ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIII, № 6, 1970

УДК 541.69+547.495.9

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА

X. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫЕ ГУАНИДИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

А. Л. МНДЖОЯН, Р. А. ОГАНЕСЯН, Т. Р. АКОПЯН и Л. Г. ХАЧАТРЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 1 VIII 1969

Для исследования гипотензивных свойств получены производные гуанидина, содержащие гетероциклические системы фурана, морфолина, пиперидина, пирролидина.
Табл. 3 библ. ссылок 6.

Работая в течение ряда лет в области синтеза производных различных гетероциклических систем (фурана, морфолина, пиперидина, пирролидина и др.), мы сочли интересным проверить влияние этих гетероциклов на гипотензивную активность замещенных гуанидинов.

Амины ряда фурана (табл. 1) были получены восстановлением соответствующих амидов 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот алюмогидридом лития. γ-(N-пирролидино)пропиламин получен методом Леспаниола [1]—взаимодействием акрилонитрила с пирролидином в абсолютном бензоле. N-(γ-Аминопропил)гексаметиленимин получен по ранее разработанному методу [2]—восстановлением N-(β-цианэтилкапролактама) [3]. δ-Гетероциклически замещенные бутиламины получены методом Вадиа [4]—взаимодействием хлорбромтриметилена с цианистым натрием. Нитрил вводился в реакцию с гетероциклическими аминами и гексаметиленимином, а промежуточные δ-гетероциклически замещенные бутиронитрилы восстанавливались алюмогидридом лития.

Все амины действием S-метилизотиомочевины в водноспиртовой среде превращены в производные гуанидина (табл. 2,3).

Аналогичным образом получены гуанидины из фенилизопропил- и феноксиизопропиламинов. Последний получен восстановлением оксима феноксиацетона (табл. 3).

Экспериментальная часть

5- и 4,5-Замещенные фурфуриламины. Раствор 0,1 моля соответствующего амида 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот в 200 *мл* абсолютного эфира медленно приливают при перемешивании к раствору 5,7 *г* (0,15 моля) алюмогидрида лития в 200 *мл* абсолютного

эфира. По окончании, продолжая перемешивание, охлаждают колбу проточной водой, медленно приливают 20—25 *мл* воды. Осадок отфильтровывают, промывают его 50 *мл* абсолютного эфира, эфирный экстракт высушивают над едким кали, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

γ-(N-Пирролидино)пропиламин. Получен методом Леспаниола [1] —из эквимольных количеств акрилонитрила и пирролидина в абсолютном бензоле. Нитрил восстановлен в амин алюмогидридом лития. Выход 83%; т. кип. 98—99°/30 *мм.*

N-(γ-*Аминопропил)гексаметиленимин.* Получен по ранее разработанному методу [2]—восстановление N-(β-цианэтил)капролактама [3] алюмогидридом лития. Выход 82%; т. кип. 111—115°/15 *мм.*

Морфолино-, пиперидино-, пирролидино-, гексаметиленимино-бутиламины. Методом Вадиа [4] из хлорбромтриметилена и цианистого натрия получен δ-хлорбутиронитрил с выходом 84%. Нитрил вводился в реакцию с морфолином, пиперидином, пирролидином и гексаметиленимином. Промежуточные δ-гетероциклически замещенные бутиронитрилы восстанавливались алюмогидридом лития в соответствующие амины [4] с выходами порядка 60—75%.

Гексаметиленимин. Получен восстановлением капролактама алюмогидридом лития. Выход 45%; т. кип. 50—52°/25 *мм* [5].

Гексаметилениминобутиламин. Получен аналогичным образом, по описанию, данному для остальных δ-гетероциклически замещенных бутиламинов. Бензольный раствор 10,35 *г* (0,1 моля) δ-хлорбутиронитрила и 19,83 *г* (0,2 моля) гексаметиленимина кипятят с обратным холодильником 5—6 часов. Отфильтровывают осадок, из фильтрата отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 105—107°/3 *мм.* Выход 12,0 *г* (73%); d_4^{20} 0,9347; n_D^{20} 1,4732; $C_{10}H_{18}N_2$. MR_D найдено 49,92, вычислено 49,87.

Нитрил восстановлен алюмогидридом лития в соответствующий амин. Выход 66%; т. кип. 128—130°/10 *мм*; d_4^{20} 0,9088; n_D^{20} 1,4854; MR_D найдено 52,06, вычислено 53,54. Найдено %: C 70,68; H 12,93; N 16,38. $C_{10}H_{22}N_2$. Вычислено %: C 70,52; H 13,02; N 16,45.

