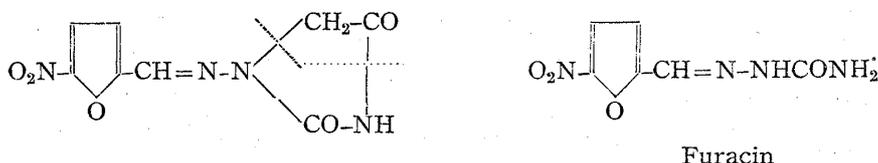


32. Tadashi Sasaki: Über die Kondensationsprodukte von Nitrofurfurol und Nitrofurylacrolein.

(Forschungsinstitut zur Anwendung der Wissenschaften im praktischen Leben,
Mediz. Fakultät d. Kyoto Universität*)

Die meisten Nitrofuranderivate mit übertreffenden bakteriostatischen Wirkungen wurden von Nitrofurfurol abgeleitet¹⁾. Dodd und Cramer²⁾ berichteten die Beziehung zwischen der molekulare Struktur der Nitrofuranderivaten und ihren bakteriostatischen Wirkungen dass die Gruppe $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ eine grosse Rolle in ihren Wirkungen zu spielen schien. Furacin³⁾ und Parafuracin⁴⁾ enthalten natürlich diese Gruppe in ihren Molekulan. Vor kurzem wurde noch ein anderes Nitrofuranderivat, N-(5-Nitrofurfuryliden)-aminohydantoin angegeben⁵⁾; dabei ist interessant dass diese Verbindung als ein Ringschlussprodukt von Furacin gilt, wie folgt:



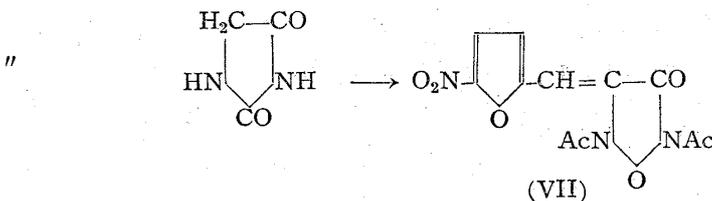
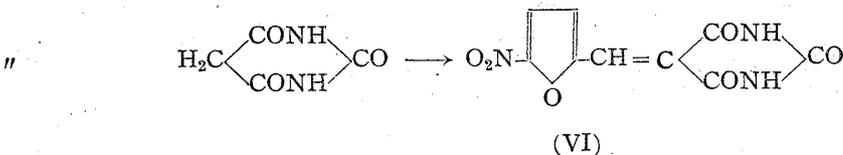
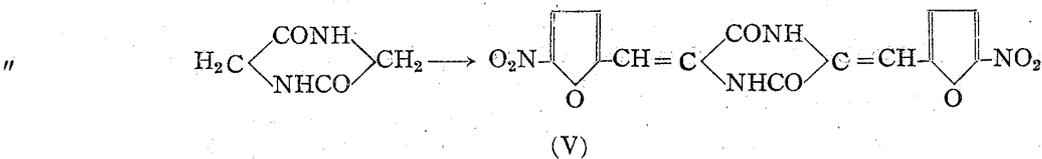
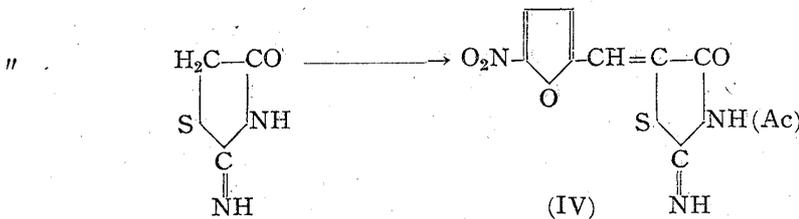
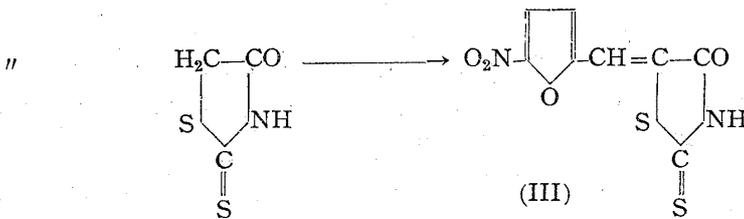
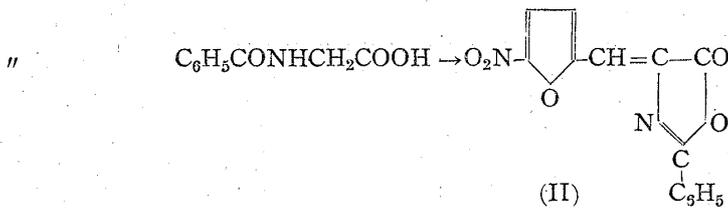
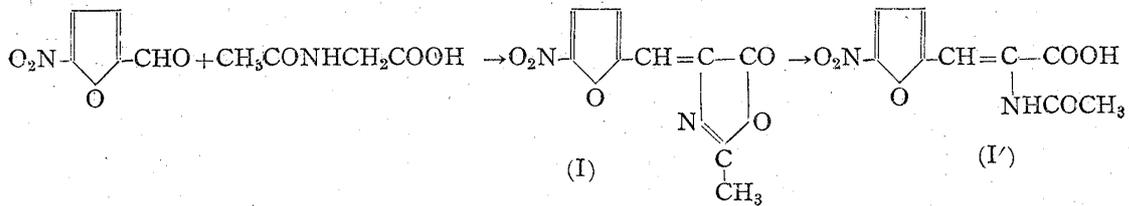
So wurden die Darstellungen der neuen Kondensationsprodukten von Nitrofurfurol und Nitrofurylacrolein versucht, in welchen die Gruppe $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ enthalten wurde. Für die Einführung der letzten Äthylengruppe wurde die Kondensation von Nitrofurfurol mit Acetylglykokoll⁶⁾ (I), Hippursäure⁷⁾ (II), Rhodanin⁸⁾ (III), Pseudothiohydantoin⁹⁾ (IV), Diketopiperazin¹⁰⁾ (V), Barbitursäure¹¹⁾ (VI), und Hydantoin¹²⁾ (VII) versucht. Alle diese Kondensationsprodukte mit Ausnahme von der mit Hydantoin sind schwer löslich in meisten organischen Lösungsmitteln und zeigen keine bemerkenswerten bakteriostatischen Wirkungen wie in Tabelle I gezeigt wird.

