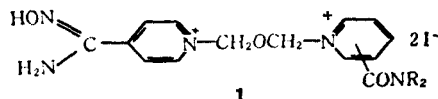




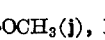
## 4-偕胺肟双吡啶季铵碘盐的合成


陈邦华 焦克芳 宋鸿铨\*

(军事医学科学院药理毒理研究所, 北京)

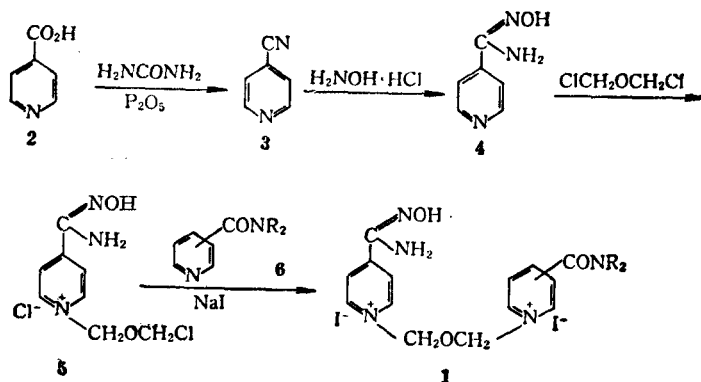
双吡啶偕胺肟季铵盐类对某些有机磷酸酯类中毒具有明显的对抗作用<sup>[1]</sup>, 因此合成了一类 4-偕胺肟双吡啶季铵碘盐化合物(1a~1n), 以期找出更有效的抗毒剂。



CONR<sub>2</sub> 取代在 3 位: NR<sub>2</sub>=NH<sub>2</sub>(a), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(b), N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>(c), NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-n(d), NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i(e), NHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-n(f), NHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-i(g), N(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(h), NH-(i), NH-(j), NH-(k)

CONR<sub>2</sub> 取代在 4 位: NR<sub>2</sub>=NH<sub>2</sub>(l), NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-n(m), NH-(n)

这类新化合物的合成是以 4-吡啶甲酸(2)制得 4-氰基吡啶(3), 再与盐酸羟胺作用制得 4-吡啶偕胺肟(4), 然后与 α, α'-二氯甲醚作用制得 N-氯甲氧甲基-4-吡啶偕胺肟氯盐(简称单氯盐, 5), 最后与相应的 N-取代吡啶甲酰胺(6)作用而得。



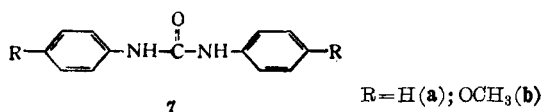
3 的合成步骤一般较长, 收率较低。我们将 2、脒和五氧化二磷混合固相加热反应, 可顺利地得到 3, 产率 72~82%。

我们用混合酸酐法<sup>[2]</sup>, 由吡啶甲酸与氯甲酸乙酯反应制得中间产物(简称混合酸酐), 不经分离直接与相应的取代胺反应制取 6。

混合酸酐与苯胺反应时, 除得到所需产物外, 曾分离到无色结晶, m.p. 240~242°C。高分

1984 年 11 月 9 日收到, 修改稿 1985 年 3 月 13 日收到。本文部分内容曾在 1984 年北京化学会年会宣读。

辨质谱给出的元素组成为  $C_{18}H_{12}N_2O$  (计算值: C, 73.56; H, 5.70; N, 13.20. 实测值: C, 73.77; H, 5.62; N, 13.05).  $\nu_{\max}$ : 1650(s, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (TFA): 7.20~7.65(m, 芳氢) ppm.  $m/z$ : 212( $M^+$ ), 119( $M^+ - C_6H_5NH_2$ ), 93( $M^+ - C_6H_5N=C=O$ ), 77( $C_6H_5^+$ ), 51( $C_4H_3^+$ ). 推测该化合物为 *N, N'*-二苯基脲(**7a**). 混合酸酐与对甲氧苯胺反应时, 亦分离得类似副产物, 并证实为 *N, N'*-二对甲氧苯基脲(**7b**).



混合酸酐与对硝基苯胺不反应, 另用酰氯法<sup>[8]</sup>制取.

