

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИТОТЕХНОЛОГИЙ**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Диссертационный совет Д 02.17.561

**На правах рукописи  
УДК 577.16+547.965+541.128 (043.3)**

**САРЫБАЕВА БАКТЫГУЛЬ ДУУЛАТБЕКОВНА**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОДУКТОВ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ L-АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ С  
НИКОТИНАМИДОМ, АМИНОКИСЛОТАМИ И АМИНАМИ**

02.00.03 - органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Бишкек -2019**

Работа выполнена в лаборатории органической химии Института химии и химической технологии Национальной академии наук Кыргызской Республики

**Научный руководитель:**

**Пищугин Федор Васильевич**

доктор химических наук, профессор,  
член-корреспондент НАН КР, зав. лаб.  
органической химии ИХ и Ф НАН КР

**Официальные оппоненты:**

**Турдумамбетов Кенешбек**

доктор химических наук, гл. науч.  
сотрудник лаб. химии и технологии  
растительных веществ  
ИХ и Ф НАН КР

**Сартова Кулумкан Абдыкеримовна**

кандидат химических наук, доцент  
кафедры химической инженерии  
Кыргызко-Турецкого Университета  
«Манас»

**Ведущая организация:**

АО "Ордена трудового Красного

знамени" Институт химических наук  
им.А.Б. Бектурова (050010, Казахстан,  
г. Алматы, ул.Ш.Уалиханова, 106)

Защита диссертации состоится 12 апреля 2019 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 02.17.561 при Институте химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики, Ошском Государственном Университете МО и Н КР по адресу: 720071, г.Бишкек, пр.Чуй, 267.

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной библиотеке НАН КР по адресу: 720071, г.Бишкек, пр.Чуй 265-а, в научной библиотеке Ошского государственного университета по адресу: 723500, г.Ош, ул. Ленина, 331, главный корпус ОшГУ и на сайте диссертационного совета: <http://www.ihftnaskr.kg>

Автореферат разослан «11» марта 2019 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к.х.н., с.н.с:

Камбарова Г.Б.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Витамины, аминокислоты и некоторые амины играют исключительно важную роль во многих биологических процессах. L-аскорбиновая и L-дегидроаскорбиновая кислоты являются витаминами для человека и некоторых животных. При недостатке в организме витамина С возникает цинга, характеризующаяся заболеванием десен, выпадением зубов, структурными изменениями хрящей и костей, в итоге приводящая к летальному исходу. Эта кислота способствует образованию соединительной ткани, заживлению и вылечиванию переломов, излечиванию язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, рекомендуется при артериосклерозе, остром инфекционном гепатите, стоматите, тромбозах, экземах и др.

Аминокислоты- структурные фрагменты белков, пептидов, ферментов и многих других биологических объектов.

Ароматические амины, например, *p*- аминобензойная кислота (витамин Н<sub>1</sub>) - структурный фрагмент другого важного витамина - фолиевой кислоты, анестезин (этиловый эфир ПАБК) - важный анестезирующий препарат в медицине. Никотинамид (витамин РР) - является основным окислительно-восстановительным фрагментом НАД, НАДН<sup>+</sup>, НАДФ и НАДФН<sup>+</sup>, играющий огромную роль в переносе водорода, участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыханий, гликогенолизе, процессах биосинтеза, нормализует концентрацию липопротеинов крови, снижает концентрацию холестерина и т.д.

Критический анализ литературных, наших экспериментальных и расчетных данных показал, что L-аскорбиновая и L-дегидроаскорбиновая кислоты, имея ряд реакционных центров при С<sub>1</sub>- , С<sub>2</sub>- и С<sub>3</sub>- углеродных атомах, могут кроме окислительно-восстановительных процессов проявлять тенденции ко многим реакциям нуклеофильного присоединения и замещения с образованием новых биологически активных, лекарственных и витаминных препаратов. Сложности получения таких препаратов, увеличение степени чистоты и выходов конечных продуктов заключается в наличии в молекулах витаминов нескольких окислительно-восстановительных и нуклеофильных центров, приводящих к одновременному протеканию ряда химических реакций, образованию промежуточных и конечных продуктов, разделению и очистка, которых представляет большие трудности. Это приводит к увеличению затрат, времени, снижает эффективность выхода конечных продуктов. Эту большую проблему можно решить только путем целенаправленного синтеза новых соединений, их идентификации, а также определение оптимальных условий их синтеза путем изучения кинетики и механизма этих реакций.

**Связь темы с планом научных исследований.** Работа выполнялась по проекту: «Создание новых материалов путем разработки инновационных технологий комплексной переработки минерального и органического сырья

КР» по разделу «Получение новых высокоэффективных биологически активных соединений». Работы велись по теме: «Изучение химических превращений аминокислот, аминокислот и их производных под действием витаминов, моделирование ферментативных процессов» (№ 0007080, 2016г).

**Цель и задачи исследований.** Цель работы- проведение комплексных исследований по изучению методов и закономерностей взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами, ароматическими аминами, гидролиза этих продуктов в различных условиях (рН среды, растворитель, температура), установления путей и схем механизма протекания этих реакций.

Для достижения этой цели были поставлены **задачи**:

- Разработать методы синтеза продуктов взаимодействия и конденсации L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами, аминами, установить их структуры современными физико-химическими методами (элементный анализ, УФ-, ИК-спектроскопия, ТСХ, полярометрия).

- Изучить кинетику и механизм взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами и ароматическими аминами в различных условиях эксперимента (рН среда, растворитель, температура ) для определения оптимальных условий их синтеза.

- Изучить кинетику и механизм гидролиза продуктов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами, ароматическими аминами в различных условиях.

**Научная новизна работы.**

- Впервые проведены комплексные исследования по синтезу, идентификации новых соединений, изучена кинетика и механизм взаимодействия витаминов С с никотинамидом, аминокислотами и ароматическими аминами в различных условиях (рН среды, растворитель, температура).

- Впервые установлено, что при взаимодействии L- аскорбиновой кислоты с никотинамидом в начале образуется его аммонийная соль, которая со временем переходит в хиноидную структуру никотинамидного фрагмента.

- Впервые установлено, что L- аскорбиновая кислота вступает в реакцию конденсации с аминокислотами и ароматическими аминами по С<sub>1</sub>-углеродному атому с образованием оснований Шиффа.

**Практическая значимость полученных результатов.** Результаты проведенных исследований могут быть использованы:

- в качестве моделей в биохимических процессах с участием витаминов С;
- для подбора методик целенаправленного синтеза производных L-аскорбиновой кислоты с высокими выходами и чистотой конечных продуктов;
- в качестве новых биологически активных лекарственных и витаминных препаратов в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

- Разработаны оптимальные условия синтеза ряда новых, комбинированных, витаминных препаратов (С-РР и С-Н1), изучены их физико-химические свойства и установлены их структура, предложены области их практического использования.

- Изучены кинетика и механизм взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом, аминокислотами и ароматическими аминами.

- Установлены закономерности путей и скоростей взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом, аминокислотами и ароматическими аминами в зависимости от условий проведения реакций; предложена схема механизмов протекания реакций.

**Личный вклад соискателя.** Синтезированы и идентифицированы ряд новых витаминных и биологически активных препаратов; изучены кинетики и механизм конденсации L-аскорбиновой кислоты с ароматическими аминами, аминокислотами и никотиномидом.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты исследований, изложенные в диссертационной работе, докладывались на конференции КАУ им. К.И.Скрябина (Бишкек, 2004), на конкурсе молодых ученых ИХ и ХТ НАН КР (Бишкек, 2006), на научной конференции молодых ученых КНУ им.Ж.Баласагына (Бишкек, 2007), в день науки ТалГУ (Талас, 2015), на LIV международной научно-практической конференции (Новосибирск, 2016), на научно-практической конференции (Талас, 2017).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 17 научных статей (из них 6 статей за пределами КР) и получен 1 патент КР.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 122 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3-глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Работа содержит 8 таблиц, 5 схем, 28 рисунков. Библиография представлена 105 источниками литературы.

