

# Ringschlußversuche von 5-Hydroxymethylfurfuolderivaten mit Thiosemicarbazonen und Isothioharnstoffen

Von

**Fl. Knotz**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 20. September 1962)

Nachstehend beschriebene Versuche wurden in der Erwartung ausgeführt, pharmakologisch wirksame Verbindungen zu erhalten<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Ausgehend von 5-Hydroxymethylfurfuolderivaten wurden mit Thiosemicarbazonen bzw. Isothioharnstoff und Chloressigsäure Ringschlußreaktionen versucht, die zum Teil zu Thiazolinderivaten führten.

*E. Jeney*<sup>5</sup> teilte in einer Abhandlung mit, daß die tuberkulostatische Wirkung des Furanringes durch den Azin-, Phenylhydrazon- und p-Nitrophenylhydrazonrest erhöht wird. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit fand er, daß die wirksamen Verbindungen Furfurolphenylhydrazon und Furfurol-p-nitrophenylhydrazon nicht giftiger sind als Conteben.

Ferner stellte *J. W. Wladimirskaja*<sup>6</sup> aus Thiosemicarbazonen und Chloressigsäure in Gegenwart von Aldehyden Thiazolidonderivate her, deren mikrobiologische Untersuchung eine ausgeprägte tuberkulostatische Wirkung zeigte.

Durch Kombination des Furanringes mit dem Thiazolidonring wäre möglicherweise ein potenziertes tuberkulostatiches Effekt zu erzielen. Diese Überlegung veranlaßte mich, aus Thiosemicarbazonen des 5-Hydroxymethylfurfurols und aus dem 5,5-Bismethylfurfuraldazin-diisothioharnstoff mit Chloressigsäure Thiazolinon- bzw. Pyrazolinonringe aufzubauen und so diese Ringe mit dem des Furans zu verketten.

<sup>1</sup> *Fl. Knotz*, *Scientia pharmac.* [Wien] **26**, 194 (1958).

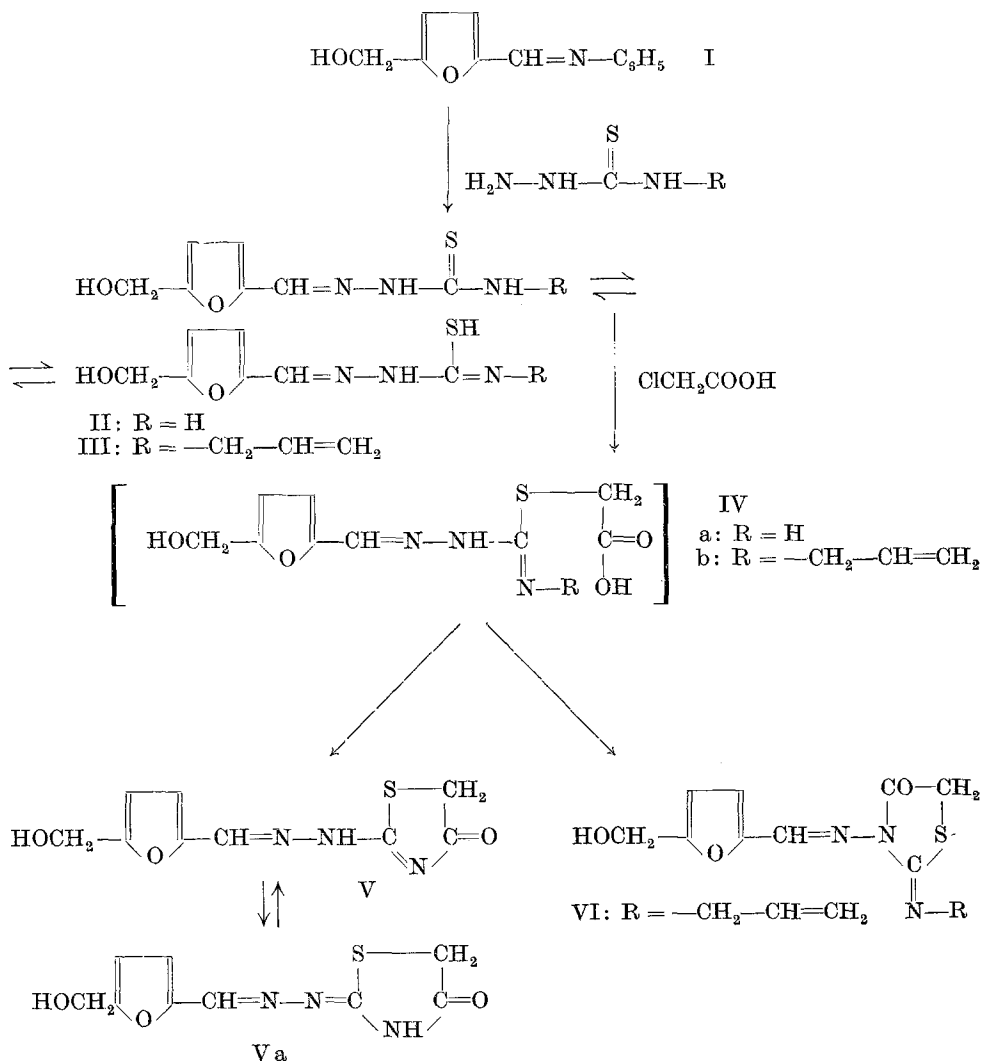
<sup>2</sup> *Fl. Knotz*, *Mh. Chem.* **89**, 722 (1958).

