

Die Tautomerie-Verhältnisse bei Glutazinen

Von

H. Sterk und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 17. März 1967)

Mit Hilfe der UV- und IR-Spektroskopie wird das tautomere Verhalten des Glutazins und einiger seiner Derivate untersucht. Es läßt sich zeigen, daß zwei prototrope Formen existent sind, ein 4-Amino-6-hydroxy-pyridon-(2) und ein 2,6-Dioxo-4-amino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin.

The tautomerism of glutazine and some derivatives is investigated by means of UV- and IR-spectroscopy. It is shown, that two prototrope forms exist, a 4-amino-6-hydroxy-2-pyridone and a 2,6-dioxo-4-amino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine.

Vor kurzer Zeit haben *Junek* und *Schmidt*¹ über einen neuen Weg zur Darstellung von Glutazinsäureamid und Glutazinsäurenitril aus dimerem Malonsäuredinitril bzw. Cyanacetamid berichtet. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den spektralen Eigenschaften der Glutazine. Da wegen der beiden Sauerstofffunktionen in Stellung 2 und 6 sowie der Aminogruppe in Position 4 eine Anzahl von Strukturen im Sinne einer Prototrop-Tautomerie² denkbar sind, sollte mit Hilfe der UV- und IR-Spektroskopie eine Klärung dieses Problems versucht werden.

Von den zahlreichen prinzipiell möglichen Isomeren sollen folgende Formen diskutiert werden:

A stellt eine 2,6-Dioxoform mit einer Methylengruppe in 5 dar, wofür Kondensationen mit Carbonylderivaten sprechen. Diese Struktur geben auch *Dalgliesh* et al.³ an und bezeichnen das Produkt als Amino-glutaconimid, ohne jedoch für die angenommene Struktur Beweise zu liefern.

¹ *H. Junek* und *A. Schmidt*, *Mh. Chem.* **98**, 1097 (1967).

² *A. R. Katritzky* und *J. M. Lagowski* in „*Adv. Heterocyclic Chem.*“, Vol. 1, 311, Academic Press, New York, 1963.

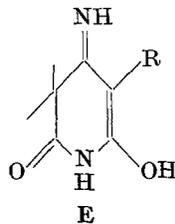
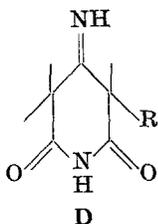
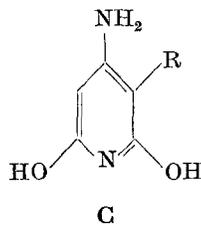
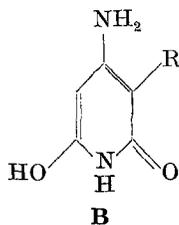
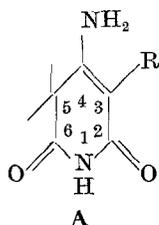
³ *C. E. Dalgliesh*, *A. W. Johnson*, *A. G. Long* und *G. J. Tyler* in *Rodd* „*Chem. of Carbon Compounds*“, Vol. I B, 1141, Elsevier, Amsterdam, 1952.

B ist ein 1,2-Dihydro-4-amino-6-hydroxy-pyridon-(2), wobei im Falle $R \neq H$ auch ein 2-Hydroxy-6-pyridon anzunehmen ist.

C repräsentiert das vollaromatische 2,6-Dihydroxy-4-aminopyridin, wie es *v. Pechmann* und *Stokes*⁴ beschrieben haben.

D zeigt im Gegensatz dazu eine 2,6-Dioxo-4-imino-piperidinstruktur, welche *Baron*, *Remfry* und *Thorpe*⁵ anführen.

E ist schließlich eine der möglichen 4-Iminoverbindungen.



