

УДК 547.823

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
6-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА**

*Н.В. Штырлин, Л.П. Сысоева, О.А. Лодочникова,
Р.З. Мусин, Ю.Г. Штырлин*

Аннотация

На основе 5,6-дихлорметильного производного пиридоксина в реакциях нуклеофильного замещения с дитиолами и вторичными аминами получены гетероциклические соединения. Состав и строение продуктов доказаны методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА.

Ключевые слова: пиридоксин, нуклеофильное замещение, гетероциклические соединения.

*Памяти профессора
Е.Н. Климовицкого
посвящается*

Введение

Витамин В₆ является одним из важнейших витаминов, необходимых для жизнедеятельности живых организмов. Название «витамин В₆» применяется сразу к трем соединениям, отличающимся функциональными группами в γ -положении к атому азота пиридинового кольца: гидроксиметильной (пиридоксин), альдегидной (пиридоксаль) и аминотетильной (пиридоксамин). Витамин В₆, который в организме представлен коферментными формами – пиридоксальфосфатом и пиридоксаминфосфатом [1], входит в состав более 100 ферментов, контролирующих реакции переаминирования α -аминокислот с α -кетокислотами [2, 3], декарбоксилирования с отщеплением α - или β -карбоксовой группы аминокислот [4, 5], рацемизации аминокислот [6, 7], расщепления β -окси- и γ -кето- α -аминокислот [8], замещения β -оксигрупп α -аминокислот [9, 10] и некоторые другие процессы. Ферменты пиридоксальфосфата играют также важную роль в регуляции белкового, углеводного и липидного обмена, биосинтезе гема и биогенных аминов, гормонов щитовидной железы и других биологически активных соединений [11]. Помимо каталитического действия пиридоксальфосфат участвует в процессе активного транспорта некоторых аминокислот через клеточные мембраны, ему присуща функция регулятора конформационного состояния гликогенфосфорилазы – главного регуляторного фермента, осуществляющего распад гликогена [12].

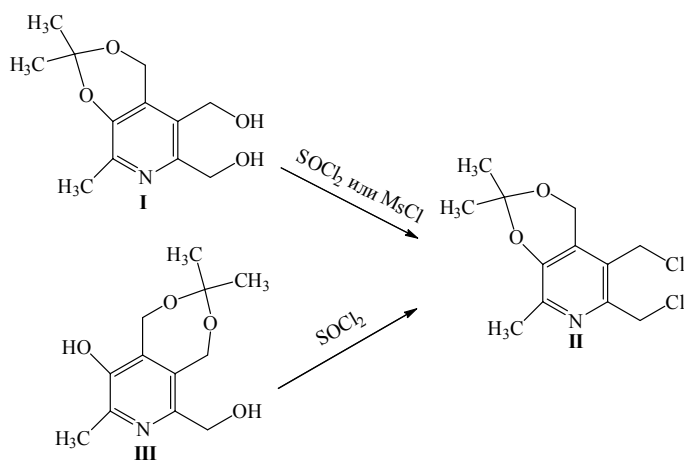
С помощью модификации различных положений в витамине В₆ были получены вещества, проявляющие противоопухолевую [13], кардиопротекторную [14], антибактериальную [15], ноотропную [16], радиопротекторную [17], противовирусную [18] и многие другие виды биологической активности.

В рамках настоящей работы, являющейся продолжением исследований по 6-гидроксиметилзамещенным производным пиридоксина, рассмотрены способы получения гетероциклических структур на их основе.