## **Основное содержание работы**

**Во введении** изложены актуальность поставленной проблемы, выбор объектов исследований, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая ценность полученных результатов, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** посвящена обзору литературы по синтезу, физико-химическим свойствам и применению витаминов С, никотиномидом, аминокислот и ароматических аминов.

**Вторая глава** посвящена характеристике объектов исследования, методам синтеза и идентификации продуктов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом, аминокислотами, аминами.

**Третья глава** посвящена изучению кинетики и механизма взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом, аминокислотами, аминами в различных условиях (рН среды, температура,

растворитель), изучению устойчивости этих продуктов в различных условиях, квантово-химическим расчетам структур новых соединений, определению биологической активности этих продуктов путем изучения кинетики и механизма, выделения и идентификация продуктов реакций.

### Экспериментальная часть

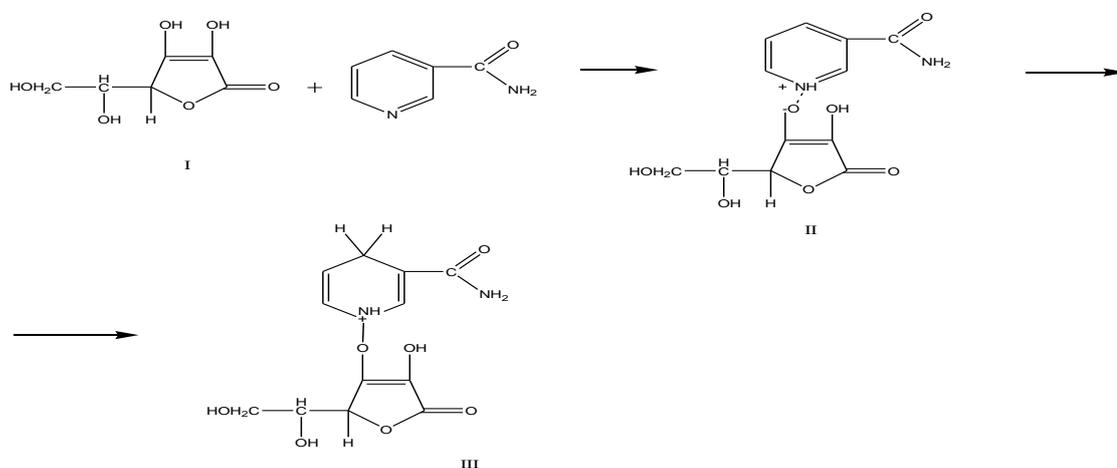
В качестве объектов исследований использовали L-аскорбиновую кислоту марки «х.ч.», никотинамид марки «х.ч.», аминокислоты фирмы «Reanal» марки «ч.д.а.», ароматические амины марки «х.ч.».

Основания Шиффа синтезировались по общей методике путем смешивания эквимольных количеств растворов L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминами и аминокислотами в определенных условиях с последующим выделением и перекристаллизацией конечных продуктов.

#### 1) Синтез и идентификация продуктов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом.

Результаты проведенных исследований по синтезу продуктов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом показали, что в зависимости от условий проведения реакции (температура, растворитель, pH среды) реакция протекает через 2 стадии:

Первая стадия: Образование аммонийной соли-аскорбината никотинамида (II) за счет взаимодействия кислой OH-группы при C<sub>3</sub> с атомом азота пиридинового кольца. Вторая стадия: превращение аммонийной соли в хиноидную структуру никотинамидного фрагмента (III).



Реакционная смесь со временем окрашивается в желтый цвет. После охлаждения выпадает желтый кристаллический осадок. Осадок отфильтровали и промыли абсолютным этанолом. Выход 19 г (64%). Тпл. 145-146°C.

Идентификацию продукта проводили методами элементного анализа (Вычислено, %: С 48,32; Н 4,69; N 9,39; Найдено, %: С 47,6; Н 5,1; N 9,2), УФ-спектроскопии (рис.1), ИК-спектроскопии (рис.2), ТСХ.

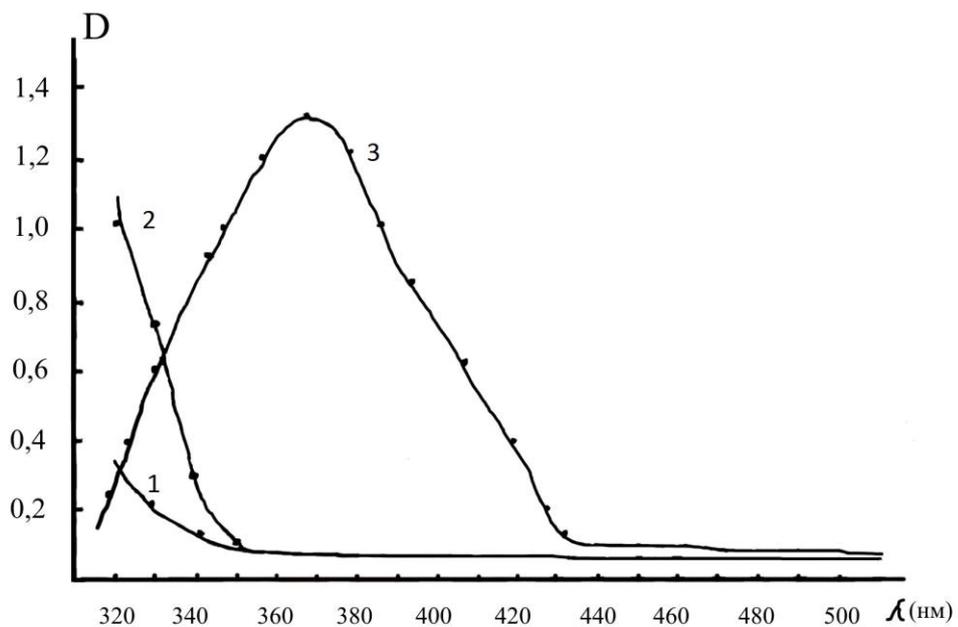
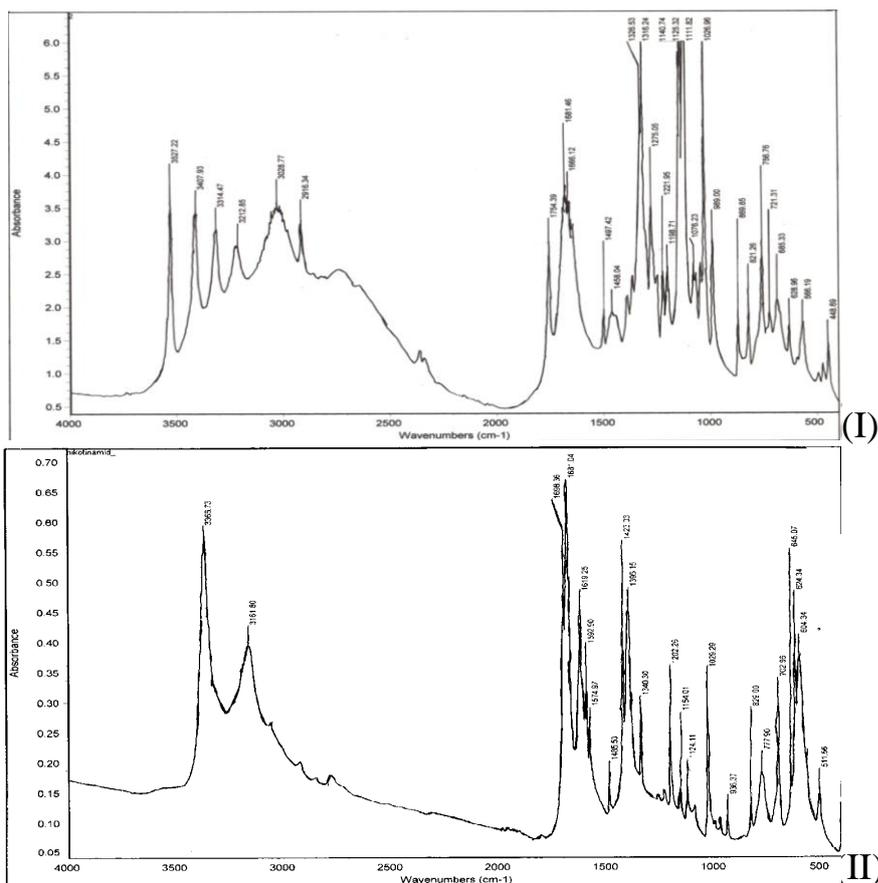


Рис.1. УФ-спектры никотинамида (1), L-аскорбиновой кислоты (2) и аскорбината никотинамида в хиноидной форме (3).



