

Оригинальная статья

УДК 547.823

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.254-267>**Фотохимическая E/Z-изомеризация изоникотиноилгидразонов
на основе производных пиридоксина**Н.В. Штырлин¹✉, Р.М. Хазиев¹, Д.Р. Исламов², Ю.Г. Штырлин^{1*}¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия²ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, Россия✉ Nikita.Shtyrlin@kpfu.ru, Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru**Аннотация**

Изоникотиноилгидразон 6-карбальдегида пиридоксина **1**, существующий в виде смеси E- и Z-изомеров, проявляет высокую активность в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. В продолжение исследований по разработке противотуберкулезных лекарственных средств оценена фотостабильность соединения **1** и его структурных аналогов, что является важным при производстве фармацевтических субстанций и установлении специфической активности различных изомеров *in vivo*. Показано, что под действием УФ-облучения в растворах соединений **1** и **2**, содержащих свободные гидроксиметильные группы в четвертом и пятом положениях пиридоксина, происходит существенное осмоление реакционной смеси, обусловленное, по-видимому, образованием реакционноспособных орто-хинонметидов. При введении кетальной защиты гидроксиметильных групп в производное пиридоксина, содержащее изоникотиноилгидразонный фрагмент в шестом положении, под действием УФ-облучения реализуется переход из термодинамически более устойчивого E-изомера в Z- вследствие образования внутримолекулярной водородной связи типа NH...N_{пир}. Производное пиридоксина, содержащее изоникотиноилгидразонный фрагмент во втором положении, практически не подвергается фотоизомеризации, что обусловлено наличием внутримолекулярной водородной связи типа OH...N_{C=N}.

Ключевые слова: пиридоксин, изоникотиноилгидразоны, фотоизомеризация.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности № FZSM-2023-0010.

Для цитирования: Штырлин Н.В., Хазиев Р.М., Исламов Д.Р., Штырлин Ю.Г. Фотохимическая E/Z-изомеризация изоникотиноилгидразонов на основе производных пиридоксина // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2025. Т. 167, кн. 2. С. 254–267. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.254-267>.

Original article

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.254-267>

Photochemical E/Z isomerization of isonicotinoyl hydrazones based on pyridoxine derivatives

N.V. Shtyrlin¹✉, R.M. Khaziev¹, D.R. Islamov², Y.G. Shtyrlin¹*

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia

²FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

✉Nikita.Shtyrlin@kpfu.ru, Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

Abstract

Isonicotinoyl hydrazone of 6-carbaldehyde pyridoxine **1**, existing as a mixture of *E* and *Z* isomers, is known to exhibit potent activity against drug-resistant strains of *M. tuberculosis*. This article continues earlier research on the development of anti-tuberculosis drugs by examining the photostability of compound **1** and its structural analogs, which is important for the production of pharmaceutical substances and the determination of the specific activity of various isomers *in vivo*. Under the action of UV irradiation, a significant tarring of the reaction mixture in the solutions of compounds **1** and **2** containing free hydroxymethyl groups at positions 4 and 5 of pyridoxine was observed, apparently due to the formation of reactive *ortho*-quinone methides. However, when ketal protection was employed for hydroxymethyl groups in the pyridoxine derivative containing the isonicotinoyl hydrazone fragment at position 6, a transition from the thermodynamically more stable *E* isomer to *Z* isomer was induced by UV irradiation through the formation of an intramolecular hydrogen bond of the NH...N_{pyr} type. In contrast, owing to the presence of an intramolecular hydrogen bond of the OH...N_{C=N} type, the pyridoxine derivative bearing the isonicotinoyl hydrazone fragment at position 2, underwent no significant photoisomerization.

Keywords: pyridoxine, isonicotinoyl hydrazones, photoisomerization

Acknowledgments. This study was funded by the subsidy allocated to Kazan Federal University for the project part of the state assignment in the sphere of scientific activities (project no. FZSM-2023-0010).

For citation: Shtyrlin N.V., Khaziev R.M., Islamov D.R., Shtyrlin Y.G. Photochemical E/Z isomerization of isonicotinoyl hydrazones based on pyridoxine derivatives. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2025, vol. 167, no. 2, pp. 254–267. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.2.254-267>. (In Russian)

Введение

Ацилгидразоны представляют собой класс органических соединений с широким спектром практического применения. Разнообразная биологическая активность (антибактериальная, антимикотическая, антигемморагическая, миорелаксантная, антиаритмическая, противоопухолевая), обеспечившая внедрение в клиническую практику более десяти лекарственных препаратов, позволяет отнести ацилгидразоны к привилегированным структурам в медицинской химии [1]. Кроме того, интерес исследователей к подобным структу-

рам связан с их склонностью к комплексообразованию [2], реакциям циклизации [3] и *E*-, *Z*-изомеризации [4].

Для ацилгидразонов характерна *E/Z*-изомерия, причем *E*-изомеры термодинамически более устойчивы. Образование *Z*-изомеров возможно при определенных условиях, например, при наличии внутримолекулярной водородной связи [5, 6]. Благодаря этому, в растворе *Z*-изомеры могут образовываться самопроизвольно или под действием УФ-излучения. Удобным объектом для изучения *E/Z*-изомеризации являются 2-пиридилгидразоны, в которых *Z*-изомеры стабилизированы за счет внутримолекулярной водородной связи типа NH...N_{пир} [5]. При этом *Z*-изомер – продукт кинетического контроля – со временем переходит в термодинамически более устойчивый *E*-изомер [5, 6].

Гидразоны, содержащие гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид), называют изоникотиноилгидразонами. Некоторые их производные, разработанные еще в СССР (препараты фтивазид, салюзид и другие), представляют собой пролекарственную форму изониазида и применяются до сих пор в качестве противотуберкулезных лекарственных средств [7]. Синтез новых соединений этого класса продолжается и в настоящее время с целью разработки средств для лечения, в первую очередь, лекарственно-устойчивого туберкулеза [8, 9].

