

Анестезиннің кейбір жаңа түрленулері

Some new modifications of anesthesin

Кенжетәева С.О.¹, Кенжетәев Р.Р.², Сәрсенбаева А.Ш.¹

¹Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті;

²«Болашақ» Қарағанды университеті (E-mail: kenzhetayeva58@mail.ru)

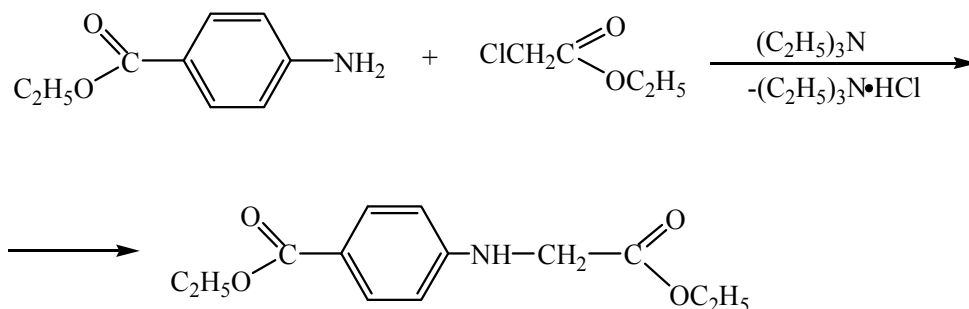
В статье описаны некоторые химические модификации анальгезирующего препарата анестезина. Взаимодействием анестезина с этилмонохлорацетатом синтезировано новое N-алкильное производное. Его последующим кислотным гидролизом получена новая двухосновная кислота и исследованы ее комплексообразующие свойства. Состав полученного комплекса изучается. По свободной аминогруппе анестезина проведена реакция с сероуглеродом. В результате реакции алкилирования и ацилирования полученной соли синтезированы новые производные.

Some chemical modifications of analgesic preparation Anesthesin were described in the article. New N-alkyl derivative was synthesized by interaction of Anesthesin with ethylmonochloracetate. New diacid was obtained by following hydrolysis of this derivative, diacid complexing properties were investigated. Composition of complex obtained is studied. Reaction of free group of Anesthesin with carbon disulfide was carried out. New derivatives were synthesized as a result of reaction alkylation and acylation of salt obtained.

Анестезиннің 100 жылдан астам өмір сүріп келе жатқанына қарамастан (1890 жылы синтезделген), осы уақытқа дейін оның жеке өзін де, басқа дәрілік заттармен қосып та кеңінен қолданып келеді. Осы күндері құрамында анестезин бар жаңа аэрозольді «Ампровизоль» атты дәрі ұсынылған болатын. Суда нашар еруіне байланысты бұл дәріні хирургиялық операцияларда жансыздандыру үшін қолданбайды екен. Қышыну, қабыну белгілері бар тері аурулары кезінде, сондай-ақ жарақатты және жаралы беттерді жансыздандыру үшін май, сеппе заттары және басқа да дәрілік заттар түрінде кеңінен қолданылады. 5–10 % май немесе сеппе түріндегілерін және дайын дәрілік препараттарын (меновазин, ампровизоль және т.б.) қолданылады. Тік ішек аурулары кезінде (жарық, қышыну, геморрой) құрамында анестезині бар шамдарды ұсынады. Соңғы жылдары жансыздандыратын препараттардың түрлері көбейді. Бұл препараттар тобы әр түрлі медициналық тәжірибеде, соның ішінде гастроэнтерологияда, пульмонологияда және т.б. медицина салаларында кеңінен қолданылады [1].

Анестезин және оның туындыларына деген қызығушылық (бұрыннан белгілі және жақсы зерттелгендеріне қарамастан) жылдан жылға өсу үстінде, себебі ол уытылығының аздығынан, үлкен терапевтік әсерінен және медицинаның әр түрлі аумақтарында қолдануға мүмкіндік беретін қосымша бағалы фармакологиялық қасиеттерінің арқасында әлі күнге дейін кеңінен қолданылып келеді.