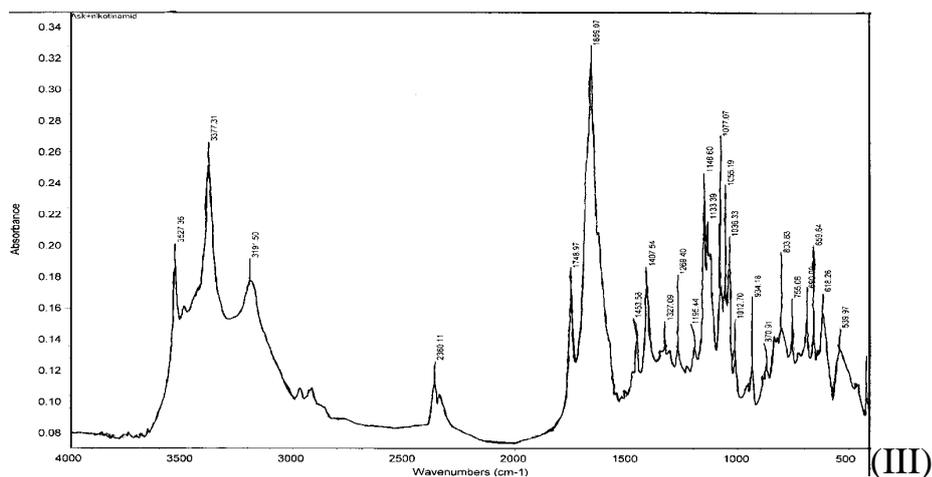
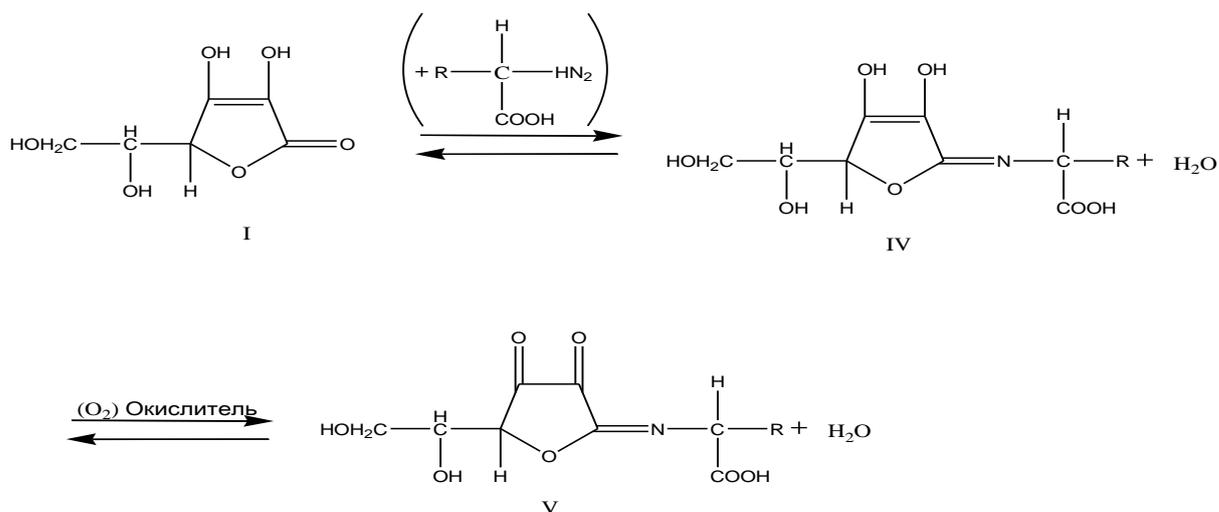


Рис.2. ИК-спектры L-аскорбиновой кислоты (I), никотинамида (II) и аскорбината никотинамида (III). ИК-спектр снят на приборе Nicolet Avatan 370 PGTS, (KBr).

## 2) Синтез и идентификация продуктов конденсации L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами

Изучение конденсации L-аскорбиновой кислоты с различными по структуре аминокислотами с применением современных физико-химических методов исследования, определения энергетических, геометрических параметров и величин зарядов на реакционных центрах реагирующих молекул показана возможность взаимодействия L-аскорбиновой кислоты по  $C_1$  (в отсутствие кислорода или окислителей) и возможность окисления эндиольной группировки до ди-кето структуры в присутствии окислителя или кислорода воздуха в основаниях Шиффа.

Схему механизма взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами и дальнейшего возможного окисления полученных оснований Шиффа можно представить так:



Для доказательства предложенной схемы механизма конденсации L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами путем подбора оптимальных

условий (температура, растворитель, рН среды) нами были получены ряд оснований Шиффа (табл.1).

Таблица 1 - Продукты взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами

Аминокислоты	Тпл, °С	Выход %	ИК-спектр $\gamma(\text{см}^{-1})$	Вычислено, %	Найдено, %
Глицин	233	45	C=N (1650); COO <sup>-</sup> , COOH(1720); OH(3000-3400);	C-41,5; H-3,89; N-6,0;	C-40,9; H-3,73; N-5,2;
D,L- $\alpha$ -аланин	295	40	C=N (1650); COO <sup>-</sup> , COOH(1720); OH(3000-3400);	C-44,28; H-4,48; N-5,7;	C-43,74; H-5,43; N-5,52;
$\beta$ -аланин	196	42	C=N (1650); COO <sup>-</sup> , COOH(1720); OH(3000-3400);	C-44,28; H-4,48; N-5,7;	C-43,36; H-4,2; N-4,9;
L-лизин	224	35	C=N (1650); COO <sup>-</sup> , COOH(1720); OH(3000-3400);	C-47,68; H-5,96; N-9,27;	C-46,54; H-5,61; N-8,92;

Было обращено внимание, что при выдерживании смеси растворов L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами и ароматическими аминами под действием кислорода воздуха или окислителей растворы постепенно со временем окрашиваются в желтый цвет, который постепенно переходит в розовый, а затем в красный цвет с появлением новых максимумов поглощения в области 360нм и 510 нм за счет перехода еп-диольной группировки в дикето-структуру и образованием сопряженной системы, приводящая к изменению цвета смеси раствора L-аскорбиновой кислоты и аминокислот. Такое же изменение окраски раствора наблюдается при растворении синтезированных оснований Шиффа в буферных системах при длительном их выдерживании в открытых системах под действием кислорода воздуха.

На рис.3 представлены ИК- спектры L-аскорбиновой кислоты и L-аскорбен-D,L-аланина.

