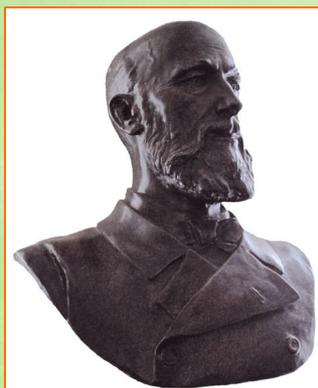
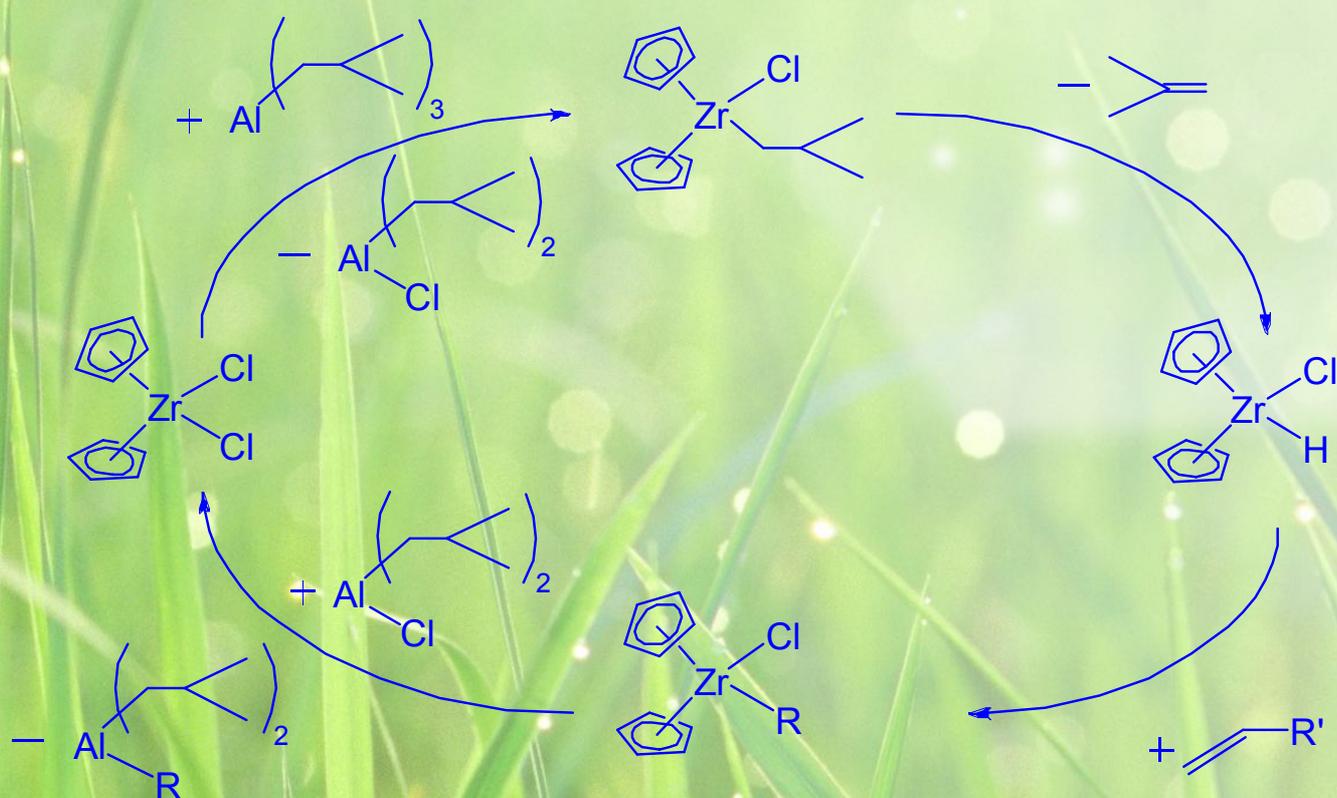


Бутлеровские сообщения

№4, том 50. 2017



ISSN 2074-0212



ISSN 2074-0948

International Edition in English:
Butlerov Communications



*Юридическим учредителем журнала “Бутлеровские сообщения” является
ООО “Инновационно-издательский дом “Бутлеровское наследие”*

Журнал является официальным печатным органом Научного фонда им. А.М. Бутлерова (НФБ), которому также делегировано право юридически представлять интересы журнала.

Организационно в журнале существует институт соучредительства, в рамках которого с соучредителем подписывается Договор или Соглашение о научно-техническом, инновационном и научном издательском сотрудничестве.

В 2017 году соучредителями журнала являются:

1. Бурятский государственный университет,
2. Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности,
3. Ивановский государственный университет,
4. Кемеровский государственный университет,
5. Общественная организация Республиканское химическое общество им. Д.И. Менделеева Татарстана,
6. Отделение “Физико-химическая биология и инновации” Российской академии естественных наук,
7. Пермская государственная фармацевтическая академия,
8. Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
9. Российский государственный университет нефти и газа им. И.М. Губкина,
10. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
11. Самарский государственный технический университет,
12. Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королёва,
13. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
14. Саратовский государственный университет,
15. Национальный исследовательский Томский государственный университет,
16. Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
17. Тульский государственный университет,
18. Федеральное казенное предприятие “НИИ химических продуктов” (г. Казань),
19. Челябинский государственный университет,
20. Отдел информатизации Центра новых информационных технологий Казанского национального исследовательского технологического университета (осуществляет активное содействие функционированию и изданию журнала).

Главный редактор: Самуилов Яков Дмитриевич

Исполнительный редактор: Курдюков Александр Иванович

Адрес редакции:

Ул. Бондаренко, 33-44. г. Казань, 420066. Республика Татарстан. Россия.

Контактная информация:

Сот. тел.: 8 917 891 2622

Электронная почта: butlerov@mail.ru или journal.bc@gmail.ru

Интернет: <http://butlerov.com/>

Свободная цена.

Тираж – менее 1100 шт.

Тираж отпечатан 30 апреля 2017 г.

Синтез и противоопухолевая активность новых алкенилпроизводных пиридоксина, содержащих фрагмент куркумина

Нгуен¹ Тхи Нят Тханг, Павельев¹ Роман Сергеевич, Зиганшина¹ Алиса Александровна, Пугачев¹ Михаил Владимирович, Хисаметдинова² Зили Рафиковна, Катаева² Ольга Николаевна, Штырлин^{1*} Юрий Григорьевич

¹ Научно-образовательный центр фармацевтики. Казанский (Приволжский) федеральный университет. ул. Кремлевская, д.18. г. Казань, 420008. Республика Татарстан. Россия.

Тел.: (843) 233-73-63. E-mail: yurii.shtyrlin@gmail.com

² Отдел органической химии. Химический институт им. А.М. Бутлерова. Казанский (Приволжский) федеральный университет. ул. Кремлевская, 18. г. Казань, 420008. Республика Татарстан. Россия.

Тел.: (843) 233-74-63. E-mail: Igor.Antipin@kpfu.ru

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: алкенилпроизводные пиридоксина, реакция Виттига, куркумин, цитотоксичность, противоопухолевая активность.

