



УДК 544.165

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ (–)-ШИКИМОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ОСНОВА ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И МАТРИЦА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ОСЕЛЬТАМИВИРА ФОСФАТА

© 2025 г. С. В. Смирнов*, #, В. А. Куркин*

* ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Поступила в редакцию 08.05.2025 г.

После доработки 28.05.2025 г.

Принята к публикации 11.06.2025 г.

Обзор посвящен анализу имеющихся в настоящее время данных в области молекулярной организации непредельных циклических систем на примере монокарбоновой ненасыщенной циклической структуры (–)-шикимовой кислоты, для которой характерны свойства как карбоновой кислоты, так и многоатомного вицинального спирта, а также циклоолефинов с учетом влияния боковых заместителей. До сих пор вопрос о наиболее оптимальном получении шикимовой кислоты и ее производных с существенным количественным выходом остается открытым. Поиск новых путей синтеза и возможность использования в качестве исходных реагентов тех соединений, поведение которых подчиняется принципам Дильса-Альдера/Альдера-Штейна, должны определяться прежде всего особенностями ее молекулярной организации. Изучение самой статической системы, лежащей в основе химической структуры данной кислоты, и ее реакционной способности, оценка и сравнительный анализ возможных методов и способов получения циклоалкенов с наличием гетероатомов в молекуле, электроноакцепторных боковых групп на примере противовирусного препарата (осельтамовира фосфата) позволили исследовать зависимость свойств от параметров структуры для этого химического объекта на новом качественном и количественном уровне. Полученные выводы, на наш взгляд, имеют важное значение для изучения факторов, определяющих поведение реагирующих частиц в такой классической паре, как диен/диенофил в реакционной смеси. Рассмотрены также методы создания искусственной (–)-шикимовой кислоты, взамен достаточно дорогостоящего ее извлечения из растительного сырья, а также особенности применения данной кислоты и аналогичных соединений для получения новых лекарственных средств.

Ключевые слова: (–)-шикимовая кислота, структура и реакционная способность, биохимия растений, фармация, медицина

DOI: 10.31857/S0132342325040022, **EDN:** LMTADU

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	565
2. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ МОЛЕКУЛЫ (–)-ШИКИМОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ РОЛИ В СИНТЕЗЕ ОСЕЛЬТАМИВИРА ФОСФАТА	565
2.1. Анализ структуры и статическая химия кислоты	565
2.2. Квантово-химические расчеты и приближения как основа реакционной способности кислоты	567
2.3. Биохимическая активность кислоты в растениях и ее физиологическая роль	569
2.4. Электронное строение молекул и их связь с биологической активностью	570
2.5. Сравнительно-аналитический обзор синтеза производных шикимовой кислоты	571
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	577
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	577

Автор для связи: (эл. почта: s.v.smirnov@samsmu.ru).

1. ВВЕДЕНИЕ

При рассмотрении строения и свойств целого ряда соединений, играющих определенную биологическую роль в живых системах на разном уровне организации живой материи – молекулярном (доклеточном), субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном (системном) – приходится сталкиваться с проблемой более точного понимания зависимости строения и свойств, взаимообусловленности строения и функции, умения объяснить химическую сущность ряда явлений и закономерностей.

Превалирующее значение в решении вышеозначенной проблемы имеет более точное, детальное представление о поведении нутриентов в живых организмах, правильное применение фундаментальных знаний в сфере биоорганической химии, а также биохимии (фактически биоорганической химии *in vivo*), раскрывающих статическую и электронную природу молекулярных систем, оценку свойств и реакционной способности, что делает возможным последующее их применение в таких важнейших отраслях экономики, как практическое здравоохранение и фармация.

В последние десятилетия интерес к данной кислоте все больше возрастает в связи с ее многогранностью применения в различных направлениях медицины. В первую очередь имеют значение такие отрасли, как фармакогнозия и фармация, технология лекарственных средств и фармакология, фундаментальная биоорганическая химия и фармакологическая биохимия, которые имеют своей главной целью поиск новых препаратов и совершенствование путей их синтеза. Данное химическое соединение, обладая метаболической плюропотентностью как в отношении доядерной (вирусы, прокариоты), так и ядерной форм жизни, нашло свое применение как прекурсор противовирусных препаратов, в частности против вируса гриппа (препарат Tamiflu, содержащий осельтамивира карбоксилат — ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В), против вируса лихорадки “чикунгунья”, противобластомных средств, например, зейленон, показавший свою биотерапевтическую эффективность при карциноме шейки матки, ингибирующий пути биохимического сигналинга типа PI3K/AKT/mTOR и MAPK/ERK, а также моно- и поливалент-

ные производные шикимовой кислоты с пальмитиновой и уксусной кислотами, которые, в свою очередь, используются клиницистами как антикоагулянты и тромболитические вещества. Новейшие исследования зарубежных ученых доказали кардиопротекторный эффект при совместном применении кислоты и некоторых антибиотиков, в частности, доксорубина. Установлен ее антикарисогенный эффект и ингибирующее действие на α -амилазу (КФ 3.2.1.1.), как сливарную, так и панкреатическую, что, возможно, может быть полезным при очаговом панкреонекрозе, макроамилаземии и почечной недостаточности. Показан ингибирующий эффект на пролиферацию и миграцию гладкомышечных элементов стенки сосудов, что само по себе оказывается критическим моментом в образовании фиброзной бляшки на месте липидного пятна в патохимии атеросклероза. Доказан нефропротекторный эффект в отношении токсического действия некоторых противобластомных средств, в частности, препаратов платины. Кислота способна оказывать регулирующее действие на выработку кожного секрета сальных желез и, возможно, может рассматриваться как лекарственное средство в терапии акне, а также как иммуномодулирующее средство. Гиполипогенный эффект кислоты проявляется в ингибировании путей MIP1P1 и фосфорилировании AMPK/ACC [1–18].

2. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ МОЛЕКУЛЫ (–)-ШИКИМОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ РОЛИ В СИНТЕЗЕ ОСЕЛЬТАМИВИРА ФОСФАТА

2.1. Анализ структуры и статическая химия кислоты

(–)-Шикимовая кислота – это 3,4,5-триоксикиклогекс-1-ен-1-карбоновая, одноосновная органическая кислота. Молярная масса составляет 174 г/моль, температура плавления — 186°C, $pK_a = 4,15$ при $t = 140^\circ\text{C}$. В чистом виде она представляет собой кристаллы игольчатого типа, хорошо растворимые в воде — 18 г в 0.1 л. Это органическая моноциклическая монокислота. Очень близка по своей химической природе к циклическим монотерпенам.

Для данного соединения характерны несколько видов оптических изомеров. Молекула имеет

3 хиральных центра, $2^3 = 8$ стереоизомеров. Наиболее активным энантиомером оказывается (–)-изомер, что соответствует 3*R*,4*S*,5*R*-конфигурации природной формы кислоты по признаку ориентации относительно плоскости цикла трех гидроксильных групп (схема 1).

Для нее характерно проявление химических свойств циклоолефинов [19–22] и образование изомеров в реакциях электрофильного присоединения, причем более активна π -связь боковой цепи (карбонильного фрагмента), нежели сопряженная с ней π - π -связь C=C самого цикла. Галогенирование по кратной связи кольца влечет образование *транс*-изомера через интермедиат – π -комплекс галогенониевого катиона (атом галогена – электрофильный центр промежуточной частицы, схема 2).

В условиях действия реактива Вагнера, при мягком окислении с сохранением циклической структуры по той же позиции цикла, возможно образование *цис*-конфигурации (схема 3).

Для цикла самой кислоты характерны и реакции восстановления, которые можно осуществить по реакциям Сабатье или Фокина-Вильштеттеру (при нагревании и на холоде соответственно), веду-

щие к образованию преимущественно *цис*-оидного изомера. Также можно провести окислительное галогенирование через реакцию Хека с последующей циклизацией, образуя все возможные стереоизомеры [23–25].

Необходимо отметить и реакцию, возможную, по нашему мнению, в живых клетках – *in vivo* – это взаимодействие с гидрокарбонатами и карбонатами, выделяя при этом углекислый газ.

Учитывая тот факт, что все три гидроксильных группы расположены у вторичных атомов углерода, реакции по ним представлены весьма скудно. Для протекания реакций по данным заместителям необходимо наличие определенных условий для получения ее производных, что будет рассмотрено отдельно в порядке сравнительного анализа (обзора) в подразделе 2.5 данной статьи. В частности, это образование кетонов при окислении, а также реакции с разрывом связи R–OH, в которые легче всего вступают вторичные спирты, в отличие от первичных.

Однако, учитывая (–)-мезомерный эффект непредельной боковой цепи с выраженными электронно-акцепторными свойствами, сопря-

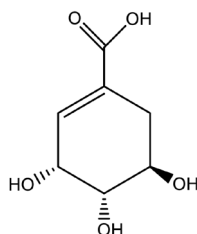


Схема 1.

