

Д. Ф. Рахимова

БИОАКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА В₆ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ)

Ключевые слова: трансаминация, деаминация, декарбоксилирование, ростовая активность, ферментативные реакции, реакционный центр.

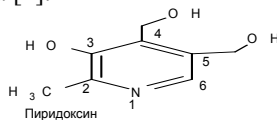
В данном сообщении приведен краткий обзор зарубежных публикаций о биоактивности витамина В₆ и его производных.

Key words: transamination, deamination, decarboxylation, growth activity, enzymatic reactions, reactive center.

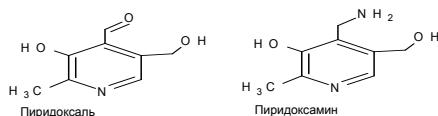
The report shows a brief summary of foreign publications describing the vitamin B₆ bioactivity and its derivatives.

Витамин В₆ один из важнейших витаминов в жизни человека, который нужен для нормального метаболизма белков и необходимых жирных кислот, для использования животного крахмала (гликогена), для синтеза химических интермедиатов изогла и гемоглобина красных кровяных клеток. Он является исходным веществом для синтеза многих коферментов. Важнейшим является пиридоксаль фосфат, который обеспечивает нормальное функционирование более чем 60 различных ферментативных систем. Одна из таких систем занимается превращением пищевого триптофана (важной аминокислоты) в никотиновую кислоту. Многие исследовательские группы работают в области синтеза биологически активных соединений на основе витамина В₆, не только из-за высокой биоактивности производных В₆, но и благодаря его химической активности. Несмотря на это, до сих пор не было обзоров публикаций, которые кратко описывали бы реакции витамина В₆ с использованием всех реакционных центров, как по отдельности, так и в комплексе. В это связи данное сообщение посвящено описанию реакций между витамином В₆ и некоторыми субстратами, защите его функциональных групп, активации реакционных центров.

Витамин В₆ – это водорастворимый витамин. Он был открыт в 1934 году в ходе изучения питания крыс. Венгерский физиолог Пауль Джорджи обнаружил вещество, которое было способно излечивать крысиную кожную болезнь (dermatitis acrodynia). В 1938 году Сэмюэль Лепковски выделил витамин В₆ из рисовых отрубей. Гаррис и Фолкерс в 1939 году определили структуру пиридоксина [1].



В 1945 году Шелл показал две формы витамина В₆, пиридоксаль и пиридоксамин [1].



Все три формы витамина В₆ являются исходными веществами для синтеза пиридоксаль фосфата, активной формой и кофактором во многих реакциях метаболизма аминокислот, включающих трансаминацию, деаминацию и декарбоксилирование. В том числе он влияет на рецепторы стероидных гормонов [9]. Пиридоксаль фосфат также необходим в ферментативных реакциях для контроля выделения глюкозы из гликогена.

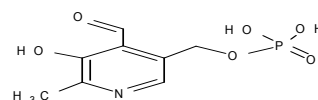


Рис. 1 - Пиридоксаль фосфат [1]

Широкая и разнообразная биологическая активность оксиметилпиридиновых витаминов связана со способностью пиридоксаль-5-фосфорного эфира обеспечивать многочисленные биокаталитические реакции, протекающие в живой клетке. Для живого организма витамин В₆ является важнейшим витамином, входящим в состав ферментов, катализирующих белковый обмен; он выполняет важную функцию в превращениях аминокислот [1], [10].

Специфическое авитаминозное действие на животных проявляется в ряде физиологических аномалий, происходящих при недостатке оксиметилпиридиновых витаминов. Характерный авитаминоз выявлен у крыс – у них наблюдается своеобразный симметрический дерматит – акродиния [2].

