

На правах рукописи

ГАРИПОВ МАРСЕЛЬ РАДЫКОВИЧ

**СИНТЕЗ И НЕЛИНЕЙНО-ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРИДОКСИНА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

КАЗАНЬ - 2016

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М. Бутлерова и Научно-образовательном центре фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный руководитель:

Штырлин Юрий Григорьевич
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Навроцкий Максим Борисович
доктор химических наук, заведующий
кафедрой органической химии Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградский
государственный технический университет»,
г. Волгоград

Карпов Сергей Владимирович
кандидат химических наук, доцент кафедры
органической и фармацевтической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения «Чувашский
государственный университет имени И.Н.
Ульянова», г. Чебоксары

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт органической и
физической химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра Российской
академии наук», г. Казань

Защита диссертации состоится «26» мая 2016 года в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А. М. Бутлерова КФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета, <http://www.kpfu.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Казанский (Приволжский) федеральный университет, отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.081.30,
кандидат химических наук

Якимова Людмила Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из важнейших проблем химических и технических наук является исследование взаимосвязи между строением соединений, в том числе и пространственным, с их реакционной способностью и физическими свойствами. Во многом решение данных проблем определяется уровнем теоретических и экспериментальных достижений, сложившихся в органической химии, стереохимии, физической органической химии и технической химии. Одним из приоритетных направлений современной органической и технической химии является направленный синтез соединений, обладающих способностью к генерации второй гармоники лазерного излучения (ГВГ). Материалы на основе этих соединений получили широкое распространение в таких областях, как медицина, вычислительная техника, лазерная техника, телекоммуникации и др. Поиск органических соединений с генерацией второй гармоники лазерного излучения представляет значительный интерес вследствие их высокой эффективности преобразования. В настоящее время, однако, эти соединения не получили широкого распространения по причине их низкой лучевой и механической прочности.

В продолжение систематических исследований по установлению взаимосвязи структуры и свойств производных пиридоксина, проводимых ранее в отделе прикладной химии Химического института им. А.М. Бутлерова, а в настоящее время в Научно-образовательном центре фармацевтики, в данной диссертационной работе была поставлена задача по установлению взаимосвязи структуры производных пиридоксина с их физическими свойствами, а именно, со способностью к ГВГ.

Целью настоящей работы является синтез широкого ряда производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с различными заместителями у ацетального атома углерода, обладающих более высокой эффективностью преобразования и устойчивостью к лазерному излучению по сравнению с используемыми в практике неорганическими кристаллами.

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

- разработка подходов к синтезу семичленных кеталей пиридоксина;
- разработка подходов к синтезу широкого ряда 9-(2,4-динитрофенил)-, 6-алкенил- и 6-азосульфобензилзамещенных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с различными заместителями у ацетального атома углерода и их солей;
- проведение конформационного анализа 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с использованием динамического ЯМР ^1H и расчетных методов;
- изучение структуры полученных соединений методами порошковой рентгеновской дифрактометрии, термогравиметрии, дифференциально-сканирующей калориметрии (ТГА-ДСК), спектроскопии диффузного отражения и РСА;
- исследование эффективности преобразования и порогов разрушения полученных соединений;
- выявление связи между структурой соединений и их нелинейно-оптическими свойствами.

Научная новизна полученных результатов состоит в следующем:

- разработаны подходы к синтезу семичленных кеталей пиридоксина в мягких условиях;

- синтезирован широкий ряд 6-замещённых алкенов и азопроизводных с сульфаниловой и 4-аминофенил-1,3-дисульфокислотами, а также 2-нитрофенильные производные на основе производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина;

- обнаружено, что в отличие от 9-ацетилзамещённых семичленных ацеталей пиридоксина 2,4-динитрофенильные производные монозамещённых ацеталей в растворах существуют в виде форм *кресло* и *твист*. Установлена зависимость конформационного равновесия от объема заместителей у ацетального атома углерода;

- выявлено, что для нецентросимметричных кристаллических структур соединений, содержащих 2,4-динитрофенильный фрагмент, характерно наличие коротких межмолекулярных контактов между атомом кислорода нитрогруппы в орто-положении бензольного кольца с атомом водорода метиленовой группы в пятом положении пиридоксина, что является основным мотивом образования спиральной надмолекулярной структуры. В центросимметричных структурах подобной особенности не выявлено, каждое соединение характеризуется индивидуальными межмолекулярными контактами;

- для некоторых производных пиридоксина, в зависимости от природы растворителя и заместителя у ацетального атома углерода семичленного цикла, при кристаллизации из растворов установлено образование различных полиморфных центросимметричных и нецентросимметричных кристаллических соединений;

- получены количественные данные по эффективности преобразования и порогов разрушения для производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина. Установлено, что некоторые из полученных соединений обладают высокой эффективностью и устойчивостью к лазерному излучению;

- установлена взаимосвязь между структурой производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с их способностью к ГВГ. Основными факторами, влияющими на нелинейно-оптические свойства, являются: положение конформационного *кресло-твист* равновесия, липофильность соединений и природа растворителя.

Практическая значимость работы. Синтезированы новые органические материалы на основе производных пиридоксина, способные к генерации второй гармоники лазерного излучения и обладающие высокой устойчивостью к лазерному излучению.

Установленные закономерности «структура - нелинейно-оптические свойства» производных пиридоксина открывают широкие возможности для поиска высокоэффективных органических преобразователей лазерного излучения.

На защиту выносятся:

- методика синтеза семичленных кеталей пиридоксина;

- методики синтеза широкого ряда 9-(2,4-динитрофенил)-, 6-алкенил- и 6-азосульфофенилзамещённых семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с различными заместителями у ацетального атома углерода и их солей;

- данные по конформационному равновесию форм *кресло* и *твист* 2,4-динитрофенильных производных монозамещённых семичленных ацеталей пиридоксина и барьерам внутреннего вращения 2,4-динитрофенильного фрагмента на основе расчётных методов;

- данные по структуре некоторых 2,4-динитрофенильных производных ацеталей и кеталей пиридоксина, полученные методами порошковой рентгеновской дифрактометрии, ТГА-ДСК, спектроскопии диффузного отражения и РСА;

- результаты исследования эффективности преобразования и порогов разрушения полученных соединений;

- установленные закономерности между структурой 2,4-динитрофенильных производных ацеталей и кеталей пиридоксина и их нелинейно-оптическими свойствами.

Степень достоверности и апробация работы.

Полученные результаты подтверждены рядом современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и диффузного отражения, ДСК-ТГА, рентгеновской порошковой дифрактометрии и РСА.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на XI научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2012), XIX, XX, XXI Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов" (Москва, 2011, 2012, 2014), 88-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных (г. Казань, КГМУ, 2014), 5-й республиканской конференции молодых учёных "Молодёжь и инновации Татарстана" (г. Казань, 2014), 11-ой Зимней молодежной школе-конференции "Spinus" (Санкт-Петербург, 2014), Международном симпозиуме "Биохимия – основа наук о жизни" (г. Казань, 2014 г.), итоговой научной конференции Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань, 2015).

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных, выполнении экспериментальной работы, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов. Все соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 8 тезисов докладов и получен 1 патент РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 33 схемы, 9 таблиц, 27 рисунков и состоит из введения, трех основных глав, выводов, заключения, списка цитируемой литературы, насчитывающего 156 источников, и одного приложения.

В первой главе приведен обзор литературы по химическим свойствам пиридоксина и нелинейно-оптическим свойствам наиболее перспективных органических соединений. Во второй главе приведены результаты собственных исследований по синтезу и нелинейно-оптическим свойствам производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина. В третьей главе представлена экспериментальная часть.

Методы исследования. Соединения получены с использованием различных методов органического синтеза. Состав и структура соединений доказаны с использованием ряда современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и диффузного отражения, ДСК-ТГА, рентгеновской порошковой дифрактометрии и РСА. Эффективность преобразования была определена по модифицированной методике Куртца-Перри, а пороги разрушения – по наблюдению за деструкцией соединений в результате воздействия нескольких десятков тысяч импульсов.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский)

федеральный университет» и является частью исследования по основному научному направлению Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений».

Диссертационная работа выполнялась в рамках государственного задания Минобрнауки РФ на выполнение работ «Фундаментальные и прикладные основы создания и применения инновационных лекарственных средств» (2012-2013 гг.).

