

Quartäre Ammoniumsalze und andere Umsetzungsprodukte des 5,5-Bis-chlormethylfurfuraldazins*

Von

Fl. Knotz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 7. Dezember 1961)

Die große Reaktivität der Chloratome im 5,5-Bis-chlormethylfurfuraldazin ermöglicht die Synthese quartärer Ammoniumchloride mit tertiären Basen. Ferner wird die Reaktion mit Thioharnstoff beschrieben und die Bildung des 5-Bis-methylenfurfuryliden-benzhydrazido-diäthylammoniumchlorids aus dem schwefeligen sauren Esterchlorid des 5-Hydroxymethylfurfuryliden-benzhydrazids.

Es ist bekannt, daß gewisse quartäre Ammoniumsalze antiseptische bzw. bakteriostatische Eigenschaften besitzen. Die Präparate Bradosol (β -Phenoxyäthyl-dimethyldodecyl-ammoniumbromid), Cetyltrimethylammoniumbromid, Straminol [(Dodecyl-carbamyl-methyl)-benzyl-dimethylammoniumchlorid] usw. haben sich in der Medizin als Antiseptica und Bakteriostatica durchgesetzt.

Auf die große Neigung des 5,5-Bis-chlormethylfurfuraldazins I zur Bildung quartärer Ammoniumsalze mit tertiären Aminen wurde schon in einer früheren Mitteilung hingewiesen und als Beispiel die Reaktion mit Pyridin angeführt¹. In der Erwartung, auf neue Präparate mit antiseptischen oder bakteriostatischen Eigenschaften zu stoßen, wurde daher mit I eine Reihe weiterer quartärer Ammoniumchloride synthetisiert und diese bakteriologisch geprüft.

Es wurde hiebei in chemischer Hinsicht folgendes festgestellt:

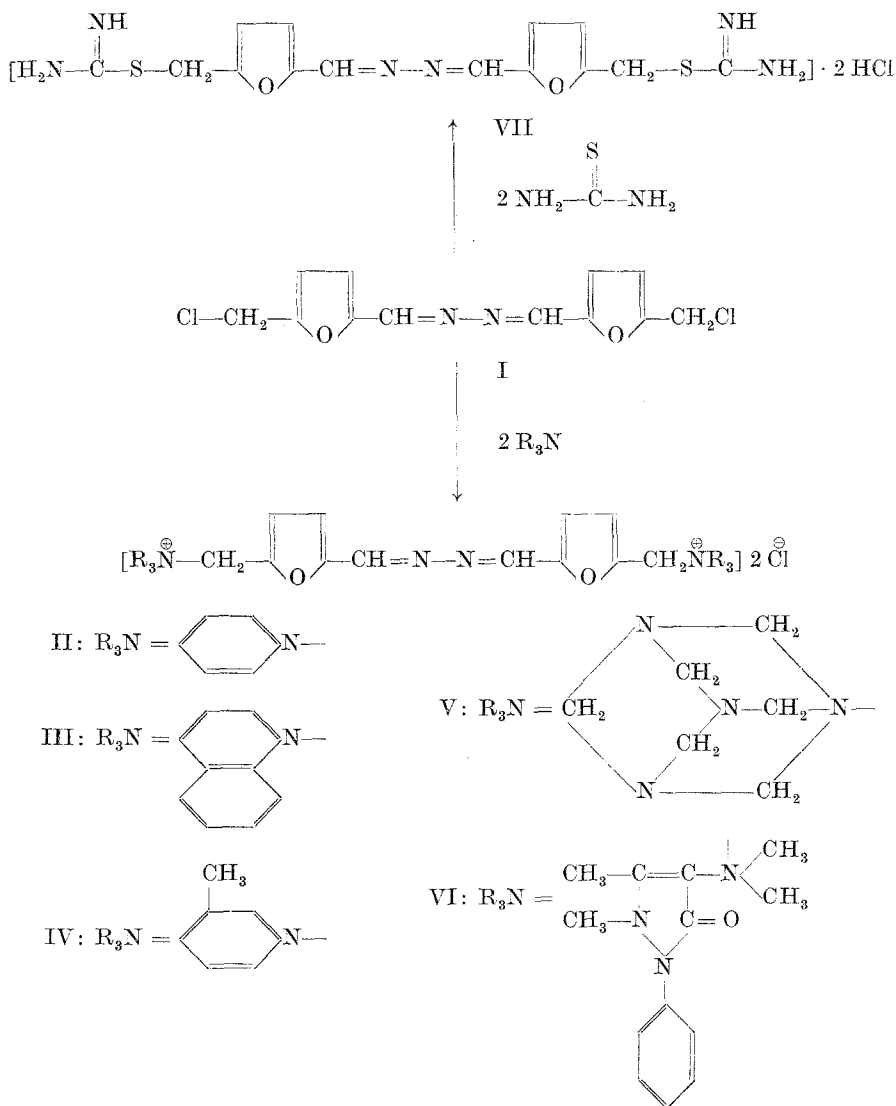
Besonders leicht verläuft die Umsetzung von I mit Pyridin, Urotropin und β -Picolin. Es bilden sich hiebei 5,5-Bis-methylfurfuraldazin-dipyri-

* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 70. Geburtstag.

¹ Fl. Knotz, Sci. pharm. [Wien] **29**, 22 (1961).

diniumchlorid II, 5,5-Bis-methylfurfuraldazin-diurotropiniumchlorid V und 5,5-Bis-methylfurfuraldazin-di- β -picoliniumchlorid IV.

In allen Fällen sind die Ausbeuten gut. Auch die Reinigung der Rohprodukte ist mit keinen nennenswerten Schwierigkeiten verbunden.



Nicht so glatt erfolgt die Vereinigung von I mit Chinolin und Pyrimidon. Sie führt zwar zur Bildung des 5,5-Bis-methylfurfuraldazindichinoliniumchlorids III bzw. des Pyrimidonderivates VI, doch sind die Ausbeuten gering und die Produkte stark verunreinigt. Die Bestätigung

für die Richtigkeit der Formel VI liefert der Versuch, I mit Phenyl-dimethylpyrazolon umzusetzen. Da hierbei keine Reaktion eintritt, kann die Verknüpfung des Furfuraldazinrestes mit den Ringstickstoffen im Pyramidon ausgeschlossen werden.

Ferner wurde versucht, aus I und folgenden tertiären Aminen die entsprechenden quartären Ammoniumchloride herzustellen: Trimethylamin, Dimethylanilin, Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Isonicotinsäurehydrazid, Chinin, Cinchonin, Morphin, Dionin.

In allen Fällen trat zwar eine Reaktion ein, die zu leicht wasserlöslichen Produkten führte; deren Reindarstellung gelang aber nicht.

Bei diesen Reaktionen spielt auch die Wahl des Lösungsmittels eine außerordentlich wichtige Rolle. Mit Ausnahme des Pyridins, das für die Synthese von II gleichzeitig als Reaktionspartner und als Solvens angewendet wurde, war in allen Fällen nur absol. oder 96proz. Alkohol brauchbar. Alle anderen Lösungsmittel versagten, da ihre Verwendung stets zu Verharzungen der Reaktionsprodukte führte.

I ist in der Kälte in Äthanol nur in Spuren löslich. Beim Erhitzen erfolgt rasche Zersetzung, die aber in Gegenwart tertiärer Amine unterbleibt. Durch dieses Verhalten von I ist es möglich, die Eignung eines tertiären Amins für die Reaktion durch einen einfachen Vorversuch festzustellen und das Reaktionsende zu kontrollieren, das durch die klare Auflösung von I angezeigt wird.

Sehr glatt verläuft die Umsetzung von I mit Thioharnstoff. Sie liefert in fast quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid des 5,5-Bis-methylen-furfuraldazin-di-isothioharnstoffes VII. Die Synthese von VII lehnt sich eng an die von *H. L. Wheeler* und *H. St. Bristol*² ausgearbeitete allgemeine Methode zur Herstellung von Isothioharnstoffen an. Für die Isothioharnstoffstruktur von VII spricht auch die negative Reaktion von *Feigl*³. Das schlecht kristallisierende Reaktionsprodukt wurde nicht rein dargestellt, sondern mit NH_3 -Lösung in die freie Base übergeführt und als solche analysiert.

