

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ N'-[β-(4-АЛКОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ]- БИГУАНИДОВ И 1,3,5-ТРИАЗИНОВ

Т. Р. ОВСЕПЯН, Ю. А. ГЕВОРКЯН, А. А. АРОЯН, Н. С. СТЕПАНЯН
 и Ж. М. БУНЯТЯН

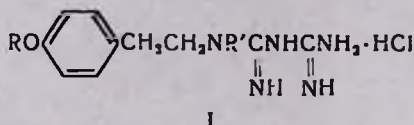
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22 XI 1973

С целью испытания гипогликемических свойств взаимодействием β-(4-алкоксифенил)этиламина с дициандиамидом синтезированы N'-[β-(4-алкоксифенил)этил]бигуаниды. Циклизацией последних получены соответствующие 1,3,5-триазины. Приведены данные гипогликемического действия полученных и некоторых ранее синтезированных бигуанидов и 1,3,5-триазинов.

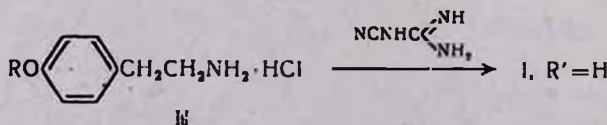
Рис. 1, табл. 3, библиографические ссылки 4.

Продолжая исследования в области изыскания новых гипогликемических средств [1], мы предприняли синтез аналогов известного противодиабетического препарата фенформина (диботин), представляющего собой гидрохлорид N'-(β-фенэтил)бигуанида [2], общей формулы I.



R = CH₃, ... изо-C₄H₉, R' = H.

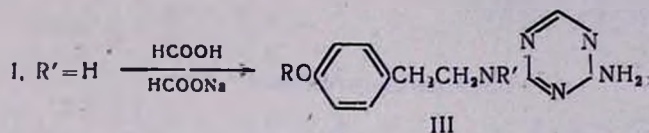
Исходными соединениями служили гидрохлориды β-(4-алкоксифенил)этиламина (II) [3], которые взаимодействием с дициандиамидом были переведены в соответствующие бигуаниды I.



Первоначально был использован метод, примененный американскими исследователями при синтезе фенформина, заключающийся в сплавлении гидрохлорида амина с дициандиамидом при 155—165° [4]. Однако выходы получались низкие (12—17%) и поэтому в дальнейшем реакция проводилась в среде n-бутанола при температуре его кипения. Бигуаниды I выделялись с 50—70% выходами и охарактеризовывались в виде

моногидрохлоридов. Действием 40% раствора едкого натра они переводились в свободные основания, а затем и в дигидрохлориды. Их чистота подтверждена методом ТСХ

Далее бигуаниды I в виде оснований вводились в циклизацию с муравьиной кислотой в присутствии формиата натрия



Триазины III выделялись в виде хорошо кристаллизующихся оснований, которые для испытания биологических свойств переводились в гидрохлориды.

Строение III на примере $R = CH_3$ доказано масс-спектрометрическим анализом. Распад триазина под действием электронного удара происходит весьма селективно: в его масс-спектре (рис.), кроме молекулярного иона (m/e 245), имеется несколько интенсивных пиков, фрагменты которых подтверждают строение III, $R = CH_3$.