<sup>3</sup> *Fl. Knotz*, *Scientia pharmac.* [Wien] **29**, 22 (1961).

<sup>4</sup> *Fl. Knotz*, *Mh. Chem.* **93**, 63 (1962).

<sup>5</sup> *E. Jeney*, *Zbl. Bakteriol., Parasitenkde., Infektionskrankh., Hyg. I*, **168**, 291, (1955); *Chem. Zbl.* **1957**, 5352.

<sup>6</sup> *J. W. Wladimirskaja*, *Chem. Zbl.* **1958**, 7117.



Als Ausgangsmaterial diente das aus Fructose oder Saccharose leicht zugängliche 5-Hydroxymethylfurfurylidenanilid<sup>1</sup> I, das mit Thiosemicarbazid fast quantitativ in das Thiosemicarbazon II übergeführt werden kann<sup>2</sup>. Mit Allylthiosemicarbazid bildet es analog das in der Literatur noch nicht beschriebene 5-Hydroxymethylfurfuroallylthiosemicarbazon III

Die Thioenolformen von II und III reagieren in alkalischem Medium mit Chloressigsäuren zu den Zwischenprodukten IV a bzw. IV b. Diese lassen sich aber nicht isolieren, sondern cyclisieren sich sofort. Beim unsubstituierten Thiosemicarbazon IV a tritt hierbei die Carboxylgruppe

mit der Iminogruppe in Reaktion und liefert 5-Hydroxymethylfurfuryliden-thiazolinon-(4)-2-hydrason V. Das allylsubstituierte Thiosemicarbazon schließt hingegen, wie die Analysenergebnisse zeigen, durch Kondensation der Carboxylgruppe mit dem Hydrazinrest einen Ring. Es entstehen daher aus Verbindungstypen der Art IV b keine Hydrazone, sondern *Schiffsche* Basen des 3-Amino-2-alkyliminothiazolinons, im vorliegenden Fall also die *Schiffsche* Base des 5-Hydroxymethylfurfurols mit dem 3-Amino-2-allylimino-thiazolinon-(4) VI.