Пиридоксин, пиридоксамин и пиридоксаль выводятся из организма в виде продукта дальнейшего окисления пиридоксаль-пиридоксилановой кислоты, обладающей малой ростовой активностью для некоторых микроорганизмов. Синтетически пиридоксилановая кислота получается из оксида пиридоксаль. Витамины группы В₆ необходимы для нормального кроветворения [7]. Так, у собак и свиней при В₆ – авитаминозе развивается анемия, сопровождающаяся ненормально повышенным содержанием железа в сыворотке крови. Также витамин В₆ применяется в послеродовой терапии. Пиридоксин является важнейшим ростовым фактором для жизнедеятельности различных бактерий, дрожжей и плесневых грибов. Пиридоксаль и пиридоксамин показывает ростовую активность на микроорганизмах, причем для некоторых видов активность пре-

вышает в 1000-9000 раз активность пиридоксина.

Многие производные витамина В₆, замещенные в различных положениях, также проявляют биологическую активность (табл. 1).

Таблица 1 - Биологическая активность различных производных витамина В₆ [3]

Соединение	Биологическая активность
2-Формил-2-норпиридоксин	Ингибирует рост раковых клеток молочной железы у мышей (ЛД ₅₀ при концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ М)
2-Винил-2-норпиридоксин	Ингибирует рост раковых клеток молочной железы у мышей (ЛД ₅₀ при концентрации $9 \cdot 10^{-6}$ М), без превращения в пиридоксин
2-Амино-2-норпиридоксин	Ингибирует рост раковых клеток молочной железы у мышей (ЛД ₅₀ при концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М), с превращением в пиридоксин
2-Хлор-2-норпиридоксин	Ингибирует пиридоксин фосфокиназу (K _i 24 mM, сравнительно). Ингибирует рост раковых клеток молочной железы у мышей (ЛД ₅₀ при концентрации $4,5 \cdot 10^{-5}$ М)
2-норпиридоксин карбоксилат	Ингибирует рост раковых клеток молочной железы у мышей (40% при концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М)
4-Винил-4-деформилпиридоксин 5-фосфат	Ингибитор пиридоксин фосфокиназы
4-Этинил-4-деформилпиридоксин 5-фосфат	Реагирует необратимо с апоаспаратом аминотрансферазы, ингибирует пиридоксин фосфат оксидазу.

Из таблицы можно видеть, что производные витамина В₆ проявляют выраженную биологическую активность и что пиридоксин был модифицирован по 2, 3, 4 и 5 позиции. Структура витамина В₆ предоставляет возможность модификации по всем шести реакционным центрам. До сих пор не в одном источнике литературы не описывались модификации по всем реакционным центрам, хотя это и представляет интерес для исследователей, работающих в данной области.

Реакции 3,4 и 5 группы (ацетониды пиридоксина). Гидроксильные группы – это самые реакционноспособные группы витамина В₆. Модификация по гидроксильным группам не представляет сложности [8]. Одна из самых широко применяемых модификаций витамина В₆ это ацетоновая защита двух гидроксильных групп, при этом третья группа остается свободной для функционирования.

Ацетоновая защита используется в том случае, когда необходимо ввести в реакцию не все гидроксильные группы или необходимо ввести различные заместители. После взаимодействия с ацетони-

дом пиридоксина по свободной гидроксильной группе, ацетоновая защита снимается 1Н раствором НСl. При необходимости можно защитить и третью гидроксильную группу. Для защиты свободной гидроксильной группы, Корытников и соавторы [3] смешивали пиридоксин с хлоридом диметилфенилбензиламина в растворе этилата натрия в этиловом спирте.

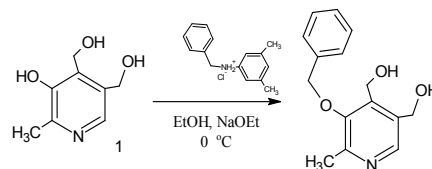


Рис. 2 - Схема получения 3-О-бензил пиридоксина [3]

Скарбороу и соавторы [4] отметили возможность синтеза сложных эфиров никотиновой кислоты по отдельным или по всем гидроксильным группам (некоторые из них оказались гипотензивными, сосудорасширяющим и активными для предупреждения атеросклероза и ожирения.

