



004611992

Штырлин

ШТЫРЛИН НИКИТА ВАЛЕРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

28 ОКТ 2010

КАЗАНЬ - 2010

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им.
А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Штырлин Юрий Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор,
Резник Владимир Савич

доктор химических наук,
профессор,
Бухаров Сергей Владимирович

Ведущая организация: ГОУ ВПО "Самарский
государственный университет"

Защита состоится «11» ноября 2010 г. в 14 час. 30 мин. на заседании
диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском (Приволжском) федеральном
университете по адресу: ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А. М.
Бутлерова КФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И.
Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул.
Кремлевская, 18, КФУ, Химический институт им. А.М. Бутлерова.

Автореферат разослан «__» октября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
кандидат химических наук



Казымова М. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Функционализация природных биологически активных соединений является одним из важнейших подходов к созданию новых лекарственных средств. Ярким представителем таких соединений является витамин В₆ - один из ключевых витаминов, вовлеченный в метаболизм с более чем 100 ферментами и участвующий в процессах биосинтеза аминокислот, метаболизме углеводов, жирных кислот и липидов. Среди более тысячи синтезированных производных пиридоксина обнаружены вещества, проявляющие кардиопротекторную, антихолинэстеразную, ноотропную, радиопротекторную, антидепрессантную и другие виды активности.

В течение последних десяти лет в Химическом институте им. А.М. Бутлерова проводится систематическое изучение химических, физических и биологических свойств замещенных ацеталей пиридоксина. Установлены факторы, определяющие реакционную способность витамина В₆ и пространственное строение семичленного гетероцикла в зависимости от природы заместителей у фенольного атома кислорода и ацетального атома углерода, изучены нелинейно-оптические свойства и проведены исследования *in vitro* и *in vivo* антибактериальной и антихолинэстеразной активности некоторых производных пиридоксина.

Несмотря на достаточно большой задел в этой области, 6-замещенные производные пиридоксина к началу настоящей работы были изучены явно недостаточно, что обусловлено экспериментальными сложностями при проведении реакций замещения атома водорода в этом положении пиридинового цикла. Вместе с тем не вызывает сомнений, что раскрытие их богатого синтетического потенциала может стать совершенно новым направлением при создании высокоэффективных и безопасных инновационных лекарственных средств пиридинового ряда.

Цель работы заключалась в разработке подходов к синтезу широкого ряда 6-замещенных производных пиридоксина и выявлению среди них соединений - кандидатов в лекарственные средства.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые:

- разработан подход к синтезу 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола и проведено теоретическое и экспериментальное изучение реакций образования циклических кеталей на его основе;
- разработана методика синтеза циклических кеталей на основе 2,4,5,6-тетракс(гидроксиметил)пиридин-3-ола;
- с использованием кетальной защиты гидроксиметильных групп 6-замещенных производных пиридоксина проведено региоселективное окисление гидроксильных групп в различных положениях пиридинового цикла до карбальдегидов и получены соответствующие оксимы и тиосемикарбазоны;
- разработаны методики региоселективного замещения гидроксильных групп 6-замещенных гидроксиметильных производных пиридоксина на атомы хлора и с использованием различных нуклеофильных реагентов синтезирован ряд тио-, amino- и фосфорсодержащих пентазамещенных пиридинов;
- синтезированы 52 новых производных пиридоксина.

Практическая значимость. Некоторые из полученных в работе соединений могут быть рекомендованы в качестве кандидатов в лекарственные средства.

Экспериментами *in vivo* установлено, что модификация шести- и семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина фармакофорной группой приводит к значительному уменьшению токсичности известного нестероидного противовоспалительного средства (напроксена) при сохранении противовоспалительной активности. Фосфорсодержащее производное пиридоксина *in vitro* показало высокую бактериостатическую активность по отношению к *Staphylococcus aureus*, сопоставимую с известными антибиотиками пеницилланового и цефалоспоринового ряда.

Публикации. По материалам работы опубликовано 2 статьи в центральных научных журналах, материалы и тезисы 10 докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, одна статья находится в печати.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 167 страницах, содержит 6 таблиц и 22 рисунка. Работа состоит из введения, трех глав, раздела постановки задачи, выводов, списка цитируемой литературы из 214 наименований и приложения на 6 страницах.

В обзоре литературы, приведенном в первой главе, представлены данные по реакционной способности широкого ряда производных витамина В₆.

Вторая глава представляет собой обсуждение полученных результатов. В первом разделе приведены данные по теоретическому и экспериментальному изучению 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола и циклических ацетонидов на его основе. Во втором разделе рассмотрены данные по модификации метильной группы 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола. В третьем разделе описаны реакции ацилирования 6-замещенных производных пиридоксина по ароматической гидроксильной группе. В четвертом разделе представлены реакции региоселективного окисления 6-гидроксиметилзамещенных производных пиридоксина. Пятый раздел посвящен реакциям получения хлорзамещенных производных пиридоксина и реакциям нуклеофильного замещения на их основе. В шестом разделе представлены данные по биологической активности полученных соединений.

