

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.91+547.495.9

СИНТЕЗ N'-МЕТИЛ-N'-(4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)БИГУАНИДОВ

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

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

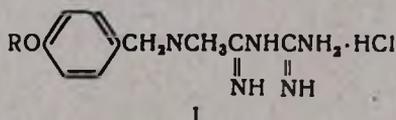
Поступило 3 IV 1972

Для испытания гипогликемических и гипотензивных свойств синтезированы гидрохлориды N'-метил-N'-(4-алкоксибензил)бигуанидов (I) взаимодействием соответствующих вторичных аминов II и дициандиамида. Выделены свободные основания бигуанидов I и переведены в дигидрохлориды. Испытаны гипогликемические свойства полученных бигуанидов I.

Табл. 4, библиограф. ссылки 8.

В настоящей работе продолжают ранее начатые синтезы производных бигуанидов с целью изучения их гипогликемических и гипотензивных свойств [1,2].

В фармакологической литературе нет подробных данных относительно влияния на гипогликемическую активность замещения атома водорода у N'-бигуанидов на метильную группу. В некоторых случаях эффективность такого замещения наблюдалась у алкильных бигуанидов [3]. Исходя из этого, нами было предпринято получение соединений с общей структурой I.



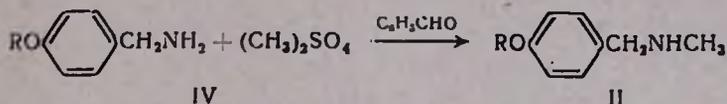
R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉.

Бигуаниды I синтезированы взаимодействием гидрохлоридов N-метил-N-(4-алкоксибензил)аминов (II) с дициандиамидом в среде бутанола. Они выделены в виде моногидрохлоридов и перекристаллизованы из этанола (табл. 2). Из гидрохлоридов I обработкой 40%-ным раствором едкого натра получены свободные основания III, переведенные для дополнительной характеристики в кристаллические дигидрохлориды (табл. 3).

При хроматографировании в тонком слое окиси алюминия основания бигуанидов III проявлялись одним пятном в пределах значений R_f 0,79—0,85.

Для синтеза исходных аминов II в литературе описан метод восстановления соответствующих амидов алюмогидридом лития [4]. Некоторые представители ($R=CH_3$, C_4H_9) получены каталитическим гидрированием альдегидов в автоклаве [5]. Сделана также попытка синтеза аминов II взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с метиламином [4,6], однако при этом выходы получались низкие из-за образования побочных продуктов.

Амины II получены нами алкилированием 4-алкоксибензиламинов (IV) диметилсульфатом в присутствии бензальдегида [7].



Амины II представляют собой бесцветные прозрачные жидкости и в противоположность исходным аминам IV устойчивы на воздухе (табл. 1).

Действие синтезированных бигуанидов I на уровень сахара в крови определялось по методу Хагедорна-Йенсена. Опыты были поставлены на крысах обоего пола весом 130—150 г. Пробы крови брались из наружной яремной вены до и после (через 30 минут) введения препаратов; последние вводились внутривенно в дозе 25—50 мг/кг. Нерастворимый в воде препарат ($R=\text{изо-C}_3\text{H}_7$) вводился внутривенно за 45 минут до взятия крови в 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы.

Результаты исследований (табл. 4) показали, что наиболее активным среди изученных соединений является соединение с пропильным радикалом, которое в дозе 50 мг/кг заметно понижает содержание сахара в крови. Некоторую тенденцию к понижению проявляет соединение с изобутильным радикалом. Однако все они в дозе 50 мг/кг, за исключением соединений с метильным и изопропильным радикалом, вызывают гибель части животных.

