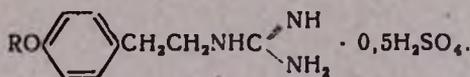


СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 4-АЛКОКСИБЕНЗИЛГУАНИДИНОВ И АМИНОГУАНИДИНОВ

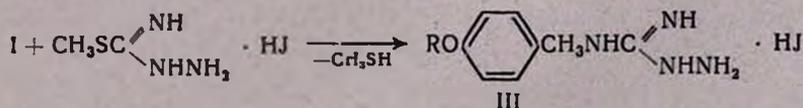
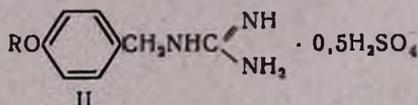
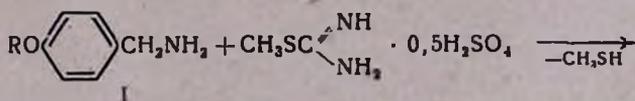
А. А. АРОЯН и А. Е. ЕСАЯН

С целью испытания биологических свойств взаимодействием 4-алкоксибензил-аминов с сернокислой S-метилизотиомочевинной и йодистоводородным S-метилизотио-семикарбазидом синтезирован ряд 4-алкоксибензилгуанидинов и аминогуанидинов. Исследованы различные пути синтеза 4-алкоксибензиламинов.

Ранее было сообщено о синтезе некоторых производных гуани-дина с общей формулой [1]:



В настоящей работе описывается ряд замещенных гуанидинов и аминогуанидинов с формулами II и III, полученных взаимодействием 4-алкоксибензиламинов с сернокислой S-метилизотиомочевинной и йод-гидратом S-метилизотиосемикарбазида:



R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉, C₅H₁₁, *изо*-C₅H₁₁.

Мнджоян с сотрудниками получали 4-алкоксибензиламины восстановлением амидов 4-алкоксибензойных кислот алюмогидридом лития, а также взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с избытком аммиака в автоклаве [2].

В поисках метода, обеспечивающего наиболее удовлетворительный выход исходных 4-алкоксибензиламинов, мы проверили некоторые способы получения этих соединений, основанные на применении 4-алкоксибензилхлоридов.

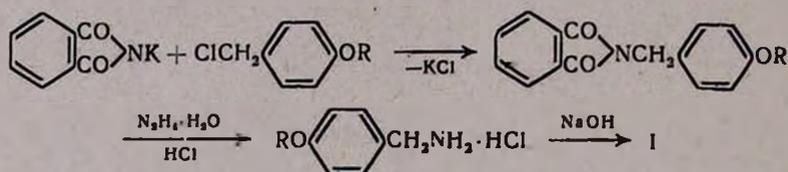
Кретов и Черток [3] описали способ получения 4-метоксибензиламина из хлор-метиланизола конденсацией последнего с мочевиной в водной среде с последующим разложением анизилмочевины до амина действием щелочи. Однако, нам не удалось добиться результатов, указанных авторами. Представляется сомнительной возмож-

ность получения достаточно высокого выхода продукта конденсации из-за повышенной способности хлорметилпроизводных алкоксибензолов гидролизоваться в водной среде до соответствующих спиртов.

Нами изучалась также реакция разложения уротропиновых солей 4-алкоксибензилхлоридов спиртовым раствором хлористого водорода и сернистым ангидридом [4]. При применении смеси концентрированной соляной кислоты и спирта (1:2) 4-метоксибензиламин получается с выходом, не превышающим 50% теоретического. Изменение соотношения компонентов разлагающей смеси приводит к уменьшению выхода.

Применение сернистого ангидрида оказалось менее удачным. Выход 4-метоксибензиламинометилсульфита составлял всего 38—40%.

