

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ГУАНИДИНОВ

Т. Р. ОВСЕПЯН и А. А. АРОЯН

С целью изучения симпатолитических свойств синтезирован ряд производных гуанидина.

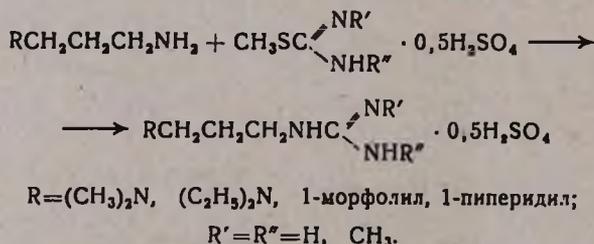
Большой интерес в качестве гипотензивных средств приобрели симпатолитические вещества, тормозящие передачу нервных импульсов в области окончаний симпатических нервов.

Такие свойства были обнаружены у некоторых эфиров холина (ксилохоллин) и бензилалкиламмониевых производных (орнид). Однако применение таких соединений при лечении гипертонической болезни ограничивается рядом недостатков [1].

Более эффективным является гуанэтидин (октадин), который в настоящее время применяется при лечении гипертонической болезни [2].

Терапевтическая эффективность его явилась основанием для дальнейшего развития поисковых работ в этом ряду. Так был синтезирован N-бензил-N',N''-диметилгуанидин (бетанидин) [3].

Продолжая работы, начатые ранее одним из нас [4] в области получения симпатолитических веществ, нами также был предпринят синтез некоторых гуанидинов, содержащих как алифатические, так и ароматические и гетероциклические радикалы. Для изучения влияния заместителей, стоящих у атома азота гуанидина на биологическую активность, были получены как монозамещенные, так и тризамещенные производные гуанидина. Синтез моно- и некоторых тризамещенных гуанидинов, имеющих два одинаковых заместителя, осуществлялся по следующей схеме:

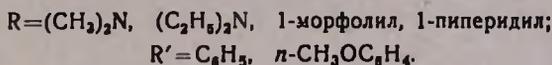
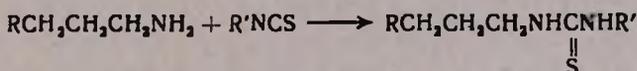


Необходимые для синтеза диамины были получены восстановлением соответствующих нитрилов алюмогидридом лития [5].

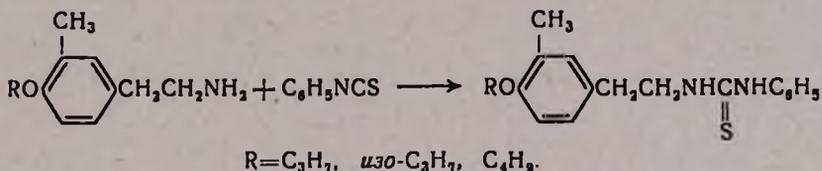
Гуанидины получались взаимодействием диаминов с сульфатом S-метил- и S,N',N''-триметилизотиомочевины в водноспиртовом растворе при нагревании на водяной бане. При этом замечается относительно легкое взаимодействие S,N',N''-триметилизотиомочевины по сравнению с S-метилизотиомочевиной. В случае последней требуется более длительное время нагревания. Все эти производные гуанидина—белые кристал-

лические вещества с четкой температурой плавления. Однако, помимо основных продуктов реакции, были выделены еще иные соединения, имеющие сравнительно высокую температуру плавления. Исследование этих соединений продолжается.

С целью получения замещенных гуанидинов, имеющих разные заместители у атомов азота, была выбрана другая схема синтеза. Начальной стадией было получение N',N'' -замещенных тиомочевин. Такие соединения представляют самостоятельный биологический интерес. Некоторые из них известны в литературе и испытаны как антитуберкулезные, антигистаминные и гипогликемические средства [6]. Для получения этих веществ диамины были введены во взаимодействие с ароматическими изотиоцианатами в спиртовом растворе:

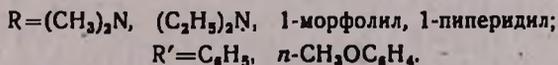
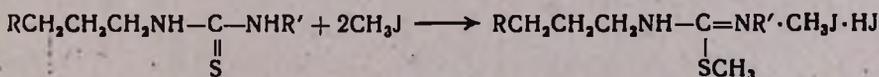


В качестве первичных аминов были использованы также ароматические амины, в частности замещенные в бензольном кольце фенэтиламины:

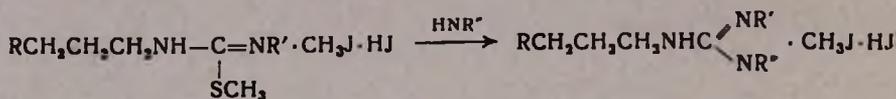


Все синтезированные производные тиомочевин — устойчивые кристаллические вещества с четкой температурой плавления.

