

**ХИМИЯ
CHEMISTRY**

УДК 577.16 + 541.128

Пищугин Федор Васильевич,
член-корр. НАН КР, д.х.н, профессор,
зав. лаб. «Органическая химия»
Pishugin Fedor Vasilievich,
corresponding member NAS KR,
doctor of chemical sciences, professor;
head lab. «Organic chemistry»

Тулбердиев Игорь Темерканович,
канд.хим.наук,
Tuleberdiev Igor Temerkanovich,
candidate of chemical sciences,

Шапакова Чынара Кубанычбековна,
канд.хим.наук., стар.научн.сотр.
Shapakova Chynara Kubanychbekovna,
candidate of chemical sciences,
senior scientific researcher

Институт химии и фитотехнологии НАН КР
Institute of chemistry and fitotechnology NAS KR

**КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНЕСТЕЗИНА С
ПИРИДОКСАЛЬ ГИДРОХЛОРИДОМ И ГЛЮКОЗОЙ**

Аннотация. Изучена кинетика и механизм взаимодействия анестезина с пиридоксаль гидрохлоридом и глюкозой. В сопоставимых условиях конденсация анестезина с пиридоксалем и глюкозой протекает через две кинетически различные стадии: первая быстрая стадия - присоединение амина к пиридоксально и глюкозе с образованием аминспиртов, вторая - более медленная стадия – дегидратация аминспиртов с образованием оснований Шиффа и N-гликозиламина. Предложены схемы взаимодействия продуктов конденсации пиридоксаль гидрохлорида и глюкозы с анестезином.

Ключевые слова: Витамины B6, анестезин, основания Шиффа, N-гликозиламин, глюкоза.

**АНЕСТЕЗИНДИН ПИРИДОКСАЛЬ ГИДРОХЛОРИД ЖАНА ГЛЮКОЗА
МЕНЕН ӨЗ АРА АРАКЕТТЕНИШҮҮ МЕХАНИЗМИ ЖАНА КИНЕТИКАСЫ**

Аннотация. Анестезиндин пиридоксаль гидрохлорид жана глюкоза менен болгон өз ара аракеттенишүү механизми жана кинетикасы изилденди. Салыштырмалуу шарттарда анестезиндин пиридоксаль жана глюкоза менен конденсациясы эки түрдүү кинетикалык стадия аркылуу жүрөт: биринчи тез жүрүүчү стадиясы - анестезиндин пиридоксаль жана глюкозага кошулуусу аминспирттерин пайда кылса, экинчи жай жүрүүчү стадиясы-

аминспиртеринин дегидратациясы Шиффтин негиздерин, N-гликозиламинди пайда кылуу менен жүрөт. Анестезиндин пиридоксаль жана глюкоза менен болгон конденсациясынын ара аракеттенишүү схемасы келтирилди.

Негизги сөздөр: B6 витамини, анестезин, Шифф негиздери, N-гликозиламин, глюкоза.

KINETICS AND MECHANISM OF INTERACTION OF ANESTHESIN AND PYRIDOXAL HYDROCHLORIDE AND GLUCOSE

Abstract. The kinetics and mechanism of the reactions of anesthesin with pyridoxal and glucose were studied. Under comparable conditions, the condensation of anesthesin with pyridoxal and glucose includes two kinetically different steps. The first fast step is addition of the anesthesin to pyridoxal and glucose with of the corresponding amino alcohol, the second (slower) step is dehydration of the amino alcohol to give Schiff base and N-glycosylamines. The scheme of anesthesin with pyridoxal and glucose is proposed.

Key words: vitamin B6, anesthesin, Schiff base, N-glycosylamines, glucose.

Пиридоксаль и пиридоксаль-5'-фосфат являются коферментами огромного количества ферментативных систем, катализирующих биохимические превращения аминокислот и аминов – переаминирование, элиминирование, декарбоксилирование, расщепление боковой цепи аминокислот и т.д. Опубликован ряд работ по изучению механизма действия этих ферментов и их моделей [1]. Однако, ввиду сложности этих систем, быстрого и иногда неоднозначного протекания ферментативных реакций вопросы кинетики и механизма химических взаимодействий ароматических аминов с пиридоксаль гидрохлоридом остаются открытыми.

