

Furanderivate. XVIII. Furanderivate des Äthens

^aP. KRKOŠKA und ^bA. JURÁŠEK

^aInstitut für chemische Technologie des Holzes, der Cellulose und des Papiers und

^bInstitut für organische Chemie an der Slowakischen Technischen Hochschule,
Bratislava 1

Eingegangen am 15. Juni 1968

In revidierter Form am 2. Oktober 1968

In der vorliegenden Arbeit werden die Möglichkeiten der Benutzung der *Wittig*-Reaktion für die Herstellung von Furanderivaten des Äthens vom Typ $R_1CH=CHR_2$ untersucht, worin R_1 das 5-X-Furylradikal ($X = I, COOC_2H_5, NO_2$) darstellt und R_2 den $COOCH_3$ -, Phenyl-, resp. 5-Carbäthoxyfurylrest bedeutet.

In the present work the application of the *Wittig* reaction for preparation of furane derivatives of ethene of the type $R_1CH=CHR_2$ is discussed. R_1 represents here the 5-X-furyl radical ($X = I, COOC_2H_5, NO_2$) and R_2 is $COOCH_3$, the phenyl or the 5-carbethoxyfuryl group.

Die Furananaloga des Stilbens entstehen bei der thermischen Zersetzung des polymeren Thiofurfurals [1] und Furfuralazins [2], durch Kondensation des 5-X-Furfurals mit verschiedenartigen Verbindungen mit einer aktiven Methyl- [3–5] und Methylengruppe [6], und auf andere Weise [7, 8]. In vereinzelt Fällen wird für die Herstellung von Derivaten dieses Typs auch die *Wittig*-Reaktion herangezogen [9].

Den 5-Nitrofuranderivaten des Äthens wird große Aufmerksamkeit zugewandt, weil sich deren überwiegende Mehrheit durch beachtenswerte biologische Wirkungen auszeichnet. In diese Stoffgruppe gehören vor allem die sog. „Panfurane“, unter denen sich das Derivat mit dem heterocyclischen Triazinrest durch effektivste antibakterielle Wirkungen gegen Gram-Bakterien auszeichnet, u. zw. unter den bisher synthetisierten 5-Nitrofuranderivaten und isolierten Antibiotika überhaupt [10]. Es wurden auch zahlreiche weitere Derivate des Panfuran-Typs mit dem 1,2,4-Triazin- [7, 8], dem Pyridin- [3, 4], dem Triazolring [5] und mit verschiedenen anderen Ringen synthetisiert. Viele unter diesen Verbindungen sind auch gegen pathogene Schimmelpilze, Würmer und Protozoen wirksam.

In der vorliegenden Arbeit werden die Möglichkeit der Benutzung und die Reaktionsbedingungen der *Wittig*-Reaktion für die Herstellung von Derivaten des Typs $R_1CH=CHR_2$ untersucht, worin R_1 das 5-X-Furylradikal ($X = I, COOC_2H_5, NO_2$) darstellt und R_2 einen aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Rest bedeutet.

Experimenteller Teil

Die Ausgangszwischenprodukte wurden gemäß der Literatur synthetisiert: 5-Jodfurfural [11], 5-Nitrofurfural [12], Äthylester der 5-Chlormethylbrenzschleimsäure [13], Triphenylphosphin [14], Methyl ester der Bromessigsäure [15]. Für die Herstellung des 5-Carbäthoxyfurfurals wurde die *Sommelet*-Umlagerung [16] benutzt.

Herstellung von 5-Carbäthoxyfurfural

In einen 500 ml Dreihalskolben, der mit einem Rührer mit einem Quecksilberverschluß und einem Rückflußkühler versehen ist, werden 0,2 Mol frisch umdestillierter ($K_p = 112-114^\circ\text{C}/2$ Torr) Äthylester der 5-Chlormethylbrenzschleimsäure, 26,8 g Urotropin und 80 ml Chloroform eingebracht. Dieses Gemisch wird 2 Stdn. auf einem siedenden Wasserbad unter Rühren erhitzt, hierauf abgekühlt, dann werden 100 ml Wasser zugegeben und bis zur vollständigen Auflösung des gebildeten quartären Salzes gerührt. In einem Scheidetrichter wird die wäßrige Schicht von der Chloroformschicht abgetrennt, die letztere wird weiter mit 2×50 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden in einen mit einem Rührer mit Quecksilberverschluß und einem Rückflußkühler versehenen 500 ml Dreihalskolben eingebracht und 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Rühren erhitzt. Dieses Gemisch wird nun auf Zimmertemperatur abgekühlt, sodann werden 10 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben und unter Rühren wird es am Wasserbad noch $1-1\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht. Hierauf werden 2 g Aktivkohle beigefügt und das Gemisch noch $\frac{1}{2}$ Std. erhitzt. Nach dieser Zeit wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat mit kaltem Wasser abgekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Wasser durchgewaschen.