Аннотация

Предложен удобный способ синтеза новых алкенилпроизводных пиридоксина, содержащих фрагмент природного соединения куркумина. На первом этапе реакцией окисления первичной гидроксильной группы ацеталей (кеталей) пиридоксина был получен новый ряд альдегидов, по реакции Виттига которых с (4-этокси-2,4-диоксибутил)трифенилфосфоний хлоридом были получены алкенилпроизводные по пятому и шестому положению пиридоксинового цикла. Реакцию проводили в хлористом метиле в закрытом сосуде под давлением при температуре 70 °С. Целевые продукты были выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Варьирование условий реакции, а именно, температуры, природы основания и растворителя, с целью увеличения выхода целевых продуктов не увенчалось успехом. Продукты были охарактеризованы методами масс-спектрометрии высокого разрешения в комплексе с ВЭЖХ, спектроскопией ЯМР (¹H, ¹³C, NOESY, COSY, HSQC) и PCA (для кристаллических образцов). Показано, что целевые соединения в растворе находятся в виде смеси двух таутомеров – дикетонной и кето-енольной формы – в близких соотношениях, однако кето-енольная форма несколько преобладает. Следует отметить, что в продуктах реакции Виттига по шестому положению пиридоксинового цикла дикетонной формы становится несколько больше, чем у соответствующих продуктов по пятому положению. Оказалось, что положение таутомерного равновесия не зависит от природы растворителя. Изучение цитотоксичности некоторых полученных соединений проводили *in vitro* на культуре условно-нормальных эмбриональных клеток почки человека HEK-293 и на клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. Полученные соединения обладают цитотоксичностью по отношению к клеткам HEK-293 в интервале концентраций 30-60 мкМ, а в интервале концентраций 17-30 мкМ – по отношению к клеткам MCF-7, демонстрируя определенную селективность противоопухолевого действия.

Введение

Направленный синтез и установление взаимосвязи структуры органических соединений с их биологическими свойствами являются одним из приоритетных направлений современной органической химии. В настоящее время наиболее актуальной является задача синтеза биологически активных соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью – смертность от рака в мире продолжает неуклонно возрастать и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, через несколько лет выйдет на первое место, превысив смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ранее в работах [1-4] было показано, что производные природного соединения пиридоксина (одна из форм витамина В₆), содержащие винильный фрагмент в положениях 2, 4, 5 и 6 пиридоксинового цикла, обладают высокой противоопухолевой активностью. В настоящей работе синтезированы и исследованы на биологическую активность алкенилпроизводные пиридоксина, содержащие в пятом и шестом положениях фрагмент другого природного соединения – куркумина [5, 6], также обладающего умеренной противоопухолевой активностью.

Экспериментальная часть

Исходные вещества. Подготовку использованных в работе растворителей проводили по стандартным методикам [7]. Пиридоксина гидрохлорид фирмы DSM Nutritional Products GmbH (Германия) использовали после дополнительной осушки в вакууме (2-10 мбар) в течение 2 часов при 80 °С. Температура плавления составляет 208 °С с разложением [8].

Взвешивание веществ проводили на весах *Shinko denshi AJH-620CE* (Япония) с погрешностью измерения ±0.001 г. Реакции Виттига проводили в закрытых сосудах в реакторе параллельного жидкофазного синтеза *Heidolph Synthesis 1* (Германия).

Физико-химические измерения.

Структуры полученных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и РСА.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC, NOESY, COSY регистрировали на приборе *Bruker Avance 400* (рабочая частота 400.17, 100.62). В качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C {¹H} использовали сигналы хлороформа (δH 7.26, δC 77.16 м.д.), ацетона-*d*⁶ (δH 3.33, δC 29.84 м.д.), ДМСО-*d*⁶ (δH 2.50, δC 39.52 м.д.), хлористого метилена (δH 5.32, δC 54.00 м.д.), метанола (δH 4.87, δC 49.00 м.д.).

ВЭЖХ/МС эксперимент был проведен с использованием масс-спектрометра высокого разрешения *TripleTOF 5600, AB Sciex* (Германия) из раствора в метаноле методом турбо-ионной ионизации при энергии столкновения с молекулами азота 10 эВ.

Температуры плавления продуктов определяли с помощью прибора *Stanford Research Systems MPA-100 OptiMelt*.

Хроматографическую очистку полученных соединений проводили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле «Acros» (60-200) меш.

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (РФ).

Для названия веществ была использована программа ChembiDrawUltra 13.0.

Методики синтеза соединений.

Соединения **2** и **3** были получены по известным методикам [9-14].

Общая методика получения соединений 4 и 5. К раствору исходного ацеталя (кетала) пиридоксина (5.00 ммоль) в 100 мл ацетонитрила добавляли активированный оксид марганца(IV) (6.52 г, 75.0 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 20 минут. Затем осадок отфильтровывали. Далее фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – этилацетат).

2,2,8-Триметил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин-5-карбальдегид (4a). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **2a** (1.05 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 70% (0.75 г), желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H полностью совпадает с описанным в литературе [15].

8-Метил-2-пропил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин-5-карбальдегид (4b). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **2b** (1.12 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 75 % (0.83 г), желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 0.77 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, CH(CH₂)₂CH₃), 1.28 – 1.37 (м, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 1.55-1.67 (м, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 2.23 (с, 3H, CH₃), 4.77 (т, 1H, ³J_{HH} = 4.6 Гц, CH(CH₂)₂CH₃), 4.83, 4.94 (AB, 2H, ²J_{HH} = 17.8 Гц, CH₂O), 8.18 (с, 1H, CH), 9.73 (с, 1H, C(O)H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃) δ, м.д.: 13.56 (с, CH(CH₂)₂CH₃), 16.58 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 18.99 (с, CH₃), 35.82 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 65.28 (с, CH₂O), 99.40 (с, CH(CH₂)₂CH₃), 125.94 (с, C_{pyr}), 127.96 (с, C_{pyr}), 146.53 (с, C_{pyr}), 147.85 (с, C_{pyr}), 153.36 (с, C_{pyr}), 191.32 (с, C(O)H). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 222.1125. C₁₂H₁₆NO₃, вычислено [M+H]⁺ 222.1125.

8-Метил-2-(ундекан-2-ил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин-5-карбальдегид (4c) (смесь двух диастереомеров, 1:1). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **2c** (1.68 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 69% (1.15 г), желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 0.85 (т, 6H, ³J_{HH} = 6.6 Гц, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 1.01-1.07 (м, 6H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.16-1.36 (м, 28H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.37-1.47 (м, 2H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.58-1.70 (м, 2H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.88-1.99 (м, 2H, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 2.5 (с, 6H, 2CH₃), 4.83 (д, H, ³J_{HH} = 4.5 Гц, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 4.84 (д, H, ³J_{HH} = 4.5 Гц, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 5.11, 5.28 (AB, 1H, ²J_{HH} = 17.9,

CH₂O), 5.12, 5.28 (AB, 2H, ²J_{HH} = 17.6 Гц, CH₂O), 8.45 (с, 2H, 2CH), 10.00 (с, 2H, 2C(O)H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃)δ, м.д.: 13.41 (с, CH₃), 13.63 (с, CH₃), 13.73 (с, CH₃), 14.21 (с, CH₃), 19.47 (с, CH₃), 19.52 (с, CH₃), 22.78 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 26.99 (с, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 27.03 (с, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.43 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.81 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 30.10 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 30.62 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 30.97 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 32.00 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 37.21 (с, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 37.26 (с, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 66.04 (с, 2CH₂O), 102.70 (с, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 126.44 (с, 2C_{pyr}), 128.58 (с, C_{pyr}), 128.59 (с, C_{pyr}), 146.96 (с, 2CH), 148.64 (с, C_{pyr}), 148.68 (с, C_{pyr}), 154.08 (с, C_{pyr}), 154.12 (с, C_{pyr}), 191.88 (с, 2C(O)H). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 334.2377. C₂₀H₃₂NO₃, вычислено [M+H] 334.2377.

