



На правах рукописи

ШТЫРЛИН ЮРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
ЦИС-2-БУТЕН-1,4-ДИОЛА И ПИРИДОКСИНА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Казань - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в Химическом институте им. А.М. Бутлерова и Научно-образовательном центре фармацевтики

Официальные оппоненты:

Племенков Виталий Владимирович
доктор химических наук, профессор,
кафедра химии ФГАОУ ВО
«Балтийский федеральный
университет имени Иммануила Канта»,
г. Калининград

Грин Михаил Александрович
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой химии и технологии
биологически активных веществ
ФГБОУ ВО «Московский технологический
университет»

Бухаров Сергей Владимирович
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой технологии основного
органического и нефтехимического синтеза
ФГБОУ ВО «Казанский национальный
исследовательский технологический
университет»

Ведущая организация:

ФГБУН «Институт химии Коми научного центра
Уральского отделения РАН», г. Сыктывкар

Защита состоится «18» октября 2016 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 002.102.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук» (ИФАВ РАН) по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИФАВ РАН и на сайте ИФАВ РАН (www.iras.ac.ru).

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1, ИФАВ РАН.

Автореферат разослан «_____» 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета Д 002.102.01,
кандидат химических наук



С.В.Афанасьева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

*Посвящается памяти профессора
Казанского университета
Климовицкого Евгения Наумовича*

Исследование связи между строением соединений, в том числе и пространственным, их реакционной способностью, физическими и биологическими свойствами является одной из центральных проблем химических, технических и биологических наук. В настоящее время результативность решения этой сложной и многосторонней проблемы во многом зависит от уровня теоретических и экспериментальных подходов, сложившихся в различных областях науки: органической химии, стереохимии, физической органической химии, биологической, медицинской и технической химии. В области стереохимии, благодаря работам нобелевских лауреатов Одда Хасселя, Дерика Бартона, выдающегося исследователя Эрнеста Илиела и ряда других крупных ученых, был сформирован понятийный аппарат, развиты подходы к исследованию конформационных равновесий, установлены основные закономерности и многое другое. Весомый вклад в эту область внесла и Казанская химическая школа во главе с Арбузовым Б.А., его ученики и соратники. Благодаря их работам во второй половине 20 века были развиты различные физико-химические методы исследования, определены факторы, определяющие конформационное равновесие кислород-, сера-, селен-, фосфор-, мышьяк- и сурьмасодержащих гетероциклов, в том числе и равновесие *кресло* – *некресловидная* конформация. При этом к началу 90-х годов прошлого столетия, на фоне выдающихся по глубине и широте охвата достижений в области статического конформационного анализа и динамического в части скорости взаимопревращений конформеров, достижения в области реакционной способности конформеров были весьма скромными. Аналогичная ситуация сложилась и в области физической органической химии, в которой доминировали эмпирические подходы к анализу влияния среды на скорость и равновесие большого числа органических реакций, в то время как проблема влияния среды на положение конформационного равновесия была малоизученной. В области медицинской химии, несмотря на достигнутый прогресс в поиске высокоэффективных лекарственных средств, при целенаправленном синтезе биологически активных веществ, циклические ацетали использовались лишь в качестве одного из способов защиты гидроксильных групп при синтезе целевых соединений, а в качестве самостоятельных кандидатов в лекарственные средства не рассматривались. В области технической химии, при разработке органических материалов, способных к генерации второй гармоники лазерного излучения, циклические конформационно неоднородные ацетали также не были исследованы.

Желание внести определенную ясность в понимание обозначенных выше «белых пятен» и послужило основным мотивом для начала в 90-х годах прошлого века систематических исследований по синтезу, изучению пространственной структуры, реакционной способности, физических и биологических свойств широкого ряда конформационно неоднородных шести- и семичленных гетероциклических соединений с ненасыщенными фрагментами. Выбор последних был обусловлен тем, что их введение существенно ограничивает число возможных конформаций, создавая тем самым объективные предпосылки для выявления

количественных закономерностей с участием максимум трех различных пространственных структур (*кресло, ванна, твист*). При этом в качестве модельных систем при исследовании фундаментальной проблемы - реакционной способности конформеров - были выбраны хорошо изученные в конформационном плане гетероциклические соединения на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола (в первую очередь, ацетали), а при переходе к прикладному исследованию – поиску преобразователей лазерного излучения и лекарственных средств – ацетали пиридоксина. Последний является одним из ключевых коферментов, вовлеченных в метаболизм с более чем 100 ферментами и участвует в процессе биосинтеза аминокислот, метаболизме углеводов, жирных кислот и липидов. Среди более тысячи синтезированных производных пиридоксина обнаружены вещества, проявляющие кардиопротекторную, ноотропную, антидепрессантную и другие виды активности. Однако, несмотря на достаточно большой задел в этой области, ацетали пиридоксина и 6-замещенные производные пиридоксина к началу настоящей работы были изучены явно недостаточно, что обусловлено экспериментальными сложностями при получении ряда высших ацеталей и проведении реакций замещения атома водорода в шестом положении пиридинового цикла. Вместе с тем не вызывает сомнений, что раскрытие их богатого синтетического потенциала может стать совершенно новым направлением как при разработке инновационных лекарственных средств пиридинового ряда, так и при создании высокоэффективных органических преобразователей лазерного излучения.

Цель настоящей работы состояла в синтезе, исследовании стереохимии, реакционной способности, физических и биологических свойств широкого ряда шести- и семичленных модельных и потенциально практически полезных ненасыщенных гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и пиридоксина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **основные задачи**:

- разработка подходов к синтезу шести- и семичленных ненасыщенных гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и пиридоксина;
- разработка нового экспериментального подхода для исследования кинетики реакций конформеров в процессах сложного типа;
- исследование стереохимии реакций гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола;
- изучение влияния среды на конформационное равновесие модельных ацеталей и циклических трисульфидов;
- исследование физических и биологических свойств ацеталей пиридоксина с целью установления взаимосвязи «структура – биологическая активность» и «структура – физические свойства».

Научная новизна полученных результатов состоит в следующем:

- предложены новые и оптимизированы известные методы синтеза различных гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и пиридоксина;
- впервые разработан и апробирован на широком круге процессов экспериментальный подход к исследованию кинетики реакций конформеров в реакциях сложного типа;
- впервые установлены закономерности влияния заместителей у ацетального атома углерода на стереохимию реакций дигалоциклопропанирования, диенового

синтеза, окисления и тионирования серии гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола;

- выявлены факторы, определяющие влияние среды на конформационное равновесие ряда модельных ацеталей и циклических трисульфидов;

- методом динамической ЯМР ^1H -спектроскопии и расчетными методами изучены процессы диастерео- и энантиотопомеризации ряда 9-замещенных ацеталей и кеталей пиридоксина;

- впервые на примере антибактериальной, антихолинэстеразной, P2-пуринорецепторной, противовоспалительной активности и способности к преобразованию лазерного излучения в широком ряду ацеталей и кеталей пиридоксина установлена взаимосвязь «структура – биологическая активность» и «структура – физические свойства».

Практическая значимость:

Разработаны эффективные подходы к синтезу широкого ряда соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и природного соединения – пиридоксина. Обнаружены соединения, обладающие практически полезными свойствами. Показано, что использование пиридоксинового «скелета» для доставки фармакофорных групп внутрь живой клетки является перспективным и многообещающим направлением медицинской химии. Экспериментами *in vivo* показано, что модификация семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина, с использованием известного нестероидного противовоспалительного средства S-напроксена, приводит к значительному понижению токсичности этих производных на фоне высокой противовоспалительной активности. Азосульфонил- и фосфорсодержащее производное 6-замещенного пиридоксина *in vitro* показали высокую бактериостатическую активность по отношению к *Staphylococcus aureus*, сопоставимую с известными антибиотиками пеницилланового и цефалоспоринового ряда. Некоторые из исследованных соединений могут представлять интерес в качестве кандидатов в антихолинэстеразные, противовоспалительные и антибактериальные лекарственные средства. Производные семичленных кеталей пиридоксина проявляют способность к генерации второй гармоники лазерного излучения и могут представлять интерес для создания высокоэффективных органических лазерных преобразователей.

Полученные в рамках данной диссертационной работы результаты и сформулированные на их основе выводы, являются **новым крупным научным достижением в органической химии**, которое заключается в формировании новых воззрений на реакционную способность конформационно неоднородных шести – и семичленных ненасыщенных гетероциклических соединений и создании на их основе практически полезных соединений.

Личный вклад автора состоит в выборе темы, постановке задач и целей исследования, выборе методов и путей их решения, интерпретации и обобщении полученных результатов и формулировке выводов. В ходе выполнения данной работы под научным руководством или соруководством автора было защищено восемь диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук. Одна кандидатская диссертация, в которой автор является научным консультантом, была защищена по биологическим наукам.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы 39 статей, в том числе 38 в журналах, рекомендованных ВАК, и получены 6 патентов РФ. Основные результаты диссертационной работы

докладывались на VII Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Иваново, 1998 г.), Всероссийской конференции по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений (Санкт-Петербург, 1998 г.), XIX и XX Всероссийских конференциях по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1995, 1999 гг.), Поволжской региональной конференции «Физико-химические методы в координационной и аналитической химии» (Казань, 1999 г.), IX Всероссийской конференции «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений» (Саратов, 2000 г.), I Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, 2000 г.), I Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001 г.), Международной конференции «Reaction mechanisms and organic intermediates» (Санкт-Петербург, 2001 г.), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.), I Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009 г.), II Региональной научно-практической конференции «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений» (Казань, 2009 г.), итоговых научных конференциях Казанского университета (Казань, 1997, 1999, 2004, 2008, 2010, 2011 гг.), Первой российской конференции по медицинской химии (Москва, 2013), Международном симпозиуме «Биохимия - основа наук о жизни» (Казань, 2013), Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 85-летию со дня рождения В.А. Кухтина (Чебоксары, 2014), IV и V Всероссийских конференциях с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2015, 2016).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 411 стр. машинописного текста, содержит 102 схемы, 43 таблицы, 52 рисунка и состоит из введения, трех основных глав, экспериментальной части, выводов, заключения и списка литературы, насчитывающего 361 источник.

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М.Бутлерова и Научно-образовательном центре фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и является частью исследований по основному научному направлению Химического института им. А.М. Бутлерова «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений».

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Климовицкому Е.Н. за всестороннее обсуждение полученных результатов, всем сотрудникам отделов прикладной химии, стереохимии и химии высоких давлений Химического института им. А.М.Бутлерова КФУ, сотрудникам НОЦ фармацевтики КФУ, д.х.н., проф. Бердникову Е.А. за помощь в интерпретации ЯМР-спектров, д.х.н., проф. Чмутовой Г.А., к.х.н. Звереву В.В., к.х.н. Маджидову Т.И. за проведение квантово-химических расчетов, д.х.н., проф. Литвинову И.А., д.х.н. Катаевой О.А., д.х.н. Губайдуллину А.Т., к.х.н. Лодочниковой О.А., к.х.н. Криволапову Д.Б., к.х.н. Добрынину А.Б. за проведение рентгеноструктурного анализа, к.б.н. Никитиной Е.В. за определение антибактериальной активности, к.б.н. Петрову К.А. за определение антихолинэстеразной активности, д.б.н., проф. Зобову В.В. за исследование острой токсичности соединений, д.м.н., проф. Зиганшину А.У. за определение пуринорецепторной активности, к.б.н. Фаттаховой А.Н. и к.б.н. Иксановой А.Г. за определение противовоспалительной активности, д.х.н., проф. Ключкову В.В., к.ф-

м.н. Шамсутдинову М.Н., к.ф-м.н. Гнездилову О.И. за проведение ЯМР-исследований, к.ф-м.н. Наумову А.К. за исследование нелинейно-оптических свойств, к.х.н. Мусину Р.З. и к.х.н. Кошкину С.А. за съемку масс-спектров соединений, к.х.н. Штырлину Н.В., к.х.н. Стрельнику А.Д., к.х.н. Пугачеву М.В. и д.х.н. Балакину К.В. за помощь при оформлении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

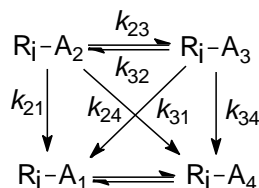
1. СИНТЕЗ, КИНЕТИКА И ТЕРМОДИНАМИКА РЕАКЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЦИС-2-БУТЕН-1,4-ДИОЛА

1.1. Новый подход к исследованию кинетики реакций перекрестного типа

Идея эффектов заместителей, можно сказать, часть единственной в своем роде и уникальной логики химии.

Р. Хофман

В настоящей работе предложен экспериментальный подход для сложных реакций перекрестного типа. Суть его заключается в следующем: если в двухпозиционном конформационном равновесии каждый конформер представить в виде конформационного остова, отражающего пространственную архитектуру (обозначим их A_2 и A_3), и удаленного от реакционного центра заместителя (R_i), то кинетическую схему реакции конформационно неоднородного субстрата $R_i-A_2 \rightleftharpoons R_i-A_3$ с реагентом в процессах сложного типа можно представить следующим образом (схема 1):



, где $k_{21}, k_{24}, k_{31}, k_{34} \ll k_{23}, k_{32}$; $k_2 = k_{21} + k_{24}$, $k_3 = k_{31} + k_{34}$

Схема 1

Тогда, в соответствии с постулатом Тафта о независимости и аддитивности внутримолекулярных взаимодействий, изменение свободной энергии активации реакции системы $R_i - A_2 \rightleftharpoons R_i - A_3$ с реагентом при замене заместителя R_i на R_j будет представлять собой сумму термов (1), где $\Delta\Delta G_{\text{конф.}}^{\neq}$, $\Delta\Delta G_{\text{стер.}}^{\neq}$, $\Delta\Delta G_{\text{электр.}}^{\neq}$, $\Delta\Delta G_{\text{сольв.}}^{\neq}$ - изменение свободной энергии активации реакции при замене заместителя R_i на R_j в результате изменения константы конформационного равновесия ($k_2 \neq k_3$), стерических, электронных свойств и условий сольватации соответственно.

$$\Delta\Delta G^{\neq R_i/R_j} = \Delta\Delta G_{\text{конф.}}^{\neq R_i/R_j} + \Delta\Delta G_{\text{стер.}}^{\neq R_i/R_j} + \Delta\Delta G_{\text{электр.}}^{\neq R_i/R_j} + \Delta\Delta G_{\text{сольв.}}^{\neq R_i/R_j} \quad (1)$$

Такая форма уравнения означает, что влияние всех эффектов заместителей при атаке реагентом реакционного центра является аконформационным, то есть электронный и стерический эффекты идентичны для обеих конформаций. Конформационный терм отражает вклад в свободную энергию активации каждого конформера с его заселенностью, которая варьируется в реакционной серии. При условии, что сольватационная составляющая изменяется незначительно (что

особенно справедливо для алкильных заместителей) комбинация уравнения Уинштейна-Холнесса с уравнением Тафта приводит к системе выражений вида (2):

$$\frac{10^{\lg k_{W-H}^{R_i}} - \rho\sigma^* - \rho E_S^0}{10^{\lg k_{W-H}^{R_j}} - \rho\sigma^* - \rho E_S^0} = \frac{(k_2-k_3)\alpha_2 + k_3}{(k_2-k_3)\alpha_2 + k_3} \quad (2)$$

, где α_2 - доля конформера A_2 (для схемы 1), R_i, R_j - заместитель, $k_2=k_{21} + k_{24}$, $k_3=k_{31} + k_{34}$.

Система уравнений (2) решается методом итераций при наличии экспериментально определяемых параметров: наблюдаемой константы скорости реакции k_{W-H} и константы конформационного равновесия в серии замещенных субстратов. В отличие от классического подхода Уинштейна-Холнесса (Илиела) предлагаемый вариант позволяет экспериментально решать задачи формальной кинетики реакций сложного типа. Очевидно, что корректность и надежность результатов и выводов в рамках целевой задачи будут в существенной степени зависеть от выбора модельной серии субстратов с варьируемыми заместителями R_i , надежности определения константы конформационного равновесия в конкретном растворителе и от типа модельной реакции.

1.2. О механизме передачи индуктивных эффектов заместителей в серии конформационно неоднородных семичленных ненасыщенных ацеталей

Методом фотоэлектронной спектроскопии определены величины первых трех потенциалов ионизации серии ацеталей **1(a-ж)**, реализующихся в виде форм *кресло* и *твист* (схема 2).

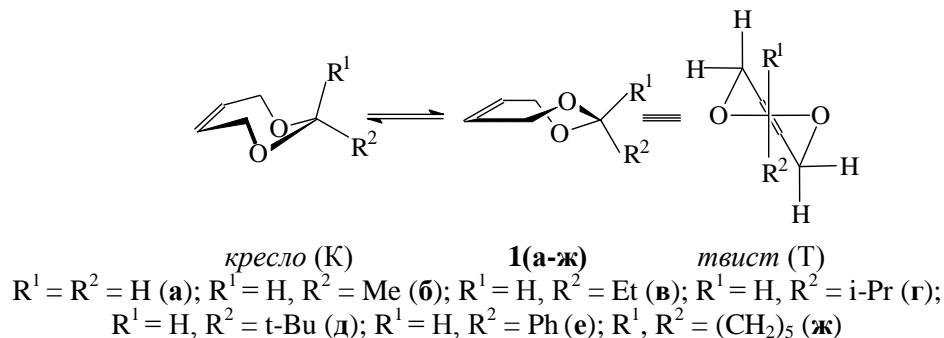
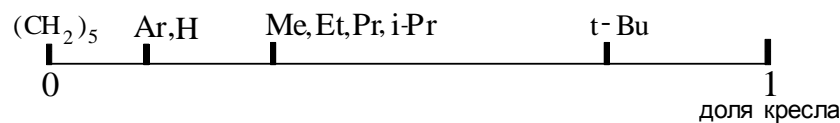


Схема 2



С ростом положительного индуктивного эффекта заместителей у ацетального атома углерода имеет место отчетливое увеличение донорных свойств двойной связи и атомов кислорода. Регрессионный анализ в рамках однопараметрового уравнения Тафта показал наличие корреляции величин $ПИ_1$ с суммой индуктивных констант заместителей.

$$ПИ_1 = (9.13 \pm 0.02) + (0.43 \pm 0.01)\sum\sigma^* \quad r = 0.99, S = 0.03, n = 7 \quad (3)$$

Для величин $ПИ_2, ПИ_3$ всего ряда соединений подобная корреляция отсутствует. При исключении из серии фенилпроизводного **1e** обнаруживаются корреляции удовлетворительного качества.

$$ПИ_2 = (9.30 \pm 0.04) + (0.64 \pm 0.03)\sum\sigma^* \quad r = 0.97, S = 0.06, n = 6 \quad (4)$$

$$ПИ_3 = (10.29 \pm 0.03) + (0.55 \pm 0.03)\sum\sigma^* \quad r = 0.97, S = 0.06, n = 6 \quad (5)$$

Наличие первой корреляции в ряду соединений свидетельствует о том, что несмотря на различия в конформационном составе, все они объединены в единую

серию. Другими словами, трансляция через гетероциклический остов электронных эффектов заместителей на двойную связь осуществляется по единому механизму посредством поляризации связей и не зависит от расстояния до реакционного центра в трехмерном пространстве. Что же касается трансляции электронных эффектов на атомы кислорода, то вышесказанное утверждение справедливо только в отношении алкильных заместителей, а при переходе к арильному происходит, вероятно, подключение и полевого механизма посредством взаимодействия через пространство π -электронов ароматического кольца и НЭП атомов кислорода.

1.3. Использование подхода Кагайя для оценки электронодонорной способности конформеров *кресло* и *твист*

После получения данных о потенциалах ионизации донорных центров ацеталей в газовой фазе была исследована основность атомов кислорода в альтернативных пространственных структурах в конденсированной фазе. Для решения этой задачи в ряду конформационно неоднородных соединений впервые использован метод Кагайя, основанный на применении ИК-спектроскопии. В качестве стандартного протонодонора использован монодейтерометанол, а в качестве среды – конформационно неоднородные субстраты (табл. 1).

$$B = \nu_{\text{MeOD}}^0 - \nu_{\text{MeOD} \dots B} \quad (6)$$

, где ν_{MeOD}^0 и $\nu_{\text{MeOD} \dots B}$ - волновые числа валентных колебаний связи O-D в газовой фазе ($\nu_{\text{MeOD}}^0 = 2720 \text{ см}^{-1}$) и в изучаемом растворителе - акцепторе водородной связи, B – величина относительной основности (см^{-1}).

Таблица 1. Волновые числа (ν , см^{-1}) колебаний связи O-D в комплексах MeOD с 2-R¹,R²-1,3-диоксациклогепт-5-енами **1** и величины относительной основности (B).

R ¹ , R ²	$\nu \pm 2$	B ^a
H, H	2598.0	122.0
H, Me	2598.0	122.0
H, Et	2598.0	122.0
H, <i>i</i> -Pr	2598.0	122.0
H, <i>t</i> -Bu	2586.0	134.0
H, Ph	2580.0	140.0
(CH ₂) ₅	2588.0	132.0

Примечание. а) Величины B для 1,3-диоксолана, 1,3-диоксана, 1,3-диоксепана составляют 110, 116, 130 соответственно.

В ряду H, Me, Et, *i*-Pr, в котором величины вторых и третьих вертикальных потенциалов ионизации уменьшаются весьма значительно (~ 0.5 эВ), электронодонорные свойства соединений в пределах экспериментальной точности одинаковы. В тоже время при переходе к спиро- и далее к *трет*-бутилзамещенному соединению наблюдается заметное усиление водородной связи. Более того, неожиданная картина наблюдается и для бензилиденового производного – его наиболее высокая в ряду основность не согласуется с электроноакцепторным характером ароматического заместителя.