Wie in einer früheren Mitteilung bekanntgegeben wurde, entstehen bei der Einwirkung von SOCl_2 auf 5-Hydroxymethylfurfuryliden-acylhydrazide deren schwefligsaure Esterchloride⁴. So resultiert aus 5-Hydroxymethylfurfuryliden-benzhydrazid dessen schwefligsaures Esterchlorid VIII. Diese Verbindung läßt sich mit Alkoholen und Phenolen veräthern⁴. Mit Anilin erfolgt Aminierung⁵. Andere primäre aromatische Amine reagieren ebenfalls; es entstehen aber stark mit Harz vermischte Produkte, deren Reinigung bisher nicht gelang. Die Reaktion von Diäthylamin mit VIII nimmt hingegen einen klaren Verlauf. Sie führt zu einer wasserlöslichen

² *H. L. Wheeler* und *H. St. Bristol*, J. Chem. Soc. [London] **33**, 440 (1905).

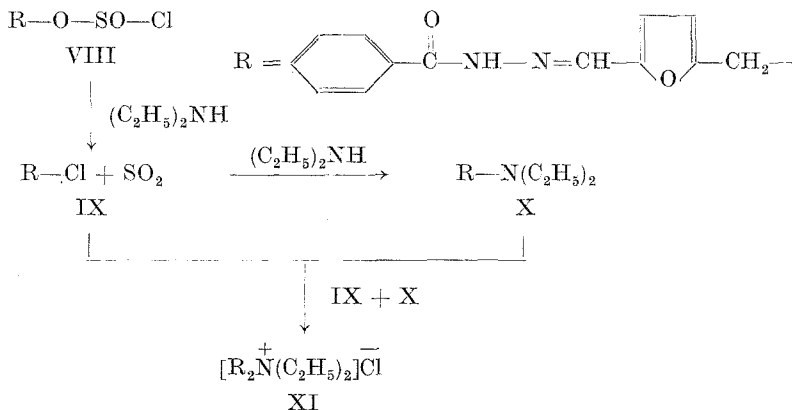
³ *F. Feigl*, Tüpfelanalyse, Bd. I und II; Frankfurt 1960.

⁴ *Fl. Knotz*, Sci. pharm. [Wien] **27**, 87 (1959).

⁵ *Fl. Knotz*, Sci. pharm. [Wien] **27**, 90 (1959).

Verbindung, die auf Grund der Analysenbefunde als Bis-5-methylen-furfurylidenbenzhydrazido-diäthylammoniumchlorid XI identifiziert wurde.

Die Reaktion ist insofern interessant, als sie einen Einblick in den Verlauf der Aminierungsreaktionen von VIII ermöglicht. Diese weichen vom üblichen Schema ab, da Alkylschwefligsäureesterchloride mit Aminen



nicht Alkylschwefligsäureesteramide liefern, sondern, wie *P. Carré*⁶ am Beispiel des Anilins zeigte, ein Gemisch von Thionylanilin und Diphenyläther. Das Entstehen von Thionylanilin und Bis-5-methylfurfurylidenbenzhydrazid-äther aus VIII konnte aber nicht beobachtet werden. Außerdem ist das Entstehen von XI über solche Körper nicht denkbar.

Die Bildung von XI läßt sich nur durch den Zerfall von VIII in SO_2 und in das Chlorid IX erklären. Letzteres besitzt in Analogie zum strukturell verwandten Dichlorid I ein sehr aktives Halogenatom, das nun mit Diäthylamin X liefert. Als tertiäres Amin vereinigt sich X mit frisch gebildetem IX zum quartären Ammoniumchlorid XI. Auf das leichte Entstehen solcher Salze wurde in dieser Arbeit bereits am Beispiel von I hingewiesen. Infolge des raschen Reaktionsverlaufes konnten die Zwischenprodukte IX und X nicht gefaßt werden.

Für den angeführten Reaktionsmechanismus spricht auch der schon bekannte Zerfall von Alkylschwefligsäure-esterchloriden in Alkylchlorid und SO_2 , der durch Basen bzw. deren Hydrochloride bewirkt wird⁷.

Daß die Umsetzung von VIII mit Anilin keinen analogen Verlauf nimmt, ist kein Gegenbeweis für die obenstehende Formulierung. Die Reaktion bleibt hier bereits auf der Stufe des sekundären Amins stehen. Die geringe Neigung solcher schwacher Basen, sich mit Alkylhalogeniden zu tertiären Aminen zu kondensieren, schließt die Bildung quartärer Ammoniumsalze vom Typus XI aus.

⁶ *P. Carré*, C. r. acad. sci. Paris **194**, 1835 (1932).

⁷ *W. Gerrard*, J. Chem. Soc. [London] **1939**, 99.

