

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА

А. А. АРОЯН и А. С. АЗАРЯН

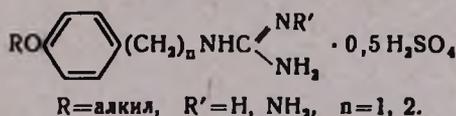
С целью испытания гипотензивных свойств синтезирован ряд 1-(4-алкоксибензил)-1-этилгуанидинов (III) и гуанидинопропил-N-(4-алкоксибензил)-N-этиламинов (IV).

За последние годы синтезированы различные производные гуанидина, обладающие значительной симпатолитической активностью [1, 2].

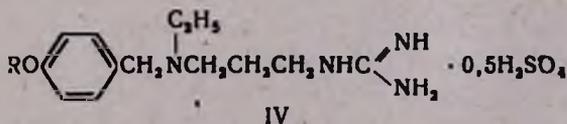
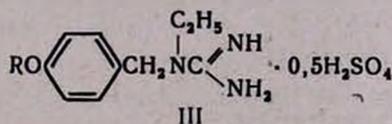
В их числе особое место занимают гуанетидин (исмелин, октадин—1-(N-азациклооктил-этил-2-гуанидин-сульфат), и бетанидин (эсботал—N-бензил-N',N'-диметилгуанидин).

Первый из них вызывает постепенно развивающееся, но стойкое снижение артериального давления и с успехом применяется при различных формах гипертонической болезни, в том числе и при злокачественной гипертонии [3]; второй отличается быстро наступающим гипотензивным действием [4].

С целью получения соединений с аналогичными биологическими свойствами ранее нами были синтезированы различные производные гуанидина и аминогуанидина, содержащие 4-алкоксибензильные и 4-алкоксифенетильные радикалы [5]:



В настоящей работе описывается синтез некоторых других производных гуанидина с общими формулами III, IV:

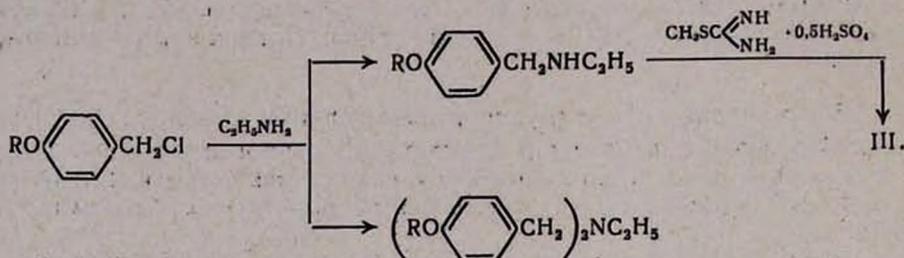


R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉, C₅H₁₁, *изо*-C₅H₁₁.

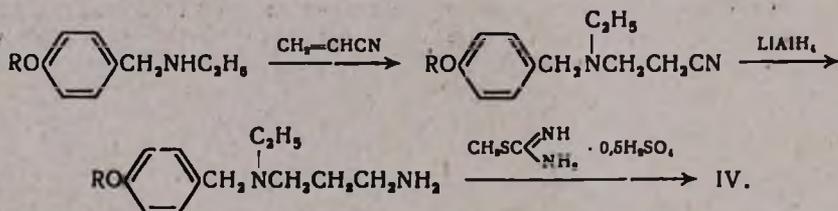
Необходимые для синтеза 1-(4-алкоксибензил)-1-этилгуанидинов III 4-алкоксибензилэтиламины получены взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с этиламинол. При этом получается также значительное количество *бис*-(4-алкоксибензил)этиламинов. Важное значение для уменьшения выхода последнего имеют количество применяемого этиламина, продолжительность и температура реакции. Повышение

температуры и увеличение продолжительности взаимодействия способствуют образованию третичного амина. Однако даже при применении трехкратного излишка этиламина выход основного продукта не превышает 45—55%.

