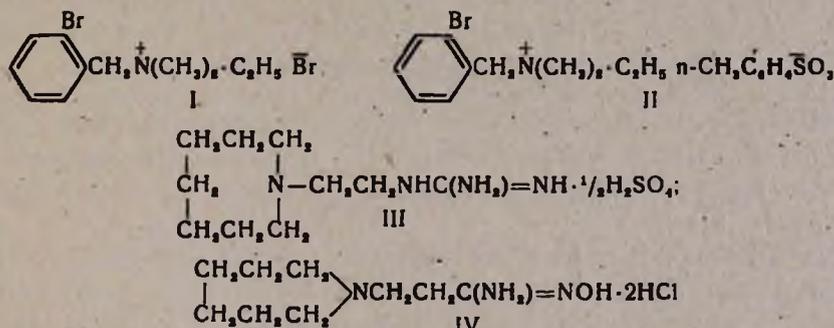


А. А. Ароян и С. П. Кочарян

Синтез некоторых аминов, амидоксимов и производных гуанидина

В последние годы проводятся интенсивные поиски так называемых «истинных» симпаголических соединений, гипотензивное действие которых не сопровождается угнетением центральной нервной системы, резко выраженным парасимпатолитическим эффектом и угнетением функции адренергической системы [1]. Некоторые из них в настоящее время применяются при лечении гипергонической болезни.

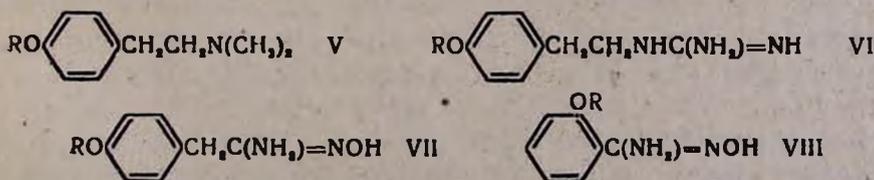
Наиболее интересными в отношении биологической активности и хорошо исследованными соединениями этого ряда симпатолитиков являются брегелиум—бромэтилат *o*-бромбензилдиметиламина (I), дарентин—этилпаратолуолсульфонат *o*-бромбензилдиметиламина (II), гуанэтидин—1-(*N*-азациклооктил)-этил-2-гуанидинсульфат (III) и Su-4029—дихлоргидрат амидоксима гексагидроазепинил-1-пропионовой кислоты (IV) [2]:



Соединения, содержащие амидоксимные группы, представляют интерес также для испытания противотуберкулезной активности [3].

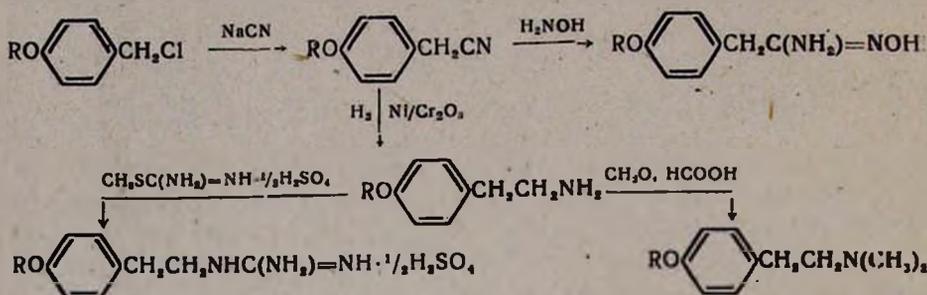
С целью получения соединений с аналогичными биологическими свойствами ранее одним из нас были синтезированы различные аналоги брегелиума, содержащие в ароматическом ядре бром, алкоксильные, карбалкоксильные и другие радикалы [4].

