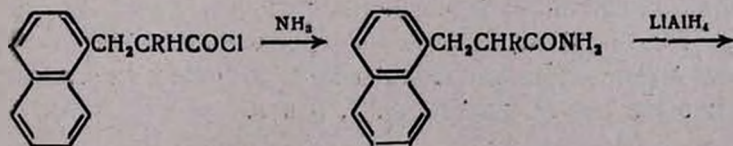


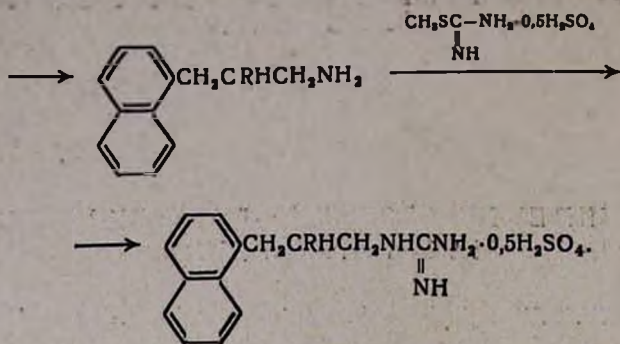
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XII 1968

Табл. 3. библ. ссылок 10.

Синтез производных гуанидина осуществляется по следующей схеме:





Кислоты и соответствующие хлорангидриды описаны ранее [8]. Амиды кислот получены пропусканием аммиака через бензольный раствор хлорангидрида (табл. 1).

Восстановлением амидов алюмогидридом лития получены соответствующие амины (табл. 2). Восстановление амидов, за исключением бензофурфурильного производного, протекало с выходом 30—50%, несмотря на большой избыток алюмогидрида лития и увеличение продолжительности нагрева до 30 часов. Во всех случаях из реакционной смеси удавалось выделить большую часть непрореагировавшего амида.

Из полученных аминов описан только γ -(α -нафтил)- β -тетрагидрофурфурилпропиламин, полученный с выходом 63% путем аминолита соответствующего хлорида [10].

Замещенные сернокислые гуанидины получались с хорошими выходами при взаимодействии соответствующих аминов с сернокислой S-метилизотиомочевинной в водном растворе (табл. 3). Все производные гуанидина—белые или желтоватые кристаллические вещества, большинство из которых плавятся с разложением.

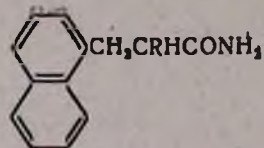
Бумажная хроматография полученных сернокислых гуанидинов показала их однородность и чистоту. Значения R_f при применении в качестве растворителя смеси бутиловый спирт—уксусная кислота—вода в соотношении 4:1:2 приведены в таблице 3.

ИК спектры свободных оснований показали наличие гуанидинового остатка, соответствующих радикалов и групп.

Полученные препараты испытывались на артериальное давление и дыхание в острых опытах у наркотизированных гексеналом кошек. Все препараты при внутривенном введении в дозах 1—3 мг/кг обладают двухфазным действием: вначале наблюдается кратковременное понижение артериального давления, а затем за время от 10 минут до 2 часов происходит повышение артериального давления. Некоторые препараты в дозах 3 мг/кг заметно угнетают дыхание.

Из испытанных соединений наиболее сильным гипотензивным действием обладают препараты № 7, 8 и 9.

Таблица 1



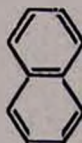
 R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
 H	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}^*$	88,6	140	—	—	—	—	—	—
	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	70,3	42—43	76,43	76,26	7,21	7,47	5,07	4,94
	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	75,0	139—140	77,60	77,42	6,10	6,13	5,24	5,01
	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	70,6	163—164	80,31	80,23	5,69	5,81	4,31	4,25
	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	89,2	124—125	78,00	77,80	6,67	6,53	5,02	4,77
	$\text{C}_{25}\text{N}_3\text{NO}_2$	84,7	107—108	81,13	81,31	6,50	6,26	3,59	3,78

1	2
<chem>COc1ccc(cc1)CC2=CC=CC=C2</chem>	$C_{26}H_{25}NO_3$
<chem>COc1ccc(OC)cc1CC2=CC=CC=C2</chem>	$C_{27}H_{27}NO_4$
<chem>CC1=CC=CC=C1CC2=CC=CC=C2</chem>	$C_{20}H_{21}NO_2$
<chem>c1ccccc1CC2=CC=CC=C2</chem>	$C_{26}H_{25}NO_2$

* Описан в литературе [9].