Очевидно, что такая тенденция в ряду семичленных ацеталей не может быть интерпретирована только в рамках орбитальных характеристик атомов кислорода и требуется подключение дополнительного термина, а именно, стерического эффекта алкильных заместителей. Постоянство величин донорной способности в ряду H, Me, Et, *i*-Pr можно объяснить на основе дуалистического характера алкильных заместителей: повышение энергии молекулярной орбитали в ряду с ростом положительного индуктивного эффекта заместителей компенсируется

неблагоприятным стерическим экранированием реакционного центра в том же направлении. В случае же фенилзамещенного ацетала и кетала увеличение донорности обусловлено доминирующим вкладом электронных эффектов заместителей, причем для первого, вероятно, вследствие дополнительного взаимодействия через пространство атомов кислорода протонодонора с π -электронами ароматического кольца.

В приложении к *трет*-бутильному производному, для которого стерический терм непропорционально велик, очевидно, требуется учет конформационного терма. Таким образом, можно сделать вывод, что конформация *кресло* является более сильным основанием по сравнению с формой *твист*.

1.4. Реакция электрофильного присоединения к серии модельных ацеталей

После получения информации о свойствах двойной связи и атомов кислорода ацеталей исследована кинетика и стереохимия реакций, в которых они являются реакционными центрами.

Методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии установлено, что бромирование соединений ряда **1** проходит стереоспецифично с образованием *транс*-дибромидов. Кинетическая схема реакции бромирования ацеталей **1** в условиях псевдопервого порядка представлена ниже (схема 3).

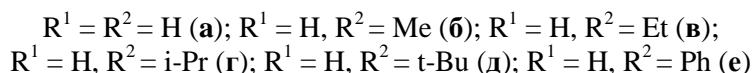
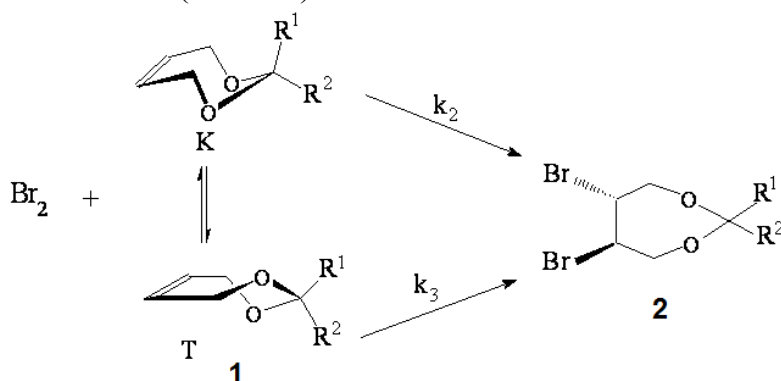


Схема 3

Установлено, что реакция бромирования по двойной связи ацеталей имеет общий второй порядок и первый частный по каждому из реагентов:

$$v = k_{\text{W-H}} \cdot [\text{Br}_2] \cdot [\text{алкен}] \quad (7)$$

, где $k_{\text{W-H}}$ - наблюдаемая константа Уинстейна-Холлесса.

Константы скорости реакции бромирования в двух растворителях представлены в табл. 2.

Таблица 2. Наблюдаемые константы скорости реакции бромирования 2- R^1, R^2 -1,3-диоксациклогепт-5-енов **1** ($k_{\text{W-H}}$, л*моль $^{-1}$ *с $^{-1}$, T=298 K), мольные доли формы *кресло* (α_2), индуктивные константы заместителей (σ^*) и вертикальные потенциалы ионизации двойной связи (ПИ $_1$).

R^1, R^2	$k_{\text{W-H}} \cdot 10^3$		α_2		σ^*	ПИ $_1$
	Хлороформ	Диоксан	Хлороформ	Диоксан		
H, H	7.9	8.2	0.11	0.12	0.49	9.54
H, Me	9.9	25.2	0.17	0.18	0	9.41
H, Et	10.0	32.3	0.17	0.18	-0.10	9.26
H, <i>t</i> -Bu	39.8	54.3	0.82	0.80	-0.30	9.23
H, Ph	6.5	-	0.09	0.07	0.60	9.61

Константы скорости форм *кресло* и *твист* соединений ряда **1**, полученные при решении системы выражений вида (2), приведены в табл. 3. Вследствие удаленности заместителей от реакционного центра их стерические константы не учитывались.

Таблица 3. Парциальные константы скорости реакции бромирования форм *кресло* (k_2 , л*моль⁻¹*с⁻¹) и *твист* (k_3 , л*моль⁻¹*с⁻¹) соединений ряда **1** и параметр чувствительности реакции (ρ^*). T = 298 К

Растворитель	$k_2 \cdot 10^3$	$k_3 \cdot 10^3$	ρ^*
Диоксан	26.0	26.0	-1.03
Хлороформ	50.6	1.7	0.07

Значения парциальных констант скорости реакций конформеров и параметров чувствительности к индуктивным эффектам заместителей весьма существенно зависят от растворителя. А именно, в диоксане влияние заместителей у ацетального атома углерода сказывается только на нуклеофильности двойной связи и не приводит к дифференциации реакционной способности структур с различной пространственной архитектурой. В протонодонорном хлороформе наблюдается обратная картина: различия в реакционной способности форм *кресло* и *твист* достигают 30 раз, а величина параметра чувствительности к индуктивным эффектам заместителей близка к нулю.

1.5. Кинетика и термодинамика реакций гидролиза модельных 2-замещенных 1,3-диоксанов и их семичленных ненасыщенных аналогов: роль пространственной структуры

В отличие от рассмотренной выше реакции, в процессе гидролиза ацеталей реакционными центрами являются ацетальные атомы кислорода. В табл. 4 приведены определенные методом спектрофотометрии эффективные константы скорости прямой и обратной реакций гидролиза конформационно неоднородных семичленных ацеталей и модельных к ним кресловидных 2-замещенных-1,3-диоксанов в условиях кислотного катализа (схема 4).

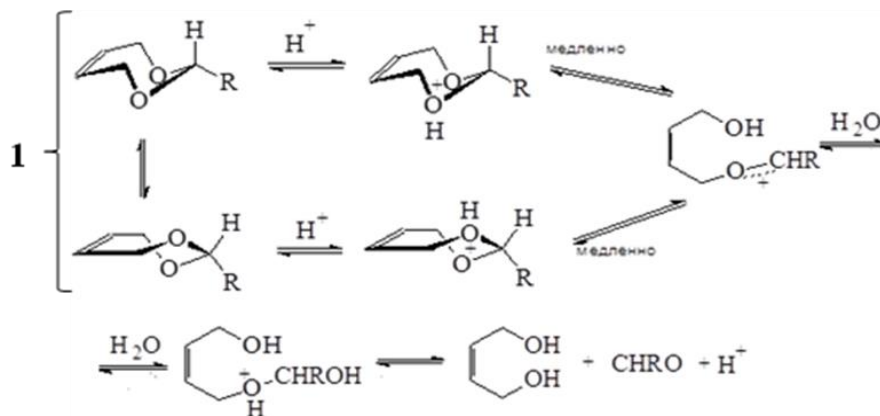


Схема 4

Таблица 4. Эффективные константы скорости прямой (k_1 , л*моль⁻¹*с⁻¹), обратной (k_{-1} , л*моль⁻¹*с⁻¹) реакций гидролиза 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов, 2-R-1,3-диоксанов и соответствующие константы равновесия (K_p) в бинарной смеси диоксан-вода (9:1). T = 298 К, $C_{HCl} = 0.1$ М.

R	2-R-1,3-диоксациклогепт-5-ены			2-R-1,3-диоксаны			E_s^0
	$k_1 \cdot 10^5$	$k_{-1} \cdot 10^5$	K_p	$k_1 \cdot 10^5$	$k_{-1} \cdot 10^5$	K_p	
Me	1.03	67.2	0.015	0.54	447	0.0012	0.00
Et	0.94	45.2	0.020	0.56	299	0.0019	-0.27
Pr	0.67	39.6	0.017	0.41	227	0.0018	-0.56
<i>i</i> -Pr	0.40	18.5	0.022	0.23	118	0.0019	-0.85
<i>t</i> -Bu	1.13	4.3	0.26	0.10	26	0.0038	-2.14

Шестичленные ацетали являются более устойчивыми по сравнению с семичленными примерно на порядок. Обращает на себя внимание характер зависимости скорости реакции от природы заместителя у атома С² ацеталей. Для 1,3-диоксанов с ростом объема заместителей имеет место монотонное уменьшение величин констант скорости как прямой, так и обратной реакций, а при переходе к 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енам это прослеживается лишь в отношении величин констант скорости обратной реакции. В прямой реакции гидролиза серии **1** с ростом объема заместителя скорость процесса в изоконформационном ряду сначала понижается, а при смене конформационного состояния субстрата (при введении более объемной *трет*-бутильной группы) гидролиз ускоряется.

2-R-1,3-диоксациклогепт-5-ены:

$$\lg k_1 = f(E_s^0) \quad r < 0.8, n = 5$$

$$\lg k_{-1} = (0.56 \pm 0.02) \cdot E_s^0 + (-3.17 \pm 0.04) \quad r = 0.992, S = 0.06, n = 5$$

2-R-1,3-диоксаны:

$$\lg k_1 = (0.37 \pm 0.02) \cdot E_s^0 + (-5.23 \pm 0.05) \quad r = 0.98, S = 0.07, n = 5$$

$$\lg k_{-1} = (0.58 \pm 0.01) \cdot E_s^0 + (-2.36 \pm 0.03) \quad r = 0.995, S = 0.05, n = 5$$

Полученные результаты обработаны в рамках системы уравнений (8):

$$\frac{\lg k_{w-n}^{R_i} - \rho_s E_s^0}{10} = (k_2 - k_3) \alpha_2 + k_3 \quad (8)$$

$$\frac{\lg k_{w-n}^{R_j} - \rho_s E_s^0}{10} = (k_2 - k_3) \alpha_2 + k_3$$

Оказалось, что для описания общей скорости реакции гидролиза конформационно негомогенных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов достаточно только привлечения константы скорости кресловидной структуры: $k_2 = 6.05 \cdot 10^{-5} \text{ л*моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; $\rho_s = 0.37$.

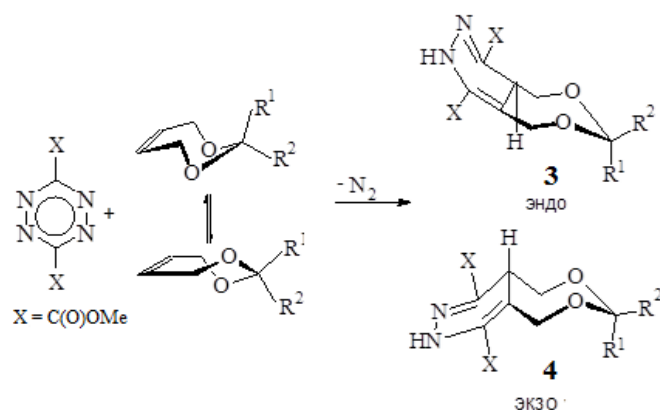
Отметим, что с учетом довольно больших величин отклонений (от 6% для *n*-пропильного заместителя до 30% в случае *трет*-бутильного заместителя) в данном случае мы склонны считать величину k_2 оценочной.

Тем не менее, полученные результаты дают весомые основания для отнесения рассмотренной реакции к тому крайнему случаю, когда реакционная способность одной из форм много больше другой и реакция проходит практически нацело через одну конформацию.

1.6. Кинетика реакции Карбони–Линдсея с 2-R¹,R²-1,3-диоксациклогепт-5-енами. Роль конформеров кресло и твист в реакции концертного типа

В качестве модельного процесса в реакциях концертного типа была выбрана реакция циклообразования. Вследствие того, что 2-R¹,R²-1,3-диоксациклогепт-5-ены **1** являются диенофилами донорного типа, в качестве диенового партнера был выбран 3,6-дикарбометокситетразин.

Реакция 3,6-дикарбометокситетразина с 2-R¹,R²-1,3-диоксациклогепт-5-енами **1** протекает при комнатной температуре и приводит к соответствующим 1,4-дигидропиридазинам (схема 5).



$R^1 = H, R^2 = H$ (а); $R^1 = H, R^2 = Me$ (б); $R^1 = H, R^2 = Et$ (в); $R^1 = H, R^2 = i-Pr$ (г); $R^1 = H, R^2 = t-Bu$ (д);
 $R^1 = H, R^2 = Ph$ (е); $R^1, R^2 = (CH_2)_5$ (ж)

Схема 5

Структура полученных соединений доказана методами ЯМР 1H и ^{13}C , элементным анализом и РСА. Геометрия продукта на примере аддукта с метилзамещенным ацеталем приведена на рис. 1.

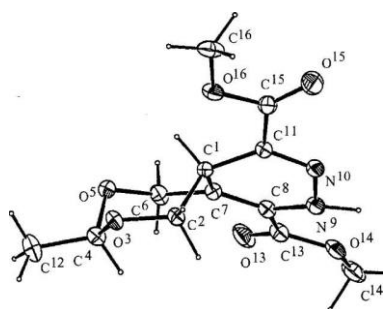
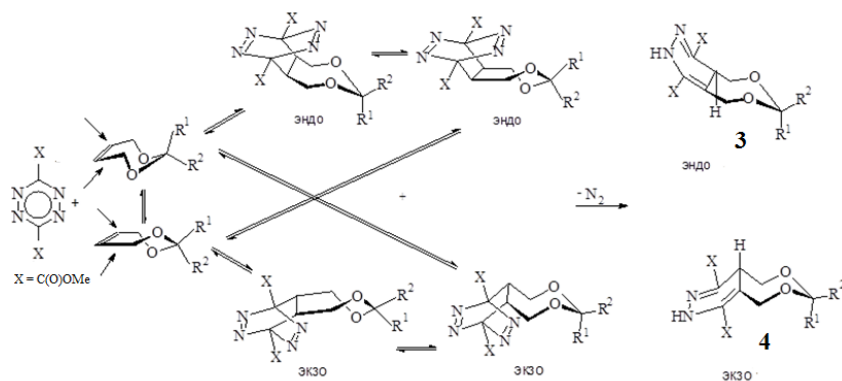


Рисунок 1. Геометрия молекулы *экзо*-4-метил-8,11-диметоксикарбонил-3,5-диокса-9,10-дизабицикло[5.4.0]-додека-7,10-диена (46).

Поскольку ацетали ряда **1** являются диенофилами с относительно невысокой донорной способностью, реакции диенового синтеза с участием таких ароматических аддендов часто являются термодинамически не очень выгодными. В рамках полуэмпирического метода AM1 установлено, что энтальпия реакции [4+2] циклоприсоединения 3,6-дикарбометокситетразина с незамещенным ацеталем **1a** в форме *кресло* составляет -1.9 ккал/моль для структуры *эндо-кресло*, а *экзо*-аддукт термодинамически выгоднее на 1.3 ккал/моль. Энтальпия же реакции с ацеталем в форме *твист* близка к нулю и составляет всего -0.2 ккал/моль. Для реакции диенового синтеза типичные значения энтропии составляют $-20-30$ э.е., что означает, что процесс является термодинамически невыгодным (свободная энергия реакции в стандартных условиях для наиболее устойчивой структуры *экзо-кресло* составляет порядка $3-6$ ккал/моль) и, следовательно, обратимым. Учитывая это обстоятельство и допуская по данным расчетного метода возможность конформационной неоднородности ацетального фрагмента в аддуктах типа *кресло-твист*, общую схему реакции 3,6-дикарбометокситетразина с серией конформационно неоднородных ацеталей **1** следует представить следующим образом (схемы 6 и 7):



$R^1 = H, R^2 = H$ (а); $R^1 = H, R^2 = Me$ (б); $R^1 = H, R^2 = Et$ (в); $R^1 = H, R^2 = i-Pr$ (г); $R^1 = H, R^2 = t-Bu$ (д);
 $R^1 = H, R^2 = Ph$ (е); $R^1, R^2 = (CH_2)_5$ (ж)

Схема 6

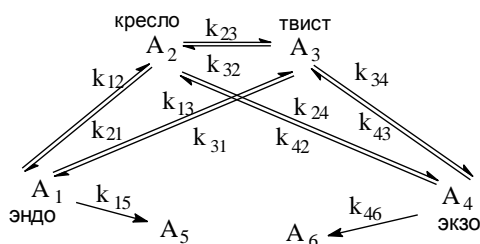


Схема 7

Величины констант скорости реакции 3,6-дикарбометокситетразина с серией ацеталей **1** в диоксане и ацетоне, доли кресловидных форм в тех же растворителях (α_2) и величины индуктивных констант Тафта заместителей у C^2 ($\Sigma\sigma^*$) собраны в табл. 5.

Таблица 5. Экспериментальные величины констант скорости (k_{W-H} , л*моль⁻¹*с⁻¹, T = 298 К) реакции Карбони-Линдсея 3,6-дикарбометокситетразина с 2-R¹,R²-1,3-диоксациклогепт-5-енами **1** в различных растворителях, индуктивные постоянные заместителей ($\Sigma\sigma^*$) и мольные доли формы *кресло* (α_2).

R ¹ , R ²	$k_{W-H} \cdot 10^4$		$\Sigma\sigma^*$	α_2	
	Диоксан	Ацетон		Диоксан	Ацетон
H, H	2.61	4.76	0.98	0.12	0.13
H, Me	3.83	5.82	0.49	0.18	0.17
H, Et	4.03	6.33	0.39	0.18	0.17
H, <i>i</i> -Pr	4.64	6.48	0.29	0.18	0.17
H, <i>t</i> -Bu	7.53	7.55	0.17	0.80	0.80
(CH ₂) ₅	2.62	6.20	-0.215	0	0
H, Ph	2.87	5.64	1.09	0.07	0.12

Для метилзамещенного соединения максимальные различия в значениях ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger в разных по полярности растворителях не превышают 2.4 ккал/моль и 4.2 э.е., а для других членов ряда и того меньше. Параметры k_2 , k_3 и ρ , полученные обработкой экспериментальных данных методом итераций, представлены в табл. 6:

Таблица 6. Парциальные константы скорости форм *кресло* (k_2 , л*моль⁻¹*с⁻¹) и *твист* (k_3 , л*моль⁻¹*с⁻¹) реакции 3,6-дикарбометокситетразина с 2-R¹,R²-1,3-диоксациклогепт-5-енами **1** в различных растворителях. T = 298 К.

Растворитель	$k_2 \cdot 10^4$	$k_3 \cdot 10^4$	$-\rho^*$
Диоксан	9.9	2.9	0.12
Ацетон	9.0	6.5	0.14

С учетом ошибок определения экспериментальных параметров k_{W-H} , α_2 и σ^* , величины относительных отклонений, не превышающие 14% в ацетоне и 18% в диоксане, а также знаки величин ρ^* (характерные для реакций типа диен - акцептор, диенофил - донор), позволяют заключить, что предложенный аддитивный вариант в целом корректно описывает реакционную способность серии ненасыщенных ацеталей с выбранным диеном.

Значения парциальных констант скорости форм *кресло* и *твист* существенно зависят от растворителя, а значения параметров чувствительности реакционной серии к индуктивным эффектам заместителей близки между собой. В ряду изученных растворителей прослеживается отчетливая тенденция – с увеличением полярных свойств растворителя различия в реакционной способности двух альтернативных пространственных структур практически нивелируются. Если в диоксане кресловидная конформация реагирует в 3 раза быстрее формы *твист*, то при переходе к ацетону говорить о различиях в реакционной способности двух структур,

если принять во внимание экспериментальную ошибку определения констант скорости и введенные допущения, не приходится. Совокупность полученных фактов согласуется с литературными данными, указывающими на то, что лимитирующей стадией реакции циклоприсоединения Карбони-Линдсея является образование собственно аддукта диенового синтеза, а стадия элиминирования молекулы азота с образованием производных 1,4-дигидропиридазина протекает быстро.

2. СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЦИС-2-БУТЕН-1,4-ДИОЛА

После получения информации о месте и роли конформеров *кресло* и *твист* 2-замещенных 1,3-диоксациклогепт-5-енов в кинетике реакций, мы сконцентрировали свое внимание на стереохимических аспектах различных процессов, в том числе и тех, для которых выше были получены надежные кинетические данные. И хотя прямая взаимосвязь между парциальными константами скорости реагирования конформеров со стереохимическим итогом реакции отсутствует, мы попытались получить некоторые сведения о роли пространственной архитектуры в формировании диастереоселективности процессов.

2.1. Стереохимия реакции Карбони-Линдсея

Анализ реакционных смесей, проведенный методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, показал, что во всех случаях образуются два диастереомерных продукта **3** и **4**. При этом наиболее информативным для строгого количественного определения соотношения изомеров оказался метод ЯМР ^{13}C .

Для приписания углеродных атомов был использован метод офф-резонанса, а отнесение к диастереомерам было сделано в соответствии с относительными интенсивностями сигналов. Для фенил- и *трет*-бутилзамещенных аддуктов спектральная картина в целом идентична. К тому же, для изомерных соединений **3д** и **4д**, в отличие от таковых для фенил- и метилпроизводных, в области ≈ 160 м. д. наблюдаются 4 четких сигнала углеродных атомов карбонильных групп.

Спектроструктурная корреляция была проведена на примере изомера **4б**, выделенного в конфигурационно чистом виде.

Полученная из данных ЯМР ^{13}C диастереоселективность реакции соответствует кинетическому контролю реакции, поскольку установлено, что эпимеризация смеси изомеров на примере (**3б**, **4б**) в толуоле приводит к существенному изменению диастереоселективности ($de = 67\%$), а для *трет*-бутильного соединения в условиях эпимеризации равновесие полностью сдвинуто в сторону *экзо*-аддукта. Данные по диастереоселективности реакции в различных растворителях приведены в табл. 7.

Таблица 7. Диастереоселективность (de , *экзо-эндо*, %) реакции 3,6-дикарбометокситетразина с 2- R^1, R^2 -1,3-диоксациклогепт-5-енами **1** в различных растворителях. $T=298\text{ K}$.

