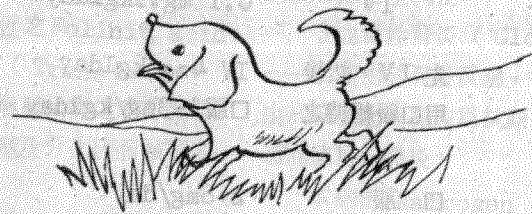


抗新陳代謝藥 (Antimetabolites)

Methotrexate	口服或 IV	一天 2.5mg	GI 發炎、骨髓抑制、禿髮、皮疹。
Fluorouracil	IV	15mg/kg/day	GI 發炎、白血球減少、出血。
Mercaptopurine	口服	2.5mg/kg/day	GI 發炎、黃疸、骨髓抑制。
Azathioprine	口服	3-5mg/kg/day	毒性比 Mercaptopurine 小。
抗生素 (Antibiotic)			
Actinomycin D (Dactinomycin)	IV	0.5mg/day	惡心、嘔吐、GI 發炎、皮疹、骨髓抑制。
生物鹼 (Alkaloids)			
Vinblastine Sulfate	IV	0.1-0.2mg/kg	惡心、嘔吐、皮疹、肌肉痛、骨髓抑制。
Vincristine Sulfate	IV	50-150mg/kg/week	同上，但毒性較少。

參考文獻

1. Weiser, R.S., Myrvik, Q.N., Pearsall, N.N., Fundamentals of Immunology, 1969.
2. Remington's pharmaceutical Sciences, 1970.
3. Cutting, W.C., Handbook of pharmacology, 4th ed.
4. Grollman, A., Grollman, E.F., pharmacology and Therapeutics., 7th ed.
5. Goth, A., Medical pharmacology, 6th ed.



5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amine 類之閉環反應及 5-(3-Pyridyl)-2-furylvinylene 衍生物之合成 (第二報)

(第一報見 23 期)

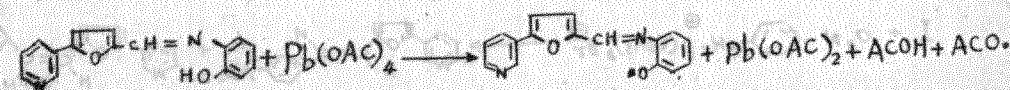
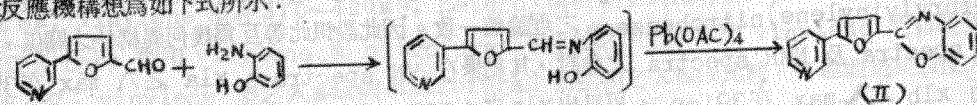
吉多重多賀教授
田中昭助教授
吳俊雄副教授

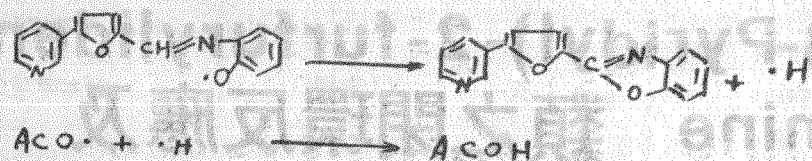
Ring Formation of 5-(3-pyridyl)-furfurylidene amines and Preparation of 5-(3-pyridyl)-2-furylvinlenes.

摘要 以 5-(3-pyridyl)-2-furfural (I) 合成了 2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzazole 類。又，I 和種種 triphenyl phosphonium 鹽依 Wittig 反應，合成了 5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene 衍生物，其結果 4-(5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene) nitrobenzene 得到一種物質設想為幾何異構物依據 UV spectra 及 NMR spectra 而決定其構造。

在前報已述及 5-(3-pyridyl)-2-furfural (I) 及其 schiff's base 之合成，今再合成新的 5-(3-pyridyl)-2-furyl 衍生物為目的，以 I 和 2-位置換之 aniline 類所得之 schiff's base 之環化反應合成了 Benzazole 類及 I 和種種 phosphorus ylide 之反應合成了 5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene 類。又，也測定了前報及在此所得化合物之 UV spectra。

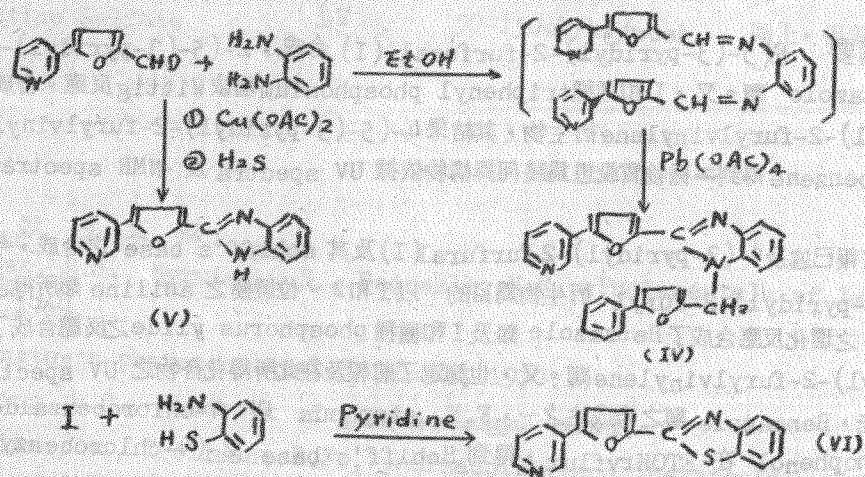
首先，Benzazole 類之合成法之一，F.F. stepheus 以 4-chlorobenzaldehyde 和 2-aminophenol 在 EtOH reflux 得到 Schiff's base 2-(4-chlorobenzylidene amino) phenol，續以此 schiff's base 在 Benzene 中同等 mole 四醋酸鉛反應，得到 2-(4-chlorophenyl) benzoxazole。再者，此 schiff's base 不分離出，而連續的操作也可得同樣的結果，因此著者等依照 stepheus 等之方法合成 2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzoxazole。即，I 和 2-aminophenol 在水醋酸中縮合，續以四醋酸鉛氧化閉環，得到 II 淡黃色針狀晶 mp 125°，產率 50.2%，此四醋酸鉛之閉環反應之過程，根據 stepheus 等之報告，其反應機構想為如下式所示：



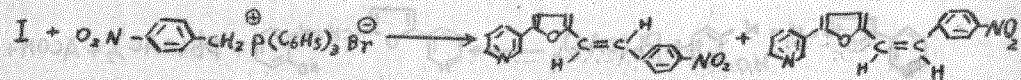


其次以同樣地方法，為合成 2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzimidazole (V)，以 *o*-phenylenediamine 之反應，得到無色針狀晶，此化合物元素分析結果與 V 之理論值不一致，與以前，Hinsberg 由 4-toluylene diamine 和 benzaldelyde 所得之 1-benzyl-2-phenyl-5-methyl-benzimidazole 相對的 1-(5-(3-pyridyl)-2-furfuryl)-2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzimidazole (IV) 之理論值一致，又，在 IR spectra 相當 ν_{N-H} 及 $\nu_{C=O}$ 之吸收並無所見，而設想為 $\nu_{C=C}$ 及 $\nu_{C=N}$ 之吸收在 1600 cm^{-1} 前後可觀察出，故該物質推定為 IV。因而別法利用 Weidenhagens 之方法 I 和 *o*-phenylene diamine 之各等 mole 在含水 methanol 中，醋酸銅之存在下，水浴上加熱，可得到目的物淡黃色針狀晶 mp $104-105^\circ$ (V)。

又，依 stepheus 之方法同 II 一樣，I 和 2-aminothiophenol 之反應，結果產率很低，因此改依 Lankelma 等之方法，在 pyridine 中反應，可得到好產率 2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzothiazole (VI)。



其次，I 和種種 phosphorus ylide 之反應可得到如 Table II 所示 5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene 類。但其中 4-nitrobenzyl triphenyl phosphonium bromide 之情形得到紅色針狀晶 mp $119.5-120.5^\circ$ (xla) 和橙色針狀晶 mp $117.5-118.5$ (xlb) 兩種結晶，於此得到 xla 和 xlb 之各個之元素分析值及 Mass spectra 之結果皆與 4-(5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene)nitrobenzene 之理論值一致。因此設想此等互為幾何異構物之關係，依據 UV spectra 及 NMR spectra 之檢討，其結果在 VN spectra，xla 之 λ_{max} 在 $394\text{ m}\mu$ ，而 xlb 之 λ_{max} 在 $391\text{ m}\mu$ ，可見出 xla 之 λ_{max}



比 xlb 之 λ_{max} 稍長波長 (Fig 1)。又，在 NMR spectra 比較 vinylene 基之 2 個質子之 signal，如 Fig.2 所示，xla 在 $\delta 7.37\text{ ppm}$ 而 xlb 在 $\delta 6.67\text{ ppm}$ ，明顯地 xla 之 signal 比 xlb 相當地在低磁場另方面關於 stilbene 之幾何異構物 vinylene 之 2 個質子的 signal 之比較，trans 體在 $\delta 7.10\text{ ppm}$ ，cis 體在 $\delta 6.55\text{ ppm}$ 。因此比較 trans 和 cis-stilbene 之 vinylene 基 2 個質子之 signal 之關係，xla 為 trans 體，xlb 為 cis 體。在 IR spectra，

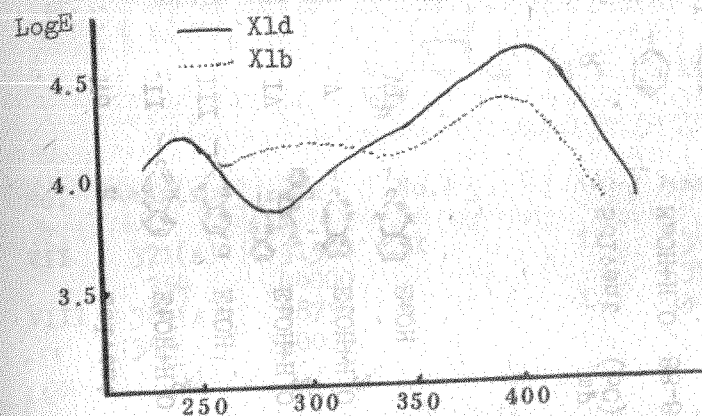


Fig.1 Ultraviolet Absorption Spectra of Xla and Xlb in EtOH

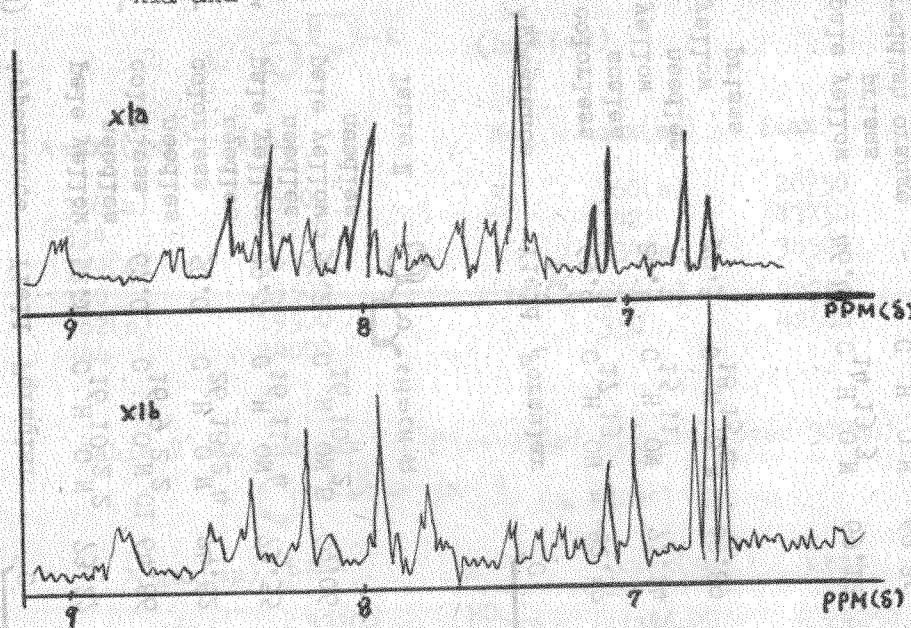


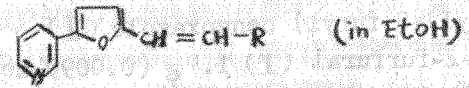
Fig.2 NMR Spectra of Xla and Xlb in CD_3COCD_3

於 $900-1000\text{ cm}^{-1}$ 可看出若干差異，但要區別幾何異構物是有所困難。

從以上元素分析及各種 spectra 之結果，斷定 xla 為 trans 體，而 xlb 為 cis 體。


最後，在前報及本論文所合成之新化合物測定其 UV spectra，關於其結果如 Table III ~ V 所示總結此等之結果，大致異素環直結型的 λ_{max} 在 $330-350\text{ m}\mu$ ，schiff's base 型在 $350-370\text{ m}\mu$ ，Vinylene 型在 $370-420\text{ m}\mu$ ，hetero 環直結型與預期相反地其共軛性較低。又 schiff's base 型和 vinylene 與 nitrofuran 衍生物之情形一樣地 vinylene 型有較強之共軛性。又，vinylene 型之 λ_{max} 與 nitrofuran 衍生物之 λ_{max} 比較，有趣地是其強度大致相同。

Table III max and max of Ultraviolet Spectra (over 300μ)



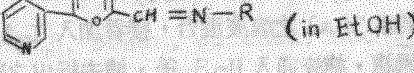
No.	$\lambda_{max}(\mu)$	ϵ_{max}	No.	$\lambda_{max}(\mu)$	ϵ_{max}
VII	371(s) 354	31500 44000	IX	394(s) 374	37250 46650
VIII	384(s) 365	28750 40000	X	340	37000


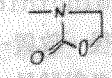

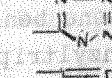
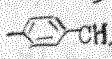
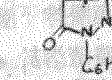

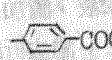

Table IV max and max of Ultraviolet Spectra (300μ)



No.	$\lambda_{max}(\mu)$	ϵ_{max}	No.	$\lambda_{max}(\mu)$	ϵ_{max}
II	356(s) 334	25000 44250	V	360(s) 342	28750 43750
III	359(s) 340	26000 43500	VI	368(s) 350	30250 42500
IV	362(s) 344	19500 34000			

Table V max and max of Ultraviolet Spectra (over 300μ)



R	$\lambda_{max}(\mu)$	ϵ_{max}	R	$\lambda_{max}(\mu)$	ϵ_{max}
-OH	307	32300		{ 346 327	{ 24250 21250
-NHCONH ₂	336	28750		333	39500
-NHCSNH ₂	336	23750		353	34500
-NHC ₆ H ₅	365	33000		353	26400
	357	32000		366	41500
	362	32000			
	354	37750			
	345	34750			




Table I












No.	R	Solvent	mp (°C)	Appearance	Yield (%)	Formular	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
II		EtOH+H ₂ O	125	pale yellow needles	52.1	C ₁₆ H ₁₀ O ₂ N ₂	73.27	3.84	10.68	73.54	3.65	10.79
III		EtOH	175-176	colorless needles	67.0	C ₁₆ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	64.86	3.04	9.45	64.94	2.74	9.59
IV		EtOH+H ₂ O	191-192	colorless needles	50.0	C ₂₆ H ₁₈ O ₂ N ₄	74.62	4.34	13.39	74.75	4.24	13.51
V		EtOH+H ₂ O	104-105	pale yellow needles	39.7	C ₁₆ H ₁₁ ON ₄	73.55	4.24	16.08	73.31	4.27	15.94
VI		EtOH	178	pale yellow needles	56.2	C ₁₆ H ₁₀ ON ₂ S	69.06	3.59	10.07	69.35	3.47	10.10

Table II



No.	R	Solvent	mp (°C)	Appearance	Yield (%)	Formular	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
VII		MeOH+H ₂ O	88-89	colorless scales	69.9	C ₁₇ H ₁₃ ON	82.57	5.30	5.66	82.38	5.24	5.76
VIII		MeOH	103.5-104.5	yellow needles	28.5	C ₁₅ H ₁₁ ON	71.14	4.34	5.53	71.38	4.39	5.69
IX		petero-benzene + C ₆ H ₆	123-124	yellow prisms	36.3	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ N	69.89	4.89	4.53	70.19	4.90	4.70
X	-COOC ₂ H ₅	EtOH	112-113	pale yellow prisms	46.4	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N	69.12	5.39	5.76	69.39	5.35	5.83
XIa		EtOH	119.5-120.5	reddish orange needles	-	C ₁₇ H ₁₂ O ₃ N ₂	69.85	4.14	9.59	69.82	4.45	9.36
XIb		EtOH	117.5-118.5	orange needles	-	C ₁₇ H ₁₂ O ₃ N ₂	69.85	4.14	9.59	69.78	3.96	9.48

實驗部分

2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzoxazole (II)

5-(3-pyridyl)-2-furfural (I) 1.7g (0.0099 mole) 和 2-aminophenol 1.1g (0.01 mole) 溶於醋酸 25 ml 中，在 80° 加熱 2 小時後放冷，在 150° 攪拌下，加 $Pb(OAc)_4$ 4.5g (0.01 mole) 一每次各少量一發熱即生反應，反應後加入水中以 Benzene 抽出，抽出液濃縮，殘渣以 column chromatography ($C_6H_6-Al_2O_3$) 精製後，用 EtOH 重結晶 mp 125°，1.35g (52.1%) Anal. Calcd. $C_{16}H_{10}O_2N_2$: C, 73.27; H, 3.84; N, 10.68. Found: C, 73.54; H, 3.65; N, 10.79.

2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl)-5-chloro benzoxazole (III)

2-(5-(3-pyridyl)-2-furfurylideneamino)-4-chlorophenol 1.0g (0.0033 mole) 懸浮於 Benzene 20 ml，一面攪拌、一面加入 $Pb(OAc)_4$ 1.5g 一每次各少量，30 分鐘後，濾去固形物，濾液濃縮，殘渣以 Column chromatography ($C_6H_6-Al_2O_3$) 精製得到無色結晶性物質，用 EtOH 重結晶，得到無色針狀晶 mp 175-176°，0.65g (67.0%) Anal. calcd. $C_{16}H_9O_2N_2Cl$: C, 64.86; H, 3.04; N, 9.45. Found: C, 64.94; H, 2.76; N, 9.59.

1-(5-(3-pyridyl)-2-furfuryl)-2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl)-benzimidazole (IV) I 2.0g (0.0116 mole) 和 O-phenylenediamine 0.6g (0.0058 mole) 溶於 EtOH 10 ml 中，在水浴上 reflux 2 小時後，餾去 EtOH，殘渣溶於 Benzene，在 150° 加入 $Pb(OAc)_4$ 2.6g (0.0058 mole) 一每次各少量，30 分鐘後過濾，濾液濃縮，殘渣以 column chromatography 精製，得淡棕色結晶性物質，以稀 EtOH 再結晶，得到無色針狀晶 mp 191-192°，1.2g (50.0%) Anal. calcd. $C_{26}H_{18}O_2N_4$: C, 74.62; H, 4.34; N, 13.39. Found: C, 74.75; H, 4.24; N, 13.51.

2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzimidazole (V)

O-phenylenediamine 0.6g (0.0058 mole) 溶於 MeOH 15 ml 之溶液和 $Cu(OAc)_2$ 2.3g (0.0115 mole) 溶於水 30 ml 之溶液混合，接着加入 I 1.0g (0.0058 mole) 在水浴上 reflux 1 小時，放冷後過濾，濾液通入 H_2S 後，濾去析出之硫化銅，濾液濃縮，殘渣以稀 EtOH 重結晶，得到淡黃色針狀晶，mp 104-105°，0.6g (39.7%) Anal. calcd. $C_{16}H_{11}OH_3$: C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08. Found: C, 73.31; H, 4.27; N, 15.94.

2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzthiazole (VI)

I 0.1g (0.0058 mole) 和 2-aminothiophenol 0.73g (0.0058 mole) 於 pyridine 10 ml 中，在 80-90° 加熱 4 小時後，放置一夜後，濾取析出之結晶，得淡黃色針狀晶 0.9g (56.2%)，以 EtOH 重結晶，得到淡黃色針狀晶 mp 178°，Anal. Calcd. $C_{16}H_{10}ON_2S$: C, 69.06; H, 3.59; N, 10.07; Found: C, 69.35; H, 3.47; N, 10.10

5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene benzene (VII)

I 0.1g (0.0058 mole) 和 benzyltriphenyl phosphonium chloride 2.3g (0.0058 mole) 溶於 EtOH 40 ml，在室溫攪拌下滴加等 mole 之 NaOEt 之 EtOH 溶液，滴加後繼續攪拌 2 小時，餾去反應液之 EtOH，殘渣溶於 ether，加入 petroleum ether，濾去析出之 $(C_6H_5)_3P=O$ ，接着餾去濾液之溶媒，得無色結晶性物質 1.0g (69.9%)，精製得如 Table II 所示之化合物。

2-(5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene) thiophene (VIII)

I 1.0g (0.0058 mole) 和 thienyl triphenyl phosphonium chloride 2.3g (0.0058 mole) 如 VIII 同樣之反應，反應後餾去反應液之 EtOH，殘渣以 column chromatography ($C_6H_6-Al_2O_3$) 精製，得黃色結晶性物質，該物質溶於稀鹽酸中，濾去不溶物，濾液以 $NaHCO_3$ 中和，以 Benzene 抽出，抽出液以無水硫酸鈉乾燥，留去 benzene，得黃色結晶性物質，精製得如 Table II 所示之化合物。

Ethyl 2-(5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene) -5furoate (IX)

I 1.0g (0.0058 mole) 和 5-carbomethoxy-2-furfuryl triphenyl phosphonium chloride 2.5g (0.0058 mole) 如 VIII 同樣地處理得黃色結晶性物質，精製得如 Table II 所示之化合物。

Ethyl 3-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) acrylate (X)

I 1.0g (0.0058 mole) 和 carboethoxy methyl triphenyl phosphonium bromide 2.3g (0.0058 mole) 如 VIII 同樣地反應，得黃色結晶性物質，精製得如 Table II 所示之化合物。

cis and trans 4-(5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene) nitrobenzene (xla and xlb)

I 1.0g (0.0058 mole) 和 4-nitrobenzyl triphenyl phosphonium bromide¹²⁾ 2.8g (0.0058 mole) 於 EtOH 中，攪拌下滴加等 mole 之 NaOEt 之 EtOH 溶液，繼續攪拌 2 小時後，餾去 EtOH，殘渣溶於 benzene，以 column chromatography ($C_6H_6-Al_2O_3$) 精製，得橙黃色結晶，以 MeOH 重結晶，得 mp 119-120.5° 之橙紅色針狀晶 (xla)。又，濾液放置漸次析出結晶吸收濾取，得 mp 113-117° 之結晶。接着以 MeOH 分別重結晶得到 xla 和 xlb。

參考文獻

- 1) 吉名重多賀、田中昭、吳俊雄、日本藥誌投稿中。
- 2) F.F. Stephens and J.D. Bower, J. chem. soc 1949, 297.
- 3) F.F. Stephens and J.D. Bower, J. chem. soc 1950, 1722.
- 4) O. Hinsberg, Ber., 19, 2025 (1886).
- 5) R. Weidenhagen, Ber., 69, 2263 (1936).
- 6) H.P. Lankelma, p.x. schalnoff, J. Am. chem. soc., 53, 2654 (1931).
- 7) Varian NMR spectra catalog spectrum No, 305, 306.
- 8) 吉名重多賀、田中昭、日本藥誌, 88, 410 (1968).
- 9) K. Friedrich and H.G. Henning, Ber, 92, 2756, (1959)
- 10) K. schloegl and H. Egger, Ann., 676, 79 (1964)
- 11) 吉名重多賀、田中昭、山本勝美、日本藥誌, 88, 69 (1968)
- 12) G. Wittig and W. Haag, Ber., 88, 1654 (1955)