

5-β Pyridyl-2-furfural 及其 Schiff's base 之合成

吉名重多賀教授
田中昭助教授
吳俊雄講師

(第一報)

摘要 5-β-Pyridyl-2-furfural III 之合成法之研討，即 β-Aminopyridine 經重氮化後，以 CuCl₂ 為觸媒，與 Furfural 行偶聯反應 (Coupling)，合成 5-β-Pyridyl-2-furfural。又，III 與各種 amine 類反應，合成約一四種之 Schiff's base。其中 α- 與 β-aminopyridine 之反應生成物並非 Schiff's base，而是 Drisko type 之化合物。

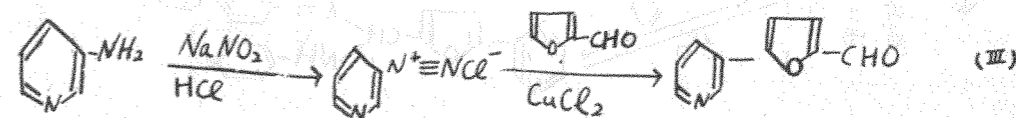
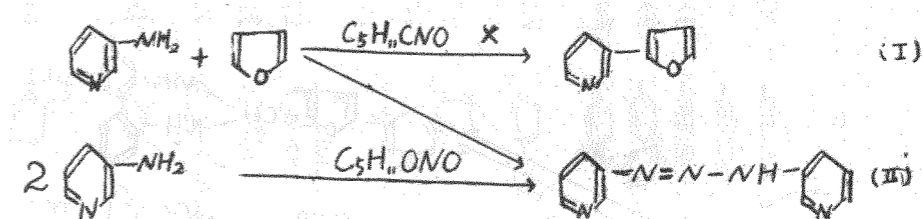
研究經過

迄今已合成很多具有抗菌性之 Nitrofuran 之衍生物，借一般均具有相當強的毒性，為其缺點。因此研究在 Furan 之 5 位以別的基團代替使能保持原有之抗菌性，而毒性則較低小之化合物，成為藥物化學家所尋求的目的。著者以向未被研究過的 5-Heteroaryl furan 類為對象，在 Heteroaryl 基中選用 Pyridyl 而做了 5-β-Pyridyl-furan 類及其 Schiff's base 類合成之研究。

在合成 aryl hetero 環衍生物經由偶聯反應之合成法有三種。即(1)amino 基經重氮化，繼以 Sodium hydroxide 或 Sodium Acetate 處理而成 diazonium hydroxide，然後與異環化合物生偶聯反應此 Gomberg 法(1)(2)(3)，(2)在(1)之偶聯反應之際，不使用鹽基而以 CuCl₂ 當接觸劑，此一為 Meerwein 法(4)(5)(6)，(3)在有機溶媒中以 Amyl Nitrite 重氮化，無接觸劑下行偶聯反應，此為 Cadogan (7)之方法等。

首先因顧及 Furan 核之不安定，依 Cadogan 之方法，以 Amyl Nitrite 為重氮化劑，β-aminopyridine 與 furan 行偶聯反應，得到 m.p. 172-173° 之黃色結晶 (A)，但 (A) 經元素分析之結果與目的物 2-(β-Pyridyl)-furan (II) 不同，而與 3-(β-Pyridyl diazoamino) Pyridine (II) 之理論值一致。為明確 A 之構造而測定其 Mass Spectrum M^m/e 199，故推定 A 可能為 II 之結構。單以 3-amino pyridine 在同樣條件下處理，結果仍可得 (A) 化合物。但 diazoamino 化合物常有轉移成 aminoazo 化合物(8)之情形，因此等互為異性構造之關係，只依元素分析及 Mass Spectra 之結果不能確證屬何構造，故再測定 (A) 之 NMR，在 δ 12,82 PPM 處現有 NH 之 1 質子的 Signal，此 Signal 以重水置換而完全消失，其他完全未見有設想的 NH₂ 之 Signal，故 (A) 可斷定為 diazoamino 體 II，又，分別改用 methyl 2-furoate 及 furfural 行偶聯反應，也得到相同的結果，即不能得到 Pyridyl furan。

