

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ β-МЕРКАПТОЭТИЛАМИНА

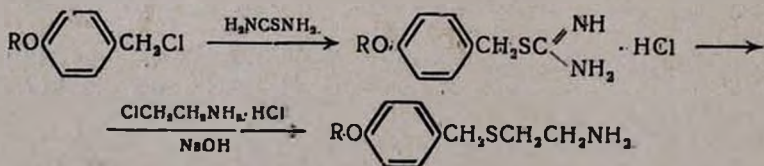
А. А. АРОЯН и Т. Р. ОВСЕПЯН

Синтезирован ряд производных β-меркаптоэтиламина с целью исследования их защитных свойств против радиации. Исходя из этих аминов синтезированы N-[β-(4-алкоксибензилмеркапто)-этил]-N'-фенилтиомочевины и β-(4-алкоксибензилмеркапто)-этилгуанидины, представляющие интерес в качестве возможных противотуберкулезных и гипотензивных веществ.

Самыми эффективными средствами против лучевой болезни в настоящее время являются β-меркаптоэтиламин (меркамин) и вещества, инициирующие кислородную недостаточность [1]. При изыскании путей химической защиты против радиации большой интерес представляют также производные β-меркаптоэтиламина.

Известны некоторые пути синтеза производных 2-меркаптоэтиламина [2]. Общепринятым методом получения S-замещенных производных β-меркаптоэтиламина является взаимодействие натрий- или калиймеркаптитов с β-аминоэтилхлоридом. Однако этот метод имеет ряд недостатков, связанных с токсичностью и неприятным запахом меркаптанов, а также с неустойчивостью аминоэтилхлорида.

Ранее были разработаны способы получения S-замещенных кислот, аминоксифиров и нитрилов, исходя из хлористоводородных солей S-замещенной изотиомочевины [3]. В продолжении этих работ нами была предпринята разработка нового способа получения S-(4-алкоксибензилзамещенных) производных β-меркаптоэтиламина [4], устраняющего вышеуказанные недостатки и обеспечивающего высокие выходы конечных продуктов. В качестве исходных продуктов применялись хлористоводородные соли S-(4-алкоксибензил)изотиомочевины [5] и аминоэтилхлоридхлоргидрат — доступные и весьма устойчивые соединения. Реакция проводилась в водноспиртовом растворе согласно приведенной схеме.



R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *изо*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

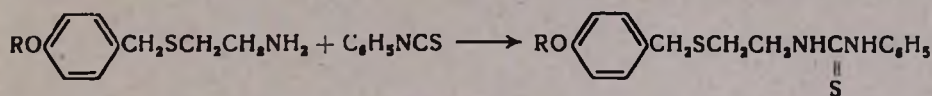
β-(4-Алкоксибензилмеркапто)-этиламины быстро карбонизируются на воздухе; поэтому анализировались их хлоргидраты.

Полученные первичные амины применены в синтезе соединений, представляющих интерес для фармакологических исследований.

Известно, что серусодержащие противотуберкулезные препараты имеют два ароматических остатка, связанных с атомами азота тиомочевины, и атомы водорода при азоте тиомочевины. Алкоксильная группа, введенная в бензольное кольцо, благоприятствует противотуберкулезной активности [6].

Было интересно проследить изменение противотуберкулезных свойств такого рода соединений, у которых расстояние между азотом тиомочевины и алкоксифенильной группой удлиняется введением метилмеркаптоэтильной группы. Исходя из этого, нами были синтезированы производные тиомочевины, содержащие фенильную группу у одного атома азота и 4-алкоксибензилмеркаптоэтильную группу у второго атома тиомочевины.

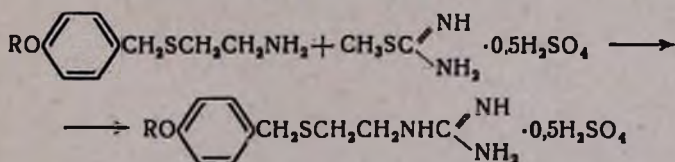
N-[ $\beta$ -(4-Алкоксиметилмеркапто)-этил]-N'-фенилтиомочевины получены взаимодействием  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этиламина с фенилизотиоцианатом.



R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *изо*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *изо*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

4-Алкоксибензилмеркаптоэтиламинами использованы также для получения веществ с возможной симпатолитической активностью—производных гуанидина. В патентной литературе известно соединение этой структуры, которое блокирует периферическую симпатическую нервную систему [7].