Продолжение таблицы 1

3	4	5	6	7	8	9	10
78,6	80—81	77,95	78,22	6,43	6,26	3,74	3,50
72,6	49—50	75,57	75,51	6,58	6,33	3,41	3,26
71,0	100—102	77,90	78,16	6,61	6,88	4,88	4,56
77,2	108—109	81,58	81,44	6,35	6,57	3,40	3,65



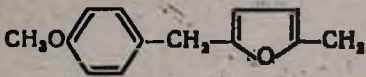
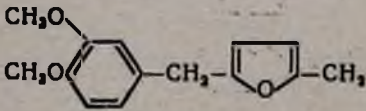
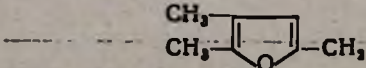
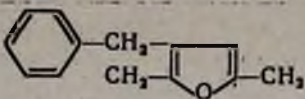
R	Молекулярная формула	Выход, %
1	2	3
H	$C_{13}H_{15}N$	79,8
	$C_{10}H_{11}NO^{**}$	71,5*
	$C_{10}H_{11}NO$	75,6*
	$C_{22}H_{21}NO^{**}$	81,2
	$C_{11}H_{11}NO$	58,7*
	$C_{25}H_{25}NO^{**}$	62,3*

Таблица 1

 $\text{CH}_3\text{CRHCH}_2\text{NH}_2$

Т. кип., °C/мм	Т. пл. гидро- хлорида, °C	А н а л и з, %					
		С		Н		N	
		найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено
4	5	6	7	8	9	10	11
130—132/1,0	182—183	84,14	84,29	8,37	8,16	7,38	7,55
186—188/1,0	—	80,57	80,26	8,75	8,60	5,34	5,20
184—186/1,0	137—138	81,26	81,47	7,11	7,22	5,50	5,28
230—232/1,0	—	83,59	83,79	7,02	6,70	4,68	4,44
185—188/0,8	135—136	81,55	81,70	7,67	7,57	5,21	5,01
249—250/1,0	—	84,63	84,48	7,11	7,08	4,12	3,94

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	$C_{20}H_{21}NO_2$	67,3*	255—256/0,7	64—65	81,30	81,01	7,32	7,06	3,45	3,65
	$C_{21}H_{23}NO_3$	68,2*	265—267/0,7	49—50	78,27	78,05	7,30	7,03	3,21	3,37
	$C_{10}H_{13}NO$	66,2*	204—206/1,0	80—82	81,59	81,86	8,15	7,90	4,65	4,78
	$C_{21}H_{23}NO$	57,2*	255—257/0,5	53—54	84,73	84,52	7,16	7,36	3,79	3,79

* Выход рассчитан с учетом получаемого обратно амида.

** Гидрохлориды—некристаллизующиеся вязкие масла.

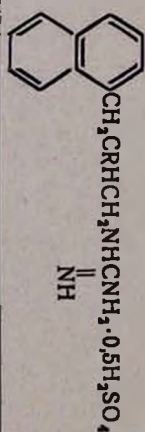
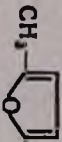
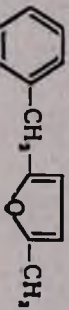


Таблица 3

№ препарата	R	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °С	Анализ, %										R _f
					C		H		N		S				
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
1		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ SO ₅	87,7	262—263	61,10	60,87	6,83	6,56	14,93	15,20	6,51	5,79	0,81		
2		C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ SO ₅	85,2	55—56*	63,10	53,30	7,40	7,27	11,40	11,65	4,16	4,44	0,85		
3		C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ SO ₅	91,3	82—83*	64,11	64,05	6,41	6,23	11,07	11,17	4,64	4,49	0,87		
3		C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ SO ₅	94,3	114—116	67,70	67,96	6,16	5,95	10,57	10,34	4,20	3,94	0,85		
5		C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ SO ₅	87,8	62—64	65,08	64,83	6,47	6,53	11,11	11,35	4,34	4,33	0,86		
6		C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ SO ₅	90,4	55—57	69,73	69,93	6,52	6,32	9,22	9,41	3,60	3,58	0,84		

1	2	3	4
7		$C_{27}H_{30}N_3O_4S_{0,5}$	86,0
8		$C_{28}H_{32}N_3O_5S_{0,5}$	84,2
9		$C_{21}H_{26}N_3O_3S_{0,5}$	65,1
10		$C_{27}H_{30}N_3O_3S_{0,5}$	70,8

* Плавятся с разложением.