Представляло интерес изучить кинетику и механизм конденсации пиридоксаля с ароматическими аминами в сопоставимых условиях, методами квантовой химии оценить пространственную структуру, заряды на реакционных центрах, энергию исходных соединений, промежуточных и конечных продуктов, а также попытаться выделить, идентифицировать промежуточные и конечные продукты реакций, установить механизм их превращений.

Этиловый эфир п-аминобензойной кислоты (анестезин или бензокаин) – одно из самых первых синтетических соединений, применяемых в качестве

местноанестезирующих средств. В связи с малой растворимостью в воде анестезин не применяют для обезболивания при хирургических операциях. Растворимость в воде составляет 0,04%. Его широко используют в виде мазей, присыпок при заболеваниях и повреждениях кожи, прямой кишки, изготовлением медицинских свечей.

Экспериментальная часть

Промежуточные и конечные продукты синтезированы по общей методике:

1. Эквимолярные растворы пиридоксаль гидрохлорида и анестезин в 96%-ном этиловом спирте смешивали при комнатной температуре. Смесь растворов быстро окрашивалась в желтый цвет. Смесь растворов выливали в чашку Петри и выдерживали до выпадения осадка окрашенного в желтый цвет. Осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством этилового спирта, высушили при комнатной температуре до постоянного веса.

Продукты идентифицированы методами элементного анализа, УФ и ИК спектроскопии (Nicolet Avatar 370 PGTS, KBr). Физико-химические свойства полученных новых соединений представлены в таблице. (табл.1.)

Продукт конденсации	цвет	Элементный анализ							
		Выход г,%	УФ- max нм	С%		Н%		N%	
				Теор.	Найд.	Теор.	Найд.	Теор.	Найд.
Пиридоксаль гидрохлорид + анестезин	желтый	0,158 49%	355	56	56,87	4,70	4,80	8,6	8,39

Кинетику конденсации измеряли на спектрофотометре СФ-26 «ЛОМО». Реакционные смеси термостатировали при помощи термостата УН-4 с точностью $\pm 0.10\text{C}$. В качестве объектов исследования использовали гидрохлорид пиридоксаля фирмы Ferak Berlin и анестезин марки «Х.Ч.».

Буферные растворы готовили по общепринятой методике Навески эквимольных количеств пиридоксаля и анестезина растворяли в водно-спиртовых буферных растворах и выдерживали при заданной температуре в течение 30 мин. За начало реакции принимали момент смешения термостатированных растворов реагентов. Кинетические измерения проводили в термостатированных кюветах толщиной 1.008 мм. Поскольку УФ спектры растворов гидрохлорида пиридоксаля изменяются в зависимости от растворителя и рН среды, в кюветы сравнения заливали соответствующие растворители или буферные растворы. Константы скорости конденсации пиридоксаля с анестезином рассчитывали по компьютерной программе по уравнениям второго порядка для обратимых и необратимых реакций [2].

Присоединение NH_2 -группы аминов происходит не перпендикулярно плоскости карбонильной группы пиридоксаля, а в вдоль ее плоскости с образованием аминок спирта и появлением хиральных центров. Далее, по видимому, происходит поворотная изомерия с образованием промежуточных и конечных продуктов путем оптимизации

их энергетических и геометрических параметров.

Для выяснения этого сложного вопроса были рассмотрены структуры продуктов взаимодействия пиридоксаля с анестезином с учетом оптимизации их геометрических и энергетических параметров по программе Hyper Chem - аминок спиртов и оснований Шиффа. Структура этих продуктов рассматривалась путем расположения фрагмента пиридинового кольца ~ 900 от глаза наблюдателя (совмещение его атомов углерода в орто- и мета-положениях). Анализ рассматриваемых структур, показал, что OH -группа располагается приблизительно в одной плоскости пиридинового кольца, CH_2OH -группа ввиду нелинейности ее структуры выступает за плоскость пиридинового кольца.