Автор выражает благодарность и признательность научному руководителю к.х.н. Штырлину Ю.Г. и к.х.н. Стрельнику А.Д. за постоянную поддержку, всестороннюю помощь и понимание, а также к.х.н. Наумову А.К. и аспиранту Морозову О.А. за измерение эффективности преобразования, определения порогов разрушения и съёмку спектров диффузного отражения УФ-излучения, к.ф.-м.н. Гнездилову О.И. и инженеру Хаярову Х.Р. за съёмку ЯМР-спектров, д.х.н. Клочкову В.В. и аспиранту Рахматуллину И.З. за помощь в интерпретации спектров ДЯМР, к.х.н. Лодочниковой О.А. за проведение рентгеноструктурного анализа, д.х.н. Губайдуллину А.Т. и к.х.н. Самигуллиной А.И. за проведение порошковой рентгеновской дифрактометрии, к.х.н. Мусину Р.З. и к.х.н. Кошкину С.А. за съёмку масс-спектров, Бадееву Ю.В. за получение и помощь в интерпретации данных ТГА-ДСК, а также к.х.н. Сысоевой Л.П., лаб. Кашаповой И.Г., к.х.н. Штырлину Н.В., к.х.н. Павельеву Р.С., к.х.н. Пугачёву М.В., Сапожникову С.В. и всем сотрудникам отдела медицинской химии Научно-образовательного центра фармацевтики за помощь в проведении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез производных пиридоксина

1.1. Синтез 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина

2,4-Динитрофенол является одним из классических примеров органических соединений, обладающих хорошими нелинейно-оптическими свойствами. Ранее в нашей группе было показано, что производные пиридоксина, содержащие 2,4-динитрофенильный фрагмент, также обладают способностью к ГВГ. Поэтому в продолжение этих систематических исследований в настоящей работе был получен широкий ряд аналогичных соединений, различающихся природой заместителя у ацетального атома углерода.

На первом этапе работы был проведён синтез семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина. Ацетали **2(a-o)** были получены по методикам, представленным на схемах 1 и 2.

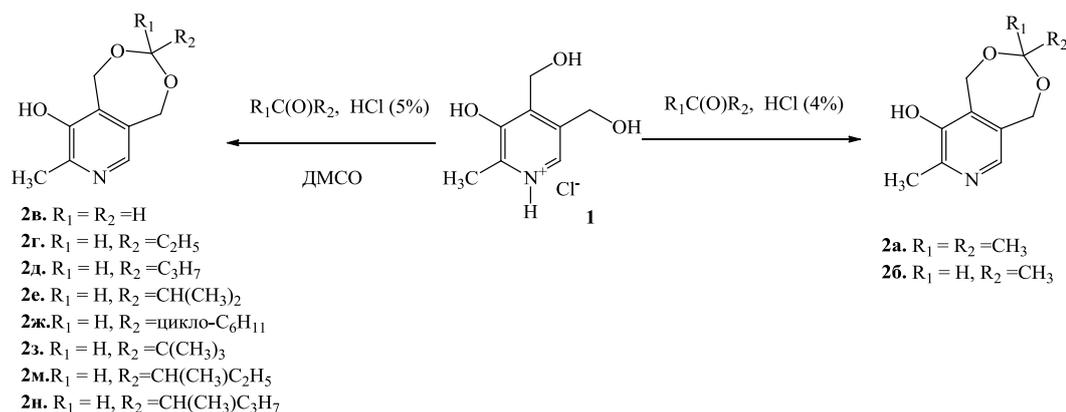


Схема 1

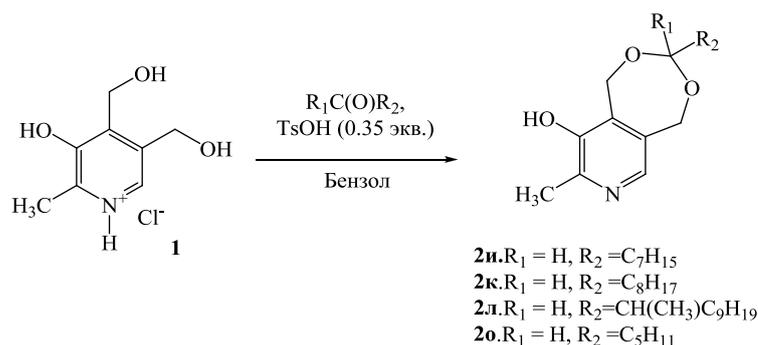


Схема 2

При использовании в качестве карбонильных соединений циклических кетонов эти подходы, однако, оказались крайне неэффективными. При проведении реакции в бензоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии 35% (мол.%) *n*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора, наблюдается образование термодинамически более устойчивых шестичленных изомеров **3(п, р)**, а выход целевых семичленных кеталей **2(п, р)** не превышает 2% (схема 3). Аналогичная ситуация имела место и при проведении реакции с ациклическими кетонами.

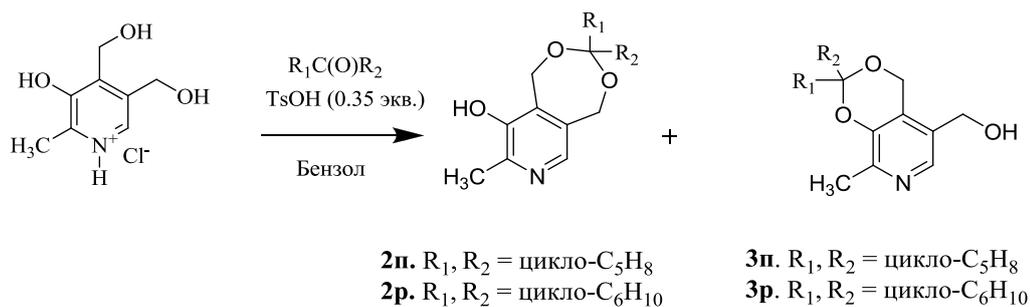


Схема 3

Более эффективным оказался подход с использованием мезилатной защиты ароматической гидроксигруппы (схема 4).

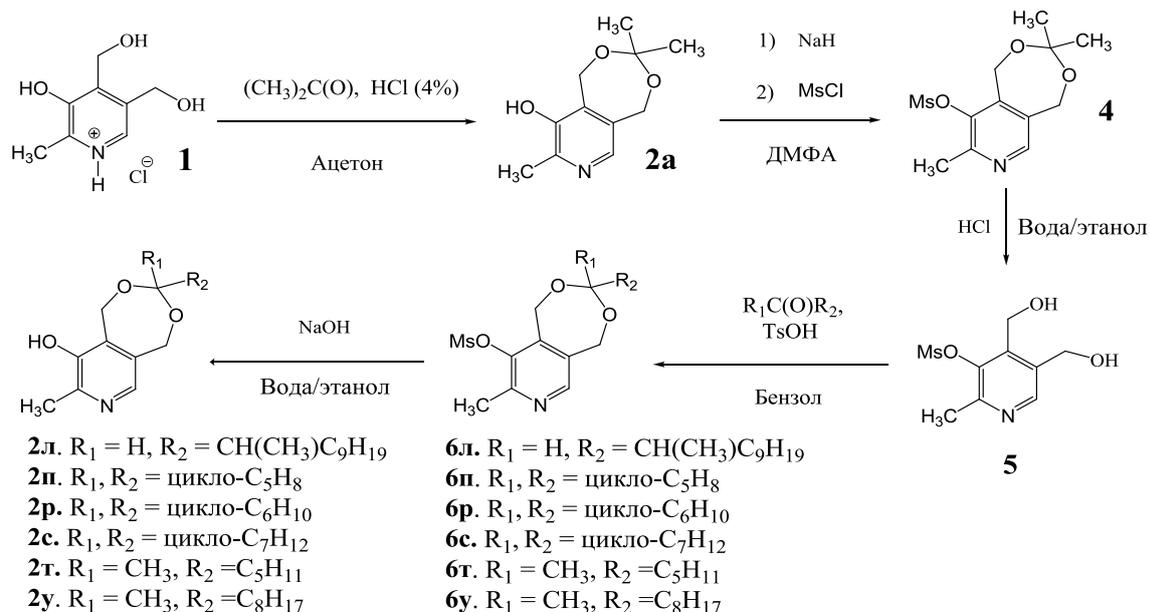


Схема 4

С использованием мезилата пиридоксина **5** удалось синтезировать метансульфонаты семичленных кеталей пиридоксина **6(л,п-у)** с выходами 28-41%. Реакции проводили в бензоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии двукратного избытка *n*-толуолсульфоокислоты. На заключительной стадии проводили снятие метансульфонатной защиты щелочным гидролизом. Выходы целевых продуктов **2(л,п-у)** составили 58-77%. При этом общий выход при пересчёте на исходный пиридоксин составил 12-18%.

Взаимодействием натриевых солей ацеталей **2(а-у)** с 2,4-динитробромбензолом в ДМФА был получен ряд соединений **7**, содержащих 2,4-динитрофенильный фрагмент (схема 5).