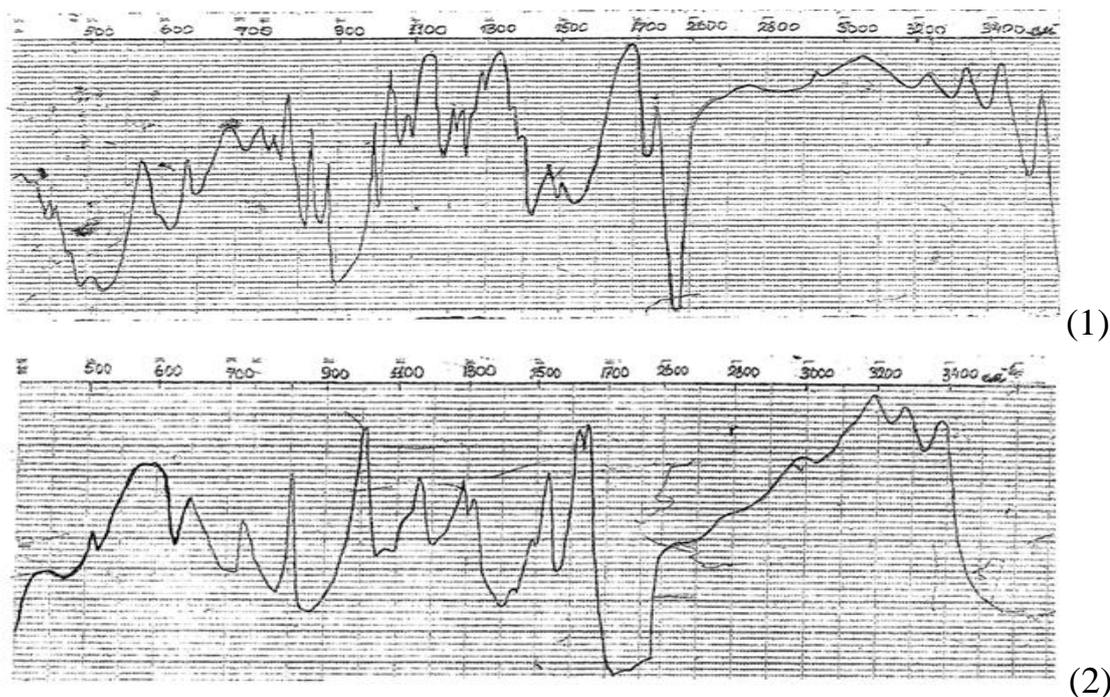


Рис.3. ИК-спектры L-аскорбиновой кислоты (1) и L-аскорбен–D,L-аланина (2).

В ИК- спектрах наличие полосы поглощения в области  $1630\text{см}^{-1}$  указывает на наличие  $\text{C}=\text{N}$  - связи, группа полос поглощения в области  $1650\text{--}1720\text{ см}^{-1}$  указывает на наличие  $\text{COO}^-$  и  $\text{COOH}$ - групп, полосы поглощения  $3000\text{--}3400\text{ см}^{-1}$  характеризуют наличие ди-кето- групп L-аскорбинового фрагмента.

При сливании бесцветных эквимольных (0,1M) растворов L-аскорбиновой кислоты и аминокислот (глицин, D,L- $\alpha$ -аланин, L-аргинин гидрохлорид, L-лизин гидрохлорид) смесь по мере протекания реакции, постепенно окрашивается в розовый цвет, который по истечении времени переходит в интенсивно красный цвет. При этом как показали УФ-спектроскопические данные в УФ-спектрах появляется новый максимум поглощения в области 510 нм.

На рис.4 представлена кинетика взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами в отсутствие и присутствии катализатора –солей  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ .

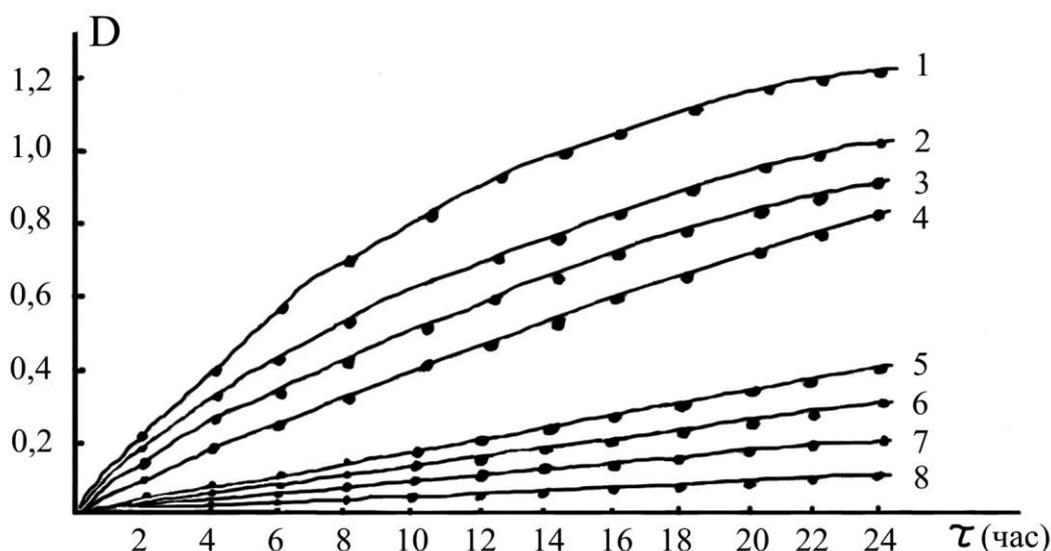


Рис.4. Изменение оптической плотности растворов (0,1M) L-аскорбиновой кислоты в присутствии окислителя 0,05 мл 1%  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  с глицином (1), D,L- $\alpha$ -аланином (2), L-аргинин гидрохлоридом (3), L-лизин гидрохлоридом (4) и в отсутствии окислителя с глицином (5), D,L- $\alpha$ -аланином (6), L-аргинин гидрохлоридом (7), L-лизин гидрохлоридом (8) при  $\lambda$  510 нм (70% буферный раствор, T 20 $^{\circ}$ C, pH 6,7).

### **Взаимодействие L-аскорбиновой кислоты с ароматическими аминами**

Определенный интерес представляло изучение кинетики и механизма взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с ароматическими аминами.

При взаимодействии бесцветных эквимольных растворов (0,1M) L-аскорбиновой кислоты с п-аминобензойной кислотой со временем появляется желтая окраска при максимуме поглощения 360нм, интенсивность которой постепенно увеличивается.

При взаимодействии почти бесцветных растворов (0,1M) L-аскорбиновой кислоты с п-толуидином, цвет реакционной смеси постепенно изменяется от бесцветного до темно-коричневого с образованием продукта конденсации с  $\lambda_{\text{max}}$  370 нм и 450 нм. Интенсивность окраски со временем увеличивается.

В третьей главе приводятся обсуждения результатов исследований методами изучения кинетики и механизмов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами и ароматическими аминами.

Буферные растворы готовили по общепринятой методике. Кинетику конденсации L-аскорбиновой кислоты и гидролиза оснований Шиффа измеряли на фотоэлектронном калориметре "КФК-3" и спектрофотометре "Spectro MOM-204" при заданных параметрах с точностью  $\pm 0,02$  ед. D. Реакционные смеси термостатировали при помощи термостата U-15 с точностью  $\pm 0,1^{\circ}$ C. Навески L-аскорбиновой кислоты, никотинамида, ароматических аминов и аминокислот в эквимольных количествах

растворяли в водно-спиртовых буферных растворах и выдерживали при заданных температурах 30 минут. За начало реакции принимали момент смешивания термостатированных растворов L-аскорбиновой кислоты, никотинамида, ароматических аминов и аминокислот. Кинетику гидролиза полученных оснований Шиффа снимали путем приготовления их 0,1М растворов в буферных системах при заданных значениях рН среды. За начало реакции принимались моменты смешивания реакционных растворов при изучении конденсации или добавления в реакционную смесь HCl или NaOH. рН реакционных смесей измеряли на универсальном ионметре ЭВ-74 с точностью отсчета  $\pm 0,05$  ед.рН. Кинетические измерения проводились в термостатированных кюветах толщиной 1,008 мм.

Для установления механизма взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминами и аминокислотами и расчета констант скоростей определялся порядок реакции путем варьирования концентраций реагирующих компонентов в сопоставимых условиях.

Константы скорости взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминами и аминокислотами рассчитывались по калибровочным графикам и по компьютерной программе связывающими оптические плотности продуктов взаимодействия с их концентрациями для необратимых и обратимых реакций. Константы скорости взаимодействия компонентов и гидролиза оснований Шиффа рассчитывали по уравнениям первого или второго порядка для необратимых и обратимых реакций.