Гидрохлорид, оксалат, тартрат и цитрат—гигроскопичные вещества. Пикрат плавится при 107—108°.

Феноксиацетон. Получен из фенола и бромацетона в присутствии карбоната калия. Выход 97%; т. кип. 121—122°/19 *мм.*

Оксим феноксиацетона. К смеси 34,7 *г* (0,5 моля) солянокислого гидроксиламина в 60 *мл* воды и 60 *г* (0,4 моля) свежеперегнанного феноксиацетона при перемешивании приливают раствор 26,9 *г* (0,25 моля) углекислого натрия в 100 *мл* воды. Смесь нагревают на водяной бане 5 часов и после охлаждения экстрагируют эфиром. Экстракт промывают водой, высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 130—132°/3 *мм.* Выход 60,8—62,2 *г* (92—94%). $C_9H_{11}NO_2$.

R	R_1	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	Молекулярная формула
CH_3	H	65,0	80—81/40 [6]	C_6H_9NO
C_2H_5	H	67,4	81—83/12	$C_7H_{11}NO$
$C_6H_5CH_2$	H	68,0	153—154/5 [6]	$C_{12}H_{13}NO$
$CH_3C_6H_4CH_2$	H	72,0	163—164/4	$C_{13}H_{15}NO$
$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	60,7	166—168/5	$C_{13}H_{15}NO_2$
CH_3	CH_3	84,2	72—75/12	$C_7H_{11}NO$
CH_3	$C_6H_5CH_2$	63,6	155—157/8	$C_{13}H_{15}NO$

Таблица 1

n_D^{20}	d_4^{20}	MR_D		Анализ, %					
				C		H		N	
		найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1,4865	1,0200	31,30	31,72	64,58	64,83	7,92	8,16	12,43	12,60
1,4896	1,0238	35,46	36,45	66,82	67,17	8,72	8,85	11,36	11,18
1,5550	1,0790	55,33	55,82	76,96	76,97	6,22	6,99	8,35	8,18
1,5583	1,0810	60,98	60,56	84,45	84,27	8,02	8,16	7,28	7,56
1,5632	1,1204	63,02	62,20	71,58	71,86	7,26	6,96	6,59	6,45
1,4880	0,9870	36,53	36,45	67,38	67,17	9,11	8,85	11,46	11,18
1,5579	1,0675	60,77	60,56	84,11	84,27	8,29	8,16	7,81	7,56

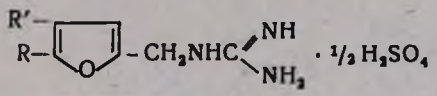
d_4^{20} 1,1280; n_D^{20} 1,5463; MR_D найдено 46,808; вычислено 46,442. Найдено %: C 65,57; H 6,54; N 8,60. Вычислено %: C 65,43; H 6,71; N 8,48.

Феноксиизопропиламин. К раствору 11,4 *г* (0,3 моля) алюмогидрида лития в 400 *мл* абсолютного эфира медленно, при перемешивании, в течение 2,5—3 часов приливают раствор 33,04 *г* (0,2 моля) оксима феноксиацетона в 200 *мл* абсолютного эфира. По окончании нагревают 3 часа и по охлаждении, не переставая перемешивать, приливают 40 *мл* 40%-ного раствора едкого натра. Отфильтровывают и осадок в аппарате Сокслета подвергают непрерывной экстракции эфиром 40 часов. Фильтрат высушивают безводным углекислым калием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход 21 *г* (70%); т. кип. 117—119°/15 *мм*; d_4^{20} 1,0070; n_D^{20} 1,5272; MR_D найдено 46,18, вычислено 45,23. Найдено %: C 71,70; H 8,80: N 9,20. $C_9H_{13}NO$. Вычислено %: C 71,49; H 8,66; N 9,26.

Гидрохлорид амина плавится при 145—146°.

Замещенные гуанидины. К раствору 2,8 *г* (0,01 моля) S-метилизотиомочевины в 100 *мл* 50%-ного спирта приливают 0,021 моля соответствующего амина. Смесь нагревают 5 часов, отгоняют спирт и воду. К остатку приливают 150 *мл* абсолютного эфира и тщательно протирают. Выкристаллизовавшийся осадок отсасывают и перекристаллизовывают из абсолютного спирта (табл. 2,3).