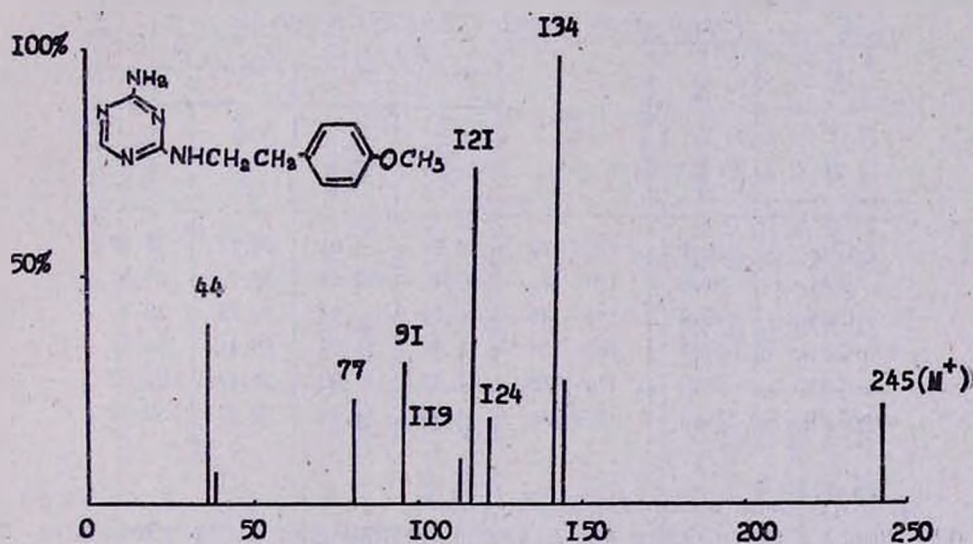


Рис.

Изучение гипогликемических свойств соединений I и III проводилось в сравнении с ранее синтезированными бигуанидами (I, $R' = CH_3$) и триазинами (III, $R' = CH_3$), отличающимися наличием метильной группы у N' -атома. Сахар в крови у крыс определялся по методу, описанному ранее [1].

Наиболее эффективным среди I с $R' = H$ оказалось соединение, содержащее изопропоксильную группу в бензольном кольце, в дозе 70 мг/кг понижающее содержание сахара в крови на 12,4%. При введении ме-

тильной группы в положение N' бигуанида статистически достоверная гипогликемия наблюдалась только у соединения I с $R=C_3H_7$, $R'=CH_3$. Триазины III с $R'=H$ имели тенденцию к повышению содержания сахара в крови. Триазин III ($R=C_3H_7$, $R'=CH_3$), в отличие от соответствующего бигуанида, обладающего гипогликемической активностью, повышал содержание сахара в крови.

Экспериментальная часть

Масс-спектр снят на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при температуре напуска 120° и энергии ионизирующих электронов 30 эв.

Моногидрохлориды N'-[β-(4-алкоксифенил)этил]бигуанидов (I). Смесь 0,05 моля гидрохлорида II, 4,2 г (0,05 моля) дициандиамида и 10 мл *n*-бутанола кипятилась 8 час. и оставлялась на 2—3 часа. Выпавший осадок отфильтровывался, промывался безводным ацетоном и перекристаллизовывался из изопропилового спирта (табл. 1).

Таблица 1
Гидрохлориды N'-[β-(4-алкоксифенил)этил]бигуанидов (I)

R	Выход, %	Т. плав., °C	Анализ, %			
			Cl		N	
			най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH_3	50,1	178—180	12,76	13,04	25,70	25,82
C_2H_5	61,3	180—181	12,40	12,41	24,72	24,51
C_3H_7	48,0	144—145	11,62	11,82	22,75	23,35
<i>изо</i> - C_3H_7	70,7	163—165	11,81	11,82	23,41	23,35
C_4H_9	69,5	174—176	11,85	11,30	21,42	22,32
<i>изо</i> - C_4H_9	54,2	197—198	11,25	11,30	22,02	22,32

N'[β-(4-Алкоксифенил)этил]бигуаниды (основания). К раствору 0,02 моля I в 100 мл воды при охлаждении добавлялся 40% раствор едкого натра до полного осаждения основания (рН 9—11). Осадок фильтровался и перекристаллизовывался из этанола. R_f в пределах 0,57—0,65 на тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе метанол—эфир (1:2), обнаружение—парами йода. Из оснований при обработке спиртовых растворов насыщенным эфирным раствором хлористого водорода получались дигидрохлориды (табл. 2).