R^1, R^2	de			
	Толуол	Хлороформ	Ацетон	Диоксан
H, Ph	18.8	29.3	5.6	26.0
H, Me	37.4	33.6	7.4	39.0
H, <i>t</i> -Bu	58.6	67.8	8.2	75.8

Во всех случаях, в условиях кинетического контроля доминирует тот же *экзо*-изомер, что и в условиях термодинамического контроля. При этом с ростом объема заместителей у ацетального атома углерода диастереоселективность увеличивается. Поскольку реакция Карбони-Линдсея относится к типичному случаю реакций

последовательного типа с предравновесной стадией, полученная картина может быть объяснена термодинамической выгодностью промежуточного *экзо*-аддукта Дильса-Альдера. Проведенные нами расчеты методом AM1 на примере метилзамещенного соединения подтверждают это предположение: вследствие стерических эффектов со стороны заместителя у ацетального атома углерода промежуточный *экзо*-аддукт в конформации семичленного цикла *твист* на 2 ккал/моль выгоднее своего *эндо*-изомера. Аналогичная картина наблюдается и для изомеров в форме *кресло*.

Далее в реакцию Карбони-Линдсея были вовлечены тиоаналоги 2- R^1, R^2 -1,3-диоксациклогепт-5-енов – 2- R^1, R^2 -1,3-дитиацклогепт-5-ены **5**(а-д), которые также являются конформационно негомогенными соединениями и представлены в растворах двумя формами *кресло* и *ванна* с экваториальным расположением заместителей (схема 8).

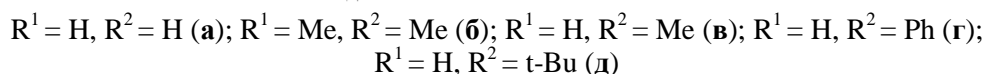
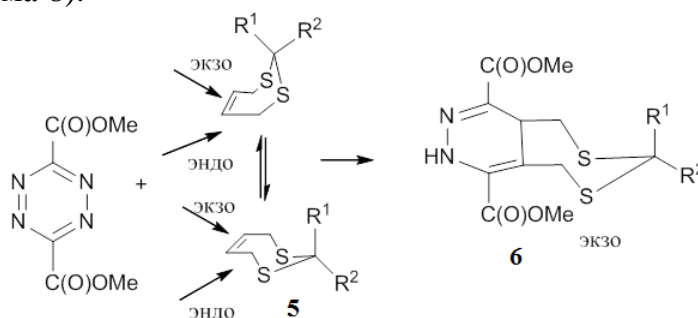


Схема 8

Как и в случае родственных ацеталей, реакции проходят мягко при комнатной температуре и с количественными выходами приводят к бициклическим дигидропиридазинам, имеющим 1,4-диеновую систему. Состав и структура образующихся соединений подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ^{13}C и рентгеноструктурного анализа. Согласно спектрам ЯМР 1H и ^{13}C реакционных смесей, присоединение монозамещенных дитиоацеталей **5**(в-д) проходит высоко диастереоселективно, и аддукт **6**(в-д) образуется в виде только одного *экзо*-диастереомера.

Заключение об *экзо*-конфигурации этих аддуктов сделано после проведения рентгеноструктурного исследования соединения **6в**, в котором атомы водорода при атомах углерода в одинаковой sp^3 -конфигурации (C^1 и C^4) находятся в трансoidalном положении (рис. 2).

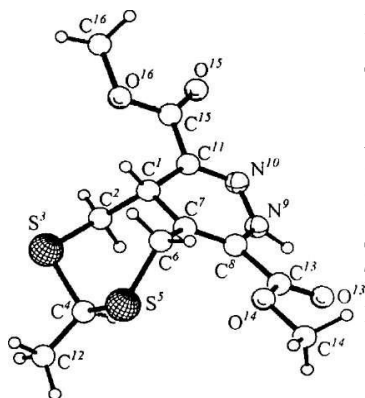


Рисунок 2. Геометрия молекулы *экзо*-диметил-4-метил-3,5-дитиа-9,10-диазабицикло[5.4.0]ундека-7,10-диен-8,11-дикарбоксилата **6в**.

По данным метода AM1 термодинамическая устойчивость промежуточного *экзо*-аддукта диенового синтеза 3,6-дикарбометокситетразина, к примеру, с дитиоацеталем **5в**, как и в случае кислородных аналогов, также оказалась выше на 3.5 ккал/моль по сравнению с *эндо*-изомером.

Таким образом, мы полагаем, что в реакции Карбони-Линдсея 3,6-дикарбометокситетразина с ацеталами ряда **1** и его тиоаналогами ряда **5** диастереоселективность реакции определяется термодинамической устойчивостью промежуточных аддуктов диенового синтеза. Во

всех случаях доминирует менее стерически загруженный *экзо*-аддукт диенового синтеза, который и формирует наблюдаемый стереохимический результат.

2.2. Стереохимия дигалоциклопропанирования 2-*R*-1,3-диоксациклогепт-5-енов

Общая схема реакции присоединения дихлор- и дибромкарбенов к конформационно неоднородным ацеталем серии **1** представлена на схеме 9:

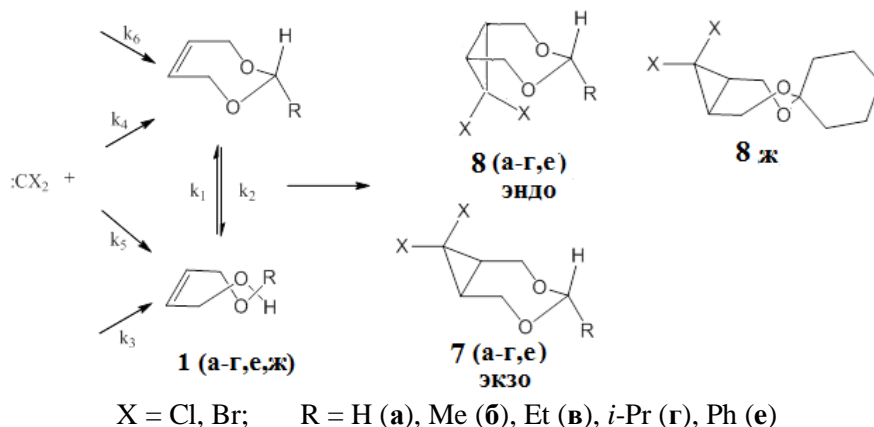


Схема 9

Для установления стереохимии реакции был привлечен метод ЯМР ^{13}C спектроскопии. Соотношение продуктов *экзо*-(**7**) и *эндо*-(**8**) было определено из пиковых интенсивностей сигналов метиленовых и ацетальных атомов углерода.

Совокупность полученных результатов свидетельствует о следующем. Соотношение продуктов реакции не изменяется во времени, хотя термодинамически значительно более устойчивым является продукт *экзо*-присоединения. Селективность изученной реакционной серии не зависит от объема заместителя при ацетальном атоме углерода, метода генерации дигалокарбена, природы растворителя, изменения площади поверхности границы раздела фаз (при механическом перемешивании и при воздействии на реакционную массу ультразвуком). Однако, надежно можно заключить, что во всех случаях доминирует продукт присоединения со стороны заместителя - *эндо* - изомер (*de* 6-16%).

Отсутствие ярко выраженных эффектов периферии субстрата является, по нашему мнению, следствием реализации раннего переходного состояния при атаке дихлор- и дибромкарбена на диастереотопные стороны двойной связи 2-*R*-1,3-диоксациклогепт-5-енов **1**. Этот вывод согласуется с экспериментальными данными о чрезвычайно высокой скорости ($10^9 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) и экзотермичности реакций дигалоциклопропанирования, а также с результатами теоретических исследований присоединения дихлоркарбена к олефинам.

Мы полагаем, что предпочтительность присоединения дигалокарбена со стороны заместителя обусловлена стерическими препятствиями сольватации *эндо*-диастереотопной стороны двойной связи в конформерах *кресло* и *твист*. Другими словами, при атаке реагента на диастереотопные стороны двойной связи легче десольватируется та сторона двойной связи, которая испытывает наибольшее влияние периферийного фрагмента O-CH(R)-O и, следовательно, менее сольватирована. Селективность в этом случае контролируется стереохимическими особенностями сольватной оболочки конформеров *кресло* и *твист* 2-*R*-1,3-диоксациклогепт-5-енов.

2.3. Стереохимия реакции Дильса-Альдера гексахлорциклопентадиена с 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енами

Гексахлорциклопентадиен (ГХЦПД) является стерически «загруженным» диеном, который вступает в реакции как с нормальными, так и с обращенными электронными требованиями.

Установлено, что хороших выходов (~80%) целевых аддуктов можно достичь всего за 8 часов, если приложить внешнее давление 5300 атм. и проводить реакцию при температуре 80 °С. При этом, в отличие от синтеза при обычных условиях, реакционная масса не осмоляется. Общая схема реакции ГХЦПД при *эндо*-атаке реагентом диастереотопных сторон конформеров *кресло* и *твист* модельных ацеталей приведена на схеме 10.

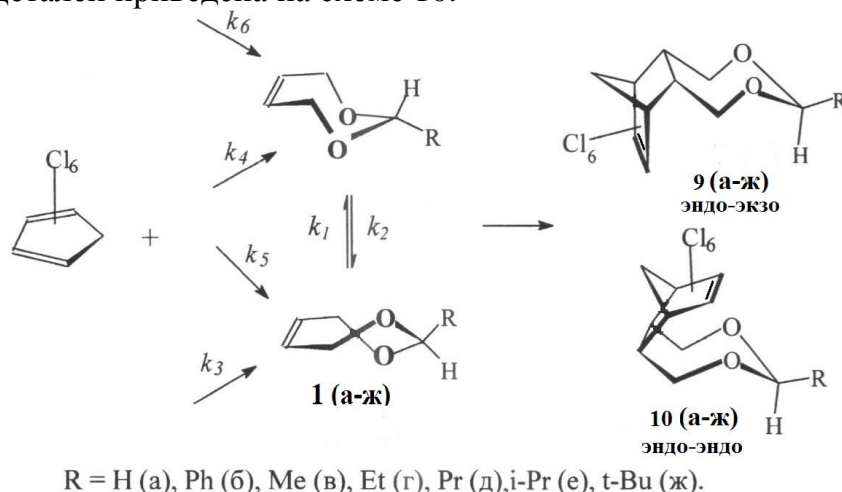


Схема 10

По данным РСА изомерно чистый ацеталь **10б** имеет *эндо-эндо*-конфигурацию. Ацеталь **9в** имеет *эндо-экзо*-конфигурацию и относится к изомеру **10в** как эпимер. Полученные данные по РСА изомера **10б** были использованы для проведения спектроскопической корреляции и установления стереохимического состава аддуктов в жидкой фазе. Спектры ЯМР ¹H реакционной смеси, полученной после отгонки исходных реагентов, показали, что во всех случаях (R≠H) образуются два диастереомера.

Полученные на основе спектроскопической корреляции данные по диастереоселективности реакции в условиях кинетического контроля представлены в табл. 8.

Таблица 8. *Эндо-эндо*-селективность (*de*, % *эндо-эндо*-изомера - % *эндо-экзо*-изомера) реакции Дильса-Альдера гексахлорциклопентадиена с 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енами **1** в толуоле и хлороформе (5300 атм., 80 °С).

R	<i>de</i>	
	Толуол	Хлороформ
Me	30	30
Et	40	-
<i>n</i> -Pr	46	-
<i>i</i> -Pr	64	64
<i>t</i> -Bu	88	76

В изученной реакции имеет место необычная картина селективности, когда кинетически более предпочтительным является продукт присоединения со стороны заместителя. Более того, с ростом объема заместителя при ацетальном атоме углерода селективность реакции отчетливо возрастает. Корреляционный анализ в рамках однопараметрового уравнения Тафта показал наличие корреляции отличного

качества логарифма отношения диастереомеров со стерическими константами заместителей Тафта E_S^0 (уравнение 9) :

$$\ln \text{эндо/экзо} = (0.57 + 0.06) - (1.02 + 0.02)E_S^0 \quad r = 0.995, S = 0.09, n = 5 \quad (9)$$

Данные по кислотно-катализируемому эпимеризационному равновесию диастереомеров **(9)** \rightleftharpoons **(10)** (схема 11) приведены в табл. 9.

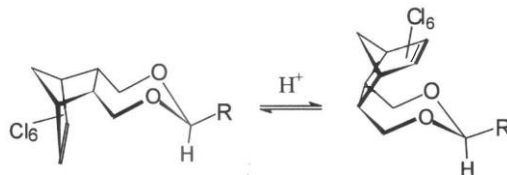


Схема 11

Таблица 9. Свободные энергии (ΔG , кДж/моль) кислотно-катализируемого эпимеризационного равновесия **(9)** \rightleftharpoons **(10)** в толуоле при 353 К и хлороформе при 323 К

R	- ΔG	
	Толуол	Хлороформ
Me	1.9	2.3
Et	-	2.4
<i>i</i> -Pr	1.9	2.1
<i>t</i> -Bu	1.8	2.3

Положение эпимеризационного равновесия в представленном ряду не зависит от стерических и электронных эффектов заместителей при ацетальном атоме углерода, во всех случаях доминирует *эндо-экзо*-изомер.

2.4. Стереохимия циклопропанирования 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-ена этилдиазоацетатом

8-Формил-3,5-диоксацикло[5.1.0]октан (**13**) был получен по схеме 12.

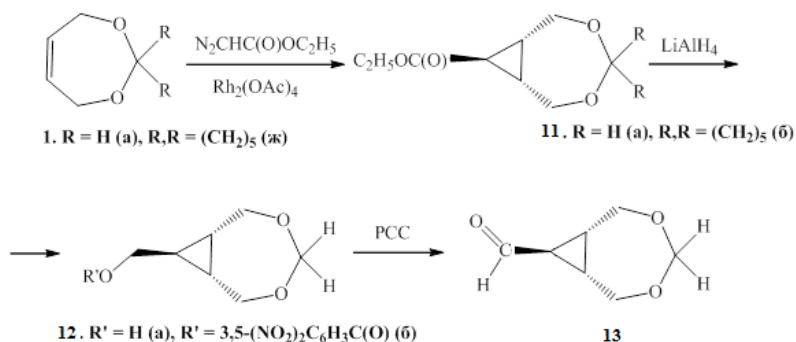


Схема 12

Стереохимия соединений (**11-13**), представляющих собой 1,2,3-тризамещенные циклопропаны, закладывается уже на стадии циклопропанирования. Анализ спектров ЯМР ¹H и ¹³C реакционных смесей ацетала (**11а**) показал, что реакция проходит высокостереоселективно и приводит к единственному *транс*-диастереомеру. Доказательство конфигурации аддукта (**11а**) проведено путем анализа констант спин-спинового взаимодействия с участием метиновых протонов трехчленного цикла.

Для получения альдегида **13** производилось восстановление эфира **11а** алюмогидридом лития с образованием спирта **12а** с выходом 74%. Ацеталь **13** получен окислением спирта **12а** пиридинийхлорхроматом (PCC) с выходом 65%. Альдегид **13** далее был вовлечен в реакцию фосфорилирования диметил- и

диизопропилфосфористой кислотой по Абрамову, приводящей к альфа-гидроксифосфонатам **14(a,б)** (схема 13).

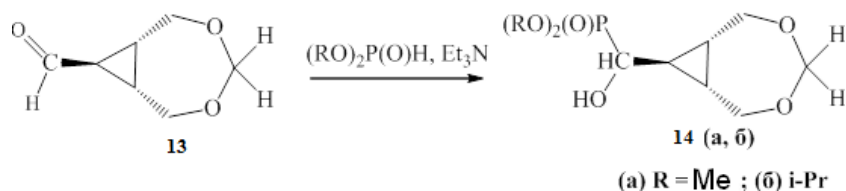


Схема 13

2.5. Стереохимия окисления и тионирования 2-замещенных 1,3-диоксациклогепт-5-енов и 2-*трет*-бутил-2-оксо-1,3,2-диоксафосфина

В продолжение исследования стереохимии реакций семичленных ацеталей с участием двойной связи исследована реакция получения эпоксидов и тиранов окислением семичленных ацеталей **1** и родственного семичленного гетероцикла с атомом фосфора, синтезированного реакцией *цис*-2-бутен-1,4-диола с *трет*-бутилдихлорфосфиноксидом в присутствии протоноакцептора (схема 14):

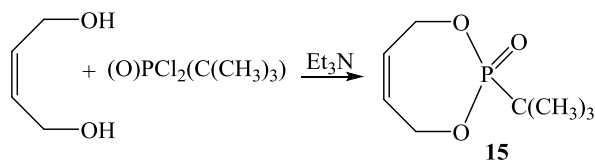


Схема 14

По данным РСА семичленный цикл имеет конформацию *кресло* с экваториальным расположением якорного заместителя.

Окисление соединений **16** и **15** *мета*-хлорпербензойной кислотой с последующим тионированием тиомочевиной протекает мягко с образованием соответствующих эпоксидов и тиранов (схема 15):

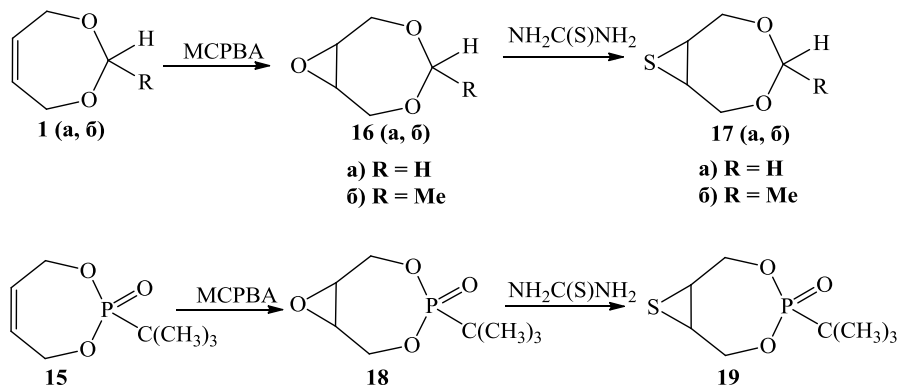


Схема 15

Структура продуктов доказана методами ЯМР ^1H , ^{31}P и элементным анализом. Спектроструктурная корреляция была проведена на основе данных РСА выделенных после хроматографии изомеров **16б** и **18** (рис. 3). Семичленный цикл *экзо*-изомера соединения **16б** представлен в кристаллической фазе конформацией *твист*, а *эндо*-изомер фосфорного аналога **18** имеет конформацию *кресло* с экваториальным расположением заместителя.

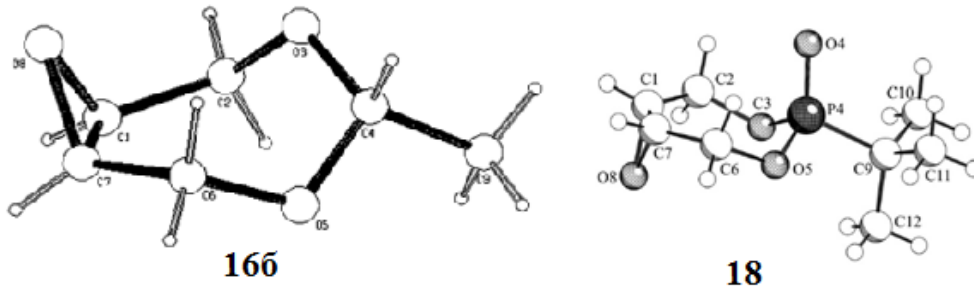


Рисунок 3. Структура соединений **166** и **18** по данным РСА.

По данным ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P реакционных смесей окисление соединения **16** протекает неселективно с образованием *эндо*- и *экзо*-изомеров (*de*~0). Реакция окисления родственного фосфорного аналога **15** протекает с высокой *эндо*-селективностью (*de* = 82%). Тионирование *эндо*-оксиранов проходит стереоспецифично с образованием исключительно инверсных *экзо*-изомеров **17** и **19**.

2.6. Стереохимия 8,8-дихлоро-3,5-диокса-4-тиа-4-оксобицикло[5.1.0]октанов

Серосодержащие бициклооктаны **21** и **22** синтезированы из соединения **20**, полученного путем гидролиза соединения **8ж**, с хлористым тионилем в присутствии триэтиламина (схема 16).

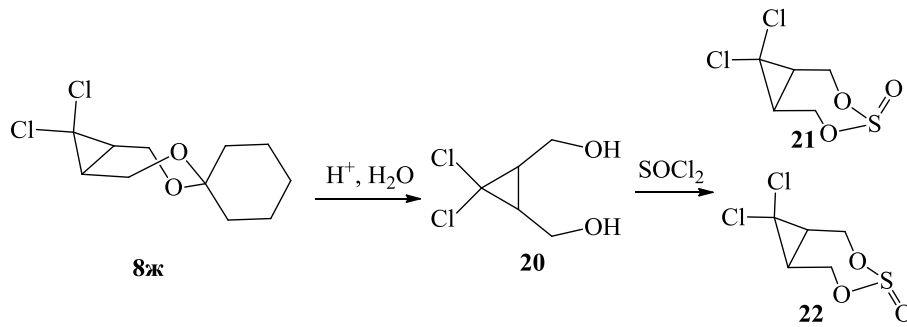


Схема 16

Установлено, что при соотношении амин-диол (4:1) образуются два диастереомерных сульфита с т. пл. 69°C (**21**) и 124°C (**22**). При уменьшении доли протоноакцептора образуется только один более низкоплавкий продукт. Структуры выделенных хроматографией более низкоплавкого изомера с аксиальной сульфенильной группой и более высокоплавкого продукта с экваториальным расположением сульфенильной группы приведены на рисунке 4.