9-Гидрокси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (5a). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **3a** (1.20 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 70% (0.83 г), желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H совпадает с описанным в литературе [16].

9-Гидрокси-8-метил-3-пропил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (5b). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **3b** (1.27 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 75 % (0.94 г), желтые кристаллы, Т.пл. 112 °С (разл). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆) δ, м.д.: 0.91 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.4 Гц, CH(CH₂)₂CH₃), 1.36-1.46 (м, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 1.53-1.68 (м, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 2.52 (с, 3H, CH₃), 4.74, 5.02 (AB, 2H, ²J_{HH} = 15.9 Гц, CH₂O), 4.92 (т, 1H, ³J_{HH} = 5.9 Гц, CH(CH₂)₂CH₃), 5.01, 5.36 (AB, 2H, ²J_{HH} = 16.4 Гц, CH₂O), 9.87 (с, 1H, C(O)H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (ацетон-*d*₆)δ, м.д.: 14.15 (с, CH(CH₂)₂CH₃), 18.69 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 19.50 (с, CH₃), 34.97 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 61.63 (с, CH₂O), 63.39 (с, CH₂O), 105.07 (с, CH(CH₂)₂CH₃), 135.87 (с, C_{pyr}), 138.60 (с, C_{pyr}), 141.63 (с, C_{pyr}), 145.46 (с, C_{pyr}), 151.66 (с, C_{pyr}), 195.00 (с, C(O)H). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 252.1230. C₁₃H₁₈NO₄, вычислено [M+H] 252.1230.

9-Гидрокси-8-метил-3-(ундекан-2-ил)-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (5c) (смесь двух диастереомеров, 1:1). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **3c** (1.83 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 78 % (1.42 г), желтые кристаллы, Т.пл. 92 °С (разл). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: (т, 6H, ³J_{HH} = 6.7 Гц, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 0.96 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Гц, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 0.97 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Гц, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.06-1.16 (м, 2H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.18-1.33 (м, 26H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.34-1.46 (м, 2H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.52-1.63 (м, 2H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.79-1.90 (м, 2H, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 2.54 (с, 6H, 2CH₃), 4.53 (д, 2H, ³J_{HH} = 8.1 Гц, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 4.78, 5.08 (AB, 2H, ²J_{HH} = 16 Гц, CH₂O), 4.79, 5.09 (AB, 2H, ²J_{HH} = 16 Гц, CH₂O), 5.11, 5.44 (AB, 2H, ²J_{HH} = 16.2 Гц, CH₂O), 5.12, 5.45 (AB, 2H, ²J_{HH} = 16.2 Гц, CH₂O), 9.96 (с, 2H, 2C(O)H). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃) δ, м.д.: 14.26 (с, 2CH₃), 15.05 (с, 2CH₃), 18.54 (с, 2CH₃), 22.82 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 26.82 (с, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 26.86 (с, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.48 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.76 (с, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.79 (с, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 30.07 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 31.00 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 32.04 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 32.22 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 35.29 (с, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 61.57, 61.77, 63.12, 63.31 (с, 4CH₂O), 108.84 (с, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 135.82 (с, 2C_{pyr}), 139.05 (с, 2C_{pyr}), 140.00 (с, 2C_{pyr}), 143.92 (с, C_{pyr}), 143.97 (с, C_{pyr}), 193.30 (с, 2C(O)H). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 364.2482. C₂₁H₃₄NO₄, вычислено [M+H] 364.2482.

9-Гидрокси-8-метил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (5d). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **3d** (1.06 г, 5.00 ммоль). Выход продукта 85% (0.89 г), желтые кристаллы, Т.пл. 130 °С (разл). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆) δ, м.д.: 2.46 (с, 3H, CH₃), 4.86 (с, 2H, CH₂O), 4.91 (с, 2H, CH₂O), 5.18 (с, 2H, OCH₂O), 9.85 (с, 1H, C(O)H), 10.13 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (DMCO-*d*₆) δ, м.д.: 19.43 (с, CH₃), 63.33 (с, CH₂O), 64.92 (с, CH₂O), 96.12 (с, OCH₂O), 135.16 (с, C_{pyr}), 137.57 (с, C_{pyr}), 140.07 (с, C_{pyr}), 145.45 (с, C_{pyr}), 151.14 (с, C_{pyr}), 194.25 (с, C(O)H). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 210.0761. C₁₀H₁₂NO₄, вычислено [M+H] 210.0761.

Общая методика получения соединений 7 и 8. К раствору соединения **6** (1.00 г, 2.16 ммоль) в 30 мл хлористого метилена последовательно прибавляли альдегид (2.16 ммоль) и триэтиламин (1.5 мл, 10.80 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 70 °С. Растворитель удаляли в вакууме, сухой остаток растворяли в этилацетате (50 мл), нерастворимый осадок трифенилфосфиноксида отфильтровывали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент – диэтиловый эфир).

Этил-(2Z,4E)-3-гидрокси-5-(2,2,8-триметил-4H-[1,3]диоксепино[4,5-с]пиридин-5-ил)пента-2,4-диеноат (7a) (смесь двух таутомеров, дикетонная форма: кето-енольная форма = 4:6). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **4a** (0.45 г, 2.16 ммоль). Выход продукта 20 % (0.14 г), желтые кристаллы, Т.пл. 138 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.27 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.29 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.54 (с, 6H, C(CH₃)₂), 1.54 (с, 6H, C(CH₃)₂),

