

O POCHODNYCH FURANU. I. REAKCJA 5-NITRO-FURFURYLIDENO-MALONIANU DWUETYLU Z HYDRAZYDAMI

Włodzimierz GUSTOWSKI i Tadeusz URBAŃSKI

Zakład Syntezy Organicznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Badano reakcję 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu z hydrazydami. Otrzymano hydrazony 5-nitro-furfuralu a nie produkty przyłączenia do podwójnego wiązania.

Исследована реакция диэтилового эфира 5-нитро-фурфурилиден-малоновой кислоты с гидразидами. В этой реакции получены гидразоны 5-нитро-фурфурола, а не продукты присоединения к двойной связи.

The reaction of diethyl 5-nitrofurfurylidene-malonate with hydrazides was investigated. The reaction products were 5-nitrofurfuraldehyde hydrazones and not products of addition to the double bond.

Od czasu, gdy Dodd i Stillman¹⁾ stwierdzili, że pochodne furanu mające w położeniu 5 grupę nitrową wykazują silne działanie bakteriobójcze w stosunku do *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus*, *Escherichia coli* i innych, rozpoczął się szybki rozwój badań nad nitropochodnymi furanu w celu sprawdzenia ich działania na różnego rodzaju bakterie i zastosowania ich jako środków leczniczych.

W nawiązaniu do prowadzonych w Zakładzie Syntezy Organicznej prac badawczych nad poszukiwaniem nowych związków o działaniu tuberkulostatycznym, postanowiliśmy zbadać możliwość połączenia w jednej cząsteczce chemicznej własności bakteriobójczych nitrowych pochodnych furanu oraz tuberkulostatycznych własności niektórych pochodnych hydrazyny, spodziewając się po tych nowych związkach interesujących własności fizjologicznych. Do chwili obecnej nie badano szczegółowo pochodnych furanu zawierających, poza grupą nitrową w pierścieniu, również wiązania podwójne w łańcuchu bocznym oraz dwie grupy karboksylowe. Postanowiliśmy więc zbadać możliwość przyłączenia różnych pochodnych hydrazyny do podwójnego wiązania w 5-nitro-furfurylideno-malonianie dwuetylu.

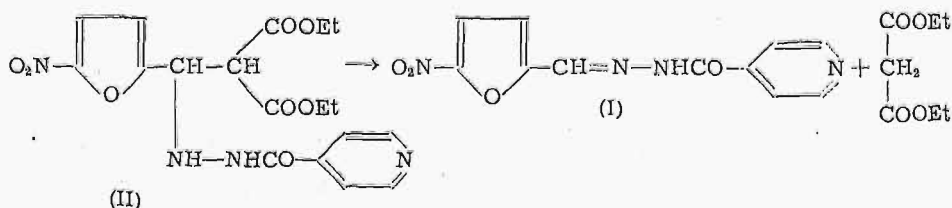
Jak wynikało z prac Deles i Polaczkowej²⁾, hydrazyna reaguje z cynamonianem etylu tworząc hydrazyd oraz produkt przyłącze-

nia hydrazyny do podwójnego wiązania. Postanowiliśmy więc przeprowadzić analogiczną reakcję 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu z hydrazydami pochodnych kwasu benzoowego oraz hydrazidem kwasu izonikotynowego. Ponieważ reakcja hydrazydów z grupą estrową nie mogła być raczej brana pod uwagę ze względu na znaną niemożność otrzymania tą drogą dwupodstawionych acyloilo-hydrazyn, oczekiwaliśmy, że reakcja pójdzie w kierunku przyłączenia, zgodnie ze schematem:



Produkt przyłączenia mógłby ewentualnie pod wpływem alkaliów ulec cyklizacji i zamknąć się na pierścień pyrazolonowy, zawierający 3 różne podstawniki, w tym grupę karboksylową, która po hydrolizie grupy estrowej i otrzymaniu soli sodowej lub potasowej mogłaby zwiększyć znacznie rozpuszczalność tych związków w wodzie. Ta własność mogłaby z kolei polepszyć przyswajalność związków, gdyby okazały się one dostatecznie czynne fizjologicznie.