1. Обсуждение результатов

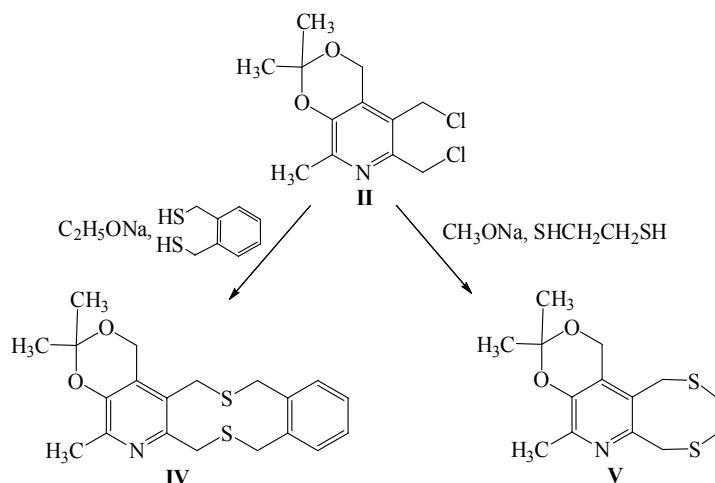
Одним из наиболее удобных способов введения в молекулу различных функциональных групп является проведение реакций нуклеофильного замещения. Для вовлечения в данные реакции спиртовых гидроксильных групп, как правило, необходимо формирование на их основе хорошей уходящей группы путем ее взаимодействия с активирующими агентами, например с алкил- или арилсульфонатами [19, 20]. Для производных пиридоксина активация гидроксильных групп осуществляется путем взаимодействия с хлористым тиоилом или метансульфонилхлоридом [21, 22].

В ранее опубликованных статьях был описан новый способ синтеза 6-метил-2,3,4-трис(гидроксиметил)пиридин-5-ола и проведено экспериментальное и теоретическое исследование циклических ацетонидов на его основе [23, 24]. Для активации гидроксиметильных групп 5,6-бис(гидроксиметил)-2,2,8-триметил-4*H*-[1,3]диоксепино[4,5-*c*]пиридина **I** были предприняты попытки получения мезильного производного на его основе. Однако вместо ожидаемого производного в реакциях соединения **I** с метансульфонилхлоридом было получено соответствующее дихлорпроизводное **II**. Столь неожиданный ход реакции в отличие от производных пиридоксина, мезилаты которых выделены в индивидуальном виде [22], связан с эффектом стерической загруженности пентазамещенных пиридинов, проявляющимся в значительном увеличении скорости замещения мезилатной группы присутствующим в реакционной смеси хлорид-ионом. Попытки выделить мезильные производные в индивидуальном виде удалением хлорид-иона из сферы реакции при взаимодействии с нитратом серебра не увенчались успехом из-за сильного осмоления реакционной смеси.



С большим выходом хлорпроизводное **II** удалось получить, используя в качестве хлорирующего агента хлористый тионил, причем соединение **II** может быть получено как из шестичленного кетала **I**, так и из его семичленного изомера **III**. При этом происходит изомеризация семичленного цикла в шестичленный.

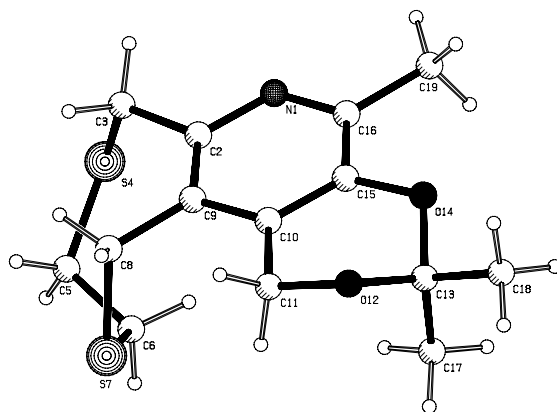
Наличие в соединении **II** двух хлорметильных групп в соседних положениях пиридинового кольца открывало широкие возможности для получения циклических структур в реакциях нуклеофильного замещения с биснуклеофилами. Первоначально для получения подобного рода структур в реакции нуклеофильного замещения с хлорпроизводным **II** использовали различные дитиолы. При эквимольном соотношении соединения **II** и *o*-бис(меркаптометил)бензола был получен тетрациклический продукт **IV**. Аналогично в реакции с этандитиолом при эквимольном соотношении субстрата и реагента был получен соответствующий трициклический продукт **V**, содержащий восьмичленный цикл с двумя атомами серы. Состав и структура синтезированных соединений доказаны с использованием физических методов ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, РСА, а также элементного анализа.