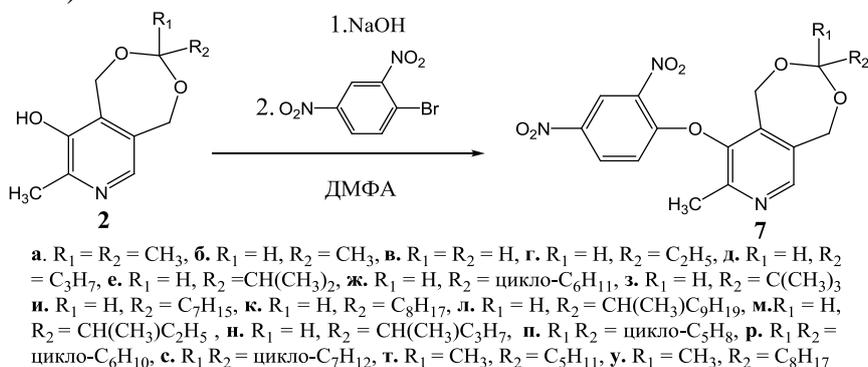


Схема 5

Аналогичным образом было получено 2,4-динитрофенильное производное 3-гидроксипиридина **7ф** (схема 6).

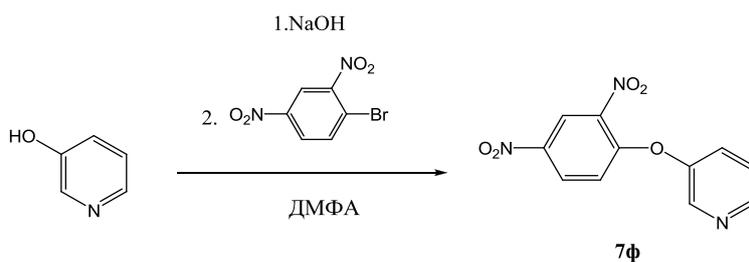


Схема 6

Реакции проходят при комнатной температуре в течение часа. Выход продуктов составляет 80-90%.

1.2. Синтез органических солей на основе 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей пиридоксина

Известно, что некоторые пиридиниевые соли и соли органических соединений, содержащих оптически активные противоионы, обладают нелинейно-оптическими свойствами. Синтез соединений **8(а-в)** был проведен в среде ТГФ взаимодействием производных пиридоксина **7(а,б)** с D- и L-винными кислотами в эквимольном соотношении. Выходы составили около 70% (схема 7).

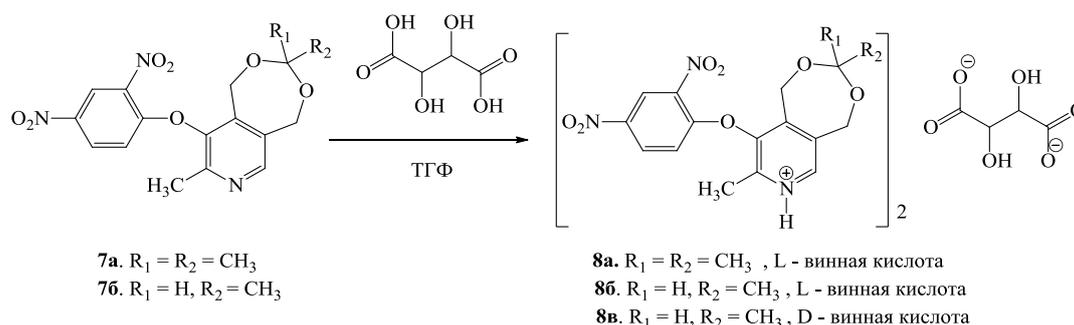


Схема 7

Метилпиридиниевые соли **9(а,в)** были получены алкилированием 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей пиридоксина двукратным избытком бромистого метила в среде ацетонитрила (схема 8). Реакции проводились в плотно закрытой колбе при температуре 50 °С в течение 9 дней.

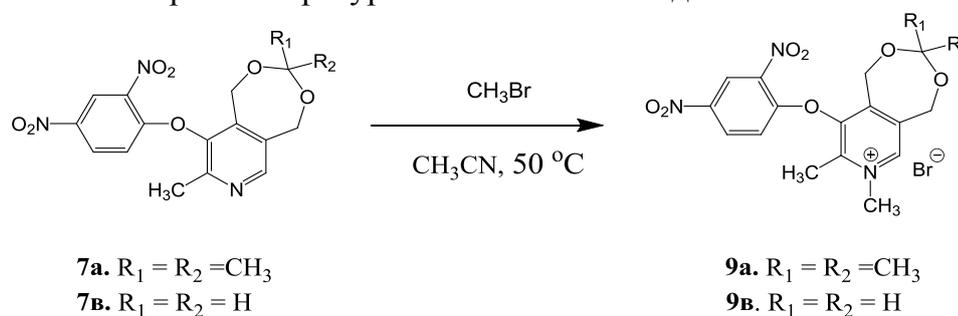


Схема 8

1.3. Синтез производных семичленных ацеталей пиридоксина - аналогов стильбазолов

Поскольку нелинейно-оптические свойства (НЛО) органических соединений существенным образом зависят от длины цепочки сопряжённых π -связей, представляло интерес синтезировать соединение **12** (схема 9).

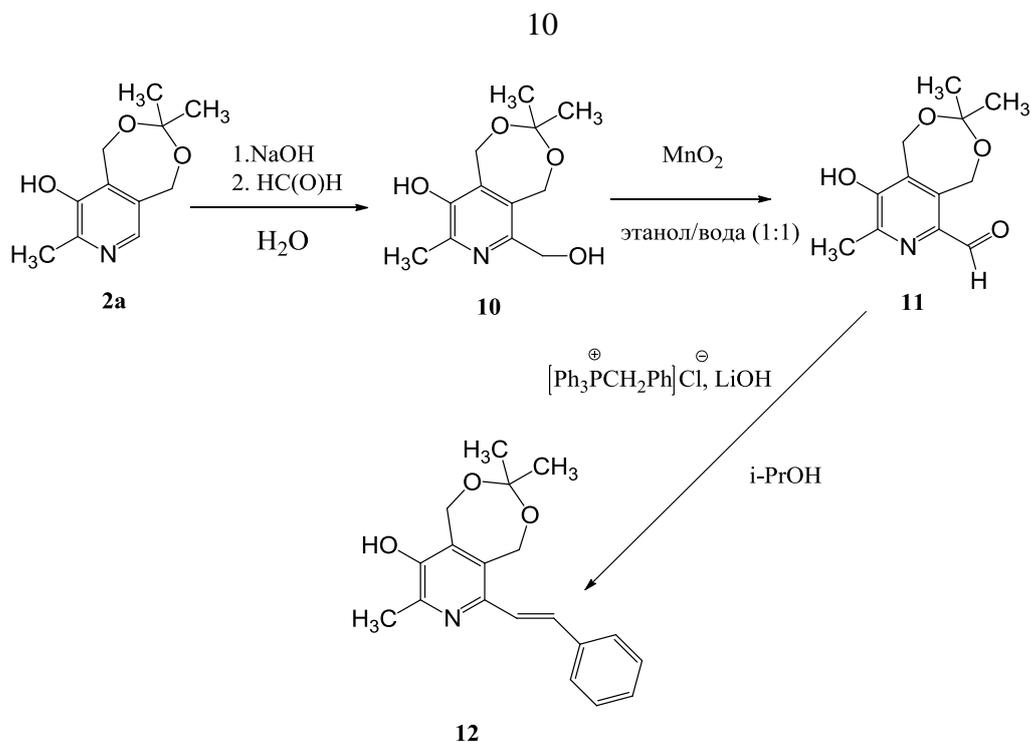


Схема 9

На первой стадии было проведено гидроксиметилирование кетала **2a** в щелочных условиях. Полученное соединение **10** окисляли оксидом Mn (IV) в смеси этанол/вода (1:1) с получением альдегида **11**. Целевой продукт **12** был получен по реакции Виттига с выходом 35%. Оказалось, что при проведении реакции в этих условиях образуется только один стереоизомер с трансoidalным расположением заместителей при двойной связи.

Алкенильные производные также были получены и на основе 2,4-динитрофенильного производного **14** (схема 10).

