

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА

VIII. НЕКОТОРЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ГУАНИДИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИҚЯН, Р. А. ОГАНЕСЯН и А. С. АДЖИБЕКЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

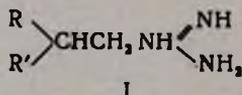
Поступило 6 VI 1969

Взаимодействием бензальдегида и *n*-алкоксибензальдегидов с цианистым натрием и гидрохлоридами морфолина, пиперидина, пирролидина в водной среде получены нитрилы соответствующих дизамещенных уксусных кислот. Последние восстановлены алюмогидридом лития в амины и действием сульфата *S*-метилизотиомочевины переведены в производные гуанидина. Получено 15 замещенных гуанидинов с целью исследования их гипотензивных свойств.

Табл. 3, библиограф. ссылок 5.

Среди производных гуанидина обращают на себя внимание вещества с выраженными гипотензивными свойствами — епвакар [1], исмелин [2], которые в настоящее время широко применяются против гипертонии.

С целью исследования гипотензивных свойств и в продолжение начатых исследований [3] получены производные гуанидина 1:

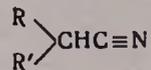


R=C₆H₅; CH₃OC₆H₄, C₂H₅OC₆H₄, C₃H₇OC₆H₄, C₄H₉OC₆H₄;
 R' = морфолил, пиперидил, пирролидил.

Методом Гудсона [4]—взаимодействием бензальдегида и *n*-алкоксибензальдегидов с цианистым натрием и гидрохлоридами морфолина, пиперидина, пирролидина в водной среде, получены нитрилы соответствующих дизамещенных уксусных кислот (табл. 1), которые восстановлены алюмогидридом лития в амины (табл. 2). Последние действием сульфата *S*-метилизотиомочевины переведены в производные гуанидина (табл. 3).

Из нитрилов дизамещенных уксусных кислот в литературе описано *n*-метоксибензилпиперидилпроизводное [5].

Все замещенные гуанидины — кристаллические продукты, хорошо перекристаллизовывающиеся из спирта.



| R | R' | Выход, % | Т. кип., °C/мм | Т. пл., °C | Молекулярная формула | Анализ, % | | | | | |
|--|----------------------------------|----------|-------------------|---------------|---|-----------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| | | | | | | C | | H | | N | |
| | | | | | | найдено | вычислено | найдено | вычислено | найдено | вычислено |
| C ₆ H ₅ | OC ₄ H ₉ N | 80,2 | 172—173/3 | 58—59 | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O | 71,58 | 71,26 | 6,65 | 6,97 | 13,50 | 13,81 |
| C ₆ H ₅ | C ₅ H ₁₀ N | 81,2 | 145—147/3 | 62—63 | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ | 77,60 | 77,94 | 8,40 | 8,50 | 14,20 | 13,90 |
| C ₆ H ₅ | C ₄ H ₉ N | 83,3 | 138—139/3 | 68—70 | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ | 77,49 | 77,37 | 8,12 | 7,57 | 15,07 | 15,09 |
| CH ₃ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 85,6 | 188—190/3 | 75—76 | C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 67,38 | 67,22 | 6,56 | 6,94 | 12,19 | 12,06 |
| C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 72,1 | 189—192/3 | 85—86 | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ | 68,58 | 68,27 | 7,09 | 7,37 | 11,34 | 11,47 |
| C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 66,4 | 200—201/3 | 87—88 | C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ | 69,58 | 69,24 | 7,51 | 7,74 | 10,48 | 10,76 |
| C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 68,5 | 208—209/3 | 88—90 | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 70,36 | 70,05 | 8,32 | 8,08 | 10,35 | 10,21 |
| CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 67,4 | 179—180/3** | 75—76 | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O | 72,85 | 73,01 | 7,68 | 7,87 | 12,44 | 12,16 |
| C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 78,8 | 187—188/3 | 84—85 | C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O | 73,68 | 73,73 | 8,45 | 8,25 | 11,29 | 11,50 |
| C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 81,8 | 195—196/3 | 88—89 | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O | 74,21 | 74,39 | 8,65 | 8,58 | 11,00 | 10,83 |
| C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 80,0 | 202—203/3 | 89—90 | C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O | 75,02 | 74,94 | 8,56 | 8,88 | 10,25 | 10,28 |
| CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 69,9 | 167—168/3 | * | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O | 72,38 | 72,19 | 7,68 | 7,45 | 13,01 | 12,95 |
| C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 78,8 | 175—176/3 | 43—44 | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O | 73,25 | 73,01 | 8,02 | 7,87 | 11,91 | 12,16 |
| C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 66,6 | 185—187/3 | 51—52 | C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O | 73,58 | 73,73 | 8,55 | 8,25 | 11,38 | 11,50 |
| C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 90,8 | 193—194/3 | 61—62 | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O | 74,55 | 74,39 | 8,67 | 8,58 | 10,95 | 10,83 |

