

Eine einfache Dreikomponentensynthese von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen

Synthesen mit Nitrilen, 44. Mitt.

Von

Hans Werner Schmidt und Hans Junek

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Organische Chemie I,
Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 27. September 1976)

*Syntheses With Nitriles, XLIV: A Simple Synthesis for Pyrido- [1,2-*a*]pyrimidines*

N-(2-Pyridyl)-aminomethylen-malononitrile **3** are obtained in good yields by heating 2-aminopyridines with malononitrile in the presence of orthoformiates. Acid hydrolysis of **3** leads to pyrido[1,2-*a*]pyrimidines (**5**, **6**, and **7**).

Nach *Okamoto et al.*¹ werden bei der Kondensation von 2-Aminopyridinen (**1**) mit Äthoxymethylen-malonitril N-(2-Pyridyl)-aminomethylen-malonitrile (**3**, R³ = H) erhalten.

Es konnte nun gefunden werden, daß die Isolierung des Äthoxymethylen-malononitrils nicht notwendig ist, sondern daß in einer Dreikomponentenreaktion aus 2-Aminopyridinen (**1**), Malonsäuredinitril und verschiedenen Orthosäureestern (**2**) direkt die entsprechenden N-(2-Pyridyl)-aminomethylen-malononitrile (**3 a—1**) in guten Ausbeuten entstehen.

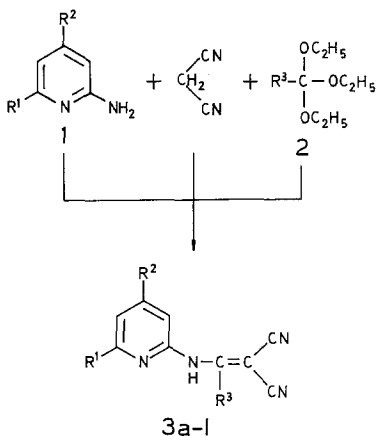
Das Verfahren bietet neben dem Vorteil, daß die — viel schärfere Reaktionsbedingung erfordernde — Darstellung des Äthoxymethylen-malononitrils entfällt, die Möglichkeit, den Orthosäureester gleichzeitig als Reaktionspartner und als Lösungsmittel einzusetzen, wodurch die Reaktion in kurzer Zeit und unter sehr milden Bedingungen abläuft.

An Stelle von **1** lassen sich eine Vielzahl anderer 2-Aminostickstoffheterocyclen auf gleiche Weise umsetzen. N-(2-Pyrimidyl)-, N-[2-(4,6-Dimethyl)-pyrimidyl]-, N-(2-Pyrazinyl)- und N-[3-(5-Methyl)-isoxazolyl]-aminomethylen-malonitril (**4 a—d**) sind einige Beispiele dafür.

Solche Dreikomponentenreaktionen aus Orthosäureestern, aktiven Methylen- und aromatischen Aminoverbindungen sind in letzter Zeit

erfolgreich zur Synthese von Enaminonitrilen bzw. Enaminoketonen herangezogen worden²⁻⁵.

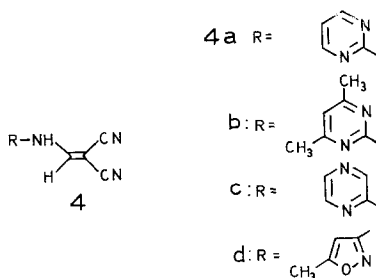
Durch saure Verseifung der N-(2-Pyridyl)-aminomethylenmalonitrile (**3 a—l**) ergeben sich unter den gewählten Reaktionsbedin-



	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³
3a	H	H	H	3g	CH ₃	H	CH ₃
b	H	CH ₃	H	h	CH ₃	CH ₃	CH ₃
c	CH ₃	H	H	i	H	H	C ₂ H ₅
d	CH ₃	CH ₃	H	j	H	CH ₃	C ₂ H ₅
e	H	H	CH ₃	k	CH ₃	H	C ₂ H ₅
f	H	CH ₃	CH ₃	l	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

