

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БИГУАНИДА

А. А. АРОЯН, Т. Р. ОВСЕПЯН и И. Н. НИКОЛАЕВА

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

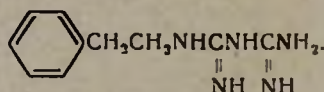
Поступило 15 VII 1970

С целью испытания гипотензивных и гипогликемических свойств синтезированы некоторые производные бигуанида, содержащие β-, γ-(4-алкоксибензилмеркапто)алкильные, β-(2-алкокси-5-бромбензилмеркапто)этильные и γ-(4-алкоксифенил)пропильные группы.

Табл. 2, библиограф. ссылки 7.

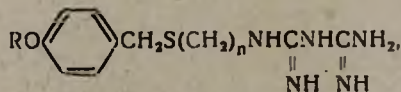
Ранее полученные нами производные гуанидина, содержащие β-, γ-(4-алкоксибензилмеркапто)алкильные и β-(2-алкокси-5-бром-бензилмеркапто)этильные группы, проявляли гипотензивную активность [1].

Было интересно проследить изменение гипотензивных свойств в связи с переходом от гуанидиновой группы к гуанилгуанидиновой. С другой стороны, систематические исследования производных гуанидил-гуанидина с различными заместителями выяснили антималярийные [2], гипотензивные [3], противовирусные [4], гипогликемические [5] и другие свойства этих соединений. Однако основной областью испытания свойств производных бигуанида является гликемия. В результате таких испытаний выявлен высокоактивный гипогликемический препарат N'-(β-фенэтил)бигуанид, нашедший клиническое применение [6]:

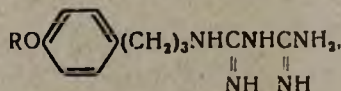


Производные бигуанида являются также интересными промежуточными соединениями в синтезе производных гетероциклических систем, в частности, производных триазина.

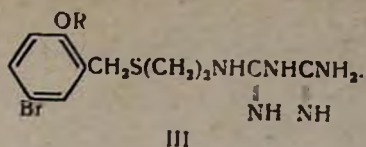
В этой связи представляли интерес синтез и испытание биологических свойств некоторых производных бигуанида с общими формулами I, II, III:



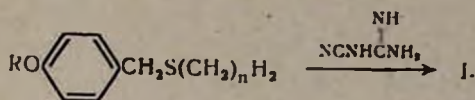
I n = 2, 3



II

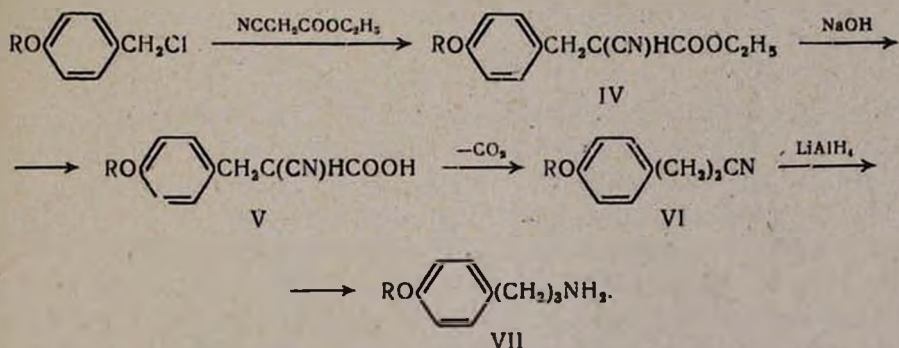


Производные бигуанида нами получены сплавлением соответствующих первичных аминов с дициандиамидом:



Температура реакции в каждом отдельном случае поддерживалась на 10–15° выше температуры расплавления смеси дициандиамида и соответствующего амина. В случае бигуанидов структуры I ($n=2$) продукты реакции выделены в виде оснований и моногидрохлоридов. Затем основания были переведены в дигидрохлориды обработкой эфирным раствором хлористого водорода до pH 3–2. Бигуаниды I ($n=3$) и II из реакционной смеси выделены в виде оснований, так как для кристаллизации моногидрохлоридов из реакционной смеси, очевидно, необходимо длительное стояние. В случае бигуанидов III также выделены основания, которые не закристаллизовались и были охарактеризованы в виде сильно гигроскопичных дигидрохлоридов.