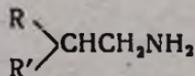
* Отгон — жидкое вещество, n_D^{20} 1,550; d_4^{20} 1,0881; MR_D найдено 63,34, вычислено 61,76.

** Т. пл. 76—78° [5].

| R | R' | Выход, % | Т. кип., °С/мм | Молекулярная формула |
|-----------------|--------------|----------|----------------|----------------------|
| C_6H_5 | OC_4H_9N | 63,7 | 156—158/3 | $C_{12}H_{18}N_2O$ |
| C_6H_5 | $C_5H_{10}N$ | 65,8 | 145—146/3 | $C_{13}H_{20}N_2$ |
| C_6H_5 | C_4H_9N | 66,2 | 145—147/2 | $C_{12}H_{18}N_2$ |
| $CH_3OC_6H_4$ | OC_4H_9N | 63,0 | 186—188/3 | $C_{13}H_{20}N_2O_2$ |
| $C_2H_5OC_6H_4$ | OC_4H_9N | 74,8 | 190—191/3 | $C_{14}H_{22}N_2O_2$ |
| $C_3H_7OC_6H_4$ | OC_4H_9N | 76,4 | 193—195/3 | $C_{15}H_{24}N_2O_2$ |
| $C_4H_9OC_6H_4$ | OC_4H_9N | 78,8 | 197—198/3 | $C_{16}H_{26}N_2O_2$ |
| $CH_3OC_6H_4$ | $C_5H_{10}N$ | 77,9 | 176—177/3 | $C_{14}H_{22}N_2O$ |
| $C_2H_5OC_6H_4$ | $C_5H_{10}N$ | 71,4 | 187—190/3 | $C_{15}H_{24}N_2O$ |
| $C_3H_7OC_6H_4$ | $C_5H_{10}N$ | 82,5 | 194—195/3 | $C_{16}H_{26}N_2O$ |
| $C_4H_9OC_6H_4$ | $C_5H_{10}N$ | 81,2 | 200—202/3 | $C_{17}H_{28}N_2O$ |
| $CH_3OC_6H_4$ | C_4H_9N | 75,0 | 161—162/3 | $C_{13}H_{20}N_2O$ |
| $C_2H_5OC_6H_4$ | C_4H_9N | 71,7 | 171—172/3 | $C_{14}H_{22}N_2O$ |
| $C_3H_7OC_6H_4$ | C_4H_9N | 81,0 | 176—177/3 | $C_{15}H_{24}N_2O$ |
| $C_4H_9OC_6H_4$ | C_4H_9N | 86,3 | 181—183/3 | $C_{16}H_{26}N_2O$ |

* Отгон кристаллизуется и плавится при 51—52°.