Um die Gruppe $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ einzuführen, wurde Nitrofurfurol sowie Nitrofurylacrolein mit einigen aliphatischen Hydrazinosäureestern, z.B., Hydrazino-ameisensäureäthylester¹³⁾ (VII, IX) und -essigsäureäthylester¹⁴⁾ (X, XI), noch mehr 1-Amino-1,3,5-triazol (XII, XIII) und Diaminobiuret (XIV, XV) kondensiert. Die vorletzte Verbindung wurde anstatt des Ameisensäurehydrazids benutzt und die letzt wurde als Nebenprodukt bei der Darstellung von Hydrazinoameisensäureester gewonnen¹⁵⁾. Diese Kondensations-

* Institute of Scientific Research for Practical Life, Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (佐々木 正).

- 1) Eaton Lab. Inc.: U. S. Pat. 2,416,233~4; 2,416,236~9(1947); C. A., 41, 3488~9(1947). H. Saikachi, *et al.*: J. Pharm. Soc. Japan, 69, 284(1949).
- 2) M. C. Dodd, D. L. Cramer: J. Am. Pharm. Assoc., 39, 313(1950).
- 3) N.N.R., 10(1947).
- 4) H. Saikachi, *et al.*: Japan. J. Pharm. & Chem., 22, 258(1950); 23, 188, 270(1951).
- 5) Chem. News: 10, 6(1952); K. J. Hayes: U. S. Pat. 2,610,181(1952); C. A., 67, 6980(1953).
- 6) Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 817(1943).
- 7) Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 228(1943).
- 8) Org. Syntheses, 27, 73.
- 9) Org. Syntheses, 27, 71.
- 10) T. Curtius, F. Gabriel: J. prakt. Chem., (2), 37, 150(1888).
- 11) Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 735(1943).
- 12) C. Harries, M. Weiss: Ann., 327, 366(1903); Ber., 33, 3418(1900).
- 13) Org. Syntheses, 24, 60, 58.
- 14) A. Darapoky, M. Prabhaker: Ber., 45, 1660(1912).
- 15) Org. Syntheses, 24, 12.
- 16) O. Diels: Ber., 36, 744(1903); Org. Synthese, 24, 58.

produkte haben, im Vergleich zu den vorigen Produkten mit Äthylengruppe, leichtere Löslichkeit und besonders zeigen die Verbindungen VIII, IX, und XV grössere bakteriostatische Wirkungen als Furacin wie in Tab. I. gezeigt wird. In diesen Kondensationen zeigten die Aldehydgruppe von Nitrofurfurol grössere Reaktionsfähigkeit als die von Nitrofurylacrolein.



