

ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА

XVI. СИНТЕЗ АЛКИЛИРОВАННЫХ 4-АЛКОКСИФЕНИЛАЦЕТОНИТРИЛОВ И ЗАМЕЩЕННЫХ ГУАНИДИНОВ

Т. Р. ОВСЕПЯН, А. С. ПЕТРОСЯН и А. А. АРОЯН

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

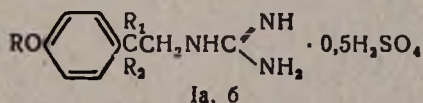
Поступило 19 VII 1972

С целью испытания гипотензивных свойств синтезированы замещенные гуанидины I и VI. Проведено алкилирование 4-алкоксисбензилцианидов с последующим каталитическим гидрированием полученных нитрилов III в соответствующие первичные амины IV.

Рис. 1, табл. 4, библиограф. ссылок 5.

Наличие активных гипотензивных средств среди производных гуанидина, сочетающих в структуре самые различные группы, является основанием для поисков новых веществ этого класса соединений. Для изучения связи структуры с симпатолитической активностью синтезированы и исследованы многообразный ряд замещенных гуанидинов [1]. Однако среди них почти нет соединений, содержащих различные алкильные заместители в алифатической цепи между гуанидиновой группой и арильным радикалом.

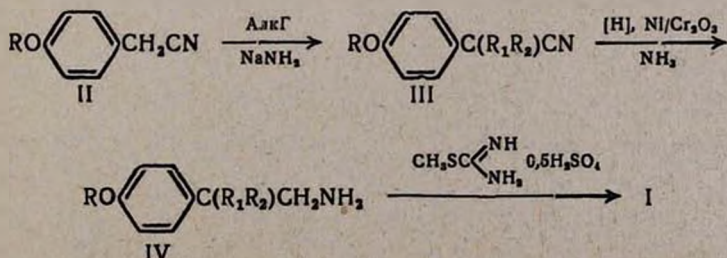
В настоящей работе в продолжение предыдущих исследований [2] проведен синтез гуанидинов со структурой I.



а, R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇; R₁=H; R₂=CH₃, C₂H₅;

б, R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇; R₁=R₂=CH₃, C₂H₅, C₃H₇.

Синтез осуществлен по схеме



Исходные нитрилы III синтезированы алкилированием 4-алкоксибензилцианидов [3] алкилгалогенидами в присутствии амида натрия в среде бензола [4]. Их чистота подтверждена хроматографированием в тонком слое окиси алюминия, при котором они обнаруживаются одним пятном, за исключением двух соединений (III, $R=CH_3$; $R_1=R_2=C_3H_7$; $R=C_2H_5$; $R_1=R_2=CH_3$), дающих на хроматограмме еще одно, менее интенсивное пятно с $R_f=0,73$. Газожидкостное хроматографирование одного из них с $R=C_2H_5$; $R_1=R_2=CH_3$ выявило два пика, по расчету площадей которых процентное содержание компонентов смеси соответствует 2:98 (рис.). Гидрирование замещенных ацетонитрилов III в автоклаве в присутствии стандартного промышленного катализатора никеля на окиси хрома привело к соответствующим первичным аминам IV с 63—85%-ными выходами. Из них получены кристаллические гидрохлориды.

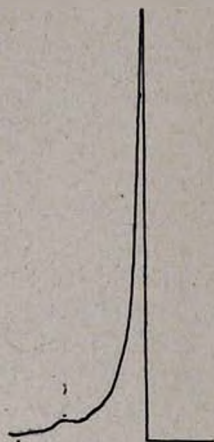
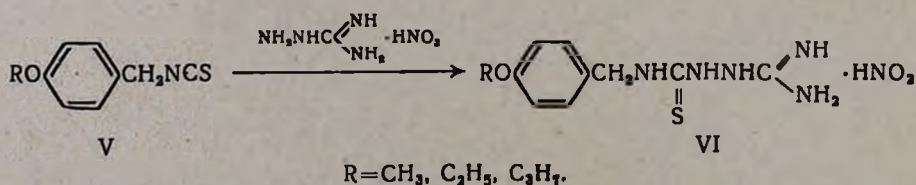


Рис. Хроматограмма III ($R=C_2H_5$; $R_1=R_2=CH_3$). Колонка длиной 2 м и внутренним диаметром 5 мм с хромосорбом G, пропитанным адипинатом полиэтиленгликоля. Температура 80—90°, скорость He 60 мл/мин.