Таблица 2



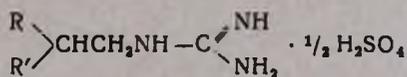
| d ₄ ²⁰ | n _D ²⁰ | MR _D | | А н а л и з, % | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | найде- но | вычислено | С | | Н | | N | |
| | | | | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено | найде- но | вычис- лено |
| 1,0789 | 1,5451 | 60,47 | 60,82 | 69,58 | 69,86 | 8,25 | 8,79 | 13,81 | 13,57 |
| 1,0188 | 1,5469 | 63,59 | 63,79 | 76,20 | 76,42 | 9,97 | 9,86 | 13,25 | 13,71 |
| 1,017 | 1,5435 | 59,00 | 59,17 | 75,58 | 75,73 | 9,12 | 9,53 | 14,50 | 14,7 |
| 1,1085 | 1,5512 | 68,03 | 67,08 | 66,18 | 66,07 | 7,96 | 8,48 | 12,00 | 11,89 |
| 1,0853 | 1,5438 | 72,80 | 71,69 | 67,38 | 67,17 | 9,25 | 8,85 | 11,0 | 11,18 |
| 1,0697 | 1,5358 | 77,05 | 76,31 | 67,92 | 68,13 | 9,00 | 9,15 | 10,28 | 10,59 |
| * | — | | | 69,28 | 69,03 | 9,82 | 9,42 | 10,21 | 10,09 |
| 1,0514 | 1,5420 | 70,14 | 70,05 | 72,00 | 71,76 | 9,66 | 9,46 | 11,94 | 11,99 |
| 1,0399 | 1,5432 | 75,30 | 74,67 | 72,68 | 72,54 | 10,11 | 9,73 | 11,56 | 11,28 |
| 1,0255 | 1,5357 | 79,74 | 79,29 | 73,43 | 73,23 | 9,56 | 9,98 | 10,67 | 10,71 |
| 1,017 | 1,530 | 83,97 | 83,91 | 74,14 | 73,87 | 10,41 | 10,20 | 10,47 | 10,17 |
| 1,0591 | 1,5419 | 65,45 | 65,43 | 70,51 | 70,87 | 9,50 | 9,15 | 12,45 | 12,71 |
| 1,0548 | 1,5420 | 69,87 | 70,05 | 71,82 | 71,76 | 9,82 | 9,46 | 11,78 | 11,99 |
| 1,0261 | 1,5365 | 75,53 | 74,67 | 72,78 | 72,54 | 10,14 | 9,73 | 11,99 | 11,28 |
| 1,0128 | 1,5301 | 80,04 | 79,28 | 73,58 | 73,23 | 9,56 | 9,98 | 10,51 | 10,71 |

Экспериментальная часть

Нитрилы *фенил-, п-алкоксифенил-, морфолинил-, пиперидил-, пирролидилуксусных кислот*. Получены методом Гудсона — взаимодействием *п-алкоксифенилбензальдегидов* с гидрохлоридами соответствующих гетероциклических аминов и цианистым натрием [4]. После перегонки нитрилы выкристаллизовываются при долгом стоянии (табл. 1).

*β-(Фенил-, п-алкоксифенил-)-β-(морфолино-, пиперидино-, пирролидино)этиламин*ы. К 4,56 г (0,12 моля) алюмогидрида лития в 200 мл абсолютного эфира медленно при перемешивании приливают раствор 0,1 моля соответствующего нитрила в 100 мл абсолютного эфира. По окончании нагревают на водяной бане 6 часов и по охлаждении, не переставая перемешивать, приливают 40 мл воды и 15 мл 50%-ного раствора едкого натра. Отфильтровывают, промывают осадок на фильтре 200—300 мл абсолютного эфира. Фильтрат высушивают над безводным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Таблица 3