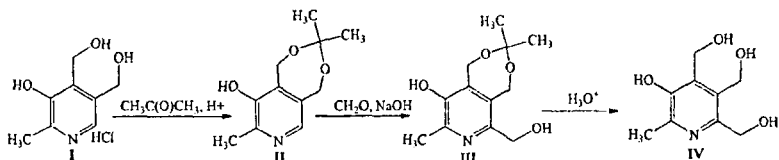
Третья глава содержит описание экспериментальной части работы.

В приложении приведены данные по биологической активности синтезированных соединений, предсказанные программой PASS.

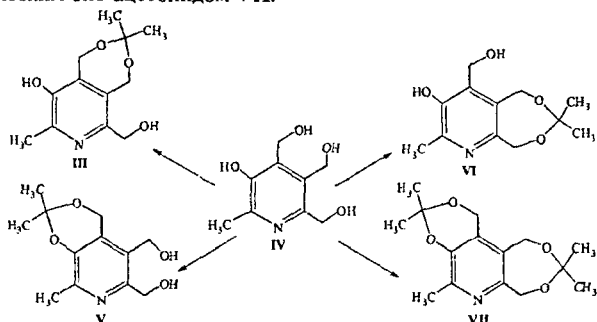
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 II 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 50 %.



Для соединения **IV** возможно образование четырех циклических ацетонидов: три из них представлены бициклическими моноацетонидами (**III**, **V**, **VI**), а один - трициклическим бис-ацетонидом **VII**.

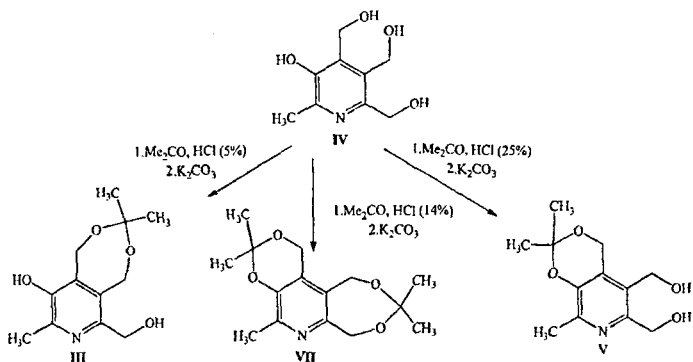


С использованием различных квантово-химических методов рассчитаны энергии реакции образования ΔG_f^0 ацетонидов (**III**, **V-VII**) из соединения **IV** и ацетона (таблица 1). Установлено, что предпочтительным является процесс образования шестичленного кетала **V**, в то время как другие кетали энергетически значительно менее выгодны.

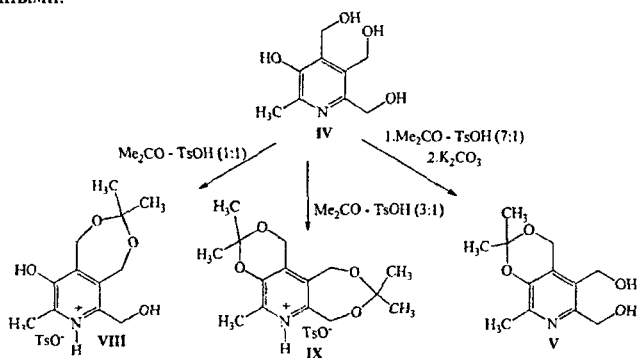
Таблица 1. Энергии реакции образования ΔG_f^0 (ккал/моль) циклических кеталей (**III**, **V-VII**) по результатам квантово-химических расчетов.

Соединение	Метод		
	Ptroda/PBE/ 3z	Gaussian 98/HF/ 6-31G(d, p)	Gaussian 98/B3LYP/ 6-31G(d, p)
VII	6.26	3.84	6.48
VI	1.28	0.39	1.21
III	4.16	1.97	4.62
V	-0.64	-2.55	-0.21

Как оказалось, результаты теоретического изучения хорошо согласуются с экспериментальными данными. В реакции ацетонирования при высоких концентрациях кислотного катализатора (более 20% от массы раствора) наблюдается исключительное формирование термодинамически выгодного продукта **V** 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 **III** и **VII**. Пиридиниевая соль семичленного кетала **III** и гидрохлорид дикетала **VII** селективно образуются при концентрациях хлороводорода 5% и 14% от массы раствора соответственно. Отметим, что использование в качестве начального субстрата соединения **III** также приводит к целевым ацетонидам **V** и **VII**.



Аналогичные результаты были получены при использовании в качестве кислотного катализатора *n*-толуолсульфокислоты: при высоких концентрациях катализатора образуется кеталь **V**, а при более низких – нерастворимые в ацетоне пиридиновые соли **VIII** и **IX**. Многократные попытки получения семичленного ацетонида **VI**, даже при широком варьировании экспериментальных условий (температура, время реакции, концентрация катализатора), оказались безуспешными.



Следует отметить, что соединение **VIII** кристаллизуется в двух полиморфных модификациях, различающихся конформацией гидроксиметильной группы относительно плоскости пиридинового цикла (рисунок 1).