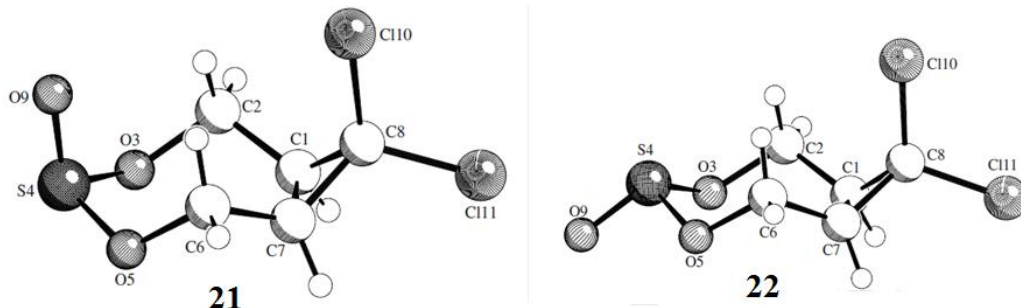


Рисунок 4. Структура соединений **21** и **22** по данным РСА.

В обоих сульфитах семичленный цикл представлен конформацией *кресло*. Длины связей и валентные углы близки к таковым для аддуктов дихлоркарбена с родственными семичленными ацетальми.

2.7. Роль пространственной структуры замещенных ацеталей в сольватационных процессах

Полученный в настоящей работе конформационно неоднородный аддукт ГХЦПД с формалем 1,3-диоксациклогепт-5-ена оказался удобным модельным объектом для исследования влияния среды на конформационное равновесие (схема 17).

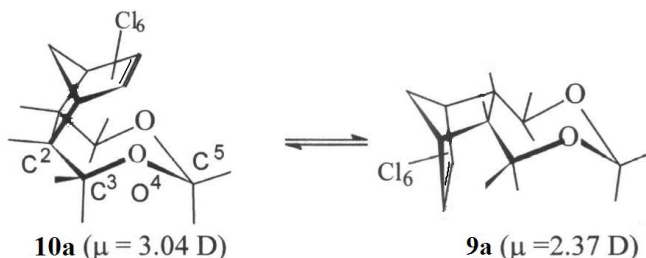


Схема 17

Можно было предположить, что введение электроноакцепторного гексахлорнорборненового фрагмента позволит экспериментально отследить не только полярные свойства конформеров, но и существенную роль кислотности С-Н связей в специфической сольватации.

Одним из основных преимуществ этого соединения является высокий барьер активации конформационного перехода (≈ 20 ккал/моль), что позволяет методом спектроскопии ЯМР по интегральной интенсивности сигналов форм строго определять положение конформационного равновесия в любых растворителях.

Величины свободной энергии конформационного равновесия (ΔG^0) в широком круге апротонных, протонодонорных, протоноакцепторных растворителей варьируются в пределах от -4.07 до 0.85 кДж/моль.

Полученные данные были обработаны с использованием регрессионного анализа в рамках одно-, двух-, трех- и четырехпараметровых подходов Онзагера, Димрота-Райхардта (E_T^{30}), Гутмана-Майера (AN, DN), Кригговского-Фоссета (E_T^{30} , DN), Камлета-Тафта (π^* , α , β) и Коппеля-Пальма (Y, P, E, B). Установлено, что удовлетворительное описание полученных результатов достигается только при использовании двухпараметровой модели Камлета-Тафта с использованием параметров полярности-поляризуемости (π^*) и протоноакцепторной способности растворителей (β). Коэффициенты парной корреляции (r) свободной энергии конформационного равновесия с π^* и β составляют 0.80 и 0.89 соответственно. При этом вклад от протонодонорной способности растворителей (α) является статистически незначимым (уравнение 10).

$$\Delta G^0 = (3.28 \pm 1.01) \pi^* + (3.30 \pm 0.66) \beta - (4.45 \pm 0.59) \quad R=0.95, S=0.91, n=12 \quad (10)$$

Ответственными за сольватацию конформеров являются полярные и протоноакцепторные свойства растворителей. В неполярных средах доминирует *экзо*-конформер, а с увеличением полярных и протоноакцепторных свойств среды наблюдается относительная стабилизация *эндо*-структуры с большей величиной дипольного момента. При этом вклады специфической и неспецифической сольватации сопоставимы между собой.

Таким образом, опираясь на полученные результаты, мы полагаем, что наблюдаемые различия в протонодонорной способности конформеров при переносе в протоноакцепторные растворители обусловлены стереохимическими особенностями сольватации. По существу, речь идет о селективной сольватации посредством образования водородных связей между гетероатомами молекул растворителей и

метиновыми и метиленовыми протонами одного стереоизомера относительно другого.

После получения этой информации представляло интерес выявить стереохимические особенности сольватации на примере других объектов, представленных в растворах двумя формами с одинаковой полярностью. В этой части мы обратили свое внимание на семичленный циклический трисульфид **23**, представленный в растворах формами *кресло* и *ванна* с одинаковыми значениями дипольных моментов (2.3 D) (схема 18).

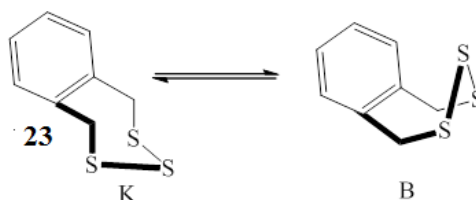


Схема 18

Термодинамические параметры конформационного равновесия *кресло-ванна* соединения **23** в различных средах, а также в растворе перхлората лития в ацетоне (LPA) – среде, вызывающей пристальный интерес исследователей, приведены в табл. 10. Здесь же представлены некоторые параметры растворителей, характеризующие их полярные, донорные и акцепторные свойства.

Таблица 10. Термодинамические параметры (ΔG^{298} , ΔH° , ΔS°) конформационного равновесия *кресло* \rightleftharpoons *ванна* трисульфида **23**, диэлектрическая проницаемость (ϵ^{20}), акцепторные (AN) и донорные (DN) числа растворителей.

№ п/п	Растворитель	ΔG^{298} , ккал/ моль	ΔH° , ккал/моль	ΔS° , э.е.	ϵ^{20} *	AN *	DN *
1	5M LPA	1.0	-3.1±0.6	-13.7±3.8	-	-	-
2	ДМСО-d ₆	1.1	-0.55±0.03	-5.5±0.2	48.9	19.3	29.8
3	ДМФА-d ₇	0.8	0.99±0.02	0.7±0.2	36.7	16.0	26.6
4	CS ₂	0.9	1.16±0.02	1.0±0.1	2.64	9.00	-
5	ацетон-d ₆	1.0	1.90±0.02	3.2±0.2	20.7	12.5	17.0
6	CD ₃ CN	0.9	2.23±0.07	4.5±0.6	37.5	18.9	14.1
7	CDCl ₃	0.8	2.25±0.05	4.9±0.4	4.81	23.1	-
8	ГМФТА- d ₁₈	1.2	2.39±0.11	3.9±0.7	29.6	10.6	38.8
9	диоксан-d ₈	1.0	2.65±0.12	5.5±0.9	2.21	10.8	14.8
10	бензол-d ₆	1.0	3.49±0.23	8.3±1.5	2.28	8.20	0.10

Примечание. * - величины для недеитерированных растворителей.

Обращают на себя внимание значительные изменения величин ΔH° и очень существенные для ΔS° . Так, при переходе от 5M LPA к бензолу $\Delta \Delta H^\circ$ достигает 6.6 ккал/моль, а $\Delta \Delta S^\circ$ - 22 э.е., что не может быть приписано только внутренним свойствам двух конформеров. Вместе с тем, изменение свободной энергии процесса при стандартной температуре в ряду исследованных сред не превышает 450 кал/моль. Подобный характер изменений величин ΔH° и ΔS° позволяет классифицировать наблюдаемое явление как компенсационный эффект. Это подтверждается корреляцией высокого качества величин энтальпии процесса от энтропии (уравнение 11).

$$\Delta H^\circ = (962 \pm 44) + (296 \pm 2) \Delta S^\circ \quad r = 0.997, s = 137, n = 10 \quad (11)$$

При этом значение изоравновесной температуры близко к комнатной (296 К). Регрессионный анализ полученных данных в рамках многопараметровых

подходов Гутмана - Майера, Коппеля - Пальма, Камлета - Тафта показал, что удовлетворительное описание для наиболее представительной выборки растворителей достигается только при использовании подхода Гутмана - Майера. При этом статистически значимым в корреляционной зависимости является только акцепторное число растворителя AN. При исключении из серии протодонорных растворителей (хлороформа и ацетонитрила) получена корреляция отличного качества величины ΔH° от AN (уравнение 12):

$$\Delta H^\circ = (6294 \pm 255) - (348 \pm 8) AN \quad r = 0.993, s = 173, n = 7 \quad (12)$$

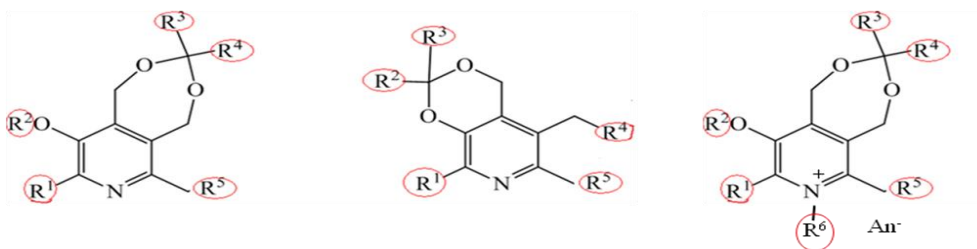
Полученная корреляция, по-нашему мнению, свидетельствует о том, что в столь различных растворителях имеет место единый механизм взаимодействия растворенное вещество-растворитель, а различия в энергии сольватации двух конформеров определяются различиями в их донорной способности: форма *ванна* является относительно более донорной, поскольку с ростом акцепторности растворителя имеет место ее энтальпийная стабилизация. При этом движущей силой этого процесса являются орбитальные взаимодействия через пространство НЭП атомов серы с π -электронами ароматического фрагмента. Ситуация кажется вполне тривиальной, если полагать, что наблюдаемая картина обусловлена изменениями энтальпии и энтропии межмолекулярных донорно-акцепторных комплексов конформеров с молекулами растворителя. Мы полагаем, что стехиометрический состав таких комплексов может быть весьма различным, поскольку в составе исследуемого соединения имеется сразу несколько центров, способных к образованию комплексов по донорно - акцепторному типу.

Подводя итог изложенному выше, выскажем соображения о влиянии среды на термодинамику конформационных процессов. Во-первых, опираясь на полученные данные, мы считаем, что при анализе эффектов среды помимо электростатических следует учитывать и донорно-акцепторные взаимодействия. Во-вторых, для получения корректных выводов о природе сольватационных эффектов требуется анализ составляющих свободной энергии, поскольку, как показывают литературные и полученные нами данные, компенсационный эффект может быть распространенным явлением в термодинамике конформационных процессов.

3. СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И СВОЙСТВА БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПИРИДОКСИНА

3.1. Методология поиска кандидатов в лекарственные средства и преобразователи лазерного излучения

Полученные в первой части работы фундаментальные данные о структуре и реакционной способности модельных ацеталей послужили базой для постановки и решения прикладной задачи по поиску кандидатов в лекарственные средства и преобразователи лазерного излучения. В качестве объекта исследования в этой части работы были выбраны ацетали и кетали производного природного соединения - витамина B₆ (пиридоксина).

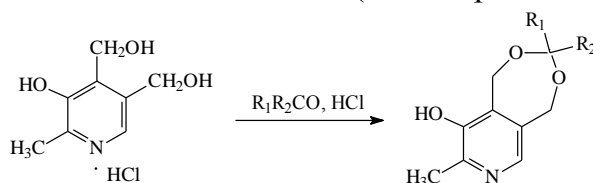


Основными предпосылками для решения поставленных задач являются следующие:

1. Наличие в природе для пиридоксина транспортных систем
2. Возможность введения фармакофорных групп в различные положения пиридинового цикла
3. Возможность варьирования гидрофильно-липофильного баланса в широких пределах
4. Возможность управления скоростью снятия ацетальной защиты
5. Наличие винтового элемента хиральности в конформации *твист* семичленного цикла

3.2. Синтез циклических ацеталей и кеталей на основе пиридоксина

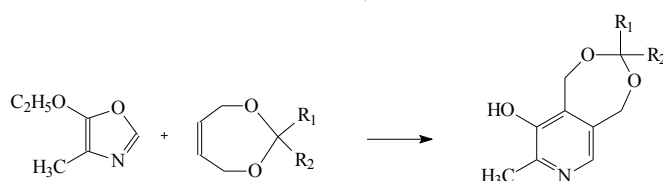
Синтез ацеталей **24(а,б)** проведен прямым взаимодействием пиридоксин гидрохлорида с карбонильным соединением (схема 19). В качестве катализатора использован хлористый водород. Недостатком данной методики является применение большого избытка карбонильного соединения (40-60-кратный избыток).



24. R₁ = Me, R₂ = Me (а); R₁ = H, R₂ = Me (б)

Схема 19

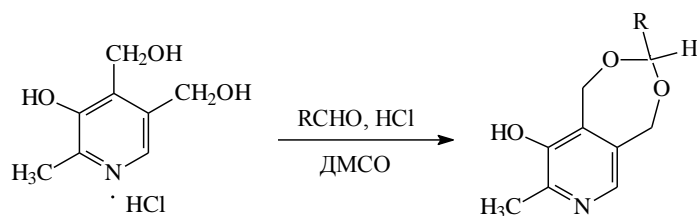
Попытка перенести эту методику синтеза на получение гетероциклов с другими заместителями у ацетального атома углерода (например, *i*-Pr, *t*-Bu), даже при широком варьировании условий реакции (температура, количество катализатора, время реакции, соотношение реагентов), не привела к желаемому результату. Поэтому, эти соединения мы попытались получить по реакции Кондратьевой в условиях повышенного внешнего давления (схема 20):



24. R₁ = H, R₂ = H (в); R₁ = H, R₂ = *t*-Bu (г)

Схема 20

Установлено, что даже в достаточно жестких условиях (5000 атм., (80-120) °С), реакция протекает медленно (до 16 часов) и сопровождается значительным осмолением. Дальнейшая разработка реакционной смеси позволила выделить целевые продукты с выходами не более 35%. Более продуктивной оказалась методика конденсации в диметилсульфоксиде над молекулярными ситами 4 Å. Таким образом были получены ацетали **24(д-ж)**. В этом случае не требуется использование большого избытка карбонильного соединения, реакция протекает в мягких условиях за 2-4 часа с выходом семичленных ацеталей более 60% (схема 21).



24. R = Et (д); R = Pr (е); R = *i*-Pr (ж)

Схема 21

Следует также отметить, что при проведении конденсации с ароматическими альдегидами (бензальдегидом и *n*-нитробензальдегидом) выходы семичленного ацетала становятся значительно ниже (30%) вследствие образования изомерного шестичленного ацетала. При этом, в отличие от конденсации с алифатическими альдегидами, регулировать соотношение кинетически и термодинамически контролируемых продуктов не представляется возможным даже путем варьирования концентрации катализатора.

Эта методика оказалась и вовсе непригодной при получении ацеталей с более липофильными заместителями у ацетального атома углерода (R = C₇H₁₅, C₈H₁₇, CH(CH₃)C₉H₁₉). Выходы целевых продуктов резко понизились, и уже при использовании нонилового альдегида выделить продукт из реакционной массы не удалось. Поэтому соответствующие ацетали **24(з-к)** были получены по известной в литературе методике, включающей азеотропную отгонку воды в процессе конденсации гидроксильной и карбонильной компоненты. В качестве растворителей использовались бензол или толуол, а в качестве кислоты Бренстеда - *n*-толуолсульфокислота. Как и следовало ожидать, проведение реакции в этих условиях приводит к образованию двух продуктов (схема 22), один из которых является продуктом кинетического, а второй – термодинамического контроля.

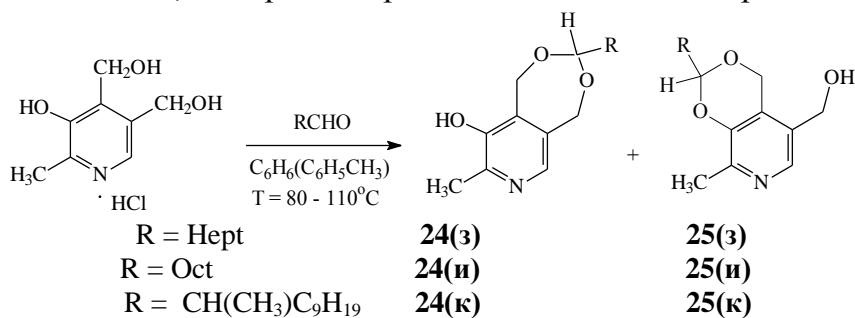


Схема 22

При этом их соотношение сильно зависит от условий реакции - количества катализатора и температуры реакции. При использовании эквимольного соотношения пиридоксина и кислоты Бренстеда наблюдается образование только одного шестичленного ацетала.

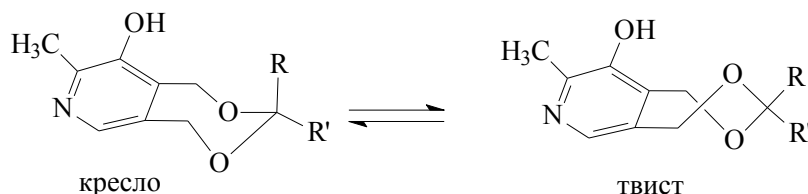
При проведении реакции в толуоле и уменьшении концентрации катализатора до 30% (мол.) образуются шести- и семичленные ацетали в соотношении 3:1 соответственно. В тоже время при понижении температуры реакции (при использовании в качестве растворителя бензола) удается увеличить долю целевого продукта до 50% даже при использовании 100% (мол.) *n*-толуолсульфокислоты. При дальнейшем уменьшении концентрации катализатора до 35% (мол.) доля семичленного ацетала достигает 90%. Оптимальное время проведения реакции составляет 1-1.5 часа. Таким образом, с использованием этой методики, удалось получить соединения **24(з-к)** с выходами 60-70%.

3.3. Стереохимия ацеталей и кеталей пиридоксина

3.3.1. Пространственная структура ацеталей и кеталей пиридоксина по данным расчетных методов

Отсутствие элементов симметрии, таких как плоскость симметрии для формы *кресло*, оси второго порядка для формы *твист* в ацеталей пиридоксина, характерных для диоксациклопептенов с симметричным планарным фрагментом (фталилацетали, 1,3-диоксациклопептены, 5,6-дихлор-1,3-диоксациклопептены) приводит к существованию некоторых особенностей пространственной структуры ацеталей витамина В₆. Помимо стереогенного центра (ацетального атома углерода), в конформации *твист* появляется винтовой элемент хиральности, приводящий к появлению конформационных энантиомеров.

Поскольку растворимость ацеталей и кеталей пиридоксина в большинстве растворителей весьма незначительна и ограничивает тем самым использование наиболее информативного метода динамической ЯМР-спектроскопии, на первом этапе представлялось целесообразным приступить к решению поставленной задачи с использованием расчетных методов.



Для этой цели в качестве базового был выбран полуэмпирический метод AM1, который, в отличие от метода PM3, наиболее адекватно учитывает репульсивные взаимодействия в конформерах и достаточно хорошо описывает в конформационных равновесиях как виды форм, так и их заселенность.

Необходимо отметить, что при проведении расчетов мы принимали во внимание данные только для соединений с регулярными заместителями при ацетальном атоме углерода, поскольку, для нерегулярных, весьма существенный вклад в общую энергию образования конформеров вносят ротационные изомеры, корректный учет которых не представляется возможным. Энтальпии образования форм *кресло* и *твист* ацеталей близки между собой, в то время как для диметилзамещенного кетала форма *твист* на 2,8 ккал/моль выгоднее формы *кресло*. При увеличении объема заместителей у ацетального атома углерода наблюдается отчетливая тенденция к возрастанию доли формы *кресло* за счет усиления взаимодействия R...H в форме *твист*.

Полученная картина в целом хорошо согласуется с общими закономерностями для семичленных ацеталей **1**.

При введении заместителей при атоме кислорода ароматической гидроксигруппы стереохимическая картина значительно усложняется. В этом случае, вследствие появления стереогенной конформационной оси следует уже принимать во внимание 16 возможных пространственных структур. С целью получения этих соединений ряд ацеталей и кеталей пиридоксина был проацелирован уксусным ангидридом, бензоилхлоридом и *n*-нитробензоилхлоридом по ароматической гидроксильной группе (схема 23).

относительно плоскости ароматического кольца (Z,P,R-, Z,P,S-, Z,M,R-, Z,M,S-, E,P,R-, E,P,S-, E,M,R-, E,M,S-стереоизомеры).

Из расчетных данных методом АМ1 следуют три главных вывода. Во-первых, во всех случаях Z-изомер (характеризующийся расположением карбонильной группы относительно плоскости пиридинового кольца) значительно стабильнее E-изомера на 2,0 - 4,8 ккал/моль. Во-вторых, конфигурационные изомеры очень близки по энергии образования для конформаций *твист* и несколько различаются (в пределах 0,1-0,2 ккал/моль) для конформаций *кресло*. В-третьих, наиболее стабильной является конформация *твист* семичленного цикла независимо от объема заместителя у атома углерода.

Следует обратить особое внимание на то, что внутреннее вращение заместителей у ароматического атома кислорода никак не может быть свободным, поскольку в *орто*-положениях находятся метильная и метиленовая группы. Это обстоятельство с необходимостью требует учета множества других конформаций, которые находятся в окрестностях минимумов энергий при заторможенном внутреннем вращении заместителей вокруг связей и составляют собой то обобщенное понятие, которое принято называть конформерами. Более того, в молекулах с несколькими осями вращения, имеющих разные потенциальные барьеры и подвергающихся репульсивным взаимодействиям между вращающимися группами атомов, по-видимому, должна существовать скоррелированность их конформационных состояний. Другими словами, при введении объемной группы в молекулу, в которой сосуществуют разные формы с близкими энергиями образования, в новом соединении может произойти ананкоммерный сдвиг в сторону той конформации, которая оказывает минимальное воздействие на внутреннее вращение введенного фрагмента.

