

Synthesen mit Nitrilen, 14. Mitt.:*

Über Glutazine

Von

H. Junek und A. Schmidt

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 14. Januar 1967)

Bei der Hydrolyse von dimerem Malonsäurenitril mit konz. HCl wird unter Cyclisierung Glutazincarbonsäureamid gebildet. Die Dimerisierung von Cyanoessigsäureamid in alkal. Lösung gibt nach dem Ansäuern ebenfalls ein Dihydroxypyridinderivat, das Glutazincarbonsäurenitril.

The hydrolysis of dimeric malononitrile with conc. hydrochloric acid leads to glutazinamide. The dimerisation of cyanoacetamide in alkaline solution also gives after acidification a dihydroxypyridine derivative, glutazino-nitrile.

In einer Arbeit, die sich mit den Eigenschaften des dimeren Malonsäurenitrils [**1** = 1,3,3-Tricyano-2-amino-propen-(2)] befaßt, haben *Carboni* et al.¹ festgestellt, daß unter dem Einfluß von trockenem Bromwasserstoff eine Cyclisierung zum 2,4-Diamino-3-cyan-6-brom-pyridin eintritt (die Stellung der Cyangruppe im Heteroring ist nicht festgelegt worden, auch die Position 5 kann dafür in Frage kommen). Diese Ringschlußreaktion ist allgemein anwendbar, wenn sich die Nitrilgruppen in geeigneter sterischer Lage befinden (s. dazu *Johnson* und *Nasutavicus*²).

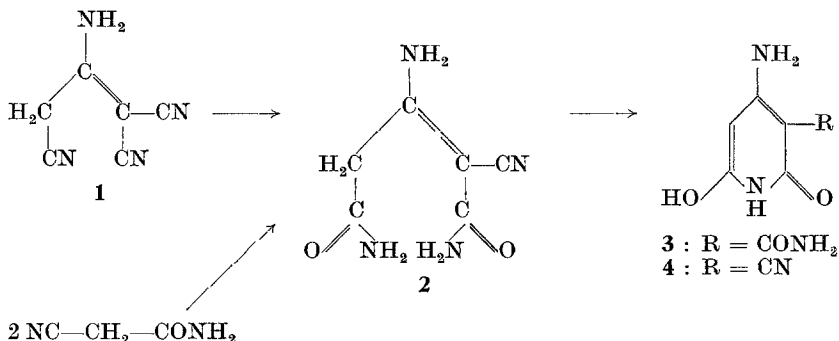
Wird an Stelle von trockenem HBr die wäßrige Lösung desselben verwendet bzw. im einfachsten Fall das Dimere in konz. Salzsäure erhitzt, so

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, Vorstand des Instituts für Organische Chemie der Universität Wien, mit herzlichen Glückwünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ *R. A. Carboni, D. D. Coffman* und *E. G. Howard*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2838 (1958).

² *F. Johnson* und *W. A. Nasutavicus*, J. Heterocycl. Chem. **2**, 26 (1965).

gelangt man zu einem halogenfreien, sauerstoffhaltigen Produkt. Die Summenformel wird mit $C_6H_7N_3O_3$ gefunden, was zeigt, daß eine Verseifung der drei Cyangruppen stattgefunden hat. Auch das IR-Spektrum weist keine Nitrilbande mehr auf. Für den Reaktionsverlauf kann somit folgendes Schema angenommen werden:



Nach partieller Verseifung der Nitrilgruppen zum Diamid ist ein Ringschluß unter Ammoniakabspaltung möglich. Die entstandene Verbindung wird als Glutazincarbonsäureamid (**3**) bezeichnet.

Das Glutazin (2,6-Dihydroxy-4-amino-pyridin) wurde von *v. Pechmann* und *Stokes*³ im Jahre 1885 aus 2-Hydroxy-2-amino-glutarsäure-äthylesteramid in Alkalicarbonatlösung dargestellt. Glutazincarbonsäureäthylester und Glutazincarbonsäurenitril (**4**) gewannen *Baron, Remfry* und *Thorpe*⁴ 1904. Zum Ester gelangten sie durch Auflösen von 2-Imino-1-cyan-glutarsäure-äthylester (= dimerer Cyanessigester) in kalter H_2SO_4 , das Nitril wurde durch Kochen von 2-Imino-1-cyan-glutarsäure-äthylesteramid in Na_2CO_3 -Lösung gebildet. Erwähnt sei auch noch die Verseifung von 1,1,2-Tricyan-2-phenyl-äthylen mit konz. HCl , bei welcher *Saouson et al.*⁵ unter anderem auch ein cyclisches Imid erhielten.

Die Struktur von **3** wird durch einen Vergleich des IR-Spektrums mit denen des Glutazins und Glutazincarbonsäurenitrils sichergestellt. Darüber wird gesondert berichtet werden, insbesondere in Zusammenhang mit den Tautomeriemöglichkeiten zwischen den Sauerstofffunktionen in Stellung 2 und 6 und der Aminogruppe in 4. H_2SO_4 löst **3** in der Kälte, ohne weitere Verseifung zu bewirken, beim Erhitzen kommt es zu einem weitgehenden Abbau. Alkalische Hydrolyse erfolgt erst unter Druck, auch hierbei kann kein einheitliches Produkt mehr isoliert werden. Da das bei der Bildung

³ *H. v. Pechmann* und *H. Stokes*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2291 (1885).

⁴ *H. Baron, F. H. P. Remfry* und *J. F. Thorpe*, J. Chem. Soc. [London] **85**, 1746 (1904).

⁵ *G. N. Saouson, V. A. Engelhardt* und *W. J. Middleton*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2817 (1958).

von **3** angenommene Zwischenprodukt **2** ein Dimeres des Cyanacetamids darstellt, sollte es möglich sein, dies direkt aus Cyannessigsäureamid zu gewinnen. Wird letzteres in Gegenwart von Na-äthylat erhitzt, so kann nach dem Ansäuern allerdings nur ein hochschmelzendes Reaktionsprodukt isoliert werden, welches sich als Glutazincarbonsäurenitril (**4**) erweist. Das IR-Spektrum zeigt vollständige Identität mit einem nach der Literatur⁴ hergestellten Vergleichspräparat. Daraus folgt, daß dimeres Cyanacetamid wohl in alkalischem Medium in Form seines Salzes gebildet wird, nach dem Ansäuern der Reaktionslösung aber nur das stabilere **4** erhalten werden kann.

Experimenteller Teil

1. Glutazincarbonsäureamid (**3**)

1,2 g dimeres Malonsäurenitril werden mit 6 ml konz. HCl 5 Min. auf 100° erhitzt. Der gebildete farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1,1 g = 77%. Farblose Nadeln vom Schmp. 240°.

$C_6H_7N_3O_3$. Ber. C 42,33, H 4,44, N 24,68.
Gef. C 42,20, H 4,44, N 24,56.

2. Glutazincarbonsäurenitril (**4**)

2 g Cyanacetamid in 10 ml Äthanol versetzt man mit einer Lösung von 0,35 g Na in 7 ml Äthanol. Nachdem 2 Stdn. zum Sieden erhitzt wurde, saugt man den Niederschlag ab und löst in wenig Wasser. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl erhält man 0,5 g **4** (36% d. Th.). Umkristallisieren aus Wasser ergibt fast farblose Kristalle vom Schmp. 270°.

$C_6H_5N_3O_2$. Ber. C 47,69, H 3,33. Gef. C 47,80, H 3,75.