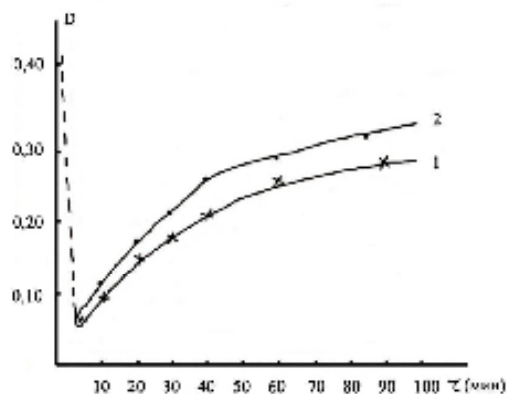


Рис. 1. Изменение оптической плотности смеси растворов (0,01 М во времени (70% водно-спиртовой буферный раствор, T 250 C, рН 1- 7,50, 2- 7,95, λ_{max} – 370 нм)

Результаты рассмотренных структур оснований Шиффа показывают:

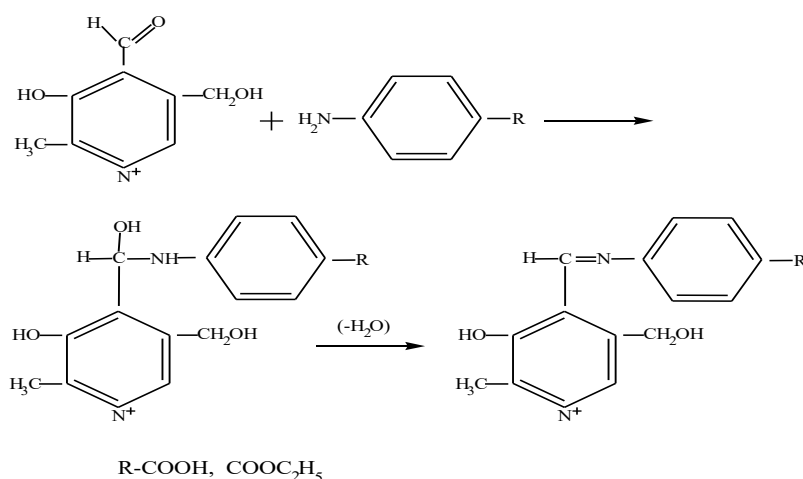
1. Плоскости пиридинового и бензольных колец имеют транс-конфигурацию относительно C=N- связей.

2. Эти две плоскости расположены параллельно друг другу.

3. Заряды на атомах азота в основаниях Шиффа зависят от σ -констант заместителей в бензольном кольце по Гаммету.

Схему взаимодействия пиридоксаль гидрохлорида с анестезином можно представить:

Схема 1.



Кинетика и механизм взаимодействия анестезина с D-глюкозой

В качестве исходных веществ использовалась D-глюкоза марки «х.ч.» и анестезин. В эксперименте использовались 0,04M растворы D-глюкозы и анестезина.

Кинетика взаимодействия анестезина с глюкозой измерялась методом поляриметрии на сахариметре СУ-3 (рис. 1)