Наиболее удовлетворительные результаты получили при конденсации хлорметилпроизводных с фталимидом калия в диметилформамиде с последующим гидразиолизом полученных 4-алкоксифталимидов в присутствии избытка соляной кислоты. При этом получают хлоргидраты 4-алкоксибензиламинов, которые переводили в соответствующие амины действием 40%-ного раствора едкого натра:

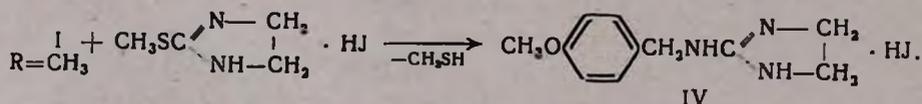


Применение в качестве растворителя ацетона или метилэтилкетона вместо диметилформамида ведет к значительному уменьшению выхода N-замещенного фталимида (от 75% до 40—45% в случае 4-метоксибензилфталимида).

Сернокислые соли 4-алкоксибензилгуанидинов (II) были получены с отличными выходами нагреванием алкоксибензиламинов с S-метилизотиомочевинной в водноспиртовой среде (1:1).

Низшие гомологи ряда амингуанидинов III (R=CH₃, C₂H₅) удается получить в виде труднокристаллизующихся масел. По мере увеличения алкоксильного радикала продукты III кристаллизуются легче.

Аналогичные затруднения наблюдались при получении 2-(4-метоксибензиламино)-имидазолина (IV) действием йодгидрата 2-метилмеркаптоимидазолина на 4-метоксибензиламин:



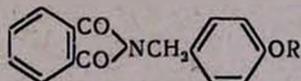
Соединения этого ряда с более высокими алкоксильными радикалами были получены в виде некристаллизующихся масел.

Экспериментальная часть

4-Метоксибензилфталимид. Смесь 18,5 г (0,1 моля) фталимида калия, 50 мл диметилформамида (т. кип. 150—153°) и 15,6 г (0,1 моля) 4-метоксибензилхлорида [5] перемешивают при температуре 140—

145° в течение 18 часов. Добавляют 90 мл хлороформа, 200 мл воды, встряхивают, органический слой отделяют, а водный экстрагируют хлороформом (2 × 25 мл). Объединенные хлороформные экстракты промывают 50 мл 0,2 N раствора едкого натра и 50 мл воды. Высушивают над сульфатом натрия, концентрируют и осаждают 75 мл метанола. Сырой продукт перекристаллизовывают из ацетона. Выход 20 г (75%), т. пл. 123—124°. Аналогично получены остальные 4-алкоксисбензилфталимиды, данные о которых приведены в таблице 1.

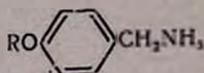
Таблица 1



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в %					
				С		Н		N	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃	75	123—124	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	71,89	72,02	4,90	5,12	5,24	5,30
C ₂ H ₅	62	102—104	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	72,58	72,57	5,37	5,31	4,97	4,72
C ₃ H ₇	61	92—93	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	73,27	73,26	5,80	5,64	4,74	4,67
изо-C ₃ H ₇	51	94—95	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	73,27	72,88	5,80	5,77	4,74	4,96
C ₄ H ₉	59	97—98	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	73,76	73,51	6,19	6,23	4,52	4,36
изо-C ₄ H ₉	51	99—101	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	73,76	73,80	6,19	6,20	4,52	4,57
C ₅ H ₁₁	54	78—79	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	74,28	74,47	6,54	6,68	4,33	4,74
изо-C ₅ H ₁₁	50	76—77	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	74,28	74,60	6,54	6,33	4,33	4,57

4-Метоксисбензиламин. А. Смесь 26,7 г (0,1 моля) 4-метоксисбензилфталимида, 100 мл этанола и 12,5 г (0,2 моля) 80% гидразингидрата нагревают в течение 2 часов. По охлаждении добавляют 100 мл воды и отгоняют этанол в вакууме водоструйного насоса. Остаток нагревают на водяной бане с 60 мл концентрированной соляной кислоты при перемешивании в течение 1 часа. После охлаждения отфильтровывают, осадок промывают горячей водой, фильтрат подщелачивают 200 мл 40% раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над гидроокисью калия, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 10,7 г (78%), т. кип. 95—97°/1 мм. Аналогично получены другие 4-алкоксисбензиламины (таблица 2).