Экспериментальная часть

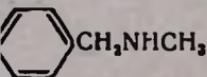
N-Метил-*N*-(4-алкоксибензил)амины (II). Смесь 0,1 моля 4-алкоксибензиламина [8], 13,8 г (0,13 моля) бензальдегида и 50 мл бензола кипятят 30 минут и затем отгоняют растворитель. К остатку медленно добавляют раствор 16,4 г (0,13 моля) диметилсульфата в 60 мл бензола. Смесь кипятят 30 минут, добавляют 60 мл воды и продолжают кипячение еще 30 минут. Водный слой промывают бензолом, затем подщелачивают 2 н раствором едкого натра и снова экстрагируют бензолом. Экстракт сушат над сернокислым натрием, бензол отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Гидрохлориды *N'*-метил-*N'*-(4-алкоксибензил)бигуанидов (I). Смесь 0,1 моля гидрохлорида II, 8,4 г (0,1 моля) дициандиамида и 15 мл *n*-бутанола кипятят 8—10 часов и оставляют стоять при комнатной температуре 5—6 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают безводным ацетоном, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

N'-Метил-*N'*-(4-алкоксибензил)бигуаниды (основания) (III). К раствору 0,02 моля I в 100 мл воды при охлаждении добавляют 40%-ный

R	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Молекулярная формула	d_4^{20}
CH ₃	88,9	98—100	C ₉ H ₁₃ NO	1,0044
C ₂ H ₅	76,9	109—110	C ₁₀ H ₁₅ NO	0,9894
C ₃ H ₇	70,9	120—121	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9761
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	79,0	115—117	C ₁₁ H ₁₇ NO	0,9887
C ₄ H ₉	76,6	129—131	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9738
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	85,6	119—121	C ₁₂ H ₁₉ NO	0,9594

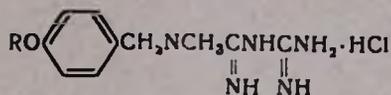
Таблица 1



n_D^{20}	M_R^D		А н а л и з, %					
	найде- но	вычис- лено	С		Н		N	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
1,5288	46,46	45,41	71,65	71,49	8,94	8,62	9,20	9,26
1,5194	50,72	50,02	72,43	72,69	9,55	9,15	8,42	8,47
1,5162	55,48	54,64	73,25	73,67	9,38	9,56	7,32	7,80
1,5068	53,94	54,64	73,76	73,67	9,39	9,56	7,98	7,80
1,5180	60,14	59,26	74,66	74,56	10,30	9,90	7,63	7,24
1,5065	59,90	59,26	74,00	74,56	10,09	9,90	7,78	7,24

раствор едкого натра до полного осаждения основания (рН 9—10). Затем через 2—3 часа осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выходы 70—75%. Из оснований при обработке их спиртовых растворов насыщенным эфирным раствором хлористого водорода (рН 2—3) получены кристаллические дигидрохлориды (табл. 3).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
				N		Cl	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	34,5	189—190	C ₁₁ H ₁₆ N ₅ ClO	25,49	25,77	12,88	13,04
C ₂ H ₅	30,0	180—182*	C ₁₂ H ₂₀ N ₅ ClO	24,68	24,51	12,10	12,41
C ₃ H ₇	23,4	170—172	C ₁₃ H ₂₂ N ₅ ClO	23,61	23,36	11,65	11,82
изо-C ₃ H ₇	50,6	134—135	C ₁₃ H ₂₂ N ₅ ClO	23,78	23,36	12,04	11,82
C ₄ H ₉	43,1	184—185	C ₁₄ H ₂₄ N ₅ ClO	22,27	22,31	11,51	11,28
изо-C ₄ H ₉	32,0	164—165	C ₁₄ H ₂₅ N ₅ ClO	22,74	22,31	11,41	11,28

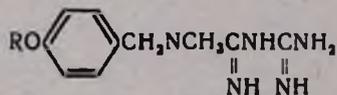
* Т. пл. 180—182° по [3].

Основания на хроматограмме в тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе метанол—эфир (1:1) проявляются одним пятном. R_f в пределах 0,79—0,85 (обнаружение парами йода).