Реакционная способность L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами и ароматическими аминами зависит от многих факторов:

1. Структуры L-аскорбиновой кислоты и L-дегидроаскорбиновых кислот, никотинамида, аминокислот и ароматических аминов.
2. Окислительно-восстановительного состава этих двух видов витаминов С.
3. Величины зарядов на реакционных центрах витаминов С и нуклеофильных реагентов.
4. Стерических факторов.
5. От условий проведения реакций (рН среды, растворитель, температура).

### **Влияние условий (рН среды, температура, растворитель) на скорости и пути протекания реакций.**

Изучение кинетики взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом при различных рН среды показало, что зависимость константы скорости от рН имеет экстремальный характер (рис. 5).

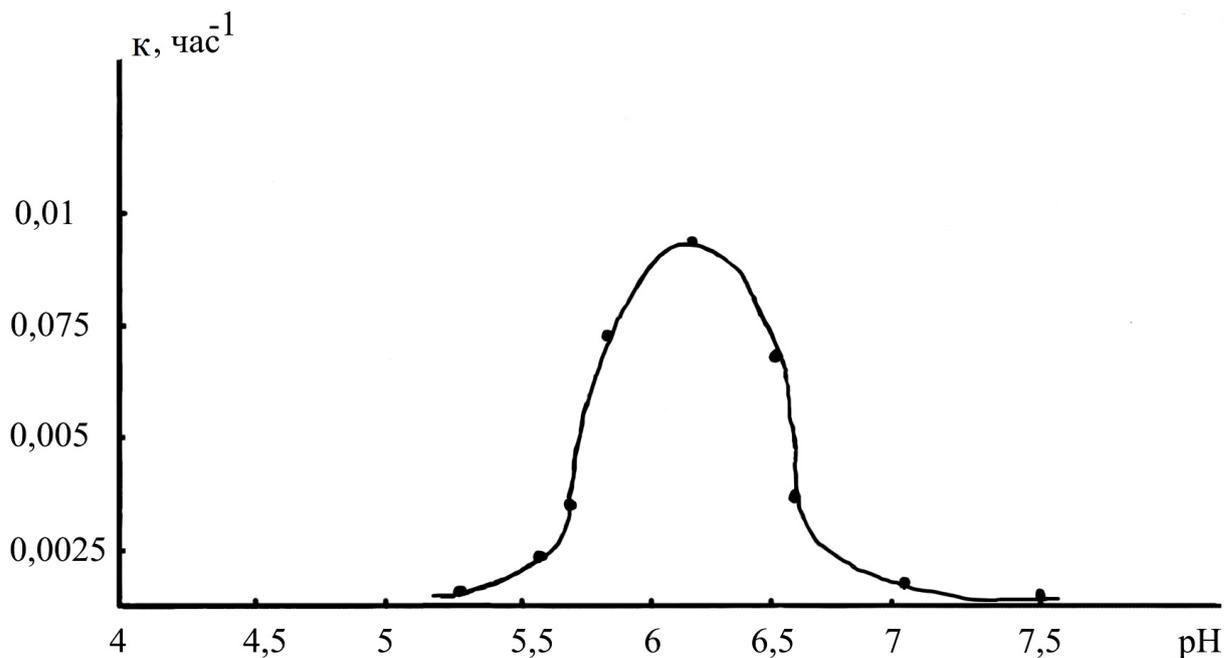


Рис. 5. Зависимость константы скорости реакции взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом от pH среды, T 20<sup>0</sup>C.

Исследования зависимости скорости взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом показали, что с увеличением процентного содержания спирта в водно-спиртовом буферном растворе скорость взаимодействия возрастает (рис. 6).

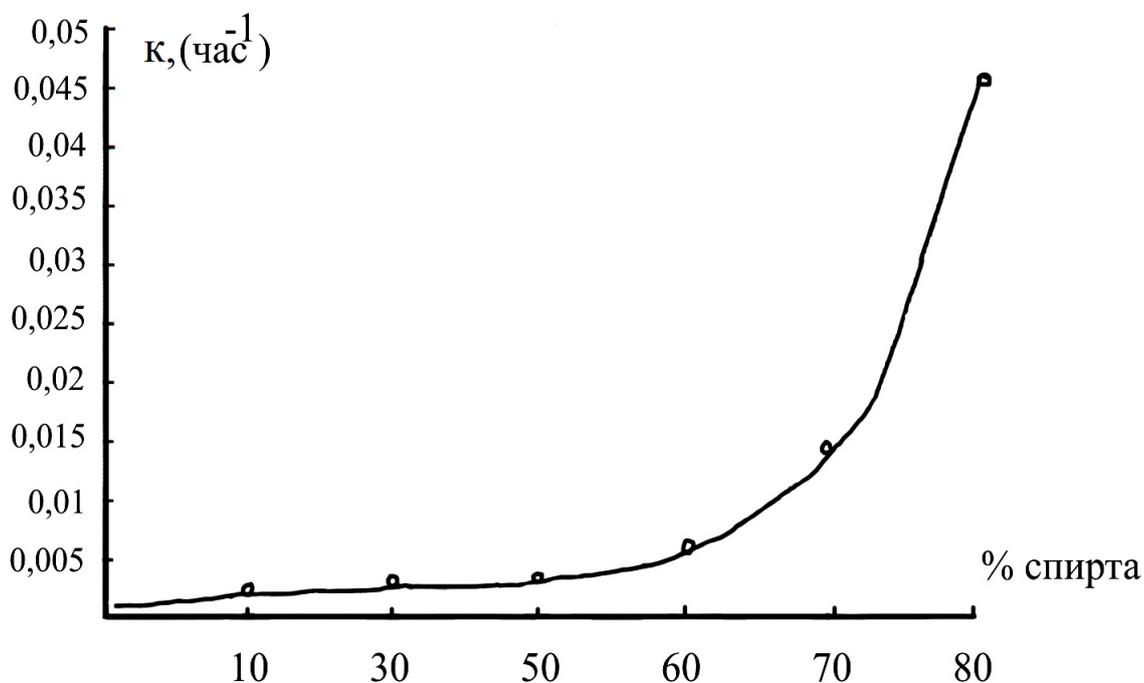
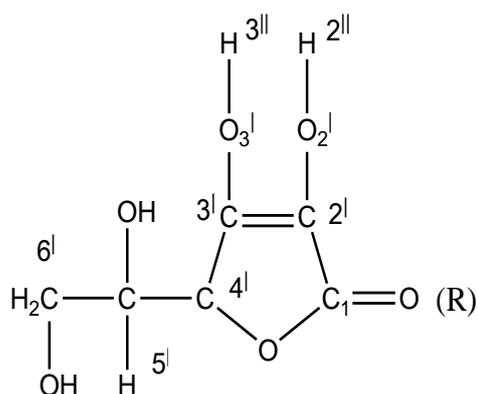


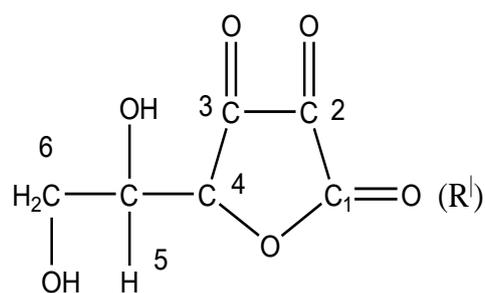
Рис.6. Зависимость константы скорости взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом от %-ного содержания спирта в водно-спиртовых буферных растворах (pH 5,9; T 20<sup>0</sup>C).

## Квантово-химическая оценка исходных и конечных продуктов

Для подтверждения достоверности структуры новых соединений, путей и направлений протекания реакций взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами, аминами, были проведены квантово-химические расчеты величин длин связей, зарядов на реакционных центрах по программе Nupur Chem (табл.2) (результаты приведены в диссертации и приложении).