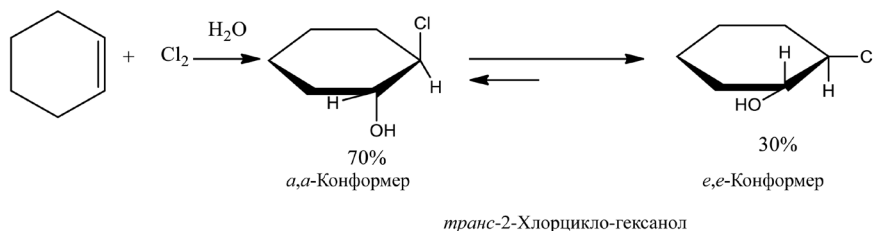


Схема 2.

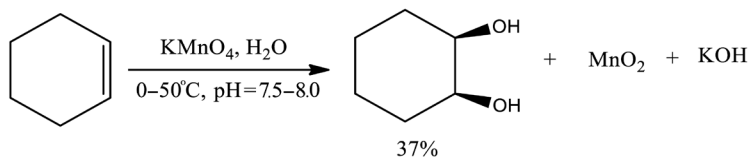


Схема 3.

женной с кратной связью цикла, напрашивается вывод об усилении внутримолекулярного взаимодействия вторичных углеродных атомов цикла со связанным с ними гидроксильным кислородом. Данное обстоятельство должно свидетельствовать, по нашему мнению, об уменьшении дипольного момента, возникающего перициклически в циклогексеновой системе в направлении цикл-гидроксил и усилении в направлении цикл-карбоксил.

Эти статические характеристики сопряженного состояния молекулярной системы кислоты, как представляется, имеют решающее значение для объяснения и более глубокого понимания ее свойств и реакционной способности как *in vitro*, так и *in vivo*.

2.2. Квантово-химические расчеты и приближения как основа реакционной способности кислоты

Все химические реакции, лежащие в основе биохимических путей превращений метаболитов в клетке, оказываются результатом перегруппировок электронов в переходном комплексе, который образуют реагирующие частицы. Однако в живой клетке необходимо учитывать и реальное молекулярное окружение в различных компартментах цитозоля. Как правило, в таких перегруппировках участвует только часть валентных электронов атомов молекул. То есть вся метаболическая активность шикимовой кислоты, как и других метаболически активных биоорганических веществ, сводится в конечном счете к электронам, движение которых на молекулярных орбиталях объясняется и/или подчиняется квантовомеханическим законам [26].

Учитывая, что в циклогексеновом плоском кольце молекулы кислоты имеется два π -электрона, а структурную формулу углеводородного остова ее молекулы мы изображаем канонически (или “классически”) с одной кратной связью, решение секулярного уравнения для циклогексена можно описать по аналогии с этиленом (как в случае бутадиена и циклогексадиена). Используя два главных условия – условие нормировки (то есть наибольшую вероятность встретить электрон в объеме молекулярной орбитали, равную “1”) и условие ортогональности (то есть полную независимость атомных орбиталей в пространстве, и вероятность равную “0”), данное решение можно

представить следующим максимально упрощенным образом:

$$H_{11} - E H_{12} = 0$$

$$H_{21} H_{22} - E.$$

Применяя метод Хюккеля, можно еще больше упростить математический вид выше приведенного решения для сходных молекул, несущих равное количество “общих” π -электронов по кратной связи, принимая величину “ H ” постоянной:

$$\alpha - E \beta = 0$$

$$\beta \alpha - E.$$

Затем делим математически на коэффициент β :

$$\alpha - E/\beta = 1 = 0$$

$$1 = \alpha - E/\beta.$$

Заменяя $\alpha - E/\beta$ через переменную γ , преобразуем данное решение в виде уравнения:

$$\gamma^2 - 1 = 0.$$

Находим несложными вычислениями его корни: $\gamma_1 = 1$ и $\gamma_2 = -1$. Поскольку $\alpha - E/\beta = \gamma$, то $E = \alpha - \gamma\beta$. В имеющейся научной литературе предлагают для удобства заменить коэффициент γ на k , так называемую константу Пюльманов, имеющую конкретный физико-химический смысл и обратную по значению коэффициенту γ [28]. Тогда последнее уравнение приобретает следующий максимально упрощенный вид:

$$E = \alpha + k\beta.$$

Именно этим выражением мы и будем оперировать в дальнейших рассуждениях.

Принимая во внимание, что показатель α – это уровень энергии атомных орбиталей, а β – энергия экранирования валентного электрона (сродство к электрону), то энергия связи (молекулярной орбитали) в случае $k = 1$, $E = \alpha + \beta$ – электрон обладает меньшей энергией, а значит связан сильнее, и сама молекулярная орбиталь выступает связывающей (антиразрыхляющей). В случае, если $k = -1$, получаем выражение $E = \alpha - \beta$, и молекулярная орбиталь становится антисвязывающей (разрыхляющей, с меньшим сродством к электрону). Это можно в полной мере предположить для многоцентровых π -электронов одной кратной связи циклогексенового ядра кислоты.

В такой структуре мы имеем дело с двумя π -электронами, находящимися по одному у каждого атома углерода карбоцикла при $C_1 - C_2$ кольца непредельной кислоты. Учитывая, что на каждой

молекулярной орбитали может находиться не более двух π -электронов (по аналогии с атомной), то в невозбужденном состоянии суммарная энергия этих электронов в моноеновом карбоцикле равна энергии одной двойной связи, фактически:

$$E_{\pi} = (\alpha + \beta) \times 2 = 2\alpha + 2\beta.$$

И оба π -электрона находятся на связывающей молекулярной орбитали, образованной из негибридных рАО (атомных орбиталей), и их нет на разрыхляющей молекулярной орбитали [27, 28].

Все выше названные решения принято считать основными/базовыми, и их более правильно использовать для описания состояния несимметричных молекул, которыми выступают большинство биоорганических веществ, включая и шикимовую кислоту. Именно такие вещества, которые активно участвуют в метаболических процессах в растительных и животных клетках, обеспечивают их адаптацию и выживание.

Однако вычисление энергетических индексов молекул веществ, как уже было отмечено выше, несколько сложнее, если в их состав входят гетероатомы. Так, в молекуле анализируемой кислоты присутствуют четыре гетероатома – три кислорода, входящие в состав гидроксильных групп, и один атом кислорода в карбоксильной группе. Такая молекула, даже в невозбужденном состоянии, – несимметрична, что объясняется существенным различием в поляризуемости связей С–С, С=О и С–О. В связи с этим, в приведенном выше решении вместо коэффициента $\gamma = -k$ мы подставляем выражение $(\gamma + \delta) = -k$, добавляя еще один резонансный параметр (η по Пюльманам), полученный экспериментально для определенных типов связей, то есть табличный параметр.

Таким образом, можно установить, что атом кислорода в молекуле шикимовой кислоты может находиться в двух различных состояниях: в карбонильной группе по связи С=О и в гидроксильной группе по связи С–О. Эти различия необходимо учитывать одновременно. При кратной связи атомы углерода находятся в тригональной гибридизации (sp^2), имея три sp^2 -орбитали и одну негибридную p -орбиталь. У атома углерода четыре электрона, каждый из которых расположен на своей атомной орбитали по одному. В результате у атома кислорода на двух p -орбиталях будет по два неспаренных электрона. Таким образом, в карбонильном кислороде неподеленные пары

электронов будут расположены в одной (горизонтальной) плоскости, в гидроксильной группе – в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (в невозбужденном состоянии, в основном энергетическом состоянии, преимущественно под прямым углом).

На основе этих наблюдений мы можем сделать первое приближение к распределению электронов в молекуле шикимовой кислоты в статическом состоянии. Такие теоретические расчеты, как правило, совпадают с экспериментально полученными величинами энергии молекулярных орбиталей, например, методами фотоэлектронной спектроскопии или ЭПР, но, к сожалению, мы не располагаем возможностью провести такие измерения на сегодняшний день [26–28].

Продолжая рассуждения и учитывая, что для биоорганических несимметричных молекул важным параметром служит тип молекулярных орбиталей (одно- или многоцентровые), а также наличие сопряженных связей (чередование одинарных и кратных связей), с присутствием у соседних атомов негибридизованных p -орбиталей, получаем следующие выводы.

На примере молекулы шикимовой кислоты, перекрывание электронных облаков таких орбиталей приводит к более или менее выраженному охвату участка молекулы. Это ведет к образованию области делокализации, которая – результат взаимодействия π -электронов не с одним атомом, а с несколькими, создавая многоцентровые молекулярные орбитали. В результате этого каждый π -электрон взаимодействует с тремя и более атомами, составляющими молекулу кислоты.