Амины, необходимые для синтеза бигуанидов I, III, получены ранее описанными методами [1], а γ -(4-алкоксифенил)пропиламины получены по приведенной схеме:



Взаимодействие 4-алкоксибензилхлоридов с циануксусным эфиром проводилось в присутствии эквивалентного количества метилата натрия и привело к 4-алкоксибензилциануксусным эфирам. Щелочным омылением последних получались соответствующие кислоты, которые декарбоксилированием в орде диметилформамида переводились в β -(4-алкоксифенил)пропионитрилы. Восстановлением нитрилов алюмогидридом лития получались γ -(4-алкоксифенил)пропиламины. Вследствие быстрой карбонизации аминов охарактеризованы их гидрохлориды.

Экспериментальная часть

Этиловые эфиры 4-алкоксибензилциануксусной кислоты (IV, R=CH₃, C₂H₅). К алкоголяту, приготовленному из 5,52 г (0,24 г-ат) натрия и 80 мл безводного метанола, при перемешивании и температуре 15° приливают 1113 г (1 моль) этилового эфира циануксусной кислоты. Затем добавляют 0,24 моля 4-алкоксибензилхлорида в течение 30 минут. Смесь кипятят 10 часов. Спирт отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды и экстрагируют эфиром. Выход IV (R=CH₃) 34,7%; т. кип. 188—192°/1 мм; d_4^{20} 1,1266; n_D^{20} 1,5081; M_{RD} найдено 61,73, вычислено 61,68. Найдено %: С 66,72; Н 6,24; N 5,78. C₁₃H₁₅NO₃. Вычислено %: С 66,89; Н 6,48; N 6,00.

Выход IV (R=C₂H₅) 34,6%; т. кип. 194—196°/1 мм; d_4^{20} 1,1031; n_D^{20} 1,5040; M_{RD} найдено 66,38, вычислено 66,29. Найдено %: С 68,17; Н 6,48; N 5,90, C₁₄H₁₇NO₃. Вычислено %: С 68,01; Н 6,93; N 5,67.

4-Алкоксибензилциануксусные кислоты (V, R=CH₃, C₂H₅). К перемешиваемому раствору 6,4 г (0,16 моля) едкого натра в 50 мл воды при 25° добавляют 0,08 моля IV (R=CH₃, C₂H₅). Перемешивание продолжают еще час при 25° и подкисляют 27 мл 4 н соляной кислоты. Смесь перемешивают 30 минут, экстрагируют эфиром и эфирный экстракт промывают водой. После отгонки растворителя остаток при стоянии 10—12 часов кристаллизуется.

Выход V (R=CH₃) 98,7%, т. пл. 75—76° (из петролейного эфира). Найдено %: С 64,01; Н 5,35; N 7,11. C₁₁H₁₁NO₃. Вычислено %: С 64,37; Н 5,40; N 6,83.

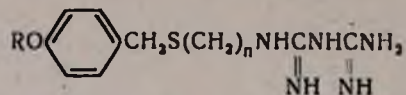
Выход V (R=C₂H₅) 90,5%, т. пл. 82—84° (из петролейного эфира). Найдено %: С 66,11; Н 6,14; N 5,98. C₁₃H₁₃NO₃. Вычислено %: С 65,75; Н 5,98; N 6,39.

β-(4-Алкоксифенил)пропионитрилы (VI, R=CH₃, C₂H₅). Раствор 0,08 моля V (R=CH₃, C₂H₅) в 60 мл диметилформамида кипятят 1,5 часа. По охлаждении выливают в 60 мл воды, экстрагируют эфиром и сушат над сернокислым натрием. Нитрилы перегоняют в вакууме. Выход VI (R=CH₃) 73,9%; т. кип. 145—148°/1 мм; n_D^{20} 1,5298. R_f 0,88 в тонком слое окиси алюминия в системе эфир—метанол (5:3). По лит. данным т. кип. 290—300°, 167°/15 мм [7]. Найдено %: С 74,42; Н 7,11; N 8,34. C₁₀H₁₁NO. Вычислено %: С 74,50; Н 6,88; N 8,69.