По данным рентгеноструктурного анализа в кристалле соединения **V** восьмичленный гетероцикл реализуется в конформации «твист – ванна – кресло»: четырехатомный фрагмент $\text{C}^3\text{S}^4\text{S}^7\text{C}^8$ можно считать плоским в пределах $0.07(3) \text{ \AA}$, при этом атомы C^2 и C^9 отстоят от него по одну сторону на $-1.224(2) \text{ \AA}$ и $-1.160(2) \text{ \AA}$ соответственно, а атомы C^5 и C^6 – по разные стороны на $0.537(3) \text{ \AA}$ и $-0.479(3) \text{ \AA}$ соответственно. Шестичленный цикл находится в конформации «полукресло»: четырехатомный фрагмент $\text{C}^{11}\text{C}^{10}\text{C}^{15}\text{O}^{14}$ плоский в пределах $0.008(2) \text{ \AA}$, атомы O^{12} и C^{13} отстоят от него по разные стороны на $-0.269(1) \text{ \AA}$ и $0.443(2) \text{ \AA}$ (рис. 1).

В кристаллической упаковке молекулы попарно объединены стекинг-взаимодействиями пиридиновых циклов с кратчайшими расстояниями между их плоскостями 3.56 \AA .

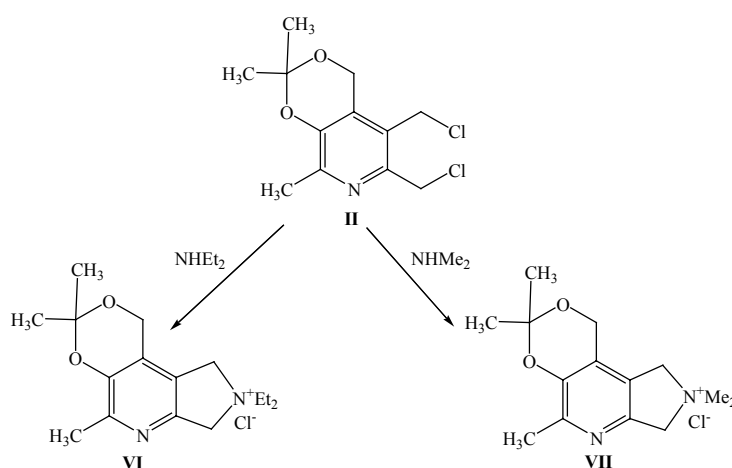
Помимо реакций с серосодержащими нуклеофилами представляло интерес получить циклические производные и с различными азотсодержащими нуклеофилами.

Рис. 1. Геометрия соединения **V** в кристалле

Однако в реакции соединения **II** с этилендиамином как при эквимольном, так и при значительном избытке аминной компоненты всегда наблюдается смесь продуктов аминирования. Судя по данным ЯМР ^1H спектроскопии в реакционной смеси наблюдается образование большого количества продуктов, по-видимому, региоизомерных моно- и бис-аддуктов, что свидетельствует о близких константах скорости соответствующих процессов моно- и бис-алкилирования аминов. Попытки выделения их в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии оказались безуспешными. Многократные попытки варьирования температуры и времени реакции, природы растворителя также приводили к образованию неразделимой смеси продуктов аминирования. Аналогичную ситуацию с образованием большого количества продуктов мы наблюдали и в реакции хлорпроизводного **II** с аммиаком или изопропиламином. По этой причине мы перешли к использованию в качестве нуклеофилов вторичных аминов, для которых процессы полиалкилирования представляются маловероятными.

Оказалось, что при переходе к диэтиламину действительно образуется только один продукт с достаточно высоким выходом. Структура полученного трициклического продукта **VI**, содержащего дигидропиррольный цикл, доказана данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии 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 **II**, также обусловлен стерическими особенностями пентазамещенных пиридинов. Аналогичный результат был получен и при использовании в качестве N-нуклеофила менее стерически загруженного диметиламина. Единственным продуктом реакции, как и в случае с диэтиламином, является четвертичная аммонийная соль **VII**. Безусловно, что столь интересная реакция внутримолекулярного алкилирования вторичных аминов с образованием четвертичной аммонийной соли, селективно протекающая в достаточно мягких условиях, представляет несомненный интерес и заслуживает дальнейшего исследования.

Таким образом, в результате проведенного исследования на основе 5,6-бис(хлорметил)-2,2,8-триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридина **II** с использованием реакций нуклеофильного замещения с дитиолами и вторичными аминами



впервые получены гетероциклические структуры, содержащие пяти-, восьми- или десятичленный цикл, сочлененный с пиридиновым кольцом пиридоксина.

