

Über Reaktionen *Schiffscher* Basen des 5-Hydroxymethylfurfurols und über 5-Hydroxymethylfurfuryliden-acylhydrazide

Von

Fl. Knotz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 8. Oktober 1958)

Die Umsetzung von *Schiffschen* Basen des 5-Hydroxymethylfurfurols mit Säurehydraziden liefert in guten Ausbeuten 5-Hydroxymethylfurfuryliden-acylhydrazide. Diese werden durch Phenylhydrazin in Säurehydrazid und Phenylhydrazon des 5-Hydroxymethylfurfurols gespalten.

Weiters kann der Anilinrest im 5-Hydroxymethylfurfurylidenanilid durch Phenylhydrazin, Thiosemicarbazid und Benzidin verdrängt werden.

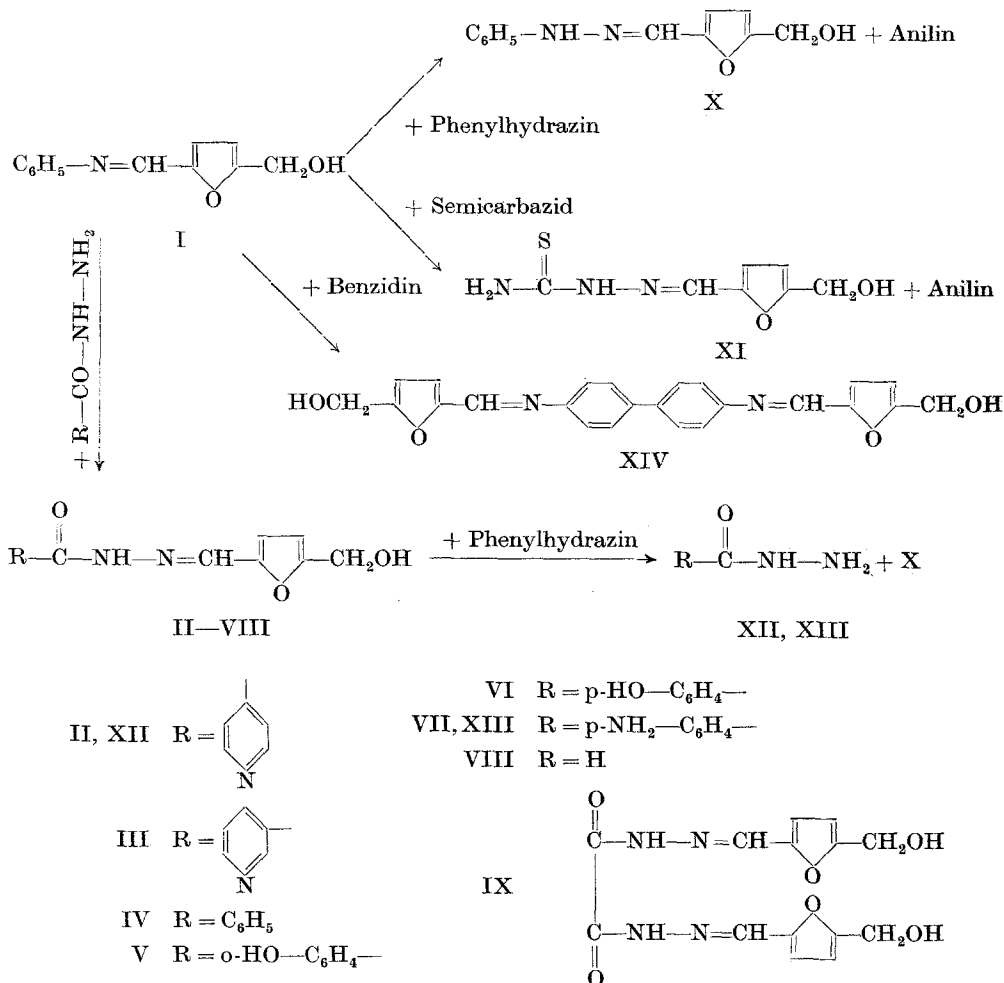
Wie in einer früheren Arbeit¹ gezeigt wurde, können aus Fruktose, Phosphoroxychlorid und Säurehydraziden 5-Hydroxymethylfurfuryliden-acylhydrazide erhalten werden. Das Verfahren ist aber umständlich und mit schlechten Ausbeuten verbunden.