Для синтеза производных гуанидина I соединения IV вводились в реакцию с сульфатом S-метилизотиомочевины в водноспиртовой среде. Гуанидины получались в виде бесцветных кристаллических веществ, некоторые из которых сильно гигроскопичны.

Параллельно синтезированы некоторые замещенные гуанидины со структурой VI взаимодействием 4-алкоксибензилизотиоцианатов [5] с аминогуанидином



Полученные соединения VI представляют интерес не только для испытания их биологических свойств, но и для дальнейшего их превращения в различные гетероциклические системы.

Экспериментальная часть

4-Аллоксифенилалкилацетонитрилы (III, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, C_2H_5). К раствору 0,1 моля II в 30 мл абс. бензола при перемешивании добавляют по частям 3,9 г (0,1 моля) амида натрия и смесь кипятят 2 часа. Затем прикапывают 0,11 моля йодистого метила или бромистого этила и нагревание с перемешиванием продолжают в течение 4 час. По охлаждении приливают воду до растворения осадка, экстрагируют бензолом, бензольный слой сушат над прокаленным сернистым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

4-Аллоксифенилдиалкилацетонитрилы (III, $R_1=R_2=CH_3$, C_2H_5 , C_3H_7). Получены аналогично из 0,1 моля II в 30 мл безводного бензола, 7,8 г (0,22 моля) амида натрия и 0,21 моля йодистого метила или бромистого этила (табл. 1). R_f в пределах 0,64—0,69 в тонком слое окиси алюминия в системе эфир—петролейный эфир (1:1).

β -(4-Аллоксифенилмоно- и диалкил)этиламинны (IV). Смесь 0,1 моля III, 4 г катализатора никеля на окиси хрома и 100 мл насыщенного раствора аммиака помещают в автоклав и при 110° пропускают водород под давлением 110 атм. Необходимое количество водорода поглощается за 5—6 час. Катализатор отфильтровывают и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Гидрохлориды аминов получены обработкой их эфирных растворов насыщенным эфирным раствором хлористого водорода (табл. 2).

Сульфаты N - β -(4-аллоксифенилмоно- и диалкил)этилгуанидинов (I). Смесь 0,01 моля IV, 1,4 г (0,01 моля) сульфата S -метилизотиомочевина и 10 мл 50%-ного этилового спирта нагревают на водяной бане в течение 5 час. Затем, добавляя бензол, отгоняют растворитель, к остатку приливают абс. эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из абс. этанола (табл. 3).

Нитраты 1-амидино-4-(4-аллоксибензил)тиосемикарбазидов (VI). К раствору 0,025 моля V в 15 мл диметилформамида добавляют 3,4 г (0,025 моля) нитрата аминогуанидина и смесь нагревают на водяной бане 5 час. По охлаждении приливают 50 мл абс. эфира. Образовавшийся красный маслообразный продукт после многократной обработки эфиром и длительного стояния в холодильнике частично кристаллизуется. Перекристаллизацию проводят из этанола (табл. 4).



R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Молекулярная формула
CH ₃	H	CH ₃	47,4	114—116	C ₁₀ H ₁₁ NO
CH ₃	H	C ₂ H ₅	38,3	116—118	C ₁₁ H ₁₃ NO
C ₂ H ₅	H	CH ₃	62,9	121—123	C ₁₁ H ₁₃ NO
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	59,5	123—125	C ₁₂ H ₁₅ NO
C ₃ H ₇	H	CH ₃	52,9	125—127	C ₁₂ H ₁₅ NO
C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	52,4	128—130	C ₁₃ H ₁₇ NO
CH ₃	CH ₃	CH ₃	57,7	110—112	C ₁₁ H ₁₃ NO
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	60,6	114—116	C ₁₃ H ₁₇ NO
CH ₃	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	70,2	137—139	C ₁₅ H ₂₁ NO
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	64,0	119—121	C ₁₂ H ₁₅ NO
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	69,6	124—125	C ₁₄ H ₁₉ NO
C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	67,1	122—124	C ₁₃ H ₁₇ NO
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	59,7	124—126	C ₁₅ H ₂₁ NO