2.40 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.65 (с, 2H, (O)CCH₂C(O)), 4.20 (к, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.22 (к, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.88 (с, 2H, CH₂O), 4.90 (с, 2H, CH₂O), 5.17 (с, 1H, C(OH)=CHC(O)O), 6.35, 7.20 (AB, 2H, ³J_{HH} = 15.8 Гц, CH=CH), 6.73, 7.46 (AB, 2H, ³J_{HH} = 16.0 Гц, CH=CH), 8.22 (с, 1H, CH), 8.27 (с, 1H, CH), 11.94 (с, 1H, C(OH)=CHC(O)O). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃) δ, м.д.: 14.23 (с, CH₂CH₃), 14.35 (с, CH₂CH₃), 18.77 (с, CH₃), 18.98 (с, CH₃), 24.75 (с, 2C(CH₃)₂), 48.44 (с, C(O)CH₂C(O)), 59.03 (с, CH₂O), 59.10 (с, CH₂O), 60.52 (с, 2CH₂CH₃), 93.14 (с, C(OH)=CHC(O)O), 99.80 (с, C(CH₃)₂), 99.97 (с, C(CH₃)₂), 124.16 (с, C_{pyr}), 124.56 (с, C_{pyr}), 124.83 (с, CH=CH), 125.41 (с, C_{pyr}), 125.44 (с, C_{pyr}), 127.10 (с, CH=CH), 129.09 (с, CH=CH), 137.18 (с, CH=CH), 137.97 (с, CH_{pyr}), 138.99 (с, CH_{pyr}), 145.91 (с, C_{pyr}), 146.07 (с, C_{pyr}), 148.49 (с, C_{pyr}), 150.30 (с, C_{pyr}), 167.24 (с, C(OH)), 168.11 (с, C(O)), 172.79 (с, C(O)), 191.32 (с, C(O)CH₂). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 320.1492. C₁₇H₂₂NO₅, вычислено [M+H] 320.1492.

Этил-(2Z,4E)-3-гидрокси-(8-метил-2-пропил-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин-5-ил)пента-2,4-диеноат (7b), (смесь двух таутомеров, дикетонная форма: кето-енольная форма = 4:6). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **4b** (0.48 г, 2.16 ммоль). Выход продукта 18 % (0.13 г), желтые кристаллы, Т.пл. 84 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.01 (т, 6H, ³J_{HH} = 7.4 Гц, 2CH(CH₂)₂CH₃), 1.28 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.31 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.52-1.63 (м, 4H, 2CHCH₂CH₂CH₃), 1.80-1.94 (м, 4H, 2CHCH₂CH₂CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.45 (с, 3H, CH₃), 3.66 (с, 2H, (O)CCH₂C(O)), 4.22 (к, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.24 (к, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.93 – 5.03 (м, 6H, 2CH(CH₂)₂CH₃ + 2CH₂O), 5.19 (с, 1H, C(OH)=CHC(O)O), 6.35 (ABX, 2H, ³J_{HH} = 15.8 Гц, ⁴J_{HH} = 0.9 Гц, CH=CH), 7.18 (ABX, 2H, ³J_{HH} = 15.8 Гц, CH=CH), 6.73, 7.45 (AB, 2H, ³J_{HH} = 16.0 Гц, CH=CH), 8.25 (с, 1H, CH), 8.29 (с, 1H, CH), 11.95 (ABX, 1H, ⁴J_{HH} = 0.9 Гц, CH=CHC(OH)). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃)δ, м.д.: 14.03 (с, 2CH(CH₂)₂CH₃), 14.27 (с, CH₂CH₃), 14.39 (с, CH₂CH₃), 17.07 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 17.11 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 18.62 (с, CH₃), 18.91 (с, CH₃), 36.32 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 36.35 (с, CHCH₂CH₂CH₃), 48.53 (с, C(O)CH₂C(O)), 60.59 (с, CH₂CH₃), 61.75 (с, CH₂CH₃), 64.59 (с, CH₂O), 64.63 (с, CH₂O), 93.30 (с, C(OH)=CHC(O)O), 99.88 (с, CH(CH₂)₂CH₃), 99.95 (с, CH(CH₂)₂CH₃), 124.16 (с, C_{pyr}), 124.56 (с, C_{pyr}), 125.15 (с, CH=CH), 125.4 (с, C_{pyr}), 125.44 (с, C_{pyr}), 127.25 (с, CH=CH), 128.97 (с, CH=CH), 137.12 (с, CH=CH), 138.49 (с, CH_{pyr}), 139.67 (с, CH_{pyr}), 145.91 (с, C_{pyr}), 146.07 (с, C_{pyr}), 148.50 (с, C_{pyr}), 150.30 (с, C_{pyr}), 168.05 (с, C(O)), 172.82 (с, C(O)), 191.35 (с, C(O)CH₂). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 334.1649. C₁₈H₂₄NO₅, вычислено [M+H] 334.1649.

Этил-(2Z,4E)-3-гидрокси-5-(8-метил-2-(ундекан-2-ил)-4H-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридин-5-ил)пента-2,4-диеноат (7c), (смесь двух диастереомеров, 1:1) (смесь двух таутомеров, дикетонная форма: кето-енольная форма = 4:6). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **4c** (0.72 г, 2.16 ммоль). Выход продукта 18 % (0.17 г), желтые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 0.87 (т, 12H, ³J_{HH} = 6.9 Гц, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 1.05 (д, 6H, ³J_{HH} = 6.2 Гц, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.06 (д, 6H, ³J_{HH} = 6.2 Гц, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.23-1.34 (м, 56H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.29 (т, 6H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, 2CH₂CH₃), 1.32 (т, 6H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, 2CH₂CH₃), 1.37-1.48 (м, 4H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.59-1.70 (м, 4H, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 1.88-1.99 (м, 4H, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 2.43 (с, 6H, CH₃), 2.45 (с, 6H, CH₃), 3.66 (с, 4H, 2(O)CCH₂C(O)), 4.22 (к, 4H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.24 (к, 4H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.80 (д, 1H, ³J_{HH} = 4.5 Гц, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 4.81 (д, 1H, ³J_{HH} = 4.5 Гц, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 4.82 (д, 1H, ³J_{HH} = 4.5 Гц, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 4.83 (д, 1H, ³J_{HH} = 4.5 Гц, (CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 4.97 (с, 4H, 2CH₂O), 4.99 (с, 4H, 2CH₂O), 5.17 (с, 2H, 2C(OH)=CHC(O)O), 6.34, 7.18 (2AB, 4H, ³J_{HH} = 15.8 Гц, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, 2CH=CH), 6.72, 7.45 (2AB, 4H, ³J_{HH} = 16.1 Гц, 2CH=CH), 8.24 (с, 2H, 2CH), 8.29 (с, 2H, 2CH). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (CDCl₃) δ, м.д.: 13.69 (с, CH₃), 13.72 (с, CH₃), 13.78 (с, CH₃), 13.82 (с, CH₃), 14.26 (с, 2CH₂CH₃), 14.38 (с, 2CH₂CH₃), 18.64 (с, CH₃), 18.69 (с, CH₃), 18.85 (с, CH₃), 18.90 (с, CH₃), 22.82 (с, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 27.03 (с, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.47 (с, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.74 (с, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 29.96 (с, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 31.04 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 31.07 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 31.19 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 31.24 (с, 2(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 32.04 (с, 4(CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃)), 37.26 (с, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 37.31 (с, 2CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 48.51 (с, 2C(O)CH₂C(O)), 60.57 (с, 2CH₂CH₃), 61.74 (с, 2CH₂CH₃), 64.76 (с, 2CH₂O), 64.82 (с, 2CH₂O), 93.20 (с, 2C(OH)=CHC(O)O), 102.59 (с, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 102.63 (с, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 102.69 (с, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 102.72 (с, CHCH(CH₃)(CH₂)₈CH₃), 124.57 (с, 2C_{pyr}), 124.99 (с, 2CH=CH), 125.87 (с, 2C_{pyr}), 126.27 (с, 2C_{pyr}), 127.12 (с, 2C_{pyr}), 127.20 (с, 2CH=CH), 129.14 (с, 2CH=CH), 137.23 (с, 2CH=CH), 138.60 (с, 2CH_{pyr}), 139.62 (с, 2CH_{pyr}), 147.97 (с, C_{pyr}), 148.01 (с, C_{pyr}), 148.11 (с, C_{pyr}), 148.15 (с, C_{pyr}), 148.21 (с, C_{pyr}), 148.25 (с, C_{pyr}), 150.01 (с, C_{pyr}), 150.05 (с, C_{pyr}), 167.26 (с, C(OH)), 168.12 (с, C(O)), 172.83 (с, C(O)), 191.37 (с, C(O)CH₂). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено [M+H]⁺ 446.2901. C₂₆H₄₀NO₅, вычислено [M+H] 446.2901.