Одним из первых изоникотиноилгидразонов стал изоникотиноилгидразон пиридоксаля (рис. 1), который первоначально позиционировался как перспективное противотуберкулезное средство [10]. Однако в ходе клинических исследований это лекарственное средство вследствие высокого сродства к ионам железа вызывало нарушение обмена веществ, приводящее к избыточному накоплению ионов железа в органах и тканях [11]. Позже были предприняты попытки использовать изоникотиноилгидразон пиридоксаля и его аналоги в терапии атаксии Фрейдриха и других нейродегенеративных заболеваний [12, 13].

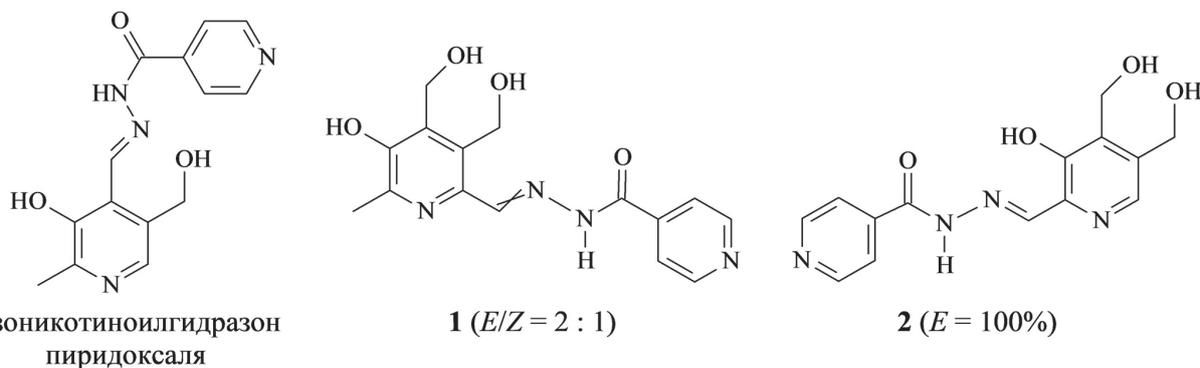


Рис. 1. Структура соединений **1** и **2**

Fig. 1. Structure of compounds **1** and **2**

В работе [14] показано, что изоникотиноилгидразон 6-карбальдегида пиридоксина **1** обладает высокой активностью в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. В среде диметилсульфоксида (ДМСО) за счет внутримолекулярной водородной связи NH...N_{пир} соединение **1** существует в виде смеси *E/Z*-изомеров в соотношении 2:1. Изоникотиноилгидразон 2-карбальдегида пиридоксина **2** присутствует исключительно в виде *E*-изомера, что обусловлено большей устойчивостью внутримолекулярной водородной связи OH...N_{C=N} по сравнению с NH...N_{пир}. В отсутствие каких-либо стабилизирующих факторов производные пиридоксина, содержащие в пятом положении изоникотиноилгидра-

зоновый фрагмент, также представлены исключительно *E*-изомерами, что согласуется с литературными данными [6, 15].

Поскольку в соответствии с XV фармакопеей [16] исследование фотостабильности фармацевтических субстанций является необходимым этапом в разработке лекарственных средств, в настоящей работе рассмотрена фотохимическая изомеризация противотуберкулезного соединения-лидера **1** и его аналогов.

1. Экспериментальная часть

1.1. Приборы и условия проведения эксперимента. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance 400WB (Bruker Corporation, Германия) при рабочих частотах 400.13 и 100.62 МГц на ядрах ^1H и ^{13}C соответственно. В качестве внутреннего стандарта в спектрах ^1H и ^{13}C использовали сигналы трихлорметана ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ и $\delta_{\text{C}} = 77.16$ м.д. соответственно) и ДМСО ($\delta_{\text{H}} = 2.50$ и $\delta_{\text{C}} = 39.52$ м.д. соответственно).

Масс-спектрометрическое детектирование в высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили с помощью масс-спектрометра высокого разрешения TripleTOF 5600 (AB Sciex, Сингапур) в условиях ионизации электростатическим распылением (турбоионный спрей) при энергии столкновения с молекулами азота 10 эВ. Для анализа использовали 1 мкМ растворы веществ в метаноле.

Температуры плавления продуктов определяли на приборе Stanford Research Systems MPA-100 OptiMelt (Stanford Research Systems, США). Хроматографическую очистку полученных соединений проводили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле Acros (60–200 меш) (Acros Organics, Бельгия). Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (ООО «ИМИД», Россия).

УФ-облучение проводили с помощью ультрафиолетовой кварцевой лампы ОУФк-01 «Солнышко» (мощность 300 Вт; эффективный диапазон облучения 180–270 нм).

Для рентгеноструктурного анализа кристаллов использовали четырехкружный дифрактометр XtaLAB Synergy S (Rigaku, Япония) с детектором HyPix и микрофокусной рентгеновской трубкой PhotonJet (излучение CuK_α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)) при температуре 100 К. Полученные данные были проиндексированы и интегрированы с помощью пакета программ CrysAlisPro (Agilent Technologies Ltd, Великобритания). Структуру расшифровывали прямым методом с использованием SHELXT [17] и уточняли методом наименьших квадратов с использованием SHELXL [18]. Изображения сгенерированы с помощью программы Mercury 4.1 [19]. Кристаллы соединений **6** и **11** получали методом медленного испарения из насыщенных растворов в метаноле.

Кристаллографические данные и параметры уточнения соединения **6**: триклинная сингония, пространственная группа *P*-1 (no. 2), $a = 9.1785(5) \text{ \AA}$, $b = 9.4868(5) \text{ \AA}$, $c = 14.4713(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 84.017(4)^\circ$, $\beta = 77.365(4)^\circ$, $\gamma = 79.599(4)^\circ$, $V = 1206.61(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T = 100.0(6) \text{ K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.763 \text{ mm}^{-1}$, $D_{\text{calc}} = 1.256 \text{ g/cm}^3$, 14229 отражений измерено ($6.274^\circ \leq 2\theta \leq 152.784^\circ$), 4864 уникальных отражений ($R_{\text{int}} = 0.0595$, $R_\sigma = 0.0567$). $R_1 = 0.0814$ ($I > 2\sigma(I)$) и $wR_2 = 0.2347$. Идентификатор CCDC: 2403778.