4-Алкоксибензилэтиламин представляют собой светложелтые, хорошо растворимые в органических растворителях жидкости. На воздухе они быстро карбонизируются. Хлоргидраты, получаемые действием эфирного раствора хлористого водорода, хорошо растворяются в воде и не гигроскопичны. Нагреванием этих аминов с сульфатом S-метилизотиомочевины в 50%-ном этаноле получают III:



Синтез гуанидинопропил-N-(4-алкоксибензил)-N-этиламина IV проведен согласно следующей схеме:



Цианэтирование 4-алкоксибензилэтиламина с 70—80%-ными выходами гладко протекает действием акрилонитрила в среде бензола. Восстановление полученных пропионитрилов проведено алюмогидридом лития в среде абсолютного эфира. Оптимальные выходы аминов получаются при использовании двухкратного избытка алюмогидрида.

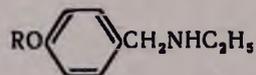
Синтезированные пропионитрилы и замещенные пропилендиамины светложелтые, хорошо растворимые в органических растворителях жидкости. Хлоргидраты этих соединений представляют собой белые кристаллические вещества, многие из которых гигроскопичны.

Сульфаты гуанидинопропил-N-(4-алкоксибензил)-N-этиламина синтезированы действием на N-(4-алкоксибензил)-N-этил-пропилендиамины сульфатом S-метилизотиомочевины.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилэтиламин. К раствору 0,6 моля этиламина в 200 мл абсолютного бензола при охлаждении водой приливают 0,2 мо-

Таблица 1



R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип. в °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з, %						Т. пл. хлор-гидратов, °С
						найдено	вычислено	С		Н		N		
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	C ₁₀ H ₁₅ NO	53,0	108—110/2	1,0011	1,5210	50,25	50,02	72,42	72,68	9,20	9,15	8,81	8,47	163—165
C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₇ NO	46,6	115—118/3	0,9726	1,5161	55,51	54,64	73,44	73,73	9,81	9,56	8,01	7,79	165—167
C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₁₉ NO	47,2	132—135/5	0,9645	1,5113	60,06	59,26	74,25	74,56	9,68	9,90	7,13	7,24	180—181
<i>цисо</i> -C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₁₉ NO	45,4	118—121/2	0,9620	1,5052	59,59	59,26	74,38	74,56	9,91	9,90	7,30	7,24	183—185
C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₂₁ NO	52,7	119—121/1	0,9626	1,5073	64,12	63,88	75,01	75,31	10,38	10,20	7,08	6,75	185—186
<i>цисо</i> -C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₂₁ NO	53,2	123—125/2	0,9582	1,5038	64,04	63,88	75,13	75,31	10,45	10,20	6,80	6,75	152—153
C ₅ H ₁₁	C ₁₄ H ₂₃ NO	44,1	143—145/5	0,9426	1,5029	69,04	68,50	76,00	75,92	10,59	10,47	6,45	6,37	187—188
<i>цисо</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₄ H ₂₃ NO	43,7	123—124/1	0,9469	1,5030	70,23	68,49	76,17	75,92	10,61	10,47	6,58	6,37	181—183

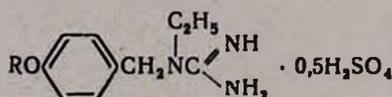
ля 4-алкоксибензилхлорида [6], растворенного в 100 мл абсолютного бензола. Содержимое колбы оставляют при комнатной температуре в течение 3—4 дней. Затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют 3/4 части бензола, приливают 10%-ную соляную кислоту до сильнокислой реакции и отделяют бензольный слой. К водному слою при охлаждении водой приливают 20%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием, и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Сначала перегоняются 4-алкоксибензилэтиламинны (формулы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы приведены в табл. 1), затем, после небольшой промежуточной фракции перегоняются бис-(4-алкоксибензил) этиламинны. Из них идентифицированы:

бис-(4-Метоксибензил)этиламин, т. кип. 195—197°/2 мм, выход 19,2%, d_4^{20} 1,0624, n_D^{20} 1,5606. M_{RD} найдено 86,63, вычислено 85,35. Найдено %: С 75,42, Н 8,01, N 5,12. $C_{18}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 75,73, Н 8,12, N 4,90.

бис-(4-Этоксibenзил)этиламин, т. кип. 198—200°/2 мм, выход 20,4%, d_4^{20} 1,0323, n_D^{20} 1,5476. M_{RD} найдено 96,08, вычислено 94,58. Найдено %: С 76,35, Н 9,00, N 4,26. $C_{20}H_{28}NO_2$. Вычислено %: С 76,64, Н 8,68, N 4,47.