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, % N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	H	81,4	150—151	$C_7H_{11}N_3O \cdot 1/2\ H_2SO_4$	20,37	20,78	8,18	7,91
C_2H_5	H	71,4	138—143	$C_8H_{13}N_3O \cdot 1/2\ H_2SO_4$	19,27	19,43	7,20	7,40
$C_6H_5CH_2$	H	82,1	192—193	$C_{13}H_{15}N_3O \cdot 1/2\ H_2SO_4$	15,25	15,10	5,54	5,75
$CH_3C_6H_4CH_2$	H	89,0	160—161	$C_{14}H_{17}N_3O \cdot 1/2\ H_2SO_4$	14,67	14,37	5,78	5,47
$CH_3OC_6H_4CH_2$	H	89,0	71—72 с разлож.	$C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot 1/2\ H_2SO_4$	13,51	13,62	5,36	5,18
CH_3	CH_3	67,0	193—195	$C_8H_{13}N_3O \cdot 1/2\ H_2SO_4$	19,61	19,43	7,49	7,40
CH_3	$C_6H_5CH_2$	88,1	104—105 с разлож.	$C_{14}H_{17}N_3O \cdot 1/2\ H_2SO_4$	14,26	14,37	5,78	5,47

Таблица 3

$R''(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$

R″	n	Выход, %	Т. пл., C°	Молекулярная формула	Анализ, %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
C_4H_8N	3	74,7	259—269	$C_9H_{18}N_4 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	43,99	43,78	7,30	8,26	25,16	25,62	7,13	7,29
$C_6H_{12}N$	3	79,2	255—256	$C_{10}H_{22}N_4 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	48,55	48,52	6,72	8,95	22,75	22,72	6,41	6,46
C_4H_8N	4	76,3	274—276	$C_9H_{20}N_4 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	45,80	46,20	8,40	8,59	23,90	24,09	6,83	6,85
$C_5H_{10}N$	4	78,2	284—285	$C_{10}H_{22}N_4 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	48,74	48,52	8,63	8,95	22,48	22,72	6,38	6,46
C_4H_8NO	4	82,1	223—225	$C_9H_{20}N_4O \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	43,80	43,32	8,53	8,80	22,80	22,54	6,42	6,41
$C_6H_{12}N$	4	73,5	206—208	$C_{11}H_{24}N_4 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	50,23	50,51	9,57	9,25	21,12	21,50	6,13	6,11

$R''CH_2C(CH_3)HNHC(=NH)NH_2 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$

C_6H_5	—	75,2	342—343	$C_{10}H_{16}N_2 \cdot {}^1/_2 H_2SO_4$	53,24	53,08	7,01	7,12	18,40	18,57	7,12	7,08
C_6H_5O	—	76,1	187—188	$C_{10}H_{15}N_3O \cdot {}^1/_1 H_2SO_4$	49,38	49,57	6,72	6,65	17,41	17,34	6,53	6,62

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

X. ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐԸ ՈՐՊԵՍ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ՀԻՊՈՏԵՆԶԻՎ ՆՅՈՒԹԵՐ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՑԱՆ, Ռ. Ա. ՕՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Տ. Ռ. ՀԱԿՈԲՑԱՆ և Լ. Գ. ԽԱԶԱՏՐՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Հիպոտենզիվ հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով S-մե-թիլիզոթիոմիզանյութի և 5- ու 4,5-տեղակալված ֆուրֆուրիլ-, պիրոլիդինա-պրոպիլ-, հեքսամեթիլենիմինապրոպիլ-, մորֆոլինա-, պիպերիդինա-, պիրո-լիդինա-, հեքսամեթիլենիմինաբուտիլամինների, ինչպես նաև ֆենիլիզոպրո-պիլ- և ֆենօքսիիզոպրոպիլամինների փոխազդմամբ ստացված են համա-պատասխան տեղակալված գուանիդիններ։ Այս միացությունների ծծմբաթթվա-յին աղերը տրված են կենսաբանական ուսումնասիրության։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lespagnol, J. Cheymol, E. Culngnet, M. Debaert, M. Adolphe, C. Adolphe*, Cong. Sci. Pharm. (1959); [C. A., 56, 5330f (1962)].
2. «Синтезы гетероциклических соединений», 6, 15, Изд.-во АН Арм. ССР, Ереван, 1964.
3. «Синтезы гетероциклических соединений», 5, 76, Изд.-во АН Арм ССР, Ереван, 1960.
4. *P. S. Wadia, T. C. Asthana, N. Anand, M. D. Dhar*, J. Sci. Ind. Research, 17B, 11 (1958); [C. A. 52, 15548f (1958)].
5. *F. F. Blicke, N. J. Doorenbos*, J. Am. Chem. Soc., 76, 2317 (1954).
6. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян*, Изв. АН Арм ССР, ХН, 14, 363 (1961).