При дальнейшем взаимодействии производных тиомочевин с йодистым метилом возникли затруднения, связанные с присутствием второй аминогруппы в молекуле. В начальных опытах мы брали эквимольное количество йодистого метила; выяснилось, что часть йодистого метила расходуется на солеобразование. Этим и объяснялся небольшой выход полученных соединений (23%). В дальнейшем мы брали избыток йодистого метила и меняли длительность нагревания. В этом случае хотя и наблюдали повышение выходов, но не всегда удавалось выделить кристаллическое вещество. Очень гладко реакция шла в случае N -(3-метил-4-бутоксифенэтил)- N' -фенилтиомочевин, где отсутствует вторая аминогруппа. Реакция проводилась в этиловом спирте при нагревании на водяной бане в течение 18 часов:



Далее, полученные соединения вводились в реакцию с первичными и вторичными аминами в среде этанола:



R = (CH₃)₂N, (C₂H₅)₂N, 1-морфолил, 1-пиперидил;

R' = C₆H₅, *n*-CH₂OC₆H₄, R'' = (CH₃)₃, HCH₃, HC₂H₅.

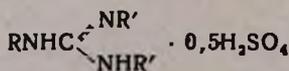
Из всех использованных производных тиомочевин были получены в кристаллическом виде только некоторые тризамещенные гуанидины; остальные получались в виде незагвердевающих масел.

Экспериментальная часть

Сульфат N-(γ-диметиламинопропил)-гуанидина. К раствору 0,01 моля γ-диметиламинопропиламина в 8 мл этанола прибавляют раствор 0,01 моля сульфата S-метилизотиомочевин в 8 мл воды и смесь кипятят 10 часов. Растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из этанола.

Аналогично получены остальные гуанидины этого ряда. Физико-химические константы и данные элементарного анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1



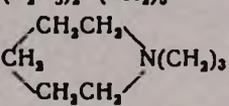
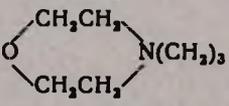
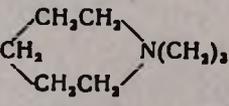
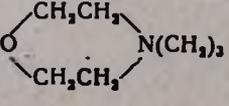
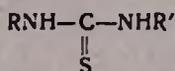
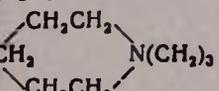
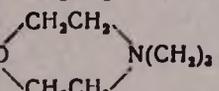
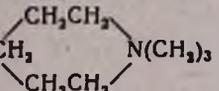
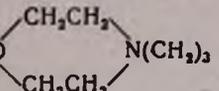
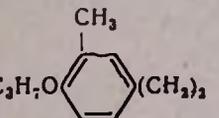
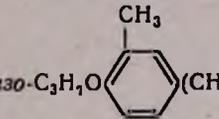
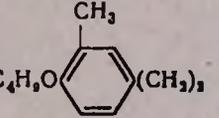
R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %	
					найде-но	вычис-лено
(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃	H	47,3	225—227	C ₉ H ₁₈ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	7,93	8,29
(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃	H	79,2	78—80	C ₉ H ₂₀ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	6,90	7,24
	H	73,9	130—131	C ₉ H ₂₀ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	7,11	6,87
	H	70,2	121—122	C ₉ H ₁₈ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	7,12	6,81
(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃	CH ₃	56,7	221—223	C ₉ H ₂₀ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	7,01	7,24
(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃	CH ₃	72,0	244—246	C ₁₀ H ₂₄ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	6,81	6,43
	CH ₃	69,2	139—141	C ₁₁ H ₂₄ N ₄ ·0,5H ₂ SO ₄	6,44	6,13
	CH ₃	36,1	214—216	C ₁₀ H ₂₂ N ₄ O·0,5H ₂ SO ₄	6,57	6,23