В данной работе описывается синтез некоторых других аналогов брегелиума, гуанэтидина, Su-4029 с общими формулами:

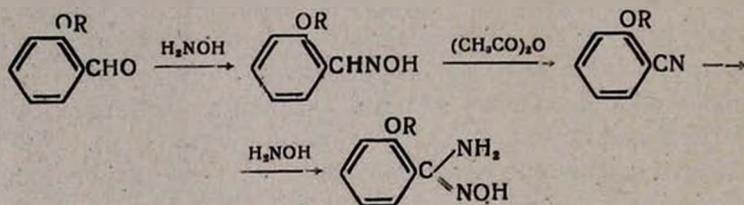


где R=CH₃; C₂H₅; C₃H₇; изо-C₃H₇; C₄H₉; изо-C₄H₉

Синтез 4-алкоксифенилэтилдиметиламинов (V), 4-алкоксифенетилгуанидинов (VI) и амидоксимов 4-алкоксифенилуксусных кислот (VII) проведен по следующей схеме:



Синтез амидоксимов 2-алкоксибензойных кислот (VIII) проведен исходя из 2-алкоксибензальдегидов:



Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилцианиды синтезированы взаимодействием соответствующих 4-алкоксибензилхлоридов [5] с цианистым натрием в среде абсолютного ацетона в присутствии небольших количеств йодистого натрия [6].

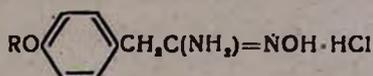
Амидоксимы 4-алкоксифенилуксусных кислот. К раствору 3,47 г (0,05 моля) хлоргидрата гидроксилamina в 75 мл воды прибавляют 0,05 моля 4-алкоксибензилцианида, растворенного в 75 мл этанола. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 4—5 часов и оставляют на ночь. Затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют часть растворителя. По охлаждении амидоксимы, выделившиеся в виде кристаллов или масла, экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием и осаждают эфирным раствором хлористого водорода.

Некоторые физико-химические константы полученных хлоргидратов приведены в таблице 1.

4-Алкоксифенилэтиламинны получены гидрированием соответствующих 4-алкоксибензилцианидов в присутствии стандартного промышленного катализатора—никеля на окиси хрома при 120° и 80 атм. в среде 10 н. метанольного раствора аммиака [6].

4-Алкоксифенилэтилгуанидинсульфаты. Смесь 0,05 моля 4-алкоксифенилэтиламина, 0,05 моля сульфата S-метилизотиомочевина и

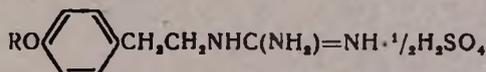
Таблица 1



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в %							
				С		Н		N		Cl	
				най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено
CH ₃	86,0	190—191	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	49,75	49,88	6,27	6,00	13,39	12,98	16,75	16,39
C ₂ H ₅	84,5	118—119	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	52,17	52,06	6,47	6,57	12,31	12,14	15,53	15,40
C ₃ H ₇	82,0	102—103	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	53,67	53,98	6,72	6,95	11,61	11,40	14,24	11,52
изо-C ₃ H ₇	76,2	70—72	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	53,97	53,98	7,35	6,95	11,63	11,40	14,51	14,52
C ₄ H ₉	76,0	85—86	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	55,84	55,70	7,64	7,35	11,10	10,82	13,72	13,73
изо-C ₄ H ₉	66,0	150—151	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	55,54	55,70	7,22	7,35	11,05	10,82	13,60	13,73

50 мл 50%-ного этанола в течение 30 минут нагревают до температуры кипения и выдерживают при этой температуре 1—1,5 часа. Выпаривают часть растворителя и оставляют на ночь. Выделившиеся кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из 50%-ного этанола. Соли *п*-изопропокси- и *п*-изобутоксифенилгуанидинов получают в виде очень густой тягучей массы. Для получения аналитически чистых продуктов эти соли несколько раз промывают абсолютным эфиром и высушивают в вакуум-эксикаторе в течение нескольких дней. Некоторые константы полученных соединений приведены в таблице 2.

Таблица 2.