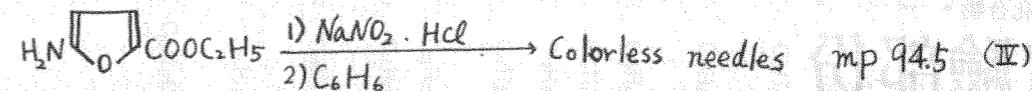
另依 Meerwein 合成法，用 furan, methyl 2-furate 及 furfural 各與 3-amino pyridine 反應，結果只有 furfural 可得到 5-(3-Pyridyl)-2-furfural (III)。



即 3-amino Pyridine, furfural 與 CuCl₂ 各用等 Mole 反應，得到低產率 (26.3%) 無色針狀晶 m.p. 101~102° 之化合物，該物質依元素分析，Mass Spectra 及 IR Spectrum 之結果，確定為 III 之結構。

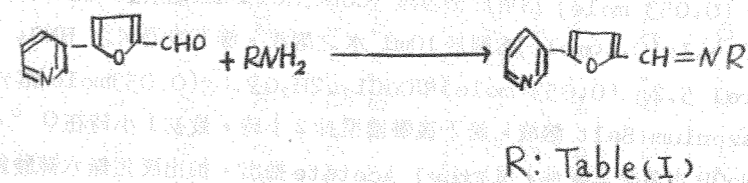
又銀鏡反應和 Fehling T.S 反應試驗結果，均示有還元性，示有 formyl 基之存在。再者，為增加 III 之產率計，改變 CuCl₂ 之 mole 數，做了二、三次實驗，不能得到比用 1 mole 時更好的結果 (Table II)。

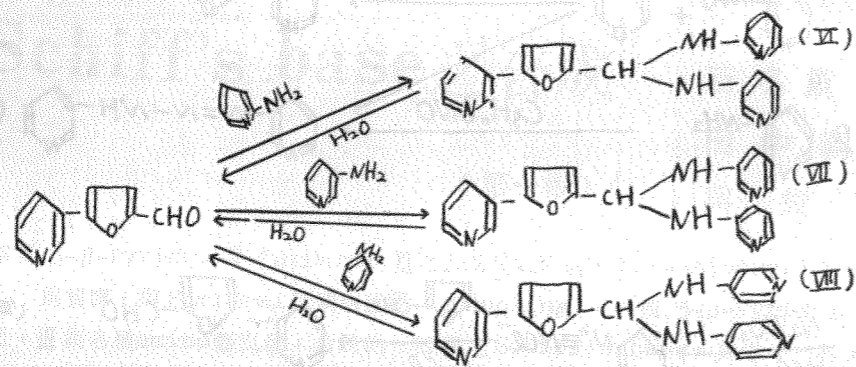
此種化合物之另一合成法之研討：amine 類用 ethyl 5-amino-2-furoate，檢討與芳香族化合物，Pyridine 類之偶聯反應，即如上述 ethyl 5-amino-2-furoate 以 NaNO₂ 和 HCl 重氮化，CuCl₂ 當接觸劑，和 Benzene 行偶聯反應，得到產率相當好的無色針狀晶 m.p. 94.5° (IV) 之分析值與目的物 ethyl 5-Phenyl-2-furoate (V) 之分析值不一致，又在 Mass Spectra 所設想 M⁺ 之 Peak 並無所見，IV 與 V 顯然是不同化合物。



Ethyl 5-amino furoate 重又和 furfural, furoic acid 及 Pyridine 各同樣地行偶聯反應，仍僅得到 IV，而各偶聯之目的之生成物均沒得到。故 IV 可能係本身變化所生成之化合物，單以 ethyl 5-amino-2-furoate 用 NaNO₂ 和 HCl 在 0° 處理，如所料想地生成 IV 化合物。就 IV 化合物測定二、三 Spectra，檢討結果構造未能決定。

以上種種偶聯反應檢討結果僅得到 5-(3-Pyridyl)-2-furfural (III)，III 作為 formyl 基之基本的反應，與種種 amine 類合成其 Schiff's base 類。