Этил-(2Z,4E)-3-гидрокси-5-(9-гидрокси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]-пиридил-6-ил)пента-2,4-диеноат (8a) (смесь двух таутомеров, дикетонная форма: кето-енольная

форма = 5:6). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **5a** (0.51 г, 2.16 ммоль). Выход продукта 15 % (0.11 г), желтые кристаллы, Т.пл. 80 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.28 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.31 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.51 (с, 12H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.48 (с, 3H, CH_3), 2.50 (с, 3H, CH_3), 3.67 (с, 2H, $(\text{O})\text{CCH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.22 (к, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.23 (к, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.92 (с, 2H, CH_2O), 4.93 (с, 2H, CH_2O), 5.02 (с, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.22 (с, 1H, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$), 6.94, 7.42 (AB, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.23, 7.67 (AB, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 11.90 (с, 1H, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено $[M+H]^+$ 350.1598. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_6$, вычислено $[M+H]$ 350.1598.

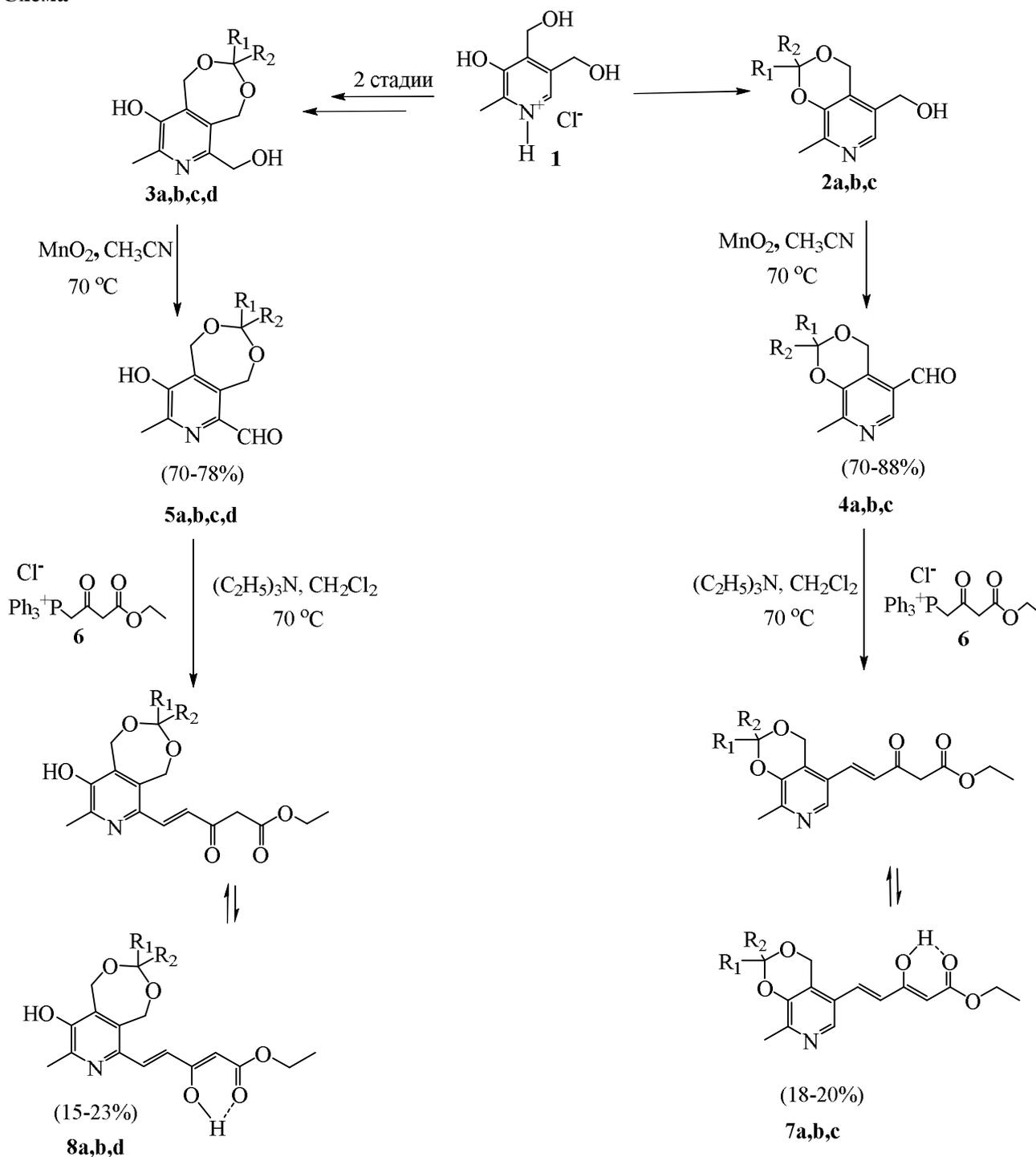
Этил-(2Z,4E)-3-гидрокси-5-(9-гидрокси-8-метил-3-пропил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-ил)пента-2,4-диеноат (8b) (смесь двух таутомеров, дикетонная форма: кето-енольная форма = 5:6). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **5b** (0.54 г, 2.16 ммоль). Выход продукта 23 % (0.18 г), желтые кристаллы, Т.пл. 81 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 0.97 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, $2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.28 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.31 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.39-1.50 (м, 4H, $2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 4H, $2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.46 (с, 3H, CH_3), 2.47 (с, 3H, CH_3), 3.67 (с, 2H, $(\text{O})\text{CCH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.21 (к, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.22 (к, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.92 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 4.93 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 4.73, 5.09 (AB, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Гц, CH_2O), 4.74, 5.10 (AB, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Гц, CH_2O), 4.85, 5.16 (AB, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $2\text{CH}_2\text{O}$), 4.85, 5.17 (AB, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $2\text{CH}_2\text{O}$), 5.18 (с, 1H, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$), 6.88, 7.45 (AB, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.21, 7.69 (AB, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 11.88 (с, 1H, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ , м.д.: 14.03 (с, $2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 14.24 (с, CH_2CH_3), 14.40 (с, CH_2CH_3), 18.13 (с, $2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.91 (с, CH_3), 19.05 (с, CH_3), 34.72 (с, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.77 (с, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.63 (с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 60.41 (с, CH_2CH_3), 61.66 (с, CH_2CH_3), 61.92 (с, CH_2O), 61.98 (с, CH_2O), 63.29 (с, CH_2O), 63.51 (с, CH_2O), 93.12 (с, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$), 105.35 (с, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 105.38 (с, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 125.72 (с), 127.69 (с), 130.61 (с), 133.41 (с), 134.33 (с), 134.62 (с), 135.19 (с), 138.45 (с), 140.15 (с), 141.49 (с), 143.91 (с), 144.46 (с), 147.67 (с), 148.66 (с), 167.75 (с, $\text{C}(\text{OH})$), 169.00 (с, $\text{C}(\text{O})$), 172.97 (с, $\text{C}(\text{O})$), 192.44 (с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено $[M+H]^+$ 364.1755. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6$, вычислено $[M+H]$ 364.1755.