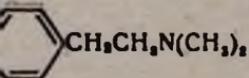


R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в %					
				С		Н		N	
				най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено
CH ₃	81,3	210—211	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O · 1/2 H ₂ SO ₄	49,15	49,59	6,98	6,61	17,09	17,35
C ₂ H ₅	80,0	260—261	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O · 1/2 H ₂ SO ₄	51,65	51,56	7,21	7,03	16,30	16,40
C ₃ H ₇	77,0	231—233	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O · 1/2 H ₂ SO ₄	53,72	53,33	7,37	7,40	15,66	15,55
изо-C ₃ H ₇	80,7	—	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O · 1/2 H ₂ SO ₄	53,70	53,33	7,67	7,40	15,25	15,55
C ₄ H ₉	73,3	118—119	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O · 1/2 H ₂ SO ₄	54,79	54,93	8,05	7,74	14,47	14,78
изо-C ₄ H ₉	86,3	—	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O · 1/2 H ₂ SO ₄	54,72	54,93	7,98	7,74	14,39	14,78

4-Алкоксифенилэтилдиметиламина. В колбу с обратным холодильником помещают 25,5 г (0,5 моля) 90%-ной муравьиной кислоты и при охлаждении медленно прибавляют 0,1 моля 4-алкоксифенилэтиламина. К полученному раствору прибавляют 45 мл формалина, смесь

R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}
CH ₃	73,0	115—117/7	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9692
C ₂ H ₅	83,0	115—116/6	C ₁₂ H ₁₈ NO	1,0064
C ₃ H ₇	64,3	118—120/6	C ₁₃ H ₂₁ NO	0,9412
изо-C ₃ H ₇	63,0	107—108/5	C ₁₃ H ₂₁ NO	0,9471
C ₄ H ₉	78,9	147—149/8	C ₁₄ H ₂₃ NO	0,9476
изо-C ₄ H ₉	66,7	136—139/8	C ₁₄ H ₂₃ NO	0,9435

Таблица 3



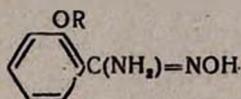
n_D^{20}	M_{RD}		А н а л и з в %					
	найдено	вычислено	С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1,5128	55,57	54,98	73,50	73,74	8,98	9,49	7,53	7,82
1,5203	58,41	59,60	74,77	74,61	9,63	9,84	7,42	7,25
1,5040	65,22	64,22	75,44	75,36	10,17	10,14	6,93	6,76
1,5030	64,70	64,22	74,95	75,36	10,26	10,14	6,86	6,76
1,5030	69,04	68,83	76,10	76,02	10,54	10,40	6,64	6,33
1,4490	68,88	68,83	75,70	76,02	10,57	10,40	6,53	6,33

нагревают на водяной бане в течение 8 часов. Затем при охлаждении к реакционной смеси приливают 100 мл 4 н. соляной кислоты и почти полностью отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса. К оставшейся сиропообразной массе приливают 75 мл воды, а затем 30 мл 40%-ного раствора едкого натра. Выделившееся масло экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают над сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Некоторые физико-химические константы синтезированных продуктов приведены в таблице 3.

2-Алкоксифенилцианиды синтезированы из соответствующих 2-алкоксибензальдегидов взаимодействием с гидроксиламином и последующим отщеплением воды из полученных альдоксимов уксусным ангидридом [7].

Амидоксимы 2-алкоксибензойных кислот синтезированы так, как амидоксимы 4-алкоксифенилуксусных кислот. После отгонки части растворителя в вакууме водоструйного насоса и охлаждения остаток несколько раз экстрагируют эфиром, последний высушивают над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя в перегонной колбе остается амидоксим, обычно в виде чистых кристаллов (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	40,0	115—116	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂	57,96	57,83	6,07	6,03	16,98	16,86
C ₂ H ₅	33,5	154—155	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂	60,03	60,00	6,49	6,66	15,88	15,55
C ₃ H ₇	37,0	134—135	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	61,87	61,85	7,38	7,21	14,51	14,44
изо-C ₃ H ₇	30,0	133—134	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	61,73	61,85	7,42	7,21	14,81	14,44
C ₄ H ₉	18,0	105—106	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂	63,59	63,46	8,03	7,69	13,45	13,36

