

ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА

ХУ. 3-ХЛОР-4-АЛКОСИБЕНЗИЛАМИНЫ И -ГУАНИДИНЫ

Г. Р. АКОПЯН, Т. Р. ОВСЕПЯН и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии имени А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 19 V 1972

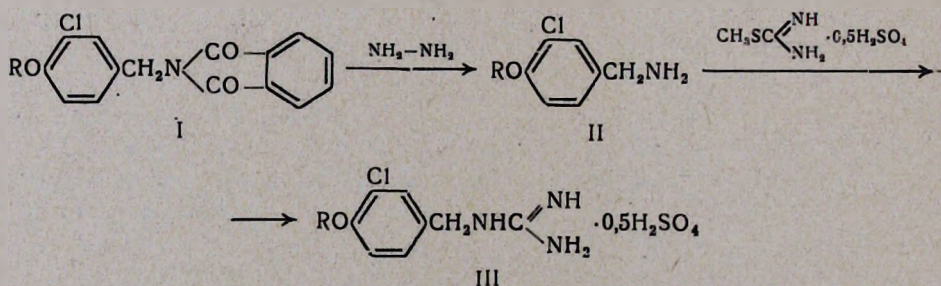
Осуществлен синтез 3-хлор-4-алкоксибензиламинов (II). Взаимодействием последних с сульфатом S-метилизотиомочевины и с фенилизотиоцианатом получены соответственно производные гуанидина III и тиомочевины IV.

Табл. 4, библи. ссылок 6.

При изучении структурных особенностей известных симпатолитических средств гуанидинового ряда (гуанетидин, бетанидин, ватенсол, энвакар и др.) трудно сделать обобщающие заключения относительно влияния какого-либо радикала или группы (кроме гуанидиновой) на гипотензивный эффект.

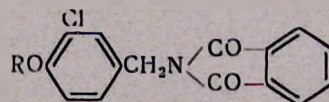
У одного препарата эффективным является сочетание β -гуанидиноэтильной группы с азициклооктаном (гуанетидин), у другого—сочетание гуанидинометильной группы с бензодиксаном (энвакар). Активные структуры получены как при совмещении гуанидиноалкильной группы с незамещенной фенильной (бетанидин), так и с хлорзамещенной фенильной (ватенсол) группами. Наличие указанных активных препаратов среди производных гуанидина является основанием для новых синтетических исследований в этом ряду.

В настоящей работе, продолжая ранее начатые исследования [1,2], мы предприняли синтез замещенных гуанидинов III, сочетающих в структуре гуанидинометильную группу с 3-хлор-4-алкоксизамещенным фенильным радикалом. Синтез осуществили по схеме



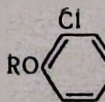
Исходные для аминов II N-(3-хлор-4-алкоксибензил)фталимиды (I) получены взаимодействием 3-хлор-4-алкоксибензилхлоридов [3,4] с фталимидом калия в среде диметилформамида. Соединения I бесцветные.

Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %								R _f *
				C		H		Cl		N		
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	
CH ₃	83,1	159—161	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₃	63,50	63,69	4,39	4,01	11,48	11,75	4,94	4,64	0,35
C ₂ H ₅	79,1	136—138	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃	64,84	64,66	4,23	4,47	11,18	11,23	4,87	4,44	0,40
C ₃ H ₇	76,9	108—110	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃	65,50	65,55	4,60	4,78	10,42	10,75	4,65	4,25	0,45
изо-C ₃ H ₇	74,9	95—97	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃	65,65	65,55	4,48	4,78	10,87	10,75	4,04	4,25	0,48
C ₄ H ₉	76,5	102—104	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₃	66,11	66,40	5,64	5,28	10,78	10,31	4,16	4,07	0,50
изо-C ₄ H ₉	72,7	116—118	C ₁₉ H ₁₈ ClNO ₃	66,70	66,40	5,12	5,28	10,55	10,31	3,84	4,07	0,54
C ₅ H ₁₁	82,0	72—73	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₃	66,85	66,13	5,98	5,63	10,23	9,91	3,79	3,91	—
изо-C ₅ H ₁₁	68,5	89—91	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₃	67,44	67,13	5,95	5,63	10,27	9,91	4,15	3,91	—

* Система эфир—петролейный эфир (1:1), адсорбент—окись алюминия II степени активности (обнаружение парамидола).



R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Гидро- хлорид Т. пл., °C	Молекулярная формула
CH ₃	76,7	121—123	250—251	C ₈ H ₁₁ Cl ₂ NO
C ₂ H ₅	75,7	125—127	236—238	C ₉ H ₁₃ Cl ₂ NO
C ₃ H ₇	60,5	132—135	248—250	C ₁₀ H ₁₅ Cl ₂ NO
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	58,4	135—136	230—231	C ₁₀ H ₁₅ Cl ₂ NO
C ₄ H ₉	76,6	149—151	241—243	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₂ NO
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	75,4	152—153	246—248	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₂ NO
C ₅ H ₁₁	66,8	155—157	251—256	C ₁₂ H ₁₉ Cl ₂ NO
<i>нзо</i> -C ₅ H ₁₁	73,2	162—163	252—254	C ₁₂ H ₁₉ Cl ₂ NO

Таблица 2

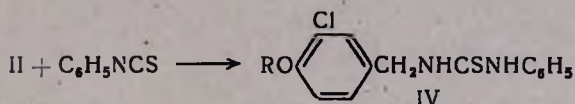
CH₃NH₂

А н а л и з, %							
C		H		Cl		N	
найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
46,47	46,17	4,80	4,84	33,96	34,05	6,48	6,73
48,60	48,89	5,84	5,43	32,42	32,07	6,24	6,34
51,03	51,07	6,30	6,00	29,96	30,16	5,55	5,96
51,48	51,07	6,31	6,00	30,47	30,16	5,71	5,96
52,53	52,88	6,44	6,47	28,23	29,45	5,31	5,62
52,62	52,88	6,86	6,47	28,24	28,45	5,29	5,62
54,50	54,75	7,08	6,89	26,63	26,95	5,18	5,32
54,61	54,75	7,10	6,89	26,72	26,95	5,41	5,32

вещества, хорошо кристаллизирующиеся из метанола. Гидразинолиз последних по Ингу и Манске [5] привел к 3-хлор-4-алкоксибензиламинам (II), которые представляют собой прозрачные жидкости, быстро мутнеющие на воздухе вследствие карбонизации.