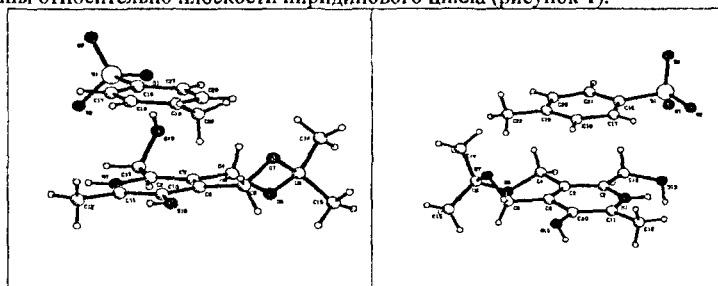
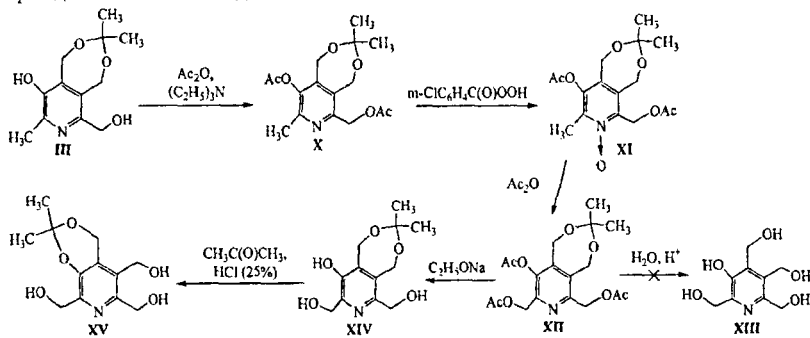


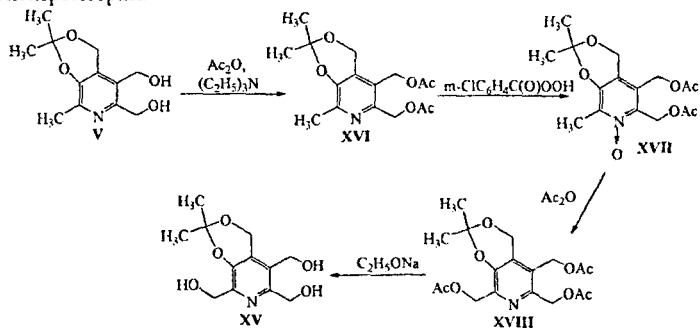
Рисунок 1. Структура полиморфных кристаллов соединения **VIII** по данным РСА.

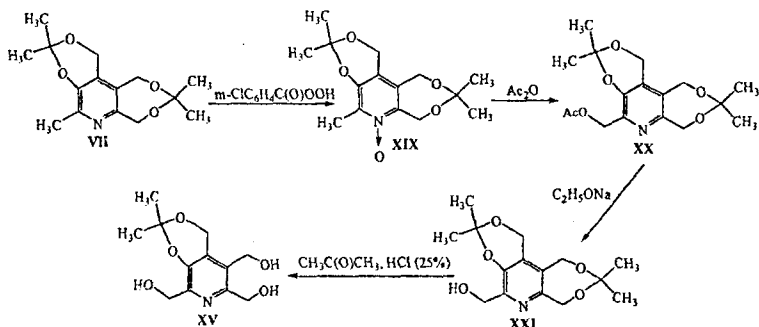
Модификация метильной группы 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиэтил)пиридин-5-ола

Для синтеза новых производных пиридоксина, содержащих гидроксиэтильные группы во втором и шестом положениях, на первой стадии соединение **III** ацилировали уксусным ангидридом. Полученное соединение **X** N-оксидировали *m*-хлорпербензойной кислотой с последующей перегруппировкой N-окиси в среде уксусного ангидрида. Попытка синтеза пентола **XIII** путем одновременного снятия защитных групп у соединения **XII** оказалась безуспешной ввиду неустойчивости целевого продукта в кислых условиях. Путем снятия ацетатной защиты в основных условиях, при сохранении кетальной защиты двух гидроксиэтильных групп, удалось выделить соединение **XIV** в индивидуальном виде. Последнее при большом избытке кислотного катализатора изомеризуется в термодинамически выгодный шестичленный кеталь **XV**.



Аналогичная процедура с первоначальным N-окислением, ацилированием и снятием ацетатной защиты в основных условиях была использована, когда в качестве начального субстрата использовали монокеталь **V** и дикеталь **VII**. В условиях значительного избытка кислотного катализатора в среде ацетона полученный дикеталь **XXI** легко превращается в шестичленный кеталь **XV**. Состав и структура выделенных с помощью колоночной хроматографии соединений доказаны методами ЯМР ^1H спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии.





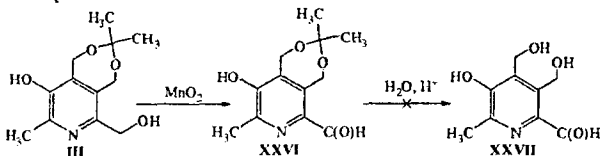
По данным квантово-химических расчетов наиболее энергетически выгодным является процесс образования шестичленного кетала XV, тогда как образование других моно- и дикеталей является значительно менее выгодным (таблица 2).