- 1: R = H
- 2: R = CN
- 3: R = CONH₂
- 4: R = COOC₂H₅

Als erstes ist das Glutazin selbst untersucht worden (1, R=H). Die Aufnahme des IR-Spektrums der Verbindung in KBr gibt ein sehr komplexes Bild, da im Doppelbindungsschwingungsbereich Banden bei 1710, 1655, 1650, 1630 und 1600 K auftreten. Es zeigt sich, daß bei Vermessung in stark polaren Lösungsmitteln, wie z. B. Methanol, die Banden erhalten bleiben, während in Chloroform bzw. Tetrahydrofuran nur mehr bei 1650 K eine starke Absorption auftritt, welcher solche mittlerer Intensität bei 1620, 1600 und 1580 K folgen.

Zwecks Zuordnung dieser Absorptionen wurde eine Deuterierung des Glutazins durchgeführt. Dadurch kann neben einer leichten Verschiebung aller Banden um 10 bis 50 K das gänzliche Fehlen einer Absorption bei 1630 K und dafür das Auftreten einer Bande bei 1180 K beobachtet werden, wonach dieser der Charakter einer NH₂-bend.-Schwingung zuzuordnen ist. Als Vergleichsubstanzen lassen sich das 2,6-Dihydroxypyridin und das von *Ames* und *Grey*⁶ beschriebene N-Methyl-2,6-dioxo-3,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin heranziehen. Das Spektrum des letzteren weist starke Banden bei 1710 und 1660 K auf. Auch beim 2,6-

⁴ *H. v. Pechmann* und *H. Stokes*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2291 (1885).

⁵ *H. Baron*, *F. H. P. Remfry* und *J. F. Thorpe*, J. Chem. Soc. [London] **85**, 1746 (1904).

⁶ *B. E. Ames* und *T. F. Grey*, J. chem. Soc. [London] **1955**, 631.

Dihydroxypyridin liegt die Absorption sowohl im festen Zustand als auch in Lösung bei 1650 K. Dies dürfte der C=C-Doppelbindung und auch der C=O-Doppelbindung entsprechen, denn bei der Deuterierung treten zwei Banden auf, wovon eine bei 1630 K der C=O-Doppelbindung und die zweite bei 1590 K der C=C-Doppelbindung zugeordnet werden kann.

Dieses spektrale Verhalten des Glutazins wird am besten durch die Annahme eines tautomeren Gleichgewichts in Methanol bzw. im Festkörper zwischen der Form A (1710 und 1655 K) und der Form B (1650) erklärt. Das Vorhandensein von A folgt zwangsläufig aus dem IR-Spektrum, da Schwingungskopplungen nach den Ergebnissen der Deuterierung ausgeschlossen sind und diese Banden bei allen Derivaten fehlen, die infolge ihrer Struktur keine Dioxoform ausbilden. Das Vorliegen von B ergibt sich nicht nur aus der Bande bei 1650 K, sondern vor allem aus dem UV-Spektrum mit seinem Maximum bei 290 nm, welches nur durch eine α -Pyridonstruktur erklärt werden kann.

Tabelle 1.

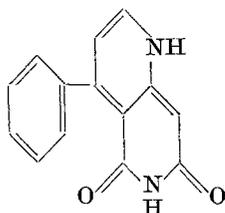
 W = Wasser, E = Äthanol

Tab. 1 gibt eine Übersicht der untersuchten Verbindungen und deren UV- und IR-Daten. Hervorgehoben sei der geringe Einfluß von Substituenten in Stellung 3 am Glutazin auf das Gesamtbild des Spektrums [s. Cyan-glutazin (2), Glutazin-carbonsäureamid (3) und -carbonsäureester (4)].