Производные гуанидина III получены нагреванием аминов II с сульфатом S-метилизотиомочевины в водноспиртовой среде в течение 3 час. Замещенный гуанидин выпадает в виде кристаллического осадка при стоянии реакционной смеси в течение 10—12 час.

Для биологических испытаний из аминов II получены кристаллические гидрохлориды и производные тиомочевины IV. Последние синтезированы кипячением спиртовых растворов аминов с фенилизотиоцианатом.



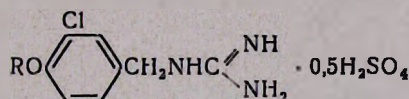
Чистота и индивидуальность замещенных фталимидов I и тиомочевины IV подтверждены тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

N-(3-Хлор-4-алкоксибензил)фталимиды (I) и 3-хлор-4-алкоксибензиламины (II) получены по ранее описанной методике [6] (табл. 1,2).

Сульфаты N-(3-хлор-4-алкоксибензил)гуанидинов (III). Смесь 0,01 моля II и 1,39 г (0,01 моля) сульфата S-метилизотиомочевины в 15 мл 50%-ного водного раствора этанола кипятят 3 часа и оставляют стоять 10—12 час. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанола с водой (1:1) (табл. 3).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
				N		S	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	87,7	252—253	C ₉ H ₁₂ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	16,29	16,00	6,35	6,10
C ₂ H ₅	90,5	205—207	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	15,43	15,18	5,97	5,79
C ₃ H ₇	75,8	259—261	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	14,81	14,45	5,82	5,51
изо-C ₃ H ₇	75,9	255—258	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	14,67	14,45	5,65	5,51
C ₄ H ₉	72,3	263—264	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	13,91	13,78	5,44	5,26
изо-C ₄ H ₉	82,2	257—259	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	13,83	13,78	5,61	5,26
C ₅ H ₁₁	56,6	271—273	C ₁₃ H ₂₀ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	13,25	13,18	5,15	5,03
изо-C ₅ H ₁₁	84,9	265—266	C ₁₃ H ₂₀ ClN ₃ O · 0,5H ₂ SO ₄	13,37	13,18	5,26	5,03

N-(3-Хлор-4-алкоксибензил)тиомочевины (IV). К раствору 0,02 моля II в 15 мл этанола добавляют 1,5 г (0,02 моля) тиомочевины и кипятят 2 часа. Выпавший при растирании осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 4). На хроматограмме в тонком слое окиси алюминия II степени активности IV проявляются одним пятном. R_f в пределах 0,44—0,49 в эфире; обнаружение парами йода.

Таблица 4

$$\text{RO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2\text{NHCSNHC}_2\text{H}_5$$

R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	95,4	139—141	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ OS	9,31	9,15	10,36	10,45
C ₂ H ₅	93,4	125—126	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ OS	8,50	8,73	9,72	9,99
C ₃ H ₇	83,8	124—125	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ OS	8,26	8,36	9,35	9,57
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	84,1	121—122	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ OS	8,06	8,36	9,26	9,57
C ₄ H ₉	86,0	120—121	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ OS	7,83	8,04	9,14	9,16
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	95,6	128—129	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ OS	7,97	8,04	9,03	9,16

ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XV. 3-ՔԼՈՐ-4-ԱԼԿՕԲՍԻԲԵՆԶԻԼԱՄԻՆՆԵՐ ԵՎ -ԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐ

Պ. Ռ. ՀԱԿՈՅԱՆ, Թ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

3-Քլոր-4-ալկօքսիբենզիլֆթալամիդների հիդրազինալիզով սինթեզված են 3-քլոր-4-ալկօքսիբենզիլամիններ, S-մեթիլիզոթիոմիդանյութի և ֆենիլիզոթիոցիանատի հետ ամինների փոխազդմամբ համապատասխանորեն ստացված են գուանիդինի և թիոմիդանյութի ածանցյալներ:

Կենսաքանական փորձարկումների համար սինթեզված ամիններից ըստացված են բյուրեղական հիդրոքլորիդներ և թիոմիդանյութի ածանցյալներ:

GUANIDINE DERIVATIVES

XV. 3-CHLORO-4-ALKOXYBENZYLAMINES AND -GUANIDINES

P. R. AKOPIAN, T. R. HOVSEPIAN and H. A. HAROYAN

By the hydrazinolysis of 3-chloro-4-alkoxybenzylftalimides the 3-chloro-4-alkoxybenzylamines are synthesised. The latern compounds when treated with 5-methylisothiourea and phenylisothioclanate, produce the corresponding substituted guanidines and thioureas.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, П. Р. Акопян, Арм. хим. ж., 23, 629 (1970).
2. Т. Р. Овсепян, П. Р. Акопян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., (в печати).
3. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж., 22, 406 (1969).
4. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж., 23, 1025 (1970).
5. H. Jng, R. Manske, J. Chme. Soc., 1926, 2348.
6. А. А. Ароян, А. Е. Есаян, Арм. хим. ж., 21, 207 (1968).