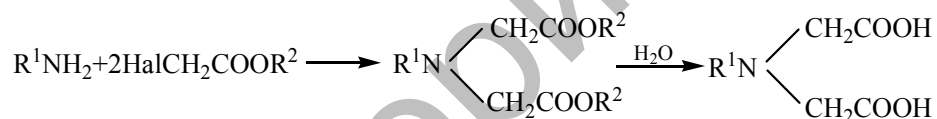
Зерттеуіміздің мақсаты — анестезиннің кейбір химиялық модификациясын жүргізу және алынған өнімнің пайдалы қасиеттерін іздестіру. Зерттеуіміздің алғашқы сатысында біз анестезиннің монохлорсірке қышқылының этилді эфирімен реакциясын жүргіздік. Реакция нәтижесінде болжағанымыздай, анестезиннің амин тобы бойынша этилацетат қалдығына орынбасылған функционалды туындысын алдық.



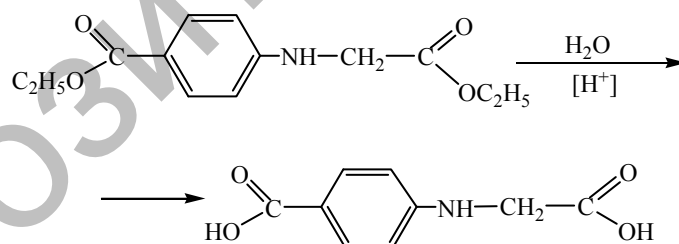
Реакцияны бөлінген хлорсутекті байланыстыру үшін үшэтиламиннің қатысында жүргіздік. Бұл реакцияны жүргізуіміздің себебі молекуланың екі шетінде екі бос карбоксил тобы бар қосылыс алу мақсаты болды. Мұндай қосылыстар потенциалды комплекстүзгіш қасиетке ие болуы мүмкін. Әдебиеттегі комплексондар мен металл комплексонаттарының синтезделуі және қолданылуы туралы материалдарды талдау мұндай қосылыстардың маңыздылығын және қолдану салаларының кең екенін көрсетті.

Ғылым мен техниканың бірқатар мәселелерін шешу үшін соңғы жылдар бойы комплексондар мен металл комплексонаттары көп қолданыс тауып жүр [2]. Мысалы, өсімдік ағзасына микроэлементтерді енгізу үшін металл комплексонаттары табысты қолдануда, себебі олардың улылығы төмен, зиянсыз, суда жақсы ериді, жоғары тұрақтылыққа ие және топырақтағы микроорганизмдердің бұзылуына ұшырамайды. Комплексондар металдың белсенді иондарын байланыстыру қабілетіне сәйкес тағам өнімдерін алуда және сақтау барысында олар бұзылмас үшін қолданылады.

Комплексондар синтезіндегі жаңа мүмкіншіліктер галогеналкилкарбон қышқылдарының орнына сәйкес эфирлерді пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл реакцияны сулы емес ортада сілтісіз жүргізуге мүмкіндік береді. Осы кезде алынған комплексондардың этерификацияланған туындыларын сабындану арқылы сәйкесті комплексондарға айналдырады [3]:

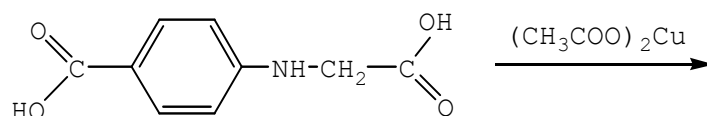


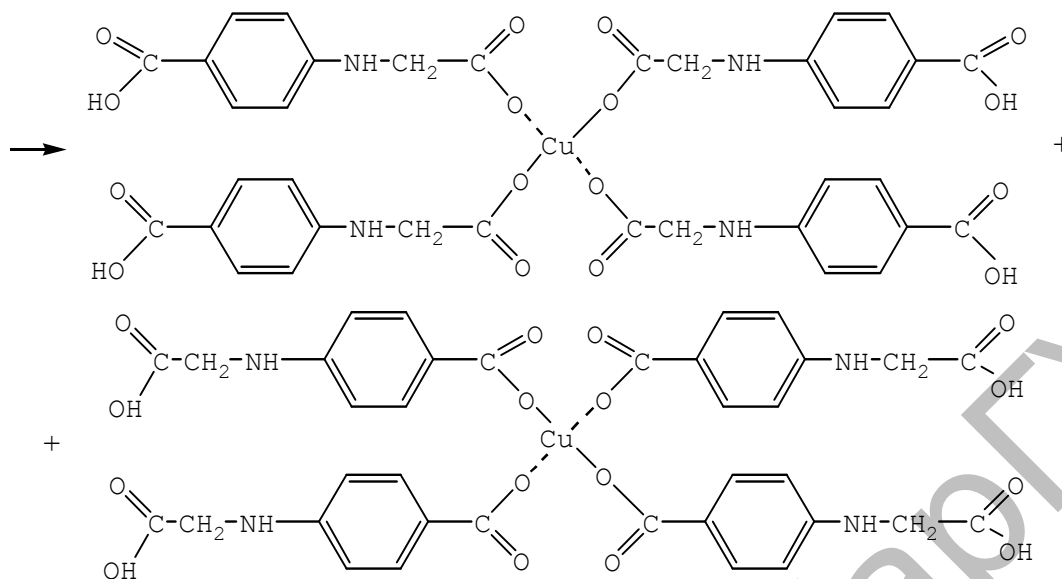
Синтездеген қосылысымыздың құрамында екі күрделіэфирлік топтар болғандықтан, біз тұз қышқылының әрекетімен оның қышқылдық гидролизін жүргіздік және нәтижесінде *n*-карбоксифениламинсірке қышқылын синтездедік:



Қосылыстың құрылысын ИҚ-спектроскопия көмегімен дәлелдедік. Спектрінде карбоксил тобына, бензол сақинасына және амин тобына сәйкес жолақтар бар. Осы қосылыстың комплекстүзгіш қасиетін зерттеу мақсатымен, біз оның мыс ацетатымен әрекеттесу реакциясын жүргіздік. Бастапқы заттарды эквимольді мөлшерде алдық. Реакцияны сулы-спиртті ерітіндіде бірнеше сағат бойы қайнату арқылы іске асырдық. Алынған қосылысымыз жасыл түсті, балқу температурасы өте жоғары кристалдық зат болып шықты. Құрылысын ИҚ-спектрдің көмегімен болжадық.

Бастапқы затымыздың құрамында екі карбоксил тобы болғандықтан, комплекстің түзілуі екі топ бойынша да жүруі мүмкін. Сондықтан біз келесі құрылымдардың түзілуін болжадық:

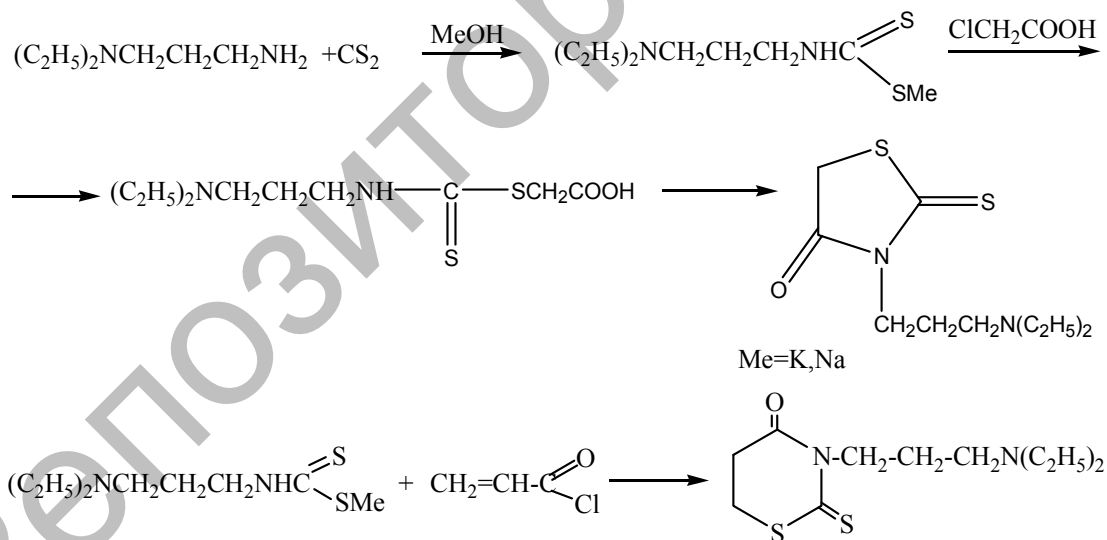




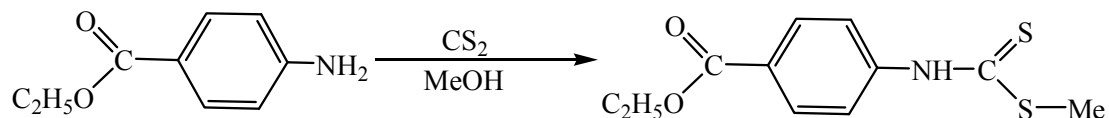
Комплекстердің құрамын зерттеу жұмыстары жүргізілуде.

Дитиокарбамин қышқылдарының эфирлері ішінде ауыл шаруашылығында қолданылатын фунгицидтік, инсектицидтік және гербицидтік белсенді заттардың бар екендігі белгілі. Медицинада тиокарбамин қышқылдарының туындылары гиполлипидемиялық, гипотензивтік белсенді және грибокқа қарсы әрекет ететін қасиеттерге ие заттар ретінде қолданылады. Сонымен қатар бірқатар дитиокарбаматтардың ағзадағы азот оксидінің эндогенді лиганда — L-аргининді жолмен тотықтыру синтезіне жауапты белсенді ингибитор ретінде қолданылатыны анықталды.

Бұрынғы зерттеулер барысында диэтиламинопропил негізіндегі дитиокарбамин қышқылының тұздарының карбон қышқылының хлорангидридтерімен әрекеттесуі арқылы бес- және алтымүшелі гетероциклдер — роданиндер және пропиороданиндер алынған [4]:

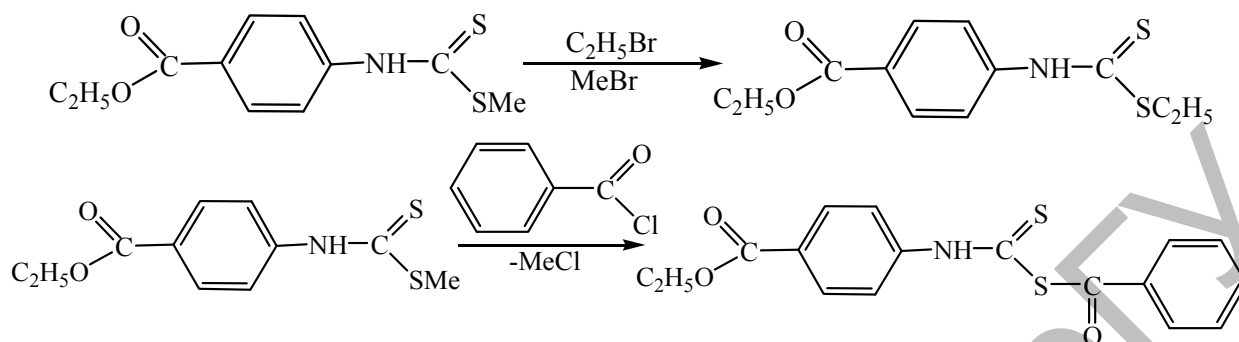


Анестезин молекуласында бос біріншілік амин тобы болғандықтан, біз оның күкірткөміртекпен реакциясын зерттедік. Реакцияны калий гидроксидінің сулы-спиртті ерітіндісінде жүргіздік және әрекеттесудің нәтижесінде өзіне сәйкес дитиокарбаматтық тұзын алдық.



Алынған қосылыстың ИҚ спектрінде келесі жолақтар байқалады: 1050–1075, 1230–1270 және 1440 см⁻¹ (N–C=S тобы); 1490 см⁻¹ (бензол сақинасы) және 1690–1710 см⁻¹ (C=O).