Продолжение таблицы 3

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
58—59*	68,20	68,04	6,60	6,34	8,85	8,82	3,48	3,36	0,86
69—70*	66,63	66,38	6,52	6,37	8,08	8,30	3,37	3,16	0,79
94—96*	65,35	65,60	6,50	6,82	10,81	10,92	4,00	4,17	0,91
91—92*	70,25	70,41	6,83	6,57	8,91	9,12	3,23	3,48	0,89

Экспериментальная часть

Амиды α -замещенной β -(1-нафтил)пропионовой кислоты. Через бензольный раствор соответствующего хлорангидрида в течение 4—5 часов пропускают слабый ток аммиака. Выпавший в осадок амид дважды перекристаллизовывают из абсолютного бензола (табл. 1).

β -Замещенные γ -(1-нафтил)пропиламинны. К раствору 0,06 моля алюмогидрида лития в 250 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляют подогретый до 40—45° бензольный раствор 0,02 моля соответствующего амида. Смесь кипятят 15—18 часов и разлагают водой. Фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой, гидрохлорид амина экстрагируют водой, разлагают 10%-ным раствором едкого натра и амин экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

При экстрагировании фильтра кипящим бензолом можно получить обратно часть непрореагировавшего исходного амида.

Сульфат β -замещенного γ -(1-нафтил)пропилгуанидина. К раствору 0,01 моля сернокислой S-метилизотиомочевины в 50 мл 50%-ного этилового спирта прибавляют 0,011 моля соответствующего амина в 25 мл этилового спирта. Смесь кипятят 10—12 часов, в вакууме отгоняют этиловый спирт и воду, а остаток перекристаллизовывают из смеси этиловый спирт—абсолютный эфир (табл. 3).

ՄԻ ՔԱՆԻ β, γ -ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՊՐՈՊԻԼԳՈՒՆԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄ

Ա. Է. ՄԱՋՈՅԱՆ, Վ. Ե. ԲԱԴԱԼՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ Լ Մ. Տ. ԲԵԽՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հիպոտենզիվ հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով ստացվել և փորձարկվել են մի քանի β, γ -երկտեղակաված պրոպիլգուանիդինների Տեղակաված պրոպիլգուանիդինների ծծմբաթթվական աղերը ստացվել են համապատասխան ամինների և S-մեթիլիզոթիոմիզանլուրթի փոխազդման միջոցով: Բոլոր ստացված նյութերն օժտված են երկփուլ ազդեցությամբ՝ սկզբից տեղի է ունենում ճնշման կարճատև իջեցում, հետո՝ զարկերակային ճնշման բարձրացում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. L. Boura, A. F. Green, A. McCoubrey, D. R. Laurece, R. Moulton, M. L. Rosenheim, Lancet, 1959 (7089), 17.
2. W. S. Peart, M. McMahon, Brit. Med. J., 1964 (5380), 398.
3. A. Scriabine, K. D. Booher, J. N. Perelra, W. K. McShane, J. W. Constantine, R. C. Koch, S. Miknius, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 147, 277 (1965).

4. H. Page, H. P. Dustan, M. D. Cleveland, J. Am. Med. Assoc., 170, 1265 (1959); И. Х. Фельдман, О. М. Ларнер, Мед. пром. СССР, 16, 16 (1962).
5. E. Montuschi, Lancet, 1964 (7363), 817.
6. A. Bollinger, W. Stegenthaler, Schweiz. Apothekerzeitung, 103, 246 (1965).
7. Т. Р. Овсепян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 21, 696 (1968); А. А. Ароян, А. С. Азарян, Арм. хим. ж., 21, 771 (1968); А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Арм. хим. ж., 21, 858 (1968).
8. А. Л. Мнджоян, В. Е. Бадалян, Арм. хим. ж., 22, 671 (1969).
9. L. F. Fieser, M. D. Gates, J. Am. Chem. Soc., 62, 2335 (1940).
10. E. Szarvasi, M. Baissat, L. Fontaine, M. Frand, Bull. soc. chim. France, 1966, 1838.