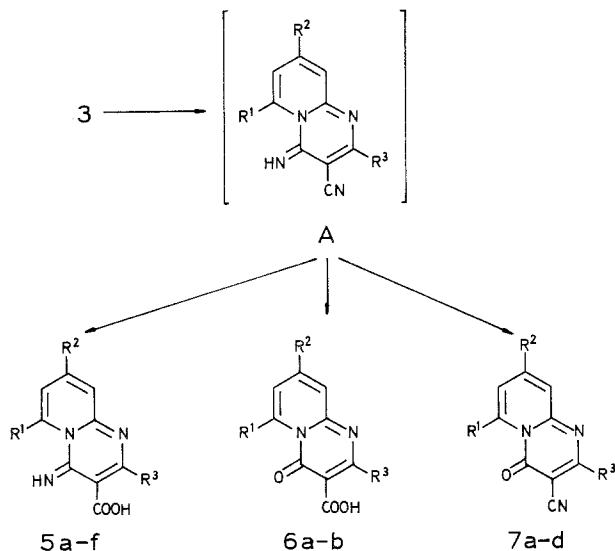
gungen Ringschlußmöglichkeiten, die zu verschiedenen substituierten Heterocyclen vom Pyrido[1,2-*a*]pyrimidintyp führen.

Hydrolyse von **3 c, d, g, h, k, l** mit Polyphosphorsäure liefert 4-Imino-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-carbonsäuren (**5 a—f**), die Verseifung



von **3 a, b** in HCl 4-Oxo-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-carbonsäuren (**6 a bis b**), jene von **3 e, f, i, j** 4-Oxo-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-carbonitrile (**7 a—d**).

Da die hydrolytische Cyclisierung in einem Arbeitsgang an die Dreikomponentensynthese der *N*-(2-Pyridyl)-aminomethylenmalonitrile (**3**) angeschlossen werden kann (ohne **3** zu isolieren), ergibt sich eine weitere Vereinfachung der Synthese von Pyrimido-[1,2-*a*]pyrimidinonen.

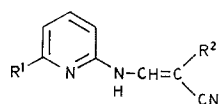


	R ¹	R ²	R ³
5a	CH ₃	H	H
b	CH ₃	CH ₃	H
c	CH ₃	H	CH ₃
d	CH ₃	CH ₃	CH ₃
e	CH ₃	H	C ₂ H ₅
f	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

	R ¹	R ²	R ³
6a	H	H	H
b	H	CH ₃	H

	R ¹	R ²	R ³
7a	H	H	CH ₃
b	H	CH ₃	CH ₃
c	H	H	C ₂ H ₅
d	H	CH ₃	C ₂ H ₅

So sind **5 a, b** bzw. **6 a, b** auch ohne Isolierung der *N*-(2-Pyridyl)-aminomethylen-malonitrile (**3 c, d** bzw. **3 a, b**) als Zwischenprodukte direkt aus **1 + 2** zugänglich. **8 a, b** entstehen unter Verseifung nur einer Nitrilgruppe in H₂SO₄ bei Raumtemperatur aus **3 a, c**.



8a : R¹ = H R² = CONH₂
b : R¹ = CH₃ R² = CONH₂
c : R¹ = H R² = COOCH₃

Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone entstehen nach *Lappin*⁶ auch bei der Cyclisierung substituierter N-(2-Pyridyl)-aminomethylenmalonester in siedendem Diphenyläther. Bei Vorhandensein eines als Elektronendonator wirkenden Substituenten in 6-Stellung des Pyridinringes erfolgt unter Alkoholabspaltung ein Ringschluß zu Position 3, also nicht zum Ringstickstoff hin, wodurch 1,8-Naphthyridine entstehen⁶.

Diese Reaktion konnte auf die 6-Methylderivate **3 c**, **q**, **k** nicht übertragen werden. Auch der Versuch, das N-[2-(6-Methyl-pyridyl)-aminomethylen-cyanessigsäureamid **8 b** unter NH₃-Abspaltung zu cyclisieren, verlief negativ.