Таблица 2. Свободная энергия Гиббса реакций образования ΔG_f^{298} (ккал/моль) циклических кеталей (XIV, XV, XXI-XXV) по данным квантово-химических расчетов (Gaussian98/B3LYP/ 6-31G(d, p))

Соединение	ΔG_f^{298} (ккал/моль)
XV	2.05
XIV	2.52
XXII	4.00
XXIII	4.49
XXI	11.19
XXIV	12.66
XXV	13.19

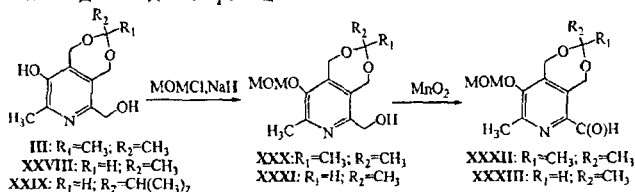
Введение карбальдегидной и карбоксильной групп в 6-замещенные производные пиридоксина

Важнейшим направлением функционализации 6-гидроксиметилзамещенных производных пиридоксина стало получение на их основе соответствующих альдегидов и их производных. Получить целевой альдегид XXVI практически с количественным выходом удалось при использовании в качестве окислителя активированного диоксида марганца. При снятии ацетонидной защиты с альдегида XXVI образующийся продукт XXVII оказался нестабильным, и выделить его в индивидуальном виде не удалось. По этой причине все последующие модификации с его участием производились *in situ*.

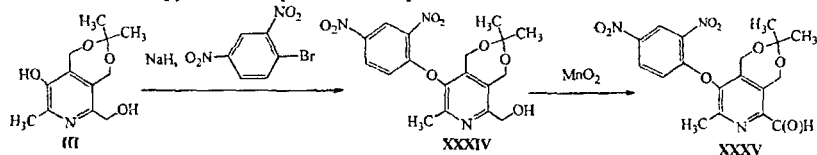


С целью получения широкого ряда потенциально биологически активных соединений были синтезированы несколько производных пиридоксина, содержащих карбальдегидную группу в *орто*-положении к атому азота

пиридинового цикла. Последовательно были получены защищенные по фенольному гидроксилу альдегиды **XXXII** и **XXXIII** путем первоначальной обработки соответствующих производных **III** и **XXVIII** метилхлорметилловым эфиром в присутствии гидроксида натрия. Далее полученные соединения окисляли активированным диоксидом марганца.



Алкилированием ароматической гидроксильной группы соединения **III** 2,4-динитробромбензолом с последующим окислением полученного продукта диоксидом марганца был получен альдегид **XXXV**, содержащий в *para*-положении к альдегидной группе электроноакцепторный заместитель.



Отметим, что для соединений **XXXII**, **XXXIII** и **XXXV** программа PASS предсказывает кардиотоническую активность с вероятностью более 90%. Далее представляло интерес на основе региоизомерных карбальдегидов получить соответствующие оксимы, которые в отличие от альдегидов, с одной стороны, являются весьма стабильными соединениями, а с другой - представляют интерес в плане их биологической активности.

Окисление соединения **III** 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 **XXXVI**. Особо следует отметить региоспецифичность этой реакции: окисление проходит исключительно по гидроксиметильной группе в четвертом положении пиридинового цикла. Структура оксима **XXXVI** по данным РСА представлена на рисунке 2.

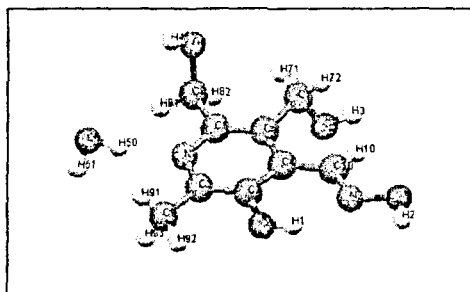
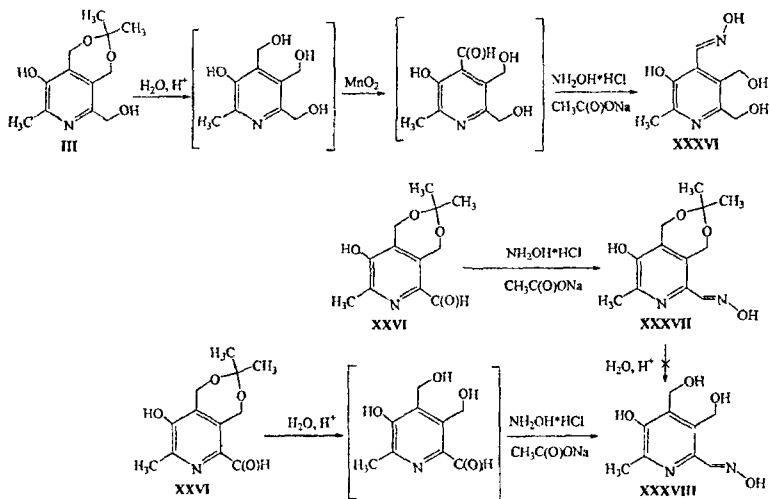


