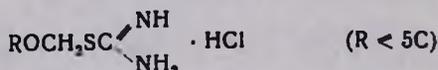


СИНТЕЗ ХЛОРИСТОВОДОРОДНЫХ СОЛЕЙ S-АЛКОКСИМЕТИЛИЗОТИУРОНИЯ

Р. С. ГЮЛИ-КЕВХЯН, О. С. ШАХБАЗЯН и Л. Д. ТОНОЯН

Реакцией хлорметилалкиловых эфиров (полученных хлорметилированием спиртов) с тиомочевинной синтезированы соответствующие хлоргидраты S-алкоксиметилизотиурония. Показано, что полученные соединения, содержащие в алкильном радикале более пяти атомов углерода, намного устойчивее низших членов того же ряда. Некоторые из синтезированных солей обладают гипотензивной активностью.

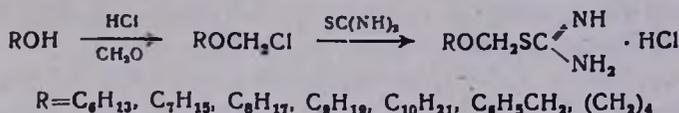
В литературе описан ряд хлоргидратов изотиурониев, содержащих оксиметильную группу, общей формулы [1]



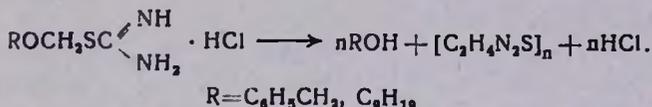
Некоторые из них биологически активны [2]. Однако эти соединения неустойчивы, что затрудняет их изучение. При стоянии они подвергаются постепенному разложению, которое ускоряется в водных растворах и при нагревании. Оно сопровождается реакцией полимеризации образующихся продуктов [1]. При этом выделяются спирт, полимер метилентиомочевины и хлористый водород. В той же работе имеется вывод, что по мере утяжеления алкильного радикала соединения скорость его разложения заметно снижается.

Имея в виду такое свойство описанных солей, мы получили новые соединения такого же ряда, содержащие в радикале более пяти атомов углерода (C₆—C₁₀). Исходными веществами для их синтеза служили соответствующие первичные нормального строения спирты алифатического ряда. С целью же введения в изотиурониевое соединение ароматического радикала, был использован бензиловый спирт. В другом случае, исходя из бутандиола-1,4 получили соединение с двумя оксиметилизотиурониевыми группами. Нужно отметить, что за исключением двух последних солей, остальные довольно устойчивы при стоянии, но разлагаются в водных и спиртовых растворах. Все синтезированные соединения белые, кристаллические вещества с определенными температурами плавления.

Синтез изотиурониевых соединений осуществлялся в две стадии. В первой — в результате хлорметилирования исходного спирта получали соответствующий хлорметилалкиловый эфир. Во второй стадии, выделенный эфир вводился во взаимодействие с тиомочевинной, в среде абсолютного ацетона.



На примерах хлоргидратов нонилокси- и бензилоксиметилизотиуруниев показано, что при нагревании водных растворов полученных соединений также имеет место реакция полимеризации. При этом были выделены соответствующие спирты и полимер метилентиомочевины.



Предварительные испытания полученных соединений, проведенные Довлатяном и сотрудниками в Центральной лаборатории радиобиологии и экспериментальной терапии Ереванского медицинского института, показали, что некоторые из них проявляют гипотензивную активность, мало токсичны и действие их продолжительное, особенно на сердечно-сосудистую систему. Более эффективно действие дихлоргидрата 1,4-ди-(оксиметилизотиуруний)-тетраметилена, что, возможно, объясняется присутствием в соединении двух оксиметилизотиуруниевых групп.

Подробно о биологическом действии полученных соединений будет опубликовано отдельно.

Экспериментальная часть

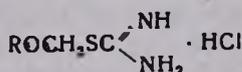
Для получения необходимых хлорметилалкиловых эфиров спирты — гексиловый, гептиловый, октиловый, нониловый, дециловый, бензиловый и бутандиол-1,4 подвергнуты хлорметилированию [3]. Реакция осуществлялась пропусканием хлористого водорода через смесь исходного спирта с 35%-ным формалином до полного насыщения, при перемешивании и охлаждении смеси льдом. Сырой продукт, выделявшийся слоем, отделялся, промывался водой, высушивался, разгонялся в вакууме и отбиралась фракция соответствующего хлорметилалкилового эфира.

Хлоргидрат гексоксиметилизотиуруния. К раствору 19 г (0,25 моля) тиомочевины в 500 мл абсолютного ацетона в один прием, при энергичном перемешивании, прибавлено 37,6 г (0,25 моля) хлорметилгексилового эфира. Тут же осела белая, блестящая кристаллическая масса, которая была отсосана, промыта абсолютным эфиром и высушена на воздухе; т. пл. 106—107°. Получено 49,5 г (87,6%) хлоргидрата гексоксиметилизотиуруния (см. табл.).

Хлоргидрат бензилоксиметилизотиуруния. К раствору 11 г (0,14 моля) тиомочевины в 300 мл абсолютного ацетона, в тех же условиях, прибавлено 22,5 г (0,14 моля) хлорметилбензилового эфира. Вылавшие тут же, кристаллы отсосаны, промыты абсолютным эфиром

и высушены на воздухе; т. пл. 111—112°. Получено 27,3 г (81,7%) хлоргидрата бензилоксиметилизотиурония (см. табл.).