Таблица 4

I, R	Уровень сахара в крови (мг/100 мм)		
	норма	после введения препарата в дозе	
		25 мг/кг	50 мг/кг
CH ₃	132 ± 8,6	128 ± 6,1	134 ± 5,12
C ₂ H ₅	104 ± 8,4	94 ± 7,0	93 ± 5,02
C ₃ H ₇	137 ± 4,02	128 ± 2,0	109 ± 9,4 (P 0,05)
изо-C ₃ H ₇	97 ± 6,7	102 ± 4,5	90 ± 3,3
C ₄ H ₉	98 ± 6,3	102 ± 9,2	95 ± 10,3
изо-C ₄ H ₉	127 ± 2,4	130 ± 7,6	115 ± 7,9

Таблица 3



R	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Т. пл. дигидро- хлорида, °С	А н а л и з, %			
			С		Н		N			N		Cl	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	120—121	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O	56,00	56,13	7,30	7,28	29,72	29,76	168—170	23,13	22,71	22,72	22,99
C ₂ H ₅	95—97	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O	57,74	57,81	8,52	7,68	28,05	28,09	160—162	21,60	21,72	21,51	22,00
C ₃ H ₇	85—87	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O	59,30	59,26	7,97	8,03	25,99	26,59	148—150	21,30	20,82	21,46	21,10
изо-C ₃ H ₇	80—82	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O	59,02	59,26	8,30	8,03	26,16	26,59	158—160	19,92	20,82	21,10	21,10
C ₄ H ₉	65—66	C ₁₄ H ₂₃ N ₅ O	60,60	60,62	8,95	8,36	25,45	25,24	178—180	19,94	19,99	20,35	20,24
изо-C ₄ H ₉	108—110	C ₁₄ H ₂₃ N ₅ O	60,60	60,62	8,89	8,36	24,80	25,24	152—154	19,90	19,99	20,00	20,24

N'-METHYL-N'-(4-ALKOXYBENZYL)BICYANIDES

Թ. Ռ. ՀՈՎՍԵՊՅԱՆ, Ի. Ն. ՆԻԿՈԼԱԵՎԱ, Ն. Օ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Հիպոգլիկեմիկ և հիպոթենզիկ հատկությունների փորձարկման նպատակով համապատասխան երկրորդային ամինների (II) և դիցիանդիամիդի փոխազդմամբ սինթեզված են N'-մեթիլ-N'-(4-ալկօքսիբենզիլ)բիգուանիդներ (II), Անջատված են բիգուանիդների ազատ հիմքերը և փոխարկված են դիհիդրոքլորիդների: Փորձարկված են I բիգուանիդների հիպոգլիկեմիկ հատկությունները:

THE SYNTHESIS OF N'-METHYL-N'-(4-ALKOXYBENZYL) BIGUANIDES

T. R. HOVSEPIAN, I. N. NIKOLAYEVA, N. O. STEPANIAN and H. A. HAROYAN

For the study of hypoglycemic and hypotensive properties the N'-methyl-N'-(4-alkoxybenzyl) biguanides (I) have been synthesized by the reaction of secondary amines with dicyandiamide. The free bases and dihydrochlorides of biguanides I have been obtained.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. A. Ароян, Т. Р. Овсепян, И. Н. Николаева, Арм. хим. ж., 24, 822 (1971).
2. A. A. Ароян, Т. Р. Овсепян, И. Н. Николаева, Арм. хим. ж., (в печати).
3. S. L. Shapiro, V. A. Parrino, L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 81, 3728 (1959).
4. A. Л. Мнджоян, Н. А. Бабян, А. Л. Дохилян, Изв. АН Арм. ССР, ХИ, 11, 273 (1958).
5. M. Sekiya, A. Hara, T. Masui, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 277 (1963); Пат. США, 2, 862, 966 (1958) [С. А., 53, 80730 (1959)].
6. Bellst., 13 (228).
7. J. J. Lucier, A. D. Harriis, P. S. Korosec, Org. Syntheses, 44, 72 (1964).
8. Н. А. Ароян, А. Е. Есян, Арм. хим. ж., 21, 407 (1968).