Выход VI (R=C₂H₅) 87,7%; т. кип. 150—154°/1 мм; d_4^{20} 1,0211; n_D^{20} 1,5152; M_{RD} найдено 51,51, вычислено 50,79. R_f 0,83 в тонком слое окиси алюминия в системе эфир—метанол (5:3). Найдено %: С 74,95; Н 7,98; N 7,63. C₁₁H₁₃NO. Вычислено %: С 75,41; Н 7,48; N 7,80.

γ-(4-Алкоксифенил)пропиламини (VII, R=CH₃, C₂H₅). К раствору 4,2 г (0,112 моля) алюмогидрида лития в 100 мл безводного эфира при перемешивании приливают 0,056 моля VI (R=CH₃, C₂H₅) в 30 мл эфира. Продолжая перемешивание, смесь нагревают 20 часов, затем обрабатывают 30 мл 40%-ного раствора едкого натра. Амин извлекают эфиром.

Таблица 1



R	n	Выход осно- вания, %	Т. пл. основа- ния, °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %								Т. пл. гидро- хлорида, °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
					C		H		N		S				Cl		N	
					най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено			най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH ₃	2	83,2	128—130	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ OS	—	—	—	—	24,72	24,89	11,32	11,40	217—218 _a	C ₁₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	19,83	20,01	19,52	19,76
C ₂ H ₅	2	79,6	138—140	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ OS	—	—	—	—	23,52	23,71	11,07	10,85	208—209 _b	C ₁₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	19,12	19,25	18,71	19,01
C ₃ H ₇	2	80,4	—в	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ OS	—	—	—	—	22,47	22,63	10,11	10,36	197—198	C ₁₄ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS	18,36	18,54	18,02	18,31
изо-C ₃ H ₇	2	66,3	147—148	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ OS	—	—	—	—	22,37	22,63	10,23	10,36	216—217 _г	C ₁₄ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS	18,25	18,54	18,15	18,31
C ₆ H ₅	2	84,5	143—144	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ OS	—	—	—	—	21,44	21,65	9,73	9,91	210—212	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	17,72	17,88	17,37	17,67
изо-C ₆ H ₅	2	87,1	132—133	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ OS	—	—	—	—	21,27	21,65	9,63	9,91	217—218	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	17,61	17,88	17,48	17,67
CH ₃	3	81,7	93—94	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ OS	52,63	52,84	6,96	7,17	23,45	23,71	—	—	191—192	C ₁₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	19,08	19,25	18,75	19,01
C ₃ H ₇	3	90,4	109—110	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ OS	54,11	54,36	7,50	7,49	22,47	22,63	—	—	110—113 _д	C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	18,23	18,54	18,11	18,31
C ₃ H ₇	3	77,6	110—112	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ OS	54,97	55,61	8,01	7,79	21,24	21,65	—	—	215—217	C ₁₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ OS	17,56	17,88	17,45	17,67

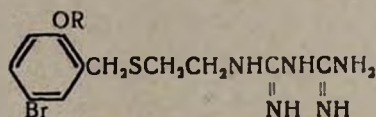
а. Т. пл. моногидрохлорида 120—122°. б. Т. пл. моногидрохлорида 124—126°. в. Не удалось закристаллизовать. г. Т. пл. моногидрохлорида 138—140°. д. Гигроскопичен.

ром. Выход VI ($R=CH_3$) 78,2%; т. кип. 110—112°/1 мм; т. пл. гидрохлорида 222—223° (из этанола). По лит. данным, т. пл. гидрохлорида 220—225° [7]. Найдено %: Cl 16,97; N 6,72. $C_{10}H_{16}ClNO$. Вычислено %: Cl 17,58; N 6,95.

Выход VII ($R=C_2H_5$) 71,8%, т. кип. 122—125°/1 мм, т. пл. гидрохлорида 231—232° (из этанола). Найдено %: Cl 15,87; N 6,30. $C_{11}H_{18}ClNO$. Вычислено %: Cl 16,45; N 6,49.