Б. 29,4 г (0,21 моля) мелкоизмельченного уротропина растворяют в 200 мл хлороформа, добавляют 31,3 г (0,20 моля) 4-метоксисбензилхлорида и смесь перемешивают при 50—60° в течение 4 часов. Отгоняют хлороформ, остаток обрабатывают сухим эфиром до получения кристаллической массы. Сырой продукт растворяют в 200 мл смеси концентрированной соляной кислоты и этанола (1:2), после-



R	Выход в %	Т. кип. в °C/1 мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Т. пл. хлоргидратов в °C
						вычислено	найдено	
CH ₃	78	95—97	C ₉ H ₁₁ NO	1,0630	1,5492	40,61	41,03	226—227
C ₂ H ₅	73	110—112	C ₉ H ₁₃ NO	1,0482	1,5445	45,23	45,58	134—137
C ₃ H ₇	71,5	125—127	C ₁₀ H ₁₅ NO	1,0294	1,5345	49,85	50,31	198—200
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	72	115—118	C ₁₀ H ₁₅ NO	1,0122	1,5285	49,85	49,94	256—257
C ₄ H ₉	70	134—135	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9868	1,5230	54,46	55,38	202—203
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	62,5	129—130	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9800	1,5178	54,46	55,21	255—256
C ₅ H ₁₁	63	143—145	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9768	1,5181	59,08	59,67	240—241
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	60	127—128	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9792	1,5158	59,08	59,61	135—136

чего нагревают при 50—60° 2 часа при перемешивании. Раствор концентрируют и остаток осторожно подщелачивают 35 мл 40%-ного раствора едкого натра. Экстрагируют эфиром, эфирные экстракты сушат над гидроокисью калия и после отгонки растворителя перегоняют в вакууме. Выход 13,2 г (48%).

Сульфат 4-метоксибензилгуанидина. Смесь 1,4 г (0,01 моля) 4-метоксибензиламина и 1,4 г (0,01 моля) сульфата S-метилизотиомочевины нагревают в 10 мл 50%-ного спирта в течение 4-х часов. Раствор концентрируют, к осадку добавляют 15 мл сухого эфира. Выпавшие кристаллы отделяют, промывают эфиром и сушат на воздухе. Выход 2,1 г (91,3%).

Аналогично получены другие 4-алкоксибензилгуанидинсульфаты (таблица 3).

Йодгидрат 1-амино-3-(4'-метоксибензил)-гуанидина. Смесь 1,4 г (0,01 моля) 4-метоксибензиламина и 2,3 г (0,01 моля) йодгидрата S-метилизотиокарбазида нагревают в 8 мл спирта в течение 5 часов. Полученное после отгонки растворителя вязкое масло промывают несколько раз сухим эфиром. Кристаллы отделяют и сушат в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием. Выход 2,6 г (82%).

Аналогично получены остальные гомологи этого ряда (таблица 4).

Йодгидрат-2-(4'-метоксибензиламино)-имидазолина. Получен аналогичным образом из 2,5 г (0,01 моля) йодгидрата 2-метилмеркаптоимидазолина и 1,4 г (0,01 моля) 4-метоксибензиламина. Выход 2,7 г (79%), т. пл. 144—145°. Найдено %: С 40,01; Н 5,11; N 12,86; J 37,74; C₁₁H₁₅N₃O·HJ. Вычислено %: С 39,65; Н 4,84; N 12,61; J 38,09.

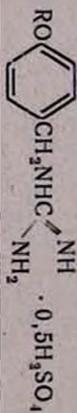
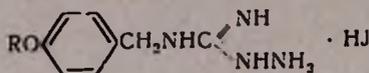


Таблица 3

R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %							
				C		H		N		S	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃	91,3	215-216	C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	47,35	47,44	6,18	6,50	18,40	18,68	7,02	6,86
C ₂ H ₅	95	210-212	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	49,57	49,21	6,65	6,54	17,34	17,53	6,61	6,24
C ₃ H ₇	97,5	199-202	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	51,52	51,88	7,07	7,24	16,39	16,54	6,25	6,00
μ-СО-C ₃ H ₇	95	223-225	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	51,52	51,43	7,07	7,22	16,39	16,08	6,25	6,05
C ₄ H ₉	80	198-199	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	53,31	52,99	7,45	7,77	15,51	15,12	5,93	5,42
μ-СО-C ₄ H ₉	81,5	205-210	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	53,31	53,19	7,45	7,10	15,54	15,85	5,93	5,39
C ₅ H ₁₁	85	190-191	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	54,90	54,63	7,79	7,42	14,77	14,39	5,62	6,02
μ-СО-C ₅ H ₁₁	95	250-251	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ · 0,5H ₂ SO ₄	54,90	54,85	7,79	7,58	14,77	14,78	5,62	5,78