Da Dialkylsulfite eine bemerkenswerte Stabilität zeigen⁸, ist auch anzunehmen, daß bei den Verätherungsreaktionen von VIII⁴ die 5-Hydroxymethylen-furfurylidenbenzhydrazidoalkyl- bzw. -aryl-Äther nicht aus dem Zerfall von intermediär entstandenen neutralen Estern der schwefeligen Säure resultieren, sondern aus IX und Alkoholen.

Experimenteller Teil

Mikroanalysen: *H. Trutnovsky*

1. 5,5-Bismethylfurfuraldazin-dipyridiniumchlorid (II)

1,0 g I wird mit 20 ml Pyridin übergossen und 5 Min. unter Schütteln am Wasserbad erhitzt. I löst sich hierbei rasch im Pyridin, die Reaktionsflüssigkeit färbt sich rotorange und erstarrt bald darauf zu einem Kristallbrei. Das abgesaugte Rohprodukt wird zur Reinigung in wenig Äthanol gelöst, mit Essigester bis zur deutlichen Trübung versetzt, filtriert, und aus dem Filtrat die Verbindung mit Essigester wieder ausgefällt. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Lange gelbe Nadeln aus Essigester-Alkohol-Carboraffin, Schmp. 170° (u. Zers.). Sehr leicht löslich in Äthanol, Methanol und H₂O, unlöslich in den üblichen organ. Lösungsmitteln. Ausb. fast quantitativ.

$C_{22}H_{20}N_4O_2Cl_2$. Ber. C 59,59, H 4,51, N 12,64, Cl 15,80.
Gef. C 59,28, H 4,80, N 12,41, Cl 16,21.

2. 5,5-Bismethylfurfuraldazin-diurotropiniumchlorid (V)

0,7 g I und 1,0 g Urotropin werden mit 10 ml absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Nach Lösung der Reaktionspartner scheidet sich bald das Reaktionsprodukt aus. Der kristalline Niederschlag wird nach einigem Stehen abgesaugt. Aus dem Filtrat kann nach 12 Stdn. ein weiterer Teil des Produktes gewonnen werden. Gesamtausbe. 1,1 g. Zur Reinigung wird die Verbindung kurz mit absol. Alkohol aufgeköcht, dann in wenig Wasser gelöst und langsam mit Dioxan gefällt. Diesen Vorgang mehrmals wiederholen. Lange, schwach gelbliche Stäbchen, allmähliche Verfärbung bei 180°, Schmp. 193° (Zers.).

$C_{24}H_{34}N_{10}O_2Cl_2$. Ber. C 50,97, H 6,02, N 24,77.
Gef. C 50,57, H 6,33, N 24,51.

3. 5,5-Bismethylfurfuraldazin-di-β-picoliniumchlorid (IV)

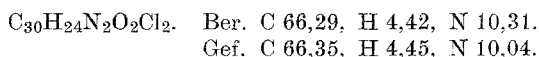
0,7 g I und 0,9 g β Picolin werden in 15 ml absol. Alkohol bis zur klaren Lösung unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen und versetzt bis zur Trübung mit viel Chlorbenzol. Nach mehrstdg. Stehen wird der ausgefallene Niederschlag abgenutscht. Ausb. 0,7 g gelbes, mikrokristallines Pulver. Aus dem Filtrat können nach längerem Stehen noch 0,2 g der Substanz gewonnen werden. Große, gelbe Platten aus Alkohol-Essigester-Carboraffin, Schmp. 158° (Zers. unter Verkohlung).

$C_{24}H_{24}N_4O_2Cl_2$. Ber. C 61,14, H 5,09, N 11,63.
Gef. C 60,94, H 5,30, N 11,88.

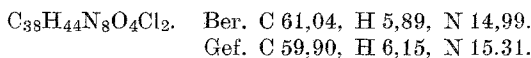
⁸ *W. Voss und E. Blanke*, Ann. Chem. **485**, 260 (1931).