Исходя из  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этиламина и S-метил-изотиомочевины получены гуанидины, в которых меркаптоэтильная

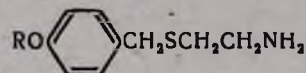


группа отделена от фенильного радикала метиленовой группой.

Сульфаты  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этилгуанидинов устойчивые кристаллические вещества с высокими температурами плавления.

Сделана попытка получения трехзамещенных гуанидинов с различными заместителями у атомов азота. С этой целью взаимодействием N-[ $\beta$ -(4-метоксибензилмеркапто)-этил]-N'-фенилтиомочевины с йодистым метилом был получен йодгидрат S-метил-N-[ $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этил]-N'-фенилизотиомочевины. Однако дальнейшее взаимодействие полученного соединения с первичными аминами (метиламин, этиламин) не привело к определенным соединениям. В результате получались маслообразные вещества, которые при обработке или длительном стоянии не закристаллизовались. Опыты в этом направлении продолжаются.

Таблица 1



R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		Молекулярная формула хлоргидрата	Т. пл. хлоргидрата, °С	Анализ хлоргидрата, %					
										N		S		Cl	
						найдено	вычислено			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	71,4	152—154/1	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NOS	1,1127	1,5732	58,41	57,93	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> CINOS	165—167	6,12	5,98	14,33	13,71	15,64	15,17
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86,7	153—155/0,5	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NOS	1,0802	1,5648	63,72	62,55	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> CINOS	215—217	5,67	5,65	12,52	12,94	14,73	14,31
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	57,5	164—166/1	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NOS	1,0705	1,5568	68,36	67,17	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> CINOS	210—212	5,60	5,35	11,92	12,25	13,97	13,55
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,1	160—165/1	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NOS	1,0703	1,5556	67,59	67,17	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> CINOS	228—230	5,47	5,35	12,01	12,25	14,05	13,55
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	76,2	165—167/0,5	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NOS	1,0419	1,5503	73,18	71,79	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> CINOS	251—253	5,00	5,08	12,07	11,62	13,10	12,85
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	72,5	158—160/0,5	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NOS	1,0406	1,5452	72,64	71,79	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> CINOS	243—244	4,88	5,08	12,02	11,62	12,90	12,85
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	63,6	171—172/0,5	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NOS	1,0538	1,5552	77,14	76,41	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> CINOS	242—244	4,67	4,83	10,57	11,06	11,87	12,24
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	69,2	171—173/0,5	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NOS	1,0289	1,5438	77,75	76,41	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> CINOS	220—221	5,11	4,83	11,33	11,06	12,76	12,24

## Экспериментальная часть

**$\beta$ -(Алкоксибензилмеркапто)-этиламин.** К раствору 0,1 моля хлористоводородной соли S-(4-алкоксибензил)-изотиомочевины в 50 мл этанола при нагревании и перемешивании прикапывают раствор 0,5 моля едкого натра в 200 мл 50%-ного этанола. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,15 моля хлоргидрата  $\beta$ -аминоэтилхлорида и продолжают перемешивание 2 часа при комнатной температуре и 4 часа при нагревании на водяной бане. Отгоняют этанол, маслянистый слой экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают сульфатом натрия и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

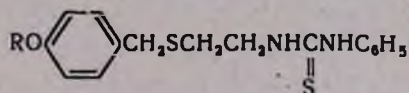
Хлоргидраты  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этиламина получены обработкой эфирных растворов аминов эфирным раствором хлористого водорода; перекристаллизованы из этанола.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы приведены в таблице 1.

**N-[ $\beta$ -(4-Алкоксибензилмеркапто)-этил]-N'-фенилтиомочевина.** К теплomu раствору 0,01 моля фенилизотиоцианата в 10 мл этанола добавляют 0,01 моля  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этиламина в 10 мл этанола и кипятят 2 часа. По охлаждении растирают стеклянной палочкой, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

Выходы, данные элементарного анализа и физико-химические константы приведены в таблице 2.

Таблица 2



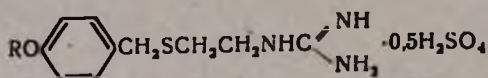
R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	65,1	103—104	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	8,24	8,43	19,63	19,30
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	96,5	88—89	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	8,01	8,09	18,54	18,51
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63,2	97—98	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	8,01	7,77	17,96	17,79
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	74,9	70—71	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	8,08	7,77	17,75	17,79
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70,9	98—99	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	7,60	7,48	17,35	17,12
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	95,2	64—65	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	7,95	7,48	16,77	17,12
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	80,4	87—88	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	7,35	7,21	16,84	16,50
<i>изо</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	71,0	126—127	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	7,18	7,21	16,35	16,50

**Сульфаты  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этилгуанидинов.** Смесь 0,02 моля  $\beta$ -(4-алкоксибензилмеркапто)-этиламина в 15 мл этилового спирта и 0,02 моля сульфата S-метилизотиомочевины в 10 мл воды

кипятят в течение 8 часов. Отгоняют растворитель, к остатку добавляют 30 мл бензола и снова отгоняют. То же самое повторяют до полного удаления воды. Оставшееся твердое вещество перекристаллизовывают из этанола.