Таблица 1

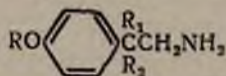


d_4^{20}	n_D^{20}	А н а л и з. ‰					
		С		Н		С	
		най- дено	вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено
1,0470	1,5228	74,88	74,51	6,65	6,83	8,65	8,69
1,0230	1,5170	75,06	75,40	7,25	7,48	8,41	7,99
1,0149	1,5028	75,58	75,40	8,00	7,48	8,20	7,99
0,9945	1,5058	76,17	76,15	8,00	7,98	7,89	7,40
1,0050	1,5103	76,02	76,15	7,72	7,98	7,02	7,40
0,9844	1,5019	76,65	76,81	8,00	8,43	6,95	6,89
1,0355	1,5185	74,89	75,40	7,64	7,48	8,36	7,99
1,0062	1,5101	76,41	76,81	8,08	8,43	6,59	6,89
1,0040	1,5101	77,47	77,88	9,40	9,15	6,49	6,05
1,0138	1,5113	75,84	76,15	7,88	7,98	7,37	7,40
0,9931	1,5072	76,66	76,92	9,04	8,81	6,74	6,45
0,9901	1,5032	76,50	76,81	8,91	8,43	6,41	6,89
0,9832	1,4852	77,83	77,88	9,39	9,15	6,42	6,05

Т. Р. Овсепян, А. С. Петросян, А. А. Ароян

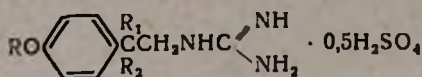
R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰
CH ₃	H	CH ₃	71,3	108—109	C ₁₀ H ₁₅ NO	1,0159
CH ₃	H	C ₂ H ₅	64,2	110—112	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9954
C ₂ H ₅	H	CH ₃	76,3	114—116	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9932
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	76,6	117—119	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9768
C ₃ H ₇	H	CH ₃	70,6	118—120	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9844
C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	64,8	122—124	C ₁₃ H ₂₁ NO	0,9627
CH ₃	CH ₃	CH ₃	77,9	102—104	C ₁₁ H ₁₇ NO	1,0087
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	66,3	108—110	C ₁₃ H ₂₁ NO	0,9948
CH ₃	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	85,5	112—113	C ₁₅ H ₂₅ NO	0,9802
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	65,2	115—116	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9945
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62,8	117—119	C ₁₄ H ₂₃ NO	0,9819
C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	68,8	120—122	C ₁₃ H ₂₁ NO	0,9681
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	63,9	121—123	C ₁₅ H ₂₅ NO	0,9664

Таблица 2



n _D ²⁰	А н а л и з, %						Молекулярная формула	Гидрохлорид		
	С		Н		N			Т. п. л., °C	Cl, %	
	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено			найде- но	вычис- лено
1,5302	73,01	72,69	9,36	9,15	8,74	8,48	C ₁₀ H ₁₆ ClNO	128—130	18,01	17,58
1,5242	73,64	73,70	9,42	9,55	7,52	7,81	C ₁₁ H ₁₉ ClNO	125—127	—	—
1,5270	73,86	73,70	9,35	9,55	7,81	7,81	C ₁₁ H ₁₈ ClNO	130—132	16,73	16,43
1,5041	74,67	74,62	9,93	9,96	7,80	7,25	C ₁₂ H ₂₀ ClNO	131—132	15,24	15,44
1,5064	74,47	74,62	9,72	9,96	7,11	7,25	C ₁₂ H ₂₀ ClNO	148—150	—	—
1,4949	75,05	75,31	10,17	10,21	6,53	6,76	C ₁₃ H ₂₂ ClNO	182—184	—	—
1,5308	73,51	73,70	9,38	9,55	7,64	7,81	C ₁₁ H ₁₈ ClNO	123—125	—	—
1,5076	75,22	75,31	10,03	10,21	6,45	6,76	C ₁₃ H ₂₂ ClNO	197—199	—	—
1,5059	76,31	76,54	10,60	10,71	5,73	5,95	C ₁₃ H ₂₀ ClNO	140—141	13,09	13,04
1,5002	74,40	74,62	9,59	9,96	7,14	7,25	C ₁₂ H ₂₀ ClNO	133—135	15,83	15,44
1,5191	76,12	75,97	10,29	10,47	6,52	6,33	C ₁₄ H ₂₄ ClNO	134—135	14,15	13,76
1,4912	75,31	75,31	10,00	10,21	6,71	6,76	C ₁₃ H ₂₂ ClNO	131—133	14,94	14,54
1,5072	77,11	76,54	11,00	10,71	6,43	5,95	C ₁₅ H ₂₆ ClNO	170—171	—	—

