

**О ЗАВИСИМОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
N-АЦИЛПРОИЗВОДНЫХ
N'-БЕНЗИЛМОЧЕВИНЫ ОТ ИХ СКОРОСТИ ГИДРОЛИЗА**

Н. С. ДОБЫЧИНА

(Представлена научно-методическим семинаром химико-технологического факультета)

Лекарственные вещества, попадая в живой организм, претерпевают там более или менее существенные изменения. Наиболее вероятным превращением ацилпроизводного в организме может быть его гидролитическое расщепление.

При изучении зависимости противосудорожного действия N-ацилпроизводных барбитуровой кислоты от скорости гидролиза В. Г. Столярчук [1] установлено, что наибольшую активность проявляют вещества со средней гидролитической устойчивостью.

Представлялось интересным выяснить зависимость противосудорожной активности от скорости гидролиза в ряду ацилпроизводных мочевины. С целью изучения указанной зависимости нами использован ряд N,N'-бензилацилпроизводных мочевины, полученный ранее [2]. При гидролизе последних получается бензилмочевина и карбоновая кислота. Образующиеся продукты количественно определялись методом электропроводности (гидролиз проводился в водно-спиртовой смеси в соотношениях спирта и воды 1 : 3, 1 : 1).

Опыты показали, что скорость гидролиза N-ацилпроизводных мочевины находится в обратной зависимости от константы диссоциации кислоты, входящей в молекулу ацилпроизводного. Сравнение скорости гидролиза и противосудорожной активности дает возможность полагать, что и ацилпроизводные бензилмочевины, имеющие среднюю гидролитическую устойчивость, обладают большей противосудорожной активностью.

Экспериментальная часть

Вещества, взятые для гидролиза, не растворяются в воде. Поэтому навеска растворялась в спирте в мерной колбе при 40°C в термостате, а затем, по охлаждению до 20°C, раствор разбавлялся дважды перекремной над перманганатом калия водой до объема мерной колбы (концентрация раствора 0,001 моля/л). Приготовленный раствор переливался в колбу, снабженную обратным холодильником, которая помещалась в термостат с температурой 99°C. Из колбы через каждый час отбиралась проба по 20 мл раствора, в котором определялось содержание образовавшихся продуктов, для чего сосуд для определения электропроводности методом компенсации помещался в термостат с температурой 40°C. Концентрация кислоты находилась по электропроводности с помощью калибровочных кривых, которые предварительно строились для каждого ацилпроизводного. Необходимые стандартные

растворы содержали смесь ацилпроизводного, карбоновой кислоты, бензилмочевины в количествах, соответствующих различной степени гидролиза ацилпроизводного. Для каждого испытуемого раствора готовилось шесть стандартных растворов. В качестве источника тока

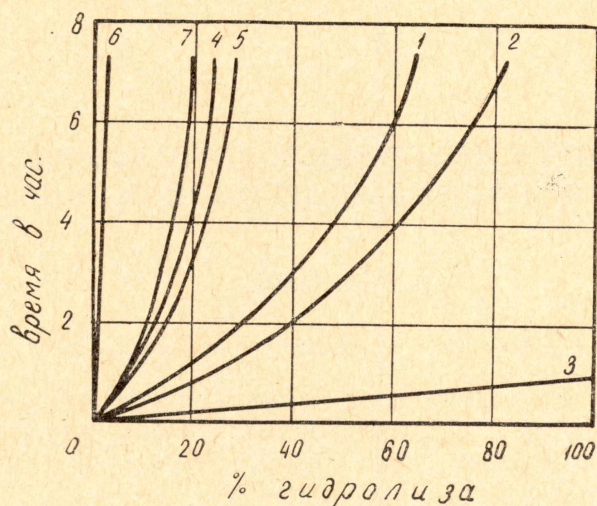


Рис. 1. Гидролизуемость N,N' -ацилбензилпроизводных мочевины: 1 — N,N' -пропионилбензилмочевина; 2 — N,N' -бутирилбензилмочевина; 3 — N,N' -изобутирилбензилмочевина; 4 — N,N' -валерилбензилмочевина; 5 — N,N' -изовалерилбензилмочевина; 6 — N,N' -бензоилбензилмочевина; 7 — N,N' -изоникотиноилбензилмочевина.

использовался звуковой генератор ЗГ-10. В качестве нуля инструмента в диагонали моста — осциллограф ЭО-7.

Результаты опытов представлены рисунком.

Выводы

1. Методом электропроводности определена сравнительная скорость гидролиза N,N' -пропионил-, N,N' -бутирил-, N,N' -изобутирил-, N,N' -валерил-, N,N' -изовалерил-, N,N' -бензоил-, N,N' -изоникотиноилбензилмочевины.

2. Установлено, что скорость гидролиза этих соединений находится в обратной зависимости от силы кислоты, остаток которой входит в молекулу ацилпроизводного мочевины.

3. Найдено, что наиболее сильным противосудорожным действием обладают препараты, имеющие среднюю гидролитическую устойчивость: N,N' -валерил-, N,N' -изовалерил-, N,N' -изоникотиноилбензилмочевины.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Столярчук. Диссертация, 178, Томск, 1952.
2. Л. П. Кулев, Н. С. Добычина. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, VIII, 701, 6, (1963).