

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Б. В. ТРОНОВ, Н. Д. СТРЕЛЬНИКОВА

Амиды карбоновых кислот имеют смешанный тип реакционной способности. С одной стороны, они проявляют электронодонорные свойства за счет неподеленной электронной пары атома азота, с другой стороны, должны иногда реагировать по типу электроноакцепторов, особенно в таутомерной форме с гидроксильной группой.

Двойственный тип реакционной способности делает класс амидов особенно интересным для выяснения закономерностей взаимного влияния атомов в молекулах, так как преобладание основных или кислотных свойств у амидной группы в большей степени зависит от состава и строения всей молекулы.

У тех представителей класса амидов, которые применяются в качестве лекарственных препаратов с их кислотно-основными свойствами несомненно должен быть связан и характер физиологического действия.

В наших работах проводится определение типа реакционной способности органических соединений путем исследования реакций комплексообразования [6]. При изучении лекарственных веществ такой метод работы интересен еще в том отношении, что само действие лекарственных веществ на организм несомненно во многих случаях зависит от их способности к комплексообразованию. Во-первых, действие лекарственного препарата может начинаться с комплексообразования его с веществами, входящими в состав организма самого больного или с веществами, входящими в состав микроорганизмов, вызвавших заболевание. Во-вторых, некоторые препараты лучше действуют не в свободном виде, а в виде комплексов их с какими-нибудь соединениями, так как в комплексах они могут обладать иными свойствами, чем сами по себе. Этим, можно думать, объясняется успешное применение в медицине некоторых сложных препаратов.

Из относящихся к этому вопросу работ последнего времени можно отметить, например, проведенное Н. А. Предтеченской [2] и А. Н. Помаскиной [1] исследование соединений аскорбиновой кислоты с алкалоидами и другими лекарственными веществами. Выяснено, что соединения аскорбиновой кислоты часто оказывают более сильное физиологическое действие, чем сама кислота. Последняя же, в свою очередь, может усиливать фармакологическое действие связанных с нею лекарственных веществ. Соединения, о которых говорится в упомянутой статье, несомненно являются комплексными. В некоторых случаях, конечно, может иметь место и комбинированное физиологическое действие лекарственных препаратов без химического взаимодействия между ними.

В настоящей работе нами изучено комплексообразование производных барбитуровой кислоты, именно люминала, веронала и этилизоамилбарбитуровой кислоты, натриевой солью которого является барбитал. Вторыми компонентами исследуемых систем были представители разнообразных органических соединений, в том числе и сами барбитураты.

Экспериментальная часть

Взятые системы изучались методом термического анализа. Получение, выделение и проверка чистоты изучаемых соединений проводились различными общепринятыми методами, такими же, как и в предыдущих работах этого направления [3, 4, 6, 7].

Всего изучено 93 двойные системы. Веронал дал эвтектики различного состава и глубины с фенолом, пирокатехином, гидрохиноном, нафтолами, гваяколом, тимолом, пара-толуидином, бензидином, дифениламином, нафтиламином, тиокарбамидом, безамидом, ацетанилидом, ацетнафталидом, бензойной, салициловой, адипиновой кислотами, фенацетином, пирамидоном, антипирином, фениловым эфиром салициловой кислоты, этилизоамилбарбитуровой кислотой. Удалось на кривых плавкости обнаружить максимум у веронала с мочевиной состава 1:1, уретаном 1:1, с люминалом того же состава (рис. 1, кривые 1, 2, 3 соответственно), скрытый максимум с ацетамидом и ацетилсалициловой кислотой.

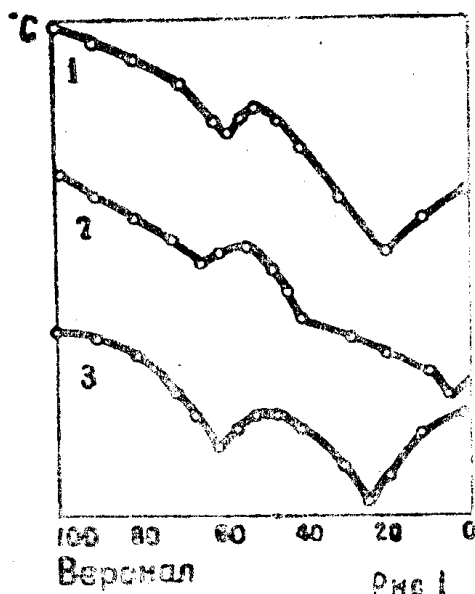


Рис. 1.

Эвтектики найдены и в большинстве систем, содержащих этилизоамилбарбитуровую кислоту с фенолом, пирокатехином, гидрохиноном, нафтолами, гваяколом, тимолом, дифениламином, нафтиламинами, уретаном, ацетамидом, бензамидом, ацетанилидом, бензойной, салициловой, адипиновой кислотами, фенацетином, пирамидоном, аспирином, салолом, вероналом.