Этил-(E)-5-(9-гидрокси-8-метил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-ил)-3-оксопент-4-еноат (8d) (смесь двух таутомеров, дикетонная форма: кето-енольная форма = 5:6). Реакцию проводили согласно общей методике с использованием соединения **5d** (0.45 г, 2.16 ммоль). Выход продукта 23 % (0.16 г), желтые кристаллы, Т.пл. 82 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.20 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.22 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 2.13 (с, 3H, CH_3), 2.16 (с, 3H, CH_3), 3.61 (с, 2H, $(\text{O})\text{CCH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.13 (к, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.14 (к, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.67 (с, 2H, CH_2O), 4.68 (с, 2H, CH_2O), 4.76 (с, 4H, $2\text{OCH}_2\text{O}$), 4.91 (с, 2H, CH_2O), 4.92 (с, 2H, CH_2O), 5.13 (с, 1H, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$), 6.88, 7.42 (AB, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.18, 7.66 (AB, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}$), 11.92 (с, 1H, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ , м.д.: 14.19 (с, CH_2CH_3), 14.35 (с, CH_2CH_3), 18.41 (с, 2CH_3), 48.63 (с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 58.40 (с, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 64.32 (с, $2\text{CH}_2\text{O}$), 65.76 (с, CH_2O), 66.03 (с, CH_2O), 92.96 (с, $\text{C}(\text{OH})=\text{CHC}(\text{O})\text{O}$), 97.16 (с, $2\text{OCH}_2\text{O}$), 125.34 (с), 127.53 (с), 130.88 (с), 132.97 (с), 133.25 (с), 134.37 (с), 134.61 (с), 137.85 (с), 138.56 (с), 139.24 (с), 146.97 (с), 147.48 (с), 149.49 (с), 150.82 (с), 167.37 (с, $\text{C}(\text{OH})$), 169.39 (с, $\text{C}(\text{O})$), 172.78 (с, $\text{C}(\text{O})$), 192.07 (с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$). Масс-спектр (HRMS-ESI): найдено $[M+H]^+$ 322.1285. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_6$, вычислено $[M+H]$ 322.1285.

Определение цитотоксичности синтезированных соединений. Для определения цитотоксичности алкенилпроизводных пиридоксина использовали клетки *HEK-293* из списка NCI-60 (Онкоцентр Фокс Чейз, США). Для определения противоопухолевой активности алкенилпроизводных пиридоксина использовали клетки аденокарциномы молочной железы человека *MCF-7* из списка NCI-60. Условия их культивирования: α -MEM+10% эмбриональная телячья сыворотка + L-глутамин + 1% пенициллин-стрептомицин.

Цитотоксичность алкенилпроизводных пиридоксина (гидрохлоридов) оценивали с использованием пролиферативного МТТ-теста (МТТ – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) (Promega, США). Клетки (3 тыс. клеток в лунке) культивировали в 90 мкл среды α -MEM в стандартных условиях в 96-луночном культуральном планшете в течение суток (для их прикрепления к поверхности дна лунки). Далее добавляли 10 мкл раствора алкенилпроизводных пиридоксина и инкубировали в стандартных условиях в течение 72 часов. Концентрация стокового раствора для всех соединений составляла 10^{-3} М. Далее среду с препаратами заменяли на чистую среду α -MEM 80 мкл и добавляли по 20 мкл МТТ-реагента (5 мг/мл), инкубировали в CO_2 -инкубаторе при температуре 37 °С в течение 3.5 часов, затем удаляли среду и добавляли 100 мкл ДМСО. Спустя 10 минут измеряли оптическую плотность клеточных растворов при 555 нм (референтная длина волны – 650 нм) на планшетном ридере TECAN (Швейцария). Результаты представляли в процентном отношении к контролю, не подвергнутому действию препаратов.

Схема



a) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; b) $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{C}_3\text{H}_7$; c) $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_9\text{H}_{19}$; d) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

Рентгеноструктурный анализ. Рентгеноструктурные исследования кристаллов были проведены на дифрактометре *Bruker SMART Apex II* (графитовый монохроматор, $\lambda\text{-Mo-K}\alpha$ 0.71073 Å, температура 293 К, ω -сканирование). Вследствие невысокой отражающей способности кристаллов, для некоторых соединений не удалось добиться высокого качества экспериментального массива, однако структура была расшифрована однозначно. Полуэмпирический учет поглощения был проведен при помощи программы SADABS15 [17]. Структуры были расшифрованы прямым методом по программе SIR201416 [18]. Неводородные атомы были уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении с использованием программы SHELXL-201417 [19]. Пространственное расположение атомов водорода было определено с использованием модели «наездник». Все расчеты были проведены с помощью программ WinGX18 [20] и APEX219 [21]. Параметры PCA структур **7a** были депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе реакцию окисления первичной гидроксильной группы ацеталей (кеталей) пиридоксина **2** и **3** проводили в ацетонитриле с использованием активированного MnO₂ при нагревании. Выход карбонилсодержащих соединений **4** и **5** составил 70-88 % (схема).

Алкенилпроизводные пиридоксина **7** и **8** получали по известным из литературы методикам [22,23], последовательно прибавляя триэтиламин и соответствующий альдегид к раствору фосфониевой соли **6** в хлористом метиле. Реакцию проводили в течение трех дней при постоянном перемешивании, в закрытом сосуде под давлением при температуре 70 °С (схема).

Целевые продукты были выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Выход соединений **7** и **8** составил 15-23% (табл. 2). С целью повышения выхода целевых продуктов мы попытались увеличить температуру реакции, однако при этом наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси, и выход продуктов значительно понизился. Замена триэтиламина на гидрид натрия также привела к осмолению. Снятие сложноэфирной защиты как в основной, так и в кислой среде осуществить не удалось ввиду деструкции исходного соединения.