1-(4-Алкоксибензил)-1-этилгуанидинсульфаты. Смесь 0,01 моля 4-алкоксибензилэтиламина, 0,01 моля сульфата S-метилизотиомочевинны и 25 мл 50%-ного этанола нагревают на водяной бане в течение 8 часов. Затем отгоняют спирт, и остаток 3—4 раза промывают абсолютным эфиром. Полученные кристаллы отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе (табл. 2).

Таблица 2

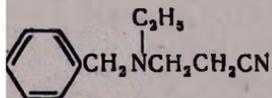


R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °С	Анализ, %			
				N		S	
				найденно	вычислено	найденно	вычислено
CH ₃	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	81,2	95—97	16,11	16,39	6,31	6,24
C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	60,1	122—124	15,26	15,54	5,75	5,89
C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	68,0	82—83	14,48	14,78	5,80	5,63
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	79,3	97—98	14,94	14,78	5,95	5,63
C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	69,0	84—85	14,22	14,08	5,00	5,35
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	83,9	82—83	14,34	14,08	5,10	5,36
C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	78,5	81—83	13,39	13,45	5,45	5,12

β-(4-Алкоксибензил)этиламинопропионитрилы. Смесь 0,1 моля 4-алкоксибензилэтиламина, 0,15 моля свежеперегнанного акрилонит-

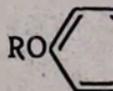
R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип., °C/мм	d_4^{20}
CH ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	80,0	165—167/3	1,0320
C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	79,7	192—195/5	1,0119
C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	80,0	198—200/5	0,9996
<i>и</i> зо-C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O	78,1	145—147/1	0,9987
C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O	90,9	158—160/2	0,9944
<i>и</i> зо-C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O	78,5	176—180/2	0,9841
C ₅ H ₁₁	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O	83,9	178—180/2	0,9791
<i>и</i> зо-C ₅ H ₁₁	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O	73,7	175—178/2	0,9493

Таблица 3



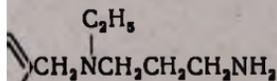
n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з, %						Т. пл. хлор-гидратов, °С
	найде-но	вычис-лено	С		Н		N		
			найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
1,5221	64,52	63,96	71,60	71,52	8,65	8,31	12,93	12,83	—
1,5145	69,18	68,58	72,00	72,38	8,70	8,67	12,32	12,05	—
1,5131	74,02	73,20	73,03	73,14	9,21	9,00	11,05	11,37	120—121
1,5108	73,87	73,20	73,50	73,14	9,38	9,00	11,12	11,37	129—131
1,5082	78,80	77,82	73,64	73,80	9,10	9,31	11,10	10,76	115—116
1,5076	78,92	77,82	73,86	73,80	9,37	9,31	10,51	10,76	—
1,5072	83,29	82,44	74,11	74,40	9,37	9,55	10,45	10,21	108—110
1,5028	85,06	82,44	74,45	74,40	10,00	9,55	10,31	10,21	—

Примесные гуанидина



R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. кип., °С/мм	d_4^{20}
CH ₃	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O	51,2	135—137/1	0,9943
C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O	50,0	165—167/4	0,9808
C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O	60,5	172—174/4	0,9702
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O	51,3	166—169/2	0,9657
C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O	52,9	175—178/2	0,9674
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O	67,1	165—167/1	0,9686
C ₅ H ₁₁	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O	57,2	175—178/1	0,9513

Таблица 4



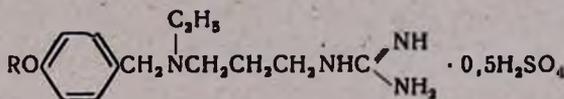
№ D	MR _D		А н а л и з, %					
	найде- но	вычис- лено	С		Н		N	
			найде- но	вычи- с- лено	найде- но	вычи- с- лено	найде- но	вычи- с- лено
1,5239	68,51	67,64	70,51	70,23	10,12	9,97	12,38	12,60
1,5179	72,57	72,26	71,59	71,14	9,89	10,23	11,46	11,85
1,5138	77,67	76,87	72,30	71,95	10,25	10,46	11,04	11,18
1,5108	77,65	76,87	71,62	71,95	10,92	10,46	11,52	10,18
1,5108	81,75	81,49	72,12	72,68	11,05	10,67	10,12	10,63
1,5096	81,75	81,49	72,51	72,68	10,36	10,67	10,49	10,63
1,5068	86,69	86,11	73,04	73,33	10,49	10,71	10,31	10,06
1,5091	86,90	86,11	73,00	73,33	10,50	10,71	10,25	10,06