Кривые плавкости не удалось построить в системах, содержащих этилизоамилбарбитуровую кислоту с резорцином и с антипирином; ни затравки, ни энергичное перемешивание не смогло вызвать кристаллизацию; расплавы много месяцев при хранении продолжали оставаться стеклообразными. Изломы на кривых плавкости получены с бензидином и толуидином, невысокий максимум в системе с люминалом (рис. 2, кривая 4).

Наиболее результативными оказались двойные системы, содержащие этил-фенилбарбитуровую кислоту. Химическое взаимодействие обнаруже-

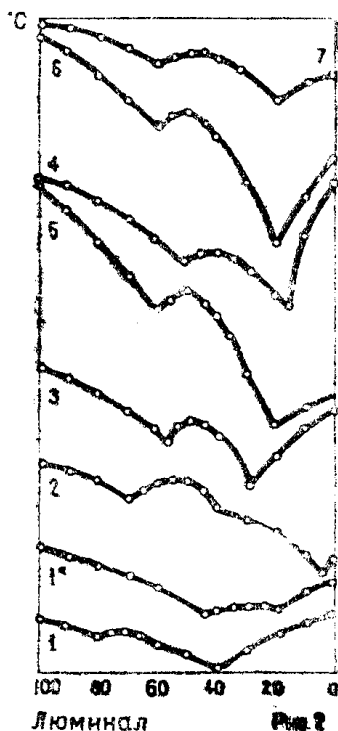


Рис. 2.

но с гидрохиноном, бензидином (рис. 2, кривая 1), дифениламином (рис. 2, кривая 2), с нафтиламинами — соединение состава 1:1; с карбамидом, тиокарбамидом, уретаном (рис. 2, кривые 3, 4, 5 соответственно), с пирамидоном (рис. 2, кривая 6). Система люминал — пирамидон изучена Н. А. Фигуровским и В. М. Башиловой [8], которые нашли в ней эвтектику. Однако у этих авторов некоторые точки резко отклоняются от приведенной кривой. Наши измерения показывают, что эти отступления соответствуют как раз составу образующихся комплексных соединений. Люминал с вероналом, что представляет особый интерес, и этил-изоамил барбитуровой кислотой дали максимум при составе 1:1 (рис. 1, кривая 3 и рис. 2, кривая 7). Стеклообразные растворы получены у этил-фенилбарбитуровой кислоты с резорцином, с карбамидом в области с высоким содержанием люминала, с антипирином и салипирином. В остальных изученных системах этил-фенилбарбитуровая кислота дала только эвтектики.

Обсуждение результатов

Реакция комплексобразования обусловлена прежде всего электростатическим притяжением между положительным ядром одного из атомов, входящих в состав кислотного компонента комплекса (электроакцептора) и неподеленной электронной парой другого основного компонента (электродонора). Реакционноспособность кислот и оснований оценивают обычно по соответствующим константам электролитической диссоциации. Однако не всегда можно ожидать прямой зависимости между активностью какого-либо вещества при образовании им комплексов и констант его диссоциации. В процессе электрической диссоциации принимает участие растворитель, обычно вода, и этот процесс складывается из двух частей:

образование комплекса с водой и диссоциация этого комплекса.

Константа электролитической диссоциации непосредственно характеризует только вторую стадию этого процесса и лишь косвенно связана с первой. Да и сама первая стадия, то есть образование комплекса, зависит не только от распределения зарядов в молекуле, выражаемого полярностью вещества, но и от поляризуемости, то есть способности этой молекулы менять распределение зарядов (как чаще говорят, распределение электронной плотности) под влиянием различных условий, например, под влиянием действующего реагента. Так у воды (дипольный момент $1,84 \cdot 10^{-18}$ степень) полярность больше, чем у аммиака (дипольный момент $1,46 \cdot 10^{-18}$), но аммиак поляризуется легче воды. Этим объясняется различное отношение воды и аммиака к солям разных металлов. Соли с катионами, имеющими 8-электронный внешний слой, характерный для атомов инертных газов, легче дают кристалло-гидраты, так как слабее поляризуются и поляризуют (то и другое меняется в зависимости от строения параллельно); здесь решающее значение имеет большая полярность молекул воды. Соли с катионами, имеющими 18-электронный внешний слой, легче образуют кристалло-аммиакаты; их катионы легче поляризуются и поляризуют. Отсюда соли кальция легче соединяются с водой; соли серебра или меди — с аммиаком.