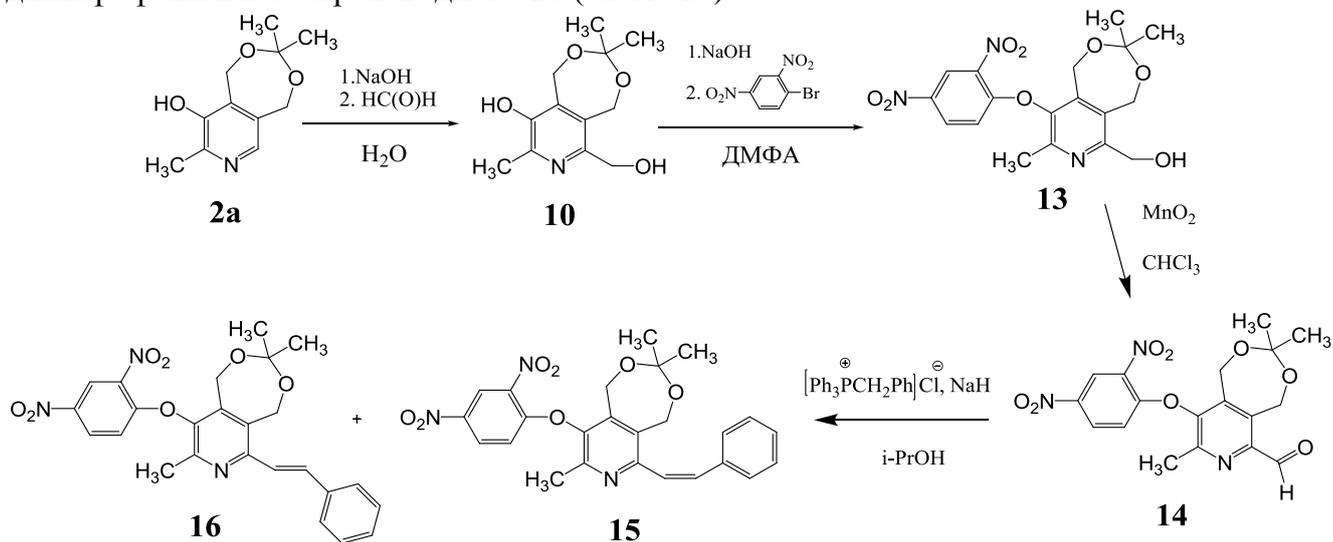


Схема 10

В этом случае при проведении реакции Виттига в изопропанолe с использованием в качестве основания гидроксида натрия происходит образование уже двух геометрических изомеров. Выход транс-изомера **16** составил 31%, а цис-изомера **15** - 39%.

1.4. Синтез 2-нитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина

Соединения **17(г,з,и)** были получены в абсолютном ДМФА взаимодействием натриевых солей семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина с 2-нитробромбензолом. Как и ожидалось, при переходе к монозамещенным нитробензолам реакции протекают очень медленно даже при температуре 90°C в течение 4 суток и приводят к образованию целевого продукта с выходом не более 11% (схема 11).

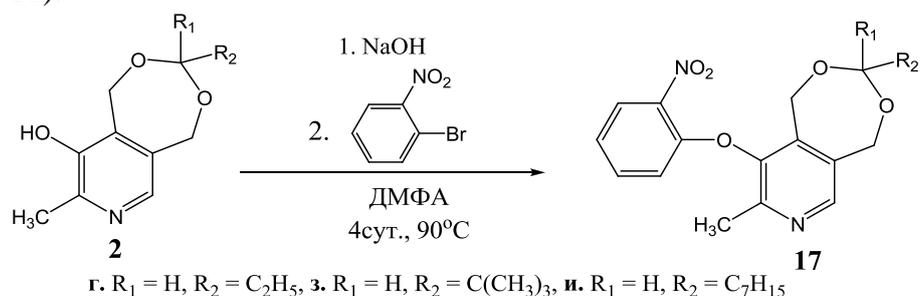


Схема 11

Замена растворителя на ДМСО также не приводит к ускорению реакции, но в этом случае, наряду с продуктом О-арилрования **17а**, наблюдается образование и продукта С-арилрования **18а** с выходом около 1 % (схема 12).

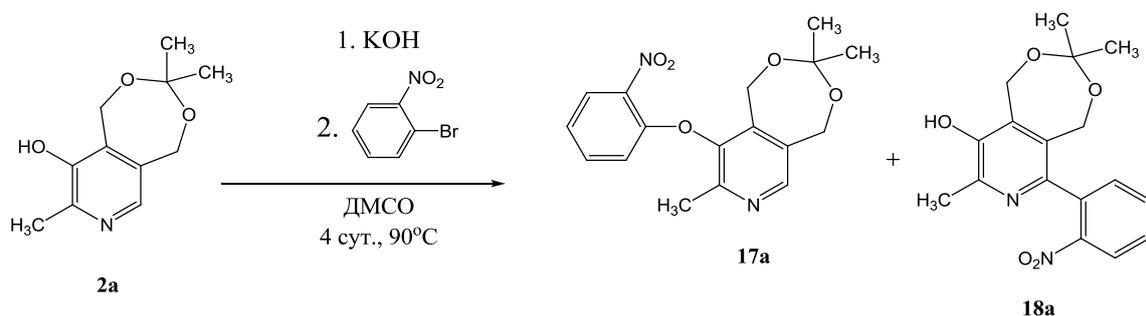


Схема 12

Аналогичная реакция в ДМСО при замене основания на трет-бутилат калия (2.5 экв.) достаточно быстро приводит к образованию только продукта С-арилрования **18е** с выходом 60 % (схема 13).

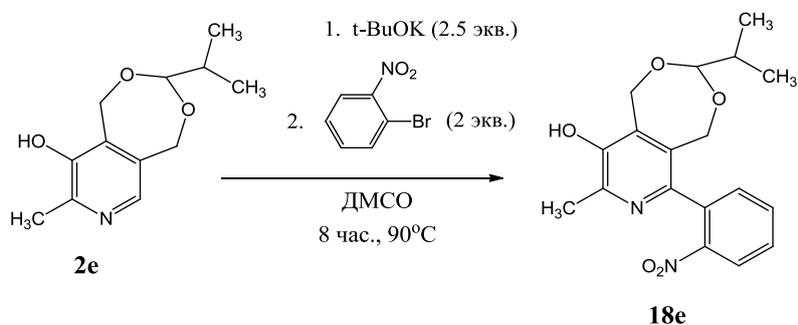
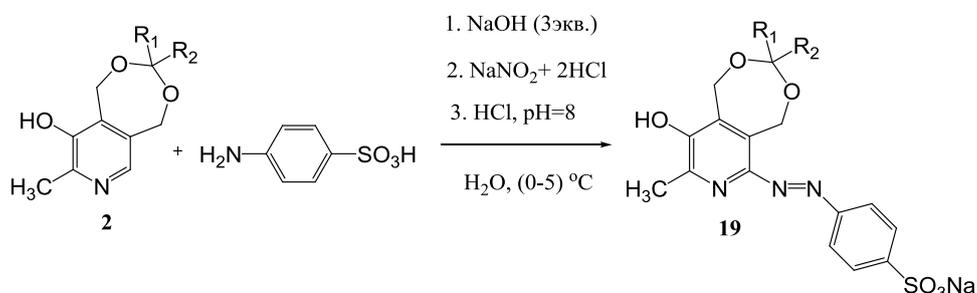


Схема 13

1.5. Синтез азопроизводных семичленных ацеталей пиридоксина

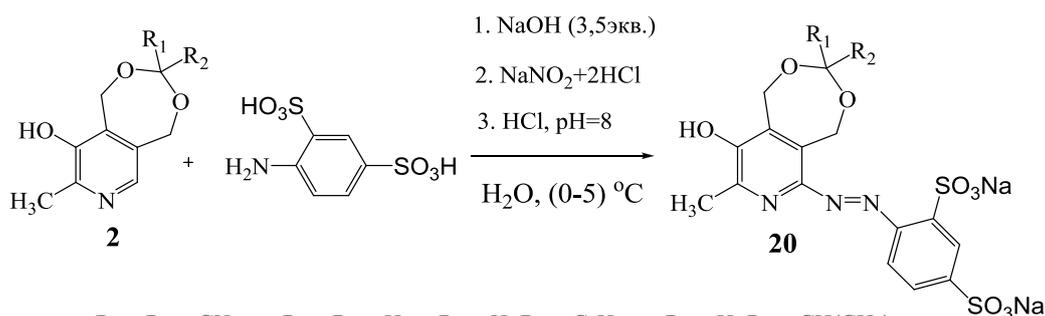
Перспективной группой НЛО органических соединений являются азопроизводные ароматических веществ. В настоящей работе по реакции азосочетания с сульфаниловой кислотой были получены азопроизводные семичленных кеталей и ацеталей пиридоксина **19** (схема 14).



а. R₁ = R₂ = CH₃, в. R₁ = R₂ = H, г. R₁ = H, R₂ = C₂H₅, и. R₁ = H, R₂ = C₇H₁₅, к. R₁ = H, R₂ = C₈H₁₇

Схема 14

Аналогичным образом были получены производные ацеталей и кеталей пиридоксина **20**, содержащие фрагмент бензолдисульфокислоты (схема 15).