**5** 的粗品与 **6** 反应得 **1a~1n**. 加入定量的碘化钠, 可促进反应, 生成双碘化物. 这类化合物的元素分析均在误差范围之内, 其熔点、产率及光谱等有关数据见表 1.

表 1 4-偕胺肟吡啶季铵碘盐的熔点、产率及光谱

| 化合物       | 结晶溶剂  | m. p.<br>(°C) | 产率<br>(%) | $\nu_{O=O}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\delta_{\text{H}}^*$<br>(ppm)  |
|-----------|---|---------------|-----------|-------------------------------------|---|
| <b>1a</b> | H <sub>2</sub> O                                | 181~182       | 35.0      | 1675                                | —   |
| <b>1b</b> | EtOH  | 118~120       | 58.1      | 1648                                | 3.07[6H, s, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]  |
| <b>1c</b> | <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH      | 132~134       | 25.4      | 1635                                | 1.25(6H, t, 2×CCH <sub>3</sub> ), 3.4(4H, m, 2×CH <sub>2</sub> )  |
| <b>1d</b> | <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH      | 142~144       | 36.0      | 1665                                | 1.05(3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.60(2H, m, CH <sub>2</sub> ),<br>3.35(2H, m, NCH <sub>2</sub> )                     |
| <b>1e</b> | <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH      | 150~152       | 42.9      | 1660                                | 1.35[6H, d, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3.45(1H, m, NCH)  |
| <b>1f</b> | <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH      | 149~151       | 22.2      | 1665                                | 0.95(3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.15~1.55(4H, m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ),<br>3.4(2H, m, NCH <sub>2</sub> ) |
| <b>1g</b> | <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH      | 150~152       | 24.6      | 1660                                | 0.94[6H, d, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1.15(1H, m, CH),<br>3.16(2H, t, NCH <sub>2</sub> )                  |
| <b>1h</b> | 95% EtOH  | 124~126       | 56.5      | 1640                                | 1.66(6H, m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.5[4H, m, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]        |
| <b>1i</b> | H <sub>2</sub> O-EtOH                           | 177~178       | 49.2      | 1674                                | 7.2~7.9(5H, m, 苯环 H)  |
| <b>1j</b> | H <sub>2</sub> O                                | 176~178       | 23.4      | 1670                                | 4.08(3H, s, OCH <sub>3</sub> ), 7.08(2H, d, 苯环 H),<br>7.68(2H, d, 苯环 H)**   |
| <b>1k</b> | H <sub>2</sub> O                                | 148~151       | 23.0      | 1690                                | 7.75~8.15(4H, m, 苯环 H)  |
| <b>1l</b> | H <sub>2</sub> O                                | 202~203       | 43.1      | 1685                                | —   |
| <b>1m</b> | <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH-EtOH | 160~162       | 25.1      | 1655                                | 0.94(3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.57(2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3.3(2H, m, NCH <sub>2</sub> )                         |
| <b>1n</b> | H <sub>2</sub> O                                | 160~162       | 22.4      | 1672                                | 7.10~7.40(5H, m, 苯环 H)  |

\* 各化合物相同的  $\delta_{\text{H}}$ : 6.32(2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6.37(2H, s, OCH<sub>2</sub>), 8.1~9.7(8H, m, 吡啶环 H); \*\* TFA 作溶剂.

## 实 验

熔点未经校正. IR 用岛津 IR 408 型及 Beckman Acculab 10 型仪测定, KBr 压片. <sup>1</sup>H NMR 用 JNM-4H-100 型仪测定, DMSO-d<sub>6</sub> 为溶剂, TMS 为内标. MS 用 MA-T711 型仪测定.

吡啶-4-偕胺肟<sup>[4]</sup>、 $\alpha, \alpha'$ -二氯甲醚<sup>[5]</sup> 均按文献方法制取.

**4-氟基吡啶(3)** 置 30 g(0.244 mol)**2**, 16 g(0.267 mol)脲及 60 g(0.423 mol)五氧化二

磷于反应瓶中, 直火加热至  $\sim 320^{\circ}\text{C}$ , 水泵减压( $\sim 20\text{ mm Hg}$ ). 反应瓶中不断升华出白色固体. 约 1 h 后停止加热, 得 18.3~20.8 g, 产率 72~82%, m. p.  $78\sim 80^{\circ}\text{C}$  (文献[6]:  $78\sim 80^{\circ}\text{C}$ ). 用石油醚(b. p.  $30\sim 60^{\circ}\text{C}$ )重结晶后熔点不变.