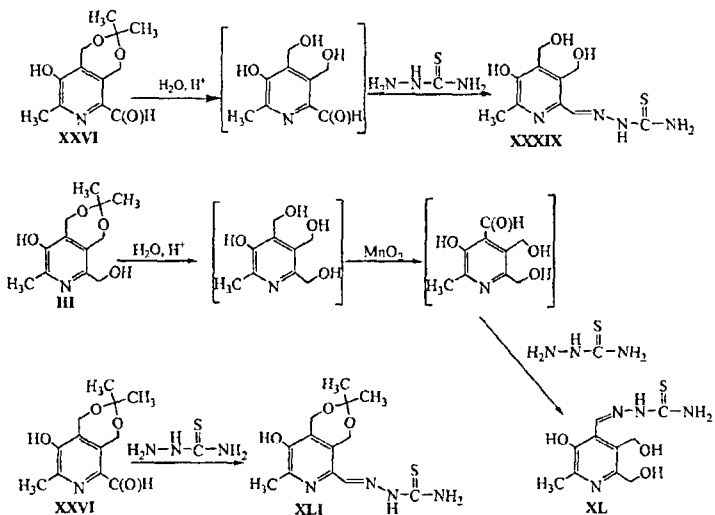
Рисунок 2. Структура соединения **XXXVI** по данным РСА.



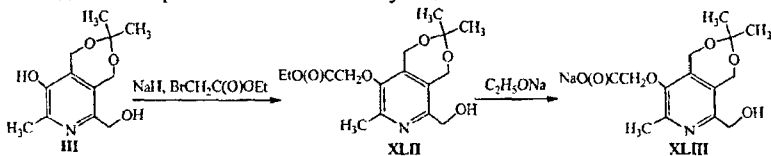
Попытка получения оксима XXXVIII из соединения XXXVII путем снятия ацетонидной защиты оказалась неудачной вследствие нестабильности целевого продукта в кислой среде. Получить соединение XXXVIII удалось другим путем, включающим быстрое снятие кетальной защиты с альдегида XXVI с последующим взаимодействием промежуточного продукта с гидроксиламином и выводом целевого оксима из сферы реакции.

Многочисленные попытки алкилирования оксимов XXXVI и XXXVII при варьировании реакционных условий и природы алкилирующего агента (бромистый метил, йодистый метил, диметилсульфат), с целью получения аналогов известных реактиваторов холинэстеразы, не привели к ожидаемым пиридиновым солям. Мы полагаем, что главная причина столь разительного понижения реакционной способности полученных соединений на фоне производных пиридина и пиридоксина, в частности, обусловлена стерической загруженностью атома азота со стороны *орто*-заместителей и эффектами “стерической поддержки” со стороны заместителей в трех других положениях.

На основе региоизомерных карбальдегидов также были получены соответствующие тиосемикарбазоны, относящиеся к весьма перспективному классу биологически активных соединений. Соединения XXXIX, XL и XLI представляют собой кристаллические вещества с температурой плавления выше 140°C. Состав и структура полученных соединений доказаны методами ЯМР ^1H спектроскопии и элементного анализа.

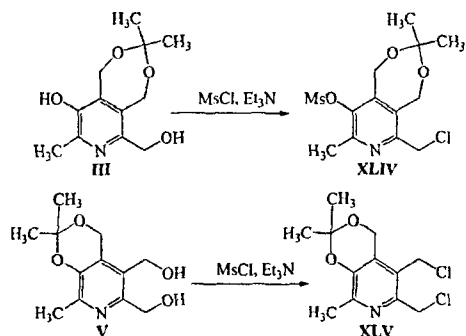


С целью введения карбоксильной группы в 6-замещенные производные пиридоксина были проведены попытки окисления соединений III и IV с использованием диоксида марганца или перманганата калия в щелочной среде. Однако в обоих случаях получить желаемый продукт не удалось из-за сильного осмоления реакционной смеси. Поэтому карбоксильная группа была введена алкилированием фенольного гидроксила этиловым эфиром бромуксусной кислоты с последующим снятием сложозэфирной защиты. При этом с хорошим выходом была выделена натриевая соль соответствующей кислоты XLIII.

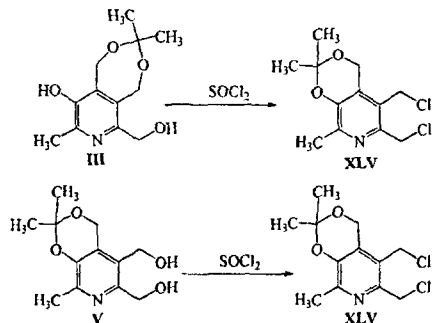


Реакции нуклеофильного замещения в ряду 6-гидрокси-метилзамещенных производных пиридоксина

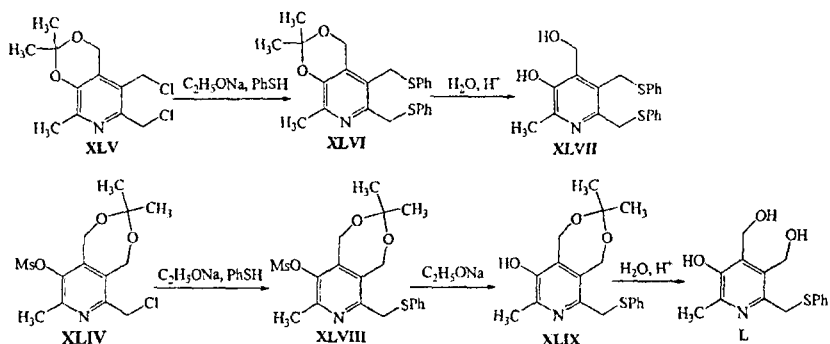
Для первоначальной активации гидроксиметильных групп соответствующих семи- и шестичленных кеталей 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола, по аналогии с производными пиридоксина, были предприняты попытки получения мезитильных производных. Однако, вместо ожидаемых мезитатов были получены соответствующие хлорпроизводные XLIV и XLV. 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 мезитатной группы присутствующим в реакционной смеси хлорид-ионом.