Кристаллографические данные и параметры уточнения соединения **11**: триклинная сингония, пространственная группа *P*-1 (no. 2), $a = 7.8939(2) \text{ \AA}$, $b = 15.3775(5) \text{ \AA}$, $c = 15.9429(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 76.214(3)^\circ$, $\beta = 88.968(2)^\circ$, $\gamma = 76.582(3)^\circ$, $V = 1826.80(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = 99.8(9) \text{ K}$,

$\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.842 \text{ мм}^{-1}$, $D_{\text{calc}} = 1.361 \text{ г/см}^3$, 7409 отражений измерено ($5.712^\circ \leq 2\theta \leq 152.688^\circ$), 7409 уникальных отражений ($R_\sigma = 0.0376$). $R_1 = 0.0626$ ($I > 2\sigma(I)$) и $wR_2 = 0.2010$. Идентификатор CCDC: 2403777.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Spectrum Two FT-IR (Perkin Elmer Inc., США) с приставкой UATR (Single Reflection Diamond) в диапазоне от 4000 до 450 см^{-1} , с разрешением 4 см^{-1} путем усреднения четырех сканов. Образец помещали на поверхность алмаза и прижимали прессом до достижения максимального поглощения с последующей регистрацией спектра.

Названия соединений даны с использованием программы ChemBioDraw Ultra 13.0 (PerkinElmer Inc., США). Нумерация положения заместителей проведена в соответствии с заместительной номенклатурой пиридоксина.

1.2. Методика синтеза соединений. 9-(Трет-бутоксикарбонил)окси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (**5**) получали из соединения **4** (0.39 г, 1.65 ммоль), которое суспензировали в 10 мл хлороформа, добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0.40 мл, 1.73 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0.04 г, 0.33 ммоль). По окончании выделения газа (CO_2), реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 14 ч. Растворитель удаляли в вакууме при температуре не более 25 °С. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь этилацетата с хлороформом (1 : 2)). Выход составил 0.52 г (93 %), получено белое кристаллическое вещество, т. пл. 129–131 °С (разл.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 1.50 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.57 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.49 (с, 3H, CH_3), 4.83 (с, 2H, CH_2), 5.31 (с, 2H, CH_2), 10.06 (с, 1H, CHO). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 18.97 (CH_3), 23.75 (CH_3), 27.66 (CH_3), 58.65 (CH_2), 60.62 (CH_2), 85.20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 102.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 137.48, 142.23, 145.09, 145.78, 150.05, 150.51 ($\text{C}_{\text{ap}} + \text{C}=\text{O}$), 195.10 ($\text{HC}=\text{O}$) (рис. ДМ1). Масс-спектр высокого разрешения (рис. ДМ2): найдено m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1607, рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1598.

(E)-Изоникотиноилгидразон 9-(трет-бутоксикарбонил)окси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегида (**6**) получали следующим образом.

В 10 мл метанола растворяли соединение **5** (0.22 г, 0.65 ммоль) и изониазид (0.09 г, 0.65 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали 12 ч при 25 °С. Выпавшие кристаллы (0.16 г) отделяли и промывали 5 мл холодного метанола. Колоночной хроматографией (элюент – этилацетат) из маточного раствора выделено еще 0.06 г продукта. Выход составил 0.22 г (73 %), получено белое кристаллическое вещество, т.пл. 173–175 °С (разл.). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) конформер № 1, δ , м. д.: 1.27 (с, 6H, 2CH_3), 1.45 (с, 9H, 3CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 4.52 (с, 2H, CH_2), 4.64 (с, 2H, CH_2), 7.59 (д, AA' часть AA'XX' системы, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Гц), 8.14 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.70 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Гц), 12.25 (с, 1H, NH). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) конформер № 2, δ , м. д.: 1.49 (с, 6H, 2CH_3), 1.51 (с, 9H, 3CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 4.76 (с, 2H, CH_2), 5.23 (с, 2H, CH_2), 7.84 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 8.53 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.81 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц), 12.25 (с, 1H, NH). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3) смесь конформеров, δ , м. д.: 18.86 (CH_3), 23.65 (CH_3), 23.83 (CH_3), 27.69 (CH_3), 58.81 (CH_2), 58.88 (CH_2), 61.61 (CH_2), 61.99 (CH_2), 85.03 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 102.60 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 102.74 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.22, 122.99, 134.34, 135.48, 141.07, 141.80, 142.85, 145.22, 145.28, 147.17, 149.61, 149.88, 150.51, 150.59, 150.86 ($\text{C}_{\text{ap}} + 2\text{C}=\text{N}$), 166.79 ($\text{C}=\text{O}$), 166.91 ($\text{C}=\text{O}$) (рис. ДМ3). Масс-спектр высокого разрешения (рис. ДМ4): найдено m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.2087, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$

m/z $[M+H]^+$ 457.2082. ИК ν_{\max} = 2986, 2938, 1754, 1692, 1604, 1551, 1497, 1410, 1386, 1273, 1257, 1219, 1145, 1098, 870, 686 cm^{-1} (рис. ДМ5)

(Z)-изоникотиноилгидразон 9-(*трет*-бутоксикарбонил)окси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (7) получали из соединения 6 (0.30 г, 0.66 ммоль), которое растворяли в 10 мл хлороформа и выдерживали при 25 °С в течение 24 ч под действием УФ-облучения (180–270 нм). Затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – этилацетат). Выход составил 0.12 г (30 %), получено бесцветное маслообразное вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 1.52 (с, 6H, 2 CH_3), 1.58 (с, 9H, 3 CH_3), 2.50 (с, 3H, CH_3), 4.85 (с, 2H, CH_2), 5.17 (с, 2H, CH_2), 7.65 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.81 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 8.81 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 15.73 (с, 1H, NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 19.29 (CH_3), 23.66 (CH_3), 27.68 (CH_3), 58.80 (CH_2), 59.94 (CH_2), 85.55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 103.07 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 121.49, 134.85, 135.45, 140.86, 142.84, 143.15, 144.99, 148.45, 150.20, 150.87 ($\text{C}_{\text{ар}} + \text{C}=\text{N}$), 163.20 ($\text{C}=\text{O}$) (рис. ДМ6). Масс-спектр высокого разрешения (рис. ДМ7): найдено m/z $[M+H]^+$ 457.2087, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$ m/z $[M+H]^+$ 457.2082. ИК ν_{\max} = 2985, 1756, 1688, 1598, 1555, 1480, 1407, 1369, 1272, 1261, 1211, 1143, 1098, 899, 688 cm^{-1} (рис. ДМ8).