Осы тұздың химиялық өзгерістерін зерттеу мақсатымен біз оның алкилдену және ацилдену реакцияларын жүргіздік. Алкилдеуші реагент ретінде біз бромэтанды қолдандық, ал ацилдеуші реагент ретінде — бензоилхлоридті. Реакция нәтижесінде анестезин негізінде алынған дитиокарбамин қышқылы тұзының алкилденген және ацилденген туындылары синтезделді:



Барлық жағдайларда реакцияның жүруін жұқақабатты хроматография әдісімен бақылап отырдық.

Эксперименттік бөлім

Анестезиннің монохлорсірке қышқылының этилді эфирімен реакциясы (1). Үшмойынды колбаға 2 г (0,015 моль) анестезиннің 20 мл бензолдағы және 1,2 мл триэтиламиндегі ертіндісіне араластыра отырып, тамшылатқыш арқылы монохлорсірке қышқылының этилді эфирін қосып, 1 сағ араластырады. Түзілген тұнбаны сүзеді және кептіреді, еріткішті айдайды. Өнімнің шығымы 84 %, балку температурасы $T_b = 147\text{--}149\text{ }^\circ\text{C}$.

Қышқылдық гидролиз. Араластырғышы және кері салқындатқышы бар, 1 л-лік көлемді колбаға (1) қосылысты (12,6 г 0,56 моль) және 60 мл 6 н. HCl араластырады. Қайнау температурасы $147\text{--}149\text{ }^\circ\text{C}/10$ сын. бағ. мм эфирінің сабындалуы сумен жартылай сұйытылған қаныққан тұз қышқылымен дәнекерленген түтіктерде қоспаны $100\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$ -қа дейін қыздырып, 7 сағ бойы жүргізілді. Сосын кері салқындатқышты тікелей салқындатқышқа ауыстырып және тұз қышқылын айыру мақсатымен, яғни дистилляттың рН = 5–6 тең болғанға дейін, көп мөлшерде 800 мл дистилденген су қосып, қоспаны төмен қысымда айдаймыз. (2)-қосылыстың шығымы 72,54 %, балку температурасы $T_b = 237\text{--}239\text{ }^\circ\text{C}$.

(2)-қосылыстың мыс (II) ацетатымен әрекеттесуі: Кері салқындатқышы бар 100 мл колбаға жеке алдын ала дайындалған 10 мл сулы-спиртті ертіндіде 1,04 г екінегізді карбон қышқылын ерітеміз және оған дәл сол көлемдегі сулы-спиртті ертіндіде 0,97 г мыс ацетатын ерітіп, екі ертіндіні сол колбаға құяды. Және оны бір тәуліктей құм моншасында қыздырады. Бөлінген қосылысты сүзіп алады. Өнімнің шығымы 85,6 %, балку температурасы $T_b = 298\text{--}300\text{ }^\circ\text{C}$.

Анестезиннің күкірткөміртеппен әрекеттесуі: Үшмойынды колбаға 2,6 г (0,02 моль) анестезин және 1,12 г калий гидроксидінің 30 мл спирттегі және 3 мл судағы ертіндісін құйып, араластырады. Бөлме температурасында 1,52 г (0,02 моль) күкірткөміртектің 2 мл спирттегі ертіндісін тамшылатқыш құйғыш арқылы қосады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 3–4 сағ араластырады. Түзілген тұнбаны сүзеді және кептіреді. Шығымы 85,2 %, балку температурасы $T_b = 114\text{--}116\text{ }^\circ\text{C}$.

References

1. Sulianov M.A., Yerbassova A.A. Pharmacology. — Almaty, 2008. — P. 104–106.
2. Dyatlova N.M. Complexons and complexonates of metals. — M.: Chimiya, 1988. — P. 544.
3. Tolstikov A.G., Karpyshev N.N. et al. Complexons and complexonates of metals // Journal of Org. Chem. — 2001. — Vol. 37. — P. 193.
4. Kenzhetaeva S.O. Novel N-substituted derivatives of rhodanine // Bulletin of Karaganda State University. Chem. Series. — 2009. — № 4(56). — P. 102–106.