

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С АМИНАМИ

Л. П. КУЛЕВ, А. В. БОЛДЫРЕВА

Изучение комплексных соединений мочево́й кислоты представляет не только теоретический интерес, но может иметь и большое практическое значение, так как реакции комплексообразования с участием этой кислоты могут быть положены в основу изыскания новых противовоспалительных препаратов.

Действительно, из литературных данных следует [1—5], что мочево́я кислота легко дает с веществами основного характера солеобразные соединения, которые в большинстве случаев обладают значительно лучшей растворимостью в воде, чем сама кислота. Особого внимания здесь заслуживают органические основания, так как именно среди них могут быть найдены вещества с ценными терапевтическими свойствами.

Учитывая, что вопрос о зависимости между комплексообразованием и растворимостью мочево́й кислоты в растворах органических веществ представляет несомненный интерес и очень мало освещен в литературе, мы поставили себе целью изучить свойства солеобразных соединений этой кислоты с некоторыми аминами и аминокислотами.

Для оценки сравнительной комплексообразующей способности веществ и определения состава возникающих комплексов применялись физико-химические методы исследования (электропроводность, вязкость, и плотность), хорошо оправдавшие себя в ряде аналогичных случаев [6].

Согласно полученным данным мочево́я кислота образует комплексные соединения с алифатическими аминами состава 1:1, а с гетероциклическими — 1:2 [7]. Некоторые из обнаруженных физико-химическими методами комплексы оказались достаточно стойкими и были выделены в кристаллическом состоянии из водных растворов исходных веществ. Анализ на азот и расщепление с помощью минеральных кислот и щелочей на отдельные компоненты подтвердили указанный выше состав комплексов. Все полученные нами комплексы хорошо растворимы в горячей воде и значительно хуже в холодной; растворяются в водных растворах спирта, ацетона, диоксиана, искусственной сыворотке и почти нерастворимы в эфире, абсолютном спирте, хлороформе, четыреххлористом углероде.

Состав и свойства некоторых изученных нами комплексов представлены в табл. I.

Комплексные соединения мочевой кислоты

Таблица 1

№ п. п.	Состав комплекса	Температура разложения	Растворимость в воде в граммах на 100 г.	Проп. азота	
				вычислен.	найден.
1.	Мочевая кислота — метиламин	102	0,3642	35,18	34,97
2.	Мочевая кислота — диметиламин	133	0,4614	32,87	32,70
3.	Мочевая кислота — триметиламин	111	0,2391	30,80	30,71
4.	Мочевая кислота — этиламин	143	0,3946	32,87	32,02
5.	Мочевая кислота — диэтиламин	150	9,810-1	29,05	28,86
6.	Мочевая кислота — триэтиламин	137	0,2126	26,05	25,91
7.	Мочевая кислота — трипропиламин	121	0,0272	22,50	22,02
8.	Мочевая кислота — бутиламин	186	2,1760	29,05	28,75
9.	Мочевая кислота — диметиламиноэтанол	213	0,2412	27,26	27,01
10.	Мочевая кислота — диэтиламиноэтанол	216	9,6400	24,56	24,10
11.	Мочевая кислота — этилендиамин	280	0,0270	34,17	33,86
12.	Мочевая кислота — гидразингидрат	207	0,0186	38,52	37,03
13.	Мочевая кислота — альфа-аминопиридин	161	0,3386	32,05	32,15
14.	Мочевая кислота — пиперидин	152	0,2440	27,68	27,94
15.	Мочевая кислота — гамма-коллидин	138	0,1474	24,21	24,37
16.	Мочевая кислота — гуанидин	232	0,6276	43,21	42,94

Из таблицы видно, что характер амина оказывает существенное влияние на растворимость комплекса в воде, а именно, первичные и вторичные амины имеют несомненное преимущество перед третичными, причем весьма существенную роль играет и характер углеводородных радикалов у азота. Так аминосоединения с этильными группами сообщают комплексу значительно лучшую растворимость, чем с метильными, особенно в случае вторичных алифатических аминов и аминоспиртов (2 и 5, 9 и 10 табл. 1). Аналогичное явление наблюдал Греймор для соединений мочево́й кислоты с триметил- и триэтилтриметилентриаминами [5], однако сущность его остается пока неясной. Существенная разница наблюдается и в отношении термической стойкости комплексных соединений мочево́й кислоты с аминами.

Для определения термической устойчивости этих соединений нами был использован термографический метод исследования, который сравнительно недавно начал применяться для изучения органических систем [8].