С учетом этого, мы можем перейти к определению одного из ключевых параметров электронного состояния молекулы, а именно энергии делокализации электронов, или, по Пюльманам, энергии резонанса. Эта энергия показывает разницу между реальной энергией молекулы и энергией молекулы, если бы все ее связи были локализованы с максимальным сродством к электрону. Для удобства расчеты проводятся на основе одного π -электрона.

В предыдущем разделе мы привели достаточно простой способ вычисления энергии молекулярных орбиталей для циклогексенового скелета кислоты. Однако с учетом гетероатома кислорода, присутствующего в молекуле шикимовой

кислоты в двух состояниях (спиртовом и карбонильном), определение энергии резонанса становится более сложным. В частности, энергия локализованной связи $C=O$ должна учитывать несколько факторов и подсчитываться по следующей формуле:

$$E_{C=O} = 2\alpha + \beta (\delta + 2\sqrt{\eta^2_{C=O} + \delta^2/4}).$$

Кроме того, неподеленные электронные пары, локализованные на атомах кислорода, а их в молекуле две, имеют свое собственное значение энергии, которое определяется отдельной формулой [28].

Теперь, на примере молекулярной структуры кислоты, исходя из ее канонической структуры, в которой все связи локализованы, мы получаем следующие расчеты:

$$\begin{aligned} E_{\pi} &= E_{C=C} + E_{C=O} + 4E_{\dot{O}} = \\ &= 2(\alpha + \beta) + 1(2\alpha + \beta (1.2 + 2\sqrt{4 + 1.2^2/4}) + 4(2\alpha + 4\beta). \end{aligned}$$

И, в конечном итоге, получаем: $E = 12\alpha + 23.376\beta$.

Энергия заполненных молекулярных орбиталей определяется набором из n атомов молекулы, участвующих в ее образовании. Для этих атомов существуют установленные табличные значения коэффициента Пюльманова k_i , и формула для энергии выглядит так:

$$E = \alpha + k_i\beta.$$

Для шикимовой кислоты используются 6 экспериментальных значений k_i из таблиц Пюльманова (1963, 1965), которые соответствуют значениям энергии заполненных молекулярных орбиталей. Для данного случая эти значения следующие: 0.096; 0.413; 0.672; 0.934; 1.159; 1.358.

Значения получены с учетом экстраполяции на циклогексеновое ядро кислоты, исходя из установленных в науке значений для неокисленного циклогексенового β -иононового кольца, которое входит в структуру ретиналя.

Теперь, вычисляя энергию молекулы, получаем следующий результат:

$$E_{\pi} = 2(6\alpha + \sum_{i=1}^6 k_i\beta) = 12\alpha + 9.264\beta.$$

Далее вычисляется энергия резонанса для всей сопряженной системы молекулы:

$$R = (12\alpha + 9.264\beta) - (12\alpha + 23.376\beta) = -14.176\beta.$$

Переводим это в расчет на один π -электрон:

$$R_{1e} = -1.176\beta.$$

Этот расчет – условный, но даже в таком приближении подтверждает энергетически невыгодную структуру циклогексенового ядра в биологической среде клетки, как в неокисленной форме (шикимат-ион), так и в незамещенной форме с полиеновой боковой цепью, которая присутствует в каротиноидах. Также рассматривается сочетание “шикиматного” ядра и изопреноидной боковой цепи в терпеноидных хинонах.

Молекула шикимовой кислоты легко вовлекается в метаболические пути, сопряженные с образованием соединений, характеризующихся положительным значением энергии резонанса в относительных единицах β . Как правило, $R > 0.1\beta$ [26–28]. Это объясняет стабильность молекул, образующихся из самой кислоты, и их способность выполнять определенные физиологические функции, что важно для их биологической роли.

2.3. Биохимическая активность кислоты в растениях и ее физиологическая роль

Как известно, через “шикиматный” путь в природе синтезируются незаменимые аминокислоты: фенилаланин, тирозин и триптофан, а также бензоат, салицилат и другие ароматические предшественники. Этот путь дает целый ряд ароматических соединений, таких как уби-, пласто-, филло- и менахиноны, витамин Е и его производные, фолат, многочисленные флавоноиды, суберины, танины и лигнины. Шикиматный путь – один из самых древних и эволюционно консервативных метаболических путей. Его можно рассматривать как источник незаменимых протеиногенных аминокислот, поскольку, вероятно, в ходе эволюции мы утратили способность к их биосинтезу, и теперь эту функцию успешно выполняют автотрофы.

На пути к важнейшим ароматическим соединениям один из предшественников – дегидрошикимовая кислота – должна пройти несколько химических изменений. Рассмотрим их в общем метаболическом контексте, с последующей оценкой их функционала с помощью квантовомеханического приближения.

Дегидрошикимовая кислота восстанавливается с участием НАД⁺, НАДФ⁺ и РQQ (витамин В14)-зависимыми дегидрогеназами в шикимовую кислоту. Далее происходит необратимая киназная реакция, катализируемая ферментом шикимат-киназой (КФ 2.7.1.71). Образуется активированная 3-фосфошикимовая кислота, которая

затем взаимодействует с фосфоенолпируватом, образуя 5-карбоксивинил-шикимат-3-фосфат (фермент – ЕПШФ-синтаза, КФ 2.5.1.19). Эти реакции считаются подготовительными для последующих реакций элиминирования, необходимых для завершения ароматизации – образования бензольного кольца (6 π -электронный секстет).

Необратимая реакция элиминирования фосфат-аниона приводит к образованию хоризмовой кислоты (фермент – хоризмат-синтаза, КФ 4.2.3.5). Хоризмат-синтаза – флавопротеид, и ее кофакторами служат ФМН или ФАД \times H₂. Би-функциональные хоризмат-синтазы обладают дополнительно НАД⁺ или НАДФ⁺-зависимой флавин-редуктазной активностью. Стереохимия этой реакции – 1,4-анти-элиминирование, что предполагает более сложный радикальный механизм, принимаемая во внимание структурные особенности субстрата и характер коферментов. В частности, стабильность радикала коферментных форм витамина В2 важна для механизма этой реакции, что отличает ее от простого синхронного сопряженного элиминирования. Иначе происходило бы нарушение правил орбитальных взаимодействий, установленных Вудвордом и Хоффманом.

Таким образом, в строгом смысле, “шикиматный” путь в растительной клетке завершается образованием хоризмата.

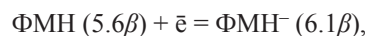
Особое внимание стоит уделить альтернативному назначению шикимовой кислоты как прекурсора в растениях. С одной стороны, она служит предшественником гормонов роста, таких как индолилуксусная кислота, которая синтезируется через путь: триптофан \rightarrow индолилминопропионат \rightarrow индолилпируват \rightarrow индолилацетальдегид \rightarrow β -индолилацетат. Последний, как и его производные, выполняют функцию фитогормонов роста (ауксинов). С другой стороны, шикимовая кислота служит предшественником кумаринов и салицилатов, которые, напротив, выступают ингибиторами роста. Вопрос, как могут реализовываться такие двойственные функции шикимовой кислоты, представляет собой интерес.

В обоих случаях ключевую роль играет способность этой кислоты метаболически преобразовываться в ароматические соединения. Молекула шикимовой кислоты имеет более чем трехцентровые молекулярные орбитали, что делает ее метаболически активной и вряд ли позволяет выполнять ее роль в качестве струк-

турного или запасного вещества. Такие молекулы, участвуя в метаболическом процессе, должны проходить обязательную активацию, что приводит к образованию многосвязанных молекулярных орбиталей, сопровождающихся поляризацией σ -скелета молекулы. Это ослабляет химические связи между атомами в молекуле кислоты, позволяя ее дальнейшие преобразования.

Один из ключевых энергетических параметров молекулы – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (МО), характеризующая ее электронно-донорные свойства. Для выполнения правил орбитальной симметрии химическая реакция будет возможна только в том случае, если будет сформирован радикал из изоаллоксазинового кольца. При образовании высшей заполненной молекулярной орбитали ее энергия по расчету составит: $E_{\pi} = \alpha - 0.105\beta$.

Также наблюдается увеличение энергии де-локализации для одного π -электрона. Например, в случае с ФМН, которая при взаимодействии с электронной парой изменяет свою энергию:



что означает увеличение энергии на 0.5β . Вследствие этого, молекулярная орбиталь становится антисвязывающей (разрыхляющей), что достаточно для стабилизации радикальной нативной формы кислоты.

Таким образом, низкий потенциал ионизации молекулы и ее способность легко отдавать электрон объясняются этой энергетической картиной. Это также связано с описанной выше реакцией элиминирования электронно-дефицитного орто-фосфат-иона. Такая же картина была установлена и для некоторых цитохромов, в частности цитохрома с, где кофермент в составе содержит окислительно-восстановительную пару ионов железа: Fe²⁺/Fe³⁺ [26–28].