Das Filtrat und das Washwasser werden mit Äther extrahiert, im ätherischen Extrakt wird das durch Auskristallisieren erhaltene feste Produkt aufgelöst, der Äther wird abdestilliert und das 5-Carbäthoxyfurfural im Vakuum umdestilliert. Die Ausbeute beträgt 30% d. Th.

5-Carbäthoxyfurfural ist ein weißer kristallischer Stoff mit einem Fp. = $31-32^\circ\text{C}$, $K_p = 131-132^\circ\text{C}/2$ Torr.

Für $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$ (168,11) berechnet: 57,14% C, 4,79% H; gefunden: 57,21% C, 4,65% H.

Herstellung von Phosphoniumsalzen

Es werden 0,05 Mol des entsprechenden Chlormethylderivats und 0,05 Mol Triphenylphosphins in 100 ml trockenem Benzol gelöst. Dieses Gemisch wird 8–10 Stdn. unterm Rückflußkühler mit einem Verschluß mit wasserfreiem Calciumchlorid auf einem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeitdauer wird das Gemisch in fließendem kaltem Wasser abgekühlt, der Niederschlag wird abgesaugt und am Filter mit 100 ml trockenem Benzol durchgewaschen. Das Filtrat und das Washbenzol werden noch 5 Stdn. unterm Rückflußkühler erhitzt und nach dem Abkühlen wird noch eine kleine Menge des Stoffs erhalten. Die Ausbeute beträgt 93% d. Th.

5-Carbäthoxyfurfuryltriphenylphosphoniumchlorid ist ein weißer kristallischer Stoff mit einem Fp. = 206°C .

Für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClO}_3\text{P}$ (450,88) berechnet: 69,26% C, 5,36% H; gefunden: 69,80% C, 5,24% H.

Benzyltriphenylphosphoniumchlorid Fp. = 320°C , Lit. [17] $317-318^\circ\text{C}$.

Methylcarboxymethyltriphenylphosphoniumbromid Fp. = $165-167^\circ\text{C}$, Lit. [15] 163°C .

Herstellung von Äthenderivaten

Man löst 0,011 Mol des entsprechenden Phosphoniumsalzes in 20 ml Methanol und gibt zu dieser Lösung eine Lösung von 0,01 Mol 5-X-Furfural in 20 ml Methanol. Dieses Gemisch wird auf -10 bis -20°C abgekühlt und unter Rühren wird die äquivalente

Menge Kaliummethoxid zugegeben, dann läßt man es 1 Std. bei dieser Temperatur stehen, hierauf wird es unter Rühren in 1 l kaltes Wasser gegossen und über Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser durchgewaschen und aus Cyclohexan umkristallisiert.

Angaben über die hergestellten Äthenderivate werden in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Übersicht über die synthetisierten Derivate des 1-(5-X-2-Furyl)-2-(R)äthens

Nr.	X	R	Summenformel	M	Fp. °C (Kofler)	Ausbeute %	Berechnet/gefunden		
							% C	% H	% N
1	C ₂ H ₅ OOC	5-Carb- äthoxyfuryl	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304,28	102—105	55	63,15 63,32	5,29 5,18	— —
2	I		C ₁₃ H ₁₁ IO ₄	358,13	82—83	65	43,59 43,47	3,69 3,14	— —
3	NO ₂		C ₁₃ H ₁₁ NO ₆	277,21	149—151	36	56,31 57,04	3,99 4,06	5,05 4,98
4	NO ₂	C ₆ H ₆	C ₁₂ H ₉ NO ₃	215,19	112	31	Lit. [6] Fp. = 111—112°C		
5	NO ₂	COOCH ₃	C ₈ H ₇ NO ₅	197,14	153	83	Lit. [18] Fp. = 153°C		

Ergebnisse und Diskussion

Die bisher benutzten Methoden für die Herstellung von 1-(5-X-2-Furyl)-2-(R)äthen weisen keinen allgemeinen Charakter auf und zeigen sich nur bei einigen Derivaten als anwendbar. 5-X-2-Furylderivate des Äthens kann man vorteilhaft aus den entsprechenden aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Chlormethylderivaten nach der *Wittig*-Reaktion herstellen.

Diese angeführte Reaktion wurde bisher für die Herstellung von 1-(2-Furyl)-2-(R)äthen verwendet, wo R den Furan-, Thiophen- und Selenophenrest darstellt [9]. In der vorliegenden Arbeit wird die Möglichkeit untersucht, die Anwendung dieser Reaktion auf die Herstellung von 5-X-2-Furylderivaten des Äthens zu erstrecken und hauptsächlich die Bedingungen für die Kondensation von Phosphoniumsalzen mit 5-Nitrofurfural festzustellen. Die Schwierigkeiten der Anwendung dieser Methode beruhen darin, daß das für die Umwandlung des Phosphoniumsalzes zum Ilen erforderliche alkalische Milieu destruktiv auf den 5-Nitrofurankern einwirkt und es zu einer Verharzung der Produkte kommt. Bei der Reaktion zwischen den Phosphoniumsalzen und dem 5-Nitrofurfural bei erhöhter Temperatur [9] kommt es gleichermaßen zu einer Harzbildung. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die untersuchten Aldehyde mit den Elektronenakzeptorsubstituenten in Stellung 5 des Furankerns auch bei erniedrigter Temperatur von -10 bis -20°C reagieren, bei der es nicht zu einer Zersetzung des 5-Nitrofurankerns durch die Einwirkung des basischen Milieus kommt.