Кривые нагревания были сняты с помощью прибора, снабженного самопишущим гальванометром СГ-200, дифференциальной медь-константановой термпарой и зеркальным гальванометром ГПЗ-53 с визуальным отчетом [7]. Эталонном служил хлорид натрия, не дающий точек превращения в интересующем нас интервале температур (от 20 до 400°C).

Горизонтальные участки на дифференциальной кривой свидетельствуют об отсутствии процессов, сопровождающихся тепловыми эффектами; отклонение кривой вниз — о наличии эндотермических, вверх — экзотермических процессов в испытуемом веществе. Из индивидуальных исходных соединений изучены только сама мочево́я кислота и альфа-аминопиридин, так как все остальные аминосоединения представляют собой либо газы, либо жидкости, т. е. присутствие их в комплексах в свободном виде исключается.

Термограмма мочево́й кислоты характеризуется двумя минимумами (в области температур 300—340° и 400—425°), из которых первый принимается нами за начало разложения этой кислоты или каких-либо других глубоких превращений, связанных с изменением структуры соединения, второй — соответствует полному разложению ее (рис. 1).

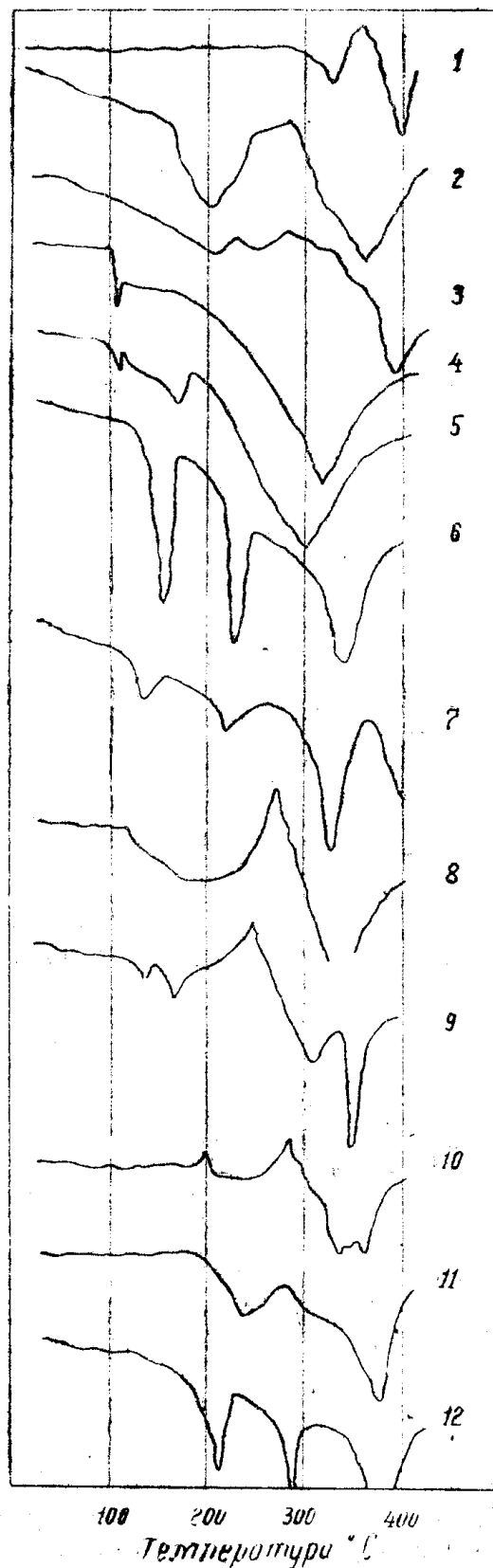


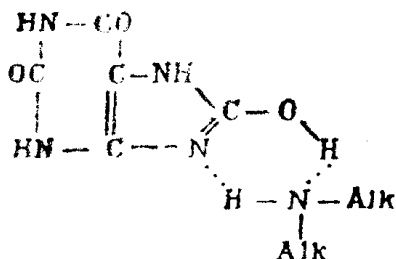
Рис 1.

Кривые нагревания комплексных соединений мочевой кислоты с аминами.
 1— мочевая кислота, 2— мочевая кислота-метиламин, 3— мочевая кислота-диметиламин, 4— мочевая кислота-триметиламин, 5— мочевая кислота-этиламин, 6— мочевая кислота-диэтиламин, 8— мочевая кислота-бутиламин, 9— мочевая кислота-гидразин-гидрат, 10— мочевая кислота-этилендиамин, 11— мочевая кислота-диметиламиноэтанол, 12— мочевая кислота-диэтиламиноэтанол.