**N-取代吡啶甲酰胺(6)** 用混合酸酐法制取<sup>[2]</sup>.

**N-正丙基-4-吡啶甲酰胺** 无色结晶, 产率 50%, m. p.  $82\sim 84^{\circ}\text{C}$ .  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (计算值: C, 65.83; H, 7.37; N, 17.06. 实测值: C, 66.07; H, 7.48; N, 17.19).  $\nu_{\max}$ :  $1640(\text{s}, \text{C}=\text{O})\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90(3 H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.65(2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.38(2 H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 7.65(2 H, d, 吡啶环 H), 8.65(2 H, d, 吡啶环 H) ppm.  $m/z$ : 164( $M^+$ ), 136( $M^+ - \text{CH}_2 = \text{CH}_2$ ), 135( $M^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**N-异丁基-3-吡啶甲酰胺** m. p.  $53\sim 54^{\circ}\text{C}$  (与文献[7]不一致).  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (计算值: C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72. 实测值: C, 67.76; H, 7.98; N, 15.97). IR,  $^1\text{H}$  NMR 及 MS 均符合该结构.

**N-对甲氧苯基-3-吡啶甲酰胺** 无色结晶, m. p.  $148\sim 150^{\circ}\text{C}$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (计算值: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. 实测值: C, 68.32; H, 5.19; N, 12.05). IR,  $^1\text{H}$  NMR 及 MS 均符合该结构.

混合酸酐与苯胺或对甲氧基苯胺反应, 所得粗品用丙酮重结晶, 析出少量无色结晶, m. p. 分别为  $240\sim 242^{\circ}\text{C}$  及  $238\sim 240^{\circ}\text{C}$ , 经光谱及元素分析证实为副产物 **7a** 及 **7b**. 母液浓缩后再行重结晶, 即可得到所需 **N-苯基吡啶甲酰胺** 或对甲氧苯基吡啶甲酰胺.

**单氯盐(5)** 将 17.25 g (0.15 mol) 新制备的  $\alpha, \alpha'$ -二氯甲醚溶于 60 mL 无水丙酮中, 搅拌下于  $30^{\circ}\text{C}$  慢慢加入 6.85 g (0.05 mol) 研碎的 **4** 与 20 mL 无水丙酮所成混悬液. 然后升温至  $50^{\circ}\text{C}$ , 搅拌反应 7 h, 放冷后过滤, 用无水乙醇及丙酮于避潮下洗涤数次, 得浅黄色固体, 置真空干燥器中五氧化二磷干燥, 所得粗品 m. p.  $108\sim 110^{\circ}\text{C}$ , 产率 89%.  $\delta_{\text{H}}$ (TFA): 5.65(2 H, s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 6.27(2 H, s,  $\text{N}^+\text{CH}_2$ ), 8.65(2 H, d, 吡啶环 H), 9.30(2 H, d, 吡啶环 H) ppm.

**4-偕胺肟双吡啶季铵碘盐(1a~1n)** 将 **6** (0.01 mol), 碘化钠 (0.02 mol) 与无水丙酮混合, 搅拌使其溶解后, 加入 **5** (0.01 mol), 保持  $40^{\circ}\text{C}$  搅拌 6~8 h, 放冷后滤集沉淀, 用无水丙酮洗涤几次, 得浅黄色固体. 根据各化合物的不同性质, 用适当的纯化方法进行处理, 分别制得纯品, 数据见表 1.

## 参 考 文 献

- [1] Oldiges, H.; Schoene, K., *Arch. Toxicol.*, **1970**, *26*, 293.
- [2] Sam, J.; William, F. M.; Perron, Y. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 710.
- [3] Dunlop, E. W.; Duncan, J.; Ayrey, G., *Pesticide Science*, **1980**, *11*, 54.
- [4] Bernasek, E., *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1263.
- [5] Buc, S. R., "Organic Synthesis", Coll. Vol. 4, John Wiley & Son, New York, **1963**, 101.
- [6] Okamoto, T.; Tani, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1959**, *7*, 130.
- [7] Dalev, D.; Dryanovska, L., *Nauch. Trudove Visshtiya Med. Inst. Sofiya*, **1958**, *5* (3), 9 [*Chem. Abstr.*, **1961** *65*, 17632g].

## Synthesis of Dipyridinium Mono-4-amidoxime Iodides

Chen Bang-Hua Jiao Ke-Fang Song Hong-Qiang\*

*(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing)*

### Abstract

14 New dipyridinium mono-4-amidoxime iodides were prepared. The intermediate, 4-cyanopyridine (**3**) can be easily synthesized by one step from 4-pyridine carboxylic acid, urea and phosphoric anhydride with yield of 72~82%. In the preparation of intermediate, *N*-arylpyridine carboxylic amides, a by product was separated and its structure was proved to be diarylurea by means of IR, <sup>1</sup>H NMR, MS and elemental analysis.