С целью проверки этого предположения было проведено дополнительное изучение потенциальных кривых вращения нерегулярных роторов вокруг Ag – O связи.

Действительно, потенциальные барьеры внутреннего вращения зависят от конформации семичленного цикла. Так, барьер вращения ацетильной группы для формаль в форме *кресло* составляет 12,5 ккал/моль и на целых 4 ккал/моль превышает таковой для формы *твист*. Аналогичные результаты, но уже с обратным знаком, наблюдаются для метилзамещенного ацетала - барьер вращения в форме *кресло* составляет 9,5 ккал/моль, а для форм *твист* в (SM)- и (PM)-конфигурациях - 10,7 и 10,3 ккал/моль. При этом, обращает на себя внимание, что при вращении ротора в (SM)-конфигурации в точке максимума потенциальной кривой происходит изменение конформации *твист* в сторону искаженной формы *кресло* (e). Это подтверждает высказанное выше предположение о том, что энергия репульсивных взаимодействий вращающейся ацетильной группы существенно зависит от пространственного расположения *орто*-метиленовых протонов семичленного цикла, которые, в свою очередь, испытывают напряжение и со стороны заместителей у ацетального атома углерода. В паре оптических антиподов SM и RP заместители R и OR заслоняют метиленовые протоны. Это обстоятельство, на наш взгляд, и служит основной причиной невыгодности конформаций *твист* при затрудненном вращении ротора.

3.3.2. Строение семичленных ацеталей и кеталей в конденсированной фазе

Исследование методом динамической ЯМР-спектроскопии показало, что изученный ряд соединений отчетливо разбивается на две группы. Первую составляют формаль и кеталь, а вторую – монозамещенные ацетали.

С понижением температуры наблюдается один общий для формалия и диметилкетала процесс, в котором происходит “вымораживание” сигналов бензильных протонов при C^1 и C^5 атомов углерода семичленного цикла, проявляющихся в виде двух АВ-систем с одинаковыми заселенностями. Остальные сигналы не принимают участия в позиционном обмене. При этом протоны при ацетальном атоме углерода и метильные группы проявляются в виде синглета, что свидетельствует о симметрии ацетального фрагмента C_2 , присущей только форме *твист*. При дальнейшем понижении температуры, для диметилзамещенного соединения имеет место второй процесс, который приводит к “вымораживанию” сигналов метильных групп при C^3, C^8 и метильной группы ацильного фрагмента молекулы. При этом с понижением температуры соотношение сигналов изменяется от 1:1 до 2:1. Одновременно, происходит удвоение сигналов бензильных протонов с образованием четырех АВ-квадруплетов. Для формалия же второй процесс отсутствует, по крайней мере, в доступном для исследования рабочем интервале температур до $-110\text{ }^\circ\text{C}$. Константы для АВ-систем существенно различаются. Эти данные, вкупе со всем вышесказанным, позволяют однозначно утверждать, что незамещенное и диметилзамещенное соединения в растворах существуют только в энантиомерных Р- и М-конформациях винтового типа (форма *твист*). Данные теоретического изучения и ИК-спектроскопии, как минимум, не противоречат этому заключению. Таким образом, первый динамический процесс следует отнести к типу процессов конформационной энантиотопомеризации. Что же касается второго процесса для кетала, то в этом случае имеет место диастереотопомеризация структур, различающихся конфигурацией заместителя у фенольного атома кислорода (схема 24).

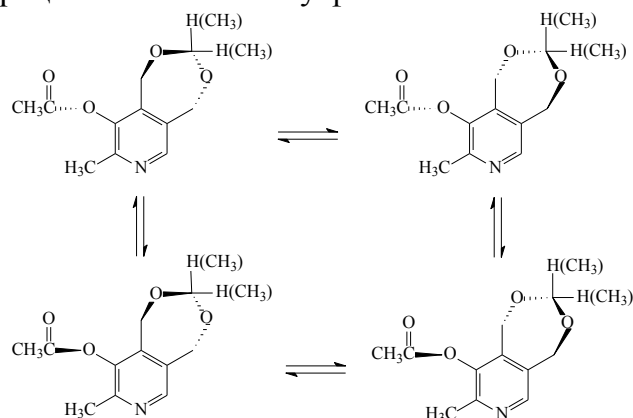


Схема 24

Для монозамещенных у ацетального атома углерода соединений с понижением температуры наблюдается единственный динамический процесс - диастереотопные протоны метиленовых групп трансформируются в четыре АВ-квадруплета с очень близкими константами. Все остальные сигналы также удваиваются, причем соотношение их близко к 1:2. Причем для метил- и изопропилзамещенного это соотношение в “вымороженном” спектре составляет 1:1.3. Это обстоятельство убедительно свидетельствует о том, что константа конформационного равновесия существенно зависит от стерического объема заместителя у ацетального атома углерода и вполне согласуется с высказанными выше соображениями.

В отличие от первой группы соединений, для монозамещенных ацеталей неэквивалентность протонов АВ-системы значительно ниже и практически одинаковы константы, что может иметь место только в конформациях с плоскостью симметрии (C_s).

На этом основании мы делаем вывод, что монозамещенные ацилированные ацетали в растворах существуют в конформациях *кресло*. Поскольку конформация *кресло*, в отличие от конформации *твист*, относится к жестким структурам и переход из *кресла*(е) в *кресло*(а) не представляется возможным, очевидно, что наблюдаемая спектральная картина ДЯМР в этом случае обусловлена только процессами диастереотопомеризации структур в рамках одной конформации семичленного цикла – *кресло*(е) (схема 25).

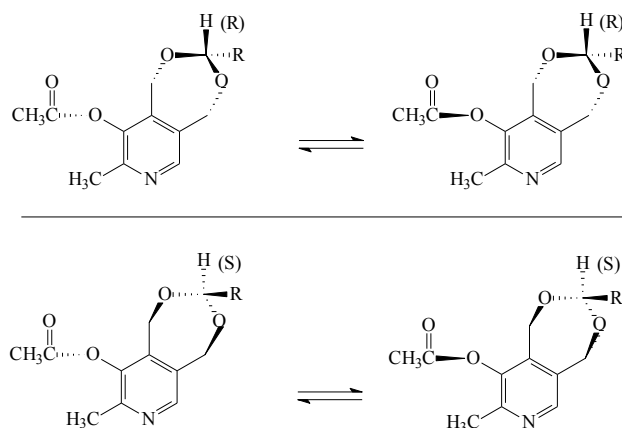
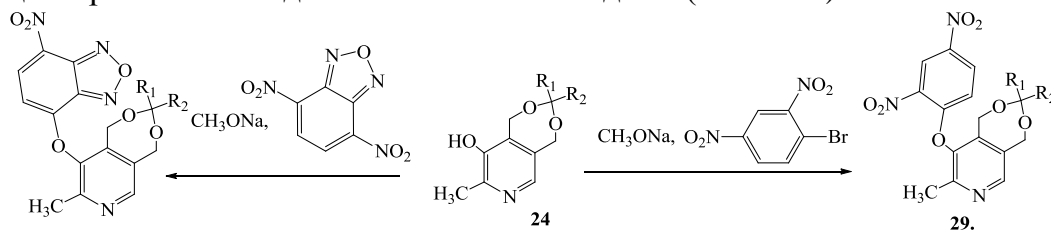


Схема 25

3.4. Исследование нелинейно-оптических свойств производных пиридоксина

Очевидная новизна исследования относительной порошковой эффективности генерации второй гармоники (ГВГ) лазерного излучения серии производных ацеталей витамина В₆ заключалась в том, что до наших работ исследователи для гарантированного получения нецентросимметричных структур использовали только соединения с единственным элементом хиральности (стереогенный центр). При реализации в кристаллах конформации *твист* у ацеталей пиридоксина появляется возможность образования нецентросимметричных структур за счет нового элемента хиральности, а именно, винтового типа.

В качестве акцепторных фрагментов исследователи часто используют заместители с нитроароматическими фрагментами. По этой причине было проведено арилирование ацеталей **24** 2,4-динитробромбензолом и 4,7-динитробензофуразаном. Реакции протекают гладко и высокими выходами (схема 26).



28. R₁ = Me, R₂ = Me (**a**);
R₁ = H, R₂ = Me (**б**)

R₁ = R₂ = Me (**a**); R₁ = H, R₂ = Me (**б**); R₁ = R₂ = H (**в**); R₁ = H, R₂ = t-Bu (**г**); R₁ = H, R₂ = Et (**д**); R₁ = H, R₂ = Pr (**е**); R₁ = H, R₂ = i-Pr (**ж**); R₁ = H, R₂ = Hept (**з**); R₁ = H, R₂ = Oct (**и**); R₁ = H, R₂ = CH(CH₃)C₉H₁₉ (**к**); R₁ = H, R₂ = цикло-C₆H₁₁ (**л**); R₁ = H, R₂ = CH(CH₃)C₂H₅ (**м**); R₁ = H, R₂ = CH(CH₃)C₃H₇ (**н**); R₁ R₂ = цикло-C₃H₈ (**о**); R₁ R₂ = цикло-C₆H₁₀ (**п**); R₁ R₂ = цикло-C₇H₁₂ (**р**); R₁ = Me, R₂ = Pent (**с**); R₁ = Me, R₂ = Oct (**т**).

Схема 26

Количественная оценка эффективности преобразования d^{2ω} и устойчивости к лазерному излучению полученных соединений была проведена в группе профессора Наумова А.К. (КФУ). Исследования проводили с использованием импульсного неодимового лазера на аллюмо-иттриевом гранате (YAG:Nd³⁺) с длиной волны 1064

нм. В качестве эталонов были выбраны калия дигидрофосфат (KDP) и йодат лития (эффективность ГВГ последнего принята за 100%). Для экспериментов использовали соединения в виде порошков с размером частиц 90-120 мкм. При измерении устойчивости фиксировали значение мощности лазерного излучения, при котором происходит исчезновение нелинейно-оптических свойств.

Результаты испытаний показали, что соединения **28** не представляют интереса в качестве преобразователей лазерного излучения, в то время как производные **29**, содержащие 2,4-динитрофенильный фрагмент, напротив, показали весьма интересные результаты.

Производные семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина **31(а,и,к,л,п,р)** значительно более эффективны по сравнению с KDP, но при этом несколько уступают по этому параметру йодату лития. Однако, ряд соединений при этом более устойчив к лазерному излучению даже на фоне йодата лития. Наиболее устойчивыми являются соединения **31к** и **31п**, кристаллизующиеся из хлороформа (соответственно в 4 и 6 раз более устойчивые, чем йодат лития). Особо отметим, что при создании нелинейно-оптических материалов последний параметр является столь же важным, как и эффективность преобразования.

С целью выяснения мотивов образования нецентросимметричных кристаллических структур и, как следствие, появления у них способности к генерации ГВГ, к.х.н. Лодочниковой О.А. (ИОФХ им.А.Е.Арбузова) были проведены исследования методом РСА.

В качестве объектов исследования были выбраны три соединения с нецентросимметричной кристаллической решеткой **31(а,д,п)** и семь соединений с центросимметричной кристаллической решеткой **31(в,г,е,з,м,р,с)**.

По данным РСА для всех нецентросимметричных структур конформация семичленного цикла представлена формой *твист*. Геометрия молекул всех соединений оказалась практически одинаковой, отличия наблюдаются только в значениях торсионного угла между плоскостью орто-нитрогруппы и бензольного кольца.

В надмолекулярных структурах наиболее сильные взаимодействия наблюдаются между атомом водорода метиленовой группы в пятом положении пиридоксина и атомом кислорода нитрогруппы в орто-положении бензольного кольца, что приводит к образованию у этих соединений спиральной надмолекулярной структуры. Обращает на себя внимание и наличие ароматического π - π стекинга. В надмолекулярных структурах центросимметричных соединений межмолекулярные контакты носят индивидуальный характер для каждого соединения, за исключением, общего для всех соединений ароматического π - π стекинга.

С целью установления взаимосвязи между структурой полученных соединений и их способностью к ГВГ были вычислены соответствующие значения липофильности соединений ClogP с использованием программы ChemBioDraw Ultra 11.0.1, определено положение конформационного *кресло-твист* равновесия в растворах и исследовано влияние природы растворителя (по два представителя из аполярных, полярных апротонных и протонных растворителей по классификации Паркера) на образование центр- и нецентросимметричных кристаллических структур, а следовательно, и способности к ГВГ.

Все изученные соединения, во-первых, отчётливо разделяются на две группы.

Первую группу составляют производные кеталей пиридоксина, которые вследствие наличия 1,3-син-аксиальных репульсивных взаимодействий в

конформации *кресло*, ананкоммерно сдвинуты в сторону конформации *твист*. Во вторую группу входят производные ацеталей пиридоксина, которые в растворах представлены равновесием *кресло-твист* с различным содержанием доли *кресло* в зависимости от объёма заместителя у ацетального атома углерода. В кристаллах, как производные кеталей пиридоксина, так и производные ацеталей пиридоксина находятся в конформации *твист*.

Во-вторых, отчётливо прослеживается тенденция к влиянию липофильности заместителей у кетального и ацетального атомов углерода на образование centro- и нецентросимметричных кристаллических структур (рис.6 и 7).

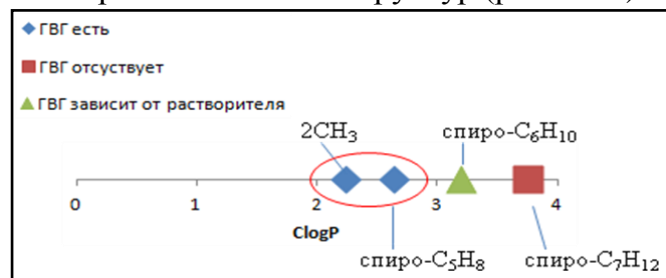


Рисунок 6. Взаимосвязь липофильных свойств (CLogP) производных семичленных кеталей пиридоксина, содержащих 2,4-динитрофенильный фрагмент, с их нелинейно-оптическими свойствами. Показаны заместители у кетального атома углерода.

На рис. 6 для кеталей можно выделить три отчётливых области. В области с самым высоким значением липофильности (соединение **31c**) характерна кристаллизация только в центросимметричных структурах. При понижении липофильности (соединение **31p**) возможна кристаллизация как в центросимметричных, так и в нецентросимметричных структурах. В таких случаях значительное влияние оказывают сольватационные эффекты. Данную область можно определить как переходную к области, где располагаются наименее липофильные соединения, кристаллизующиеся только в нецентросимметричных структурах (**31(a,n)**). На рис. 7 для ацеталей характерна обратная картина.

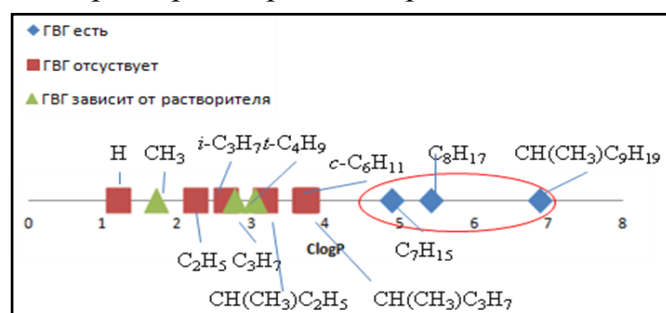


Рисунок 7. Взаимосвязь липофильных свойств (CLogP) производных семичленных ацеталей пиридоксина, содержащих 2,4-динитрофенильный фрагмент, с нелинейно-оптическими свойствами.

В отличие от производных кеталей пиридоксина, к генерации второй гармоники оказываются способными производные ацеталей пиридоксина с наиболее липофильными заместителями у ацетального атома углерода (начиная с $R = C_7H_{15}$). В менее липофильных соединениях преобладают соединения с центросимметричной структурой. При этом три соединения ($R = CH_3$, $R = C_3H_7$ и $R = C(CH_3)_3$) нельзя однозначно включить ни в одну из указанных областей, поскольку их способность к ГВГ зависит от природы растворителя. Поэтому для них, помимо значений липофильности, существенным оказывается сольватационный эффект растворителя.

Таким образом, совокупность полученных результатов позволяет сделать вывод, что в случае 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и

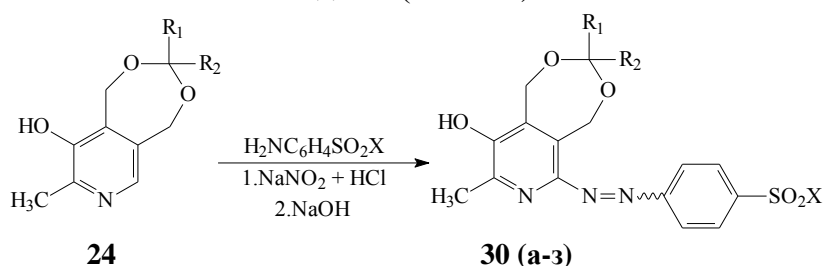
кеталей пиридоксина способность к ГВГ определяется тремя основными факторами. Первый фактор - положение конформационного *кресло-твист* равновесия в растворах, причём, в кристаллах необходимой является конформация *твист*, приводящая к появлению в молекуле винтового элемента хиральности и как следствие, нецентросимметричным структурам спирального типа. Данное условие является необходимым, но не единственным фактором. Вторым важным фактором, определяющим способность соединений к ГВГ, является липофильность молекул, которая в случае ацеталей определяется липофильностью заместителей у ацетального атома углерода. При этом липофильные свойства кеталей и ацеталей пиридоксина по-разному сказываются на образовании центр- и нецентросимметричных кристаллических структур. И в-третьих, значительное влияние на появление нелинейно-оптических свойств оказывает природа растворителя, из которого происходит кристаллизация ацеталей в кристаллическую фазу.

3.5 Антибактериальные свойства и антагонистическая активность по отношению к P2-рецепторам сульфаниламидных и сульфаниловых производных пиридоксина

3.5.1 Синтез сульфаниламидных и сульфаниловых производных пиридоксина

С целью получения производных витамина В₆, обладающих антибактериальной активностью, были получены производные сульфаниламида и сульфаниловой кислоты (**30а-д**, **31а,б**, **32**) на основе ацеталей пиридоксина с различным гидрофильно-липофильным балансом.

Реакции азосочетания, проведенные по стандартным методикам (схема 27), протекают мягко и с высокими выходами (80-95%).



R₁ = R₂ = Me, X = NH₂ (**а**); R₁ = H, R₂ = Me, X = ONa (**б**); R₁ = R₂ = Me, X = ONa (**в**); R₁ = i-Pr, R₂ = H, X = ONa (**г**); R₁ = H, R₂ = H, X = ONa (**д**); R₁ = C₂H₅, R₂ = H, X = ONa (**е**); R₁ = H, R₂ = Hept, X = ONa (**ж**); R₁ = H, R₂ = Oct, X = ONa (**з**)

Схема 27

Для улучшения транспортных свойств полученных производных пиридоксина, было проведено ацилирование полученного соединения **30а** по ароматической гидроксильной группе (схема 28).

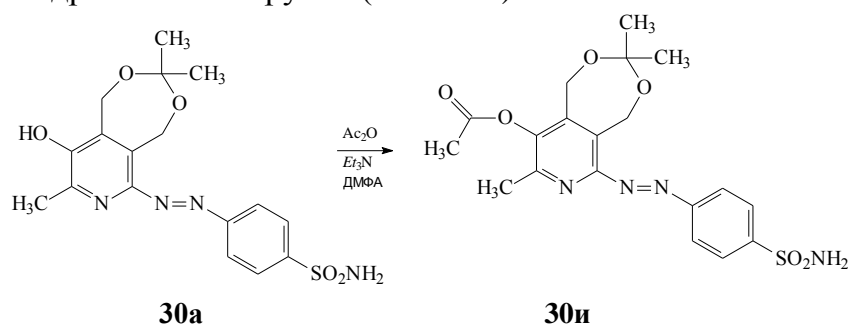
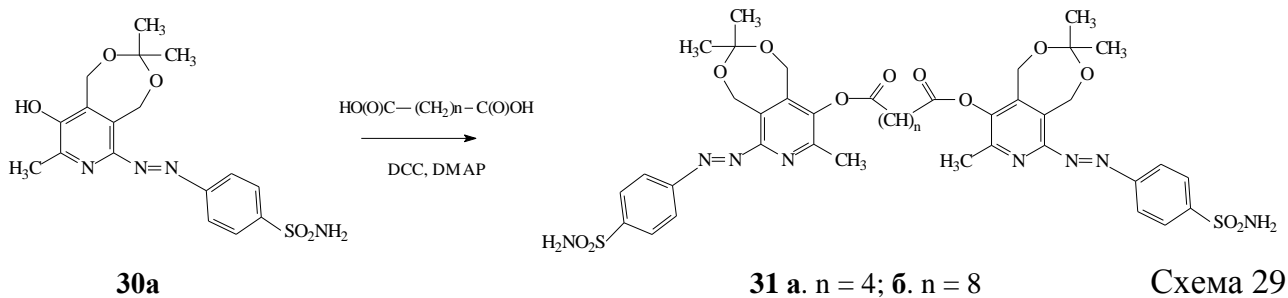


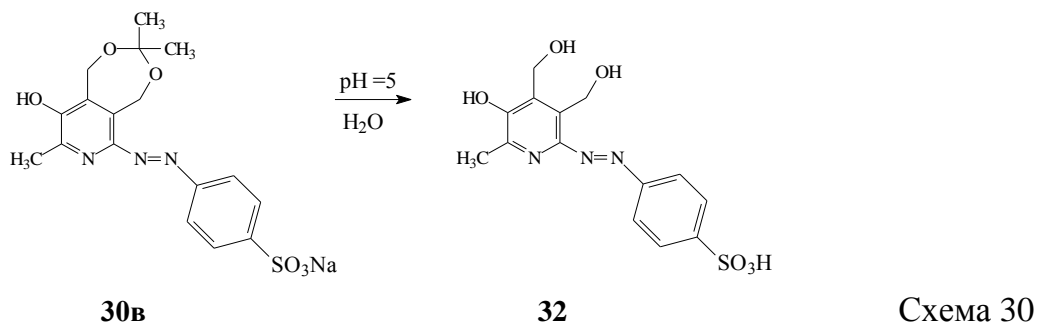
Схема 28

При вовлечении же в реакцию хлорангидридов дикарбоновых кислот (адипиновой и себаценовой кислот) выделить продукты не удалось. Поэтому

соединения **31(а,б)** были получены в более мягких условиях по методике активации карбоксильных групп дициклогексилкарбодимидом (DCC) в присутствии 4-N,N-диметиламинопиридина (DMAP) (схема 29).