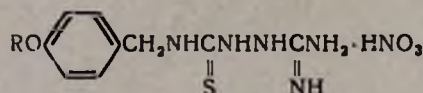
Таблица 3



R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
						N		S	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	H	CH ₃	50,8	111—113	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	15,98	16,39	6,57	6,25
CH ₃	H	C ₂ H ₅	74,1	93—95	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	15,31	15,54	5,76	5,93
C ₂ H ₅	H	CH ₃	63,0	186—188	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	15,10	15,54	6,14	5,93
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	39,3	*	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	14,56	14,78	5,32	5,64
CH ₃	CH ₃	CH ₃	70,4	120—122	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	16,01	15,54	6,31	5,93
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	53,4	97—99	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	14,21	14,08	5,26	5,37
CH ₃	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	50,0	122—124	C ₁₆ H ₂₇ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	13,11	12,87	5,24	4,91
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	67,8	125—127	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	15,21	14,78	6,03	5,64
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	57,3	135—137	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	13,73	13,45	5,44	5,13
C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	36,7	*	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	14,17	14,08	5,63	5,37
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	50,4	*	C ₁₆ H ₂₇ N ₃ O·0,5H ₂ SO ₄	12,65	12,87	4,72	4,91

* Гигроскопичен.

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	19,0	185—186	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ O ₄ S	37,61	37,97	5,61	5,10	26,43	26,57	10,26	10,14
C ₂ H ₅	18,2	188—190	C ₁₁ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	40,04	39,99	6,01	5,49	25,20	25,44	9,21	9,71
C ₃ H ₇	13,9	190—192	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	41,56	41,85	5,47	5,85	24,13	24,40	9,07	9,31

ԳՈՒԱՆԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XVI. ԱԼԿԻԼԱԾ 4-ԱԼԿՈԲՍԻՅՆԻԼԱՑԵՏՈՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱԼԱԾ ԳՈՒԱՆԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ք. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Ա. Ս. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Նատրիումի ամրիդի ներկայությամբ մեթիլդիդրի կամ էթիլդիդրի հետ 4-ալկոբսիբենզիլցիանիդների փոխազդմամբ սինթեզված են մոնո- և դիալ-

կիւ-տեղակալված 4-ալկօքսիֆենիլացետոնիտրիլներ (III): Վերջիններիս կատալիտիկ հիդրումով ստացված են համապատասխան առաջնային ամիններ (IV). S-Սեթիլիզոթիոմիդանյութի սուլֆատի հետ նրանց ռեակցիայով սինթեզված են տեղակալված գուանիդիններ (I): 4-Ալկօքսիբենզիլիզոթիոցիանատների և ամինագուանիդինի փոխադրմամբ զուգահեռաբար ստացված են գուանիդինի ածանցյալներ (VI):

GUANIDINE DERIVATIVES

XVI. SYNTHESIS OF ALKYLATING 4-ALKOXYPHENYLACETONITRILES AND SUBSTITUTED GUANIDINES

T. R. HOVSEPIAN, A. S. PETROSSIAN and H. A. HAROYAN

The mono- and dialkylsubstituted 4-alkoxyphenylacetoneitriles has been obtained. The reduction of nitriles catalytically yields the corresponding primary amines. By the interaction of amines with S-methylisothiouraea a series of guanidine derivatives have been prepared.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. С. Либерман, Л. Н. Яхонтов, ЖВХО, 10, 616 (1965).
2. Т. Р. Овсепян, А. С. Петросян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 25, 876 (1972); П. Р. Акопян, Т. Р. Овсепян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 26, 234 (1973).
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 14, 157 (1961).
4. Т. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiragaki, T. Aoyama, O. Kusama, J. Med. Chem., 14, 72, (1971).
5. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, П. Р. Акопян, Арм. хим. ж., 22, 493 (1969).