а. R₁ = R₂ = CH₃, в. R₁ = R₂ = H, д. R₁ = H, R₂ = C₃H₇, е. R₁ = H, R₂ = CH(CH₃)₂,
и. R₁ = H, R₂ = C₇H₁₅, к. R₁ = H, R₂ = C₈H₁₇, о. R₁ = H, R₂ = C₅H₁₁

Схема 15

2. Конформационные превращения производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина

Конформационный анализ соединений **7(б,в,е,з)** (схема 16) был проведен с использованием квантово-химических расчетных методов и метода динамической ЯМР ¹H спектроскопии (совместно с группой профессора Клочкова В.В. (КФУ)).

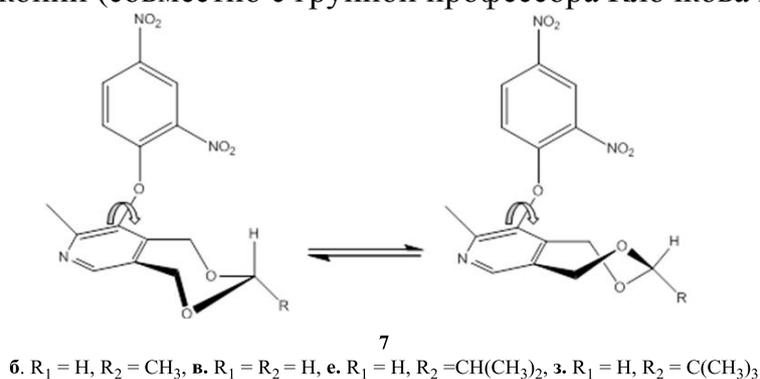
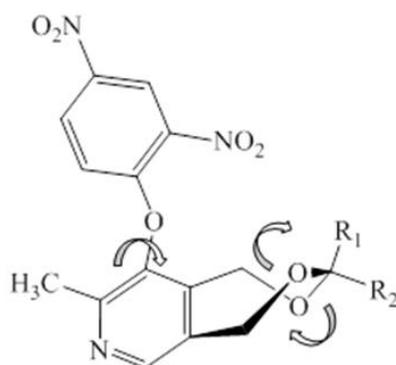


Схема 16

При понижении температуры в спектрах ЯМР ^1H наблюдается характерная для производных ацеталей пиридоксина, содержащих заместители у ароматического атома кислорода, картина: сначала происходит уширение сигналов, а при уменьшении температуры до 223 К наблюдается удвоение всех сигналов. Это связано с появлением в молекуле элемента аксиальной хиральности за счет процесса диастереотопомеризации вследствие торможения в шкале ЯМР вращения вокруг С-О связи 2,4-динитрофенильного ротора. В случае же соединения **7в**, не имеющего асимметричного атома углерода, при уменьшении температуры до 223 К сигналы атомов водорода метиленовых групп трансформируются в два АВ-квадруплета. В этом случае имеет место процесс энантиотопомеризации также за счёт торможения вращения 2,4-динитрофенильного ротора вокруг С-О связи, что приводит к диастереотопности протонов метиленовых групп. Следует отметить, что в случае соединений **7(б,е)** при понижении температуры происходит значительное изменение неэквивалентности протонов метиленовых групп, что свидетельствует о подключении еще одного конформационного процесса, а именно, равновесия *кресло-твист* семичленного диоксепинового фрагмента молекулы. Квантово-химические расчёты с использованием метода *ab initio* STO3G (HyperChem 8) находятся в полном согласии с вышесказанным: конформационное *кресло-твист* равновесие смещается в сторону формы *кресло* с ростом объема заместителя у ацетального атома углерода.

Отдельного рассмотрения заслуживают производные семичленных кеталей пиридоксина **7(а,г)** (схема 17).



7
а. $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, г. $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$

схема 17

В случае соединения **7а** при уменьшении температуры наблюдается изменение формы сигналов протонов метиленовых групп, которые преобразуются в два АВ-квадруплета. При более низкой температуре происходит удвоение всех сигналов. Из этого можно сделать вывод, что в случае производных кеталей пиридоксина, помимо вращения 2,4-динитрофенильного фрагмента вокруг С-О связи, вымораживается и конформационный обмен между Р - и М - твист конформациями семичленного цикла. В случае соединения **7г**, в котором имеется хиральный атом углерода, в спектрах ЯМР ^1H при понижении температуры сначала наблюдается удвоение всех сигналов, а затем при достижении 183 К в спектре наблюдаются уже четыре набора сигналов, принадлежащих четырём конформационным диастереомерам.

На основании данных динамической ЯМР ^1H спектроскопии для соединений **7а** и **7г** также были определены значения энергии активации для каждого из наблюдаемых процессов. Для проведения спектро-структурной корреляции был привлечен расчетный метод РМЗ (HyperChem 8) и определены барьеры вращения 2,4-

динитрофенильного фрагмента. Вычисления проводили с полной оптимизацией геометрии с изменением торсионных углов φ_1 (вокруг связи $C_{\text{пир}} - O$) и φ_2 (вокруг связи $C_{\text{ар}} - O$) с шагом 10^0 . Расчеты проводились с учетом двух торсионных углов, поскольку вращение вокруг связей $C_{\text{пир}} - O$ и $C_{\text{ар}} - O$ происходит синхронно. Из сопоставления экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов был сделан вывод, что при уменьшении температуры для кеталей **7а** и **7т** сначала происходит затормаживание в шкале ЯМР конформационного обмена между *P*- и *M*-*твист* формами, а при более низкой температуре тормозится процесс вращения 2,4-динитрофенильного фрагмента.

3. Исследование кристаллической структуры некоторых 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина методом РСА

С целью выявления мотивов образования нецентросимметричных структур в соединениях, содержащих 2,4-динитрофенильный фрагмент, был проведен анализ надмолекулярных структур как для нецентросимметричных соединений **7(а,д,п)**, так и для центросимметричных **7(в,г,е,з,м,р,с)**. На рисунке 1 приведены характерные для этих двух групп надмолекулярные структуры.

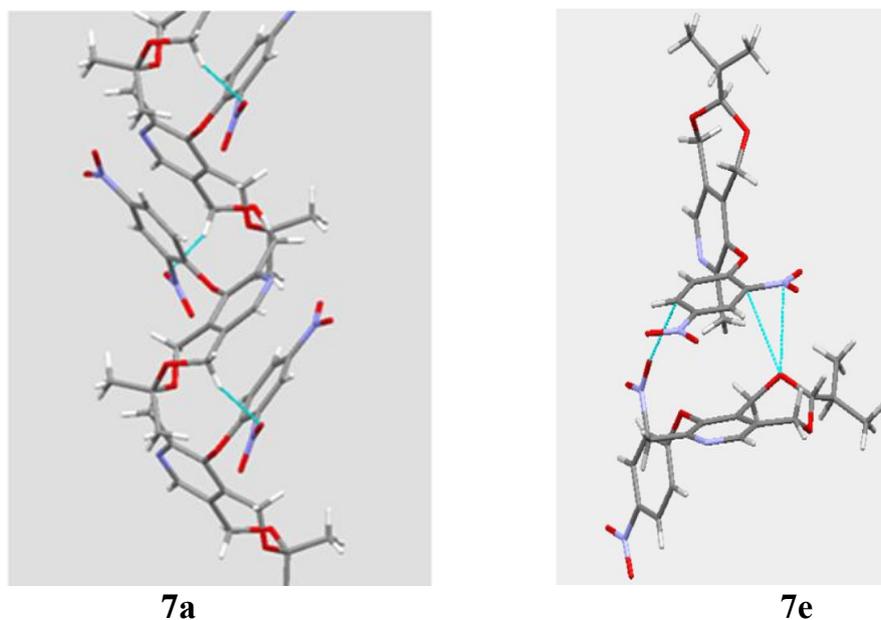


Рисунок 1. Структура нецентросимметричных и центросимметричных 2,4-динитрофенильных производных ацеталей и кеталей пиридоксина **7а** и **7е** по данным РСА.

Необходимо отметить, что за исключением небольшого различия в значении торсионного угла между плоскостью орто-нитрогруппы и бензольного кольца, геометрия молекул всех соединений оказывается одинаковой. Ацетальный цикл для почти всех соединений реализуется в конформации *твист*. Исключение составляет соединение **7з** с «якорным» *трет*-бутильным заместителем, реализующееся в конформации *кресло*. По данным программы «Межатомные потенциалы» наиболее сильные взаимодействия в нецентросимметричных кристаллах наблюдаются для пары молекул, связанных друг с другом действием винтовой оси 2_1 . Для такой пары молекул можно выделить два наиболее коротких контакта: взаимодействие между атомом водорода метиленовой группы в пятом положении пиридоксина и атомом

кислорода нитро-группы в орто-положении бензольного кольца и π - π стекинг, что приводит к образованию у этих соединений спиральной надмолекулярной структуры. Для centrosymmetric соединений в надмолекулярной структуре также наблюдается π - π стекинг, но при этом отсутствует короткий контакт между атомом водорода метиленовой группы и атомом кислорода нитро-группы. Необходимо отметить, что для каждого из этих соединений межмолекулярные контакты, в основном, индивидуальные и не наблюдаются у других соединений.