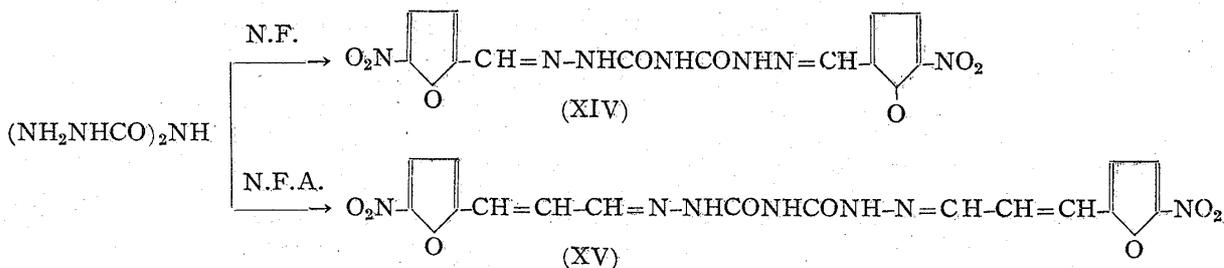
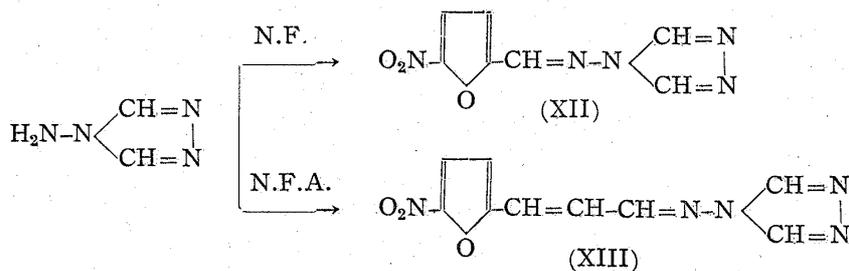
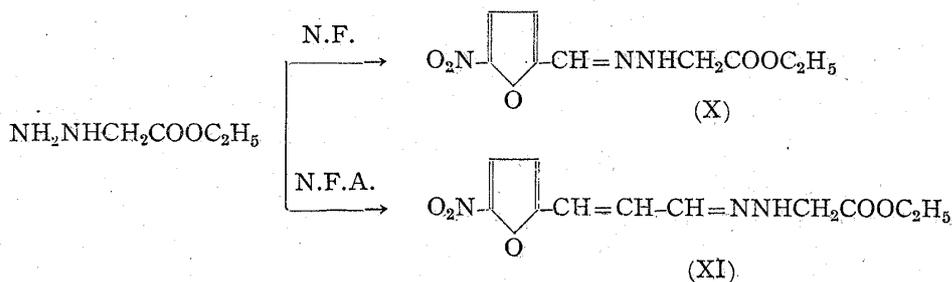
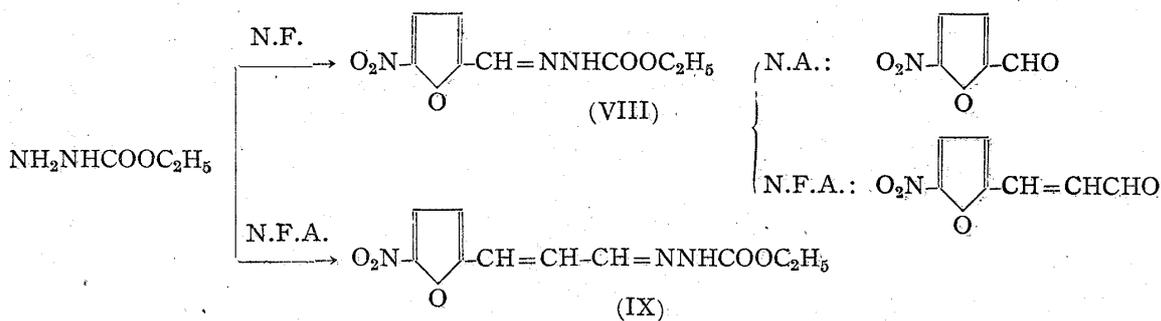


TABELLE I

Bakteriostatische Wirkungen von Nitrofuranderivaten*

Verbdg.	Furacin	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
<i>Staph. aur.</i>	8	4	8	0.5	1	0.5	16	0.5	64
<i>Esch. coli</i>	4	2	4	0.5	0.5	0.5	8	0.5	64

Einheit: 10,000.