4. *5,5-Bismethylfurfuraldazin-dichinoliniumchlorid (III)*

0,7 g I und 1,0 g Chinolin werden mit 15 ml absol. Alkohol bis zur klaren Lösung unter Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Reaktionsflüssigkeit wird mit Carboraffin versetzt, filtriert und dem Filtrat bis zur deutlichen Trübung wieder Essigester, dann Carboraffin zugesetzt. Nach abermaligem Filtrieren und Zusatz von Essigester bis zur Trübung setzen sich beim Anreiben mit einem Glasstab Kristalle ab. Nun wird erneut unter portionenweiser Zugabe von Essigester mit dem Glasstab gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Ausb. 0,35 g eines fein kristallinen gelben Niederschlages. Dieser wird in wenig absol. Äthanol gelöst, wobei sich etwas Harz abscheidet. Zur siedenden Lösung fügt man Essigester bis zur deutlichen Trübung hinzu und dann etwas Carboraffin, filtriert und versetzt neuerdings mit Essigester bis zur Trübung. Nach dem Anreiben erfolgt wieder Kristallisation. Die weitere Reinigung geschieht durch Lösen der Kristalle in wenig absol. Äthanol und Versetzen mit Chlorbenzol bis zur kräftigen Trübung; auch dieser Vorgang wird wiederholt. Kein Schmp., allmähliche Verfärbung bei 175°, beginnende Verkohlung bei 192°.

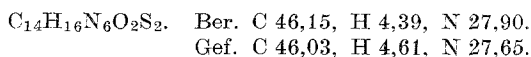
5. *Pyramidonderivat (VI)*

0,7 g I und 1,4 g Pyramidon werden in üblicher Weise bis zur klaren Lösung in 10 ml absol. Alkohol erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert und das Filtrat mit viel Chlorbenzol bis zur Trübung versetzt. Man reibt nun mit einem Glasstab bis zur Kristallbildung an, läßt mehrere Stdn. stehen und saugt die ausgefallenen Kristalle (0,45 g) ab. Diese werden zur Reinigung in wenig absol. Äthanol gelöst, mit Chlorbenzol wieder gefällt und nach 12stdg. Stehen abgesaugt. Der Vorgang wird mehrmals wiederholt. Schwach gelbliche Blättchen, Verfärbung bei 120°, Schmp. 129—131°.

6. *5,5-Bismethylenfurfuraldazin-di-isothioharnstoff (VII)*

0,5 g Thioharnstoff werden in 10 ml 96proz. Äthanol in der Siedehitze gelöst, 0,5 g I hinzugefügt und kurz, bis zum Eintreten der Reaktion, aufgekocht. I löst sich sehr rasch auf und bald darauf scheidet sich ein gelber, sandartiger Niederschlag ab. Schwer löslich in Alkohol, etwas leichter in Methanol, sehr leicht in H₂O, unlöslich in den übrigen organischen Lösungsmitteln. Ausb. 1,05 g (100% d. Th.).

Zur Gewinnung der freien Base wird das Reaktionsprodukt in H₂O unter Zusatz von Tierkohle gelöst, filtriert und aus dem Filtrat die Base mit Ammoniak gefällt. Die Reindarstellung erfolgt aber durch mehrmaliges Auflösen des Hydrochlorids in H₂O und Ausfällen mit Dioxan. Schließlich wird das gereinigte *Hydrochlorid* in H₂O gelöst, die *Base* mit NH₃ gefällt, abgesaugt und mit Wasser auf Chlorfreiheit gewaschen. Büschelförmige, leicht gelb gefärbte Nadeln, Schmp. 134—138°.

7. *Bis-5-methylenfurfurylidenbenzhydrazido-diäthylammoniumchlorid (XI)*

In eine Mischung von 1,0 g Diäthylamin und 10 ml absol. Alkohol werden 1,5 g fein gepulvertes VIII bei —1 bis 2° anteilweise unter Rühren einge-

tragen. Anschließend überläßt man die Reaktionsflüssigkeit bei Raumtemp. sich selbst. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ stdg. Stehen beginnt die Kristallabscheidung. Es wird angerieben und der Kristallbrei nach einiger Zeit abgenutscht. Ausb. 0,9 g (70,3% d. Th.). Mikrokristallines Pulver aus Alkohol-Benzol (unter Carboraffinzusatz), Bräunung bei 166° , Schmp. 172° (Zers.).

$C_{30}H_{32}N_5O_4Cl$. Ber. C 64,11, H 5,69, Cl 6,32, N 12,46.
Gef. C 64,05, H 5,90, Cl 6,16, N 12,55.

Für die Förderung der Arbeit danke ich dem Vorstand des Institutes, Herrn Prof. Dr. A. Zinke, für die Beistellung von Ausgangsmaterialien der Laevosan-Gesellschaft, Chemisch-pharm. Industrie, Franck und Dr. Freudl, Linz a. d. D.