4. Исследование полиморфных модификаций 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина

Установлено, что для соединений **7(б,д,и,з,п,р)** в зависимости от природы растворителя возможно образование двух различных полиморфных модификаций (α - модификация с высокой эффективностью преобразования, β - модификация с малой эффективностью преобразования или полным отсутствием ГВГ). Данные по ГВГ для каждой из модификаций этих соединений представлены в таблице 1. Образование двух разных модификаций подтверждено рядом физико-химических методов исследования: порошковая рентгеновская дифрактометрия, ТГА-ДСК, спектроскопия диффузного отражения. На рисунке 2, в качестве примера, представлены дифрактограммы для каждой полиморфной модификации соединения **7и**.

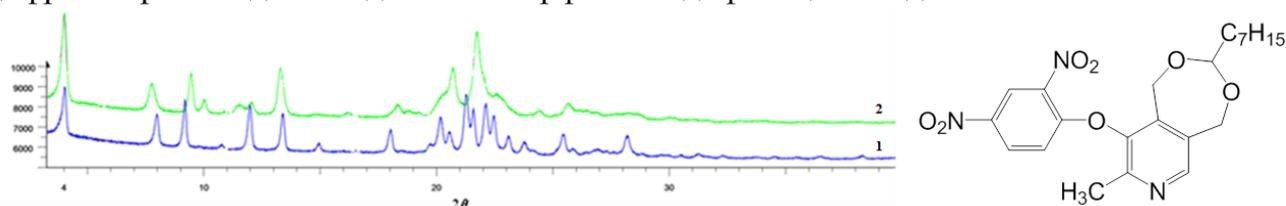


Рисунок 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма α - и β -модификаций порошков соединения **7и**. 1 – α -модификация образца, полученного при кристаллизации из изопропанола; 2 – β -модификация образца, полученного при кристаллизации из хлороформа.

На рисунке 3 приведены спектры диффузного отражения для двух полиморфных модификаций соединения **7д**.

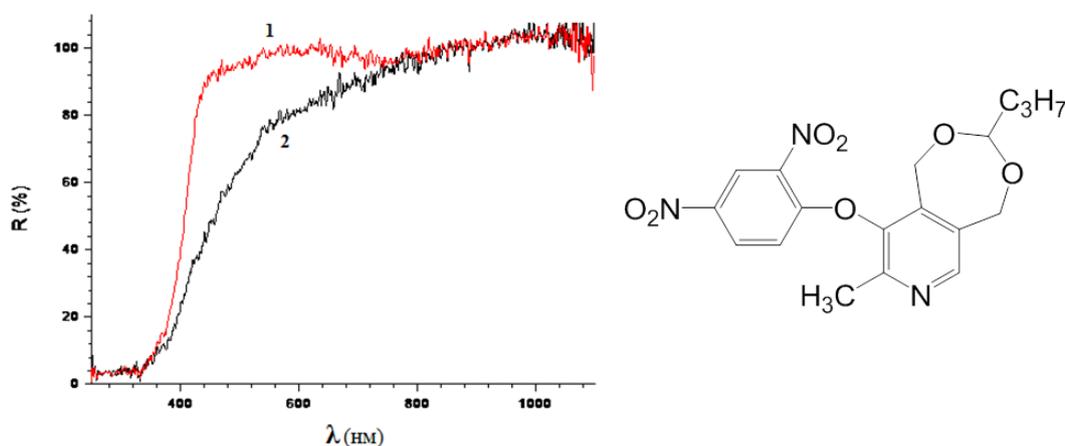


Рисунок 3. Спектры диффузного отражения образцов соединения **7д**, полученных в α – модификации при кристаллизации из диэтилового эфира (1) и в β – модификации из ацетона (2).

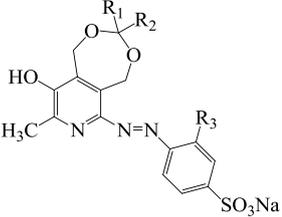
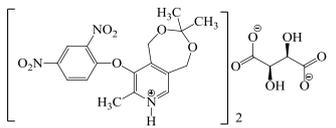
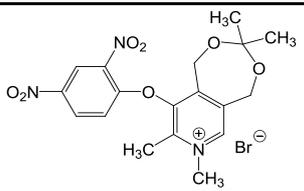
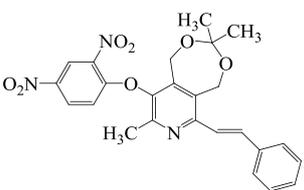
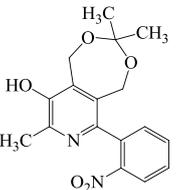
5. Нелинейно-оптические свойства и устойчивость к лазерному излучению производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина

Количественная оценка эффективности преобразования $d^{2\omega}$ и устойчивости к лазерному излучению полученных соединений была проведена в группе профессора Наумова А.К. (КФУ). Для проведения экспериментов соединения использовались в виде порошков с размером частиц 90-120 мкм. Измерения эффективности преобразования проводили по модифицированной методике Куртца и Перри. При измерении устойчивости фиксировали значение мощности лазерного излучения, при котором происходит исчезновение нелинейно-оптических свойств. Для измерений использовался импульсный неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате (YAG:Nd³⁺) с длиной волны 1064 нм. В качестве реперных соединений для относительной оценки нелинейно-оптических свойств и устойчивости использовались дигидрофосфат калия (KDP), а также иодат лития (эффективность принята за 100%), который является на порядок более эффективным и в два раза более устойчивым по сравнению с KDP. Полученные данные по эффективности преобразования и устойчивости наиболее активных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность порошковой ГВГ ($d^{2\omega} / d^{2\omega}_{ст.}, \%$) и величины порогов повреждений ($Вт/см^2$) производных пиридоксина

| № | R ₁ | R ₂ | Растворитель | $d^{2\omega} / d^{2\omega}_{ст.}, \%$ | Пороги повреждений, $10^9 \cdot Вт/см^2$ | № | R ₁ | R ₂ | Растворитель | $d^{2\omega} / d^{2\omega}_{ст.}, \%$ | Пороги повреждений, $10^9 \cdot Вт/см^2$ |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------------|--|------------------|---------------------------------------|--|
| | | | | | | | | | | | |
| 7а | CH ₃ | CH ₃ | толуол | 57 | 44 | 7к | H | C ₈ H ₁₇ | изопропанол | 27 | 35 |
| 7б | H | CH ₃ | ацетонитрил | + | - | | | | хлороформ | 3 | 137 |
| 7д | H | C ₃ H ₇ | диэтиловый эфир | 8 | 28 | 7л | H | CH(CH ₃) C ₉ H ₁₉ | петролейный эфир | 33 | 53 |
| | | | ацетон | 0 | - | | | | хлороформ | 42 | 27 |
| 7з | H | C(CH ₃) ₃ | хлороформ | 0 | - | 7п | цикло-C ₅ H ₈ | хлороформ | 54 | 90 | |
| | | | изопропанол | + | - | | | диэтиловый эфир | 33 | 49 | |
| 7и | H | C ₇ H ₁₅ | изопропанол | 28 | 30 | 7р | цикло-C ₆ H ₁₀ | хлороформ | 0 | - | |
| | | | хлороформ | 7 | 32 | | | | | | |
| Реперные соединения | | | | | | | | | | | |
| KH ₂ PO ₄ (KDP) | | | | 9 | 10 | LiJO ₃ (стандарт) | | | | 100 | 21 |

Таблица 1. Эффективность порошковой ГВГ ($d^{2\omega}/d^{2\omega}_{ст.}, \%$) и величины порогов повреждений ($Вт/см^2$) производных пиридоксина (продолжение)

| № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Растворитель | $d^{2\omega}/d^{2\omega}_{ст.}, \%$ | Пороги повреждений, $10^9, Вт/см^2$ | № | Растворитель | $d^{2\omega}/d^{2\omega}_{ст.}, \%$ | Пороги повреждений, $10^9, Вт/см^2$ | |
|---|-----------------|--------------------------------|--------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----|
|  | | | | | | | 8a  | ТГФ | 37 | 58 | |
| 19a | CH ₃ | CH ₃ | H | этанол | 1 | 24 | 9a |  | ацетонитрил | + | - |
| 19и | H | C ₇ H ₁₅ | H | этанол | + | - | 16 |  | метанол | + | - |
| 20a | CH ₃ | CH ₃ | SO ₃ Na | вода | + | - | | | | | |
| 20в | H | H | SO ₃ Na | вода | + | - | | | | | |
| 20д | H | C ₃ H ₇ | SO ₃ Na | вода | + | - | 18a |  | метанол | + | - |
| 20и | H | C ₇ H ₁₅ | SO ₃ Na | вода | + | - | | | | | |
| 20к | H | C ₈ H ₁₇ | SO ₃ Na | вода | + | - | | | | | |
| Реперные соединения | | | | | | | | | | | |
| KN ₂ PO ₄ (KDP) | | | | | 9 | 10 | LiJO ₃ (Стандарт) | | | 100 | 21 |