Дихлоргидрат 1,4-ди-(оксиметилизотиуроний)-тетраметилена. К раствору 2,8 г (0,037 моля) тиомочевины в 100 мл абсолютного ацетона прибавлено, как описано выше, 34 г (0,018 моля) 1,4-дихлорметоксипутана. Выпавшая кристаллическая масса, после отсасывания и промывания абсолютным эфиром, высушена на воздухе; т. пл. 80—82°. Получено 5,4 г (88,5%) дихлоргидрата 1,4-ди-(оксиметилизотиуроний)-тетраметилена (см. табл.).



R =	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	S в %		N в %	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
C ₆ H ₁₃	87,6	106—107	C ₈ H ₁₉ ON ₂ SCl	14,40	14,13	12,53	12,36
C ₇ H ₁₅	81,4	110—112	C ₉ H ₂₁ ON ₂ SCl	13,56	13,30	11,75	11,64
C ₈ H ₁₇	85,0	115—116	C ₁₀ H ₂₃ ON ₂ SCl	12,40	12,57	10,82	11,00
C ₉ H ₁₉	88,1	118—120	C ₁₁ H ₂₅ ON ₂ SCl	12,21	11,92	10,56	10,43
C ₁₀ H ₂₁	82,4	125—126	C ₁₂ H ₂₇ ON ₂ SCl	11,00	11,33	9,90	9,91
C ₆ H ₅ —CH ₂	81,7	111—112	C ₈ H ₁₃ ON ₂ SCl	14,04	13,76	12,34	12,04
(CH ₂) ₄	88,5	80—82	C ₈ H ₂₀ O ₂ N ₄ S ₂ Cl ₂	—	—	16,27	16,52

Разложение хлоргидрата бензилоксиметилизотиурония. 15 г (0,064 моля) вещества в 200 мл воды нагревалось на водяной бане до тех пор, пока не выпал полностью осадок (полимер метилентиомочевины). На следующий день осадок отсосан, промыт эфиром (для извлечения бензилового спирта) и высушен; т. пл. 199° (по лит. данным т. пл. 200° [4]).

Выделено 5,5 г (96,5%) полимера метилентиомочевины. Фильтрат, имевший кислую реакцию, экстрагирован эфиром, экстракт высушен и удален эфир. Из остатка получено 6 г (87,1%) бензилового спирта с т. кип. 197°/680 мм; n_D^{20} 1,5406; т. пл. α-нафтилуретана 134,5° (по лит. данным т. кип. 205°/760 мм; n_D^{20} 1,5405; т. пл. α-нафтилуретана 134,5°).

Разложение хлоргидрата нонилоксиметилизотиурония. 15 г (0,056 моля) соли в 250 мл воды разложено в тех же условиях. После обработки реакционной смеси получено 4,8 г (96%) полимера метилентиомочевины с т. пл. 199° и 6,8 г (85%) нонилового спирта: т. кип. 208°/680 мм; n_D^{20} 1,4480 (лит. данные: т. кип. 213°/760 мм; n_D^{20} 1,4470)..

Центральная лаборатория радиобиологии

МЗ АрмССР,

отдел экспериментальной терапии

Поступило 27 VII 1966

S-ԱԼԿՕՔՍԻՄԵԹԻԼԻԶՈԹԻՈՒՐՈՆԻՈՒՄԻ ՔՈՐՋՐԱՄՆԱԿԱՆ ԱՂԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ս. ԳՅՈՒԼԻ-ՔԵՎԵՑԱՆ, Օ. Շ. ՇԱՀՐԱԶՅԱՆ և Լ. Դ. ՏՈՆՈՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Թիոմիդանյուկի հետ քլորմեթիլալիլալին եթերների փոխազդմամբ սինթեզված են մի շարք S-ալկօքսիմեթիլիզոթիուրոնիումի քլորհիդրատների: Եթերների ստացման համար օգտագործել ենք հեքսիլ-, հեպտիլ-, օկտիլ-, նոնիլ-, դեցիլ-, բենզիլ-ալկոհոլների և բուտանդիոլ-1,4-ի քլորմեթիլման ռեակցիան: Յուրջ ենք տվել, որ ի տարբերություն նույն շարքի միացությունների առաջին անդամներից, ալիլալին ռադիկալում ածխածնի ավելի քան հինգ ատոմ պարունակող սինթեզված միացությունները սովորական պայմաններում բավականին կայուն են: Ստացված աղերը ջրային լուծույթներում տաքացնելիս քայքայվում են, որի ընթացքում գոյացած մեթիլենթիոմիդանյուկը ենթարկվում է պոլիմերման: Սինթեզված S-ալկօքսիմեթիլիզոթիուրոնիումի քլորհիդրատներից մի քանիսը ցուցաբերում են հիպոթենզիվ ալտիվություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. В. Довлатян, З. А. Гамбарян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 565 (1963).
2. С. Д. Довлатян, Е. С. Мартиросян, В. С. Маркосян, Н. О. Синамян, (в печати).
3. L. Summers, Chem. Rev., 55, 301 (1955).
4. Hemmelmayr, Monatsh., 12, 89 (1891).