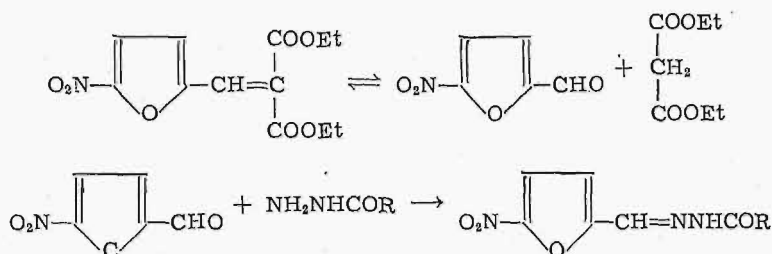
Badania rozpoczęliśmy od prób przyłączenia hydrazynu kwasu izonikotynowego do 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu. W tym celu ogrzewaliśmy równocząsteczkowe ilości obu substratów w alkoholu etylowym w obecności katalitycznych ilości trójetyluaminy. Otrzymaliśmy krystaliczny produkt, który okazał się izonikotynoilo-hydrazonem 5-nitro-furfuralu (I). Rozpatrując fakt powstania (I) z 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i hydrazynu kwasu izonikotynowego należało ustalić, czy hydrazon powstaje w wyniku rozpadu produktu przyłączenia hydrazynu do podwójnego wiązania (II) wg reakcji:



W tym przypadku należało oczekiwać, że uda się wydzielić chociażby niewielką ilość produktu przyłączenia (II). Przeprowadziliśmy reakcję z różnymi hydrazydami, w żadnym przypadku nie udało się jednak wydzielić produktu przyłączenia hydrazynu do podwójnego wiązania. Istnieją w literaturze wskazówki na to, że można izolować produkty przyłączenia fenylohydrazyny do pochodnych „ylidenowych”. Są one jednak dość nietrwałe i łatwo rozkładają się na hydrazon i malonian³⁻⁴). Należało więc sprawdzić rolę innych czynników wpływających na fakt niemożności izolowania produktów przyłączenia. Okazało się, że w nieobec-

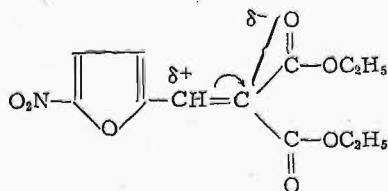
ności trójetyloaminy reakcja w środowisku wrzącego etanolu nawet po wielogodzinnym ogrzewaniu nie zaszła w ogóle, izolowano ilościowo substraty. Zastąpienie etanolu butanolem lub alkoholem amyłowym powodowało powstanie hydrazonów. Zbadaliśmy również wpływ grupy nitrowej obecnej w pierścieniu furanowym na przebieg tej reakcji. Stwierdziliśmy, że również furfurylideno-malonian dwuetylu reaguje z hydrazydami w podobny sposób tworząc hydrazony furfuralu. Przeprowadziliśmy również reakcję 5-nitro-furfurylideno-1-cyjanooctanu etylu z hydrazydami, aby stwierdzić, czy przebieg reakcji zależy od rodzaju grup związanych z węglem olefinowym. W etanolu reakcja nie zachodziła, w wyższych alkoholach następowało zesmolenie i żywicowanie substratów. Nie udało się izolować żadnych produktów krystalicznych.

Fakt niemożności izolowania produktów przyłączenia do podwójnego wiązania w przypadku reakcji 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu wydaje się przemawiać za przyjęciem innej drogi powstawania hydrazonów odpowiednich aldehydów. Zgodnie ze znanymi reakcjami powrotnego rozpadu produktów kondensacji aldehydów i pochodnych kwasu malonowego na substraty⁵⁾ możliwy jest następujący schemat reakcji:



Za takim przebiegiem reakcji przemawia fakt, że nie udało się dotąd w żadnym przypadku izolować produktów przyłączenia hydrazydów do 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu.

Teoretyczne wyjaśnienie tego zagadnienia może iść w dwóch kierunkach. Polaryzacja wiązania „ylidenowego” może zachodzić pod wpływem podstawników przy jednym lub drugim węglu związanym podwójnie i iść tak daleko, że po przekroczeniu pewnego progu energetycznego pod wpływem wyższej temperatury dochodzi do ponownego rozpadu podwójnego wiązania i powstania aldehydu, który natychmiast reaguje z hydrazidem tworząc hydrazon i malonian dwuetylu. W niektórych przypadkach udaje się stwierdzić jego obecność w środowisku reakcji.



Innym tłumaczeniem faktu powstawania hydrazonów jest nukleofilowy atak hydrazydów, które wolną parą elektronów przy azocie przyłączają się do węgla α , mającego wskutek polaryzacji wiązania niedobór elektronowy. Powstaje przejściowo związek, który jest produktem przyłączenia się hydrazydu, który jednak w przypadku badanych pochodnych jest tak nietrwały, że natychmiast rozpada się na trwały hydrazon i malonian dwuetylu. Za taką koncepcją przemawia zbadanie innych pochodnych furanu, zawierających podwójne wiązania. Wyniki badań omówimy w następnej pracy.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Izonikotynoilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (I)

a) 0,01 mola (2,7 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,01 mola (1,4 g) hydrazydu kwasu izonikotynowego ogrzewano 5 godz. pod chłodnicą zwrotną w 50 ml etanolu, do którego dodano 5 kropli trójetyleaminy. Po oziębieniu odsączono 2 g żółtego osadu, który po krystalizacji z lod. kwasu octowego miał t. t. 245—250°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_8O_4N_4$ — Obliczono: 21,5% N;
otrzymano: 21,3% N.