Für den Verlauf des Ringschlusses der N-(2-Pyridyl)-aminomethylenmalonitrile **3** zu den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-onen **5**, **6** und **7** ist die Annahme eines primären Cyclisierungsproduktes **A** gerechtfertigt. Da **A** ein Isomeres von **3** ist, stellt sich die Frage, ob die als **3** angesprochenen Verbindungen nicht ebenfalls cyclisierte Systeme sind. Einen direkten Beweis für die Richtigkeit der Annahme einer offenkettigen Struktur des Reaktionsproduktes **3** bietet die ¹³C-NMR-Spektroskopie. So konnten *H. Sterk* und *H. W. Schmidt*⁷ an Hand des ¹³C-Spektrums zeigen, daß zum Unterschied zur isomeren ringgeschlossenen Form **A** zwei Cyangruppen, charakterisiert durch ¹³C-Signale bei 115,0 und 112,2 ppm vorhanden sind. Eine zweifelsfreie Zuordnung der ¹³C-Daten von **3 a** wurde durch eine semiempirische SCF—LCAO—MO-Kalkulation ermöglicht.

Eine ebenfalls eindeutige Aussage liefert eine Vergleichssynthese aus Cyanessigester, 2-Aminopyridin und Orthoameisensäureester, die zu **8 c** führt. Durch das Vorhandensein nur *einer* Nitrilgruppe im Cyanessigester und durch gleichgewählte Reaktionsbedingungen wie bei der Darstellung der N-(2-Pyridyl)-aminomethylenmalonitrile (**3 a**—1), läßt sich an Hand des IR- und Massenspektrums feststellen, ob die Verbindung in der offenkettigen (**8 c**) oder ringgeschlossenen Form (Methylester von **5 a** bzw. **7 a**, R³ = H) vorliegt.

So muß beim Fehlen der Nitrilbande die Struktur eines Methylesters von **5 a**, bei deren Vorhandensein Struktur **8 c** bzw. **7 a** (R³ = H) angenommen werden.

Auf Grund der erhaltenen Spektren kann nur Struktur **8 c** vorliegen, da sowohl das IR-Spektrum bei 2200 cm⁻¹ eine Nitrilbande aufweist, als auch durch die Masse $M^+ = 203$ im Massenspektrum die mögliche Struktur **6 a** ($M^+ = 171$) auszuschließen ist.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, mit einem Büchi-Apparat nach *Dr. Tottoli* bestimmt, sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 421 aufgenommen, für das Massenspektrum stand ein AEL-MS 20-Gerät zur Verfügung.

Tabelle 1. *N*-(2-Heteroaryl)-aminomethylen-malo-nitrile **3 a—l** und **4 a—d**

Ver- bindung	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C	Summen- formel	N, Ber. % Gef. %	IR (KBr), cm ⁻¹
3 a	74	175	C ₉ H ₆ N ₄	32,92 32,75	3300 NH 2210 CN
3 b	87	201—203	C ₁₀ H ₈ N ₄	30,42 30,06	3300 NH 2210 CN
3 c	90	181—183	C ₁₀ H ₈ N ₄	30,42 30,42	3300 NH 2200 CN
3 d	90	201—203	C ₁₁ H ₁₀ N ₄	28,27 28,35	3290 NH
3 e	71	196—198	C ₁₀ H ₈ N ₄	30,42 30,12	3300 NH 2200 CN
3 f	69	200*	C ₁₁ H ₁₀ N ₄	28,27 28,17	3310 NH 2200 CN
3 g	70	164—166	C ₁₁ H ₁₀ N ₄	28,27 27,89	3280 NH 2210 CN
3 h	72	174—176	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	26,40 26,35	3270 NH 2210 CN
3 i	45	122—123	C ₁₁ H ₁₀ N ₄	28,27 28,38	3300 NH 2200 CN
3 j	45	126—127	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	26,40 26,62	3300 NH 2200 CN
3 k	42	129—131	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	26,40 26,59	3300 NH 2200 CN
3 l	66	130—131	C ₁₃ H ₁₄ N ₄	24,76 25,00	3260 NH 2200 CN
4 a	91	200*	C ₈ H ₅ N ₅	40,92 40,89	3200 NH 2210 CN
4 b	93	182—184	C ₁₀ H ₉ N ₅	35,15 35,09	3200 NH 2200 CN
4 c	85	208*	C ₈ H ₅ N ₅	40,92 41,08	3200 NH 2200 CN
4 d	68	210*	C ₈ H ₆ N ₄ O	32,17 32,33	3240 NH 2220 CN

* Zers.