Модификация первого атома пиридоксина. Синтез оксидов пиридоксина был описан в Бельштейном [5]. Действуя на триацетат пиридоксина 30% перекистью водорода была получена N-Окись пиридоксина [6], которая обладает 15%-ной витаминной активностью [5]. Впоследствии N-Окись пиридоксина при окислении оксидом марганца была превращена в N-окись пиридоксала (рис. 3.)

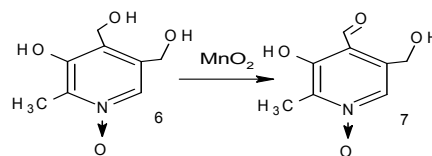


Рис. 3 - Схема получения 3 N-окись пиридоксала [5]

Полученные N-окиси легко восстанавливаются в соответствующие пиридоксин и пиридоксаль.

Замещение атома водорода у шестого атома углерода. Введение заместителей в шестую позицию может быть выполнено через реакцию Зандмейера [6], либо прямым методом [3]. Впоследствии атом хлора может быть замещен на другой заместитель.

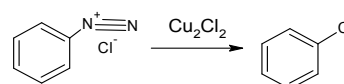


Рис. 4 - Реакция Зандмейера [6]

Модификация второй группы витамина В₆. Модификация метильной группы у второго атома в молекуле пиридоксина может быть проведена через воздействие окислителей на соединение 10, в котором, в сравнении с пиридоксином, защищены все основные функциональные группы [3]. Впоследствии, гидроксильная или альдегидная группы легко модифицируются.

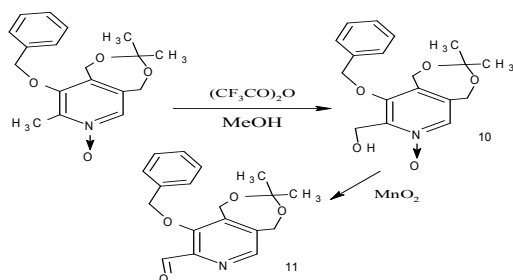


Рис. 5 - Схема введения альдегидной группы во второе положение [3]

Витамин В6 можно модифицировать по всем функциональным группам.

1. Гидроксильные группы могут быть модифицированы одновременно или поочередно, с использованием ацетонной защиты.

2. Пиридиновый атом азота окисляется с получением оксида пиридоксина, воздействием концентрированного раствора пероксида водорода.

3. Водород у шестого атома углерода может быть замещен на атом хлора реакцией Зандмейера либо прямым методом, который не требует использования взрывоопасных солей диазония.

4. Модификация метильной группы у второго атома углерода молекулы пиридоксина может

быть проведена только при защите всех остальных функциональных групп.

Литература

1. Березовский, В.М. Химия витаминов / В.М. Березовский. – М.: "Пищевая промышленность", 1973. – 356 с.
2. Shinowara, G., Brown J. Journal American Chemical Society, 60, 2734 (1938).
3. Korytnyk, W. Synthesis and Biological Activity of Vitamin B6 Analogs Methods in Enzymology, 62, 451-483, 1979.
4. Scarborough, H., A. Bacharach. Vitamins and hormones, vol. 7., 1 (1949).
5. Beilstein, F. Handbuch der Organ. Chemie, 4, 277 (425) (720).
6. Синтезы органических препаратов. Сборник 1. М.: Иностранная литература, 1949. – 491с.
7. Муртазина Э.М., Батыршина Р.В., Гатинская В.П. Исследование новых форм жизни / Э.М. Муртазина, Р.В. Батыршина, В.П. Гатинская // Вестник Казан. технол. ун-та. – 2012. – № 8. С. 217 - 222.
8. Нурмеева Е.К. Последние разработки в области нанотехнологий университета Лехай, США / Е.К. Нурмеева // Вестник Казан. технол. ун-та. – 2012. – № 8. С. 40-43.
9. Allgood, V. The influence of vitamin B6 on the structure and function of the glucocorticoid receptor //Annals of the New York Academy of Sciences. 1990, 585, 452-465.
10. Hilal, Z. Physicochemical properties of natural based products versus synthetic chemicals// Open Nutraceuticals Journal. 2010, 3, 194-202.