

О ЗАВИСИМОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
АЦИЛПРОИЗВОДНЫХ
4-МЕТИЛАМИНОАНТИПИРИНА ОТ СКОРОСТИ ИХ ГИДРОЛИЗА

Л. А. ШАБРОВА, Г. М. СТЕПНОВА

(Представлена научно-методическим семинаром химико-технологического факультета)

Лекарственные препараты, содержащие ацильные группы, в организме человека, как правило, подвергаются гидролитическому расщеплению. Физиологическая активность этих лекарственных препаратов в ряде случаев зависит от скорости гидролиза их и количества освобождающегося при этом действующего начала. Так, ацетанилид гидролизуется в организме с образованием анилина, который и проявляет затем жаропонижающее действие. Аналогичная реакция имеет место в тех же условиях для аспирина, отщепляющего салициловую кислоту, для фенацетина, дающего 4-аминофенетол [1].

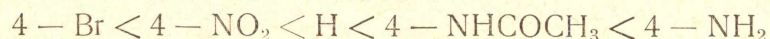
С целью изучения указанной зависимости нами был получен ряд ацилпроизводных 4-метиламиноантипирина [2] и определена сравнительная скорость их гидролиза.

Физиологические испытания полученных соединений были сделаны в Томском медицинском институте под руководством профессора А. С. Саратикова.

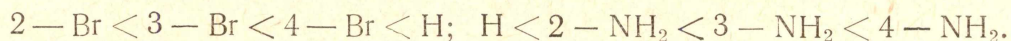
При гидролизе ацилпроизводных 4-метиламиноантипирина получается карбоновая кислота и 4-метиламиноантипирин. Образующиеся вещества количественно определялись колориметрическим методом (гидролиз проводился в среде 0,1 *N* соляной кислоты) и методом электропроводности (гидролиз проводился в дистиллированной воде).

Опыты показали, что скорость гидролиза ацилпроизводных находится в обратной зависимости от константы диссоциации кислоты. Причем скорость гидролиза ацилпроизводных в 0,1 *N* растворе соляной кислоты в 3—5 раз превышает скорость гидролиза их в нейтральной среде.

Заместители в бензольном кольце ацильного остатка по их ускоряющему влиянию на скорость гидролиза можно расположить в ряд



и по влиянию положения заместителей в последовательности



Сравнение скорости гидролиза и физиологической активности показало, что существует, как правило, прямая зависимость между скоростью гидролиза изученных соединений и их антипиритической и противовоспалительной активностью.

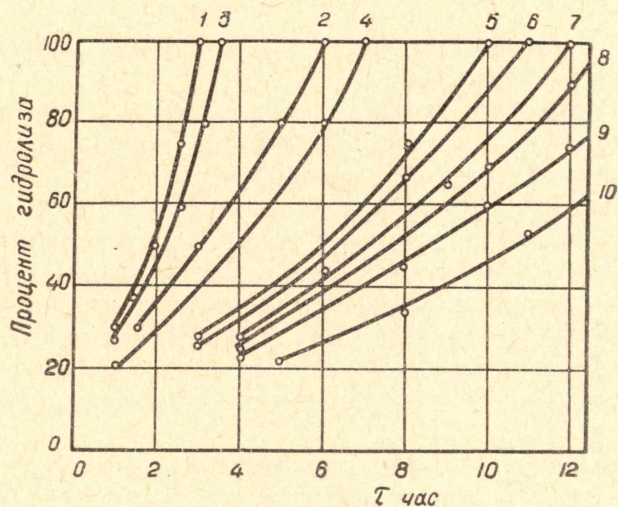


Рис. 1. Гидролиз в 0,1 N HCl следующих антипириламидов: 1—4-(4'-аминобензоил)-метиламиноантипирина; 2—4-(3'-аминобензоил)-метиламиноантипирина; 3—4-(4'-ацетаминобензоил) - метиламиноантипирина; 4—4-(2'-аминобензоил) - метиламиноантипирина; 5—4-бензоилметиламиноантипирина; 6—4-(4'-нитробензоил) - метиламиноантипирина; 7—4-(3'-нитробензоил)-метиламиноантипирина; 8—4-(4'-бромбензоил)-метиламиноантипирина; 9—4-(3'-бромбензоил)-метиламиноантипирина; 10—4-(2'-бромбензоил)-метиламиноантипирина.