N'-[γ-(4-Алкоксифенил)пропил]бигуаниды (II, $R=CH_3, C_2H_5$). Смесь 0,02 моля гидрохлорида амина VII ($R=CH_3, C_2H_5$) и 1,7 г (0,02 моля) дициандиамида тщательно измельчают в ступке и при перемешивании нагревают на металлической бане. При температуре бани 120—125° смесь начинает плавиться и полностью расплавляется при температуре бани 140—145°, затем за счет экзотермической реакции температура смеси быстро повышается; поэтому баню удаляют на 10—15 минут и затем вновь подставляют. Нагревание продолжают еще час при температуре бани 150—160° и смесь оставляют на 10—12 часов. Затвердевший продукт растворяют в 50 мл воды и добавляют 40%-ный раствор едкого натра до pH 9—9,5. Выпавший маслообразный осадок оставляют в холодильнике 10—12 часов, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ацетона с эфиром (1:1).

Таблица 2



R	Выход основания, %	Т. пл. дигидрохлорида, °C	Молекулярная формула	Анализ, %			
				C		H	
				найденно	вычислено	найденно	вычислено
CH_3	76,2	82—84	$C_{12}H_{20}BrCl_2N_5OS$	16,12	16,37	15,19	16,16
C_2H_5	64,2	69—70	$C_{13}H_{22}BrCl_2N_5OS$	15,73	15,86	15,43	16,66
C_3H_7	66,3	102—103	$C_{14}H_{24}BrCl_2N_5OS$	15,08	15,37	15,13	15,18
C_4H_9	81,4	114—115	$C_{15}H_{26}BrCl_2N_5OS$	14,81	14,91	14,67	14,73

Выход II ($R=CH_3$) 83,3%, т. пл. 119—121°. Обработкой спиртового раствора основания насыщенным эфирным раствором хлористого водорода получен дигидрохлорид бигуанида с т. разл. 230—231° (из этанола). Для основания найдено %: C 57,92; H 7,28; N 28,32. $C_{12}H_{19}N_5O$. Вычислено %: C 57,81; H 7,68; N 28,09. Для дигидрохлорида найдено %: Cl 22,45; N 22,04. $C_{12}H_{21}Cl_2N_5O$. Вычислено %: C 22,63; N 21,73.

Выход II ($R=C_2H_5$) 66,0%, основание маслообразно, т. разл. дигидрохлорида 239—240° (из этанола). Для основания найдено %: C 63,72; H 7,67; N 26,17. $C_{13}H_{21}N_5O$. Вычислено %: C 63,81; H 8,04;

N 26,59. Для дигидрохлорида найдено %: Cl 21,52; N 20,64. $C_{13}H_{23}Cl_2N_5O$. Вычислено %: Cl 21,69; N 20,83.

Бигуаниды I, III и их дигидрохлориды получены аналогично выше-описанному. Реакционная температура для каждого представителя под-держивалась на 10—15° выше температуры плавления соответствующей смеси. Полученные данные приведены в таблицах 1,2

ԲԻԳՈՒԱՆԻԴԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՉԱՐՈՅԱՆ, Բ. Ռ. ՉՈՎՍԵՓՅԱՆ և Ի. Ն. ՆԻԿՈԼԱՅՎԱԼ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հիպոթենզիկ և հիպոգլիկեմիկ հատկությունների հետազոտման նպատակով սինթեզված են մի շարք β-, γ-(4-ալկոքսիբենզիլմերկապտա)ալկիլ-, β-(2-ալկոքսի-5-բրոմբենզիլմերկապտա)էթիլ- և γ-(4-ալկոքսիֆենիլ)պրոպիլ-տեղակալված բիգուանիդներ՝ համապատասխան առաջնային ամինների և դիցիանդիամիդի փոխազդմամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Арм. хим. ж., 21, 858 (1968); А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, П. Р. Акопян, Арм. хим. ж. (в печати).
2. H. C. Carrington, Nature, 168, 1080 (1951).
- 3 Франц. пат. 1, 320, 255 (1963); [С. А., 59, 10010b (1963)].
4. Яп. пат. 69, 01, 981 (1969); [С. А., 70, 87848 (1969)].
5. S. L. Shapiro, V. A. Farrino, L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 81, 2220 (1959).
6. J. Pomeranze, H. Fujity, G. T. Mouratoff, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 193 (1957).
7. Bellst., 10, (107).