2.4. Электронное строение молекул и их связь с биологической активностью

Отдельно стоит подчеркнуть, что в данной статье рассматривается исключительно электронное строение молекул и его связь с биологической активностью веществ, исходя из их структурных особенностей. Однако важно отметить, что физиологические эффекты, реализующиеся в организме, зависят от принципа обратной связи, который связан с такими ключевыми компонен-

тами, как рецепторы и эффекторы. Эти молекулы также имеют уникальное химическое строение и электронную природу, что требует отдельного, более детализированного обсуждения в специализированной научной работе.

Существует ряд публикаций, в которых исследуется содержание шикимовой кислоты в растительном сырье. Один из таких источников – хвоя сосны обыкновенной, где максимальное содержание кислоты было обнаружено в экстрактах зимней и летней хвои. Также установлено, что культура клеток гречихи, размножаемая в течение всего года, способна эффективно накапливать шикимовую кислоту в необходимых количествах [29, 30].

Кроме того, существует несколько других известных природных источников шикимовой кислоты. Среднее содержание кислоты в высушенных образцах указано в процентах: (1) плоды Бадьяна японского (*Illicium religiosum* Sieb. et Zucc.) – 24.7%; (2) плоды Аниса звездчатого (*Illicium verum* Hook.f.) – 17.45%; (3) плоды Бадьяна Генри (*Illicium henryi* Diels) – 17.01%; (4) плоды Бадьяна толстолистного (*Illicium pachyphyllum* A.C. Smith) – 16.1%; (5) плоды Бадьяна ланцетного (*Illicium lanceolatum* A.C. Smith) – 16.27%; (6) плоды арджуны (*Terminalia arjuna* (Roxb.) Wight and Arn) – 15.64%; (7) Масличное дерево (*Pistacia lentiscus* L.), все растение – 13.28%; (8) смородина золотистая (*Ribes aureum* Pursh), все растение – 12.68%; (9) листья Окопника лекарственного (*Symphytum officinale* L.) – 12.53%; (10) Воронец толстоножковый (*Actaea pachipoda* Elliott), все растение – 12.21%; (11) корень Алангиума шалфеелистного (*Alangium salvifolium* (L.f.) Wangerin) – 11.77%.

Несмотря на значительное содержание шикимовой кислоты в японском бадьяне [31], получение этого нутриента из растительного сырья в чистом виде для дальнейшего промышленного синтеза до сих пор остается достаточно дорогим процессом для компаний, занимающихся производством медицинских препаратов. В последнее время для тех же целей рассматривается еще один натуральный источник кислоты – лентиско (*Pistacia lentiscus*), вечнозеленый кустарник из семейства сумачовых рода фисташка. Антиоксидантный эффект мастики, получаемой из этого растения, связывают именно с содержанием шикимовой кислоты [32].

Тем не менее, структура этой кислоты продолжает оставаться интересной матрицей для таргет-

ного синтеза веществ с заданными свойствами, в том числе противовирусных препаратов.

2.5 Сравнительно-аналитический обзор синтеза производных шикимовой кислоты

Прежде чем перейти к предметному сравнительному анализу практического применения шикимовой кислоты в промышленном синтезе препаратов, таких как противовирусное средство осельтамивир фосфат (далее – “противовирусный препарат”) [33–38], считаем уместным рассмотреть направления научного поиска синтеза производных этой кислоты и/или самой алициклической кислоты как аналогового монотерпена.

Наиболее характерный класс химических превращений, подчиняющийся принципу сохранения орбитальной симметрии, – перициклические реакции органических соединений. В ходе химического процесса с участием кислоты происходит синхронный механизм, включающий одновременное образование и разрыв химических связей в циклическом интермедиате [39–55].

Как же возможно образование стереоселективного продукта циклогексенового кольца кислоты, исходя из его строения и вышеописанных физико-химических свойств? По какому направлению будет разрешена реакция его возможного синтеза?

Для поиска ответа на этот вопрос мы предлагаем проанализировать пути разрешенных процессов по электроциклическому и/или циклоаддитивному направлениям образования веществ на примере алициклической структуры шикимовой кислоты.

Наиболее перспективным нам представляется такое направление синтеза “шикиматного” скелета, как циклоприсоединение, включая циклизацию по механизму Дильса-Альдера [56–65]. Этот путь возможен между двумя гетероатомными ненасыщенными молекулярными системами с утратой одной π -связи обоими реагентами (см. рис. 1).

Остановимся теперь более детально на использовании исходной “шикиматной матрицы” для искусственного синтеза.

Итак, из производного (–)-шикимовой кислоты, закрепленного на твердом носителе, Шрайбер и его коллеги [66, 67] синтезировали хиральную полициклическую матрицу с помощью tandemного ацилирования и реакции 1,3-биполярного циклоприсоединения (как частный случай вышеописанного нами примера, см. рис. 1).

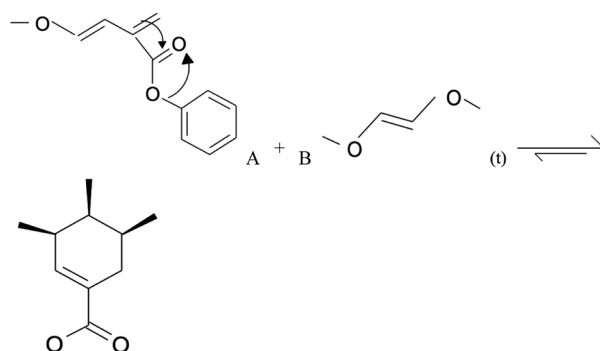


Рис. 1. Схема возможного синтеза шикимата из соединений А и В (для упрощения схематического изображения “шикиматного” скелета жирными стрелками указаны –ОМе группы).

(–)-Шикимовая кислота оказывается очень привлекательным хиральным строительным блоком для синтеза природных соединений. Однако из-за высокой стоимости и низкой доступности ее использование в синтезе значительно ограничено по сравнению с более дешевой хинной кислотой. Тем не менее, общие структурные особенности шикимовой и хинной кислот делают последнюю очень полезным исходным материалом для синтеза различных производных шикимовой кислоты.

Снайдер и Рапопорт [68] исследовали дегидратацию трибензоата (–)-14, который был получен в две стадии из хинной кислоты (1) и обработан хлористым сульфуром или оксихлоридом фосфора. Неочищенную реакционную смесь омыляли,

получив смесь (–)-шикимовой кислоты (15) и (–)-4-эпи-шикимовой кислоты (16) в соотношении 4 : 1 (или 84 : 16, как показано на рис. 2). Авторы также обнаружили, что замена бензоильных групп в (–)-14 ацетильными группами существенно не изменяет региоселективность дегидратации.

Гораздо лучшая селективность была достигнута в случае хинной кислоты, защищенной BDA (17) (рис. 3) [66]. Бегум и др. исследовали различные условия дегидратации для превращения исходного соединения (17) в соответствующее производное шикимовой кислоты и обнаружили, что сульфуран Мартина дает наилучший результат, образуя почти чистый региоизомер (18) с большим практическим выходом по сравнению с (19).

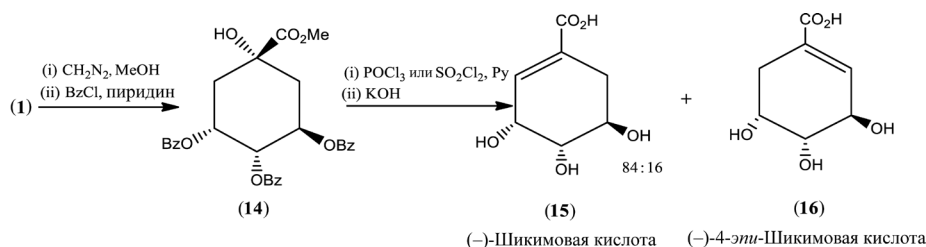


Рис. 2. Дегидратация трибензоата (–)-14.

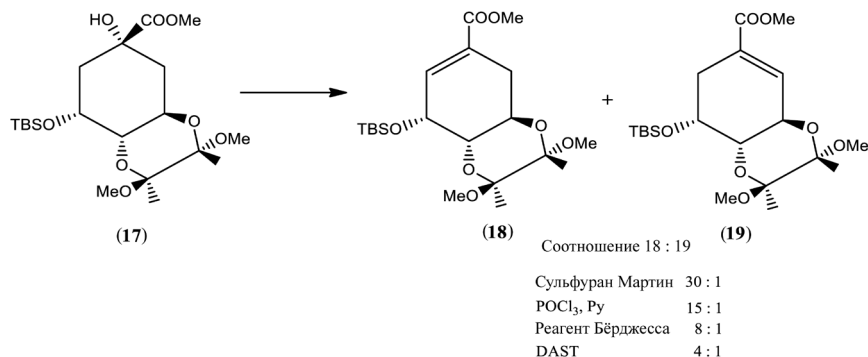


Рис. 3. Хинная кислота, защищенная BDA.