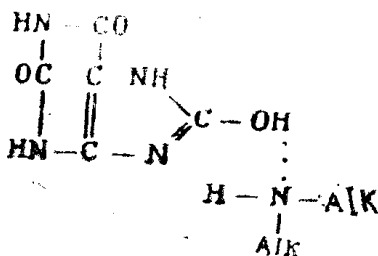
Из сопоставления термограмм видно, что комплексные соединения мочевой кислоты с первичными и вторичными аминами с одинаковыми радикалами, а также с диалкиламиноэтанолами, как правило, отличаются более высокой термической стойкостью, чем комплексы той же кислоты с третичными аминами.

Так, комплекс с триметиламином начинает разлагаться уже при 100–110°, в то время как комплекс с диметиламином — только при 240°C, причем для него характерен более медленный спад кривой. Последнее обстоятельство свидетельствует о малом температурном коэффициенте скорости термического разложения, что нередко наблюдается для соединений с координационной связью, например, для кристаллогидратов [9]. Следует также отметить, что кривые термического разложения комплексных соединений мочевой кислоты с диэтиламином и диэтиламиноэтанолом очень сходны между собой — обе они имеют по три резко выраженных минимума, чего не наблюдается для других изученных нами комплексов, в том числе и комплекса с диметиламиноэтанолом. Таким образом, существенная разница в растворимости и термической стойкости изученных комплексных соединений указывает на различное строение этих соединений, которое может быть представлено на основании следующих соображений.

Мочевая кислота, реагируя в своей энольной форме, присоединяет за счет водородной связи молекулу амина. Лишенный водорода атом азота



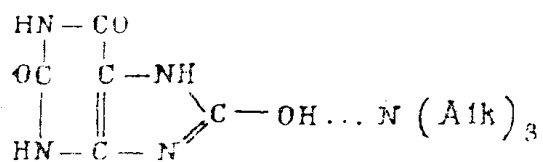
мочевой кислоты своими свободными электронами притягивает ковалентно связанный протон амина, вследствие чего происходит замыкание шестичленного цикла.



Образованием прочих циклов и объясняется сравнительно высокая термическая стойкость комплексов мочевой кислоты с вторичными аминами; аналогичное строение должны иметь комплексы с первичными жирными и некоторыми гетероциклическими аминами, например, пиперидином и пиперазином.

Комплекс мочевой кислоты с пиперазином получен Майертом и Шмидтом [2] и имеет состав 1:1, несмотря на то, что пиперазин содержит две равноценные иминогруппы.

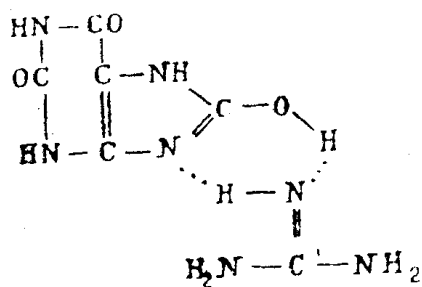
В случае же третичных аминов, не содержащих атомов водорода при азоте, циклическое строение комплекса исключается, т. е., составляющие его компоненты связываются между собой одной побочной валентностью.



Зависимость между комплексообразующей способностью веществ и их растворимостью находит подтверждение и в других случаях.

Так, способность бензола растворяться в безводном фтористом водороде объясняют возможностью образования электронодонорной связи между этими веществами; алканы и циклоалканы, проявляющие меньшую склонность к комплексообразованию, в безводном фтористом водороде не растворяются [10]. По аналогии с этими данными растворимость мочевиной кислоты, проявляющей преимущественно электроноакцепторные функции, будет также зависеть от электронодонорных свойств аминов, иначе говоря, от их комплексообразующей способности. По данным Броуна [11], наиболее сильными электронодонорными свойствами обладают именно вторичные алифатические амины, за ними следуют первичные и, наконец, третичные амины, что хорошо согласуется с результатами наших опытов по определению растворимости и термической стойкости соответствующих комплексов мочевиной кислоты.

В том случае, если в молекуле аминосоединения содержится несколько атомов азота с различной электронодонорной способностью, в реакцию комплексообразования в первую очередь должны вступать наиболее активные из них. Например, из трех атомов азота гуанидина предпочтительнее следует отдать азоту иминогруппы как носителю основных свойств этого соединения [12]. Поэтому комплекс гуанидина с мочевиной кислотой должен быть построен по типу комплексов вторичных алифатических аминов, т. е. иметь циклическую структуру.



Проведенная нами проверка подтвердила это предположение: комплекс мочевиной кислоты с гуанидином имеет состав 1:1, обладает высокой термической устойчивостью и значительной растворимостью в воде. Тот факт, что комплексы с диалкиламиноэтанолами очень близки по своим свойствам к комплексам вторичных аминов, говорит за их структурное сходство, хотя упомянутые аминоспирты как и третичные амины не содержат незамещенных атомов водорода при азоте.