Для получения (E)-изоникотиноилгидразона 9-гидрокси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегида (8) в 10 мл метанола растворяли соединение 4 (0.24 г, 1.01 ммоль) и изониазид (0.14 г, 1.01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 25 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5 мл метанола и высушивали в вакууме. Выход составил 0.32 г (90 %), получено желтое кристаллическое вещество, т. пл. 158–161 °С (разл.). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) конформер № 1, δ , м. д.: 1.44 (с, 6H, 2 CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3), 4.86 (с, 2H, CH_2), 5.19 (с, 2H, CH_2), 7.82 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц), 8.47 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.79 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц), 9.39 (с, 1H, OH), 12.03 (с, 1H, NH). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) конформер № 2, δ , м. д.: 1.27 (с, 6H, 2 CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3), 4.50 (с, 2H, CH_2), 4.74 (с, 2H, CH_2), 7.58 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц), 8.08 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.69 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 9.39 (с, 1H, OH), 12.05 (с, 1H, NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), смесь конформеров, δ , м. д.: 19.31 (CH_3), 19.47 (CH_3), 23.52 (CH_3), 23.71 (CH_3), 58.69 (CH_2), 58.83 (CH_2), 60.85 (CH_2), 61.22 (CH_2), 101.57 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 101.78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 121.60, 122.36, 133.27, 134.09, 135.12, 139.43, 139.55, 140.48, 142.57, 143.94, 144.25, 147.21, 147.72, 147.99, 149.47, 150.42, 151.78 ($\text{C}_{\text{ар}} + \text{C}=\text{N}$), 161.64 ($\text{C}=\text{O}$), 168.83 ($\text{C}=\text{O}$) (рис. ДМ9). Масс-спектр высокого разрешения: найдено m/z $[M+H]^+$ 357.1567, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ m/z $[M+H]^+$ 357.1557 (рис. ДМ10). ИК ν_{\max} = 2991, 1666, 1555, 1416, 1374, 1320, 1283, 1213, 1148, 1111, 1081, 888, 695 cm^{-1} (рис. ДМ11).

(Z)-Изоникотиноилгидразон 9-гидрокси-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин-6-карбальдегид (9) получали выдерживанием соединения 8 (0.10 г, 0.28 ммоль) при 25 °С в течение 50 часов под действием УФ-облучения (180–270 нм) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь высушивали в вакууме при 20–25 °С. Выход составил 0.10 г (100 %), получено светло-зеленое кристаллическое вещество, т. пл. 222–225 °С (разл.). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 1.44 (с, 6H, 2 CH_3), 2.48 (с, 3H, CH_3), 4.87 (с, 2H, CH_2), 5.16 (с, 2H, CH_2), 7.70 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.80 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 8.84 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 10.02 (уш. с., 1H, OH), 15.92 (с, 1H, NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 19.45 (с, CH_3), 23.54 (с, CH_3), 58.60 (с, CH_2), 59.24 (с, CH_2), 102.07 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 121.10, 135.62, 135.96,

136.45, 138.80, 140.72, 142.83, 148.59, 150.81 ($C_{ap} + C=N$), 161.75 ($C=O$) (рис. ДМ12). Масс-спектр высокого разрешения (рис. ДМ13): найдено $m/z [M+H]^+$ 357.1564, рассчитано для $C_{18}H_{21}N_4O_4$ $m/z [M+H]^+$ 357.1557. ИК $\nu_{max} = 2908, 1683, 1594, 1553, 1488, 1420, 1398, 1282, 1252, 1219, 1163, 1090, 851, 685 \text{ см}^{-1}$ (рис. ДМ14).

(*E*)-Изоникотиноилгидразон 9-гидрокси-3,3-диметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин-2-карбальдегид (**11**) получали следующим образом. К раствору соединения **10** (0.06 г, 0.26 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли изониазид (0.04 г, 0.26 ммоль) и перемешивали 12 ч при 25 °С, затем охлаждали до 4–6 °С и выдерживали при этой температуре в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 1 мл холодного метанола и высушивали в вакууме. Выход составил 0.07 г (79 %), получено желтое кристаллическое вещество, т. пл. 200–205 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 1.44 (с, 6H, 2CH₃), 4.84 (с, 2H, CH₂), 4.93 (с, 2H, CH₂), 7.85 (д, 2H, $^3J_{HH} = 5.7$ Гц), 8.02 (с, 1H, CH_{ap}), 8.61 (с, 1H, CH=N), 8.83 (д, 2H, $^3J_{HH} = 5.5$ Гц), 11.91 (с, 1H, OH), 12.66 (с, 1H, NH). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 23.56 (CH₃), 58.06 (CH₂), 60.99 (CH₂), 102.30 (C(CH₃)₂), 121.53, 134.24, 134.27, 134.31, 136.91, 139.17, 139.38, 150.56, 151.40, 151.43 ($C_{ap} + C=N$), 161.61 ($C=O$) (рис. ДМ15). Масс-спектр высокого разрешения (рис. ДМ16): найдено $m/z [M+H]^+$ 343.1406, рассчитано для $C_{17}H_{19}N_4O_4$ $m/z [M+H]^+$ 343.1401. ИК $\nu_{max} = 3446, 3147, 2981, 1643, 1602, 1553, 1480, 1409, 1371, 1281, 1221, 1156, 1088, 885, 685 \text{ см}^{-1}$ (рис. ДМ17).

2. Результаты и их обсуждение

На начальном этапе исследований была предпринята попытка провести изомеризацию изоникотиноилгидразонов по шестому и второму положениям пиридоксина (соединения **1** и **2** соответственно) [14] под действием УФ-облучения в метаноле. Однако в обоих случаях наблюдалось существенное осмоление реакционной смеси. Причиной этого, по-видимому, является образование *орто*-хинонметидов, известных своей высокой, а зачастую неконтролируемой, реакционной способностью [20]. Поэтому во всех последующих экспериментах использованы производные пиридоксина, в которых гидроксильные группы защищены кетальной или *трет*-бутоксикарбонильной группами.