Bedingung: Medium; bouillon um pH 7.2. Zeit: nach 24 Stunden.

* Die bakteriostatische Prüfung wurde von Herrn A. Ohyama, Mikrobiol. Abteilung, Med. Fakultät d. Kyoto Univ. ausgeführt.

Verbindungen I, I', II, III, IV, V, VI wurden, wegen ihrer Schwerlöslichkeiten, der Prüfung nicht unterworfen.

Beschreibung der Versuche

Kondensation von Nitrofurfurol mit Acetylglykokoll (I)—1.4 g Nitrofurfurol wurde mit 1.2 g Acetylglykokoll, Schmp. 207°, 1.4 g frisch getrocknetem Natriumacetat und 5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und im Wasserbade auf 60~70° erhitzt. Nach einer halben Stunde wurde 20 ccm Wasser in die Reaktionsmischung hinzugefügt und das im Wasser unlösliche Produkt mit einem Glasstab zerkleinert, abfiltriert und mit kleinen Mengen von Aceton gewaschen. Die erhaltene Substanz war ein schwachgelbes Pulver vom Schmp. 130~131° und die Ausbeute betrug 1.5 g. Dieselbe wurde beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid oder beim Umkristallisieren aus Alkohol leicht in die neue Substanz vom Schmp. 193~194° übergeführt. Die Ausbeute betrug 1.3 g. $C_9H_8O_6N_2$ —Ber.: N, 11.16. Gef.: 11.52 für Substanz vom Schmp. 130~131°. N, 11.36 für Substanz vom Schmp. 193~194°.

Aus der analytischen Werten und den chemischen Verhalten gegen Alkalien wurden die Substanz vom Schmp. 130~131° der Nitrofurfurolazlaktone (I) und dieselbe vom Schmp. 193~194° der Zersetzungsprodukt des Azlaktone nachgewiesen.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Hippursäure (II)—Analog Versuch (I) wurde aus 1.4 g Nitrofurfurol, 1.4 g Natriumacetate, 1.8 g Hippursäure, Schmp. 186~187°, und 5 ccm Essigsäureanhydrid, 2 g hellbraune Kristalle, Zers. Pkt. 177° erhalten. In diesem Falle war es notwendig dass die Reaktion bei 60~70° einige Minuten lang ausgeführt wurde*. Nach Umkristallisieren aus Benzol wurden gelblich gefärbte Kristalle vom Schmp. 177° erhalten. Die Ausbeute betrug 1.8 g.— $C_{11}H_8O_7N_2$ —Ber.: N, 10.94. Gef.: N, 10.65.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Rhodanin (III)—0.7 g Nitrofurfurol und 0.66 g Rhodanin wurden in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und unter Rückfluss auf dem Sandbade langsam erhitzt. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch gekühlt, die entstandenen Kristalle abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Aus der Mutterlauge bei Zufügen von 20 ccm Wasser konnte man noch kristallinische Produkte erhalten. Beide Kristalle wurde mit Alkohol noch einmal gewaschen und aus grösseren Mengen Aceton umkristallisiert. Es wurden 1.1 g von gelblich glänzende Plattenförmige Kristalle, Zers. Pkt. 201°**, erhalten. $C_8H_4O_4N_2S_2$ —Ber.: N, 10.94. Gef.: N, 10.56.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Pseudothiohydantoin (IV)—1.6 g Pseudothiohydantoin·HCl, 2.8 g Essigsäurenatrium und 1.4 g Nitrofurfurol wurden in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und im Ölbade bei 135~140° eine halb Stunde erhitzt. Die erzeugten gelben Kristalle wurden nach Erkalten abgesaugt und mit Wasser und Alkohol nacheinander gewaschen. Die braunen Kristalle vom Zers. Pkt. >260° wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigsäure gewonnen. Die Ausbeute betrug 1.8 g. $C_8H_5O_4N_3S$ —Ber.: C, 40.17; H, 2.09. $C_{10}H_7O_5N_3S$ ***—Ber.: C, 42.70; H, 1.50. Gef.: C, 42.69, 42.59; H, 2.55, 2.64.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Diketopiperazin (V)—0.9 g Nitrofurfurol, 0.5 g Diketopiperazin, 0.5 g Natriumacetate und 5 ccm Essigsäureanhydrid wurden im Ölbade von 110° eine halbe Stunde erhitzt. Zum Reaktionsgemisch wurde 20 ccm Wasser zugefügt und das erzeugte Öl mit kaltem Alkohol behandelt. Die unlöslichen Kristalle wurden abgesaugt und aus grösseren Mengen Alkohol und dann aus Essigsäure umkristallisiert. Es wurden 0.75 g des gelben Pulvers vom Schmp. 217° erhalten. $C_{14}H_8O_8N_4$ —Ber.: C, 46.67; H, 2.22. Gef.: C, 46.54; H, 3.09.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Barbitursäure (VI)—1.4 g Nitrofurfurol und 1.3 g feingepulvertes Barbitursäure wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und auf siedendem Wasserbade 5 Stunden erhitzt. Die erzeugten gelben Kristalle wurden nach Erkalten abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen. 2.5 g des gelben Pulvers vom Schmp. 270° wurden nach Umkristallisieren aus grossen Mengen von Essigsäure erhalten. $C_9H_5O_6N_3$ —Ber.: C, 43.03; H, 1.99. Gef.: C, 43.17; H, 2.25.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Hydantoin (VII)—0.7 g Nitrofurfurol und 0.5 g Hydantoin, Zers. Pkt. 218°, wurden in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und auf dem Sandbade unter Rückfluss 4 Stunden erhitzt. Nachdem die Mischung übernacht stehen gelassen wurde, war kein Niederschlag erkennbar. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ccm Wasser versetzt und das erzeugte Öl, welches allmählich zu einen Produkte vom Schmp. 80~90° erstarrte, wurde aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden 0.3g der Zylinderförmigen Kristalle von Schmp. 89~90° erhalten. $C_8H_5O_5N_3$ —Ber.: C, 41.20; H, 2.14. $C_{10}H_7O_5N_3$ ****—Ber.: C, 43.63; H, 2.55. $C_{12}H_9O_7N_3$ ****—Ber.: C, 44.86; H, 2.81. Gef.: C, 45.18, 45.15; H, 3.66, 3.76.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Hydrazinoameisensäureäthylester (VIII)—Die