Возможно, что в данном случае имеет место возникновение более сложных многочленных циклов с неплоской конфигурацией, в образо-

вании которых принимает участие водород гидроксильной группы аминоспирта. Однако для окончательного решения этого вопроса необходимы еще дополнительные исследования.

Оценивая полученные нами экспериментальные данные с точки зрения использования их в изыскании новых противоподагрических средств, можно сказать, что наибольший интерес из изученных веществ в этом отношении могли бы представлять диэтиламин и диэтиламиноэтанол. Однако применение их из-за сравнительно высокой токсичности в качестве лекарственных препаратов исключается.

По данным Лепети [13], токсичность алкиламинов и аминоспиртов значительно снижается, если применить их не в свободном состоянии, а в виде солей, вернее комплексных соединений, с карбоновыми кислотами, например, с п-аминобензойной кислотой.

Учитывая, что некоторые ароматические и гетероциклические карбоновые кислоты сами по себе оказывают благоприятное действие при лечении подагры, мы получили ряд солей алифатических аминов с салициловой кислотой и атофаном (2-фенилхинолин-4-карбоновой кислотой).

Свойства некоторых из них представлены в табл. 2.

Соли салициловой кислоты и атофана с аминами

Таблица 2

№№ п.п.	Состав солей	T пл. °C
Соли салициловой кислоты		
1.	С диэтиламином	87—90
2.	С бутиламином	50—54
3.	С диэтиламиноэтанолом	сироп
Соли атофана		
1.	С диэтиламином	85—86
2.	С бутиламином	70—74
3.	С диэтиламиноэтанолом	92—95

Все соли представляют собой хорошо растворимые в воде кристаллические или сиропообразные вещества нейтрального характера. Опыты по гидролизу солей диэтиламина с салициловой кислотой и атофаном показали, что растворимость мочевой кислоты по мере гидролитического расщепления их заметно увеличивается. На основании этого можно ожидать, что и в живом организме такие соли будут подвергаться расщеплению, освобождая амин и кислоту, причем первый будет давать с мочевой кислотой растворимый в воде комплекс, а вторая (салициловая кислота или атофан), как это принято считать [14, 15], оказывать стимулирующее действие на выделительную систему организма, способствуя выделению из него мочевой кислоты. По-видимому, именно таким механизмом действия обладает полученный Бонелли [16] и проверенный в клинических условиях лимоносалициловокислый пиперазин.

Основываясь на наших опытах с аминоспиртами, из которых особенно хорошие результаты показал диэтиламиноэтанол, можно ожидать, что замена пиперазина его оксиэтильными производными будет способствовать усилению терапевтического действия таких солей.

Получение и всестороннее исследование их явится предметом нашей дальнейшей работы.

Выводы

1. Выделено и изучено 16 комплексных соединений мочевой кислоты с аминами и аминокспиртами. Установлено, что комплексы вторичных алифатических аминов, а также диалкиламиноэтаноламов, отличаются значительно лучшей растворимостью в воде и более высокой термической стойкостью, чем комплексы первичных и особенно третичных аминов.

2. Высказаны соображения о строении комплексных соединений мочевой кислоты с аминами и путях изыскания новых противоподагрических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Klingenstein Ber. 28, 1173, 1895.
2. W. Majertu. A. Schmidt Ber. 23, 3718, 1890.
3. M. Conrad. K. Hock Ber. 32, 1193, 1899.
4. A. Ladenburg Ber. 27, 2952, 1894.
5. J. Graumore Journ. Chem. Soc. (London) 125, 2283, 1924.
6. O. Vartapetian, A. Tchakirian Comptes Rendus 236, 81, 1953.
7. Болдырева А. В. Кандидатская диссертация, г. Томск, 1955.
8. Топчиев А. В., Розенберг Л. М., Нечитайло Н. А., Терентьева З. М. ДАН СССР 94, № 2, 1954.
9. Берг Л. Г., Николаев А. В., Роде Е. И., Термография изд. АН СССР, 1944.
10. H. C. Brown, J. Brady J. Amer. Chem. Soc. 71, 3573, 1949, 74, 3570, 1952.
11. H. C. Brown, H. Bartholomay, J. Moddie, D. Taylor J. Amer. Chem. Soc. 66, 435, 1944.
12. Шнгорин Ф. Н., Сыркин Я. К., ЖФХ, 23, 241, 1949.
13. S. Lepetit Реф. ж. химия № 5, 8440, 1955.
14. W. Denis Ch. Zbl. 1, 624, 1916.
15. de La Camp Ch. Zbl. 11, 705, 1901.
16. M. Bonelli Minerva med. № 8, 221, 1954.