Реакцией 6-карбальдегида **4** [21] с ди-*трет*-бутилдикарбонатом в присутствии 4-диметиламинопиридина получен альдегид **5** (схема 1). Последующая конденсация с изониазидом в метаноле при комнатной температуре позволила получить изоникотиноилгидразон **6** исключительно в виде *E*-изомера. Структура полученного продукта подтверждается данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

Длительное выдерживание изоникотиноилгидразона **6** в хлороформе под действием УФ-облучения привело к получению смеси *E/Z*-изомеров **6** и **7** в соотношении 1 : 1, которые удалось выделить в индивидуальном виде колоночной хроматографией. В спектре ЯМР 1H химические сдвиги амидных протонов проявляются в характерных для этого класса соединений областях: для *Z*-изомера синглет находится в более слабых полях (15.56 м. д.) (рис. ДМ18), а для *E*-изомера – в более сильных (12.25 м. д.). Длительное выдерживание (около 2 месяцев) *Z*-изомера **7** в растворе ДМСО- d_6 при комнатной температуре приводило к обратной изомеризации в термодинамически более стабильный *E*-изомер **6**.

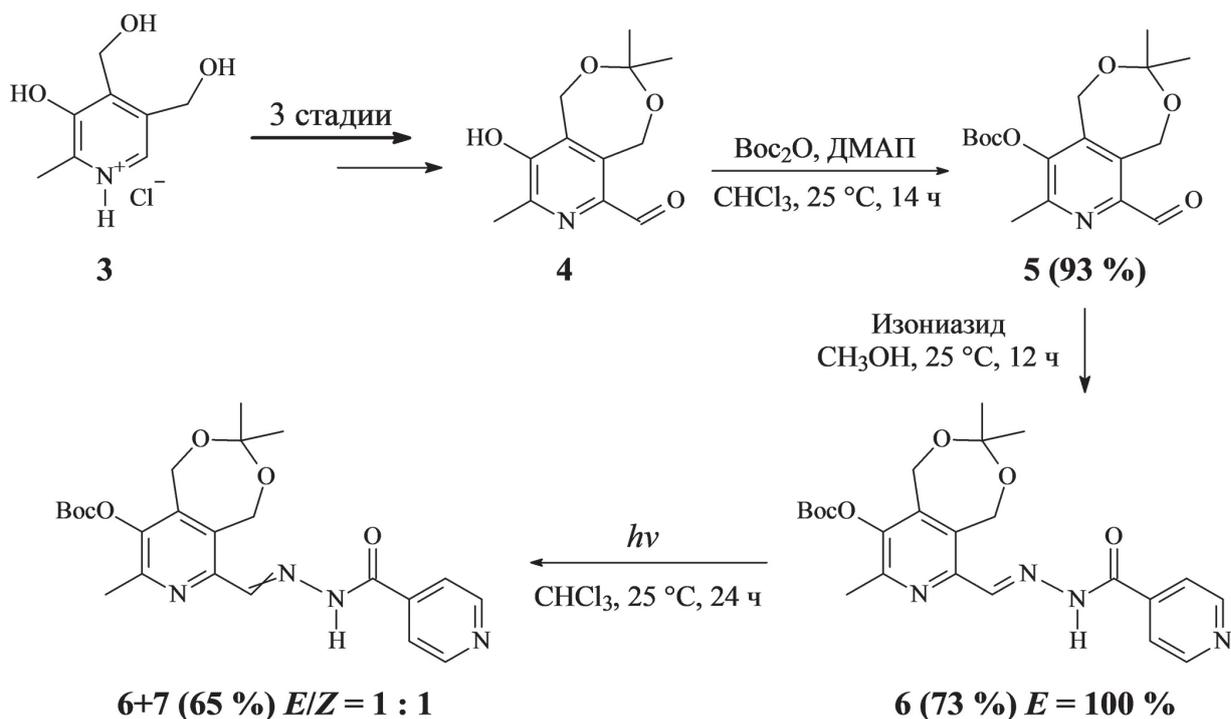


Схема 1. Синтез изоникотиноилгидразонов 6 и 7

Scheme 1. Synthesis of isonicotinoyl hydrazones 6 and 7

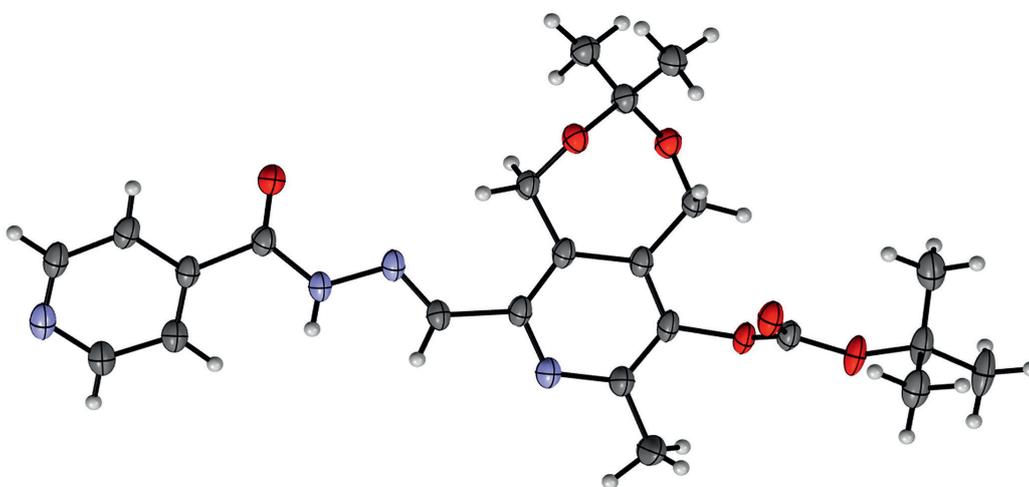


Рис. 2. ORTEP изображение соединения 6. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены при 50 %. Атомы С представлены серым, О – красным и N – голубым цветами

Fig. 2. ORTEP image of compound 6. Thermal ellipsoids are shown at 50 % probability level. C, O, and N atoms are colored gray, red, and blue, respectively

Также был синтезирован изоникотиноилгидразон **8**, в котором ароматическая гидроксигруппа оставалась открытой, а гидроксиметильные группы были защищены с помощью семичленного кетального цикла. Выделенное исключительно в виде *E*-изомера соединение **8** под действием УФ-облучения переходит в *Z*-изомер **9**, что доказывается смещением сигнала NH-группы в слабые поля ЯМР-спектра (15.92 м.д.). Выдерживание соединения **9** при комнатной температуре в растворе ДМСО-*d*₆ в течение 2 месяцев приводило к обратной изомеризации в более стабильный *E*-изомер **8** (схема 2). Следует отметить, что в ЯМР ¹H

спектрах *E*-изомеров **6** и **8** наблюдалось удвоение сигналов, обусловленное медленным в шкале ЯМР обменом протонов из-за заторможенного вращения вокруг амидной связи, что характерно для подобных структур [22, 23].