Альтернативный подход к производным шикимовой кислоты был разработан Лесюиссом и Берхтольдм [67] (рис. 4). В качестве исходного материала был выбран ацеталь (20), который легко получить в два этапа также из природного прекурсора (–)-шикимовой кислоты – хинной кислоты (1). Окисление по методу Сверна (20) привело к образованию кетона (21), который затем способствовал региоселективной дегидратации до енона (22). Восстановление (22) с последующей инверсией Мицунобу в стереогенном центре С-3 и последующее снятие защиты дали (–)-4-эпи-шикимовую кислоту (24).

Следуя той же стратегии, Ulibarri и др. (рис. 5) [67] синтезировали несколько полезных производных

водных шикимовой кислоты. Таким образом, открытие лактона (24) с последующей защитой вторичной ОН-группы в (25) позволило получить ацетат (26) с существенным количественным выходом. Дегидратация (26), последующее удаление ацильной группы в (27) и окисление по методу Десса-Мартина дали кетон (+)-(28) с выходом до 95%.

При этом, для удобства рассмотрения и понимания химизма соответствующих схем реакций, а также для предотвращения чрезмерного нагромождения формул, в настоящей рукописи мы сократили освещенные пути синтеза. В частности, промежуточные продукты синтеза (соединения 2–13) не указаны, за исключением (24)

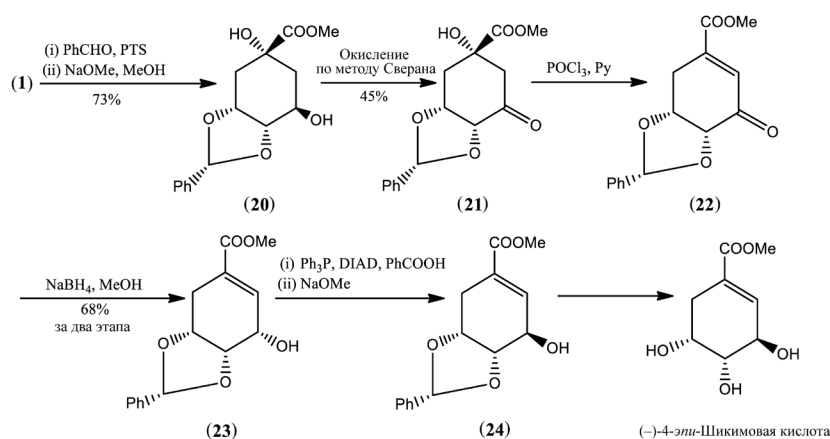


Рис. 4. Метод, разработанный Лесюиссом и Берхтольдо.

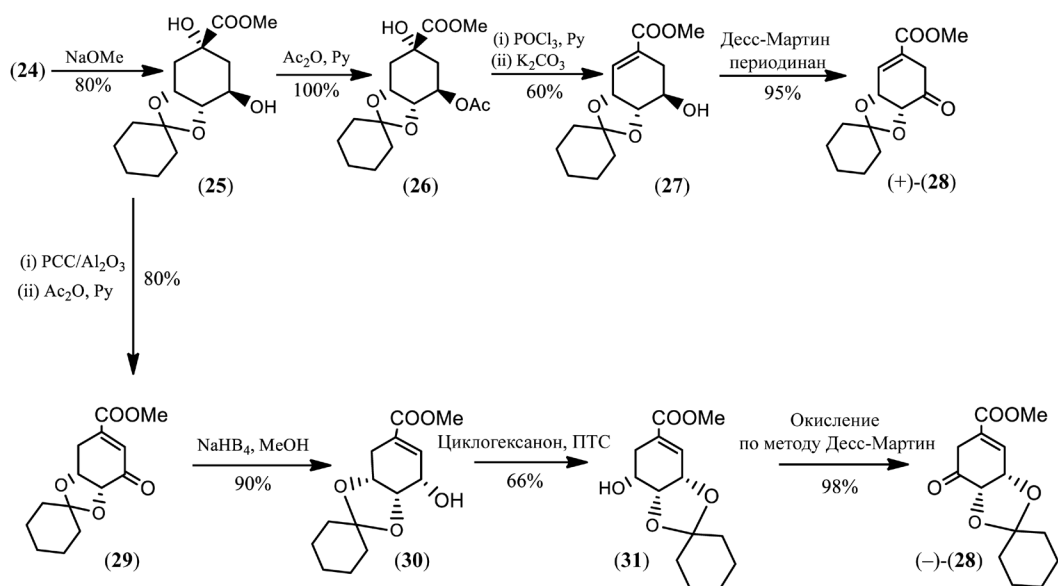


Рис. 5. Метод, разработанный Ulibarri и соавт.

и его модификации с наличием BDA-защитающих групп в виде соединения (6), представленного ниже по тексту на рис. 6.

Чтобы получить доступ к энантиомерному кетону (–)-(28), соединение (25) было преобразовано в двухступенчатой процедуре в α,β -ненасыщенный кетон (29). Стереоспецифическое восстановление последнего и последующая транскетализация через соединение (30) дали термодинамически более стабильный продукт (31). Наконец, окисление по методу Десса-Мартина привело к 95% выходу (–)-(28). Следует отметить, что кетон (–)-(28) может быть получен в три этапа (общий выход $\approx 90\%$) из шикимовой кислоты, которая в 70 раз дороже.

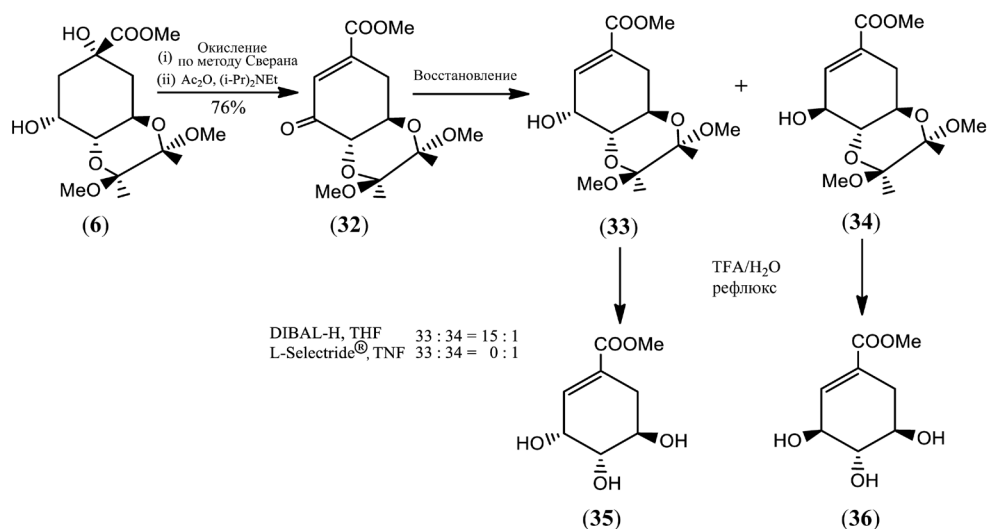


Рис. 6. Метод, разработанный Баррос и соавт.

Также, для удобства, по аналогии с рис. 5, не указаны аддукты с (7–31) на схеме превращений, чтобы не загромождать и без того “насыщенные” химическими формулами рисунки.

В научной литературе также описаны способы промышленного синтеза противовирусного препарата, представляющие определенный интерес с точки зрения синтетической биоорганической химии. В частности, предложен достаточно подробный анализ нескольких подходов к методологии синтеза осельтамивира бифосфата из природной (–)-шикимовой кислоты, включающий не менее 30 способов с модификациями, с получением как азидных, так и безазидных производных [69–77].

Баррос и соавт. (рис. 6) [67] сообщили о превращении транс-защитенного квината в (–)-метилшикимат и (–)-метил-3-эпишикимат. Окисление (6) с последующим региоселективным обезвоживанием привело к образованию α,β -ненасыщенного кетона (32). Восстановление (32) гидридом диизобутилалюминия (DIBAL-H) дало смесь (33) и (34) в соотношении 15 : 1. Интересно, что при восстановлении с помощью L-Selectride® диастереоизомер (34) был получен в виде единичного продукта с выходом 75%. Удаление BDA-защитающих групп привело к образованию (–)-метилшикимата (35) и (–)-метил-3-эпишикимата (36) с количественным выходом.