Соединение **32** было получено из соединения **30в** путем мягкого гидролиза в водной среде при pH=5 (схема 30).



3.5.2 Антибактериальные свойства сульфаниламидных и сульфаниловых производных пиридоксина

Бактериостатические свойства производных пиридоксина были изучены на условно-патогенных штаммах микроорганизмов: *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. В качестве реперных соединений были использованы стрептоцид, сульфаниловая кислота и цефазолин. Исследование антибактериальной активности проводилось в КГТУ (г.Казань) в группе доцента Никитиной Е.В.

В концентрации 10 мкг/мл полученные вещества проявляют достаточно высокую антимикробную активность. После 6 ч инкубирования наибольшая активность из синтезированных веществ выявлена у **30в**. У остальных веществ выявлена избирательная антибактериальная активность: у образца **31а** против *P. vulgaris* ингибирование роста составило 40%, против *E. coli* и *S. aureus* - 37% и 29%, соответственно, против *P. aeruginosa* эффективным оказался образец **32** (39%). При кратковременном инкубировании образец **30в** является наиболее сильным антибактериальным агентом, сопоставимым по эффективности с цефазолином (ингибирование роста протей 52%, стафилококка – 54%, псевдомонады – 47% и кишечной палочки – 54%). Остальные вещества уступают по антимикробному действию антибиотику цефазолину, однако, в большинстве случаев превосходят или сравнимы по ингибирующему эффекту со стрептоцидом.

3.5.3 Антагонистическая активность сульфаниловых производных пиридоксина по отношению к P2-пуринорецепторам

P2-рецепторы (посредством которых реализуются эффекты внеклеточной АТФ в качестве нейромедиатора вегетативной нервной системы) представляют собой

перспективную мишень для фармакологического воздействия и разработки новых лекарственных средств для лечения различных заболеваний.

Поскольку семичленные ацетали пиридоксина, содержащие фрагмент азофенилсульфокислоты, являются близкими структурными аналогами одного из самых эффективных антагонистов P2-рецепторов - пиридоксальфосфат-6-азофенил-2',4'-дисульфокислоты (PPADS), представляло интерес изучить антагонистическую активность кеталей и ацеталей пиридоксина с различными заместителями у ацетального атома углерода. В основу этого исследования была положена идея о возможности создания пролекарственного препарата, способного в процессе *in vivo* метаболизма приводить к образованию целевого PPADS и, таким образом, регулировать фармакокинетику лекарственного средства. Исследование антагонистической активности, на основе данных по сократительной активности препаратов семявыносящего протока крыс, проведено в КГМУ в группе профессора Зиганшина А.У.

Изучение антагонистического действия синтезированных соединений показало, что производные азофенилсульфоновых кислот обладают активностью в отношении P2-пуринорецепторов, хотя эффекты большинства соединений оказались незначительными. Интересно, что и в этом случае наибольшую активность проявило соединение **30в**, которое, даже в условиях эксперимента на изолированных тканях, оказалось сопоставимо с реперным антагонистом P2-пуринорецепторов PPADS.

3.5.4 Синтез и антихолинэстеразные свойства семичленных ацеталей пиридоксина

Реакция карбамоилирования по ароматическому гидроксильному атому кислорода проводилась нагреванием натриевой соли ацетала пиридоксина и карбамоилхлорида в ДМФА (схема 31).

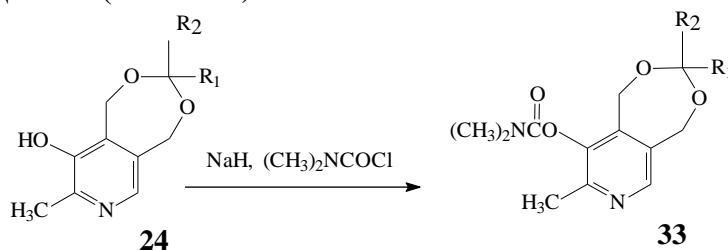
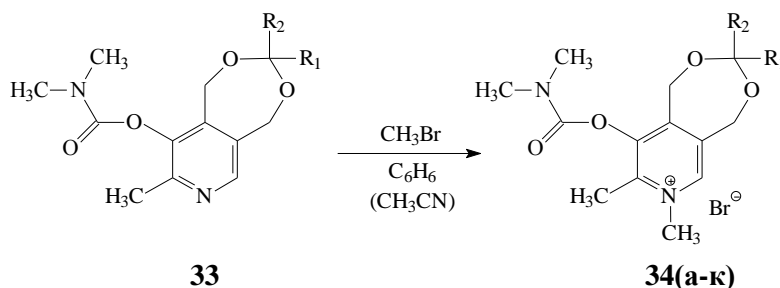


Схема 31

Алкилирование выделенных без дополнительной очистки из реакционной смеси продуктов проводили бромистым метилом в ацетонитриле при 60 °С в плотно закрытых колбах (схема 32). Реакции протекают мягко и с высокими выходами (70-95%).

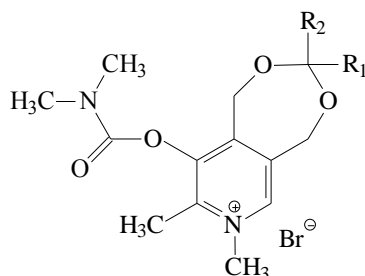


$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$ (**а**); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$ (**б**); $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Me}$ (**в**); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Et}$ (**г**); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Pr}$ (**д**); $R_1 = \text{H}, R_2 = i\text{-Pr}$ (**е**); $R_1 = \text{H}, R_2 = t\text{-Bu}$ (**ж**); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Hept}$ (**з**); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Oct}$ (**и**); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_9\text{H}_{19}$ (**к**)

Схема 32

Исследования *in vivo* проведены в ИОФХ им. А.Е. Арбузова РАН проф. Зобовым В.В. с сотр., *in vitro* - в КГМУ в группе академика РАН Никольского Е.Е. В качестве реперного соединения использовали лекарственный препарат - пиридостигмина бромид (калимин). Результаты представлены в табл. 11.

Таблица 11. Характеристики антихолинэстеразной активности *in vitro* (IC_{50}), острой токсичности *in vivo* на мышах (LD_{50}) и липофильности (LogP) 3-замещенных 1,5-Дигидро-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридиный бромидов **34(а-к)**.



№	R ₁	R ₂	IC ₅₀		Селектив ность (BchE/AchE)	LogP	LD ₅₀ (мг/кг)
			AchE (мМ)	BchE (мМ)			
1	H	H	0.13±0.02	0.40±0.03	3.1	-0.57	50
2	H	Me	0.15±0.01	0.10±0.01	6.9	-0.56	224
3	Me	Me	0.50±0.04	1.19±0.02	2.4	0.06	326
4	H	Et	0.28±0.01	0.81±0.07	2.9	0.01	150
5	H	Pr	0.14±0.01	0.40±0.03	2.9	0.41	100
6	H	<i>i</i> -Pr	0.26±0.03	0.90±0.08	3.5	0.51	98
7	H	<i>t</i> -Bu	0.11±0.01	0.310±0.003	2.8	1.12	50
8	H	Hept	0.0021±0.0003	0.0081±0.0007	3.9	1.99	38
9	H	Oct	0.0013±0.0001	0.0020±0.0003	1.5	2.39	47
10	H	CH(CH ₃)C ₉ H ₁₉	0.00046±0.00005	0.00059±0.00006	1.3	3.68	22
11	Калимин		0.00035±0.00003	0.0010±0.0001	2.9	-	3.3

В результате проведенного регрессионного анализа установлено, что основным фактором, влияющим на антихолинэстеразную активность карбамоилированных производных пиридоксина, является их липофильность. Соединения с наиболее липофильными заместителями у ацетального атома углерода проявляют сопоставимую с лекарственным препаратом калимином антихолинэстеразную активность и при этом являются менее токсичными.

3.6. 6-Метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ол и циклические ацетониды на его основе

Разработан новый подход к синтезу 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола, включающий три стадии: ацетонидную защиту гидроксиметильных групп в 4- и 5-положениях пиридоксина, гидроксиметилирование полученного семичленного циклического кетала пиридоксина **24а** в щелочной среде и последующее снятие кетальной защиты в кислой среде. В отличие от известного в литературе предложенный нами метод является более удобным в отношении количества стадий, их трудоемкости, доступности субстрата и реагентов и позволяет получать целевой продукт с общим выходом более 70 % (схема 33).

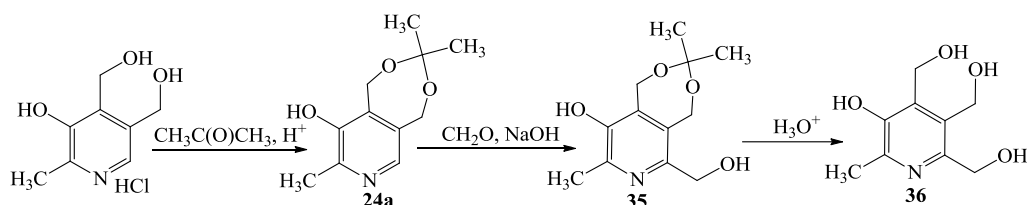


Схема 33

В реакции ацетонирования при высоких концентрациях кислотного катализатора (более 20% от массы раствора) наблюдается исключительное формирование термодинамически выгодного продукта **38** в виде растворимого в ацетоне хлоргидрата. Посредством варьирования концентрации катализатора и выведения из сферы реакции нерастворимых в ацетоне продуктов конденсации удалось получить кинетически контролируемые соединения **35** и **37** (схема 34). Экспериментальные данные согласуются с квантовохимическими расчетами энергии реакции образования ацетонидов методами теории функционала плотности (DFT) и Gaussian'98. Предпочтительным является процесс образования шестичленного кетала **38**, в то время как другие кетали энергетически значительно менее выгодны. Во всех случаях конформация семичленных циклов в форме *твист* оказалась значительно более выгодной, в то время как для шестичленного цикла характерна конформация *искаженной ванны*.

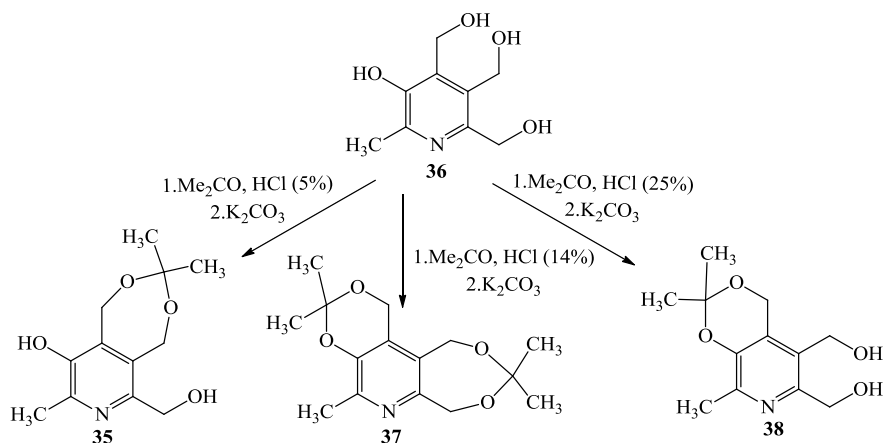


Схема 34

3.7. Модификация метильной группы 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола

Для синтеза новых производных пиридоксина, содержащих гидроксиметильные группы во втором и шестом положениях, на первой стадии соединение **35** ацилировали уксусным ангидридом. Полученное соединение **39** N-оксидировали *m*-хлорпербензойной кислотой с последующей перегруппировкой N-окиси в среде уксусного ангидрида. Путем снятия ацетатной защиты в основных условиях, при сохранении кетальной защиты двух гидроксиметильных групп, удалось выделить соединение **42** в индивидуальном виде. Последнее при большом избытке кислотного катализатора изомеризуется в термодинамически выгодный шестичленный кеталь **43** (схема 35).

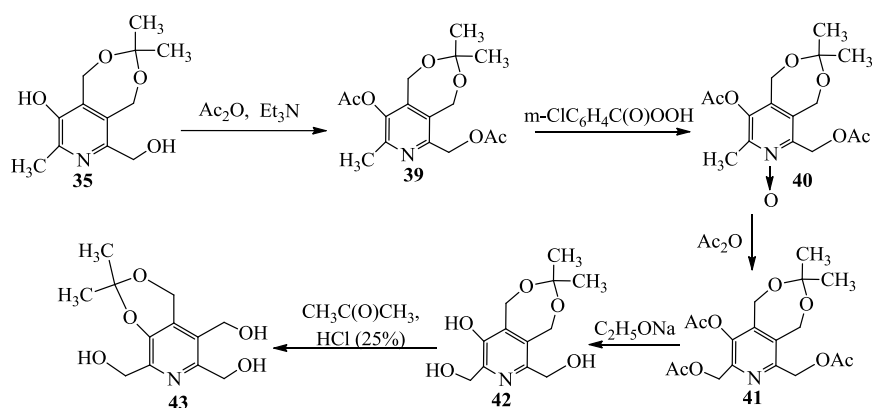


Схема 35

Аналогичная процедура была использована при синтезе соединений **43** и **49** (схема 36).

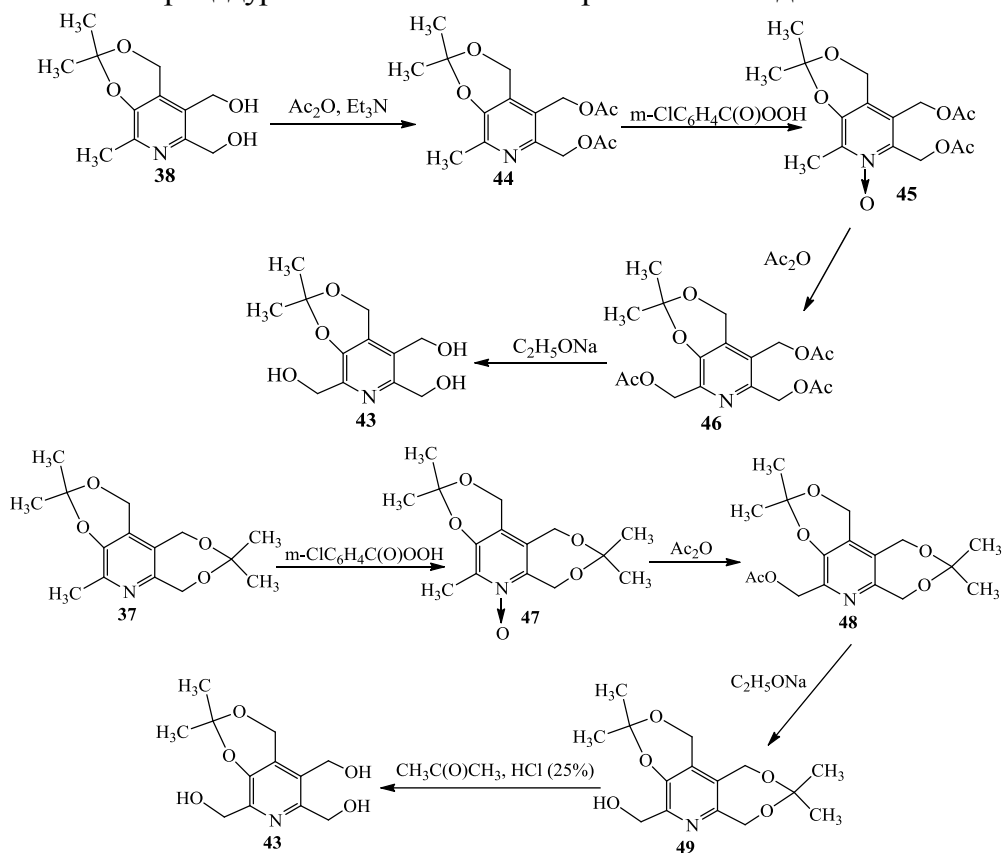


Схема 36

3.8. Получение региоизомерных оксимов на основе 6-(гидрокси-метил)пиридоксина

Целевой альдегид **50** был получен окислением соединения **35** активированным диоксидом марганца. При снятии ацетонидной защиты с альдегида **50** образующийся продукт оказался нестабильным, и все последующие модификации с его участием производились *in situ* (схема 37).

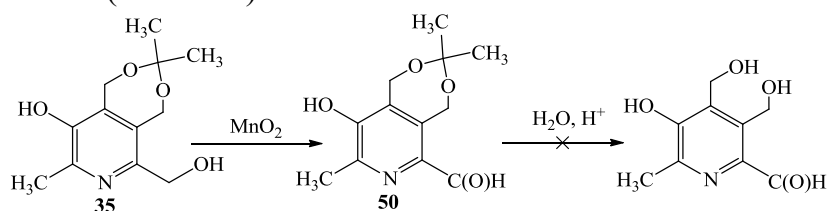


Схема 37

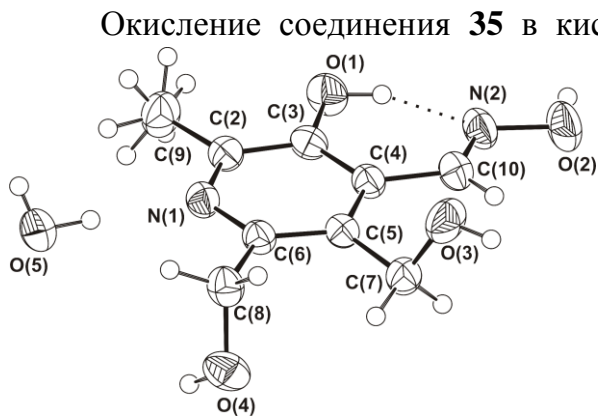


Рисунок 8. Структура соединения **51** по данным РСА.

Окисление соединения **35** в кислой среде включало три стадии: на первой стадии в кислой среде снималась кетальная защита, далее проводилось окисление диоксидом марганца и затем взаимодействием с солянокислым гидроксиламином получали целевой оксим **51** (схема 38). Особо следует отметить региоспецифичность этой реакции: окисление проходит исключительно по гидроксиметильной группе в четвертом положении пиридинового цикла (рис. 8).

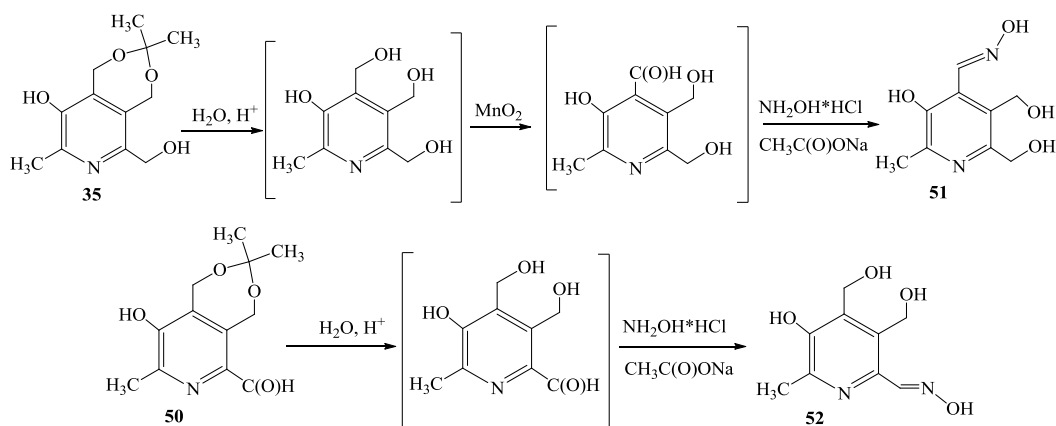


Схема 38

Региоизомерный оксим **52** был получен снятием кетальной защиты с альдегида **50** с последующим взаимодействием промежуточного продукта с гидроксиламином и выводом целевого оксима из сферы реакции.

3.9. Реакции нуклеофильного замещения с серосодержащими нуклеофилами в ряду 6-гидроксиметилзамещенных производных пиридоксина

Для первоначальной активации гидроксиметильных групп соответствующих семи- и шестичленных кеталей 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола, по аналогии с производными пиридоксина, были предприняты попытки получения мезилатных производных. Однако, вместо ожидаемых мезилатов были получены соответствующие хлорпроизводные **53** и **54**. Мы полагаем, что столь неожиданный ход реакции, как и в рассмотренных выше случаях, связан с эффектом стерической загруженности пентазамещенных пиридинов, проявляющимся в значительном увеличении скорости замещения мезилатной группы присутствующим в реакционной смеси хлорид-ионом (схема 39).

С хорошим выходом хлорпроизводное **54** удалось получить при помощи более традиционного способа, используя в качестве хлорирующего агента хлористый тионил. Интересно, что в реакции семичленного кетала **35** с хлористым тионилом наблюдается изомеризация семичленного кетала в шестичленный с образованием соответствующего дихлорпроизводного **54**.