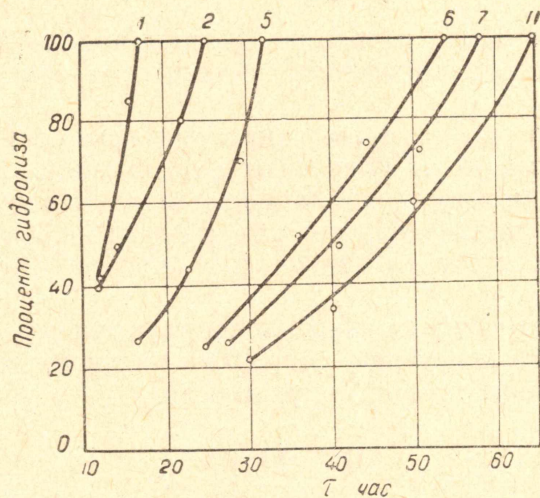


Рис. 2. Гидролиз в воде следующих антипириламидов: 1—4-(4'-аминобензоил)-метиламиноантипирина; 2—4-(2'-аминобензоил)-метиламиноантипирина; 3—4-бензоилметиламиноантипирина; 4—4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирина; 5—4-(4'-нитробензоил)-метиламиноантипирина; 11—4-(2'-оксибензоил) - метиламиноантипирина.

Экспериментальная часть

Гидролиз ацилпроизводных 4-метиламиноантипирина осуществлялся следующим образом:

1. Навеска вещества помещалась в колбу с 0,1 *N* раствором соляной кислоты, колба снабжалась обратным холодильником и помещалась в термостат с постоянной температурой (99°C). Из колбы через определенные промежутки времени отбиралось 10 мл раствора, в котором определялось содержание 4-метиламиноантипирина колориметрическим методом. Для этого к пробе приливалось 2 мл 5% раствора хлорного железа и измерялось поглощение на фотоэлектрокolorиметре ФЭК-М. 4-метиламиноантипирин с хлорным железом дает комплекс, окрашенный в малиново-фиолетовый цвет.

По градуировочной кривой находилась концентрация 4-метиламиноантипирина.

2. Навеска вещества помещалась в колбу с дважды перегнанной над перманганатом калия водой, колба снабжалась обратным холодильником и помещалась в термостат (99°C). Для определения концентрации, образующейся при гидролизе карбоновой кислоты, проба раствора выливалась в помещенный в термостат сосуд для измерения электропроводности методом компенсации. Концентрация кислоты находилась по электропроводности с помощью калибровочных кривых, которые предварительно строились для каждого ацилпроизводного. Необходимые для этого стандартные растворы содержали смесь ацилпроизводного, карбоновой кислоты и метиламиноантипирина в количествах, соответствующих различной степени гидролиза ацилпроизводного. Для каждого испытуемого вещества готовилось 6 стандартных растворов. В качестве источника тока использовался звуковой генератор ГЗ-10, в качестве нуль-инструмента в диагонали моста использовался осциллограф ЭО-7.

Полученные результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Выводы

1. Изучена скорость гидролиза 11 ацилпроизводных 4-метиламиноантипирина колориметрическим методом и методом электропроводности.

2. Установлено, что скорость гидролиза этих соединений находится в обратной зависимости от константы диссоциации кислоты, остаток которой входит в молекулу ацилпроизводного 4-метиламиноантипирина. Определенное влияние на скорость гидролиза оказывает характер и положение заместителей в бензольном кольце кислотного остатка ацилпроизводного.

3. Найдено, что между противовоспалительной и жаропонижающей активностью и скоростью гидролиза изученных соединений наблюдается в основном прямая зависимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Дайсон и П. Мей. Химия синтетических лекарственных веществ. М., 122, 1964.
2. Л. А. Шаброва, Г. М. Степанова. Журн. ВХО, 9(2), 240, 1964.