Обобщен и описан следующий метод искусственного синтеза противовирусного препарата (см. рис. 7):

- алкилирование циклогексенового кольца с получением защищенных 3 и 4 гидроксидов (1);
- образование эпоксида по 4 и 5 гидроксидам с последующим раскрытием эпоксирана (2);
- безазидное лигирование по С-5 этаноламина и получение амидного производного (3);
- редукция и защита аминогруппы по С-5 бензил-имином (4);
- получение мезилата и ацетиламина по С-4 (5–6);
- после ацетилирования амина по С-4 (6) и редукции аминогруппы при С-5 (6) получают осельтамивир с последующей обработкой минеральной кислотой (ортофосфорной) – сам препарат (7),

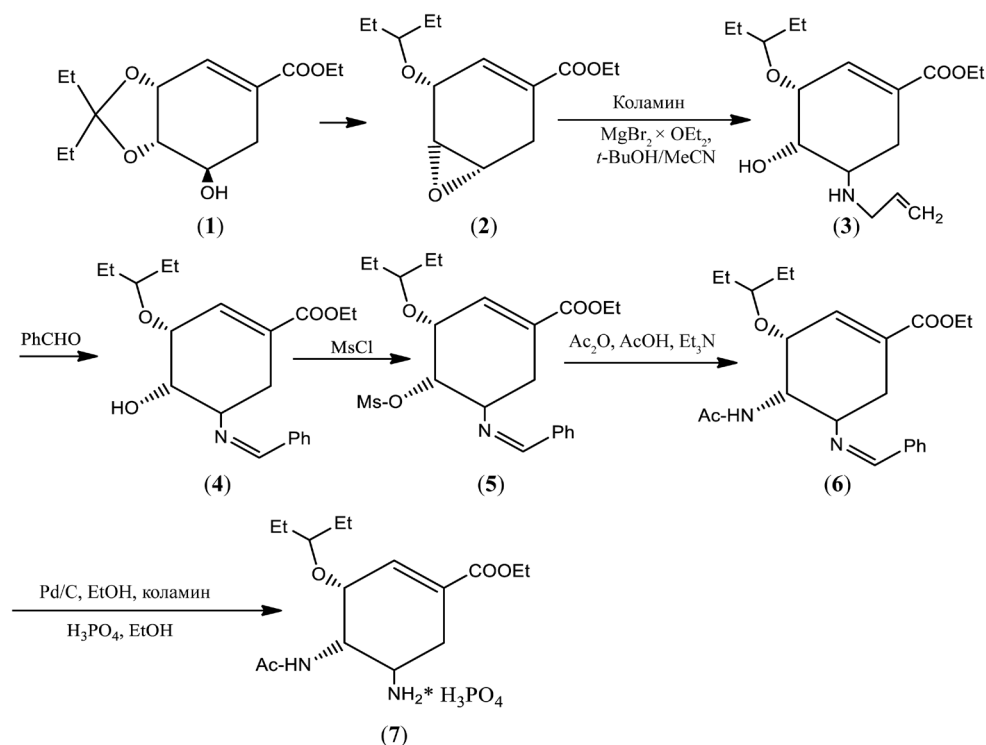


Рис. 7. Метод, разработанный Roshe.

точнее его фосфорнокислую соль – прекурсор метаболически активной формы препарата в организме – осельтамивира карбоксилат.

Позднее Калашников А.И., Сысолятин С.В., Сакович Г.В. и др. [31] предложили свое решение, согласно которому была осуществлена коррекция вышеописанного синтеза не через моно-мезильное производное при С-5 и С-4, а через три-мезильный интермедиат по всем трем гидроксилам молекулы (8) (см. рис. 8). При данном синтезе

на второй стадии получают, введя азидогруппу, стереоизомерный центр с гидроксильной группой при С3 (9). Химия азидных производных на сегодняшний день достаточно детально представлена в отечественной научной литературе [72, 73, 75, 77]. На третьей стадии имеет место перегруппировка Штаудингера с триэтилфосфитом и выходом азиридина по С-3 и С-4 (10). Последующее введение пентоксильной и аминогруппы при С-3 и С-4 соответственно (11) в условиях пентанола, ацетилирование аминогруппы

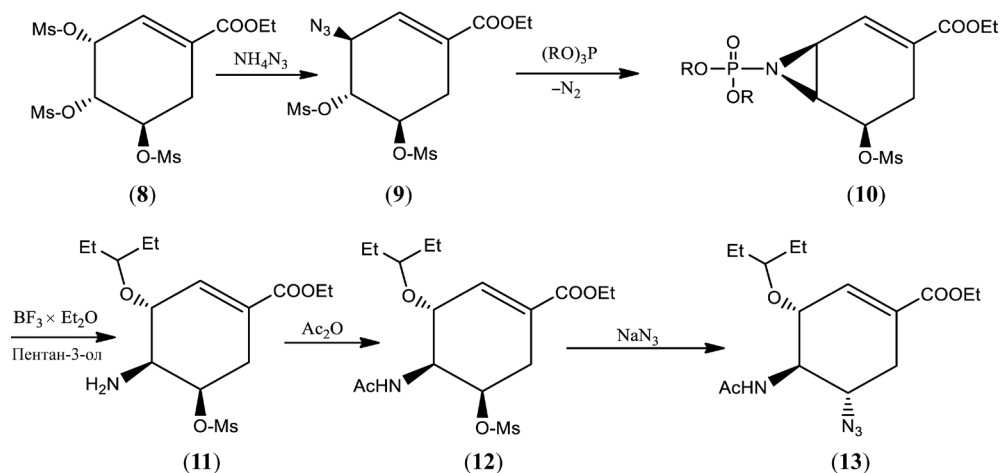


Рис. 8. Метод, разработанный Институтом проблем химико-энергетических технологий СО РАН.

при C-4 (**12**) в условиях кислоты Льюиса и замена мезильного радикала при C-5 (**13**) на азидную группу (по аналогии с вышеописанной схемой синтеза препарата) с последующей редукцией последней и конденсацией с 1 моль ортофосфорной кислоты. Выход конечного продукта/аддукта **7** (см. рис. 7) не более 27% в пересчете на (–)-шикимовую кислоту.

Не менее интересные результаты были получены чуть раньше Liang-Deng Nie, Wei Ding, Xiao-Xin Shi, Na Quan, Xia Lu, Kwang Hyok Ko, Wet-Dong Lu (2009–2012) [78–80], которые предложили начать синтез через кеталь по C-3–C-4 этилового эфира шикимовой кислоты (**14**) (см. рис. 9). Особенностью их схемы синтеза было то, что изначально натуральная кислота использовалась в избытке, что позволило разработать интересную схему с миграцией *N*-ацетил-азиридинового цикла с позиции C-3–C-4 на по-

зицию C-4–C-5 с его раскрытием (**15**–**16**). Это происходило посредством действия гидрида натрия на промежуточный мезилат при C-5 (**17**) и последующего замыкания азиридины с синхронным раскрытием данного кольца (**18**) обработкой азидом натрия в присутствии солей лития, что в итоге обеспечило практический выход конечного продукта (**7**) (см. рис. 7) до 91% (в отличие от описанных выше – 27–47%).

Еще один интересный факт с точки зрения органической химии, по нашему мнению, заключается в использовании фундаментальных знаний при получении второго азиридинового кольца – по C-4–C-5 – через механизм бимолекулярного (диссоциативного, синхронного) замещения, при котором происходит атака нуклеофила (предельно жесткого основания по Пирсону) – гидрид-иона по C-5, что приводит к быстрому замыканию второго азиридинового кольца.

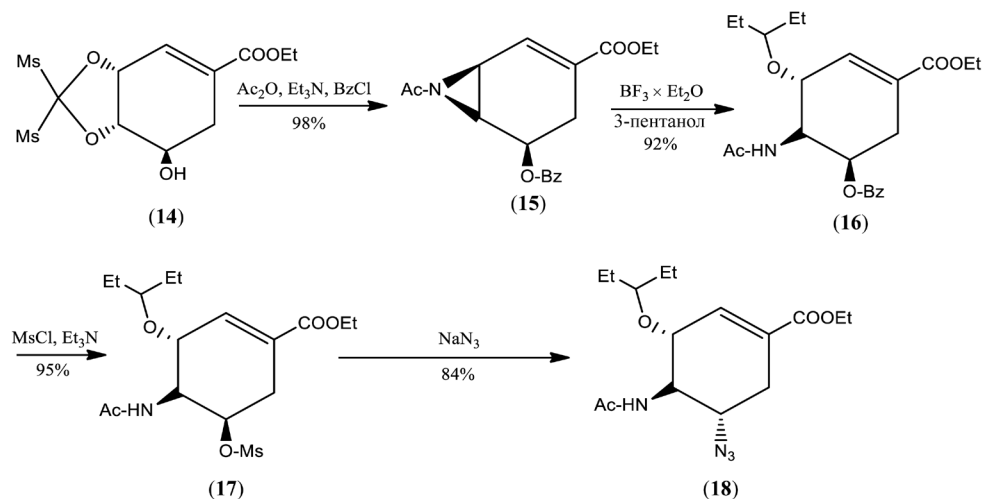


Рис. 9. Метод, разработанный в Китайском университете науки и технологий.