Wie nun gefunden wurde, gelingt die Gewinnung dieser Verbindungen sehr einfach durch Umsetzung von Säurehydraziden mit *Schiffschen* Basen des 5-Hydroxymethylfurfurols. Als Ausgangsmaterial diente das leicht erhältliche 5-Hydroxymethylfurfurylidenanilid I¹. Der Vorgang ist eine Verdrängungsreaktion, bei der die basische Komponente von I als Anilin abgespalten und durch den jeweiligen Säurehydrazidrest ersetzt wird. Die Reaktion erfolgt in alkohol. Medium und tritt häufig schon beim mäßigen Erwärmen ein. Das Endprodukt fällt meist kristallin und ziemlich rein aus der Reaktionsflüssigkeit aus. In Lösung

¹ Fl. Knotz und A. Zinke; *Schiffsche* Basen des 5-Hydroxymethylfurfurols, *Scientia pharmac.* [Wien] **26**, 191 (1958).

verbleibt Anilin, das isoliert und durch Siedepunkt und Chlorkalkreaktion identifiziert werden konnte.

Für die hier beschriebenen Reaktionen eignen sich heterocyclische, aromatische und aliphatische Säurehydrazide. So gibt I mit Isonicotin-



säure- und Nicotinsäurehydrazid die Verbindungen II und III. Benzhydrazid, Salicylhydrazid, p-Hydroxybenzhydrazid und p-Amino-benzhydrazid reagieren zu IV, V, VI und VII. Das Hydrazid der Ameisensäure liefert VIII, während das der Oxalsäure mit beiden Hydrazingruppen zu IX reagiert.

Die Reaktion gelingt auch mit anderen *Schiffschen Basen*. Herge-

stellt wurden auf diese Weise aus Benzylidenanilid und Acylhydraziden die im Schrifttum bereits angeführten Verbindungen: Benzylidenbenzhydrazid², Benzylidensalicylhydrazid³ und Benzylidenisonicotinsäurehydrazid⁴.

In Analogie zu der von *R. Walter*⁵ sowie von *A. Eibner* und *K. Hofmann*⁶ gefundenen Hydrazonbildung aus Anilen und Hydrazinen kann auch aus I und Phenylhydrazin das Phenylhydrazon des 5-Hydroxymethylfurfurols X erhalten werden. Aus Thiosemicarbazon und I wird unter Anilinverdrängung das Thiosemicarbazon des 5-Hydroxymethylfurfurols XI gebildet. Diese Reaktion ist ein weiteres Beispiel der von *G. Reddelien*⁷ beschriebenen Semicarbazonbildung aus *Schiffschen* Basen und Semicarbazon.

Weiters wurde gefunden, daß 5-Hydroxymethylfurfuryliden-acylhydrazide durch Phenylhydrazin glatt in X und Acylhydrazid umgewandelt werden. So resultieren neben X aus den Verbindungen II und VII das Hydrazid der Isonicotinsäure XII und das der p-Aminobenzoesäure XIII.

In Verbindungstypen $\text{Ar}'\text{—CH}=\text{N—Ar}''$ werden die schwächer basischen Aminkomponenten durch stärker basische Arylamine verdrängt⁸. Diese Reaktion trifft für *Schiffsche* Basen des 5-Hydroxymethylfurfurols nicht zu, da letztere bei der Einwirkung von Hydrochloriden aromatischer Amine eine weitgehende strukturelle Veränderung unter Öffnung des Furanringes erfahren. Es entstehen hiebei in Analogie zu den *Schiffschen* Basen des Furfurols rote Farbstoffe⁹, die aber im Gegensatz zu den bekannten Furfurolderivaten infolge Verharzung nicht isoliert werden konnten.