2-Амино-6-[β-(4-алкоксифенил)этил]амино-1,3,5-триазины (III, $R'=H$). Смесь 0,01 моля основания бигуанида I, $R'=H$, 0,68 г (0,01 моля) формиата натрия и 15 мл 85% муравьиной кислоты кипятилась 6 час. Избыток кислоты отгонялся, остаток после добавления 10—15 мл воды

Таблица 2

Основания, соответствующие I

R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	А н а л и з, %						Т. пл. гидро-хлорида, °C	Cl, %	
				C		H		N			найдено	вычис-лено
				найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено			
CH ₃	75,6	138—139	0,57	56,66	56,13	6,90	7,28	29,70	29,76	216—218	22,71	23,02
C ₂ H ₅	67,8	145—146	0,58	57,34	57,81	7,90	7,68	28,28	28,09	229—230	22,40	22,02
C ₃ H ₇	85,3	120—122	0,61	58,90	59,26	7,35	7,65	26,09	26,59	231—233	21,44	21,11
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	87,4	143—145	0,60	58,86	59,26	7,43	7,65	26,31	26,59	218—220	21,03	21,11
C ₄ H ₉	82,6	133—135	0,63	59,98	60,63	7,51	7,63	25,30	25,24	238—240	—	—
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	78,7	128—130	0,65	60,28	60,63	8,06	7,63	25,36	25,24	234—236	—	—

Таблица 3

Т р и а з и н ы

CH ₃	83,3	165—167	0,63	58,98	58,75	6,37	6,16	28,36	28,55	196—198	11,98	12,59
C ₂ H ₅	84,0	184—186	0,66	59,87	60,20	7,07	6,61	26,67	27,01	203—205	11,83	11,95
C ₃ H ₇	89,0	189—191	0,67	61,28	61,53	7,42	7,00	26,09	25,63	185—187	10,95	11,13
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	64,2	192—193	0,65	61,36	61,53	7,31	7,00	25,38	25,63	202—204	11,32	11,13
C ₄ H ₉	58,2	190—192	0,70	62,37	62,70	6,97	7,37	24,70	24,36	199—200	10,84	10,96
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	55,3	135—137	0,72	62,51	62,70	7,40	7,37	24,30	24,36	185—187	10,73	10,96

подщелачивался 20% раствором едкого натра до pH 9—10. Выпавший осадок отфильтровывался, промывался водой, сушился и перекристаллизовывался из этанола (табл. 3). R_f 0,63—0,72 на тонком слое окиси алюминия, в системе метанол—эфир (1:1), обнаружение—парами йода.

N'-[β-(4-ԱԼԿՕԲՍԻՖԵՆԻԼ)ԷԹԻԼ]ԲԻԳՈՒԱՆԻԴՆԵՐԻ ԵՎ 1,3,5,-
-ՏՐԻԱԶԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Թ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Յ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Հ. Ա. ՀԱՐՈՑՅԱՆ, Ն. Ս. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ
և ժ. Մ. ԲՈՒՆԱՏՅԱՆ

Հիպոգլիկեմիկ հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով β-(4-ալկոբսիֆենիլ)էթիլամինների և դիցիանդիամիդի փոխազդմամբ սինթեզված են N'-[β-(4-ալկոբսիֆենիլ)էթիլ]բիգուանիդներ, որոնք ցիկլացվել են համապատասխան 1,3,5-տրիազինների:

SYNTHESIS OF N'-[β-(4-ALKOXYPHENYL)ETHYL]BIGUANIDES AND 1,3,5-TRIAZINES AND THE STUDY OF THEIR HYPOGLICEMIC ACTION

T. R. HOVSEPIAN, Y. A. GEVORKIAN, H. A. HAROYAN,
N. S. STEPANIAN and Zh. M. BUNATIAN

For the purposes of studying hypoglycemic properties β-(4-alkoxyphenyl)ethylamines with dicyandiamide the N'-[β-(4-alkoxyphenyl)ethyl]-biguanides have been synthesized the latters being cyclized to the corresponding 1,3,5-triazines. Hypoglycemic action data of these and some reported biguanides and triazines are given.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Т. Р. Овсепян, И. Н. Николаева, Н. О. Степанян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 26, 30 (1973).
2. J. Poteranze, H. Fujly, G. T. Mouratoff, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 193 (1957).
3. А. Л. Миндзоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 14, 157 (1961).
4. S. L. Shapiro, V. A. Parrino, L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 81, 2220 (1959).