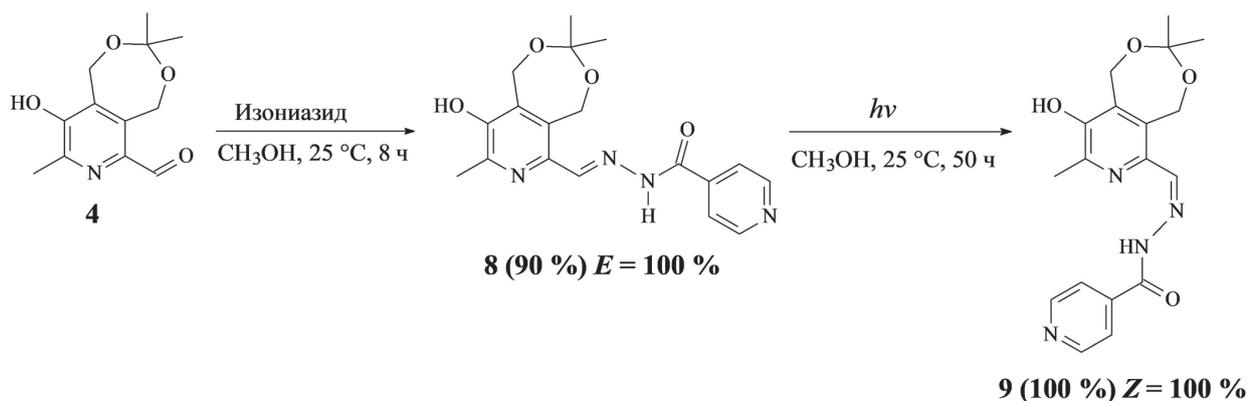


Схема 2. Синтез изоникотиноилгидразонов **8** и **9**

Scheme 2. Synthesis of isonicotinoyl hydrazones **8** and **9**

В отличие от изоникотиноилгидразонов по шестому положению пиридоксина, изоникотиноилгидразон **11**, синтезированный из альдегида **10** [24] (схема 3), оказался устойчивым к фотоизомеризации.

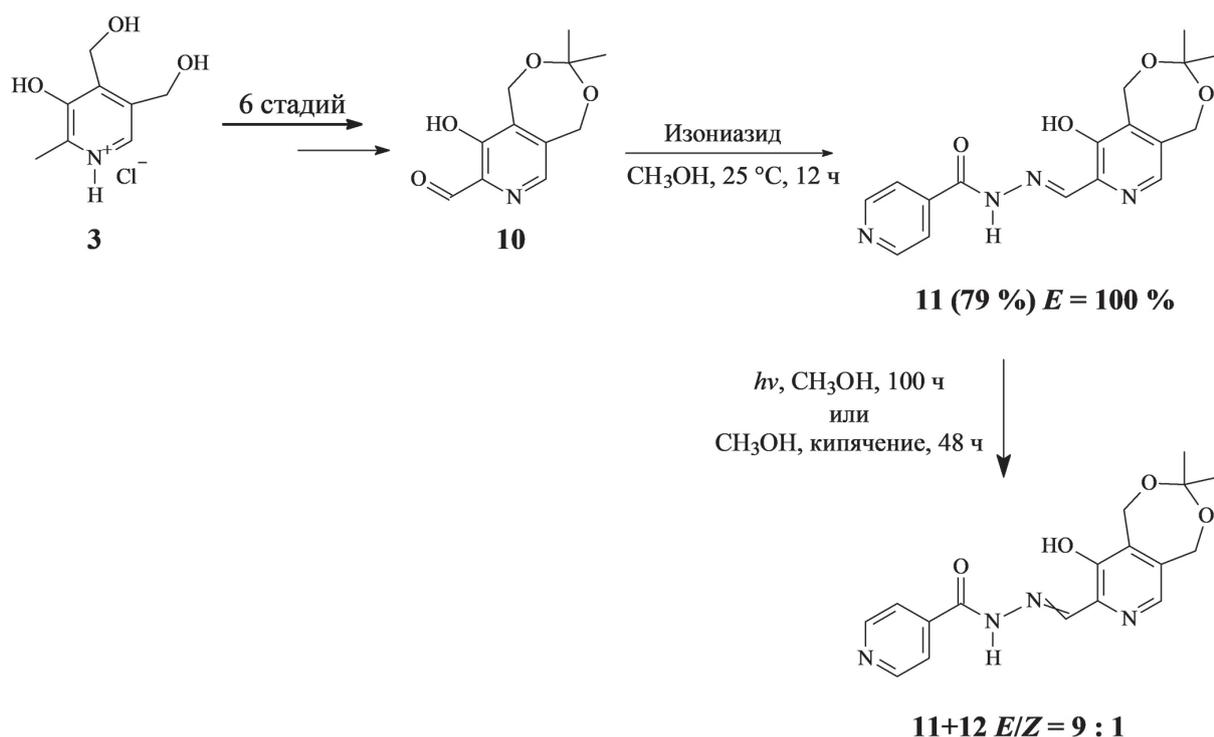


Схема 3. Синтез изоникотиноилгидразона **11**

Scheme 3. Synthesis of isonicotinoyl hydrazone **11**

Первоначально выделенный в виде *E*-изомера гидразон **11** даже по прошествии 100 ч УФ-облучения при комнатной температуре изомеризовался всего лишь на 10 %. Аналогичный результат был получен и при длительном кипячении в метаноле. Структура гидразона **11** по данным рентгеноструктурного анализа представлена на рис. 3. Образование ответственной за устойчивость к УФ-облучению внутримолекулярной водородной связи

типа $\text{OH}\dots\text{N}_{\text{C}=\text{N}}$, подтверждается как смещением химического сдвига ароматической гидроксильной группы гидразона **11** в более слабые поля спектра ^1H ЯМР (12.66 м.д.), так и коротким расстоянием между атомом водорода гидроксильной группы и атомом азота связи $\text{C}=\text{N}$ (1.904 Å).