Однако стоит отметить и еще одно обстоятельство, которое не было отражено в цитируемом выше решении. В частности, посредством перегруппировки Штаудингера возможна комбинация по известному в науке приему, называемому в органическом синтезе электрофильной ловушкой Бертоцци (2003), которая улавливает аддукт, образующийся в ходе синтеза препарата – азиридин по C-3–C-4 кольцу кислоты, и, по нашему мнению, способна стабилизировать интермедиат (боковой иминофосфоран) в ходе синтеза по второй схеме (рис. 8), что теоретически обеспечит более 45% выхода данного соединения. Причем,

наибольший результат, по нашему мнению, возможен при применении производного триалкилфосфина-триарилфосфина, в частности, одного из радикалов которого представляет собой метиловый или этиловый эфир бензойной кислоты, а не чистый трифенилфосфин.

Преимущество синтеза конечного продукта противовирусного препарата заключается в использовании природной (–)-шикимовой кислоты, что позволяет получить активный стереоизомер в ходе синтеза. Это, с одной стороны, позволяет избежать сложного химического разделения энантиомеров при промышленном синтезе препа-

рата, а с другой – обеспечивает прямое получение прекурсора метаболически активной формы лекарства в виде фосфата с правильной стереоориентацией гидроксильных групп цикла (3*R*,4*S*,5*R*).

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе структуры и свойств циклической неопределенной системы (–)-шикимовой кислоты была выявлена характерная для терпенов химическая активность, а точнее активность терпеновых спиртов, склонных к довольно сложной изомерии и процессам окисления.

Квантовомеханический расчет и приближения сопряженной системы молекулы (–)-шикимовой кислоты позволяют сделать вывод о ее высоком метаболическом потенциале в растительной клетке, в частности как прекурсора биоорганических веществ, обладающих выраженной гормональной активностью.

Обзор перициклических реакций подтверждает возможность искусственного синтеза данного нутриента растительного происхождения из трансoidной конформации исходного диена с различными электронно-акцепторными заместителями. Наличие групп, затрудняющих выход цисoidной конформации, хотя бы по одному концу диена (например, альтернатива трансoidу 1,4-диацетоксибутадиена), а также замещенных ацетиленовых соединений с гетероатомом, открывает новые перспективы синтеза.

Малые по размеру заместители, такие как карбоксильная группа (даже защищенная бензильной или мезильной группой) в положении 2 диена, не должны затруднять ход реакции Дильса-Альдера и сохраняют “цис-принцип” Альдера-Штейна, что обеспечит правильную стереотопологию всех заместителей в аддукте и ориентацию гидроксильных групп цикла (3*R*,4*S*,5*R*).

Кроме того, наличие оксиметильной группы в 4 положении дивинила не должно препятствовать сближению углеродного атома в первом положении и образованию 1,4-аддукта с максимальным перекрытием атомных *p*-орбиталей реагирующих центров в переходном состоянии, благодаря донорным свойствам мезильного радикала.

Мы считаем, что аналогичный эффект (см. выше) можно ожидать и при постановке защитной метильной или бензильной группы по карбоксилу, стабилизирующей интермедиат в процессе промышленного синтеза осельтамивира фосфата.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь сотрудникам кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Заслуженному деятелю науки РФ, профессору, д.м.н. Фриде Насыровне Гильмиевой, доценту, к.м.н., Ольге Юрьевне Кузнецовой за рекомендации в подготовке материалов и по дизайну данной рукописи.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа не имеет финансовой поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы, с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи дали одобрение на окончательный вариант текста.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang L., Xiaowei H., Yonghong L., Feifei Y., Li Gao, Li C. // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 1669. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01804-2>
2. Russell C.A. // Annu. Repts. Progr. Chem. B. 2004. V. 100. P. 3–31. <https://doi.org/10.1039/B407613N>
3. Xin J., Song X., Zheng H., Li W., Qin Y., Wang W., Zhang H., Peng G. // Front. Vet. Sci. 2025. V. 12. P. 1524812. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1524812>
4. Tuba U. // Ann. Med. Res. 2024. V. 31. P. 504–509. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2024.04.075>
5. Gientka I., Duszkievicz-Reinhard W. // Pol. J. Food Nutr. Sci. 2009. V. 59. P. 113–118.
6. Maha A.A.-Amal S. Abu-A., Karim S. El-Said, Tamir M.Id., Maysa-Mobasher, Ashwaq H.A., Najla A., Ali A. Abir-Eto B., Mohammed M.S. // Sci. Rep. 2025. V. 15. P. 8126. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90549-4>

7. *Carmen-Maria L.-S., Guadalupe-Miroslava S.-J., Maribel P.-J., Armando B.H.* // *Mar. Drugs*. 2013. V. 11. P. 3926–3950.
<https://doi.org/10.3390/md11103926>
8. *Cao J., Zhang J., Cao R., Li W., Wang G., Cui L., Sun L.* // *Food Front*. 2023. V. 4. P. 10.
<https://doi.org/10.1002/fft2.278>
9. *Shao Z., Wang T., Zhang X., Jiang M., Zhu W., Ning R., Yang C.* // *Eur. J. Org. Chem*. 2024. V. 27. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202400933>
10. *Candeias N., Assoah B., Simeonov S.* // *Chem. Rev*. 2018. V. 118. P. 1–24.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00350>
11. *Batory M., Rotsztein H.* // *J. Cosmet. Dermatol*. 2021. V. 21. P. 1241–1249.
<https://doi.org/10.1111/jocd.14136>
12. *Kim M., Sim D., Lee H., Lee H.-J., Kim S.-H.* // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. P. 582.
<https://doi.org/10.3390/ijms20030582>
13. *Chen X., Zheng Q., Liu W., Yu L., Wang J., Li S.* // *Chin. J. Cell. Mol. Immunol*. 2017. V. 33. P. 656–659.
14. *Lee J., Nguyen Q., Park J.Y., Lee S., Hwang G., Yamabe N., Choi S., Kang K.* // *Plants*. 2020. V. 9. P. 1681.
<https://doi.org/10.3390/plants9121681>
15. *Kumariya S., Grano de Oro A., Kalinoski A., Joe B., Osman I.* // *Biochem. Pharmacol*. 2024. V. 229. P. 116524.
16. *Zhang Z., Yang Y., Sun Q., Zeng W.-C., Li Y.* // *Microbiol. Spectrum*. 2022. V. 10. P. 22.
<https://doi.org/10.1128/spectrum.01199-22>
17. *Meghdadi P., Bamoharram F., Karimi E., Ghasemi E.* // *BioNanoScience*. 2024. V. 14. P. 2722–2729.
<https://doi.org/10.1007/s12668-024-01490-1>
18. *Арбузов Б.А., Коновалов А.И.* // *Изв. Акад. Наук СССР. Сер. хим.* 1965. № 7. С. 1290–1292.
19. *Сыркин Я.К., Моисеев И.И.* // *Усп. химии*. 1958. Т. 27. С. 1321–1336.
20. *Офицеров Е.Н., Урядов В.Г.* // *Докл. Акад. наук*. 2007. Т. 416. С. 344–347.
21. *Сонина Е.Г., Калашиников А.И.* Этерификация шикимовой кислоты // *Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием*. 22–24 мая 2013. Бийск. С. 223–225.
22. *Туманов В.Е., Денисов Е.Т.* // *Бутлеров. сообщ.* 2013. Т. 35. С. 139–143.
23. *Darlington A., Gemma A. Di Iulio, Lorenzo C.* // *Eur. J. Org. Chem*. 2024. V. 27. P. 01247.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202301247>
24. <https://www.chem.msu.ru/>
25. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/shikimic-acid/>
26. *Гладилин К.Л.* // *Усп. биол. химии*. 1978. Т. 19. С. 246–272.
27. *Калинин Ф.Л., Лобов В.П., Жидков В.А.* // *Справочник по биохимии*. Киев: Наукова думка, 1971. 1012 с.
28. *Пюльман Б., Пюльман А.* // *Квантовая биохимия. Монография / перев. с англ. М.: Мир, 1965. 654 с.*
29. *Bochkov D.V., Sysolyatin S.V., Kalashnikov A.I., Surmacheva I.A., Lamberova A.A., Buyanova A.S., Lamberova M.E.* // *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2012. V. 39. P. 750–754.
<https://doi.org/10.1134/S1068162013070029>
30. *Бочков Д.В., Сысолятин С.В., Калашиников А.И., Сурмачева И.А.* // *Хим. растит. сырья*. 2011. № 1. С. 119–122.
31. *Калашиников А.И., Сысолятин С.В., Сакович Г.В.* // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2013. № 1. С. 165.
32. *Barbouchi M., Elamrani K., Idrissi M., Choukrad M.* // *Curr. Bioact. Compd*. 2020. V. 16. P. 0735.
<https://doi.org/10.2174/1573407216666200302120735>
33. *Mann, J.* // *Sci. Trove*. 2023. P. 53.
<https://doi.org/10.1093/hesc/9780198556763.003.0005>
34. *Morrow, G.* // *The Shikimate Pathway: Biosynthesis of Phenolic Products from Shikimic Acid*. 2016. P. 258–300.
<https://doi.org/10.1093/oso/9780199860531.003.0009>
35. *Сонина Е.Г., Калашиников А.И.* // *Южно-Сиб. науч. вестн.* 2018. № 4. С. 10–17.
36. *Калашиников А.И., Сысолятин С.В., Бочков Д.В.* // *Вестн. алтайской науки*. 2012. № 1. С. 105–110.
37. *Орлов В.В., Ожмикова Е.В., Короткова Е.М., Уцаповский И.В.* // *Вестн. Тверского гос. техн. ун.* 2018. № 1. С. 64–66.
38. *Калашиников А.И., Сысолятин С.В., Сонина Е.Г., Сурмачева И.А.* // *Ползуновский вестн.* 2010. № 4. С. 151–157.
39. *Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М.* // *Теория строения молекул*. Ростов-на-Дону.: Изд-во “ФЕНИКС”, 1997. 558 с.
40. *Пальм В.А.* // *Усп. химии*. 1961. Т. 30. С. 1069–1119.
41. *Соколов Н.Д.* // *Усп. химии*. 1963. Т. 32. С. 967–979.
42. *Травень В.Ф.* // *Органическая химия*. Т. 1. / М.: Изд-во “Лаборатория знаний”, 2023. 368 с.