Хлорпроизводное **XLV** удалось получить также и более “традиционным” способом, используя в качестве хлорирующего агента хлористый тионил. Замечено, что в реакции семичленного кетала **III** с хлористым тионилом происходит изомеризация с образованием термодинамически выгодного шестичленного кетала **XLV**, который также можно получить встречным синтезом из соединения **V**.

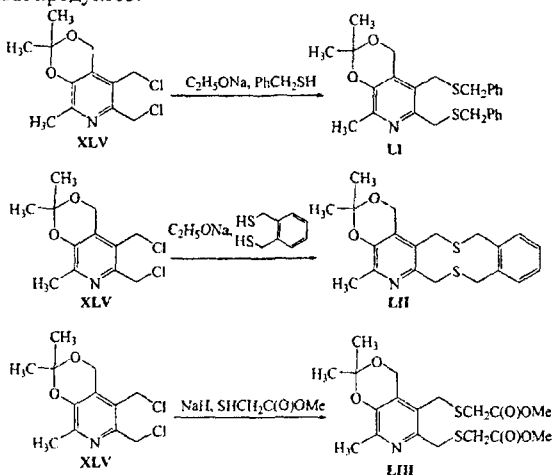


Первоначально были проведены реакции нуклеофильного замещения полученных хлорпроизводных с рядом серосодержащих нуклеофилов. Взаимодействие соединения **XLV** с двукратным избытком тиофенола практически с количественным выходом приводит к образованию соответствующего дитиопроизводного **XLVI**. Последующее снятие кетальной защиты с соединения **XLVI** в кислой среде приводит к целевому продукту с выходом 92%. Реакция монохлорпроизводного **XLIV** с тиофенолом также протекает достаточно гладко и после снятия мезилатной защиты образуется продукт **XLIX**. Дальнейшее снятие кетальной защиты в кислой среде позволило получить соединение **L**, содержащее тиофенольную группу в *орто*-положении к атому азота. Состав и структура выделенных с помощью колоночной хроматографии соединений доказаны методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии.

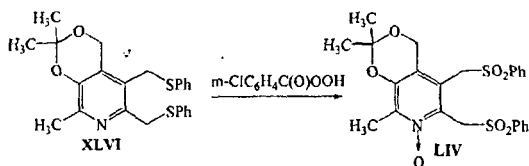


Таким образом, на примере реакции с тиофенолом был отработан подход, позволяющий с использованием реакций нуклеофильного замещения селективно модифицировать гидроксиметильные группы во втором и третьем положениях 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола. Это открывает широкие перспективы селективного введения различных функциональных групп в 6-замещенные пиридоксины.

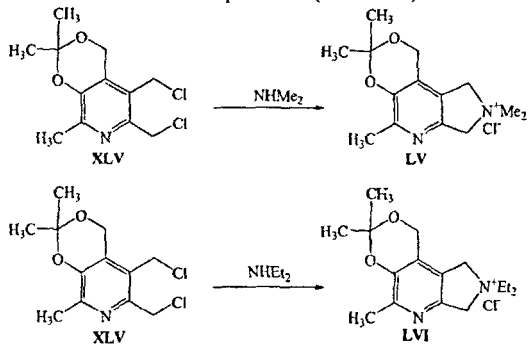
Помимо тиофенола в реакции нуклеофильного замещения были вовлечены и другие серосодержащие нуклеофилы, в частности, бензилмеркаптан, *o*-бис(меркаптометил)бензол и метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты. В результате реакции соединения XLV с двукратным молярным избытком бензилмеркаптана или метилового эфира меркаптоуксусной кислоты были выделены соответствующие производные LI и LIII. В реакции с *o*-бис(меркаптометил)бензолом при эквимолярном соотношении субстрата и реагента был получен циклический продукт LII. Следует отметить, что со всеми изученными серосодержащими нуклеофилами реакции протекают не селективно, и при эквимолярном соотношении субстрат/реагент наблюдается образование всех трех возможных продуктов.



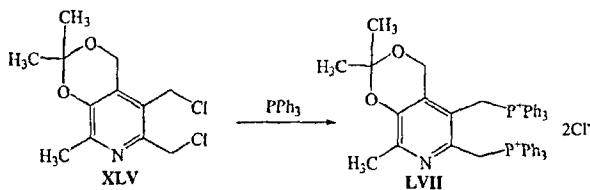
Также не селективно протекает окисление соединения **XLVI** м-хлорпербензойной кислотой с образованием неразделимой смеси продуктов окисления. При исчерпывающем окислении образуется соответствующая N-окись бис-сульфона **LIV**.