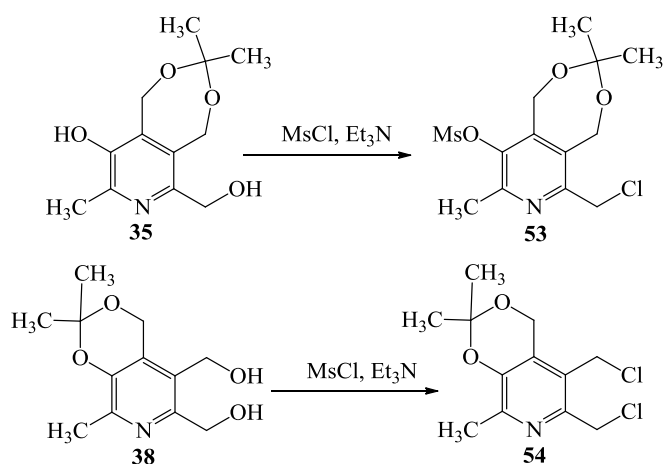


Схема 39

Соединение **54** было также получено встречным синтезом из соединения **38** (схема 40).

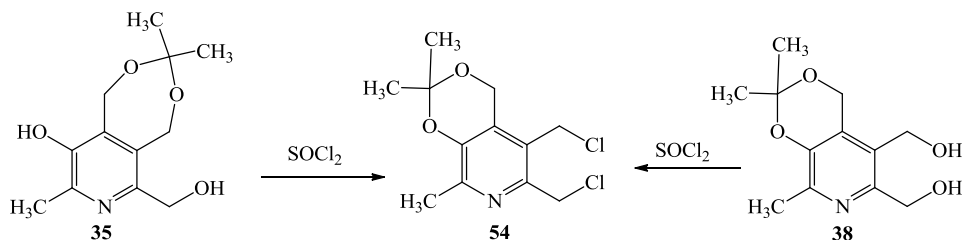


Схема 40

Получение трис-хлорпроизводного **56** осуществляли в две стадии, начиная с исходного кетала **53** (схема 41). На первой стадии снимали кетальную защиту в кислой среде, что приводило к образованию диола **55**. Далее осуществляли хлорирование двух гидроксильных групп полученного соединения. Использование в качестве хлорирующего агента мезила хлористого позволило получить соответствующий трис-хлорид **56** практически с количественным выходом.

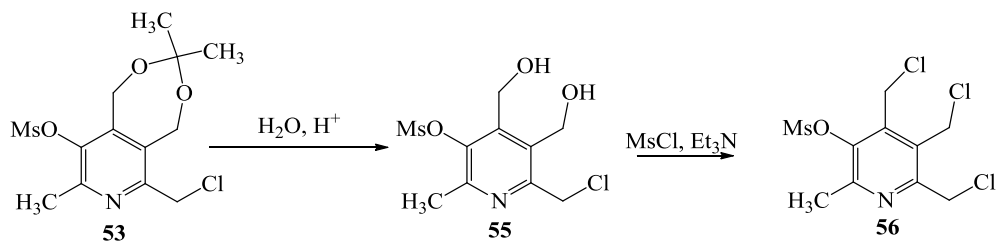


Схема 41

Далее были исследованы реакции нуклеофильного замещения полученных моно-, бис- и трис-хлорпроизводных с серосодержащими нуклеофилами на примере тиофенола. Взаимодействие соединения **54** с двукратным избытком тиофенола практически с количественным выходом приводит к образованию соответствующего производного **57**. Последующее снятие кетальной защиты с соединения **57** в кислой среде приводит к целевому продукту **58**. Реакция тиофенола с хлорпроизводным **53** также протекает достаточно гладко. Однако последующее снятие мезилатной защиты, в отличие от кетальной, происходило в весьма жестких условиях, при длительном кипячении с этилатом натрия. Последующее снятие кетальной защиты в кислой среде позволило получить производное **61**, содержащее тиофенольную группу в шестом положении (схема 42). Трис-сульфид **62** получали в одну стадию путем

взаимодействия хлорпроизводного **56** с четырехкратным мольным избытком тиолят-аниона. При этом происходило одновременное снятие мезилатной защиты и нуклеофильное замещение всех трех атомов хлора.

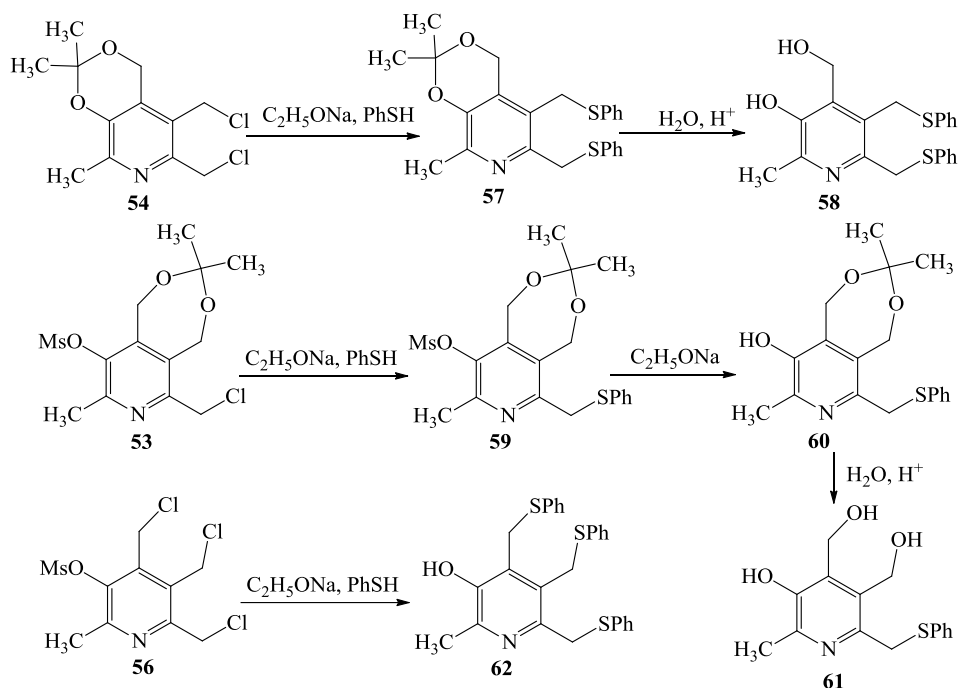


Схема 42

Таким образом, на примере реакции с тиофенолом нами разработан синтетический подход, позволяющий при помощи реакций нуклеофильного замещения селективно модифицировать гидроксиметильные группы 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола, тем самым открывая широкие перспективы селективного введения в данную молекулу различных функциональных групп.

3.10. Синтез и антибактериальная активность фосфониевых солей на основе пиридоксина

Фосфониевые соли получали реакцией нуклеофильного замещения хлорпроизводных (бромпроизводных) пиридоксина с фосфинами.

Для синтеза широкого ряда хлорпроизводных пиридоксина использовали разнообразные синтетические подходы: введение ацетальной (кетальной) защиты гидроксильных групп для селективной функционализации пиридоксина и его производных, введение дополнительной гидроксиметильной группы в шестое положение пиридинового кольца семичленных ацеталей (кеталей) пиридоксина реакцией гидроксиметилирования в щелочной среде, проведение перегруппировки N-окисей пиридоксиновых производных для модификации ароматической метильной группы, восстановление гидроксиметильной группы в четвертом положении пиридинового кольца до метильной и, наконец, галогенирование гидроксиметильных групп шести- и семичленных ацеталей (кеталей) пиридоксина.

С использованием этих подходов был синтезирован широкий ряд фосфониевых солей на основе пиридоксина (схема 43).

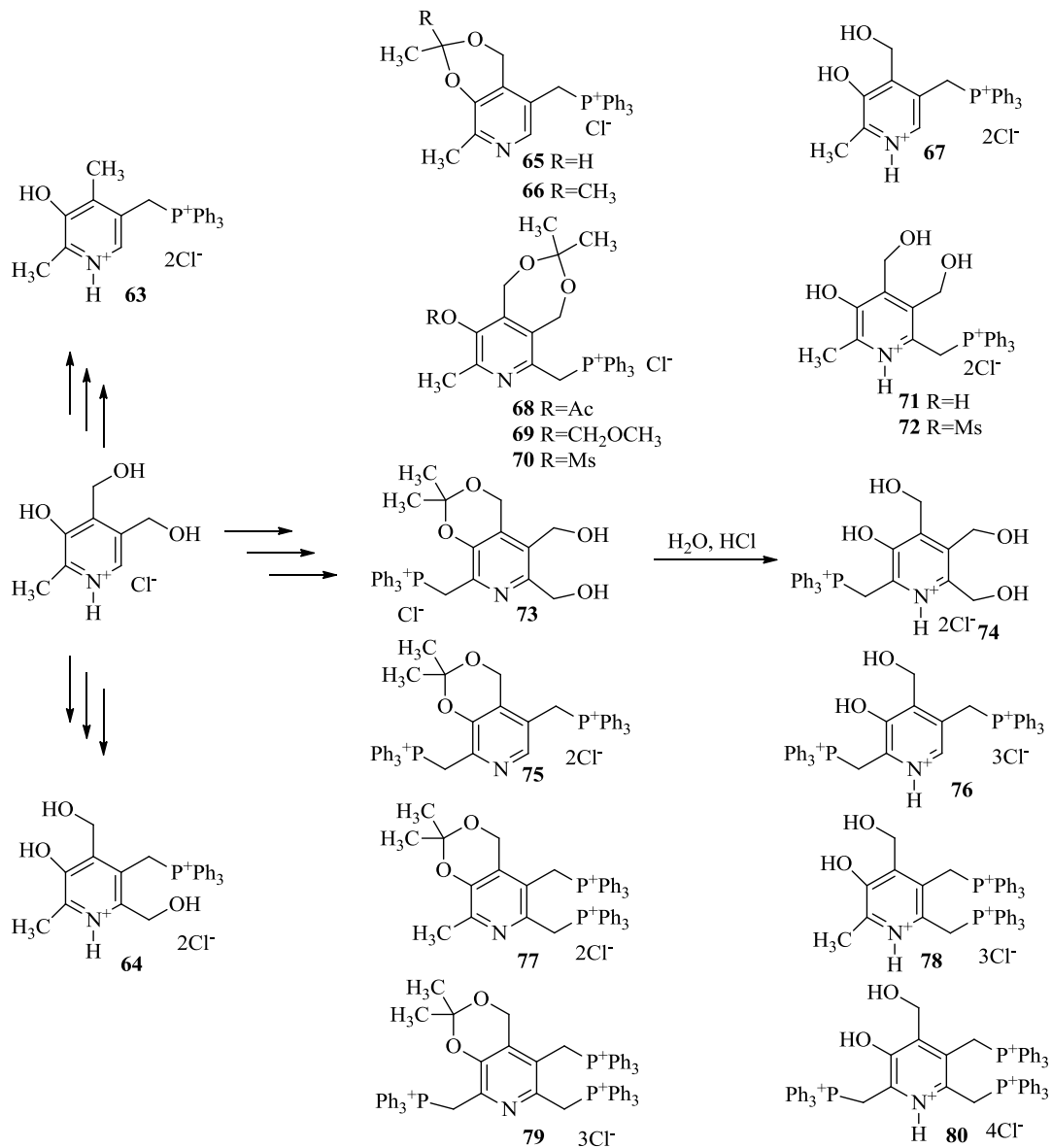


Схема 43

Изучение антибактериальной активности соединений проводилось сотрудником Научно-образовательного центра фармацевтики КФУ, к.б.н. Е.В. Никитиной на ряде клинических бактериальных штаммов, полученных из Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань.

В табл. 12 представлены значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) фосфониевых солей в сопоставлении с антибиотиком «последней надежды» - ванкомицином.

Все синтезированные соединения имеют узкий спектр действия и проявляют антибактериальную активность, также как и ванкомицин, только на штаммах грамположительных бактерий.

Максимальный антибактериальный эффект наблюдается для бисфосфониевой соли **77**, содержащей метиленфосфониевые фрагменты в пятом и шестом положениях пиридоксина. Значение МИК на штаммах *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* составляет 5 мкг/мл и близко к МИК ванкомицина.

Таблица 12. Антибактериальная активность (МИК) *in vitro* моно-, бис- и трисфосфониевых солей.

Соединение	МИК (мкг/мл)			
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus spp.</i>
63	500	1000	> 1000	> 1000
64	1000	1000	> 1000	> 1000
65	1000	1000	> 1000	> 1000
66	1000	1000	> 1000	> 1000
67	1000	1000	> 1000	> 1000
68	100	100	> 1000	> 1000
69	100	100	> 1000	> 1000
70	31	50	> 1000	> 1000
71	1000	1000	> 1000	> 1000
72	100	100	> 1000	> 1000
73	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
74	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
75	62.5	50	> 1000	> 1000
76	250	250	> 1000	> 1000
77	5	5	> 1000	> 1000
78	1000	1000	> 1000	> 1000
79	50	50	> 1000	> 1000
80	500	500	> 1000	> 1000
Ванкомицин	2.5	2.5	> 1000	> 1000

Путем варьирования заместителей у ацетального атома углерода шестичленного цикла, заместителей у атомов фосфора метиленфосфониевых групп и природы противоионов, а также путем сочетания в молекуле фрагментов, проявивших наибольшую антибактериальную активность, была проведена оптимизация химической структуры соединения **77** (схема 44).

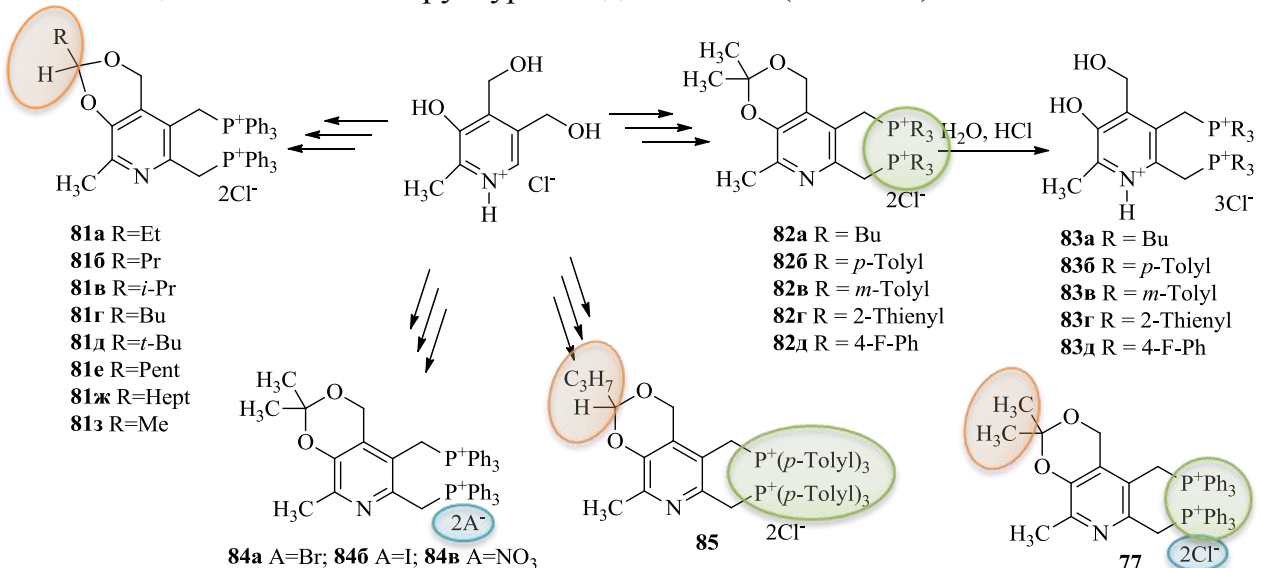


Схема 44

Все синтезированные фосфониевые соли представляют собой бесцветные кристаллические вещества. Состав и структура полученных соединений доказаны методами ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ¹⁹F – спектроскопии, масс-спектрометрии, в некоторых случаях РСА.

Изучение цитотоксичности соединений проводилось на эмбриональных клетках почки человека НЕК 293 сотрудником Научно-образовательного центра

фармацевтики к.б.н. А.Г. Иксановой. Значения LogP были вычислены с помощью программы Hyper Chem 8.0.8. Результаты представлены в табл. 13.

Таблица 13. Антибактериальная активность (МИК), цитотоксичность (CC₅₀) *in vitro* и липофильность (LogP) бисфосфониевых солей.

№ соединения	МИК (мкг/мл)				CC ₅₀ (мкг/мл)	LogP
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus spp.</i>		
81а	10	10	>1000	>1000	4.0	-0.33
81б	1	1	>1000	>1000	3.0	0.30
81в	10	5	>1000	>1000	2.6	0.17
81г	5	10	1000	>1000	2.0	0.46
81е	5	5	1000	>1000	1.0	0.86
81ж	10	10	1000	>1000	0.5	1.65
81з	12.5	10	>1000	>1000	34.0	-0.90
82а	1.3	1.3	>1000	>1000	200.0	4.02
82б	1	1	>1000	>1000	30.0	0.64
82в	1.3	1.3	1000	>1000	13.0	0.64
82г	100	100	>1000	>1000		0.99
82д	50	50	>1000	>1000		-3.88
83а	1000	1000	>1000	>1000		2.83
83б	>1000	>1000	>1000	>1000		-0.54
83в	12.5	12.5	>1000	>1000		-0.54
83г	1000	>1000	>1000	>1000		-0.19
83д	1000	1000	>1000	>1000		-6.34
84а	1.3	2.5	>1000	>1000	27.5	0.33
84б	100	100	1000	>1000		0.84
84в	10	10	>1000	>1000		0.32
85	2.5	2.5	1000	1000	1.0	0.99
77	5	5	>1000	>1000	72.0	-0.28
Ванкомицин	2.5	2.5	>1000	>1000	>1000	

Для всех синтезированных соединений характерен узкий спектр действия в отношении грамположительных бактерий.

Зависимость антибактериальной активности соединений от природы заместителей у ацетального атома углерода является нелинейной и достигает экстремума для ацетала **81б**, содержащего *n*-пропильную группу. Замена фенильных заместителей у атома фосфора в соединении **77** на биоизостерную 2-тиенильную группу приводит к понижению активности (соединение **82г**). По сравнению с фенильными заместителями у атомов фосфора фосфониевые соли с более липофильными фрагментами (*n*-бутил, *m*-толил и *n*-толил) показывают более высокую активность (соединения **82(а-в)**). Замена противоионов в бисфосфониевых солях приводит к снижению антибактериальной активности в ряду Br⁻ > Cl⁻ > I⁻ > NO₃⁻ (соединения **77**, **84(а-в)**).

Соединение **85**, содержащее в своей структуре *n*-толильный заместитель у атомов фосфора и *n*-пропильный заместитель у ацетального атома углерода, обладает сопоставимой с ванкомицином антибактериальной активностью, но при этом, однако, уступает другим синтезированным в настоящей работе соединениям.

Исследования цитотоксичности синтезированных соединений показали, что они значительно более токсичны по сравнению с ванкомицином.

3.11. Синтез и противовоспалительное действие производных пиридоксина, содержащих фармакофорную группу

Для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые обладают рядом побочных эффектов. В литературе описано немало работ, посвященных получению амидов и сложных эфиров на основе НПВС. Как правило, полученные соединения *in vivo* становятся значительно более безопасными, но при этом на фоне исходных субстанций существенно проигрывают по противовоспалительной активности. С этих позиций представлялось интересным ответить на вопрос: возможно ли в эфирах напроксена, содержащих пиридоксиновый фрагмент, сохранить высокую противовоспалительную активность и при этом уменьшить токсичность, в первую очередь, гастротоксичность?

Исследование противовоспалительной активности *in vivo* на мышах проведено сотрудником Научно-образовательного центра фармацевтики, к.б.н. А.Г. Иксановой с использованием модели «формалинового отека». В качестве тестируемых соединений использовали эфиры напроксена, полученные взаимодействием хлорангирида S-напроксена с ацетальми и кетальми пиридоксина (схема 45).

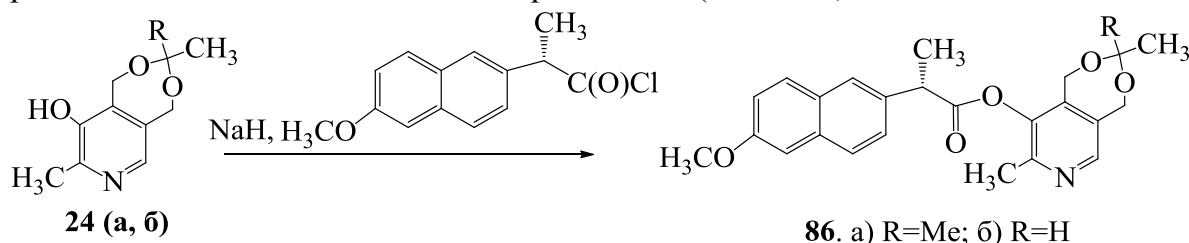


Схема 45

Результаты исследования показали, что оба соединения **86(a,b)** в пределах экспериментальной ошибки определения обладают одинаковой с напроксеном противовоспалительной активностью. Вместе с тем, значение ЛД₅₀ для одного из них оказалось в три раза выше по сравнению с S-напроксеном.