* Man muss längere Erhitzung bei höherer Temperatur vermeiden, wegen Entstehung harziger Produkte, welche die Ausbeute erniedrigen.

** F. C. Brown, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 73, 2359(1951).

*** $C_{10}H_7O_5N_3S$ ist das acetylierte Produkt von $C_8H_5O_4N_3S$.

**** $C_{10}H_7O_6N_3$ ist das monoacetylierte und $C_{12}H_9O_7N_3$ ist das diacetylierte Produkt von $C_8H_5O_5N_3$.

Lösung von 0.7 g Nitrofurfurol in 3 ccm Alkohol wurde mit derjenige von 0.5 g Hydrazinoameisensäureäthylester, ***** Sdp₁₂ 90~93°, in 3 ccm Alkohol versetzt. Die exothermische Reaktion verlief von selbst und ein gelber Niederschlag erfolgte. Nach Abdampfen des Alkohols wurden die erhaltenen Kristalle aus Alkohol-Wasser (1:1)-Mischung umkristallisiert. Es wurden eine quantitative Menge vom schwach-gelben Nadeln von Schmp. 170° erhalten. C₈H₉O₅N₃—Ber.: C, 42.29; H, 3.96. Gef.: C, 42.60; H, 4.17.

Kondensation von Nitrofurfurolacrolein mit Hydrazinoameisensäureester (IX)—Die heisse Lösung von 0.22 g Nitrofurfurolacrolein, Schmp. 115~117°, in 25 ccm Alkohol wurde mit 0.13 g Hydrazinoameisensäureäthylester versetzt und auf dem Wasserbade unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt. Nach Abdampfen des Alkohols wurden die zurückbleibenden Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Es wurde eine quantitative Menge des gelben Pulvers vom Schmp. 179~180° erhalten. C₁₀H₁₁O₅N₃—Ber.: C, 47.43; H, 4.35. Gef.: C, 47.20; H, 4.63.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Hydrazinoessigsäureäthylester (X)—Hydrazinoessigsäureäthylester·HCl, Schmp. 149°, wurde mit ammoniakalischen Äthanol neutralisiert, und der dabei entstandener Salmiak abfiltriert. Zu dieser Lösung wurde die Lösung von 0.3 g Nitrofurfurol in 3 ccm Äthanol zugefügt und der überschüssige Ammoniak bei Zimmertemperature im Vakuum abgedampft. Der Inhalt wurde mit einem Glasstab zerrieben, und es entstand ein gelber Niederschlag, welcher abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert wurde. Es wurden 0.3 g der gelben Schuppen-förmigen Kristalle von Schmp. 25° erhalten. C₉H₁₁O₅N₃—Ber.: C, 45.23; H, 4.56. Gef.: C, 45.58; H, 4.38.