Проведённые исследования эффективности преобразования и устойчивости к лазерному излучению показали, что некоторые производные семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина (**7(а,и,к,л,п,р)**, **8a**) значительно более эффективны по сравнению с KDP, но при этом несколько уступают по этому параметру иодату лития. Однако, некоторые соединения оказываются при этом значительно более устойчивыми к лазерному излучению даже на фоне иодата лития. Особо отметим, что при создании НЛО материалов последний параметр является не менее важным, чем эффективность преобразования. Среди как 2,4-динитрофенильных производных, так и всех остальных производных пиридоксина наиболее устойчивыми являются соединения **7к** и **7п**, полученные кристаллизацией из хлороформа (соответственно в 4 и 6 раз более устойчивые, чем иодат лития). Модификация структуры 2,4-динитрофенильного производного семичленного кетала пиридоксина **7a**, путём получения на его основе соли с L-винной кислотой **8a**, приводит к увеличению устойчивости к лазерному излучению на фоне снижения эффективности преобразования. Аналогичная модификация производных ацеталей **7б,в** D- и L-винными кислотами не привела к получению солей, способных к ГВГ. Исследование нелинейно-оптических свойств алкенилпроизводных, полученных путем

модификации шестого положения пиридоксина (соединения **15**, **16**), показало, что увеличение цепочки сопряжённых π -связей приводит к получению нецентросимметричных структур только в случае транс-изомера **16**. Алкенилпроизводное пиридоксина **12** не обладает способностью к ГВГ, в отличие от аналогичных азопроизводных. Большинство из них оказываются нецентросимметричными, но при этом с очень малой интенсивностью второй гармоники, поэтому эффективность преобразования удалось измерить лишь для соединения **19a**. Исследование способности к ГВГ производных ацеталей и кеталей пиридоксина с 2-нитрофенильным фрагментом в третьем положении пиридоксинового цикла показало, что замена 2,4-динитрофенильного фрагмента 2-нитрофенильным сопровождается потерей нелинейно-оптических свойств. Однако, изомерное соединению **17a** 2-нитрофенильное производное кетала пиридоксина **18a**, полученное кристаллизацией из метанола, оказывается способным к ГВГ.

6. Установление взаимосвязи структуры производных пиридоксина с их способностью к ГВГ

В соответствии с поставленной задачей установления взаимосвязи между структурой полученных соединений и их способностью к ГВГ было исследовано влияние природы растворителя (по два представителя из аполлярных, полярных апротонных и протонных растворителей по классификации Паркера) на образование центрo- и нецентросимметричных кристаллических структур 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина. Установлено, что при кристаллизации из всех типов растворителей одна группа соединений сохраняет способность к ГВГ (**7(а,и,к,л,п)**), вторая группа не проявляет этих свойств независимо от природы растворителя (**7(в,г,ж,е,м,н,с)**), а в третьей группе (**7(б,з,д,р)**) замена растворителей приводит к получению как активной, так и неактивной форм.

Очень продуктивным оказалось сопоставление способности соединений к ГВГ с конформациями ацетальных и кетальных циклов в кристаллах, положением конформационного *кресло-твист* равновесия в растворах, а также липофильными свойствами соединений (ClogP).

Во-первых, все представленные соединения отчётливо разделяются на две группы. Первую группу составляют производные кеталей пиридоксина, которые вследствие наличия 1,3-*син*-аксиальных репульсивных взаимодействий в конформации *кресло*, ананкомерно сдвинуты в сторону конформации *твист* (схема 18).

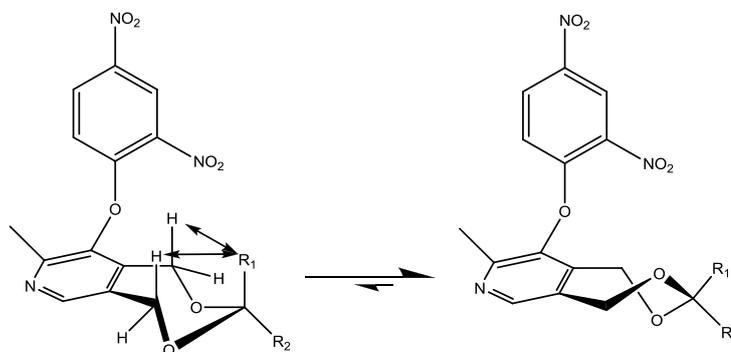


Схема 18

Во вторую группу входят производные ацеталей пиридоксина, которые в растворах представлены равновесием *кресло-твист* с различным содержанием

формы *кресло* в зависимости от объёма заместителя у ацетального атома углерода (схема 19).

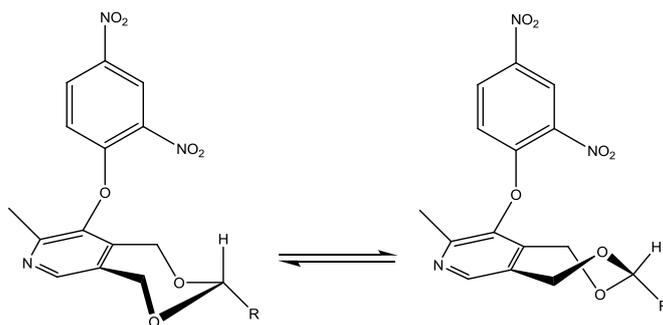


Схема 19

В кристаллах, как производные кеталей пиридоксина, так и производные ацеталей пиридоксина находятся в конформации *твист*, причём это характерно и для centrosимметричных и для неcentrosимметричных кристаллов. Исключение составляет лишь соединение **7з** (centrosимметричная структура) с «якорным» *трет*-бутильным заместителем у ацетального атома углерода, реализующееся в форме *кресло*.

Во-вторых, отчётливо прослеживается тенденция к влиянию липофильности заместителей у кетального и ацетального атомов углерода на образование centro- и неcentrosимметричных кристаллических структур (рисунки 4 и 5).

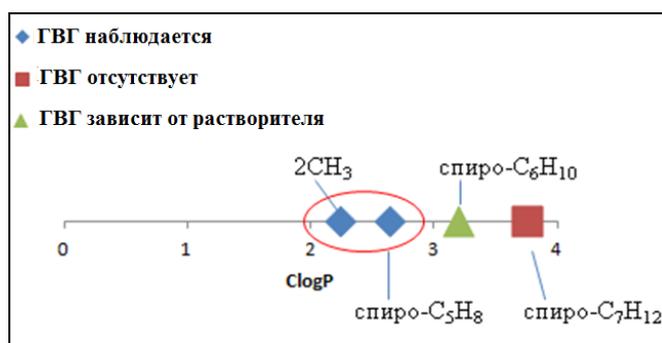


Рисунок 4. Зависимость способности к ГВГ 2,4-динитрофенильных производных семичленных кеталей пиридоксина **7** (**а,п,р,с**) от их липофильности (ClogP).

Для ряда кеталей можно выделить три отчётливых области. Самое липофильное соединение **7с** кристаллизуется только в centrosимметричной структуре независимо от природы растворителя. В случае соединения с меньшей липофильностью **7р** возможна кристаллизация как в centrosимметричной, так и в неcentrosимметричной структуре. В этом случае значительное влияние оказывают сольватационные эффекты. Данную область можно определить как переходную к области, где располагаются наименее липофильные соединения, кристаллизующиеся всегда только в неcentrosимметричных структурах (**7(а,п)**).

На рисунке 5 приведена аналогичная зависимость для 2,4-динитрофенильных производных монозамещённых ацеталей пиридоксина.

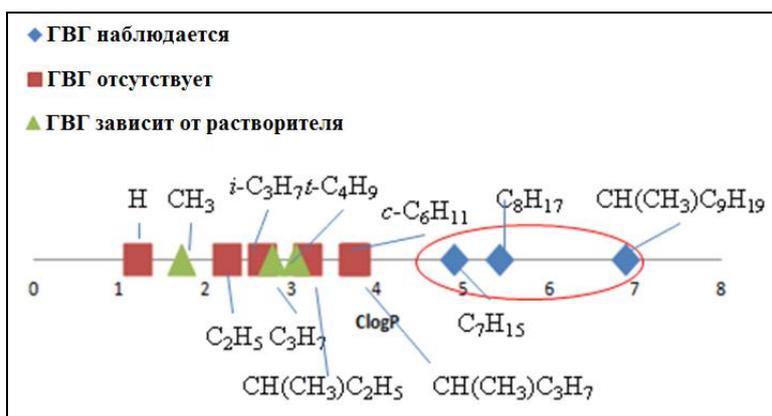


Рисунок 5. Зависимость способности к ГВГ 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей пиридоксина **7** (б,в,г,д,е,ж,з,и,к,л,м,н) от их липофильности (ClogP).