Bei Versuchen, I mit freien Arylaminen (p-Nitroanilin, p-Phenylen-diamin, Anästhesin und Benzidin) umzusetzen, konnte nur mit Benzidin ein kristallisiertes Produkt erhalten werden. Ob dieses das zu erwartende Bis-(5-hydroxymethyl-furfuryliden)-benzidin XIV ist, ist nicht sichergestellt, da die Analyse der aus Chlorbenzol umkristallisierten Verbindung einen zu hohen Stickstoffgehalt ergab.

² *Th. Curtius* und *G. Struve*, J. prakt. Chem. [2] **50**, 301 (1894).

³ *A. Struve* und *R. Radenhausen*, J. prakt. Chem. [2] **52**, 239 (1895).

⁴ *H. Meyer* und *J. Mally*, Mh. Chem. **33**, 393 (1912).

⁵ *R. Walter*, J. prakt. Chem. [2] **52**, 144 (1895).

⁶ *A. Eibner* und *K. Hofmann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3018 (1904).

⁷ *G. Reddelien*, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 2714 (1913).

⁸ DRP. 97948 (1897) Farbwerke Hoechst.

⁹ *Th. Zincke* und *G. Mühlhausen*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 3824 (1905), vgl. auch *W. Dieckmann* und *L. Beck*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 4122 (1905) und *W. M. Foley*, *G. E. Stanford* und *H. McKennis*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5489 (1952).

Experimenteller Teil

Mikroanalysen: *M. Sobotka* und *H. Trutnovsky*

1. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-benzhydrazid IV*: 4,0 g Benzhydrazid werden in 8 ml Alkohol heiß gelöst und in diese Lösung in rascher Folge 6,5 g I unter Rühren eingetragen. Hernach wird kurz aufgekocht. Beim Erkalten erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei. Dieser wird mit Essigester verdünnt, scharf abgesaugt und mit Essigester bis zum farblosen Abfließen des Filtrats gewaschen. Ausb. 6,5 g (90,5% d. Th.) sehr reines Rohprodukt. Farblose, lange verfilzte Nadeln aus H_2O -Tierkohle, Schmp. 155—156°.

 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. N 11,47. Gef. N 11,16.

Aus dem Filtrat kann nach Abdampfen des Alkohols Anilin destilliert und durch Siedepunkt und Chlorkalkreaktion nachgewiesen werden.

2. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-isonicotinsäurehydrazid II* wird wie IV aus 2,7 g Isonicotinsäurehydrazid in 20 ml Alkohol und 4,5 g I hergestellt. Ausb. 4,60 g (97% d. Th.) sehr reines Produkt. Derbe, schwach gelbliche Kristalle aus Alkohol-Carboraffin, Schmp. 216—218°.

 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. N 17,14. Gef. N 16,77.

3. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-nicotinsäurehydrazid III*: Die Darstellung erfolgt wie üblich aus 0,9 g Nicotinsäurehydrazid in 12 ml Alkohol und 1,4 g I. Ausb. 1,6 g, sehr reines kristallines Rohprodukt (99,6% d. Th.). Schwach gelb gefärbte Stäbchen aus Alkohol oder lange, gelbliche Nadeln aus H_2O -Tierkohle, Schmp. nach Trocknen bei 100°: 173—175°.

 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. N 17,14. Gef. N 16,75.

4. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-salicylhydrazid V*: Diese Verbindung wird nach dem üblichen Verfahren aus 3,0 g Salicylhydrazid in 25 ml Alkohol und 4,5 g I erhalten. Ausb. 4,25 g sehr reines, mikrokristallines Rohprodukt (83% d. Th.). Farblose, mikrokristalline Nadeln aus verd. Alkohol (1:1) und Tierkohle, Schmp. 174—176°.

 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. N 10,76. Gef. N 10,94.

5. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-p-hydroxybenzhydrazid VI* wird analog V aus 3,0 g p-Hydroxybenzhydrazid in 20 ml Alkohol und 4,5 g I gewonnen. Ausb. 4,0 g (77,7% d. Th.). Mikrokristalline Nadeln aus Essigester-Alkohol, Schmp. 206—207°.