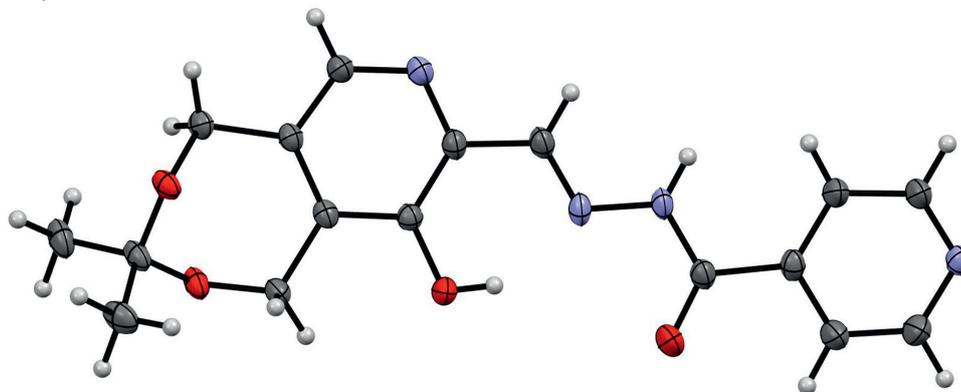


Рис. 3. ORTEP изображение соединения **11**. Эллипсоиды тепловых колебаний приведены при 50 %. Атомы С представлены серым, О – красным и N – голубым цветами. Молекулы растворителя и вторая независимая молекула не показаны для ясности

Fig. 3. ORTEP image of compound **11**. Thermal ellipsoids are shown at 50 % probability level. C, O, and N atoms are colored gray, red, and blue, respectively. Solvent molecules and the second independent molecule are omitted for clarity

Заключение

Таким образом, синтезированы и охарактеризованы физико-химическими методами новые производные пиридоксина, содержащие во втором и шестом положениях изоникотиноилгидразоновые фрагменты. Для ряда соединений под действием УФ-облучения показана возможность фотохимической изомеризации из термодинамически более устойчивого *E*-изомера в *Z*-, что необходимо учитывать при оценке их биологической активности и стабильности при длительном хранении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Литература

1. Socea L.-I., Barbuceanu S.-F., Pahontu E.M., Dumitru A.-C., Nitulescu G.M., Sfetea R.C., Apostol T.-V. Acylhydrazones and their biological activity: A review // *Molecules*. 2022. V. 27, No 24. Art. 8719. <https://doi.org/10.3390/molecules27248719>.
2. Jabeen M. A comprehensive review on analytical applications of hydrazone derivatives // *J. Turk. Chem. Soc., Sect. A*. 2022. V. 9, No 3. P. 663–698. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.1020357>.
3. Lv Y., Meng J., Li C., Wang X., Ye Y., Sun K. Update on the synthesis of N-heterocycles via cyclization of hydrazones (2017–2021) // *Adv. Synth. Catal.* 2021. V. 363, No 23. P. 5235–5265. <https://doi.org/10.1002/adsc.202101184>.
4. Shao B., Aprahamian I. Hydrazones as new molecular tools // *Chem*. 2020. V. 6, No 9. P. 2162–2173. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.007>.
5. Su X., Aprahamian I. Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors // *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43, No 6. P. 1963–1981. <https://doi.org/10.1039/C3CS60385G>.

6. *Palla G., Predieri G., Domiano P., Vignali C., Turner W.* Conformational behaviour and E/Z isomerization of N-acyl and N-arylhydrazones // *Tetrahedron*. 1986. V. 42, No 13. P. 3649–3654. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87332-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87332-4).
7. *Щукина М.Н., Першин Г.Н., Сазонова Е.Д., Макеева О.О.* Ароматические изоникотиноилгидразоны – новый класс химиотерапевтических противотуберкулезных веществ // *Проблемы туберкулеза*. 1954. № 2. С. 44–50.
8. *Ridahunlang N., Bisht R., Rishanlang N.* Isoniazid derivatives as anti-tubercular agents: From structural design to clinical investigations // *Infect. Disord.: Drug Targets*. 2023. V. 23, No 3. P. 44–68. <https://doi.org/10.2174/1871526522666221004152324>.
9. *Hu Y.-Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng L.-S., Lv Z.-S., Xu Z., Wu X.* Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. V. 133. P. 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.002>.
10. *Sah P.P.T.* Nicotinyl and isonicotinyl hydrazones of pyridoxal // *J. Am. Chem. Soc.* 1954. V. 76, No 1. P. 300. <https://doi.org/10.1021/ja01630a096>.
11. *Poňka P., Borová J., Neuwirt J., Fuchs O.* Mobilization of iron from reticulocytes: Identification of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone as a new iron chelating agent // *FEBS Lett.* 1979. V. 97, No 2. P. 317–321. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(79\)80111-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(79)80111-8).
12. *Lim C.K., Kalinowski D.S., Richardson D.R.* Protection against hydrogen peroxide-mediated cytotoxicity in Friedreich’s ataxia fibroblasts using novel iron chelators of the 2-pyridylcarboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone class // *Mol. Pharmacol.* 2008. V. 74, No 1. P. 225–235. <https://doi.org/10.1124/mol.108.046847>.
13. *Singh Y.P., Pandey A., Vishwakarma S., Modi G.* A review on iron chelators as potential therapeutic agents for the treatment of Alzheimer’s and Parkinson’s diseases // *Mol. Diversity*. 2019. V. 23, No 2. P. 509–526. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9878-4>.
14. *Shtyrlin N.V., Khaziev R.M., Shtyrlin V.G., Gilyazetdinov E.M., Agafonova M.N., Usachev K.S., Islamov D.R., Klimovitskii A.E., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Zabolotnykh N.V., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K., Shtyrlin Y.G.* Isonicotinoyl hydrazones of pyridoxine derivatives: Synthesis and antimycobacterial activity // *Med. Chem. Res.* 2021. V. 30, No 4. P. 952–963. <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02705-w>.
15. *Bartolić M., Matošević A., Maraković N., Bušić V., Roca S., Vikić-Topić D., Sabljčić A., Bosak A., Gašo-Sokač D.* Evaluation of hydrazone and N-acylhydrazone derivatives of vitamin B6 and pyridine-4-carbaldehyde as potential drugs against Alzheimer’s disease // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2024. V. 39. No 1. Art. 2431832. <https://doi.org/10.1080/14756366.2024.2431832>.
16. ОФС.1.1.0029. Определение фотостабильности лекарственных средств // Государственная фармакопея Российской Федерации, XV издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Т. 1. С. 412–421.
17. *Sheldrick G.M.* SHELXT – integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr., Sect. A*. 2015. V. 71, Pt. 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
18. *Sheldrick G.M.* A short history of SHELX // *Acta Crystallogr., Sect. A*. 2007. V. 64, Pt. 1. P. 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
19. *Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., Van De Streek J.* Visualization and analysis of crystal structures // *J. Appl. Crystallogr.* 2006. V. 39. P. 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
20. *Brousmiche D.W., Wan P.* Photogeneration of quinone methide-type intermediates from pyridoxine and derivatives // *J. Photochem. Photobiol. A*. 2002. V. 149, Nos 1–3. P. 71–81. [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(01\)00654-2](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(01)00654-2).
21. *Shtyrlin N.V., Lodochnikova O.A., Shtyrlin Y.G.* Regioisomeric oximes and thiosemicarbazones derived from 6-substituted pyridoxines // *Mendeleev Commun.* 2012. V. 22, No 3. P. 169–170. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2012.05.021>.