Выводы

С целью испытания симпатолитических свойств синтезирован ряд 4-алкоксифенилэтилдиметиламинов, 4-алкоксифенилэтилгуанидинов и амидоксимов 4-алкоксифенилуксусных кислот. Синтезировано также 6 амидоксимов 2-алкоксибензойных кислот.

Հ. Ս. Հարսյան և Ս. Պ. Քոչարյան

ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆՆԵՐԻ, ԱՄԻԴՕՔՍԻՄՆԵՐԻ ԵՎ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ
ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆՔԵԶ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Վերջին տարիների ընթացքում ինտենսիվ կերպով հետազոտություններ են կատարվում այսպես կոչվող «խսկական» սիմպատոլիտիկ միացություններ հայտնաբերելու ուղղությամբ: Այդ միացությունների համար բնորոշն այն է, որ նրանց սիմպատոլիտիկ (հիպոթենզիվ) ազդեցությունը չի ուղեկցվում խիստ արտահայտված պարասիմպատոլիտիկ էֆեկտի կամ կենտրոնական նյարդային համակարգության և ադրեներգիկ սխտեմի ճնշմամբ: Այդ տիպի միացություններից ամենակարևորներն են բրետիլիոլը (I), դարենտինը (II), գուանետիդինը (III) և Su-4029 (IV):

Նման բիոլոգիական հատկություններով օժտված միացություններ հայտնաբերելու նպատակով նախկինում սինթեզված էին բրետիլիոլի մի շարք անալոգներ, որոնք բնզոլի օղակում պարունակում են բրոմ, ալկոքսի և այլ խմբեր: Ներկա աշխատանքում նկարագրված են բրետիլիոլի, գուանետիդինի և Su-4029-ի անալոգներ հանդիսացող մի շարք 4-ալկոքսիֆենիլէթիլդիմեթիլամիններ և 4-ալկոքսիֆենիլքայացախաթթվի ու 2-ալկոքսիբենզոլաթթվի ամիդօքսիմներ և 4-ալկոքսիֆենիլէթիլգուանիդիններ: Նրանց սինթեզը իրականացված է հիմնական տեքստում բերված սխեմաների համաձայն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. L. Boura, A. F. Green, Brit. J. Pharmacol. 14, 536 (1959); R. A. Maxwell, A. F. Plummer, F. Schneider, H. Povolski, A. E. Daniel, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 128, 22 (1960); K. A. Exley, Brit. J. Pharmacol. 12, 297 (1957); O. M. Авакян, Изв. АН АрмССР (биологические науки) 18, 2, 31; 6, 11 (1963).
2. A. L. Boura, F. C. Copp, A. F. Green, Nature 184, 70 (1959); A. L. Boura, F. C. Copp, A. F. Jreen, H. F. Hodson, J. K. Ruffell, M. F. Sin, E. Walton, Nature 181, 1312 (1961); R. A. Maxwell, R. P. Mull, A. F. Plummer, Experientia 15, 267 (1959); И. X. Фельдман, О. М. Лернер, Мед. пром. СССР 1, 16 (1962); R. A. Maxwell, S. D. Ross, A. F. Plummer, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 123, 128 (1958); 124, 127 (1960).
3. R. P. Mull, P. Schmidt, M. R. Dapero, J. Higgins, M.-J. Weisbach, J. Am. Chem. Soc. 80, 3769 (1958).
4. A. A. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 16, 157 (1962); 18, 373 (1963); 17, 532 (1964).
5. A. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ (хим. серия) 38, 21 (1952); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 275 (1960).
6. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН 14, 167 (1961).
7. О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, Изв. АН АрмССР, ХН 16, 263 (1963).