С целью дальнейшего раскрытия синтетического потенциала 6-замещенных производных пиридоксина представляло интерес получить ряд производных путем взаимодействия с различными азот- и фосфорсодержащими нуклеофилами. В реакциях соединения **XLV** с аммиаком, изопропиламином или этилендиамином как при эквимольном, так и при избыточном количестве аминной компоненты всегда наблюдается неразделимая колоночной хроматографией смесь продуктов аминирования. Реакция с большим избытком вторичного амина (диметил- или диэтиламина) протекает селективно, и с высоким выходом образуется единственный продукт. Структура полученных трициклических соединений **LV** и **LVI** доказана методами ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии. Мы полагаем, что столь необычный факт селективного получения четвертичных аммониевых солей, указывающий на близкие скорости последовательных реакций алкилирования вторичного амина двумя хлорметильными группами соединения **XLV**, связан со стерическими особенностями пентазамещенных пиридинов (см. выше).



Реакция соединения **XLV** с избытком трифенилфосфина протекает мягко, и с высоким выходом образуется бисфосфониевая соль **LVII**. Структура доказана методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P -спектроскопии и масс-спектрометрии.



Биологическая активность некоторых производных пиридоксина

В рамках поставленной в работе задачи по выявлению среди синтезированных соединений кандидатов в лекарственные средства нами были протестированы некоторые из 6-замещенных производных пиридоксина на различные виды активности. Исследование антибактериальной активности соединений **IV**, **XXXVI**, **XXXVII** и **LVII** на штаммах патогенных микроорганизмов показало, что наибольший интерес представляет бисфосфониевая соль **LVII**. Результаты исследования активности этого соединения приведены в таблицах 3 и 4. В качестве реперных соединений использовались известные антибиотики цефалоспоринового и пенициллинового ряда, а также бензилтрифенилфосфоний хлорид – структурный аналог соединения **LVII**.

Таблица 3. Данные по ингибированию роста патогенных бактерий растворами тестируемых соединений (10 мкг/мл) после 24 часов культивирования.

Штамм	Соединение	Подавление роста, в %
<i>Proteus vulgaris</i>	LVII	10.1
	Цефазолин	94.3
	бензилтрифенилфосфоний хлорид	5.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	LVII	82.9
	Цефазолин	87.8
	бензилтрифенилфосфоний хлорид	4.2

Таблица 4. Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл) тестируемых соединений на штаммах патогенных микроорганизмов после 24 часов культивирования

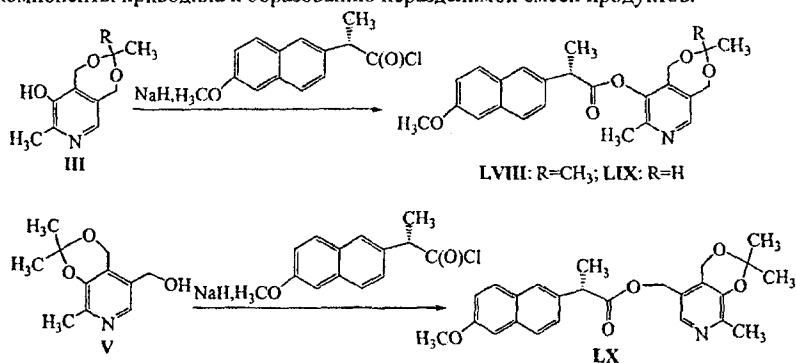
Соединение	Бактериальные штаммы	
	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
LVII	312	39
Цефазолин	156	39
Бензилпенициллин	39	39
Ампициллин	39	39

Из представленных данных можно сделать вывод, что соединение **LVII** удачно сочетает в себе высокую активность и избирательность действия против *Staphylococcus aureus*, относящегося к числу наиболее резистентных штаммов микроорганизмов.

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 пиридоксинный фрагмент, сохранить высокую противовоспалительную активность и при этом уменьшить токсичность, в первую очередь, гастротоксичность?

Исследование противовоспалительной активности проводили в группе доцента Фаттаховой А.Н. на кафедре биохимии КФУ с использованием модели «формалинового отека» на мышах. В качестве тестируемых соединений использовались эфиры напроксена, полученные взаимодействием хлорангидрида S-напроксена с ацетальми и кетальми пиридоксина. В отличие от пиридоксина реакция его 6-гидроксиметилзамещенных производных с хлорангидридом S-напроксена как при эквимольном, так и при двукратном избытке ацилирующей компоненты приводила к образованию неразделимой смеси продуктов.



Результаты исследования показали, что все три соединения (LVIII, LIX и LX) в пределах экспериментальной ошибки определения обладают одинаковой с напроксеном противовоспалительной активностью. Вместе с тем, значение ЛД₅₀ для одного из соединений 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. Разработан удобный способ синтеза 6-замещенных пиридоксина. На основе 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиэтил)пиридин-5-ола синтезированы 52 новых пиридоксина производных.

2. Проведено теоретическое и экспериментальное изучение реакций образования циклических кеталей на основе 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиэтил)пиридин-5-ола и 2,4,5,6-тетраakis(гидроксиэтил)пиридин-3-ола. Установлено, что в обоих случаях продуктами термодинамического контроля являются шестичленные кетали по ароматической гидроксигруппе и гидроксиэтильной группе в четвертом положении пиридинового кольца.