即，在乙醇中以醋酸酸化，Ⅲ和 amine 類縮合，大部份 amine 類得到如 Table I 之 Schiff's base 類，但在 amino pyridine 類所得結果並不一樣，首先，4-amino pyridine 在中性及醋酸酸化行縮合反應，但結果均原料回收，然而 2- 和 3- amino pyridine 各得到 mp 132°-133° 和 mp 99~100° 之化合物，依元素分析結果與單純的 Schiff's base 不一致，皆與一般所稱為 Drisko type Ⅵ 及 Ⅶ 一致。

因此為明確此等之構造而檢討 NMR Spectra, IR Spectra 及 Mass Spectra。即，在 NMR Spectra Ⅵ 因 imino 基之質子而在 $\delta 5.81$ ppm 現有幅度寬之 Signal，以重水置換，此 Signal 消失。Ⅶ 因 Signal 較複雜，不能如 Ⅵ 一樣明顯地觀察出，以重水置換在 $\delta 8.10$ ppm 處可觀察出 Signal 消失。又 IR spectra, Ⅵ 及 Ⅶ 均能認出在 3300cm^{-1} 處 VN-H 之吸收。在 Mass Spectra, Ⅵ 及 Ⅶ 皆因不安定， M^+ 不能觀察出。再者，Ⅵ 及 Ⅶ 因化學上的不安定，在水溶液中加熱水解成原料 Ⅲ，由此在 Mass Spectra 上設想為不能得到 M^+ 之原因之一，所以在此所得 2 種之化合物推定各為 Ⅵ 及 Ⅶ 之 Drisko type 之化合物。

實驗部份

3-(3-Pyridyldiazo amino) Pyridine (I)

3-Amino Pyridine 5.0g (0.053 mole) 溶解於 dioxane 中，攪拌下滴下 Amyl Nitrate 9.0 gm (0.0768 mole) 放冷後，濾取析出之結晶，得棕色結晶性物質 mp 166~169° 3.6g (68.5%)，以 50% EtOH 重結晶，得黃色針狀晶 mp 172~173° Anal Calcd. $C_{10}H_8N_4$; C, 60.29; H, 4.55; N, 35.16. Found: C, 60.11; H, 4.78; N, 35.06.

NMR Spectra (dimethyl sulfoxide): $\delta 12.82$ ppm

Mass Spectrum: $M^+ m/e 199$

5-(3-Pyridyl)-2-furfural (III)

3-Amino pyridine 5.0g (0.053 mole) 溶解於稀鹽酸 (Conc. HCl 14ml 加水 10 ml 稀釋)，冰冷至 0~5° 在攪拌下滴下 $\text{NaNO}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 1g (0.06 mole) 溶解於 10ml 水之溶液，滴下後過剩之 HNO_2 以尿素分解，保持在 0~5° furfural 5.2g (0.053 mole) 和 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 9.0g (0.053 mole) 溶於 20 ml 水之混合液中滴下上述之 Diazonium Salt 溶液，滴下後繼續攪拌 2 小時，最初 1 小時在 0°，然後回至室溫。反應後反應液以稀 NaOH 水溶液呈鹼性，用 Ethyl Acetate 抽出，抽出液用無水硫酸鈉乾燥，