 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 60,00, H 4,61, N 10,76.
Gef. C 60,31, H 4,81, N 10,82.

6. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-p-aminobenzhydrazid VII* aus 1,85 g p-Aminobenzhydrazid, in einem Gemisch von 20 ml Alkohol und 7 ml H_2O gelöst, mit 2,8 g I. Ausb. 2,4 g kristallines Rohprodukt (75,7% d. Th.). Schwach gelbe Nadeln aus Alkohol-Tierkohle, Schmp. 196—198°.

 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. N 16,21. Gef. N 16,51.

7. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-formhydrazid VIII* läßt sich in üblicher Weise aus 2,4 g Formhydrazid in 12 ml Alkohol und 8,4 g I in einer Roh-

ausbeute von 6,05 g (90% d. Th.) herstellen. Farblose Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 174°.

$C_7H_8N_2O_8$. Ber. N 16,66. Gef. N 16,73.

8. *5-Hydroxymethyl-furfuryliden-oxalhydrazid IX*: Die Darstellung erfolgt durch Vereinigung einer siedendheißen Lösung von 1,2 g Oxalhydrazid in 20 ml H_2O mit einer siedendheißen Lösung von 4,0 g I in 15 ml Alkohol. Ausb. 3,1 g (60,66% d. Th.). Sehr schwer löslich in Alkohol, unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Farbloses, mikrokristallines Pulver aus Alkohol, allmähliche Zers. über 260°.

$C_{14}H_{14}N_4O_6$. Ber. N 16,76. Gef. N 16,98.

9. *Benzyliden-benzhydrazid* wird aus 2,9 g Benzalanilin in 10 ml Alkohol und 2,3 g Benzhydrazid in einer Rohausbeute von 3,15 g (87,7% d. Th.) gewonnen. Lange, farblose Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 203°.

Der Mischschmp. mit dem von *Th. Curtius* und *G. Struve*² aus Benzaldehyd und Benzhydrazid erhaltenen Benzyliden-benzhydrazid zeigte keine Depression.

10. *Benzyliden-salicylhydrazid* aus 3,0 g Salicylhydrazid in 25 ml Alkohol und 3,7 g Benzalanilin. Ausb. 3,8 g (77,6% d. Th.). Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 239—240°. Der Mischschmp. mit dem von *A. Struve* und *R. Radenhausen*³ aus Benzaldehyd und Salicylhydrazid erhaltenen Benzyliden-salicylhydrazid zeigte keine Depression.

11. *Benzyliden-isonicotinsäurehydrazid* wird nach kurzem Erhitzen einer Lösung von 5,5 g Isonicotinsäurehydrazid in 60 ml Alkohol mit 7,3 g Benzalanilin erhalten. Ausb. 7,7 g (85,3% d. Th.). Farblose Stäbchen aus verd. Alkohol, Schmp. 194—195°.

$C_{13}H_{11}N_3O$. Ber. N 18,66. Gef. N 18,55.

Mischschmp. mit dem nach *H. Meyer* und *J. Mally*⁴ aus Benzaldehyd und Isonicotinsäurehydrazid erhaltenen Benzyliden-isonicotinsäurehydrazid 194—195°.

12. *5-Hydroxymethylfurfurol-phenylhydrazon X*: 2,0 g I werden in 5 ml Alkohol gelöst, mit 1,2 g Phenylhydrazin versetzt, 10 Min. unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt und der Alkohol im Vak. bis zur beginnenden Kristallisation entfernt. Nach 12stdg. Stehen im Eisschrank saugt man die Kristallmasse ab. Ausb. 1,6 g (74% d. Th.). Lange orangegelbe Nadeln aus Alkohol-Wasser (1:2) (mit Carboraffin), Schmp. 137—138°. Mischschmp. mit dem nach *J. Kiermayer*¹⁰ hergestellten 5-Hydroxymethylfurfurol-phenylhydrazon 137—138°.