3. С использованием кетальной защиты гидроксиэтильных групп 6-замещенных производных пиридоксина проведено региоселективное окисление гидроксильных групп в различных положениях пиридинового цикла до карбальдегидов, и получены соответствующие оксимы и тиосемикарбазоны.

4. Предложены методики синтеза ряда тио-, amino- и фосфорсодержащих пентазамещенных пиридинов на основе реакций нуклеофильного замещения хлорпроизводных шести- и семичленных кеталей 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиэтил)пиридин-5-ола.

5. Установлено, что фосфорсодержащее производное 6-замещенного пиридоксина обладает высокой бактериостатической активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*, сопоставимую с известными антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

6. Экспериментами *in vivo* показано, что модификация некоторых шести- и семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с использованием известного нестероидного противовоспалительного средства *S*-напроксена приводит к значительному снижению токсичности этих производных на фоне высокой противовоспалительной активности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Штырлин, Н.В. Новый метод синтеза 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиэтил)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. – Вып.84, №8. – С. 1266-1268.
2. Штырлин, Н.В. Теоретическое и экспериментальное исследование циклических ацетонидов 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиэтил)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. – Вып.85, №4. – С. 569-575.
3. Штырлин, Н.В. Экспериментальное и теоретическое исследование 6-замещенных производных пиридоксина. Синтез циклических ацетонидов 2,4,5,6-тетраakis(гидроксиэтил)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. Рer. № 114/10. В печати.
4. Штырлин, Н.В. Синтез и селективная функционализация новых 6-замещенных производных пиридоксина [Текст] / Н.В. Штырлин, М.В. Пугачев, З.М. Рахимова, Ю.Г. Штырлин // 1 Международная конференция “Новые

направления в химии гетероциклических соединений”. - Сб. науч. тр. - Кисловодск, 2009. – С. 225-226.

5. Штырлин, Н.В. Синтез новых производных пиридоксина [Текст] / Н.В. Штырлин // XIV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных “Ломоносов-2007” химия. - Тез. докл. - Москва, 2007. - С. 359.

6. Штырлин, Н.В. Синтез и превращения 6-метил-2,3,4-тригидрокси-метилпиридин-5-ола [Текст] / Н.В. Штырлин, Ю.Г. Штырлин // VIII Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». - Тез. докл. – Казань, 2008. – С. 87.

7. Рахимова, З.М. Теоретическое и экспериментальное исследование циклических ацетонидов на основе 6-метил-2,3,4-тригидрокси-метилпиридин-5-ола [Текст] / Н.В. Штырлин, М.В. Пугачев, З.М. Рахимова // XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных “Ломоносов-2009” химия. - Тез. докл. - Москва, 2009. - С. 359.

8. Штырлин, Н.В. Селективное окисление новых 6-замещенных производных пиридоксина [Текст] / Н.В. Штырлин, М.В. Пугачев, З.М. Рахимова, Е.Н. Климовицкий, Ю.Г. Штырлин // II Региональная научно-практическая конференция “Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений”. - Тез. докл. – Казань, 2009. – С. 85-86.

9. Штырлин, Н.В. Теоретическое и экспериментальное исследование циклических ацетонидов новых 6-замещенных производных пиридоксина [Текст] / Н.В. Штырлин, М.В. Пугачев, Л.П. Сысоева, Ю.Г. Штырлин // “XII молодежная конференция по органической химии”. - Тез. докл. – Иваново, 2009. – С. 187-189.

10. Штырлин, Н.В. Полиморфные кристаллы тозилата 1,5-дигидро-3,3,8-триметил-6-гидрокси-метил-[1,3]-диоксапино-[5,6-с]-пиридиний-9-ола [Текст] / Н.В. Штырлин, О.А. Лодочникова, Ю.Г. Штырлин, И.А. Литвинов // V Национальная кристаллохимическая конференция. - Тез. докл. – Казань, 2009. – С. 98.

11. Пугачев, М.В. Синтез 2,6-дигидрокси-метилзамещенных производных пиридоксина [Текст] / М.В. Пугачев, Н.В. Штырлин, З.М. Рахимова // IX Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». - Тез. докл. – Казань, 2009. – С. 68.

12. Гарипов, М.Р. Синтез и биологическая активность 6-замещенных производных пиридоксина [Текст] / М.Р. Гарипов, З.М. Рахимова, М.В. Пугачев, Н.В. Штырлин, А.Д. Стрельник // IX Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». - Тез. докл. – Казань, 2009. – С. 25.

13. Пугачев, М.В. Оксимы и тиосемикарбазоны на основе 6-замещенных производных пиридоксина [Текст] / М.В. Пугачев, Н.В. Штырлин // XVII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных “Ломоносов-2010” химия. - Тез. докл. - Москва, 2010. – С. 1.

Отпечатано в полном соответствии с представленным оригинал-макетом

Подписано в печать 28.09.2010.
Форм. 60 × 84 1/16. Гарнитура «Таймс». Печать ризографическая.
Печ. л. 1,25. Тираж 120. Заказ 350.

Лаборатория оперативной полиграфии Издательства Казанского Университета
420045, Казань, Кр. Позиция, 2а
Тел. 233-72-12