R: (=N-CH<sub>2</sub>COOH)



R<sup>l</sup>: (=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH)

Таблица 2 - Величины зарядов на узловых атомах L-аскорбиновой и дегидроаскорбиновых кислот и продуктов их взаимодействия с глицином и ПАБК

<b>L-аскорбиновая кислота</b>	<b>L-дегидроаскорбиновая кислота</b>
C <sub>1</sub> -(0,788)	C' <sub>1</sub> -0,723
C <sub>2</sub> -(0,026) O <sub>2</sub> -(-0,394)	C <sub>2</sub> -0,312 O' <sub>2</sub> '-(-0,347)
C <sub>3</sub> -(0,264) O <sub>3</sub> -(-0,405)	C <sub>3</sub> -0,403 O' <sub>3</sub> (-0,399)
E=-63400,32ккал/моль	E=-62692,02ккал/моль
Д=4,388	Д=4,968
RMS=0,08518	RMS=0,09188
<b>Аскорбен- глицина</b>	<b>Аскорбен-п-аминобензойной кислоты</b>
C <sub>1</sub> -(0,473)	C <sub>1</sub> -(0,467)
C <sub>2</sub> -(0,061) O <sub>2</sub> -(-0,405)	C <sub>2</sub> -(0,051) O' <sub>2</sub> '-(-0,403)
C <sub>3</sub> -(0,230) O <sub>3</sub> -(-0,415)	C <sub>3</sub> -(0,242) O' <sub>3</sub> '-(-0,406)
E=-81909,71ккал/моль	E=97198,125ккал/моль
Д=1,696	Д=5,639
RMS=0,09612	RMS=0,09844

## Изучение гидролиза продукта взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом

Реакция гидролиза продукта взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом сопровождается уменьшением оптической плотности  $\lambda_{\text{max}}$  360нм с увеличением кислотности, зависимость рассчитанных констант скоростей гидролиза взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом от рН-среды представлена на рис.7.

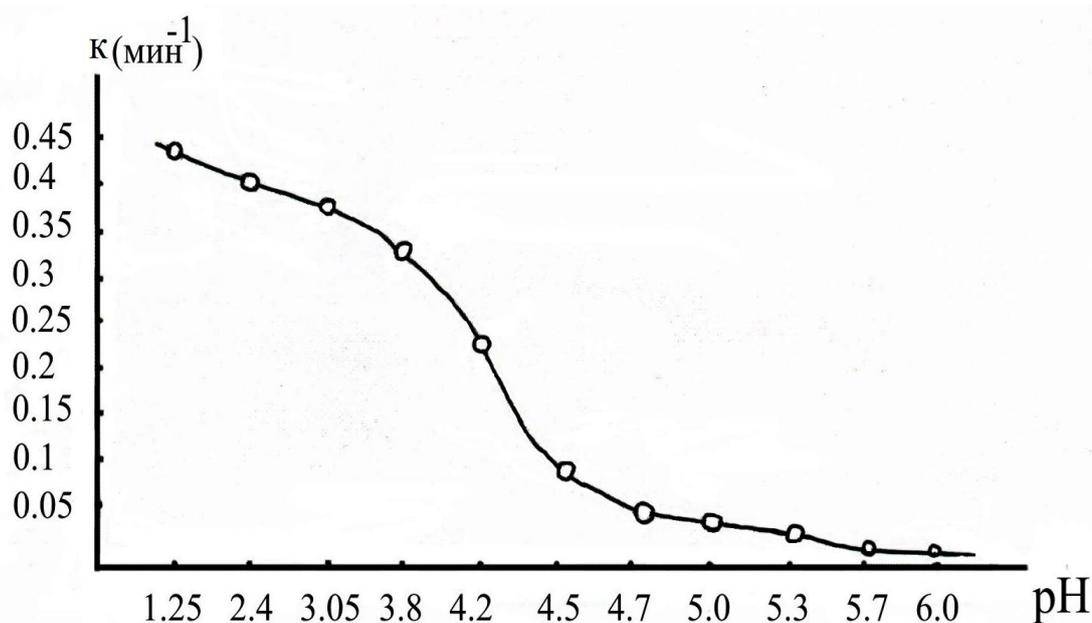


Рис.7. Зависимость константы скорости гидролиза продукта взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом от рН-среды (70 %-ный водно-спиртовой, буферный раствор, Т 20<sup>0</sup>С).

Анализ кинетических кривых, показывает, что при увеличении процентного содержания воды в водно-спиртовых буферных растворах скорость гидролиза конечного продукта увеличивается.

Изучение кинетики гидролиза продукта взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом при различных температурах показало, что повышение температуры приводит к увеличению скорости гидролиза. Эти данные позволили рассчитать энергию активации гидролиза.  $E_{\text{акт(ср)}}=21$  ккал/моль.

На основании изучения кинетики и механизма гидролиза продуктов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом было показано, что продукты взаимодействия наибольшей устойчивостью обладают при рН близких к нейтральным, в спиртовых средах и пониженных температурах. В щелочных средах происходит распад продуктов на исходные вещества.

Реакция гидролиза продукта конденсации L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами сопровождается уменьшением оптической плотности  $\lambda_{360\text{нм}}$ . Зависимость рассчитанных констант скоростей гидролиза продукта от рН-среды представлена на рис.8.

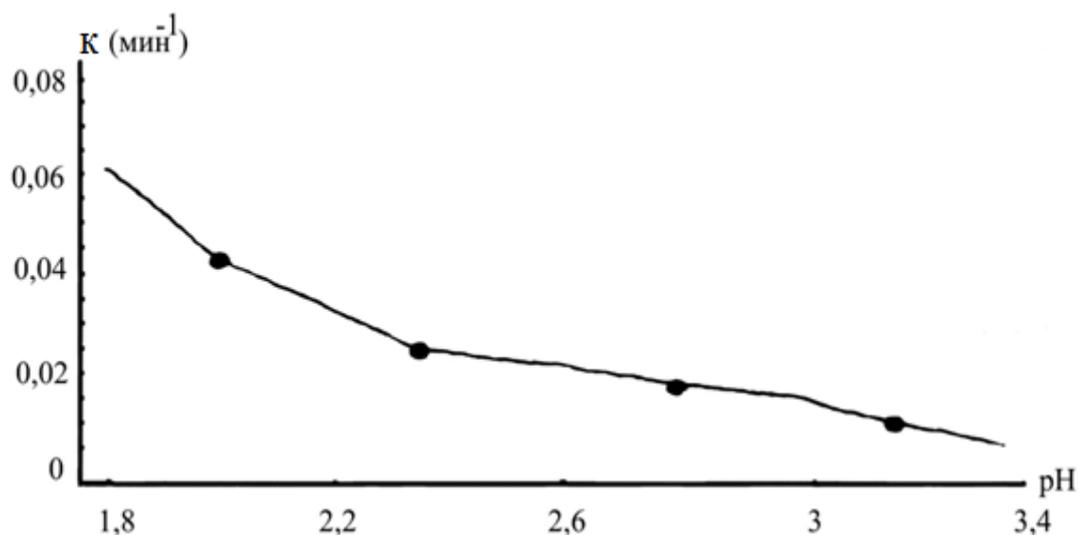
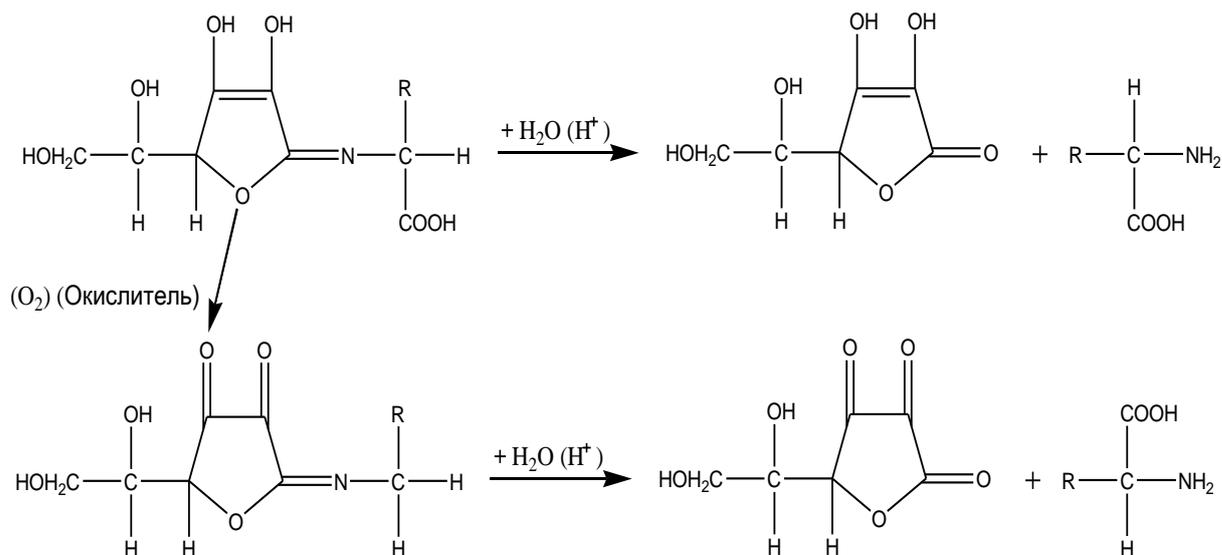


Рис.8. Зависимость константы скорости гидролиза продукта конденсации L-аскорбиновой кислоты с D,L- $\alpha$ -аланином от pH среды, T 20<sup>0</sup>C.