Das synthetisierte 1-(5-Nitro-2-furyl)-2-(5-carbäthoxy-2-furyl)äthen und der Methyl ester der 5-Nitrofurylacrylsäure, synthetisiert durch Veresterung der 5-Nitrofurylacrylsäure nach [18] als Standardstoff, wurden der Dünnschichtchromatographie unterworfen (Silufol UV-254, Essigsäureäthylester—Cyclohexan 1 : 1).

Alle untersuchten Stoffe trennten sich in zwei Flecke, d. h. bei der Reaktion entsteht ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomeren.

Tabelle 2

Mikrobizide Wirkung der Derivate gegen *Bacillus subtilis* und *Euglena gracilis*

Stoff	Killing Konz. $\mu\text{g/ml}$	Minim. „bleaching“ Konz. $\mu\text{g/ml}$	<i>Bacillus subtilis</i> Zone/mm; 10 $\mu\text{g/ml}$
1-(5-Nitro-2-furyl)-2-(5-carbäthoxy-2-furyl)äthen	2000	600	30
5-Nitrofurfurylidenaminobrenzschleimsäure-äthylester	300	100	18

Das 1-(5-Nitro-2-furyl)-2-(5-carbäthoxy-2-furyl)äthen zeichnet sich durch eine mikrobizide Wirkung gegen *Bacillus subtilis* (gram +) bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{g/ml}$ aus. Bei der Wirkung auf *Euglena gracilis* wurde eine „killing“ Konzentration von 2000 $\mu\text{g/ml}$ und eine minimale „bleaching“ Konzentration von 600 $\mu\text{g/ml}$ festgestellt. Aus dem Vergleich der biologischen Wirksamkeit des Äthylesters der 5-Nitrofurfurylidenaminobrenzschleimsäure [19] und des analogen Äthenderivats (Tabelle 2) geht hervor, daß der Austausch der Azomethinbindung C=N durch die Äthenbindung C=C die Wirksamkeit gegen *Bacillus subtilis* nicht erniedrigt, dagegen werden aber die toxischen Wirkungen gegen *Euglena gracilis* herabgesetzt.

Literatur

- Bauman E., Fromm E., *Ber.* **24**, 3598 (1891).
- Pascal P., Normand L., *Bull. Soc. Chim.* **9**, 1061 (1911).
- Kinji Harada, Sakae Emoto, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 389 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 573 (1965).
- Akio Fujita, Tadatsugu Yamamoto, Junichi Matsumoto, Shinsaku Minami, Hideji Takamatsu, *Yakugaku Zasshi* **85**, 565 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 9909 (1965).
- Hideji Takamatsu, Shinsaku Minami, Jiro Anjomi, Katsuro Fujimoto, Masanao Shimicu, Yoshiyuki Takase, *Jap. Patent* 3284 (64); *Chem. Abstr.* **61**, 663 (1964).
- Ichiro Hirao, Yasushi Kitamura, *Nippon Kagaku Zasshi* **85**, 506 (1964).
- Isumu Saikawa, Akira Takai, Yutaka Kodama, *Yakugaku Zasshi* **84**, 109, 115, 121 (1964).
- Ichiro Hirao, Yasuhiko Kato, *Nippon Kagaku Zasshi* **85**, 293 (1964); *Chem. Abstr.* **62**, 16234 (1965).
- Jurjev J. K., Ekchard D., *Ž. Obšč. Chim.* **31**, 353 (1961).
- Koji Miura, Tomiji Oohashi, Sumie Matsuda, Yoshiko Igarashi, *Yakugaku Zasshi* **83**, 771 (1963).
- Nazarova Z. N., *Ž. Obšč. Chim.* **27**, 2012 (1957).
- Gilman H., Wright G. F., *J. Amer. Chem. Soc.* **52**, 2550 (1930).
- Kirner W. R., *J. Amer. Chem. Soc.* **50**, 1955 (1928).
- Donodov I., Medox H., *Ber.* **61**, 910 (1928).
- Isler O., Gutmann H., Montavon M., Rüegg R., Ryser G., Zeller P., *Helv. Chim. Acta* **40**, 1242 (1957).
- Mndžojan A. L., Dovlatjan V. V., *Synthesen heterocyclischer Verbindungen*, Bd. 3, S. 47. Izdatel'stvo Akademii nauk Armjanskoi SSR, Jerevan 1957.
- Friedrich K. H., *Ber.* **92**, 2756 (1959).
- Salomon N., *Israel. Patent* 11,059 (1958); *Chem. Abstr.* **53**, 11495 (1959).
- Ebringer L., Krkoška P., Mačor M., Jurášek A., Kada R., *Arch. Mikrobiol.* **57**, 61 (1967).

Übersetzt von K. Ullrich