b) 0,0015 mola (0,4 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,0015 mola (0,2 g) hydrazydu kwasu izonikotynowego ogrzewano 2 godz. pod chłodnicą zwrotną w 1 ml alkoholu amyłowego bez dodawania trójetyleaminy. Po oziębieniu odsączono 0,2 g izonikotynoilo-hydrazonu 5-nitro-furfuralu, który po krystalizacji z lod. kwasu octowego miał t. t. 245—248°.

Analiza:

otrzymano 21,2% N.

c) 0,001 mola (0,14 g) 5-nitro-furfuralu ogrzewano 15 min. z 0,001 mola (0,14 g) hydrazydu kwasu izonikotynowego w 20 ml etanolu. Po oziębieniu odsączono 0,25 g izonikotynoilo-hydrazonu 5-nitro-furfuralu, który po krystalizacji z lod. kwasu octowego miał t. t. 245—250°.

Mieszanina produktów reakcji a) i c) miała t. t. 245—250°.

Benzoilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (II)

a) 0,0033 mola (0,95 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,0033 mola (0,45 g) hydrazydu kwasu benzoowego ogrzewano 4 godz. pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu, do którego dodano 5 kropli trójetyleaminy. Po oziębieniu wypadł osad, który po krystalizacji okazał się wyjściowym 5-nitro-furfurylideno-malonianem dwuetylu. Z przesączu po częściowym odparowaniu uzyskano osad hydrazydu kwasu benzoowego, a dopiero po odparowaniu ługów do sucha i przekrystalizowaniu pozostałości z benzenu otrzymano 0,3 g benzoilo hydrazonu 5-nitro-furfuralu o t. t. 218—219°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{12}H_9O_4N_3$ — Obliczono: 16,21% N;
otrzymano: 16,4% N.

b) 0,001 mola (0,14 g) 5-nitro-furfuralu i 0,001 mola (0,14 g) hydrazydu kwasu benzoowego ogrzewano 15 min. w 10 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną. Po od-

parowaniu części alkoholu i oziębieniu odsączono 0,2 g osadu hydrazoneu, który po krystalizacji z benzenu miał t. t. 216—220°. Mieszanina produktów reakcji a) i b) miała t. t. 215—218°.

p-Nitro-benzoilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (III)

a) 0,005 mola (1,4 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,005 mola (0,9 g) hydrazynu kwasu p-nitro-benzoesowego ogrzewano 8 godz. pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu, do którego dodano 5 kropli trójetyleaminy. Po kilku dniach odsączono 1,2 g żółtego osadu, który po kilkakrotnej krystalizacji z etanolu miał t. t. 237—240°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{12}H_8O_6N_4$ — Obliczono: 18,41% N;
otrzymano: 18,2% N.

b) 0,001 mola (0,14 g) 5-nitro-furfuralu i 0,001 mola (0,18 g) hydrazynu kwasu p-nitro-benzoesowego ogrzewano 1 godz. pod chłodnicą zwrotną w 20 ml etanolu. Po oziębieniu odsączono 0,3 g żółtego osadu o t. t. 238—240°.

Mieszanina produktów reakcji a) i b) miała t. t. 236—238°. Identyczność obu związków została dodatkowo potwierdzona przez widmo w podczerwieni.

m-Nitro-benzoilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (IV)

a) 0,005 mola (1,4 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,005 mola (0,9 g) hydrazynu kwasu m-nitro-benzoesowego ogrzewano 2 godz. pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu, do którego dodano 5 kropli trójetyleaminy. Po kilku dniach odsączono 0,5 g osadu, który po kilkakrotnej krystalizacji miał t. t. 224—226°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{12}H_8O_6N_4$ — Obliczono: 18,41% N;
otrzymano: 18,6% N.

b) 0,001 mola (0,14 g) 5-nitro-furfuralu i 0,001 mola (0,18 g) hydrazynu kwasu m-nitro-benzoesowego ogrzewano 1 godz. pod chłodnicą zwrotną w 20 ml etanolu. Po oziębieniu odsączono 0,27 g żółtego osadu, który po krystalizacji z etanolu miał t. t. 228—230°.