Table I CH=N-R

| No. | R | Solvent | mp (°C) | Appearance | Yield (%) | Formula | Analysis (%) | | | | | |
|-------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------|---|--------------|------|-------|-------|------|-------|
| | | | | | | | Calcd. | | | Found | | |
| | | | | | | | C | H | N | C | H | N |
| IX | -OH | EtOH+H ₂ O | 160.5-161.5 | pale yellow needles | 86.1 | C ₉ H ₈ O ₂ N ₂ | 63.82 | 4.29 | 14.89 | 63.57 | 4.15 | 14.67 |
| X | -NHC(=O)NH ₂ | DMF+EtOH | 233-234 | colorless scales | 90.2 | C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₄ | 57.38 | 4.38 | 24.34 | 57.12 | 4.24 | 24.26 |
| XI | -NHCSNH ₂ | DMF+H ₂ O | 224-224.5 | yellow needles | 89.2 | C ₁₁ H ₁₀ ON ₃ S | 53.65 | 4.06 | 22.76 | 53.86 | 4.20 | 22.59 |
| XII | | EtOH | 147 | yellow needles | 97.6 | C ₈ H ₇ O ₃ N ₃ | 65.52 | 3.78 | 14.33 | 65.80 | 3.56 | 14.10 |
| XIII | | Petro. | 86-87 | yellow scales | 66.6 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₂ | 77.84 | 5.38 | 10.68 | 78.11 | 5.27 | 10.96 |
| XIV | | Petro. | 86.5-87 | yellow scales | 81.2 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₂ | 73.36 | 5.07 | 10.07 | 73.65 | 4.78 | 9.86 |
| XV | | EtOH | 197.5-198 | colorless needles | 53.6 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₃ | 60.96 | 4.13 | 16.34 | 60.81 | 4.57 | 16.28 |
| XVI | | DMF | 232-232.5 | yellow needles | 79.7 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₃ | 60.24 | 3.79 | 29.88 | 60.47 | 3.51 | 30.10 |
| XVII | | DMF | 246-247 (decomp.) | yellow needles | 79.1 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₃ | 55.00 | 3.36 | 34.99 | 55.26 | 3.09 | 34.72 |
| XVIII | | EtOH | 179-180 | yellow scales | 91.7 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₄ | 70.37 | 5.08 | 15.63 | 70.64 | 4.89 | 15.74 |
| XIX | | EtOH | 187-189 | yellow needles | 22.2 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₃ | 72.98 | 4.98 | 15.96 | 73.21 | 4.81 | 16.04 |
| XX | | Petro. | 80 | yellow needles | 96.9 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₂ | 71.24 | 5.03 | 8.75 | 71.32 | 4.90 | 8.83 |
| XXI | | Petro. benzoin | 140-141 | yellow prisms | 58.8 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₂ | 72.71 | 4.58 | 10.60 | 72.53 | 4.60 | 10.59 |
| XXII | | EtOH + C ₆ H ₆ | 156-158 | yellow needles | 87.2 | C ₉ H ₉ O ₂ N ₂ Cl ₆ | 42.36 | 3.69 | 9.39 | 64.71 | 3.61 | 9.45 |

備法 Ethyl Acetate, 得黃色結晶 2.4 g (26.3%), 以水重結晶, 得無色針狀晶 mp. 101-102°, Anal. Calcd. C₁₀H₇NO₂: C, 69.36; H, 4.07; N, 8.09. Found: C, 69.30; H, 3.86; N, 8.07.

IR Spectra (Nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 Cm^{-1}

Mass Spectra: $M^+_{m/e}$ 173, M^+-1 m/e 172.

Table II The relation between yield and amount of CuCl₂ molar ratio

| 3-aminopyridine | 2-furfural | CuCl ₂ | Yield (%) |
|-----------------|------------|-------------------|-----------|
| 1.0 | 1.0 | 0.5 | 3.2 |
| 1.0 | 1.0 | 1.0 | 26.3 |
| 1.0 | 1.0 | 1.5 | 13.0 |

Ethyl 5-amino-2-furoate 和亞硝酸之反應

Ethyl 5-amino-2-furoate 5.0g (0.032 mole) 溶於稀鹽酸 (Conc. HCl 8.5ml 用水 8.0ml 稀釋), 冰冷至 0°, 加入 NaNO₂ 2.5g (0.030 mole) 溶於 7.0ml 水之溶液, 反應 1 hr 後至室溫, 反應液以 ether 抽出, ether 層以 NaHCO₃ 水溶液洗滌後, 以無水硫酸鈉乾燥後, 備去 ether, 得結晶性物質 mp. 79-85° 3.0g, 以稀 EtOH 重結晶, 得到無色針狀晶 mp. 94.5° (IV)。

5-(3-Pyridyl)-2-furfuraloxime (IX)

III 1.0g (0.0058 mole) 於 EtOH 5.0ml 加熱溶解, 加入 NH₂OH·HCl 0.4g (0.0058 mole) 和 CH₃COONa·3H₂O 0.8g (0.0058 mole) 溶於水 5.0ml, 在水浴中 reflux 2hrs, 反應後反應液注入冷水中, 濾取析出之結晶, 得到 Table I 所示之 X, 又 5-(3-Pyridyl)-2-furfural semicarbazone (X), 5-(3-Pyridyl)-2-furfural thio-semicarbazone (XI) 及 5-(3-Pyridyl)-2-furfural Phenyl hydrazone (XIX) 之合成與 (IX) 同 (Table I)