2. Экспериментальная часть

Рентгеноструктурный анализ. Монокристаллы соединения **V** получали кристаллизацией из ацетона. Рентгеноструктурный эксперимент проводили на дифрактометре Smart Apex II ($\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, температура 293 К). Проведен полуэмпирический учет поглощения по программе SADABS. Структуры расшифрованы прямым методом. Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели «наездник». Все расчеты выполнены с использованием комплекса программ SHELXL-97 [25].

Кристаллы **V** триклинные. При 20 °С a 9.191(1), b 9.544(1), c 10.205(2) Å, α 114.876(2), β 104.265(2), γ 104.880(1)°, V 717.9(2) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.376 г/см³, пространственная группа P-1, μ_{Mo} 0.368 см⁻¹. Измерены интенсивности 6130 независимых отражений, 2015 из которых с $I \geq 2\sigma$. Окончательные значения факторов расхожимости R 0.040, R_w 0.0906.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование проводилось на приборе DFS Thermo Electron Corporation (США). Метод ионизации – электронный удар. Энергия ионизирующих электронов составляла 70 эВ, температура источника ионов 280 °С. Использовали капиллярную колонку DB-5MS, длиной 30 м, диаметром 0.254 мм. Газ-носитель – гелий. Обработку масс-спектральных данных проводили с использованием программы Xcalibur. Пробу вводили в виде смеси с хлороформом в соотношении ~ 1 : 100.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker AVANCE 400 (400 и 100 МГц для ядер ¹H и ¹³C соответственно). Химический сдвиг определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя. Данные элементного анализа получены на приборе Perkin Elmer 2400 Series II. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 и Sorbfil Plates. Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле КСКГ фр. 0.10–0.16 (Экофарм).

5,6-Бис(хлорметил)-2,2,8-триметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин (II).

а) К раствору 1.0 г (4.18 ммоль) соединения I [24] в 30 мл хлороформа и 1.06 г (10.4 ммоль) триэтиламина добавляли при 0 °С по каплям 0.78 мл (10.1 ммоль) метансульфонилхлорида, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали водой, органическую часть отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлороформ). Выход продукта 0.81 г (70%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 162–164 °С. Спектр ЯМР¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.55 с (6H, 2CH₃), 2.40 с (3H, CH₃), 4.58 с (2H, CH₂), 4.72 с (2H, CH₂), 4.94 с (2H, CH₂). ЯМР ¹³C {H} (CDCl₃), δ, м.д.: 18.47, 24.61 (CH₃); 37.56, 44.60 (CH₂Cl); 58.22 (CH₂O); 99.92 (C(CH₃)₂); 125.36, 126.25, 144.92, 146.25, 148.31 (C_{pyr}). Найдено (%): С, 51.72; Н, 5.35; N, 5.03. C₁₂H₁₅Cl₂NO₂. Вычислено (%): С, 52.19; Н, 5.47; N, 5.07.

б) В 10 мл хлористого тионила растворяли 0.5 г (2.09 ммоль) соединения I и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а твердый остаток нейтрализовывали 25%-ным раствором поташа в водном спирте, после чего растворитель удаляли в вакууме, а сухой остаток растворяли в хлороформе, осадок отфильтровывали. Далее раствор очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлороформ). Выход продукта 0.49 г (85%).

в) В 10 мл хлористого тионила растворили 0.5 г (2.09 ммоль) соединения III [24] и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 7 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а твердый остаток нейтрализовывали 25%-ным раствором поташа в водном спирте. Растворитель отгоняли в вакууме. Далее сухой остаток растворяли в хлороформе, осадок отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлороформ). Выход продукта 0.37 г (65%).