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
					N		S	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$	C_6H_5	85,7	114—115 ¹	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$	18,17	17,70	13,24	13,51
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$	C_6H_5	82,8	119—120,5 ²	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$	16,01	15,83	11,82	12,08
	C_6H_5	79,4	109—110 ³	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$	14,79	15,15	11,30	11,55
	C_6H_5	81,2	128—129 ⁴	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$	15,30	15,04	10,92	11,48
$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$	<i>n</i> - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	80,3	117—118	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$	15,81	15,71	12,29	11,99
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$	<i>n</i> - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	64,1	84—85	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$	14,01	14,22	10,70	10,85
	$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	88,0	135—136,5	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$	14,03	13,67	10,10	10,42
	$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	59,5	112—113 ⁵	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	13,50	13,58	10,74	10,36
	C_6H_5	87,2	92—93	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$	8,82	8,53	10,03	9,75
	C_6H_5	83,0	97—98	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$	8,92	8,53	10,05	9,75
	C_6H_5	63,4	89,5—90	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$	8,44	8,12	9,31	9,36

1, 2, 3 — Т. пл. по лит. данным соответственно—110—111°, 115—116°, 109—110° [7].

4 — Т. пл. по лит. данным 126° [6].

5 — Т. пл. по лит. данным 107° [8].

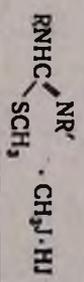
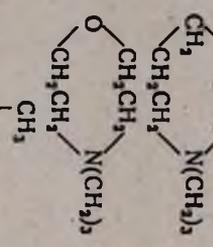
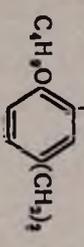


Таблица 3

R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	N		S		J	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂ (C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅ n-CH ₂ OC ₂ H ₅	72,3 77,9	131—133 149—150	C ₁₄ H ₂₀ J ₂ N ₂ S C ₁₅ H ₂₁ J ₂ N ₂ OS	7,82 7,91	8,06 7,62	5,87 6,12	6,15 5,82	48,45 46,30	48,70 46,04
	C ₆ H ₅	23,6	194—195	C ₁₇ H ₂₀ J ₂ N ₂ S	7,21	7,48	5,97	5,71	44,98	45,21
	C ₆ H ₅	23,3	187—188	C ₁₆ H ₁₇ J ₂ N ₂ OS	7,27	7,46	5,35	5,69	45,42	45,06
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	97,8	125—126	C ₂₁ H ₂₀ J ₂ N ₂ OS	5,88	5,78	6,92	6,62	26,48	26,19

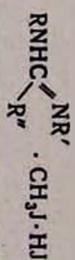
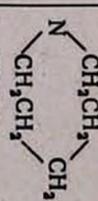
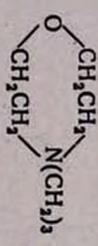
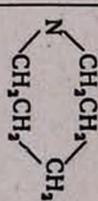
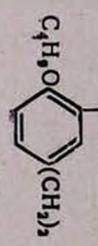
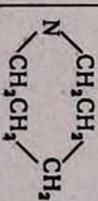


Таблица 4

R	R'	R''	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
						N	J		
(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	n-CH ₂ OC ₆ H ₄	HNCS ₂ H ₂	47,3	169—171	C ₁₆ H ₂₂ J ₂ N ₂ O	найдено 10,56	вычислено 10,22	найдено 45,92	вычислено 46,29
(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	HNCH ₂	22,4	219—220	C ₁₆ H ₂₀ J ₂ N ₂ O	найдено 10,11	вычислено 10,26	найдено 46,70	вычислено 46,46
(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅		48,3	179—181	C ₂₁ H ₂₈ J ₂ N ₄	найдено 9,14	вычислено 9,36	найдено 42,82	вычислено 42,41
	C ₆ H ₅		69,0	113—115	C ₂₀ H ₂₈ J ₂ N ₄ O	найдено 9,07	вычислено 9,31	найдено 42,64	вычислено 42,20
	C ₆ H ₅		38,5	185—187	C ₂₅ H ₃₀ J ₂ N ₂ O	найдено 8,41	вычислено 8,06	найдено 23,87	вычислено 24,33

Сульфат N-(γ-диметиламинопропил)-N,N''-диметилгуанидина. К раствору 0,01 моля γ-диметиламинопропиламина в 8 мл этанола прибавляют раствор 0,01 моля сульфата S,N',N''-триметилизотиомочевины в 8 мл воды и смесь кипятят 5 часов. Растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из этанола.

Аналогичным образом получены остальные гуанидины этого ряда, физико-химические константы и данные элементарного анализа которых приведены в таблице 1.