рила и 30 мл абсолютного бензола нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Затем отгоняют избыток акрилонитрила и бензол. Остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

N-(4-Алкоксибензил)-*N*-этилпропилендиамин. К раствору 0,2 моля алюмогидрида лития в 200 мл абсолютного эфира при перемешивании по каплям приливают 0,1 моля β-(4-алкоксибензил)этиламинопропионитрила в 50 мл абсолютного эфира. Смесь нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов. Затем при охлаждении колбы водой прибавляют 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, эфирные фильтраты высушивают над безводным сернокислым натрием. Удаляют эфир, остаток перегоняют в вакууме (табл. 4).

Сульфаты гуанидинопропил-N-(4-алкоксибензил)-*N*-этиламина. Смесь 0,01 моля *N*-(4-алкоксибензил)-*N*-этилпропилендиамина, 0,01 моля сульфата *S*-метилизотиомочевины и 25 мл 50%-ного этанола нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Затем отгоняют спирт, остаток тщательно промывают эфиром, полученные кристаллы отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе (табл. 5).

Таблица 5



R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %			
				S		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	86,0	93—95	17,83	17,88	5,01	5,10
C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₆ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	87,7	95—96	16,84	17,11	5,01	4,88
C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₈ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	86,1	80—81	16,58	16,41	4,96	4,69
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₈ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	84,2	111—113	16,76	16,41	4,34	4,69
C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₃₀ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	62,0	98—100	16,18	15,76	4,87	4,50
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₃₀ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	78,7	71—73	16,11	15,76	4,14	4,50
C ₅ H ₁₁	C ₁₈ H ₃₂ N ₄ O · 0,6H ₂ SO ₄	70,6	96—98	15,40	15,17	4,30	4,33
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₈ H ₃₂ N ₄ O · 0,5H ₂ SO ₄	75,2	93—94	14,70	15,17	4,21	4,33

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 24 VII 1967

ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ ԵՎ Հ. Ս. ԱՉԱՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո մ

Հիպոթենզիկ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են մի շարք 1-(4-ալկոքսիբենզիլ)-1-էթիլգուանիդիններ (III) և գուանիդինա-

պրոպիլ-N-(4-ալկօքսիբենզիլ)-N-էթիլամիններ (IV): էթիլամինի և 4-ալկօքսիբենզիլթրիդեների փոխազդամար ստացված են 4-ալկօքսիբենզիլէթիլամիններ: Վերջիններս ցիանէթիլված են ալրիլանիտրիլի միջոցով և լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնված մինչև համապատասխան N-(4-ալկօքսիբենզիլ)-N-էթիլպրոպիլենդիամիններ:

III և IV միացութունները սինթեզված են 4-ալկօքսիբենզիլէթիլամինները և N-(4-ալկօքսիբենզիլ)-N-էթիլպրոպիլենդիամինները S-մէթիլիզոթիոմիզանյութի հետ ռեակցիայի մեջ մտցնելով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. М. Авакян, Изв. АН АрмССР, биол. науки, 16, 11 (1963).
2. С. С. Либерман, Л. Н. Яхонтов, Журн. Всесоюзн. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, т. 10, № 6, 616 (1965).
3. R. A. Maxwell, R. P. Mull, A. F. Plummer, *Experientia*, 15, 267 (1959); R. A. Maxwell, S. D. Ross, A. F. Plummer, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 123, 128 (1958).
4. A. L. Bouga, W. G. Duncombe, A. Mc Coubxy, *Brit. F. Pharmacol.*, 17, 92 (1961).
5. А. А. Ароян, С. П. Кочарян, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 543 (1954); А. А. Ароян, А. Е. Есаян, *Арм. хим. ж.*, 21, 407 (1968).
6. А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ (хим. серия) 36, 21 (1952); А. Л. Миджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 275 (1960).