Анализ кинетических кривых, показывает, что при увеличении процентного содержания воды в водно-спиртовых буферных растворах скорость гидролиза конечного продукта увеличивается.

Изучение кинетики гидролиза продукта конденсации L-аскорбиновой кислоты с D,L- $\alpha$ -аланином при различных температурах показало, что повышение температуры приводит к увеличению скорости гидролиза. Эти данные позволили рассчитать энергию активации гидролиза ( $E_{a(ср)}$  17,8 ккал/моль).

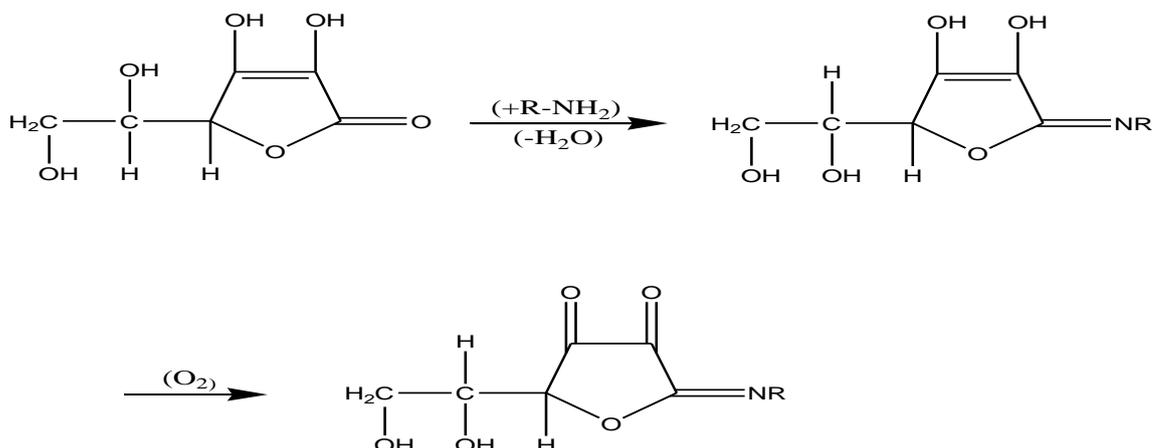
На основании полученных экспериментальных данных схему механизма гидролиза продукта конденсации L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами можно представить так:



Определенный интерес представляло изучение кинетики и механизма взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с ароматическими аминами,

например, *p*-аминобензойной кислотой, *p*-толуидином. В отличие от аминокислот, где основность NH<sub>2</sub>-групп имеет очень близкие значения (рКа 1,7-2,6) ароматические амины по рКа сильно отличаются друг от друга (рКа *p*-толуидина 5,12; рКа *p*-аминобензойной кислоты-2,41). Эти различия дают возможность оценить влияние заместителей в бензольном кольце-CH<sub>3</sub>, COOH, на скорости их взаимодействия с L-аскорбиновой кислотой.

В общем виде схему взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с аминами можно представить так:



Таким образом, результаты исследований показали зависимость структуры реагентов и условий проведения реакций (рН среды, температура, растворитель) на скорости и пути протекания реакций с максимальным выходом и чистотой конечных продуктов, которые могут найти большое применение в медицине, ветеринарии в качестве новых витаминных и биологически активных препаратов.

### Определение биологической активности аскорбината никотирамида

Кафедрой биотехнологии и химии Кыргызского национального аграрного университета им. К.И.Скрябина, совместно с кафедрой химии Таласского государственного университета, проведен опыт по изучению острой токсичности аскорбината никотирамида.

Результаты опытов по изучению параметров острой токсичности аскорбината никотирамида показали, что по ныне существующей классификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм аскорбината никотирамида относится к классу малотоксичных веществ для животных.

Аскорбинат никотирамида может быть использован как компонент витаминно-минеральной добавки для стимуляции роста и развития сельскохозяйственных животных.

По результатам определения биологической активности аскорбината никотирамида получен патент Кыргызской Республики № 1863 на тему: «Аскорбинат никотирамида, стимулирующий рост и развитие молодняка животных».

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики и определены оптимальные условия синтеза (рН среды, температура, растворитель) 8 новых соединений - продуктов взаимодействия аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот с никотиномидом, аминокислотами и ароматическими аминами; синтезированы новые, комбинированные и витаминные препараты - С-РР; С-Н<sub>1</sub>, установлена их структура.
2. Современными физико-химическими методами (УФ-, ИК-спектроскопия, элементный анализ) установлена их структура.
3. Путем измерения кинетики взаимодействия L-аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот с никотиномидом, аминокислотами, ароматическими аминами предложены схемы механизмов их взаимодействия и гидролиза в зависимости от условия проведения реакций.
4. По программе Nuser Chem произведены квантово-химические расчеты величин длин связей, зарядов на реакционных центрах, оценены возможности протекания химических реакций по различным реакционным центрам.
5. Проведены биологические испытания на острую токсичность и биологическую активность аскорбината никотиномиды в хиноидной структуре.
6. Определены области практического использования новых соединений в медицине, животноводстве.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. **Пищугин, Ф.В.** Кинетика и механизм взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с глицином, п-аминобензойной кислотой и п-толуидином [Текст] / Ф.В.Пищугин, Б.Д.Сарыбаева // Изв. Вузов. –Бишкек, 2004.–№8.–С.43-45.
2. **Сарыбаева, Б.Д.** Металлокомплексный катализ реакций взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф.В.Пищугин, Т.Т.Кудайбергенов // Вестн.КАУ. – Бишкек,2004. – №3. – С.266-267.
3. **Пищугин, Ф.В.** Влияние среды на скорости взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами [Текст] / Ф.В. Пищугин, Б.Д.Сарыбаева // Наука и новые технологии.– Бишкек, 2006.–№1.–С.149-152.
4. **Сарыбаева, Б.Д.** Влияние среды на скорости гидролиза продукта конденсации L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф.В.Пищугин // Вестн. КНУим.Ж. Баласагына. Сер. 5. – Бишкек,2007. –Т. 1, вып. 1. – С.284-287.
5. **Пищугин, Ф.В.** Кинетика и механизм взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом [Текст] / Ф.В.Пищугин, Б.Д.Сарыбаева // Изв.НАН Кырг. Респ. – Бишкек, 2008. – № 3. – С.24-30.

