

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С АМИНАМИ

Л. П. КУЛЕВ, А. В. БОЛДЫРЕВА

Изучение комплексных соединений мочевой 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 противоподагрических препаратов.

Действительно, из литературных данных следует [1—5], что мочевая 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 мочевой 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 аминспиртами.

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 мочевая 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, диоксана, искусственной сыворотке и почти нерастворимы в эфире, абсолютном спирте, хлороформе, четыреххлористом углероде.

Состав и свойства некоторых изученных нами комплексов представлены в табл. 1.

Комплексные соединения мочевой кислоты

Таблица 1

№ п. п.	Состав комплекса	Температура разложения	Растворимость в воде в граммах на 100 г.	Проц. азота	
				вычислен.	найден.
1.	Мочевая кислота — метиламин	102	0,3642	35,18	34,97
2.	Мочевая кислота — диметиламин	138	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	9,8104	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 мочевой кислоты с триметил- и триэтилтриметилентриаминами [5], однако сущность его остается пока неясной. Существенная разница наблюдается и в отношении термической стойкости комплексных соединений мочевой 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 термопарой и зеркальным гальванометром ГПЗ-53 с визуальным отсчетом [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 мочевая 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 мочевой 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).

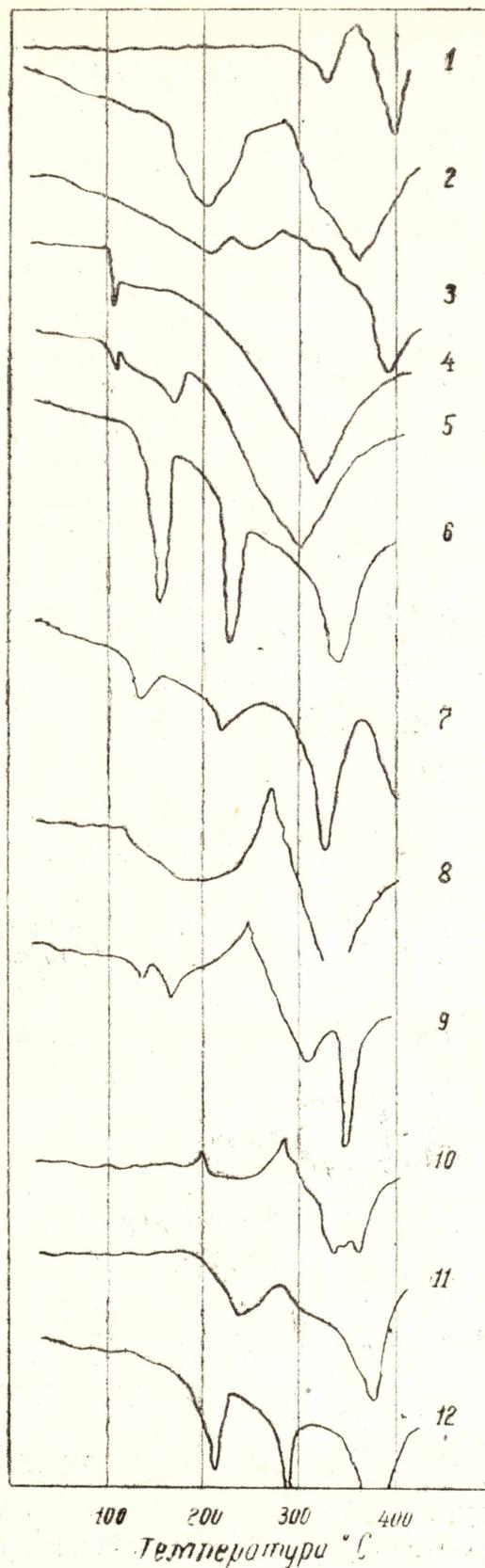


Рис 1.

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.

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 мочевиной 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 мочевиной 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 мочевиной 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 аминоспиртами. Установлено, что комплексы вторичных алифатических аминов, а также диалкиламиноэтанолов, 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. Graymore 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. Шигорин 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.