Указанная закономерность распространяется и на органические соединения. Так пара-толуидин по константе диссоциации ($K=1,18 \cdot 10^{-9}$) является более сильным основанием, чем бензидин ($9,3 \cdot 10^{-10}$), дифениламин ($7,6 \cdot 10^{-14}$), альфа-нафтиламин ($8,36 \cdot 10^{-11}$), бета-нафтиламин ($1,29 \cdot 10^{-13}$), но при определении степени диссоциации мы имеем дело с водой. Однако в реакциях комплексообразования с нитросоединениями [6] толуидин оказывается наименее активным; видимо, нитросоединения сами легко поляризуются и сильнее поляризуют другой компонент системы, а амины с двумя бензольными кольцами более способны к поляризации, чем анилин или толуидин, имеющие одно бензольное кольцо.

Учитывая оба фактора — полярность и поляризуемость, при обсуждении результатов настоящей работы мы находим, что в системах с аминами барбитураты несомненно должны проявлять кислотные-электроноакцепторные свойства. Если при этом из взятых аминов более активными являются бензидин, дифениламин и нафтиламин, а не пара-толуидин, значит здесь решающим условием надо считать поляризуемость, а не поляризацию.

Фенолы, судя по константам диссоциации, имеют значительно более слабые кислотные свойства, чем барбитуровая кислота и взятые нами ее производные. Для барбитуровой кислоты $K=9,8 \cdot 10^{-5}$; для диэтилбарбитуровой кислоты $K=3,7 \cdot 10^{-8}$ константа этил-изоамилбарбитуровой кислоты близка к константе диэтилбарбитуровой кислоты, а этилфенилбарбитуровая кислота по величине константы диссоциации приближается к барбитуровой кислоте. Фенол имеет $K=1,28 \cdot 10^{-10}$, пирокатехин $1,4 \cdot 10^{-10}$, резорцин $1,55 \cdot 10^{-10}$, гидрохинон $4,5 \cdot 10^{-11}$. Отсюда барбитураты с фенолами должны также функционировать как электроноакцепторы, а фенолы как электронодоноры. С этим вполне согласуется тот факт, что при комплексообразовании с барбитуратами наибольшую активность проявил гидрохинон, обладающий наиболее слабыми кислотными т. е. надо думать, более сильными основными свойствами. Более кислые — фенол и пирокатехин,

а тем более нафтолы с константами диссоциации $2 \cdot 10^{-4}$ и $6 \cdot 10^{-5}$ дали отрицательные результаты.

Для самих барбитуратов замечено, что люминал, несомненно обладающий более сильными кислотными свойствами, чем веронал и барбамил, соединяются с гидрохиноном, а последние два не реагируют. Аналогичное явление наблюдалось и в системах с дифениламино, двумя нафтиламинами, а также с тиокарбамидом и отчасти с карбамидом и уретаном.

Карбоновые кислоты, а также бензамид, ацетанилид, ацетнафталид со всеми барбитурами дали отрицательные результаты; на кривой плавкости фенацетин люминал обнаружен излом. Слабое химическое взаимодействие замечено у ацетамида с вероналом, но не с люминалом и барбамилом. То же наблюдалось и у ацетилсалициловой кислоты.

С пирамидоном и антипирином, которые обладают более основными свойствами, явственное комплексообразование замечено для люминала и, наконец, между собой производные барбитуровой кислоты, именно люминал с вероналом, тоже вступают в реакцию комплексообразования.

Выводы

1. Исследованы методом термического анализа 90 систем, в состав которых входили производные барбитуровой кислоты (люминал, веронал и этилизоамилбарбитуровая кислоты) и другие органические соединения, именно фенолы, карбоновые кислоты, амины, амиды.

2. Найдено 10 комплексных соединений и в 6 системах обнаружено более слабое химическое взаимодействие.

3. Высказаны соображения о зависимости способности изученных соединений к комплексообразованию от их состава и строения, а также о связи между комплексообразованием и фармакологическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Помакина А. Н. Труды конференции физиологов, биохимиков и фармакологов. Томск, 114, 1957.
2. Предтеченская Н. А. Тезисы докладов научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов. Томск, 74, 1957.
3. Стрельникова Н. Д. Изв. Томского политехнического института. 77, 154—163, 1953.
4. Стрельникова Н. Д. ЖОХ 26, 1863, 1956.
5. Тронов Б. В., Кулев Д. П. Изв. Томского политехнического института 61, 3—87, Томск, 1949.
6. Тронов Б. В., Стрельникова Н. Д. Изв. Томского политехнического института 71, 63—99, Томск, 1952.
7. Тронов Б. В., Стрельникова Н. Д. Изв. Томского политехнического института 83, 98—101, Томск, 1955.
8. Фигуровский Н. А., Башилова Б. М. Аптечное дело, № 2, 5—10, 1957.