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	А н а л и з в %							
				С		Н		N		J	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃	82	112—115	C ₉ H ₁₄ N ₄ O · HJ	33,54	33,31	4,69	4,65	17,39	17,61	39,39	39,50
C ₂ H ₅	82	115—118	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O · HJ	35,72	35,49	5,09	5,35	16,66	16,99	37,74	37,63
C ₃ H ₇	86	158—159	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O · HJ	37,72	37,68	5,46	5,44	15,99	16,02	36,23	36,20
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	85	120—125	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O · HJ	37,72	37,75	5,46	5,43	15,99	15,96	36,23	36,22
C ₄ H ₉	87	175—178	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O · HJ	39,57	39,55	5,81	5,82	15,38	15,30	34,84	34,55
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	86	143—148	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O · HJ	39,57	39,59	5,81	5,83	15,38	15,42	34,84	34,73
C ₅ H ₁₁	85	172—175	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O · HJ	41,28	41,20	6,12	6,20	14,81	14,59	33,55	33,07
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	84	145—150	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O · HJ	41,28	41,42	6,12	6,17	14,81	14,64	33,55	33,89

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 7 III 1967

ՄԻ ՔԱՆԻ 4-ԱԼԿՕՔՍԻՐԵՆԶԻԼԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ
ԱՄԻՆԱԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ և Ա. Ե. ԵՍԱՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով ալկոքսի-
րենզիլամինների և ծծմբաթթվական S-մեթիլիզոթիոմիզանյութի, յոդաջրածնա-
կան S-մեթիլիզոթիոսեմիկարբազիդի փոխազդեցությամբ սինթեզված են մի
շարք 4-ալկոքսիրենզիլզուանիդիններ և 4-ալկոքսիրենզիլամինազուանիդիններ:

Ուսումնասիրված են 4-ալկոքսիրենզիլամինների ստացման մի քանի ճա-
նապարհներ՝ մասնավորապես, 4-ալկոքսիրենզիլզոթիոլինների փոխազդեցու-
թյունը միզանյութի հետ, ինչպես նաև նրանց ուրոտրոպինային ազդերի քայ-
քայումը բլորաջրածնով և ծծմբային անհիդրիդով: Ամենից լավ արդյունքներ
ստացվում են ալկոքսիրենզիլթթալիմիդների հիդրազինալիզի ժամանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, С. П. Кочарян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 543 (1964).
2. А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабилян, А. А. Дохиакян, Изв. АН АрмССР, ХН, 11, 351 (1958); А. Л. Мнджоян, М. Г. Цинкер, Н. Е. Акопян, Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 384 (1965).
3. А.Е. Кретов, Е. Р. Черток, Укр. хим. ж., 20, 291 (1954).

4. *Houben-Weyl*, „Metoden der Organischen Chemie“, XI, 1, 105 (1957); *F. F. Betche*, *J. H. Burchhalter*, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 477 (1942); *L. M. Long*, *H. D. Troutman*, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2473 (1949); *A. Galat*, *G. Elton*, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3585 (1939); *H. Keskin*, *C. D. Mason*, *F. F. Nord*, *J. Org. Chem.* **16**, 1333 (1951); *J. C. Sheehan*, *W. A. Bolhofer*, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2786 (1950).
5. *А. Л. Миджоян*, *А. А. Ароян*, Научные труды ЕГУ, **36**, 21 (1952). *А. Л. Миджоян*, *А. А. Ароян*, *Т. Р. Овсепян*, Изв. АН АрмССР, ХН, **13**, 275 (1960).