- 6. Сарыбаева, Б.Д.** Кинетика и механизм взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с глицином [Текст] / Б.Д. Сарыбаева // Вестн. Иссык-Кул. ун-та. – Каракол, 2013. – №35. – С.67-71.
- 7. Сарыбаева, Б.Д.** Влияние среды на скорости гидролиза продукта конденсации L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом [Текст] / Б.Д.Сарыбаева // Вестн. ЖАГУ. – Жалал-Абад, 2013. – № 1 (27). – С.252-254.
- 8. Сарыбаева, Б.Д.** Квантово-химическая оценка реакционной способности витаминов С с азотосодержащими органическими соединениями [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф. В. Пищугин // Изв.НАН Респ. Казахстан. – Алматы, 2015. – Т. 3. - № 411. – С.165-168.
- 9. Сарыбаева, Б.Д.** Взаимодействие L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф.В. Пищугин, К.К. Эрназаров // Изв.НАН Респ.Казахстан. –Алматы, 2015. – Т.6. - № 414. – С.123-125.
- 10. Сарыбаева, Б.Д.** Биологическая роль модифицированных витаминов С, РР, Н<sub>1</sub> [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф.В. Пищугин // Инновации в науке. – Новосибирск, 2016. – № 2 (51). – С.207-212.
- 11. Сарыбаева, Б.Д.** Окислительно-восстановительные превращения продуктов взаимодействия аскорбиновой кислоты с азотсодержащими органическими соединениями [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф. В. Пищугин // Символ науки.– Уфа, 2016. – Ч. 4. -№ 3. – С.49-53.
- 12. Сарыбаева, Б.Д.** Оценка реакционной способности витаминов С и продуктов их взаимодействия [Текст] / Б.Д. Сарыбаева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – Бишкек, 2016. – № 2. – С.60-61.
- 13. Пат. № 1863** Кыргызская Республика. Аскорбинат никотинамида, стимулирующий рост и развитие молодняка животных [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф.В.Пищугин, М.А.Арзыбаев, М.А. Исаев; Бишкек, - 2016.
- 14. Биологическая** активность аскорбината никотинамида [Текст] / Б. Д. Сарыбаева, Ф. В. Пищугин, М. А. Арзыбаев и др. // - Изв. Вузов Кыргызстана. –Бишкек, 2017.–№4.–С.19-21.
- 15. Сарыбаева, Б.Д.** Кинетика и механизм взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с азотосодержащими органическими соединениями [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф. В. Пищугин, И. Т. Тулебердиев // Междунар. журн. прикладных и фундамент. исслед. – Москва, 2017. – Ч. 2. - № 10. – С. 231-235.
- 16. Биологическая** активность аскорбината никотинамида [Текст] / Б.Д.Сарыбаева, Ф. В. Пищугин, М. А. Арзыбаев, и др. // Междунар. журн. прикладных и фундам. исслед. – Москва, 2017. – Ч. 1. - № 11. – С. 91-94.
- 17. Пищугин, Ф.В.** Синтез и изучение физико-химических свойств продуктов взаимодействия углеводов и витамина С с аминокислотами [Текст] / Ф.В. Пищугин, Ч. К. Шапакова, Б. Д. Сарыбаева // Изв. вузов Кыргызстана. –Бишкек, 2017. – № 9. – С. 50-54.
- 18. Пищугин, Ф.В.** Продукты взаимодействия аскорбиновой кислоты с никотинамидом и аминокислотами [Текст] / Ф.В. Пищугин, Б. Д.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Сарыбаевой Бактыгуль Дуулатбековны на тему: «Синтез и химические превращения продуктов взаимодействия L-аскорбиновой кислоты с никотиномидом, аминокислотами и аминами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия**

**Ключевые слова:** L-аскорбиновая кислота, аминокислоты, амины, кинетика, катализ.

**Объекты исследования:** L-аскорбиновая кислота, аминокислоты, амины, никотинамид.

**Цель работы:** Изучение кинетики и механизма конденсации L-аскорбиновой кислоты с никотинамидом, аминокислотами, аминами и химических превращений образующихся оснований Шиффа в зависимости от их структуры и условий проведения реакций; синтез и идентификация промежуточных и конечных продуктов; установление схемы механизма конденсации и химических превращений оснований Шиффа.

**Методы исследования:** Элементный анализ, УФ-, ИК-спектроскопия, жидкостная высокоэффективная хроматография, рН метрия.

**Аппаратура:** УФ-спектрометр (Spectro-MOM-204), ИК-спектрометр (NicoletAvatar 370 PGTS), жидкостная хроматография (хроматограф PLC-20, фирма CaleParmer), элементный анализ (чешский анализатор C,N,H), рН-метр ЭВ-74.

**Научная новизна:** Впервые проведены комплексные исследования модельных систем ферментативных процессов- взаимодействие L-аскорбиновой кислоты с аминокислотами, ароматическими аминами, никотинамидом. Квантово-химическими методами установлена пространственная структура коферментов; определены их геометрические и энергетические параметры.

**Область применения:** сельское хозяйство, медицина, ветеринария.

**Сарыбаева Бактыгуль Дуулатбековнанын «L-аскорбин кислотанын никотинамид, аминокислоталар, аминдер менен аракеттенишүү продуктуларынын химиялык айлануулары жана синтези» деген темадагы 02.00.03-органикалык химия адистиги боюнча химия илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасына сунуш кылынган диссертациясынын**

## **КОРУТУНДУСУ**

**Негизги сөздөр:** L-аскорбин кислотасы, дегидро-L-аскорбин кислотасы, аминокислоталар, аминдер, кинетика, катализ.

**Изилдөөнүн объектилери:** L- аскорбин кислотасы, аминокислоталар, аминдер, никотинамид.

**Жумуштун максаты:** L-аскорбин кислотасынын аминокислоталар, аминдер, никотинамид менен конденсация механизмин жана кинетикасын үйрөнүү жана Шиффтин негиздеринин пайда болуусунун химиялык айлануусу; аралык жана акыркы продуктулардын идентификациясы жана синтези; Шиффтин негиздеринин химиялык айлануусу жана конденсация механизминин схемасын орнотуу.

**Изилдөөлөрдүн ыкмалары:** Элементтүү анализ, УФ-, ИК-спектроскопия, суюктуктук жогорку натыйжалуу хроматография, рН-метрия.

**Аппараттар:** УФ-спектрометр (Spectro-MOM-204), ИК-спектрометр (Nicolet Avatar 370 PGTS), суюктуктук хроматография (Cale Parmer фирмасынын хроматографы, PLC-20), элементтүү анализ (чех C,N,H анализатору), рН-метр ЭВ-74.

**Илимий жаңылык:** L-аскорбин кислотасынын аминокислоталар, ароматикалык аминдер, никотинамид менен өз ара таасир этүүсү-ферментативдүү процесстердин моделдүү системасын комплекстүү изилдөө биринчи жолу жүргүзүлдү. Кванттык-химиялык ыкмалар менен коферменттердин мейкиндиктеги түзүлүшү аныкталды; геометриялык жана энергетикалык параметрлери аныкталды.

**Колдонуу облусу:** айыл чарба, медицина, ветеринария.

## RESUME

of the dissertation of Sarybaeva Baktygul Duulatbekovna on the theme «Synthesis and chemical transformations of interaction products of ascorbic acid with nicotinamide, amino acids and amines» presented for getting of the scientific degree of the candidate of chemical sciences on 02.00.03 -organic chemistry specialty

**Key words:** L-ascorbic acid, dehydro- L-ascorbic acid, amino acid, amines, kinetics, catalysis.

**Investigation objects:** L-ascorbic acid, amino acid, amines, nicotinic amides.

**Work purpose:** Kinetics investigation and condensation mechanism of L-ascorbic acid with amino acids, amines and chemical transformations formed bases of Schiff depending on their structure and conducted reactions conditions; synthesis and identification of intermediate and final production; establishment of condensation mechanism scheme and chemical transformations of bases of Schiff.

**Investigation methods:** Elemental analysis, UF-, IK-spectroscopy, liquid high performance chromatography, pH meter.

**Apparatus:** UF-spectrometer (Spectro-MOM-204), IK-spectrometer (Nicolet Avatar 370 PGTS), liquid chromatography (chromatograph PLC-20, Cale Parmer firm), elemental analysis (Czech analyzer C,H,N), pH-metr Ev-74.

**Scientific novelty:** First conducted complex investigations of model systems of fermentative processes-interaction of L-ascorbic acid with amino acids, aromatic amines, nicotinic amides. Quantum chemical methods established spatial pattern of coenzyme; defined their geometric and energetic parameters.

**Usage sphere:** agriculture, medicine, veterinary medicine.