	C=O Imid	C=O C=C	UV nm log ϵ
Glutazin (1)	1710	1660, 1650, 1630, 1600,	290 4,21 W
Cyan-glutazin (2)	1710	1670, 1650, 1620, 1570,	292 3,84 E
Glutazin-carbonsäureamid (3)	1700	1660, 1640, 1620, 1600,	292 3,84 E
Glutazin-carbonsäure-äthylester (4)	1710	1650 br., 1610,	294 3,96 E
2,6-Dihydroxy-pyridin		1650	318 4,12 W
2,6-Dihydroxy-3-cyan-pyridin		1630, 1595,	320 4,04 W
2,6-Dimethoxy-4-amino-pyridin		1630	262 3,42
Glutarsäureimid	1710	1660 ^s	201 4,08 ⁷
Glutaconsäureanhydrid		1800, 1700, 1600,	{ 340 3,34 W 220 4,1
1,3,4-Trimethyl-glutaconimid	1710	1660	—
2,4,6-Trihydroxy-pyridin		1680, 1660, 1600,	300 3,76 W
Citrazinsäure		1690, 1640, 1600,	330 3,56 W
2,6-Dihydroxy-pyridin, deut.		1630, 1580, 1490,	
2,6-Dihydroxy-3-cyan-pyridin, deut.		1610, 1560, 1490,	
Glutazin, deut.	1700	1620 sh, 1610, 1560,	
Glutazin in CH_3OH	1700	1654, 1637, 1610,	
Glutazin in CHCl_3		1640, 1610, 1580,	
Glutazin in THF		1640, 1610, 1570,	

⁷ DMS-UV Atlas, Vol. II, B 11/4.^s Sadtler-Kartei.

Auch das von *Junek*⁹ durch Verseifen des 2-(1'-Cyan-1'-carbonsäureamid-methylen)-3-cyan-4-phenyl-1,2-dihydropyridins hergestellte 4-Phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrido[4,3-*b*]-pyridin-5,7-dion (5) wird als kondensiertes Glutazinderivat aufgefaßt. Das IR-Spektrum bestätigt diese Annahme (Form A).



5

Wie schon erwähnt, liefert das UV-Spektrum des Glutazins wichtige Hinweise für das Vorliegen der Form **B**. Die eindeutige Zuordnung der UV-Absorption ist durch das Vermessen von Verbindungen mit fixierten Strukturen erfolgt. So ist das 2,6-Dimethoxy-4-aminopyridin als Vergleichsubstanz für **C** und Glutarsäureimid für die tautomere Form **D** herangezogen worden. Als Modell für Form **A** ist Glutaconsäureanhydrid geeignet (Lage der Doppelbindung im Ring zwischen C-3 und C-4). Dies ist ohne Schwierigkeit möglich, da die wechselseitige Vertauschung von O und NH keinen grundlegenden Unterschied des Elektronensystems darstellt. Das langwellige Maximum des Glutaconsäureanhydrids ist aus dem Anteil einer enolisierten Form erklärbar. Das IR-Spektrum in CHCl_3 bestätigt mit seiner Bande bei 3600 K diese Annahme. Das UV-Spektrum von Glutaconsäureanhydrid schließt auch die Struktur **E** aus.

Die Vermessung von Citrazinsäure und Trihydroxypyridin demonstriert den geringen Anteil einer $\text{NH}=\text{Form}$ (**E**). Die Spektren beider Verbindungen ähneln stark dem des Glutazins. Das Trihydroxypyridin zeigt UV-Absorption bei 300 nm, im IR-Spektrum weist es eine 2-Pyridonstruktur auf [4,6-Dihydroxypyridon-(2)]. Die Citrazinsäure absorbiert im UV bei 340 nm. Diese Lage ist aus der bathochromen Verschiebung der Carbonylgruppe erklärbar. Das IR-Spektrum läßt laut *Pitha*¹⁰ gleichfalls eine Pyridonstruktur vermuten [6-Hydroxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(4)].

Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Spektralphotometer 421 und — soweit nicht anders vermerkt — als KBr-Preßlinge vermessen. Die UV-Spektren sind auf einem Zeiss P. M. Q. II Gerät aufgenommen worden.

Der Hoffmann-La Roche S. A., Basel, sind wir für die Überlassung des 2,6-Dimethoxy-4-amino-pyridins zu Dank verpflichtet.

⁹ H. *Junek*, Mh. Chem. **96**, 2046 (1965).

¹⁰ J. *Pitha*, Collect. Czechosl. Chem. Comm. **28**, 1408 (1963); Chem. Abstr. **59**, 5123 h (1963).