3-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino] nitro benzene (XII)

III 1.0g (0.0058 mole) 和 m-nitroaniline 0.8g (0.0058 mole) 溶於 EtOH, 水浴上 reflux 4 hrs, 放置過夜, 濾取析出結晶得到 Table I 所示 XII

又, 4-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino] toluene (XIII), 4-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino] anisol (XIV), 3-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino]-2-oxazolidone (XV), 3-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino]-1,2,4-(1H) triazole (XVI), 5-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino]-1,2,3,4-(1H) tetrazole (XVII), 4-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino] antipyrine (XVIII), ethyl 4-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino] benzoate (XX), 2-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino] Phenol (XXI) 及 2-[5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amino]-4-chloro Phenol (XXII) 之合成與 XII 同 (Table I)

5-(3-Pyridyl)-2-[bis(Pyridyl-1-amino)] methyl furan (VI)

III 1.0g (0.0058 mole) 和 2-amino Pyridine 1.1g (0.0116 mole) 溶於 EtOH 中, 水浴上 reflux 4 hrs, 放置過夜, 濾取結晶得到淡黃色結晶 1.65g (83.3%) 以 EtOH 重結晶 得到淡黃色針狀晶 mp. 132-133° Anal. Calcd. C₂₀H₁₇ON₅: C, 69.95; H, 4.99; N, 20.40. Found: C, 69.69; H, 5.32; N, 20.16.

5-(3-Pyridyl)-2-[bis(Pyridyl-3-amino)] methyl furan (VII)

III 1.0g (0.0058 mole) 和 3-aminopyridine 1.1g (0.0116 mole) 溶於 EtOH, 水浴上 reflux 4hrs 後, 備去 EtOH, 得黃色結晶, 以 Petroleum benzin-benzene 重結晶, 得到黃色針狀晶 mp 99-100°, 1.5g (75.7%) Anal. Calcd C₂₀H₁₇ON₅: C, 69.95; H, 4.99; N, 20.40 Found: C, 70.12; H, 4.8; N, 20.24.

參考文獻

1. M.G. Gomberg, W.E. Beckmann, J. Am. Chem. Soc., 46, 2339 (1924)
2. J. Elks, J.W. Haworth, D.H. Hey, J. Chem. Soc., 1940, 1284
3. W.E. Beckmann, R.A. Hoffmann, "Organic Reaction" 2, 244 (1944)
4. H. Meerwein, E. Buchner, K. Van Emster, J. Prakt. Chem., 152, 237 (1939)
5. E. Muller, Angew. Chem., 61, 179 (1949)
6. V. Franzen, H. Krauch, Chem. Ztg., 79, 101 (1952)
7. J.I.G. Cadogan, J. Chem. Soc., 1962, 4259
8. R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds" Vol. 1, P. 546 (1950)
9. R.W. Drisko and H. Mekeunis Jr., J. Am. Chem. Soc., 74, 262 (1952)

◎內、兒科:
▲病房完備
▲院址: 台中縣沙鹿鎮鎮南路一九九號
▲電話: 三三六三三號 (鎮公所東邊)

※本院備有文明病資料歡迎索取
院長 何長景
副院長 何基梓

▲特設
▲病房完備

鹿沙
醫長
院春

內兒科 精神科 腦神經科

聯勤國軍軍眷特約醫院
台中縣政府貧民施醫所
貧困軍人及眷屬特約醫院

◎內、兒科:
▲病房完備
▲院址: 台中縣沙鹿鎮鎮南路一九九號
▲電話: 三三六三三號 (鎮公所東邊)

※本院備有文明病資料歡迎索取
院長 何長景
副院長 何基梓

▲特設
▲病房完備

鹿沙
醫長
院春

內兒科 精神科 腦神經科

聯勤國軍軍眷特約醫院
台中縣政府貧民施醫所
貧困軍人及眷屬特約醫院