13. *5-Hydroxymethylfurfurol-thiosemicarbazon XI*: Eine siedendheiße Lösung von 10,0 g I in 40 ml Alkohol wird mit einer siedendheißen Lösung von 4,0 g Thiosemicarbazid in 50 ml H_2O unter Rühren vereinigt und kurz aufgeköcht. Beim Erkalten erstarrt die Reaktionsflüssigkeit zu einer Kristallmasse. Nach scharfem Absaugen werden 7,85 g (89,7% d. Th.) Rohprodukt gewonnen. Große, farblose Tafeln aus Alkohol-Tierkohle oder farblose Nadeln aus H_2O -Tierkohle, Schmp. 184—185° (Zers.).

¹⁰ *J. Kiermayer*, Chemiker-Ztg. **19**, 1004 (1895).

Der Mischschmp. mit dem nach *T. S. Gardener* und Mitarbeitern¹¹ aus 5-Hydroxymethylfurfurol und Thiosemicarbazid hergestellten 5-Hydroxymethylfurfurol-thiosemicarbazon zeigte keine Depression.

14. *5-Hydroxymethylfurfurol-phenylhydrazon X und Isonicotinsäurehydrazid XII aus II und Phenylhydrazin*: Eine Aufschlammung von 1,3 g II in 5 ml Alkohol wird mit 1,2 g Phenylhydrazin versetzt und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und längerem Stehen kristallisieren beim Anreiben 0,65 g XII aus (89,3% d. Th.). Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 163°. Mischschmp. mit dem von *H. Meyer* und *J. Mally*⁴ aus Isonicotinsäureäthylester und Hydrazin erhaltenen Isonicotinsäurehydrazid zeigte keine Depression.

Das Filtrat von XII wird im Vak. stark eingengt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgenutscht und mit H₂O behandelt. Ausb. 0,75 g. Aus dem Filtrat können durch Zusatz von H₂O noch 0,3 g eines etwas unreineren Produktes gefällt werden. Gesamte Rohausbeute 1,05 g (91,2% d. Th.). Lange orangegefärbte Nadeln aus verd. Alkohol-Tierkohle, Schmp. 137 bis 138°, Mischschmp. mit dem nach *J. Kiermayer*¹⁰ erhaltenen 5-Hydroxymethylfurfurol-phenylhydrazon 137—138°.

15. *p-Aminobenzhydrazid XIII aus VII und Phenylhydrazin*: Nach dem Verfahren von 14 wurden aus 0,5 g VII 0,4 g Phenylhydrazin und 3,5 ml Alkohol nach 30 Min. Erhitzen unter Rückfluß 0,27 g (93,1% d. Th.) p-Aminobenzhydrazid gewonnen. Lange, farblose Nadeln aus Alkohol-Tierkohle, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach *Th. Curtius*¹² erhaltenen p-Aminobenzhydrazid 218—220°.

16. *Bis-[(5-hydroxymethyl)-furfuryliden]-benzidin XIV (?)*: 2,0 g I werden in 8 ml Alkohol in der Siedehitze gelöst und mit 0,9 g Benzidin unter Rühren versetzt. Das sofort ausgefallene Reaktionsprodukt wird nach Erkalten abgenutscht und mit Alkohol gewaschen. Ausb. 2,0 g (100% d. Th.). Gelbes mikrokristallines Pulver aus Chlorbenzol, kein Schmp., sondern Verkohlung bei hohen Temperaturen. Fast unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, schwer löslich in Chlorbenzol.

C₂₄H₂₀N₂O₄. Ber. N 7,00. Gef. N 7,97.

Für die Förderung der Arbeit danke ich dem Vorstand des Instituts, Herrn Prof. Dr. *A. Zinke*, für die Überlassung von Ausgangsstoffen der Laevosan-Gesellschaft, Chemisch-pharmaz. Industrie, *Franck* und Dr. *Freudl*, Linz a. d. D.

¹¹ *Th. S. Gardener, F. A. Smith, E. Wenis* und *J. Lee*, J. Org. Chem. **16**, 1121 (1951).

¹² *Th. Curtius*, J. prakt. Chem. [2] **95**, 336 (1917).