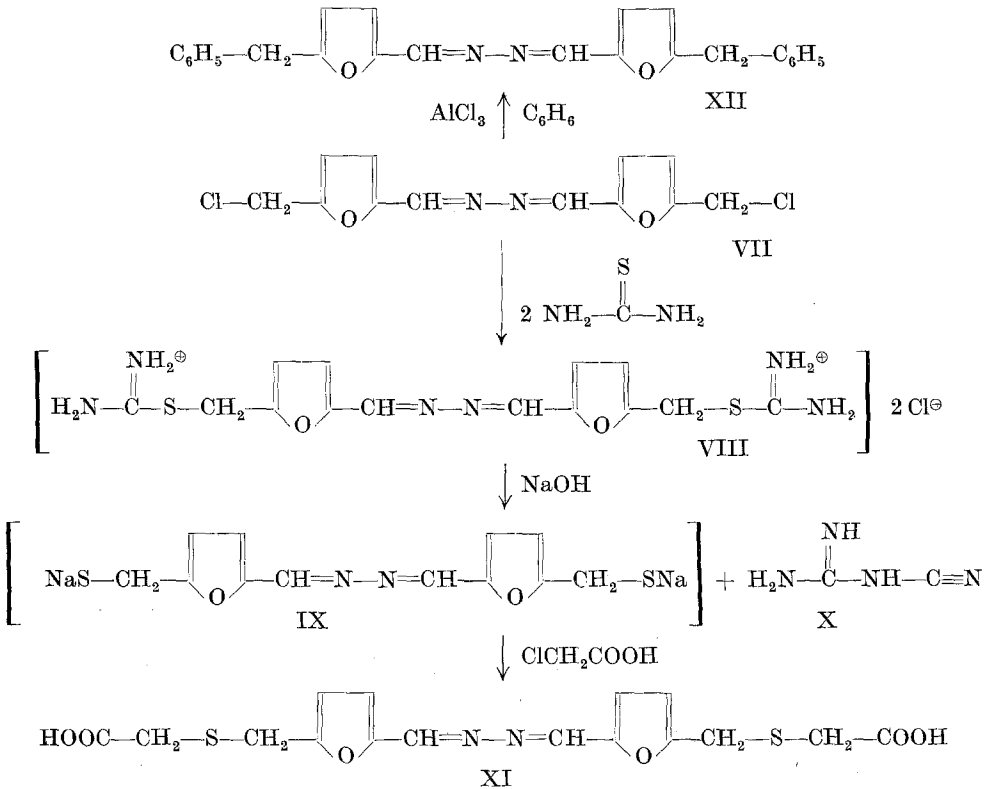
*P. Chabrier* und *E. Cattelain*<sup>7</sup> haben Thiosemicarbazone von Aldehyden und Ketonen mit Chloressigsäure in alkoholischer Lösung kondensiert. Die Arbeitsweise der genannten Autoren läßt sich aber nicht auf Thiosemicarbazone des 5-Hydroxymethylfurfurols übertragen. Infolge der Instabilität des Hydroxymethylfuranringes tritt beim Kochen der Reaktionspartner in alkoholischem, wie auch in alkalischem Medium sehr rasch Verharzung ein. Es ist aber möglich, einen glatten Reaktionsverlauf zu erzielen, wenn man die Ausgangsmaterialien in alkalischer Lösung längere Zeit bei Raumtemperatur sich selbst überläßt.

Eingehender als *P. Chabrier* und *E. Cattelain*<sup>7</sup> haben sich *N. M. Turkewitsch* und *J. W. Wladimirskaja*<sup>6, 8</sup> mit der Kondensation von Chloressigsäure mit Thiosemicarbazonen beschäftigt. Sie führten die Reaktionen in Gegenwart von HCl bzw. von Aldehyden aus und erhielten in allen Fällen Hydrazone von Thiazolidindion-derivaten entweder als Zwischen- oder als Endprodukte. Die Thiazolidindionstruktur bewiesen sie durch Hydrolyse. Als Spaltprodukte erhielten sie jeweils die Aldehydkomponente, Hydrazin und 2,4-Thiazolidindion. Auf Grund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, daß das Kondensationsprodukt von II mit Chloressigsäure kein Thiazolinonprodukt, wie es die Formel V ausdrückt, ist, sondern dessen Tautomeres Va, das als Thiazolidindionderivat aufgefaßt werden kann.