Darstellung der N-(2-Pyridyl)-aminomethylen-malonitrile **3 a—d**

30 mMol Malonsäuredinitril, 30 mMol 2-Aminopyridin und 30 ml Orthoameisensäure-triäthylester werden 8 Min. auf 110—120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 1).

Darstellung der {[N-(2-Pyridyl)-amino]-methyl}-methylenmalononitrile
3 e—h

30 mMol Malonsäuredinitril, 30 mMol 2-Aminopyridin und 20 ml Orthoessigsäure-triäthylester werden 20 Min. zum Sieden erhitzt, danach abgekühlt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 1).

Darstellung der {[N-(2-Pyridyl)-amino]-äthyl}-methylenmalononitrile **3 i—l**

30 mMol Malonsäuredinitril, 30 mMol 2-Aminopyridin und 36 mMol Orthopropionsäure-triäthylester werden 5 Min. auf 95° erhitzt, abgekühlt und der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert (Tab. 1).

Darstellung von 4 a—d

30 mMol Malonsäuredinitril, 30 mMol des entsprechenden 2-Amino-heterocyclus und 30 ml Orthoameisensäure-triäthylester werden 15 Min. auf 120° erhitzt, nach dem Abkühlen der bereits teilweise in der Hitze ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol bzw. Dioxan umkristallisiert (Tab. 1).

*Darstellung der 4-Iminopyrido[1,2—*a*]pyrimidin-3-carbonsäuren* **4 a, b**

a) 30 mMol Malonsäuredinitril, 30 mMol 2-Amino-6-methylpyridin bzw. 2-Amino-4,6-dimethyl-pyridin und 30 ml Orthoameisensäure-triäthylester werden 8 Min. auf 120° erhitzt, anschließend der überschüss. Orthoester abdestilliert, dem Rückstand 15 g Polyphosphorsäure zugegeben und 4½ Stdn. auf 110° erhitzt. Aufarbeitung siehe **5 c—f**.

b) Darstellung analog **5 c—f**. Analytische Daten dazu siehe Tab. 2.

*Darstellung der 4-Imino-pyrido[1,2—*a*]pyrimidin-3-carbonsäuren* **5 c—f**

10 mMol **3 g** bzw. **3 h, k, l** werden in 20,0 g Polyphosphorsäure unter Rühren 4½ Stdn. auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml H₂O zugegeben, mit konz. NH₃ neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit H₂O gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 2).

*Darstellung der 4-Oxo-pyrido[1,2—*a*]pyrimidin-3-carbonsäuren* **6 a, b**

a) 30 mMol Malonsäuredinitril, 30 mMol 2-Aminopyridin bzw. 2-Amino-4-methyl-pyridin und 30 ml Orthoameisensäure-triäthylester werden 5 Min. auf 110—120° erhitzt und der überschüss. Orthoester abdestilliert. Dann wird mit 20 ml konz. HCl 1 Stde. zum Sieden erhitzt; nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus H₂O umkristallisiert.

b) 17,6 mMol **3 a** bzw. **3 b** werden 40 Min. in 20 ml konz. HCl gekocht; der Niederschlag wird abgesaugt und aus H₂O umkristallisiert (Tab. 2).

*Darstellung der 4-Oxo-pyrido[1,2—*a*]pyrimidin-3-carbonitrile* **7 a—d**

2,7 mMol **3 e** bzw. **3 f, i, j** werden in 10 ml konz. HCl 60 Min. (**3 e**), 75 Min. (**3 i, j**) bzw. 120 Min. (**3 f**) zum Sieden erhitzt, abgekühlt, 20 ml H₂O zugegeben und mit konz. NH₃ neutralisiert. Der Niederschlag wird aus H₂O (**7 d** aus Äthanol) umkristallisiert (Tab. 2).