Kondensation von Nitrofurylacrolein mit Hydrazinoessigsäureester (XI)—Analogerweise wie in Versuch (X), konnte man aus 0.25 g Hydrazinoessigsäureäthylester und 0.25 g Nitrofurylacrolein nach etwas Erwärmen 0.2 g rote Nadeln vom Schmp. 153° gewinnen. C₁₁H₁₃O₅N₃—Ber.: C, 49.33; H, 4.87. Gef.: C, 49.40; H, 4.22.

Kondensation von Nitrofurfurol mit 1-Amino-1,3,5-triazol (XII)—0.2 g 1-Amino-1,3,5-triazol, Schmp. 81~82°, wurde in 2 ccm Alkohol gelöst und hierzu die Lösung von 0.35 g Nitrofurfurol in 3 ccm Alkohol hinzugefügt. Die exothermische Reaktion verlief von selbst und ein gelber Niederschlag erfolgte. Nach einem halbstündigen Erhitzen wurden die erhaltene Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Die gelb-braunen Nadeln vom Schmp. 213° betrug 0.5 g. C₇H₅O₃N₅—Ber.: C, 40.57; H, 2.41. Gef.: C, 40.33; H, 2.15.

Kondensation von Nitrofurylacrolein mit 1-Amino-1,3,5-triazol (XIII)—0.2 g 1-Amino-1,3,5-triazol und 0.4 g Nitrofurylacrolein wurden analogerweise in 15 ccm Alkohol 5 Stunden auf dem Wasserbade zurückgeflossen. 0.2 g der braunen Kristalle vom Zers. Pkt. 240° wurden nach Umkristallisieren aus Alkohol erhalten. C₉H₇O₃N₅—Ber.: C, 46.40; H, 3.05. Gef.: C, 46.78; H, 3.08.

Kondensation von Nitrofurfurol mit Diaminobiuret (XIV)—0.4 g Diaminobiuret, Schmp. 199~200°, wurde in 5 ccm Wasser nach etwas Erhitzen gelöst und hierzu wurde eine Lösung von 0.9 g Nitrofurfurol in 5 ccm Alkohol zugefügt. Die exothermische Reaktion verlief von selbst und ein gelber Niederschlag erfolgte. Um die Reaktion völlig zu vollenden, wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade eine halbe Stunde erhitzt. Das erzeugte gelbe Pulver wurde abgesaugt und aus grossen Mengen Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0.7 g. Zers. Pkt. 240°. C₁₂H₉O₈N₇—Ber.: C, 37.99; H, 2.37. Gef.: C, 38.23; H, 2.25.

Kondensation von Nitrofurylacrolein mit Diaminobiuret (XV)—0.22 g Nitrofurylacrolein wurde in 15 ccm Alkohol gelöst und hierzu wurde 0.16 g Diaminobiuret in 5 ccm Wasser zugefügt. Diese Mischung wurde auf dem Wasserbade unter Rückfluss 5 Stunden erhitzt. Das entstehende Produkt wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden 0.2 g des braunen Pulvers vom Schmp. >250° erhalten. C₁₆H₁₃O₈N₇—Ber.: C, 44.34; H, 3.00. Gef.: C, 45.00; H, 3.55.

Zusammenfassung

Von Nitrofurfurol sowie Nitrofurylacrolein ausgegangen, wurden einige Nitrofuranderivaten mit bakteriostatischen Wirkungen dargestellt, welche dem Nitrofurfurolsemicarbazone oder dem Nitrofurylacrylsäureamide ähnliche Strukturen haben. Einige Verbindungen -CH=N-NH- Radikal zeigten grösser bakteriostatischen Wirkungen als Nitrofurfurolsemicarbazon.

(Eingegangen am 26. März 1954)

***** Neuerdings wurde diese Flüssigkeit als ein gutes Carbonylreagenz angewandt. cf. N. Rabjohn, H. D. Branstoff: J. Am. Chem. Soc., 75, 2259(1953).