5,5'-Bismethylfurfuraldazin-di-isothioharnstoff VIII, der in quantitativer Ausbeute aus 5,5'-Bischlormethyl-furfurazin<sup>3</sup> und Thioharnstoff<sup>4</sup> hergestellt werden kann, läßt sich mit Chloressigsäure in alkalischem Medium nicht cyclisieren. An Stelle des erhofften Pyrazolinoderivates wurde aus der Reaktionsflüssigkeit mit HCl eine Verbindung mit sauren Eigenschaften gefällt. Auf Grund der Analysenergebnisse wurde sie als 5,5'-Bismethylfurfuraldazin-di-thioglykolsäure XI erkannt. VIII zerfällt zunächst durch Hydrolyse in Dicyandiamid X und in das Natriumsalz des 5,5'-Bismethylfurfuraldazindithiols IX. Erst dieses Zwischenprodukt setzt sich mit Chloressigsäure um und liefert das Endprodukt XI.

<sup>7</sup> *P. Chabrier* und *E. Cattelain*, Bull. Soc. chim. France [5] **17**, 48 (1950).

<sup>8</sup> *N. M. Turkewitsch* und *J. W. Wladimirskaja*, Chem. Zbl. **1958**, 13773.



Der Zerfall von Isothioharnstoffderivaten mittels Alkalien in Mercaptan und Dicyandiamid ist bereits bekannt<sup>9</sup>.

Einige dieser Substanzen sollen noch einer pharmakologischen Prüfung unterzogen werden.

Erwähnt sei, daß das Dichlorid VII bei der Umsetzung mit Benzol in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid 5,5'-Bisbenzyl-furfuraldazin XII liefert. Ein eingehenderes Studium von *Friedel-Crafts*-Reaktionen mit VII ist beabsichtigt.

### Experimenteller Teil

Mikroanalysen: Dr. J. Zak, Wien

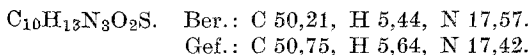
#### 1. 5-Hydroxymethylfurfuryl-allylthiosemicarbazon III

10,0 g Allylthiosemicarbazid werden in 50 ml 96proz. Alkohol kochend gelöst, in die heiße Lösung 15,0 g 5-Hydroxymethylfurfuryliden-anilid I eingetragen und kurz aufgeköcht. Man läßt erkalten. Nach einigem Stehen

<sup>9</sup> *Houben-Weyl*, Methoden der organischen Chemie, Bd. IX, S. 14, Stuttgart, 1955.

erstarzt die Reaktionsflüssigkeit zu einer Kristallmasse. Diese wird scharf abgesaugt und mit Benzol oder Cyclohexan gewaschen. Ausb. fast quantitativ.

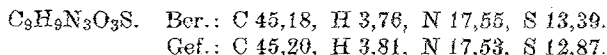
Lange, farblose Nadeln aus  $H_2O$ , Schmp. 138—139°, leicht löslich in Essigester, Alkohol und  $CCl_4$ , schwer in Benzol und Wasser, sehr schwer in Cyclohexan.



### 2. 5-Hydroxymethylfurfuryliden-thiazolinon-(4)-2-hydrason V

Eine Mischung von 1,0 g 5-Hydroxymethylfurfuryliden-thiosemicarbazon II und 0,5 g Chloressigsäure, in 8,0 ml 2n NaOH gelöst, wird 15 Stdn. bei Raumtemp. sich selbst überlassen. Das Reaktionsprodukt wird mit verd. HCl gefällt, abgesaugt und aus viel  $H_2O$ , noch besser aus verd. Alkohol, umkristallisiert.

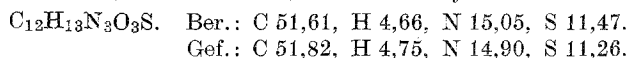
Lange, dünne, farblose Stäbchen aus verd. Alkohol, Bräunung bei 226°, Zers. 230—231°. Leicht löslich in Alkalien und verd.  $NH_3$ .