Таким образом, использование эфиров S-напроксена на основе производных пиридоксина представляет интерес при разработке новых безопасных НПВС.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые и оптимизированы известные подходы к синтезу гетероциклических соединений на основе *цис*-2-бутен-1,4-диола и пиридоксина. Синтезирован широкий ряд новых азот-, сера-, фосфор-, кислородсодержащих моно-, бис- и трициклических соединений.
2. Впервые предложен экспериментальный подход к определению парциальных констант скорости реагирования конформеров в реакциях сложного типа, не приводящих к диастереомерным продуктам и/или подчиняющихся термодинамическому контролю. На примере конформационно неоднородной серии 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов определены парциальные константы скорости форм *кресло* и *твист* в реакциях бромирования, Карбони-Линдсея и кислотного гидролиза.
3. В реакции Карбони-Линдсея серии 2-R-1,3-диокса(дитио)циклогепт-5-енов с 3,6-дикарбометокситетразином в условиях кинетического и термодинамического контроля образуются *экзо*-диастереомеры. В условиях кинетического контроля реакция [4+2]циклоприсоединения гексахлорциклопентадиена с той же серией соединений при приложении повышенного внешнего давления приводит к образованию диастереомерных *эндо-эндо*-аддуктов. Термодинамически более устойчивым является *эндо-экзо*-изомер.
4. Реакция дихлор(дибром)карбенов с серией конформационно неоднородных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов в условиях кинетического контроля протекает с низкой селективностью с преобладанием *эндо*-изомера.
5. Методом спектроскопии ЯМР ^1H изучено влияние широкого круга растворителей на термодинамические параметры (ΔG^0 , ΔH^0 , ΔS^0) конформационного равновесия *эндо* - *экзо* форм 1,9,10,11,12,12- гексахлор-4,6-диоксатрицикло [7,2,1,0^{2,8}] додека-10-ена и *кресло-ванна* равновесие 1,2,3-трита-5,6-бензциклогептена. Установлено, что свободная энергия сольватации конформеров с неидентичной ориентацией гексахлорнорборненового фрагмента относительно кресловидной ацетальной части определяется полярными и протоноакцепторными свойствами, а различия в энтальпии сольватации конформеров семичленного трисульфида - акцепторными характеристиками среды.
6. По данным теоретического и экспериментального изучения 9-замещенные семичленные ацетали и кетали пиридоксина являются конформационно неоднородными. Методом динамического ЯМР ^1H установлено, что для кеталя, реализующегося в форме *твист*, имеют место два стереохимических превращения - процесс конформационной энантиотопомеризации и диастереотопомеризации. 3-монозамещенные ацетали реализуются в конформациях *твист* и *кресло* и при понижении температуры “вымораживаются” только атропоизомеры в шкале ЯМР. На основании расчетных данных сделан вывод, что такая впервые наблюдаемая “конформационная дискретность” обусловлена согласованностью внутримолекулярных движений ротора и семичленного гетероцикла.
7. Проведено теоретическое и экспериментальное изучение реакций образования циклических кеталей на основе 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола и 2,4,5,6-тетракис(гидроксиметил)-пиридин-3-ола. Установлено, что продуктами термодинамического контроля являются шестичленные кетали по ароматической гидроксигруппе и гидроксиметильной группе в четвертом положении пиридинового кольца.
8. По данным порошковой генерации второй гармоники лазерного излучения впервые установлена высокая гиперполяризуемость второго порядка 2,4-динитрофенильных производных кеталей и ацеталей пиридоксина, реализующихся в кристаллах в

конформации *твист*. Основными факторами, влияющими на способность соединений к генерации второй гармоники, являются: положение конформационного *кресло-твист* равновесия, липофильность заместителя у ацетального атома углерода и природа растворителя.

9. Антибактериальные свойства азопроизводных сульфаниловой кислоты с пиридоксиновым фрагментом определяются липофильными характеристиками соединений и устойчивостью ацетального фрагмента к гидролизу. *n*-(1,5-Дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-6-азо)фенилсульфокислота ингибирует рост бактерий на уровне антибиотика цефалоспоринового ряда – цефазолина, а также проявляет высокую антагонистическую активность по отношению к P2-рецепторам.

10. В ряду 1,5-Дигидро-3-*R*-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридиний бромидов установлена зависимость между антихолинэстеразной активностью *in vitro*, острой токсичностью *in vivo* и липофильностью соединений. Соединения с наиболее липофильными заместителями у ацетального атома углерода проявляют сопоставимую с лекарственным препаратом калимином антихолинэстеразную активность и при этом являются менее токсичными.

11. Установлена взаимосвязь структуры четвертичных фосфониевых солей на основе производных пиридоксина с их антибактериальной активностью. Некоторые соединения на штаммах *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* проявляют высокую антибактериальную активность, сопоставимую с антибиотиком «последней надежды» - ванкомицином.

12. Экспериментами *in vivo* показано, что введение в нестероидное противовоспалительное средство (*S*-напроксен) пиридоксинового фрагмента приводит к значительному снижению токсичности лекарства на фоне сохранения противовоспалительной активности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

Издания, рекомендованные ВАК:

1. Климовицкий, Е.Н. Кинетика реакций конформеров 1. Новый подход [Текст] / Е.Н. Климовицкий, Ю.Г.Штырлин, Е.А.Кашаева, В.Д.Киселев, Р.М.Вафина, А.В.Хотинен // Журн. общ. химии. - 1996. - Т. 66, № 3. - С. 491-498.
2. Штырлин, Ю.Г. Стереохимия семичленных гетероциклов. XXXVI. Беспрецедентное влияние растворителя на термодинамические параметры конформационного равновесия модельного 1,2,3-триметил-5,6-бензциклогептена: донорно-акцепторные взаимодействия конформеров со средой [Текст] / Ю.Г. Штырлин, С.Г. Гневашев, П.А. Кикило, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 1997. - Т. 67, № 8. - С. 1381-1385.
3. Штырлин, Ю.Г. Стереохимия семичленных гетероциклов. XXXVIII. Эмпирические параметры электронодонорной способности конформеров [Текст] / Ю.Г. Штырлин, А.И. Фишман, Г.Р. Шайхутдинова, В.В. Зверев, А.И. Скворцов, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68, № 11. - С. 1867-1871.
4. Штырлин, Ю.Г. Стереохимия семичленных гетероциклов. XXXIX. Синтез и пространственная структура диастереомерных 5-*R*-1,9,10,11,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло[9.2.1.0^{2,8}] додека-10-енов [Текст] / Ю.Г. Штырлин, В.Ю. Федоренко, О.Н. Катаева, И.А. Литвинов, А.Т. Губайдуллин, Д.Б. Криволапов, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68, № 11. - С. 1872-1876.

5. Штырлин, Ю.Г. К вопросу о применимости постулата Тафта при исследовании реакционной способности серии конформационно неоднородных семичленных ацеталей [Текст] / Ю.Г. Штырлин, В.В.Зверев, Г.Р.Шайхутдинова, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68, № 12. - С. 2061-2062.
6. Shtyrlin, Y.G. The nature of lithium perchlorate and gallium chloride salt effect in cycloaddition reactions [Text] / Y.G. Shtyrlin, D.G. Murzin, N.A. Luzanova, G.G. Iskhakova, V.D.Kiselev, A.I.Konovalov // Tetrahedron - 1998. - V. 54, N. 11. - P. 2631-2646.
7. Климовицкий, Е.Н. Стереохимия семичленных гетероциклов XL. Диастереоселективность реакции 3,6-диметоксикарбонилтетразина с 2-R- 1,3-диоксациклогепт-5-енами [Текст] / Е.Н. Климовицкий, Ю.Г. Штырлин, Г.Р. Шайхутдинова, Р.М. Вафина, Е.А. Кашаева, О.Н. Катаева, И.А. Литвинов // Журн. общ. химии. - 2000. - Т. 70, № 5. - С. 842-846.
8. Штырлин, Ю.Г. Кинетика реакций конформеров. II. Роль среды в реакции электрофильного присоединения [Текст] / Ю.Г. Штырлин, Г.Р. Шайхутдинова, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 2001. - Т. 71, №. 3. - С. 501-505.
9. Штырлин, Ю.Г. Аномальный стерический эффект удаленного заместителя в реакции под высоким давлением / Ю.Г. Штырлин, В.Ю.Федоренко, Е.Н.Климовицкий // Журн. общ. химии. - 2001. - Т. 7, № 5. - С. 872-873.
10. Федоренко, В.Ю. Стереохимия семичленных гетероциклов XLII. Теоретическое исследование стереохимии Н-комплексов конформационно-неоднородных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов с некоторыми протонодонорами [Текст] / В.Ю. Федоренко, В.В. Зверев, Ю.Г. Штырлин, Г.Р. Шайхутдинова, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 2002. - Т. 72, № 7. - С. 1184-1188.
11. Штырлин, Ю.Г. Влияние среды на равновесие стереоизомерных шести- и семичленных циклических кресловидных ацеталей. Роль неспецифических и специфических взаимодействий [Текст] / Ю.Г. Штырлин, В.Ю. Федоренко, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2002. - Т. 38, № 12. - С. 1805-1809.
12. Барышников, Р.Н. Стереохимия семичленных гетероциклов XLIII. Пространственная структура диастереомерных 8,8-дихлор(дибром)-4-R-3,5-диоксабицикло [5.1.0] октанов [Текст] / Р.Н. Барышников, Р.М. Вафина, В.Ю. Федоренко, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2003. - Т. 39, № 7. - С. 1092-1096.
13. Fedorenko, V.Y. Crystal structure of seven-membered acetals with furan and pyridine fragments [Text] / V.Y. Fedorenko, O.A. Lodochnikova, A.S. Petukhov, O.N. Kataeva, I.A. Litvinov, Y.G. Shtyrlin, E.N. Klimovitskii // J. Molec. Struct. - 2003. - V. 644. - P. 89-96.
14. Gavrilov, V.V. Molecular structure of 2-tert-butyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphine and its benzo derivative [Text] / V.V. Gavrilov, A.B. Dobrynin, S.G. Gnevashev, O.N. Kataeva, Y.G. Shtyrlin, I.A. Litvinov, E.N. Klimovitskii // J. Molec. Struct. - 2004. - V. 693. - P. 119-123.
15. Федоренко, В.Ю. Новый подход к синтезу замещенных 4,5-дигидро-1,3-диоксепинов [Текст] / В.Ю. Федоренко, Т.В. Булыгина, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2004. - Т. 40, № 12. - С. 1876-1877.
16. Федоренко, В.Ю. Стереохимия семичленных гетероциклов XLIV. Пространственная структура 4-R-3,5-диоксабицикло[5.1.0]октанов [Текст] / В.Ю. Федоренко, Р.Н. Барышников, Б.И. Хайрутдинов, Р.М. Вафина, Ю.Г. Штырлин, В.В. Клочков, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2005. - Т. 41, № 2. - С. 301-305.

17. Вафина, Р.М. Стереохимия семичленных гетероциклов XLV. Высоко диастереоселективное присоединение 3,6-диметоксикарбонилтетразина к 2-замещенным 1,3-дитиациклогепт-5-енам [Текст] / Р.М. Вафина, А.Т. Губайдуллин, О.Н. Катаева, И.А. Литвинов, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2006. - Т. 42, № 10. - С. 1574-1578.
18. Klimovitskii, A.E. Conformational isomerism in 3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octane and its diastereomeric 4-methyl derivatives. A combined IR, X-ray and ab initio study [Text] / A.E. Klimovitskii, E.E. Zvereva, G.A. Chmutova, A.B. Dobrynin, V.Y. Fedorenko, Y.G. Shtyrilin, I.A. Litvinov, T.V. Bulygina, E.N. Klimovitskii // J. Mol. Struct. - 2007. - V. 828. - P. 147-153.
19. Gavrillov, V.V. Synthesis and stereochemistry of 4-tert-butyl-4-oxo-3,5,8-trioxa(3,5-dioxa-8-thia)-4-phosphabicyclo[5.1.0]octanes and related acetals [Text] / V.V. Gavrillov, A.B. Dobrynin, R.M. Vafina, A.E. Klimovitskii, V.Y. Fedorenko, O.N. Kataeva, E.A. Berdnikov, I.A. Litvinov, Y.G. Shtyrilin, R. Fröhlich, E.N. Klimovitskii // J. Mol. Struct. - 2007. - V. 837. - P. 79-85.
20. Fedorenko, V.Y. Facial selectivity in the reaction of dihalocarbenes with 2-substituted 4,7-dihydro-1,3-dioxepines [Text] / V.Y. Fedorenko, R.N. Baryshnikov, R.M. Vafina, Y.G. Shtyrilin, E.N. Klimovitskii // Mendeleev Commun. - 2007. - V. 17, N. 3. - P. 170-171.
21. Баймашев, Б.А. Формилциклопропан с защищенными гидроксиметильными группами [Текст] / Б.А. Баймашев, В.Ю. Федоренко, А.М. Полозов, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2007. - Т. 43, № 6. - С. 912-915.
22. Петухов, А.С. Стереохимические превращения некоторых семичленных диметилкеталей пиридоксина [Текст] / А.С. Петухов, А.Д. Стрельник, В.Ю. Федоренко, И.А. Литвинов, О.А. Лодочникова, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Журн. общ. химии. - 2007. - Т. 77, № 8. - С. 1339-1344.
23. Гаврилов, В.В. Стереохимия семичленных гетероциклов. XLVI. Синтез, динамическая спектроскопия ЯМР ^{13}C 4,4-гетеробисцикло[5.1.0]октан-4-спироциклогексанов. Расчеты родственных формалей и ацетонидов методом теории функционала плотности [Текст] / В.В. Гаврилов, М.Н. Шамсутдинов, Г.А. Чмутова, Р.М. Вафина, Ю.Г. Штырлин, В.В. Ключков, Е.Н. Климовицкий // Журн. орг. химии. - 2007. - Т. 43, № 12. - С. 1841-1847.
24. Gavrillov, V.V. Conformational stability of diastereomeric 8,8-dichloro-3,5-dioxa-4-thia-4-oxobicyclo[5.1.0]octanes: X-ray crystallography, dynamic ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy study [Text] / V.V. Gavrillov, M.N. Shamsutdinov, O.N. Kataeva, V.V. Klochkov, I.A. Litvinov, Y.G. Shtyrilin, E.N. Klimovitskii // J. Mol. Struct. - 2008. - V. 888. - P. 173-179.
25. Иксанова, А.Г. Новая система доставки биологически активных веществ в клетки на основе олигоэфирполиола [Текст] / А.Г. Иксанова, А.Н. Фаттахова, Л.Р. Габитова, Е.В. Малофеева, Л.Л. Щербина, И.И. Салафутдинов, А.Д. Стрельник, Т.И. Абдуллин, Ю.Г. Штырлин // Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки». - 2010. - Т.152, № 3. - С. 134-142.
26. Штырлин, Н.В. Новый метод синтеза 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола [Текст] / Н.В. Штырлин, А.Д. Стрельник, Л.П. Сысоева, О.А. Лодочникова, Е.Н. Климовицкий, Ю.Г. Штырлин // Журн. орг. химии. - 2009. - Т. 45, № 8. - С. 1266-1268.
27. Штырлин, Н.В. Теоретическое и экспериментальное исследование циклических ацетонидов 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола [Текст] / Н.В.

- Штырлин, О.А. Лодочникова, М.В. Пугачев, Т.И. Маджидов, Л.П. Сысоева, И.А. Литвинов, Е.Н. Климовицкий, Ю.Г. Штырлин // Журн. орг. химии. - 2010. - Т. 46, № 4. - С. 569-575.
28. Штырлин, Н.В. Экспериментальное и теоретическое исследование 6-замещенных производных пиридоксина. Синтез циклических ацетонидов 2,4,5,6-тетраakis(гидроксиметил)пиридин-3-ола [Текст] / Н.В. Штырлин, А.Б. Добрынин, М.В. Пугачев, Т.И. Маджидов, Л.П. Сысоева, Р.З. Мусин, И.А. Литвинов, Е.Н. Климовицкий, Ю.Г. Штырлин // Журн. орг. химии. - 2011. - Т. 47, № 1. - С. 101-109.
29. Штырлин, Н.В. Синтез гетероциклических соединений на основе 6-замещенных производных пиридоксина [Текст] / Н.В. Штырлин, Л.П. Сысоева, О.А. Лодочникова, Р.З. Мусин, Ю.Г. Штырлин // Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки». - 2011. - Т. 153, № 3. - С. 31-39.
30. Shtyrlin, N.V. Synthesis of regioisomeric oximes and thiosemicarbazones on the basis of 6-substituted pyridoxine derivatives [Text] / N.V. Shtyrlin, O.A. Lodochnikova, Yu.G. Shtyrlin // Mendeleev Commun. - 2012. - V. 12, N. 3. - P. 169-170.
31. Shtyrlin, N.V. Synthesis of novel 6-substituted sulfur-containing derivatives of pyridoxine [Text] / N.V. Shtyrlin, R.S. Pavelyev, M.V. Pugachev, L.P. Sysoeva, R.Z. Musin, Yu.G. Shtyrlin // Tetrahedron Letters - 2012. - V. 53, N. 31. - P. 3967-3970.
32. Pugachev, M.V. Synthesis and antibacterial activity of novel phosphonium salts on the basis of pyridoxine [Text] / M.V. Pugachev, N.V. Shtyrlin, E.V. Nikitina, L.P. Sysoeva, T.I. Abdullin, A.G. Iksanova, A.A. Ilaeva, R.Z. Musin, E.A. Berdnikov, Yu.G. Shtyrlin // Bioorg. Med. Chem. - 2013. - V. 21, N. 14. - P. 4388-4395.
33. Pugachev, M.V. Bis-phosphonium salts of pyridoxine: the relationship between structure and antibacterial activity [Text] / M.V. Pugachev, N.V. Shtyrlin, S.V. Sapogonikov, L.P. Sysoeva, A.G. Iksanova, E.V. Nikitina, R.Z. Musin, O.A. Lodochnikova, E.A. Berdnikov, Yu.G. Shtyrlin // Bioorg. Med. Chem. - 2013. - V. 21, N. 23. - P. 7330-7342.
34. Strel'nik A.D. Structural and spectral characterization of novel non-centrosymmetric 2,4-dinitrobenzene derivative / A.D. Strel'nik, M.R. Garipov, A.S. Petukhov, N.V. Shtyrlin, O.A. Lodochnikova, I.A. Litvinov, A.K. Naumov, O.A. Morozov, A.E. Klimovitskii, Yu.G. Shtyrlin // Spectrochim. Acta A. - 2014. - V. 2014, N. 117. - P. 793-797.
35. Aganova, A. The Study of the Conformation and Dynamics of the New Quaternary Phosphonium Salts by NMR Spectroscopy [Text] / A. Aganova, L. Galiullina, A. Aganov, Yu. Shtyrlin, M. Pugachev, N. Shtyrlin, V. Klochkov // Appl. Magn. Reson. - 2014. - V. 45, N. 7. - P. 653-665.
36. Ziganshin, A.U. Antagonistic properties of new non-phosphorylated derivatives of nitrogen-containing heterocycles towards P2 receptors [Text] / A.U. Ziganshin, O.S. Kalinina, A.D. Strelnik, M.R. Garipov, S.A. Koshkin, L.E. Ziganshina, Y.G. Shtyrlin // Int. J. Pharmacol. - 2015. - V. 11, N. 4. - P. 400-404.
37. Штырлин, Н.В. Синтез и биологическая активность четвертичных фосфониевых солей на основе 3-гидроксипиридина и 4-дезоксипиридоксина [Текст] / Н.В. Штырлин, Р.М. Вафина, М.В. Пугачев, Р.М. Хазиев, Е.В. Никитина, М.И. Зелди, А.Г. Иксанова, Ю.Г. Штырлин // Известия Академии наук. Серия химическая - 2016. - Т.65, N. 2. - С. 537-545.
38. Aganova, O.V. Synthesis of a new quaternary phosphonium salt: NMR study of the conformational structure and dynamics [Text] / O.V. Aganova, L.F. Galiullina, M.V.

Pugachev, N.V. Shtyrlin, S.A. Koshkin, A.D. Strelnik, A.A. Aganov, Yu. Shtyrlin, M.V. Klochkov // Magn. Reson. Chem. - 2016. - V. 54, N. 4 - P. 320-327.

Патенты:

39. Штырлин, Ю.Г. Фосфониевые соли на основе производных пиридоксина / Штырлин, Ю.Г., Пугачев, М.В., Штырлин, Н.В. / Патент РФ № 2466728 от 20.11.2012, дата приоритета 12.09.2011.
40. Штырлин, Ю.Г. Антибактериальные соединения на основе сульфаниловой кислоты и пиридоксина / Штырлин, Ю.Г., Стрельник, А.Д., Петухов, А.С., Никитина, Е.В., Гарипов, М.Р. / Патент РФ №2480471 от 27.04.2013, дата приоритета 14.03.2012.
41. Штырлин, Ю.Г. Нестероидные противовоспалительные средства на основе производных пиридоксина / Ю.Г. Штырлин, Р.С. Павельев, А.Г. Иксанова, М.В. Пугачев, Н.В. Штырлин / Патент РФ. Рег. №2513089 от 17.02.2014, дата приоритета 13.09.2012.
42. Штырлин, Ю.Г. Производные пиридоксина с антихолинэстеразной активностью / Ю.Г. Штырлин, А.Д. Стрельник, М.Р. Гарипов, А.С. Петухов, В.В. Зобов, К.А. Петров, А.Д. Никиташина, Л.П. Сысоева, Е.Е. Никольский / Патент РФ №2550080 от 10.05.2015, дата приоритета 27.01.2014.
43. Штырлин, Ю.Г. Антагонисты пуринорецепторов на основе новых производных ацеталей пиридоксина / Ю.Г. Штырлин, А.Д. Стрельник, О.С. Калинина, А.У. Зиганшин / Патент РФ №2554885 от 27.06.2015, дата приоритета 27.05.2014
44. Штырлин, Ю.Г. Применение производных ацеталей пиридоксина в качестве антагонистов пуринорецепторов / Ю.Г. Штырлин, А.Д. Стрельник, О.С. Калинина, А.У. Зиганшин / Патент РФ №2554883 от 27.06.2015, дата приоритета 27.05.2014.

Другие издания:

45. Штырлин, Ю.Г. Стереохимия сольватации. Электронные спектры поглощения растворов конформационно неоднородных семичленных ацеталей на основе витамина В₆ [Текст] / Ю.Г. Штырлин, В.Ю. Федоренко, А.С. Петухов, Е.Н. Климовицкий // Электрохимические, оптические и кинетические методы в химии. Сборник статей, посвященных юбилею профессора В.Ф.Тороповой. Казань. - 2000. - С. 351-355.