22. Aarjane M., Slassi S., Amine A. Novel series of N-acylhydrazone based on acridone: Synthesis, conformational and theoretical studies // *J. Mol. Struct.* 2021. V. 1225, Art. 129079. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129079>.
23. Syakaev V.V., Podyachev S.N., Buzykin B.I., Latypov S.K., Habicher W.D., Konovalov A.I. NMR study of conformation and isomerization of aryl- and heteroarylaldehyde 4-tert-butylphenoxyacetylhydrazones // *J. Mol. Struct.* 2006. V. 788, Nos 1–3. P. 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.11.018>.
24. Agrawal K.C., Clayman S., Sartorelli A.C. Synthesis of site-directed chelating agents II: 2-Formyl-3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)pyridine thiosemicarbazone // *J. Pharm. Sci.* 1976. V. 65, No 2. P. 297–300. <https://doi.org/10.1002/jps.2600650231>.

References

1. Socea L.-I., Barbuceanu S.-F., Pahontu E.M., Dumitru A.-C., Nitulescu G.M., Sfetea R.C., Apostol T.-V. Acylhydrazones and their biological activity: A review. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 24, art. 8719. <https://doi.org/10.3390/molecules27248719>.
2. Jabeen M. A comprehensive review on analytical applications of hydrazone derivatives. *J. Turk. Chem. Soc., Sect. A*, 2022, vol. 9, no. 3, pp. 663–698. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.1020357>.
3. Lv Y., Meng J., Li C., Wang X., Ye Y., Sun K. Update on the synthesis of N-heterocycles via cyclization of hydrazones (2017–2021). *Adv. Synth. Catal.*, 2021, vol. 363, no. 23, pp. 5235–5265. <https://doi.org/10.1002/adsc.202101184>.
4. Shao B., Aprahamian I. Hydrazones as new molecular tools. *Chem*, 2020, vol. 6, no. 9, pp. 2162–2173. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.007>.
5. Su X., Aprahamian I. Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. *Chem. Soc. Rev.*, 2014, vol. 43, no. 6, pp. 1963–1981. <https://doi.org/10.1039/C3CS60385G>.
6. Palla G., Predieri G., Domiano P., Vignali C., Turner W. Conformational behaviour and E/Z isomerization of N-acyl and N-aroilylhydrazones. *Tetrahedron*, 1986, vol. 42, no. 13, pp. 3649–3654. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87332-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87332-4).
7. Shchukina M.N., Pershin G.N., Sazonova E.D., Makeeva O.O. Aromatic isonicotinoyl hydrazones, a new class of chemotherapeutic anti-tuberculosis substances. *Probl. Tuberk.*, 1954, no. 2, pp. 44–50. (In Russian)
8. Ridahunlang N., Bisht R., Rishanlang N. Isoniazid derivatives as anti-tubercular agents: From structural design to clinical investigations. *Infect. Disord.: Drug Targets*, 2023, vol. 23, no. 3, pp. 44–68. <https://doi.org/10.2174/1871526522666221004152324>.
9. Hu Y.-Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng L.-S., Lv Z.-S., Xu Z., Wu X. Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, vol. 133, pp. 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.002>.
10. Sah P.P.T. Nicotinyl and isonicotinyl hydrazones of pyridoxal. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, vol. 76, no. 1, p. 300. <https://doi.org/10.1021/ja01630a096>.
11. Poňka P., Borová J., Neuwirt J., Fuchs O. Mobilization of iron from reticulocytes: Identification of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone as a new iron chelating agent. *FEBS Lett.*, 1979, vol. 97, no. 2, pp. 317–321. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(79\)80111-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(79)80111-8).
12. Lim C.K., Kalinowski D.S., Richardson D.R. Protection against hydrogen peroxide-mediated cytotoxicity in Friedreich's ataxia fibroblasts using novel iron chelators of the 2-pyridylcarboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone class. *Mol. Pharmacol.*, 2008, vol. 74, no. 1, pp. 225–235. <https://doi.org/10.1124/mol.108.046847>.
13. Singh Y.P., Pandey A., Vishwakarma S., Modi G. A review on iron chelators as potential therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol. Diversity*, 2019, vol. 23, no. 2, pp. 509–526. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9878-4>.