### 3. Schiff'sche Base des 5-Hydroxymethylfurfurols mit 3-Amino-2-allylimino-thiazolinon-(4) VI

1,0 g 5-Hydroxymethylfurfurolyl-allylthiosemicarbazon III und 0,5 g Chloroessigsäure werden in 15—16 ml kalter 2n NaOH gelöst und 12 Stdn. stehen gelassen. Dann säuert man mit verd. HCl an. Nach anfänglicher Trübung tritt bald reichliche Kristallabscheidung ein.

Farblose, lange Stäbchen aus Cyclohexan—Benzol unter Carboraffinzusatz, Schmp. 105—107°. Leicht löslich in Essigester, etwas schwerer in Benzol und Alkohol, schwer in  $H_2O$ , unlöslich in Cyclohexan und verd.  $NH_3$ .

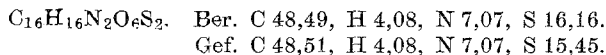


### 4. 5,5'-Bismethyl-furfuraldazin-di-thioglykolsäure XI

a) 0,6 g 5,5'-Bismethyl-furfuraldazin-di-isothiobarnstoff-HCl VIII und 0,4 g Chloressigsäure werden in 10 ml  $H_2O$  durch längeres Rühren kalt gelöst. Die Lösung versetzt man vorsichtig so lange mit verd. NaOH, bis kein Niederschlag mehr ausfällt, fügt noch einige ml NaOH zu und erhitzt zum Sieden. Hierbei soll sich der Hauptteil der Reaktionspartner lösen, sonst muß noch etwas Lauge zugegeben werden. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit verd. HCl auf etwa pH 3 gebracht, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit  $H_2O$  gewaschen. Das gelbe, pulverige Reaktionsprodukt wird in  $H_2O$  aufgeschlämmt und durch Zugabe von verd.  $NH_3$  in Lösung gebracht. Nach Zusatz von Tierkohle wird von geringen Mengen ungelöster Anteile filtriert und aus dem Filtrat das Reaktionsprodukt vorsichtig mit verd. HCl gefällt, abgesaugt und mit  $H_2O$  gewaschen.

Lange, gelbe Nadeln aus verd. Alkohol, Verfärbung bei 159°, Zers. 163° bis 164°. Leicht löslich in Alkalien,  $NH_3$ ,  $NaHCO_3$ , schwerer in Dioxan, unlöslich in Benzolkohlenwasserstoffen.

b) 0,6 g VIII-HCl werden in 10 ml 2n NaOH in der Kälte gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Chloressigsäure kurz aufgeköcht. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter 4 a.



## 5. 5,5'-Bis-benzyl-furfuraldazin XII

0,7 g 5,5'-Bis-chlormethyl-furfuraldazin VII werden in 20 ml Benzol heiß gelöst. Nach Zugabe von 0,8 g fein gepulv.  $\text{AlCl}_3$  scheidet sich aus der benzol. Lösung sofort ein dickes Öl ab. Das Reaktionsgemisch wird  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, dann unter Zusatz von konz. HCl in Eiswasser gegossen und mit viel Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit  $\text{CaCl}_2$  wird das Lösungsmittel bis auf einen kleinen Rest abgedampft und der ausgeschiedene Rückstand abgesaugt.

Gelbe Balken aus 96proz. Alkohol, Schmp. 146—148°. Ausb. 0,7 g umkristallisiertes Produkt. Schwer löslich in heißem Alkohol, etwas leichter in Cyclohexan, leicht in Benzol und Essigester.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ . Ber.: C 78,26, H 5,43, N 7,61.  
Gef.: C 78,06, H 5,22, N 7,66.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Vorstand des Instituts, Herrn Prof. Dr. A. Zinke, und von der *Laevosan-Gesellschaft*, chem.-pharm. Industrie, Franck u. Dr. Freudl, Linz a. d. Donau, gefördert. Für diese Unterstützung danke ich herzlich.