenig Eisessig bis zur klaren Lösung 3 – 5 min erhitzt. Beim Erkalten fällt **16a** nahezu rein aus und wird abgesaugt. Ausb. 1.2 g (85%). Schmp. 278 – 280 °C (aus DMF/Wasser = 1 : 1). – IR (KBr): CO 1650, CN 2205, 2215, NH 3200 ass., 3230, 3340, 3390 cm^{-1} . – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 233 (4.41), 281 (3.65), 327 nm (3.64).

$C_8H_3Cl_3N_4O$ (277.5) Ber. C 34.59 H 1.08 Cl 38.39 N 20.18
Gef. C 34.40 H 0.84 Cl 38.45 N 20.15

4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-6-phenoxy-3,5-pyridindicarbonitril (**16b**): Wie für **16a** beschrieben, aus rohem **15b**. Schmp. 314 – 316 °C. Ausb. 1.0 g (74%). – IR (KBr): CO 1660 br., CN 2220, NH 3230, 3330, 3380 cm^{-1} . – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 (4.28), 260 sh (4.09), 290 nm sh (3.62).

$C_{13}H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ (270.2) Ber. C 57.77 H 3.73 N 20.73 Gef. C 57.14 H 4.35 N 20.72

[4-Amino-3,5-dicyan-6-(trichlormethyl)-2-pyridinyloxy]essigsäure-ethylester (**18a**): 1.9 g **15a** oder 1.6 g (5.0 mmol) **15a**-Kaliumsalz (erhältlich aus **16a** und Kalilauge in Ethanol) werden mit 0.85 g (5.0 mmol) Bromessigsäure-ethylester in 10 ml Glycolmonomethylether 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten versetzt man mit 2 – 3 Tropfen Ammoniaklösung, verdünnt mit 50 ml Wasser und saugt ab. Schmp. 170 – 172 °C (Propanol). Ausb. 1.3 g (81%). – IR (KBr): CO 1740 cm^{-1} . – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 232 (4.34), 280 (3.73), 331 nm (3.62). – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ = 1.25 (t; 3H, CH_3), 4.23 (q; 2H, CH_2), 5.03 (s; 2H, CH_2), 6.11 (s; 2H, NH_2).

$C_{12}H_9Cl_3N_4O_3$ (363.5) Ber. C 39.62 H 2.48 Cl 29.30 N 15.41
Gef. C 39.72 H 2.43 Cl 30.04 N 14.78

(4-Amino-3,5-dicyan-6-phenoxy-2-pyridinyloxy)essigsäure-ethylester (**18b**): Wie für **18a** beschrieben, erhält man mit 1.7 g **15b** oder 1.45 g (5.0 mmol) **15b**-Kaliumsalz 1.4 g (78%) **18b** vom Schmp. 202 – 205 °C (aus Propanol). – IR (KBr): CO 1740 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ = 1.06 (t; 3H, CH_3), 3.90 (q; 2H, CH_2), 4.61 (s; 2H, CH_2), 7.06 – 7.43 (m; 5H, C_6H_5), 7.90 (s; 2H, NH_2).

$C_{17}H_{14}N_4O_4$ (338.3) Ber. C 60.35 H 4.17 N 16.56 Gef. C 60.66 H 4.08 N 16.03

4-Amino-2-methoxy-6-(trichlormethyl)-3,5-pyridindicarbonitril (**19**): Eine methanolische Lösung von **16a** wird mit überschüssiger Diazomethanlösung versetzt und eingedampft. Schmp. 193 – 195 °C (aus Ethanol). Ausb. 0.2 g (49%). – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 233 (4.43), 282 (3.73), 329 nm (3.60).

$C_9H_5Cl_3N_4O$ (291.5) Ber. C 38.01 H 1.71 N 19.21 Gef. C 37.62 H 1.57 N 19.18

4-Amino-2-ethoxy-6-(trichlormethyl)-3,5-pyridindicarbonitril (**20**): 0.9 g (2.5 mmol) **18a** werden in einer Lösung von 0.2 g Natrium in 10 ml absol. Ethanol 1.5 h stehengelassen. Danach verdünnt man mit Wasser und saugt ab. Schmp. 221 – 223 °C (aus Propanol). Ausb. 0.54 g

(70%). – IR (KBr): CN 2215, 2220, NH 3250, 3340, 3440. – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 234 (4.60), 283 (3.78), 330 nm (3.64).

$C_{10}H_7Cl_3N_4O$ (305.5) Ber. C 39.28 H 2.29 N 18.31 Gef. C 39.18 H 2.26 N 18.39

4-Amino-2,6-diethoxy-3,5-pyridindicarbonitril (21): Eine Lösung von 0.5 g Natrium in 12 ml absol. Ethanol versetzt man mit 0.7 g (2.0 mmol) **18b** und läßt sie 4 h stehen oder erwärmt 1 h auf 60°C. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und abgesaugt. Schmp. 152–154°C (aus Ethanol). Ausb. 0.35 g (52%). – UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 236 (4.08), 264 (4.06), 319 nm (3.09). – 1H -NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (t; 6H, CH₃), 4.47 (q; 4H, CH₂), 5.61 (s; 2H, NH₂). – ^{13}C -NMR: Siehe Tab. 1.

- ¹⁾ K. Gewald, J. Prakt. Chem. [4] **31**, 205 (1966).
- ²⁾ K. Gewald, J. Liebscher und H. Keydel, J. Prakt. Chem. **312**, 533 (1970).
- ³⁾ K. Gewald und W. Schill, J. Prakt. Chem. **313**, 678 (1971).
- ⁴⁾ M. Coenen, J. Faust, Ch. Ringel und R. Mayer, J. Prakt. Chem. [4] **27**, 239 (1965).
- ⁵⁾ D. Martin und R. Bacaloglu, Organische Synthesen mit Cyansäureestern, S. 95, Akademie-Verlag, Berlin 1980.
- ⁶⁾ G. Ege, Univ. Heidelberg, Privatmitteilung; E. Schuck, Dissertation, Univ. Heidelberg 1981.
- ⁷⁾ K. Gewald und U. Hain, Dtsch. Pat. (DDR) 210262 (8. Okt. 1982).
- ⁸⁾ J. L. van der Baan und F. Bickelhaupt, Tetrahedron **31**, 1545 (1975).
- ⁹⁾ D. F. Ewing, Org. Magn. Reson. **12**, 499 (1979).
- ¹⁰⁾ J. Fattadi, Synthesis **1978**, 170, und die dort angegebene Literatur.
- ¹¹⁾ M. H. Elnagdi, H. A. Elfahham, S. A. Ghozlan und G. E. Elgemeie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1982**, 2667.
- ¹²⁾ Vgl. C. S. Giam, in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Ed. A. Weissberger, E. C. Taylor und R. A. Abramovitch), Bd. 14, Suppl. 3, S. 74, 95, Wiley and Sons, New York 1974.
- ¹³⁾ H. Junek, P. Wibmer und B. Thierrichter, Synthesis **1977**, 560.
- ¹⁴⁾ K. Gewald und H. J. Jansch, J. Prakt. Chem. **318**, 313 (1976).

[188/84]