Mieszanina produktów reakcji a) i b) miała t. t. 222—225°. Identyczność obu związków ostatecznie potwierdziło widmo w podczerwieni.

p-Hydrokso-benzoilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (V)

a) 0,001 mola (0,3 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,001 mola (0,15 g) hydrazynu kwasu p-hydrokso-benzoesowego ogrzewano 1 godz. pod chłodnicą zwrotną w 20 ml alkoholu amyłowego, do którego dodano 5 kropli trójetyleaminy. Po kilku dniach odsączono 0,04 g zielonkawożółtego osadu, który miał t. t. 265—270° z rozkł. Krystalizacja nie podwyższyła temp. topnienia.

b) Do roztworu 0,002 mola (0,35 g) hydrazynu kwasu p-hydrokso-benzoesowego w 100 ml etanolu dodano roztwór 0,002 mola (0,28 g) 5-nitrofurfuralu w 10 ml alkoholu. Całość ogrzewano 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnego dnia odsączono 0,5 g zielonkawożółtego osadu o t. t. 265—270°.

Mieszanina produktów reakcji a) i b) miała t. t. 265—270°.

Salicyloilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (VI)

a) 0,001 mola (0,3 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,001 mola (0,15 g) hydrazynu kwasu salicylowego ogrzewano 6 godz. pod chłodnicą zwrotną w 50 ml etanolu, do którego dodano 1 ml trójetyleaminy. Po 24 godz. odsączono

0,12 g złocistożółtego osadu, który miał t. t. 255—260° z rozkł. (w 245° ciemnienie). Krystalizacja nie podwyższyła temp. topnienia.

b) 0,001 mola (0,15 g) 5-nitro-furfuralu w 25 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 0,001 mola (0,15 g) hydrazynu kwasu salicylowego do momentu pojawienia się pierwszych kryształów hydrazonu (ok. 10 min.). Po 24 godz. odsączono 0,23 g salicyloilo-hydrazonu 5-nitro-furfuralu, który miał t. t. 254—259°, (w 242° ciemnienie). Mieszanina produktów reakcji a) i b) miała t. t. 254—260° z rozkł. (w 242° ciemnienie).

p-Bromo-benzoilo-hydrazon 5-nitro-furfuralu (VII)

a) 0,0005 mola (0,14 g) 5-nitro-furfurylideno-malonianu dwuetylu i 0,0005 mola (0,1 g) hydrazynu kwasu p-bromo-benzoesowego ogrzewano 4 godz. pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu, do którego dodano 2 krople trójetyleaminy. Po 24 godz. odsączono 0,1 g jasnożółtego osadu, który miał t. t. 216—218°. Ługi, z których odparowano alkohol, miały wyraźny zapach malonianu dwuetylu.

b) Roztwór 0,001 mola (0,14 g) 5-nitro-furfuralu w 10 ml etanolu dodano do roztworu 0,001 mola (0,22 g) hydrazynu kwasu p-bromo-benzoesowego, w 20 ml alkoholu. Całość ogrzewano 1 godz. pod chłodnicą zwrotną. Po 24 godz. odsączono 0,32 g jasnożółtego osadu o t. t. 218—220°.

Mieszanina produktów reakcji a) i b) miała t. t. 216—218°.

Otrzymano 15.VIII.1962.

LITERATURA CYTOWANA

1. Dodd M. C., Stillman W. B., *Pharmacol. Exptl. Therap.*, **82**, 11 (1944).
2. Deles J., Polackowa W., *Roczniki Chem.*, **32**, 1243 (1958); *ibid.*, **35**, 843 (1961); *ibid.*, **35**, 853 (1961); *ibid.*, **35**, 861 (1961).
3. Wislicenus W., *Ann.*, **279**, 25 (1894).
4. Cusmano S., *Gazz. chim. ital.*, **81**, 380 (1951); *ibid.*, **82**, 98 (1952); *ibid.*, **82**, 191 (1952); *ibid.*, **82**, 373 (1952); *ibid.*, **82**, 420 (1952).
5. Patai S., Rappaport Z., *J. Chem. Soc.*, 1962, 377.

FURANE DERIVATIVES. I. THE REACTION OF DIETHYL 5-NITROFURFURYLIDENEMALONATE WITH HYDRAZIDES

by W. GUSTOWSKI and T. URBĄŃSKI

Institute of Organic Synthesis, Polish Academy of Sciences, Warszawa

Continuing the research on new tuberculostatic compounds the reaction of diethyl 5-nitrofurfurylidene-malonate with isonicotinic acid hydrazide and hydrazides of benzoic acid derivatives was investigated. It was anticipated that an addition of the hydrazide molecules to the double bond will take place yielding products of cumulated both tuberculostatic and fungicidal activity. It was found that instead of addition a splitting of the double bond occurred and hydrazides of the respective aldehyde were formed. This reaction may be explained either by nucleophilic attack of the hydrazide molecule and its addition to the double bond followed by a quick decomposition of the product formed or by the known reversible Knoevenagel-Doebner reaction of „ylidene” derivatives and condensation of the aldehydes thus formed with hydrazides.