Выходы, данные элементарного анализа и физико-химические константы приведены в таблице 3.

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	79,8	215—217	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	14,22	14,56	16,40	16,67
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,9	161—162	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	14,21	13,90	15,48	15,91
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	56,5	230—233	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	13,64	13,27	14,96	15,20
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	64,7	222—224	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	13,40	13,27	14,88	15,20
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	81,3	236—238	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	12,31	12,72	14,19	14,55
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	80,4	225—227	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	12,43	12,72	14,52	14,55
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	77,3	231—233	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	12,29	12,20	14,30	13,96
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	84,2	232—234	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	12,50	12,20	13,64	13,96

*Йодгидрат S-метил-N-[β-(4-метоксибензилмеркапто)-этил]-N'-фенилизотиомочевины.* Смесь 2,3 г N-[β-(4-метоксибензилмеркапто)-этил]-N'-фенилтиомочевины в 15 мл безводного этанола и 1,14 г йодистого метила в 5 мл безводного этанола кипятят 6 часов. Растворитель отгоняют, оставшееся масло обрабатывают безводным эфиром. Образовавшееся кристаллическое вещество отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,3 г (74,2%), т. пл. 115—116°. Найдено %: S 14,11; J 28,14. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено %: S 14,37; J 28,43.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 22 XI 1967

### β-ՄԵՐԿԱՊՏԱԷԹԻԼԱՄԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ ԵՎ Ք. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

β-Մերկապտաէթիլամինը և նրա ածանցյալները հետաքրքրութուն են ներկայացնում իրրև ճառագայթային հիվանդութիւն դեմ քիմիական պաշտպանութիւն ապահով միջոցներ: Ելնելով դրանից, մենք մշակել ենք β-մեր-

կապտաէթիլամինի ծծմբի ատոմի մոտ տեղակալված ածանցյալների սինթեզի նոր մեթոդ, որը հնարավորութուն է տալիս  $\beta$ -(4-ալկոքսիբենզիլմերկապտա)էթիլամիններ սինթեզել հիմնալին միջավայրում, ելնելով քլորջրածնական S-(4-ալկոքսիբենզիլ)թիոմիզանյութից և  $\beta$ -ամինաէթիլքլորիդի քլորհիդրատից, Ստացված առաջնային ամիններն օգտագործել ենք թիոմիզանյութի և գուանիդինի մի շարք ածանցյալների սինթեզի համար, որոնք համապատասխանորեն կարող են կիրառվել հակապալարախտային և սիմպատոլիտիկ փորձարկումների համար:

N - [ $\beta$  - 4 - Ալկոքսիբենզիլմերկապտա)էթիլ] - N' - ֆենիլթիոմիզանյութերն ստացել ենք ֆենիլիզոթիոցիտանատի և  $\beta$ -(4-ալկոքսիբենզիլմերկապտա)էթիլամինների փոխներգործութամբ, իսկ նույն ամինների և S-մեթիլիզոթիոմիզանյութի սուլֆատի փոխներգործութամբ ստացվել են N-[ $\beta$ -(4-ալկոքսիբենզիլմերկապտա)էթիլ]-գուանիդիններ:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Бирюков, „Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевой болезни“, Ленинград, 1959, стр. 185.
2. F. J. Carroll, H. M. Duckson, M. E. Wolf, J. Org. Chem., 30, 33 (1965); A. F. Ferrins, O. Le Roy Solerni, R. A. Schutz, J. Med. Chem., 9, 391 (1966); E. Khe-doury, V. Grublvanskas, O. M. Friedman, J. Med. Chem., 10, 472 (1967).
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН, 11, 45 (1958); ДАН АрмССР, 27, 101 (1958); Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 63 (1959).
4. А. А. Ароян, Т. Р. Овсеян, Авторское свидетельство № 202122 (1967).
5. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН, 12, 63 (1959).
6. М. Н. Шукина, ЖВХО, 10, 637 (1965).
7. Английский патент, 1.018.450 (1966); [С. А., 64, 12604d (1966)].