3,3,5-Триметил-1-гидро-7,9,10,11,12,14-гексагидробензо-[1,3]диоксино-[5,4-d][1,6]дитиоцино[3,4-b]пиридин (IV). К раствору 0.25 г (3.68 ммоль) этилата натрия и 0.31 г (1.82 ммоль) *o*-бис(меркаптометил)бензола в 10 мл абсолютного этанола при 0 °С прибавляли 0.5 г (1.81 ммоль) соединения II. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Сухой остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлороформ-петролейный эфир 1 : 1, затем хлороформ). Выход продукта 0.24 г (36%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 210 °С. Спектр ЯМР¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.57 с (6H, 2CH₃), 2.44 с (3H, CH₃), 3.42 с (2H, CH₂S), 3.43 с (2H, CH₂S), 3.55 с (2H, CH₂S), 3.63 с (2H, CH₂S), 5.03 с (2H, CH₂O), 7.27–7.65 м (4H, C₆H₄). ЯМР ¹³C {H} (CDCl₃), δ, м.д.: 18.69, 24.76 (CH₃); 25.68, 28.55, 29.49, 30.25 (CH₂S); 59.18 (CH₂O); 99.46 (C(CH₃)₂); 124.77, 125.78, 127.54, 127.71, 129.03, 130.18, 136.50, 136.82, 145.14, 147.73, 147.76 (C_{Ar}). Найдено (%): С, 64.65; Н, 6.29; N, 4.34; S, 16.91. C₂₀H₂₃NO₂S₂. Вычислено (%): С, 64.31; Н, 6.21; N, 3.75; S, 17.17. Масс-спектр: Найдено: [M]⁺ 374. C₂₀H₂₃NO₂S₂. Вычислено: M = 373.5.

3,3,5-Триметил-7,9,10,12-тетрагидро-1H-[1,3]диоксино[5,4-d][1,4]дитиоцино[6,7-b]пиридин (V). К раствору 0.24 г (4.44 ммоль) метилата натрия и 0.18 мл (2.15 ммоль) этандитиола в 10 мл абсолютного метанола при 0 °С прибавляли 0.6 г (2.17 ммоль) соединения II. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 40 °С. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, нерастворимый осадок отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлороформ-петролейный эфир 1 : 1, затем хлороформ). Выход продукта 0.34 г (52%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 146–148 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 с (6H, 2CH₃), 2.37 с (3H, CH₃), 2.71 м (2H, CH₂S), 2.89 м (2H, CH₂S), 3.61 с (2H, CH₂S), 3.87 с (2H, CH₂S), 4.87 с (2H, CH₂O). ЯМР ^{13}C {H} (CDCl_3), δ , м.д.: 18.44, 24.49 (CH₃); 26.47, 32.78, 33.82, 34.98 (CH₂S); 58.79 (CH₂O); 99.33 (C(CH₃)₂); 124.24, 124.82, 145.02, 147.03, 147.44 (C_{pyr}). Масс-спектр: Найдено: [M]⁺ 297. C₁₄H₁₉NO₂S₂. Вычислено: M = 297.4.

8,8-Диэтил-3,3,5-триметил-1,7,8,9-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d]пирроло[3,4-b]пиридиний хлорид (VI). К раствору 0.3 г (1.08 ммоль) соединения II в 15 мл хлороформа приливали 0.2 г (2.78 ммоль) диэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч. Затем раствор промывали водой, водную часть отделяли и сушили досуха. Далее твердый остаток растворяли в хлороформе, нерастворимый осадок отфильтровывали, а фильтрат сушили досуха. Выход продукта 0.26 г (77%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 228 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 т (6H, 2CH₂CH₃), $J_{\text{HH}}^3 = 7.1$ Гц), 1.52 с (6H, 2CH₃), 2.35 с (3H, CH₃), 3.94 м (4H, 2CH₂CH₃), 4.70 с (2H, CH₂), 4.89 с (2H, CH₂), 5.41 с (2H, CH₂). ЯМР ^{13}C {H} (CDCl_3), δ , м.д.: 9.37, 18.53, 24.78 (CH₃); 58.25, 58.633, 64.95, 65.25 (CH₂); 100.90 (C(CH₃)₂); 120.84, 123.14, 141.43, 146.70, 149.90 (C_{pyr}). Масс-спектр: Найдено: [M – HCl]⁺ 277. C₁₆H₂₅ClN₂O₂. Вычислено: M = 312.8.