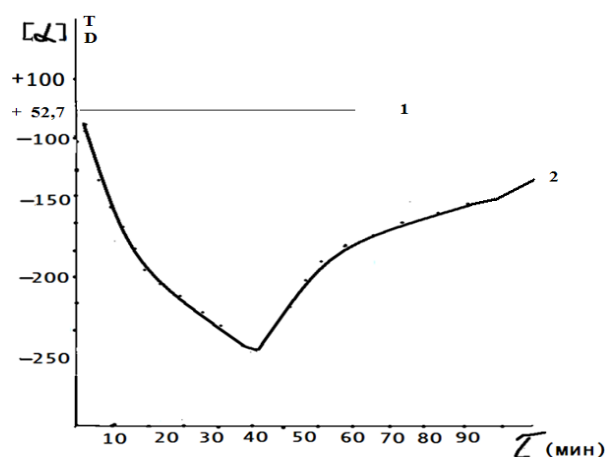
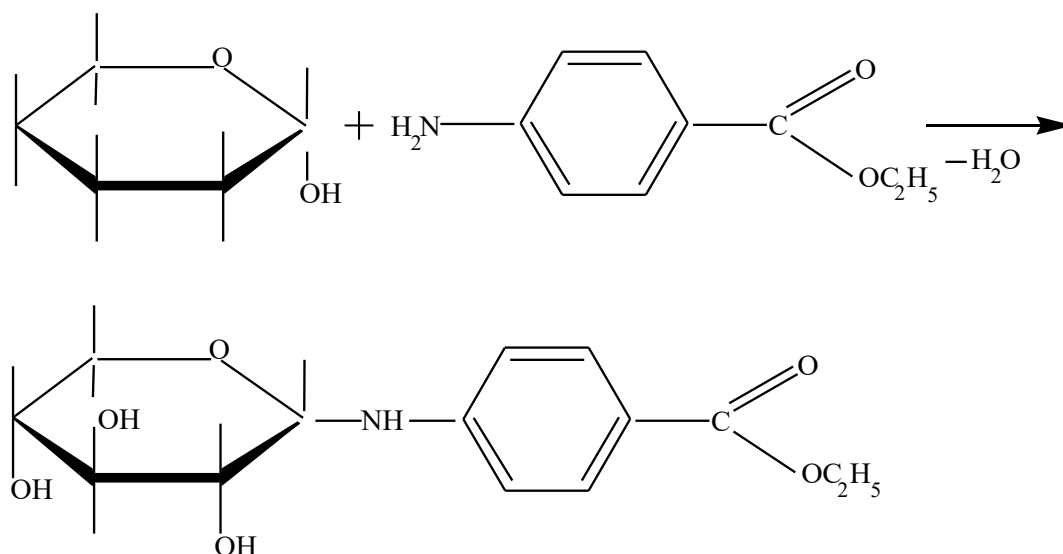


Рис. 1. Изменение удельного угла вращения во времени смеси (0,04 М) глюкозы и анестезина. (50% водно-спиртовой раствор, T 220С, 1-мутаротированный раствор глюкозы, 2- смесь глюкозы с анестезином).

Механизм взаимодействия анестезина с глюкозой можно представить:

Схема 2.



Идентификация полученного соединения было произведено методами элементного анализа, ИК спектроскопии, поляриметрии. Определены выходы конечных продуктов, их температуры плавления.

Пример 1. В круглодонную колбу помещали 1,68г (0,1 моль) D – глюкозы, 1,65г (0,1 моль) этилового эфира п-аминобензойной кислоты, 0,5 мл воды, 0,3млледянойуксуснойкислотыи15мл96%-ного этанола. Смесь нагревали на кипящей водяной бане при частом встряхивании до полного растворения исходных продуктов (30-40 мин). Для обесцвечивания раствор нагревали еще 10 мин с активированным углем. Горячую смесь фильтровали. Фильтрат помещали в холодильник на 12 ч. Выпавший кристаллический осадок отсасывали,

трижды промывали эфиром и сушили в вакуумном эксикаторе [3-4].

Выход целевого продукта- 3,44 г (93,71%), Тпл 155-1570 С, растворимость в воде 2,87%, $[\alpha]D = -74,30$

Найдено, %: С-55,28, Н-5,06, N-4,22

Вычислено, % ; С-55,72, Н-5,29. N-4,03

Выводы

Таким образом на основании экспериментальных данных разработаны новые методы получения продуктов конденсации анестезина с пиридоксаль гидрохлоридом и глюкозой, изучены их физико-химические свойства и определены оптимальные условия их синтеза.

Литература

1. *Мецлер Д.* Биохимия. - М.: Мир, 1980. Т. 2. С. 527.
2. *Лейдлер К.* Кинетика органических реакций. - М.: Мир, 1966. С. 31.
3. *Пищугин Ф.В., Тулебердиев И.Т.*// Доклады Национальной Академии Наук КР. 2019. № 1. С 6.
4. *Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Сарымзакова Р.К., Эралиева Э.Г.* //Успехи современного естествознания. 2019. № 3 . Ч.2. С. 127.