Darstellung der N-(2-Pyridylamino)- α -cyanacrylamide **8 a, b**

10 mMol **3 a** bzw. **3 c** werden in 7 ml konz. H₂SO₄ 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach wird auf Eiswasser gegossen, mit NaHCO₃ neutra-

Tabelle 2. *Hydrolyseprodukte 5 a—f, 6 a, b, 7 a—d, 8 a, b*

Ver- bindung	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C	Summen- formel	N, Ber. % Gef. %	IR (KBr), cm ⁻¹
5 a	76	260	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂	20,68 20,81	3400 (NH) 1700 (CO)
5 b	82	248—250	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	19,34 19,59	3380 (NH) 1680 (CO)
5 c	91	235—237	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	19,34 19,56	3400 (NH) 1650 (CO)
5 d	74	230*	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	18,17 18,38	3360 (NH) 1650 (CO)
5 e	92	179—180	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	18,17 18,20	3390 (NH) 1690 (CO)
5 f	92	172—174	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	17,13 17,25	3360 (NH) 1675 (CO)
6 a	62	260*	C ₉ H ₆ N ₂ O ₃	14,73 14,93	1740 (CO) 1700 (CO)
6 b	65	225*	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	13,72 13,87	1750 (CO) 1700 (CO)
7 a	78	252—254	C ₁₀ H ₇ N ₃ O	22,69 22,75	2220 (CN) 1690 (CO)
7 b	80	219—221	C ₁₁ H ₉ N ₃ O	21,10 21,17	2200 (CN) 1685 (CO)
7 c	93	128—129	C ₁₁ H ₉ N ₃ O	21,10 21,32	2210 (CN) 1680 (CO)
7 d	95	158—159	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	19,71 19,84	2210 (CN) 1690 (CO)
8 a	84	251—253	C ₉ H ₈ N ₄ O	29,77 29,91	3400 (NH ₂) 2210 (CN)
8 b	86	242—244	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	27,72 27,47	3410 (NH ₂) 2200 (CN)

* Zers.

liert, der Niederschlag abgesaugt und aus *DMF*/*H*₂*O* (**8 a**) bzw. Eisessig (**8 b**) umkristallisiert (Tab. 2).

N-(2-Pyridylamino)- α -cyanacrylsäuremethylester **8 c**

30 mMol Cyanessigsäuremethylester, 30 mMol 2-Aminopyridin und 30 ml Orthoameisensäure-triäthylester werden 8 Min. auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert (Ausb. 4,6 g = 75% d. Th.); farblose Kristalle, Schmp. 169—171°.

C₁₀H₉N₃O₂ (203,2). Ber. N 20,68. Gef. N 20,72.

IR (KBr): 2200 (CN), 1715 (COOCH₃) cm⁻¹.

MS: *m/e* = 203 (9%), 172 (6%), 144 (100%), 79 (23%), 78 (49%).

Literatur

- ¹ Y. Okamoto, Y. Kurasawa, K. Takagi, A. Takada und T. Ueda, Chem. Pharm. Bull. **22**, 243 (1974).
- ² H. R. Snyder und R. E. Jones, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1253 (1946).
- ³ DBP 834104 (1952), Erf. H. Fischer.
- ⁴ G. Zacharias, O. S. Wolfbeis und H. Junek, Mh. Chem. **105**, 1283 (1974).
- ⁵ P. Ollinger, O. S. Wolfbeis und H. Junek, Mh. Chem. **106**, 963 (1975); siehe auch F. A. L'Epplattenier, L. Vvitel, H. Junek und O. S. Wolfbeis, Synthesis **1976**, 543.
- ⁶ G. R. Lappin, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3348 (1948).
- ⁷ H. Sterk und H. W. Schmidt, Z. Naturforsch. **30 a**, 1185 (1975).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. H. Junek
Institut für Organische Chemie
Abteilung für Organische Chemie I
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich*