

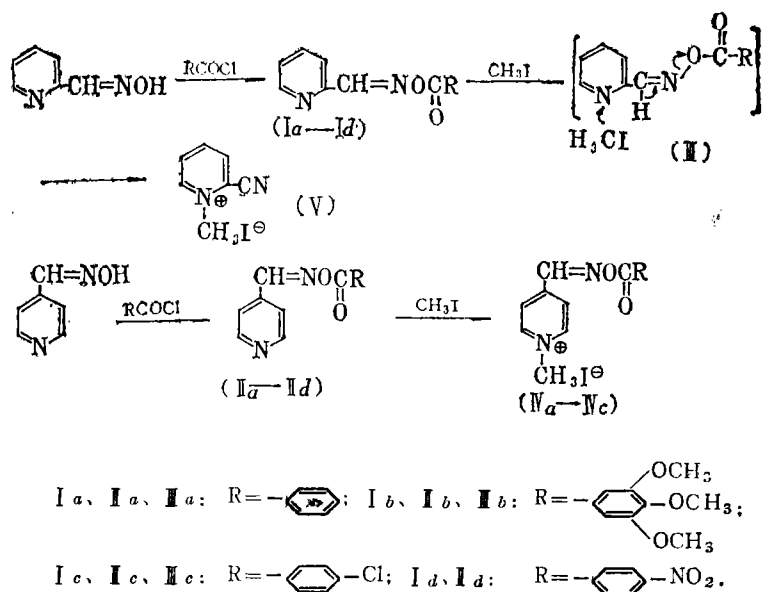
研究简报

O-苯甲酰吡啶甲醛肟衍生物的
合成及其季铵化反应

周锡瑞

(上海第一医学院药理学系)

为了解除人畜常被杀虫剂有机磷酸酯所致的中毒症状,文献曾报道一系列乙酰胆碱酯酶复能剂的研究和机理探讨^[1],其中用于临床的有吡啶 2-甲醛肟或氯甲烷盐等。ciba 公司和 schnekenburger 等曾先后合成若干肟醚类和吡啶 N-氧化物甲酯肟酯类季铵盐^[2,3]。作者设想合成若干吡啶甲醛肟酯季铵盐,但在肟酯的季铵化过程中,2-位异构体都未得到预期的产物,而是在季铵化的同时,发生 β -消除反应,除苯环中有强吸电子硝基衍生物不起作用外,其余均生成2-氰基吡啶碘甲烷盐,经元素分析和光谱测定,证实与文献报道用 2-氰基吡啶和碘甲烷直接季铵化的产品一样^[4],其反应机制,尚待进一步探讨;在4-位异构体季铵化过程中,除苯环中有硝基衍生物不起作用外,其余都得到了正轨的季铵盐产品。反应如下式所示:



1. O-苯甲酰吡啶甲醛肟衍生物 将2克吡啶2-或4-甲醛肟溶于25毫升4%氢氧化钾溶液中,冷至10℃以下。以10毫升甲苯溶解12毫摩尔苯甲酰肟衍生物。将两溶液相混合振荡若干分钟,即生成白色固体颗粒,过滤,用蒸馏水洗至中性,在红外灯下干燥,再用

合适溶剂重结晶。按同法,母液再以氢氧化钾调节至 pH10,加适量苯甲酰氯衍生物,即得产品,见表1。本合成法较文献方法^[5]简便、收率高。

2. O-苯甲酰吡啶4-甲醛肟碘甲烷盐衍生物 将0.5克 O-苯甲酰吡啶4-甲醛肟衍生物溶于15毫升醋酸乙酯或硝基甲烷中,加入1.5克碘甲烷,在水浴上加热回流4小时,冷至室温,过夜,滤出桔黄色结晶,用醋酸乙酯洗涤,在红外灯下干燥,选用合适溶剂重结晶。按同法,母液再加适量碘甲烷,即得产品,见表1。

表1 O-苯甲酰吡啶4-甲醛肟衍生物

化合物	熔点(°C)	结晶溶剂	收率(%)	元 素 分 析					
				计 算 值(%)			实 验 值(%)		
				C	H	N	C	H	N
I a	110—111	乙醇	92.30	69.01	4.46	12.38	69.21	4.20	12.37
I a	148—150	乙醇	78.27	69.01	4.46	12.38	69.27	4.48	12.18
I b	120—122	乙醇	97.74	60.75	5.01	8.85	60.89	5.16	8.54
I b	136—138	乙醇	59.20	60.75	5.01	8.85	60.58	5.20	8.60
I c	118—119	乙醇	70.29	59.90	3.48	10.74	60.03	3.58	10.84
I c	136—137	乙醇	82.06	59.90	3.48	10.74	60.08	3.65	10.97
I d	170—172	四氢呋喃	70.63	57.57	3.34	15.49	57.90	3.42	15.17
I d	147—149 178—180	乙醇	57.05	57.57	3.34	15.49	57.85	3.47	15.21
IV a	168—170	乙醇-水	74.97	45.68	3.56	7.61	45.62	3.65	7.66
IV b	146—148	醋酸乙酯-乙醇	84.37	44.56	4.18	6.11	44.60	4.04	5.93
IV c	159—160	乙醇	51.80	41.76	3.00	6.95	41.62	2.99	7.22

3. 2-氰基吡啶碘甲烷盐 将0.5克 O-苯甲酰吡啶2-甲醛肟衍生物溶于15毫升醋酸乙酯或硝基甲烷中,加入1.5克碘甲烷,在50—60°C加热反应若干小时,放置过夜,若有结晶析出,可经过滤处理;若无结晶析出,以蒸馏水提取(5毫升×10),水溶液过滤后浓缩至干,在乙醇或丙酮中用活性炭脱色重结晶,得黄色晶体,收率和分析数据见表2。

表2 2-氰基吡啶碘甲烷盐的收率及其分析数据*

原 料	反应时间 (小时)	收 率 (%)	熔点°C (分解)	紫外吸收光谱 (λ_{\max})	质 谱 (m/e)	元素分析(括号内为计算值)			
						C%	H%	N%	I%
I a	8	8.28	169.5—	0.1N HCl溶液	104	34.14	3.11	11.44	51.79
	14	14.25	171.5	225nm	(2-氰基吡啶)	(34.17)	(2.87)	(11.38)	(51.58)
	23	23.81		271nm	142				
	39	31.30			(碘甲烷)				
I b	40	2.57							
I c	17	6.36							

*. 硅胶薄板层析,展开溶剂: $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}:\text{H}_2\text{O}:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{36\%HOAC}=4:1:2:1; R_f=0.74$ 。

药学系余玲、王家权、吴伟良、王以俭等同志承担了部分测试工作,在此深表谢意。

参 考 文 献

- [1] Hagedorn, I., Gündel, W. H. und Seidner, K., *Arzneimittel Forsch.*, 19,603(1969).
- [2] Ciba Ltd., Brit., 842,968(1960).
- [3] Schnekenburger, J. and Heber, D., *Arch. Pharmac.*, 308(1), 33(1975).
- [4] Ellin, R. I., *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6,588(1958).
- [5] Katritzky, A. R. and Monro, A. M., *J. Chem. Soc.*, 150(1958).

Synthesis of O-benzoyl Pyridine -2- and 4-Aldoxime Derivatives and Their Quaternizations

Zhou Xirui

(Department of Pharmacy, Shanghai First Medical College, Shanghai)

O-Benzoyl-, O-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-, O-(4-chloro-benzoyl)- and O-(4-nitrobenzoyl)-pyridine-2- and 4-aldoximes were synthesized conveniently from the acylation of pyridine-2- and 4-aldoximes with corresponding acyl chlorides by a modified procedure. From the quaternization of O-benzoyl, O-(3,4,5-trimethoxy-benzoyl)- and O-(4-chlorobenzoyl)-pyridine-4-aldoximes with methyl iodide the normal methiodides were obtained, but during the quaternization of the corresponding derivatives of 2-aldoximes the β -elimination also occurred so that only the abnormal product of 2-cyanopyridine methiodide was formed. Both O-(4-nitrobenzoyl)-pyridine-2- and 4-aldoximes reacted not with methyl iodide.