Согласно данным ЯМР-спектроскопии, продукты **5** и **6** в растворе CDCl₃ существуют в виде смеси двух таутомеров – дикетонной и кето-енольной формы – в близких соотношениях (табл. 1), однако кето-енольная форма несколько преобладает. Следует отметить, что в продуктах реакции Виттига по шестому положению пиридоксинового цикла **8** дикетонной формы становится несколько больше, чем у соответствующих продуктов по пятому положению **7**. Получить соединение **8c** не удалось, что, по-

Табл. 2. Соотношение дикетонной / кето-енольной формы и выход продуктов **7-8**

Соединение	Соотношение дикетонная / кето-енольная форма	Выход, %
7a	4:6	20
7b	4:6	18
7c	4:6	18
8a	5:6	15
8b	5:6	23
8d	5:6	23

Табл. 1. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента для структуры **7a**

Формула	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃
Молекулярная масса	287.35
Температура, К	273(2)
Сингония	триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1
<i>Z</i>	2
<i>a</i> /Å,	9.1010(10)
<i>b</i> /Å,	9.4970(10)
<i>c</i> /Å,	10.0180(10)
α /°	63.324(4)
β /°	77.090(4)
γ /°	84.825(4)
Объем ячейки/Å ³	754.11(14)
<i>d</i> , g/cm ³	1.265
Кэф. поглощения, см ⁻¹	0.086
Число измеренных отражений	15238
Число независимых отражений (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	3126
<i>R</i> _{int}	0.0183
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0646
<i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.2314
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0769
<i>wR</i> (<i>F</i> ²) (all data)	0.2445

видимому, связано со стерическими препятствиями со стороны *ortho*-заместителя.

С целью изучения влияния растворителей на соотношение дикетонной и кето-енольной форм соединения **7c** были сняты спектры ЯМР ¹H в различных неполярных и полярных апротонных и протондонорных растворителях: хлористом метиле, ацетоне, хлороформе и метаноле. Оказалось, что положение кето-енольного равновесия практически не зависит от природы растворителя.

Структура соединения **7a** была доказана методом рентгеноструктурного анализа (рисунок). В кристалле соединения **7a** имеются две независимых молекулы в асимметричной части ячейки, а также внутримолекулярная водородная связь между атомом кислорода O(4B) и протоном H(3B), принадлежащим O(3B).

Изучение цитотоксичности полученных соединений **7** и **8** проводили *in vitro* на культуре условно-нормальных эмбриональных клеток почки человека HEK-293 и на клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. В качестве препарата сравнения был использован доксорубицин, один из наиболее широко используемых в клинической практике цитостатиков, входящий в составы наиболее популярных комбинаций адьювантной

химиотерапии рака молочной железы первой линии САФ (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил) и второй линии АС (доксорубицин, циклофосфамид) (табл. 3). Исследуемые вещества для улучшения растворимости в воде переводили в гидрохлориды, однако соединения **7** даже в виде гидрохлорида растворить в воде не удалось.

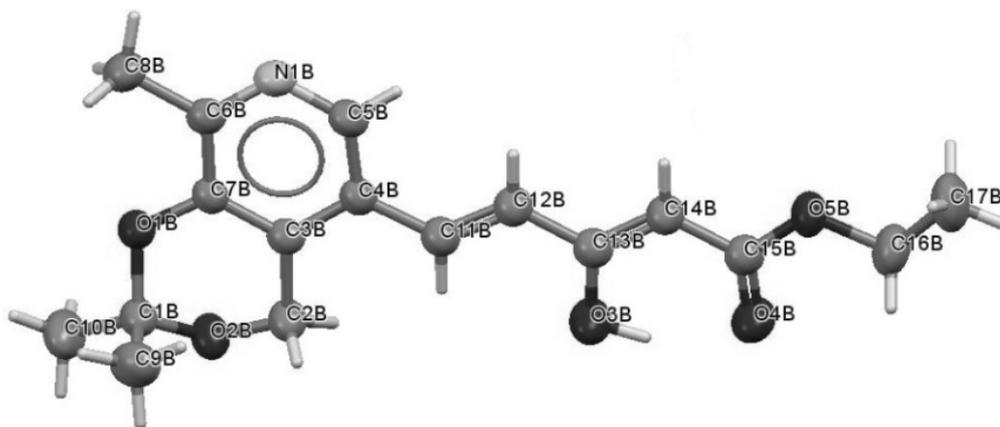


Рисунок. Структура соединения **7a** по данным РСА (атомы пронумерованы в соответствии с экспериментом РСА)

Табл. 3. Цитотоксичность *in vitro* соединений **8**

Соединение	IC ₅₀ , мкМ		Терапевтический индекс CC ₅₀ /IC ₅₀
	<i>MCF-7</i>	<i>HEK-293</i>	
8a	30.4	58.2	1.9
8b	25.5	33.5	1.3
8d	17.0	39.4	2.3
Доксорубицин	1.4	1.4	1

Согласно результатам эксперимента, соединения **8** обладают цитотоксичностью по отношению к клеткам *HEK-293* в интервале концентраций 30-60 мкМ, а в интервале концентраций 17-30 мкМ – по отношению к клеткам *MCF-7*. Их активность находится на уровне куркумина, однако уступает доксорубину. Следует отметить, что в сравнении с доксорубицином синтезированные соединения действуют более избирательно в отношении опухолевых клеток, так в случае соединения **8d** терапевтический индекс составляет 2.3, а у доксорубина 1.

Заключение

Таким образом, по реакции Виттига был получен ряд новых алкенилпроизводных пиридоксина, содержащих фрагмент природного соединения куркумина. Оптимизированы условия проведения реакции: в закрытом сосуде под давлением при температуре 70 °С в качестве растворителя использован хлористый метилен, а в качестве основания – триэтиламин. Показано, что синтезированные алкенилпроизводные пиридоксина, содержащие фрагмент куркумина, обладают противоопухолевой активностью на фоне более низкой токсичности в отношении условно-нормальных клеток. Синтезированные соединения могут представлять интерес при разработке новых безопасных противоопухолевых средств.

Выводы

1. Этил-(2*Z*,4*E*)-3-гидрокси-5-(2,2,8-триметил-4*H*-[1,3]диоксино[4,5-*c*]пиридин-5-ил)пента-2,4-диеноат и этил-(2*Z*,4*E*)-3-гидрокси-5-(9-гидрокси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-*c*]пиридил-6-ил)пента-2,4-диеноат, а также их структурные аналоги с различными заместителями у ацетального атома углерода находятся в растворах в дикетонной и кетонной формах. Положение таутомерного равновесия не зависит от природы растворителя.

2. Алкенилпроизводные пиридоксина, содержащие фрагмент куркумина, проявляют умеренную противоопухолевую активность *in vitro*.