| R | R' | Выход, % | Т. пл., °С | Молекулярная формула | Анализ, % | | | |
|--|----------------------------------|----------|----------------------|--|-----------|-----------|---------|-----------|
| | | | | | N | | S | |
| | | | | | найдено | вычислено | найдено | вычислено |
| C ₆ H ₅ | OC ₄ H ₉ N | 89,9 | 115—116 | C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 18,68 | 18,84 | 5,27 | 5,38 |
| C ₆ H ₅ | C ₅ H ₁₀ N | 87,2 | 227—228 | C ₁₄ H ₂₂ N ₄ · 1/3 H ₂ SO ₄ | 19,66 | 18,93 | 5,96 | 5,41 |
| C ₆ H ₅ | C ₄ H ₉ N | 85,0 | 129—130 | C ₁₃ H ₂₀ N ₄ · 1/2 H ₂ SO ₄ | 19,82 | 19,98 | 5,52 | 5,77 |
| CH ₃ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 73,5 | 174—175 | C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O ₂ · 1/2 H ₂ SO ₄ | 17,41 | 17,11 | 5,00 | 4,89 |
| C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 84,0 | 135—137 с разлож. | C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 1/2 H ₂ SO ₄ | 16,30 | 16,40 | 4,96 | 4,68 |
| C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 80,0 | 170—172 | C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₂ · 1/2 H ₂ SO ₄ | 15,52 | 15,76 | 4,42 | 4,50 |
| C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ | OC ₄ H ₉ N | 78,0 | 149—150 с разлож. | C ₁₇ H ₂₈ N ₄ O ₂ · 1/2 H ₂ SO ₄ | 15,30 | 15,16 | 4,61 | 4,33 |
| CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 86,7 | 128—130 с разлож. | C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 17,47 | 17,21 | 5,22 | 4,91 |
| C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 90,1 | 206—207 | C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 16,43 | 16,56 | 4,51 | 4,71 |
| C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 84,5 | 214—215 | C ₁₇ H ₂₈ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 15,58 | 15,87 | 5,00 | 4,53 |
| C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ | C ₅ H ₁₀ N | 90,4 | 203—205 | C ₁₈ H ₃₀ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 15,51 | 15,24 | 4,48 | 4,35 |
| CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 89,5 | 119—120 с разлож. | C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 18,01 | 17,99 | 5,40 | 5,14 |
| C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 89,7 | 138—140 | C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 17,52 | 17,21 | 4,78 | 4,91 |
| C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 88,2 | 129—130 с разлож. | C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 16,75 | 16,56 | 5,05 | 4,71 |
| C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ | C ₄ H ₉ N | 88,0 | 125—126 | C ₁₇ H ₂₈ N ₄ O · 1/2 H ₂ SO ₄ | 15,67 | 15,87 | 5,00 | 4,52 |

β -(Фенил-, *n*-алкоксифенил-)- β -(морфолино, пиперидино, пирролидино)этилгуаниды. К раствору 2,76 г (0,01 моля) сульфата S-метилизотиомочевины в 100 мл 50%-ного этилового спирта приливают 0,021 моля соответствующего амина. Смесь кипятят 5 часов, отгоняют растворитель и остаток тщательно протирают с абсолютным эфиром. Выкристаллизовавшийся продукт перекристаллизовывают из абсолютного спирта (табл. 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԿՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

V. ՄԻ ՔԱՆԻ ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐ՝ ՈՐՊԵՍ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ՀԻՊՈԹԵՆԶԻՎ ԵՅՈՒԹԵՐ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ, Բ. Ա. ՈԳԱՆԵՅԱՆ Ե Ա. Ս. ՀԱԶԻԲԵԿՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո մ

Հիպոթենզիվ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզել ենք 15 տեղակալված գուանիդիններ: Բենզալդեհիդի, պ-ալկոքսիբենզալդեհիդիների և մորֆոլինի, պիպերիդինի, պիրրոլիդինի քլորհիդրատների ու նատրիումի ցիանիդի փոխազդման միջոցով ջրային միջավայրում ստացել ենք համապատասխան երկտեղակալված քաղախաթթուների նիտրիլներ, որոնք վերականգնել ենք մինչև ամիններ:

Տեղակալված գուանիդիններ ստանալու համար վերջիններս ռեակցիայի մեջ ենք մտցրել 5-մեթիլիզոթիոմիդանյութի հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. W. S. Peart, M. T. MacMahon, Brit. Med. J., 1, 398. (1964).
2. Швейц. пат. 342957 [С. А., 55, 2707g (1961)].
3. А. А. Ароян, С. П. Кочарян, А. Е. Есян, Т. Р. Овсепян, А. С. Азарян, Н. Р. Акоюн, Изв. АН АрмССР, 17, 543 (1964); 18, 76 (1965); Арм. хим. ж., 21, 407, 696, 771, 858 (1968); 22, 610 (1969).
4. L. H. Goodson, H. Christopher, J. Am. Chem. Soc., 72, 358 (1950).
5. A. Paul, J. Jansson, J. Am. Chem. Soc., 76, 6192 (1954).