3,3,5,8,8-Пентаметил-1,7,8,9-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-d]пирроло[3,4-b]пиридиний хлорид (VII). К раствору 0.5 г (1,81 ммоль) соединения II в 20 мл хлороформа приливали 1.22 г (9 ммоль) 33%-ного спиртового раствора диметиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 ч. Затем раствор промывали водой, водную часть отделяли и сушили досуха. Далее твердый остаток растворяли в хлороформе, нерастворимый осадок отфильтровали, а фильтрат сушили досуха. Выход продукта 0.36 г (69%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 222–224 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51 с (6H, 2CH₃), 2.34 с (3H, CH₃), 3.73 с (6H, 2CH₃), 4.82 с (2H, CH₂), 4.84 с (2H, CH₂), 5.31 с (2H, CH₂). ЯМР ^{13}C {H} (CDCl_3), δ , м.д.: 18.49, 24.76 (CH₃); 53.72, 58.46, 67.90, 70.25 (CH₂); 100.85 (C(CH₃)₂); 120.65, 123.55, 142.22, 146.62, 149.82 (C_{pyr}). Масс-спектр: Найдено: [M – HCl]⁺ 249. C₁₄H₂₁ClN₂O₂. Вычислено: M = 284.8.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (ГК № 14.740.11.1027 от 23 мая 2011 г.).

Summary

N.V. Shtyrlin, L.P. Sysoeva, O.A. Lodochnikova, R.Z. Musin, Yu.G. Shtyrlin. Synthesis of Heterocyclic Compounds on the Basis of 6-Substituted Pyridoxine Derivatives.

On the basis of 5,6-bis(chloromethyl) pyridoxine derivative, novel heterocyclic compounds were obtained in the reactions of nucleophilic substitution with dithiols and secondary amines. The composition and structure of the products were confirmed by a number of physical methods: ^1H and ^{13}C spectroscopy, mass spectrometry, elemental and X-ray analysis.

Key words: pyridoxine, nucleophilic substitution, heterocyclic compounds.

Литература

1. *Wood W.A.* The discovery, synthesis and role of pyridoxal phosphate: phase I of many phases in the Gunsalus odyssey // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 2003. – V. 312, No 1. – P. 185–189.
2. *Umbreit W.W., O’Kane D.J., Gunsalus I.* Function of the vitamin B₆ group: mechanism of transamination // *J. Biol. Chem.* – 1948. – V. 176, No 2. – P. 629–637.
3. *Snell E.* The vitamin B₆ group. V. The Reversible heteroconversional of pyridoxal and pyridoxamine by transamination reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – V. 67, No 2. – P. 194–197.
4. *Umbreit W.W., Gunsalus I.* The function of pyridoxine derivatives: arginine and glutamic acid decarboxylases // *J. Biol. Chem.* – 1945. – V. 159, No 2. – P. 333–341.
5. *Rothberg S., Steinberg D.* Studies on the mechanism of enzymatic decarboxylation // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79, No 12. – P. 3274–3278.
6. *Wood W.A., Gunsalus I.C.* D-Alanine formation: a racemase in *Streptococcus faecalis* // *J. Biol. Chem.* – 1951. – V. 190, No 1. – P. 403–416.
7. *Park H., Kim K-M., Lee A., Ham S., Nam W., Chin J.* Bioinspired chemical inversion of L-amino acids to D-amino acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129, No 6. – P. 1518–1519.
8. *Sanadi D., Bennet M.* Synthesis of serine from glycine in mitochondrial fragments // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1960. – V. 39, No 2. – P. 367–369.
9. *Yanofsky C.* Enzymatic studies with a series of tryptophan auxotrophs of *Escherichia coli* // *J. Biol. Chem.* – 1957. – V. 224, No 2. – P. 783–792.
10. *Metzler D.E., Longenecker J.B., Snell E.E.* The reversible catalytic cleavage of hydroxyamino acids by pyridoxal and metal salts // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – V. 76, No 3. – P. 639–644.
11. *Clayton P.T.* B₆-responsive disorders: a model of vitamin dependency // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2006. – V. 29, No 2–3. – P. 317–326.
12. *Okada M., Ishikawa K., Watanabe K.* Effect of vitamin B₆ deficiency on glycogen metabolism in the skeletal muscle, heart and liver of rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 1991. – V. 37, No 4. – P. 349–357.
13. *Korytnyk W., Srivastava S.C., Angelino N., Gotti P.G.G., Paul B.* A general method of modifying the 2-methyl group of pyridoxol. Synthesis and biological activity of 2-vinyl- and 2-ethynylpyridoxols and related compounds // *J. Med. Chem.* – 1973. – V. 16, No 10. – P. 1096–1101.
14. *Haque W., Diakur J., Pham V., Rehman A., Whitney T., Omar M., Yi S., Qasim Khan A.* Dual antiplatelet/anticoagulant pyridoxine analogues: Pat US 0094761 A1, IPC C07D 401/02; Merchant & Gould PC. – Оpubл. 04.05.2006.
15. *Morisawa Y., Kataoka M., Watanabe T., Kitano N., Matsuzawa T.* Studies on anticoccidial agents. 1. Synthesis and anticoccidial activity of 4-deoxypyridoxol and its esters // *J. Med. Chem.* – 1974. – V. 17, No 10. – P. 1083–1086.