Литература

- [1] W. Korytnyk, N. Angelino, B. Lachmann, P.G. Potti. Substrate specificity of pyridoxine dehydrogenase from yeast, and the synthesis and biological activities of 5-vinyl and 5-ethynyl analogs of pyridoxol. *J. Med. Chem.* **1972**. Vol.15. No.12. P.1262-1265.
- [2] W. Korytnyk, S.C. Srivastava, N. Angelino, P.G. Potti, B. Paul. A general method for modifying the 2-methyl group of pyridoxol, synthesis and biological activity of 2-vinyl- and 2-ethynylpyridoxols and related compounds. *J. Paul, Med. Chem.* **1973**. Vol.16. P.1096-1101.
- [3] M.V. Pugachev, R.S. Pavelyev, T.N.T. Nguyen, A.G. Iksanova, O.A. Lodochnikova, Yu.G. Shtyrlin. Synthesis and antitumor activity of pyridoxine monoalkenyl derivatives. *Russ Chem Bull.* **2016**. Vol.65. P.532-536.
- [4] M.V. Pugachev, T.M. Bulatov, T.N.T. Nguyen, R.S. Pavelyev, O.I. Gnezdilov, O.A. Lodochnikova, D.R. Islamov, O.N. Kataeva, K.V. Balakin, Yu.G. Shtyrlin. Wittig reactions of a bis-triphenylphosphonium pyridoxine derivative. *Tetrahedron Letters.* **2017**. Vol.58. P.766-769.
- [5] M.N. Kathryn, L.D. Jayme, B. Jonathan, G. James, F.P. Guido, A.W. Michael. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J. Med. Chem.* **2017**. Vol.60. P.1620-1637.
- [6] N. Luca, M. Angelo, P. Andrea, P. Giovanni, F. Erika, S. Monica. Excited state dynamics of bisdehydroxycurcumin tert-butyl ester, a diketoshifted derivative of the photosensitizer curcumin. *PLoS One.* **2017**. Vol.12. P.1-19.
- [7] Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. Органические растворители. М.: ИЛ. **1958**. С.519.
- [8] Справочник химика: в 6 т. Л.: Химия. **1971**. Т.2. С.889.
- [9] A. Cohen, E.G. Huges. Synthetical experiments in the B group of vitamins. part v. novel derivatives of pyridoxine. *J. Chem. Soc.* **1952**. P.4384-4386.
- [10] Штырлин Ю.Г., Хайруллина Р.Р., Ризванов А.А., Павельев Р.С., Мартынова Е.В. Анतिретровирусные препараты на основе производных азидотимидина. Пат. 2561501 Российская Федерация. ФГАОУ ВО КФУ. **2015**. Бюл. №24.
- [11] Каюмов А.Р., Штырлин Н.В., Штырлин Ю.Г., Сапожников С.В., Иксанова А.Г., Никитина Е.В. Четвертичные аммониевые соли на основе производных витамина В₆. Пат. 2607522 Российская Федерация. ФГАОУ ВО КФУ. **2017**. Бюл. №1.
- [12] Петухов А.С. Синтез, пространственная структура и свойства семичленных ацеталей пиридоксина. Дис. канд. хим. наук. Казанский гос. ун-т. **2004**. 178с.
- [13] Штырлин Ю.Г., Стрельник А.Д., Петухов А.С., Гарипов М.Р., Штырлин Н.В., Лодочникова О.А., Литвинов И.А., Морозов О.А., Ловчев А.В. Производные пиридоксина с нелинейными оптическими свойствами. Пат. 2501801 Российская Федерация. ФГАОУ ВО КФУ. **2013**. Бюл. №35.
- [14] L.R. Hoffmann. Procédé pour la préparation de dérivés de pyridine. Pat. FR1384099 (A). **1965**.
- [15] W. Korytnyk, E.J. Kris, R.P. Singh. Pyridoxine chemistry. V. synthesis of isopyridoxal, 5-pyridoxic acid lactone, and their derivatives. *J. Org. Chem.* **1964**. Vol.29. P.574-579.
- [16] N.V. Shtyrlin, O.A. Lodochnikova, Yu.G. Shtyrlin. Regioisomeric oximes and thiosemicarbazones derived from 6-substituted pyridoxines. *Mendeleev Communications.* **2012**. Vol.22. P.169-170.
- [17] G.M. Sheldrick. SADABS Version 2007/2. University of Göttingen, Göttingen. **2004**.
- [18] M.C. Burla, R. Caliendo, B. Carrozzini. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. *J. Appl. Cryst.* **2015**. Vol.48. P.306-309.
- [19] G.M. Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta. Crystall. Ogr. C. Struct Chem.* **2015**. Vol.71. P.3-8.
- [20] L.J. Farrugia. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**. Vol.32. P.837-838.
- [21] User manual. APEX (Version 2.1), SAINTPlus-Bruker Advanced-X-Ray Solutions. BrukerXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2006**.
- [22] Стрельник А.Д. Синтез и биологическая активность некоторых производных пиридоксина. Дис. кан. хим. наук: 02.00.03. Казанский гос. ун-т. **2010**. 43-77с.
- [23] Штырлин Н.В. синтез и биологическая активность 6-замещенных производных пиридоксина. Дис. кан. хим. наук: 02.00.03. Казанский гос. ун-т. **2010**. 4-98с.

In the English version of this article, the Reference Object Identifier – ROI: jbc-02/17-50-4-35

Synthesis and antitumor activity of novel alkenyl derivatives of pyridoxine containing a curcumin moiety

Thi N.T. Nguyen,¹ Roman S. Pavelyev,¹ Alisa A. Ziganshina,¹ Mikhail V. Pugachev,¹
Zilya R. Khisametdinova,² Olga N. Kataeva,² and Yury G. Shtyrlin^{1*}†

¹ Scientific and Educational Center of Pharmaceutics. Kazan (Volga Region) Federal University. Kremlyovskaya, 18. Kazan, 420008. Russia. Phone: +7 (843) 233-73-63. E-mail: yurii.shtyrlin@gmail.com

² Organic Chemistry Department. A.M. Butlerov Chemical Institute. Kazan (Volga Region) Federal University. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008. Russia.

Phone: +7 (843) 233-74-63. E-mail: Igor.Antipin@kpfu.ru

*Supervising author; †Corresponding author

Keywords: alkenyl derivatives of pyridoxine, Wittig reaction, curcumin, cytotoxic activity, antitumor activity.

Abstract

A convenient synthetic route to novel alkenyl derivatives of pyridoxine containing a fragment of natural compound curcumin was developed. At the first stage, oxidation of primary hydroxyl group of pyridoxine acetals (ketals) led to a series of novel aldehydes. Wittig reaction of the aldehydes with (4-ethoxy-2,4-dioxybutyl)triphenylphosphonium chloride resulted in a series of 5- and 6-alkenyl substituted pyridoxine derivatives. The reaction was carried in methylene chloride in a tightly closed reaction vessel under pressure at 70 °C. The desired products were isolated using column chromatography on silica gel. Varying the reaction conditions, such as the reaction temperature, the nature of the base and solvent, did not increase the reaction yield. The obtained compounds were characterized using HRMS in combination with HPLC, NMR spectroscopy (¹H, ¹³C, NOESY, COSY, HSQC), and X-ray crystallography (for crystalline samples). It was demonstrated that the synthesized compounds exist in solution as equilibrium mixtures of two tautomeric forms, β-diketone and keto-enol, in comparable amounts. The keto-enol form was slightly favored, and this effect was more pronounced for 5-substituted as compared to 6-substituted derivatives. The solvent nature did not influence the tautomeric equilibrium. Some of the obtained compounds showed a moderate cytotoxicity *in vitro* against the human embryonic kidney HEK-293 cells and the human breast carcinoma MCF-7 cells with IC₅₀ in the range of 30-60 μM and 17-30 μM, respectively, thus demonstrating a selectivity of antitumor action.