N-(γ-Диметиламинопропил)-N'-фенилтиомочевина. К теплomu раствору 0,02 моля фенилизотиоцианата в 10 мл этанола прибавляют раствор 0,02 моля γ-диметиламинопропиламина в 10 мл этанола и смесь кипятят 4 часа. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из этанола.

Аналогичным образом получены все остальные производные тиомочевины, приведенные в таблице 2.

Йодгидрат S-метил-N-(γ-диметиламинопропил)-N'-фенилтиомочевины. К раствору 0,015 моля N-(γ-диметиламинопропил)-N'-фенилтиомочевины в 10 мл этанола прибавляют раствор 0,03 моля йодистого метила в 10 мл этанола и смесь кипятят 18 часов. После обработки безводным эфиром, а затем этанолом выделившаяся твердая масса кристаллизуется.

Аналогично получены йодгидраты остальных производных тиомочевины, приведенных в таблице 3.

Йодгидрат N-(γ-морфолинопропил)-N'-метоксифенил-N''-метилгуанидина. Смесь 0,003 моля йодгидрата S-метил-N'-метоксифенил-N''-(γ-диметиламинопропил)-тиомочевины и 0,0032 моля этиламина в 25 мл безводного этанола кипятят 4 часа. Растворитель отгоняют, оставшееся масло обрабатывают безводным эфиром и затем кристаллизуют из ацетона.

Аналогично получены йодгидраты гуанидинов, приведенных в таблице 4.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 4 VII 1967

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԳՈՒԱՆՈՒԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Բ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ Ե Չ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո շ փ ո ՚ մ

Իրրև հիպոթենզիվ դեղամիջոցներ մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում սիմպատոլիտիկ նյութերը, որոնք արգելակում են ներվային իմպուլսների հաղորդումը սիմպատիկ ներվային վերջավորություններին: Այդ դեղամիջոցներից ամենաէֆեկտիվը հանդիսացավ գուանէթիդինը, որն այժմ կիրառվում է հիպերտոնիկ հիվանդության բուժման համար: Չլնեչով այս տվյալներից, մենք

և սինթեզել ենք գուանիդինի մի շարք ածանցյալներ: Նրանց մի մասը ստացել ենք դիալիլամինապրոպիլ-, մորֆոլինապրոպիլ- և պիպերիդինապրոպիլամինների փոխազդեցությամբ S-մեթիլ և S,N,'N"-տրիմեթիլթիոմիզանյութի սուլֆատի հետ: Լրիվ տեղակալված գուանիդիններ սինթեզելու համար նույն դիամինները, ինչպես նաև բենզոլի օղակում տեղակալված ֆենէթիլամինները սեակցիայի մեջ ենք մտցրել ֆենիլ- և պ-մեթօքսիֆենիլզոթիոցիանատներին հետ: Ստացված համապատասխան թիոմիզանյութի ածանցյալների վրա մեթիլի յոդիդով ազդելով ստացել ենք S-մեթիլ թիոմիզանյութի ածանցյալներ: Առաջնային և երկրորդային որոշ ամինների հետ վերջիններիս փոխազդեցմամբ ստացել ենք համապատասխան տեղակալված գուանիդիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. W. A. Bain, R. F. Fielden, *Lancet*, 2, 478 (1957).
2. R. A. Maxwell, R. P. Mull, A. J. Plummer, *Experientia*, 15, 267 (1959), *И. Х. Фельдман, О. М. Ларнер*, *Мед. пром. СССР*, 16, 16 (1962).
3. E. Montuschi, *Lancet*, 2, 7363, 817 (1964).
4. A. A. Ароян, С. П. Кочарян, *Изв. АН АрмССР, ХН*, 17, 543 (1964); A. A. Ароян, А. Е. Есаян, *Арм. хим. ж.*, 21, 407 (1968).
5. A. A. Ароян, Р. Ш. Аршакян, Т. Ф. Овсепян, *Изв. АН АрмССР, ХН*, 16, 277 (1963).
6. P. C. Eisman, E. A. Konoorka, R. L. Mayer, *Am. Rev. Tuberc.*, 70, 121 (1954); [C. A., 49, 6456g (1955)]. С. Г. Фридман, *ЖОХ*, 23, 278 (1953); S. S. Tiwari, A. Swaroop, *J. Indian Chem. Soc.*, 38, 245 (1961).
7. E. E. Campaigne, F. Jacoby, *El. Crisol*, 7, 19 (1953).
8. Ng. Ph. Вuu-Hoi, Ng. D. Xuong, J. M. Gazare, *Bull. soc. chim. France*, 1956, 307-