16. Ковлер М.А., Караев А.Л., Балякина М.В., Жукова З.Н., Авакумов В.М., Гунар В.И. Синтез и нейрофармакологическая активность дисульфидных производных пиридоксина // Хим.-фарм. журн. – 1988. – Т. 22, № 10. – С. 1185–1187.
17. Back D.F., de Oliveira G.M., Vargas J.P., Lang E.S., Tabarelli G. Chelation of UO_2^{2+} and Th^{IV} by $\text{N,N}'$ -bis(pyridoxylideneiminato)R (R = n-propyl, diethylamine), new dianionic Schiff bases derived from vitamin B6: Synthesis and structural features of $[\text{Th}(\text{pyr}2\text{pen})_2]$ (pen = 1,3-propylendiamine), $[\text{UO}_2(\text{pyr}2\text{pen})(\text{CH}_3\text{OH})]$ and $[\text{UO}_2(\text{pyr}2\text{dien})] 2\text{H}_2\text{O}$ (dien = diethylenetriamine). Searching further modelings for heavy metals damage inhibition in living beings // J. Inorg. Biochem. – 2008. – V. 102, No 4. – P. 666–672.
18. Stranix B., Beaulieu F., Bouchard J.-E., Milot G., Zhigang W., Ruel R. HIV integrase inhibitors from pyridoxine: Pat WO 46555 A1, IPC C07D 213/81; Ambrilla biopharma Inc. – Оpubл. 10.12.2009.
19. Netscher T., Bohrer P. Towards highly activating leaving groups: studies on the preparation of some halogenated alkyl sulfonates // Molecules. – 2002. – V. 7, No 8. – P. 601–617.
20. Lepore S.D., Mondal D. Recent advances in heterolytic nucleofugal leaving groups // Tetrahedron. – 2007. – V. 63, No 24. – P. 5103–5122.
21. Green J.L., Alice J., Williams M., Montgomery J.A. Vitamin B₆ analogs. III. Some 5-aminomethyl and 5-thiomethyl derivatives of pyridoxine and 4-desoxy pyridoxine // J. Med. Chem. – 1964. – V. 7, No 1. – P. 20–23.
22. Liu L., Breslow R. Polymeric and dendrimeric pyridoxal enzyme mimics // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – V. 12, No 12. – P. 3277–3287.
23. Штырлин Н.В., Стрельник А.Д., Сысоева Л.П., Лодочникова О.А., Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г. Новый метод синтеза 6-метил-2,3,4-трис(гидрокси метил)пиридин-5-ола // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, Вып. 8. – С. 1266–1268.
24. Штырлин Н.В., Лодочникова О.А., Пугачев М.В., Маджидов Т.И., Сысоева Л.П., Литвинов И.А., Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г. Теоретическое и экспериментальное исследование циклических ацетонидов 6-метил-2,3,4-трис(гидрокси метил)пиридин-5-ола // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46, Вып. 4. – С. 569–575.
25. Sheldrick G.M. SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement. – Goettingen: University of Goettingen, 1997.

Поступила в редакцию
30.06.11

Штырлин Никита Валерьевич – кандидат химических наук, младший научный сотрудник отдела прикладной химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: NikitaShtyrlin@rambler.ru

Сысоева Любовь Петровна – кандидат химических наук, научный сотрудник отдела прикладной химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Лодочникова Ольга Александровна – кандидат химических наук, научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Мусин Рашид Загитович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Штырлин Юрий Григорьевич – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом прикладной химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: Yurii.Shtyrlin@ksu.ru