В отличие от производных кеталей пиридоксина, к генерации второй гармоника оказываются способными производные ацеталей пиридоксина с наибольшей липофильностью заместителя у ацетального атома углерода (начиная с $R = C_7H_{15}$). В области менее липофильных соединений ($ClogP < 4$) преобладают производные с centrosymmetric структурой. При этом три соединения ($R = CH_3$, $R = C_3H_7$ и $R = C(CH_3)_3$) нельзя однозначно включить ни в одну из указанных областей. В этом случае, по аналогии с 2,4-динитрофенильным производным семичленного кетала пиридоксина **7p**, в зависимости от природы растворителя образуются как активная, так и неактивная полиморфные модификации.

Все вышеуказанные для 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей и кеталей пиридоксина факторы оказывают влияние и на способность к ГВГ других производных пиридоксина. Соединения с ацетонидной защитой (**8a**, **9a**, **16**, **18a**, **19a**, **20a**), а также производные ацеталей с наиболее липофильными заместителями у ацетального атома углерода (**19и**, **20и**, **20к**) оказываются способными к ГВГ. При этом для соединений **9a**, **16**, **18a**, в зависимости от природы растворителя, также образуются различные полиморфные модификации.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтезировано 57 новых соединений: производных 9-(2,4-динитрофенил)-, 9-(2-нитрофенил)-, 6-алкенил- и 6-азосульфобензилзамещенных семичленных ацеталей пиридоксина с различными заместителями у ацетального атома углерода. Структура полученных соединений доказана методами ЯМР 1H , ^{13}C , масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА.
2. Предложен подход к синтезу семичленных кеталей пиридоксина в мягких условиях, включающий введение метансульфонатной защиты атома кислорода ароматической гидроксигруппы.
3. Предложена методика получения продукта С-арилрования по шестому положению пиридоксина взаимодействием семичленного ацетала пиридоксина с 2-нитробромбензолом в присутствии в качестве основания избытка трет-бутилата калия.
4. По данным динамического ЯМР 1H и расчетных методов для 2,4-динитрофенильных производных семичленных ацеталей пиридоксина характерно *кресло-твист* равновесие. Положение конформационного равновесия для кеталей

ананкомерно сдвинуто в сторону формы *твист*, а для ацеталей - варьируется в зависимости от объема заместителей у ацетального атома углерода.

5. Для нецентросимметричных кристаллических соединений со спиральной надмолекулярной структурой характерно наличие коротких межмолекулярных контактов между атомом кислорода нитрогруппы в орто-положении бензольного кольца с атомом водорода метиленовой группы в пятом положении пиридоксина. В центросимметричных структурах подобной особенности не выявлено, каждое соединение характеризуется индивидуальными межмолекулярными контактами.

6. По данным методов порошковой дифрактометрии, ДСК/ТГА, спектроскопии диффузного отражения и порошковой ГВГ для некоторых производных пиридоксина, в зависимости от природы растворителя и заместителя у ацетального атома углерода семичленного цикла, имеет место образование полиморфных центросимметричных и нецентросимметричных структур.

7. Некоторые производные семичленных ацеталей пиридоксина значительно превосходят иодат лития по значениям порогов разрушения, но при этом уступают неорганическому кристаллу по эффективности преобразования лазерного излучения.

8. Установлено, что основными факторами, влияющими на способность кристаллов производных семичленных ацеталей пиридоксина к генерации второй гармоники лазерного излучения, являются: положение конформационного *кресло-твист* равновесия, липофильность заместителя у ацетального атома углерода и природа растворителя.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Strel'nik, A.D. Structural and spectral characterization of novel non-centrosymmetric 2,4-dinitrobenzene derivative / A.D. Strel'nik , M.R. Garipov , A.S. Petukhov , N.V. Shtyrlin , O.A. Lodochnikova , I.A. Litvinov , A.K. Naumov , O.A. Morozov , A.E. Klimovitskii , Yu.G. Shtyrlin // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy - 2014. – V. 117. – P. 793 – 797.
2. Rakhmatullin, I.Z. Dynamic NMR study of cyclic derivatives of pyridoxine / I.Z. Rakhmatullin, L.F. Galiullina, M.R. Garipov, A.D. Strel'nik, Y.G. Shtyrlin, V.V. Klochkov // Magnetic Resonance in Chemistry. - 2014. - V. 52, N. 12. – P. 769-778.
3. Rakhmatullin, I.Z. Dynamic NMR study of dinitrophenyl derivatives of seven-membered cyclic ketals of pyridoxine / I.Z. Rakhmatullin, L.F. Galiullina, M.R. Garipov, A.D. Strel'nik, Y.G. Shtyrlin, V.V. Klochkov // Magnetic Resonance in Chemistry. - 2015. - V. 53, N. 10. – P. 805-812.
4. Morozov, O. A. Analysis of nonlinear optical materials properties by simple powder technique / O. A. Morozov, A. K. Naumov, A. V. Lovchev, M.R. Garipov // Journal of Physics: Conference Series. – 2015. - V. 594. – P. 1-7.
5. Пат. 2501801РФ, МПК С07D491/056, G02F1/37. Производные пиридоксина с нелинейными оптическими свойствами / Ю. Г. Штырлин, А. С. Петухов, А. Д. Стрельник, М.Р. Гарипов, О. А. Лодочникова, И. А. Литвинов, О. А. Морозов, А. В. Ловчев; ФГАОУ ВПО КФУ. – Оpubл. –20.12.2013.
6. Гарипов, М.Р. Синтез моно - и дизамещённых семичленных ацеталей пиридоксина / М.Р. Гарипов // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2012» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, К.К. Андреев, М.В. Чистякова. [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс,

2012. — 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. - Систем. требования: ПК с процессором 486+; Windows 95; дисковод DVD-ROM; Adobe Acrobat Reader.
7. Гарипов, М.Р. Синтез 2,4-динитрофенилпроизводных моно- и дизамещенных семичленных ацеталей пиридоксина / М. Р. Гарипов, А. Д. Стрельник // XI научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета "Материалы и технологии XXI века". Тезисы докладов. – Казань, 2012. – С. 26.
8. Рахматуллин, И.З. Динамическое ЯМР исследование семичленных производных пиридоксина / И.З. Рахматуллин, Л.Ф. Галиуллина, М.Р. Гарипов, А.Д. Стрельник, Ю.Г. Штырлин, В.В. Клочков // БИОХИМИЯ – ОСНОВА НАУК О ЖИЗНИ: Международный симпозиум, посвященный 150-летию образования кафедры биохимии Казанского университета: сборник трудов. – Казань, 2013 г. – С. 118 – 119.
9. Рахматуллин, И.З. Исследование конформационной структуры статинов и производных пиридоксина методами ЯМР спектроскопии / И.З. Рахматуллин, Л.Ф.Галиуллина, Э.А. Клочкова, М.Р. Гарипов, А.Д. Стрельник, Ю.Г. Штырлин, А.В. Аганов, В.В. Клочков // 11-ая Зимняя молодежная школа-конференция Spinus "Магнитный резонанс и его приложения". Материалы конференции. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 90 – 92.
10. Гарипов, М.Р. Синтез и нелинейно-оптические свойства производных циклических семичленных моно - и дизамещённых ацеталей пиридоксина / М.Р. Гарипов // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2013» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, К.К. Андреев, М.В. Чистякова. [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2013. — 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. - Систем. требования: ПК с процессором 486+; Windows 95; дисковод DVD-ROM; Adobe Acrobat Reader.
11. Гарипов, М.Р. Новые органические преобразователи лазерного излучения / М.Р. Гарипов // Конференция молодых ученых «Молодежь и инновации Татарстана», КФТИ КазНЦ РАН. Сборник материалов конференции. – Казань, 2014. – С. 37 – 40.
12. Синтез и нелинейно-оптические свойства производных 1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-(2,4-динитрофенилокси)-[1,3]-диоксепино-[5,6-с]-пиридина / М.Р. Гарипов // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2014» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов. [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2014. — 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. - Систем. требования: ПК с процессором 486+; Windows 95; дисковод DVD-ROM; Adobe Acrobat Reader.
13. Гарипов, М.Р. Нелинейно-оптические свойства новых производных витамина B6 / М.Р. Гарипов // Сборник тезисов 88-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых и 17-ой Всероссийской медико-исторической конференции, посвящённых 200-летию Казанского государственного медицинского университета. – Казань, 2014. - С. 427.