43. Травень В.Ф. // Органическая химия. Т. 3. / М.: Изд-во “Лаборатория знаний”, 2023. 388 с.
44. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. // Органическая химия: в 4 ч. Ч. 1. 8-е изд. / М.: “Лаборатория знаний”, 2020. 567 с.
45. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. // Органическая химия: в 4 ч. Ч. 2. 9-е изд. / М.: “Лаборатория знаний”, 2020. 623 с.
46. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. // Органическая химия: в 4 ч. Ч. 3. 7-е изд. / М.: “Лаборатория знаний”, 2019. 544 с.
47. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. // Органическая химия: в 4 ч. Ч. 4. 6-е изд. / М.: “Лаборатория знаний”, 2020. 726 с.
48. Ефремова М.М., Румянцев А.М., Бабитова Е.С., Яньшина Т.М., Говди А.И. // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2023. № 7. С. 1717.
49. Дяченко В.Д., Барышев Б.Н., Ненайденко В.Г. // Усп. химии. 2022. Т. 91. Р. 8.
<https://doi.org/10.1070/rcr5039>
50. Коротченко В.Н., Ненайденко В.Г., Баленкова Е.С., Шастин А.В. // Усп. химии. 2004. Т. 73. С. 1039–1074.
51. Гольдфарб Я.Л., Беленький Л.И. // Усп. химии. 1960. Т. 29. С. 470–505.
52. Титов Ю.А. // Усп. химии. 1962. Т. 31. С. 529–550.
53. Попов Е.М., Коган Г.А. // Усп. химии. 1968. Т. 37. С. 256–274.
54. Дьюар М.Дж. // Усп. химии. 1965. Т. 34. С. 356–374.
55. Зефилов Н.С., Соколов В.И. // Усп. химии. 1967. Т. 36. С. 243–263.
56. Bertolini T.M., Tran Phuc D. // J. Chem. Educ. 2006. V. 83. P. 590.
57. Barrows S.E., Eberlein T.H. // J. Chem. Educ. 2005. V. 82. P. 1334–1339.
58. Jones G.O., Guner V.A., Houk K.N. // J. Phys. Chem. A. 2006. V. 110. P. 1216–1224.
59. Осянин В.А., Лукашенко А.В., Осипов Д.В. // Усп. химии. 2021. Т. 90. Р. 324–373.
<https://doi.org/10.1070/rcr4971>
60. Арбузов Ю.А. // Усп. химии. 1964. Т. 33. С. 913–946.
61. Петров А.А., Федорова А.В. // Усп. химии. 1964. Т. 33. С. 3–23.
62. Хьюзген Р. // Усп. химии. 1966. Т. 35. С. 150–172.
63. Данилкина Н.А., Васильева А.А., Балова И.А. // Усп. химии. 2020. Т. 89. С. 125–171.
<https://doi.org/10.1070/rcr4902>
64. Петров А.А. // Усп. химии. 1960. Т. 29. С. 1049–1079.
65. Shin S.-H., Han J.-H., Lee S.-I., Ha Y.-B., Ryu D.-H. // Bull. Korean Chem. Soc. 2011. V. 32. P. 2885.
<https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.8.2885>
66. Enev V. // Comprehensive Chirality. 2012. V. 2. P. 325–345.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095167-6.00221-4>
67. Beesoo R., Neergheen-Bhujun V., Bhagooli R., Bahorun T. // Mutat. Res. Fundament. Mol. Mech. Mutagen. 2014. V. 768. P. 84–97.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.03.005>
68. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/shikimic>
69. Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. // Усп. химии. 2021. Т. 90. С. 488–510.
<https://doi.org/10.1070/rcr4969>
70. Яровая О.И., Лаев С.С., Салахутдинов Н.Ф. // Усп. химии. 2023. Т. 92. С. 1.
<https://doi.org/10.57634/rcr5056>
71. Zamir L., Luthe C. // Canadian J. Chem. 2011. V. 62. P. 1169–1175.
<https://doi.org/10.1139/v84-191>
72. Рязанцев М.Н., Страшков Д.М., Николаев Д.М., Штыров А.А., Панов М.С. // Усп. химии. 2021. Т. 90. С. 868–893.
<https://doi.org/10.1070/rcr5001>
73. Бакулев В.А., Шафран Ю.М., Беляев Н.А. // Усп. химии. 2022. Т. 91. С. 7.
<https://doi.org/10.1070/RCR5042>
74. Titov I.Yu., Stroylov V.S., Rusina P.V., Svitanko I.V. // Russ. Chem. Rev. 2021. Т. 90. P. 831–867.
<https://doi.org/10.1070/RCR5012>
75. Mukherjee A., Mahato S., Кончук Д.С., Santra S., Зырянов Г.В., Majee A., Чупахин О.Н. // Усп. химии. 2023. Т. 92. С. 3.
<https://doi.org/10.57634/rcr5046>
76. Сергеев П.Г., Новиков Р.А., Томилов Ю.В. // Усп. химии. 2024. Т. 93. С. 3.
<https://doi.org/10.59761/rcr5111>
77. Цыренова Б.Д., Лемпорт П.С., Ненайденко В.Г. // Усп. химии. 2023. Т. 92. С. 1.
<https://doi.org/10.57634/rcr5066>
78. Nie L.-D., Liang-deng Nie, Xiao-Xin Shi // Tetrahedron: Asymmetry. 2009. V. 20. P. 124–129.
79. Nie L.-D., Xiao-Xin Shi, Kwang Hyok Ko, Wet-Dong Lu // J. Org. Chem. 2009. V. 74. P. 3970–3973.
80. Nie L.-D., Wei Ding, Xiao-Xin Shi, Na Quan, Xia Lu // Tetrahedron: Asymmetry. 2012. V. 23. P. 742–747.

Reactivity of (–)-Shikimic Acid as the Basis of Its Biological Role and a Template for the Development of Antiviral Agents: A Case Study of Oseltamivir Phosphate

S. V. Smirnov*,[#] and V.A. Kurkin*

[#] E-mail: s.v.smirnov@samsmu.ru

* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”
Ministry of Health Care of the Russian Federation,
ul. Chapayevskaya, 89, Samara, 443099 Russia

The review is dedicated to the analysis of the current data in the field of molecular organization of unsaturated cyclic systems, using the example of the monocarboxylic unsaturated cyclic structure of (–)-shikimic acid, which exhibits the properties of both a carboxylic acid and a polyatomic vicinal alcohol, as well as cycloolefins, considering the influence of side substituents. The question of the most optimal method for the production of shikimic acid and its derivatives with a significant yield remains unresolved. The search for new synthetic routes and the potential use of compounds whose behavior follows the principles of the Diels-Alder/Alder-Steiner reactions should be primarily determined by the peculiarities of its molecular organization. The study of the static system underlying the chemical structure of this acid, its reactivity, and the comparative analysis of possible methods and approaches for obtaining cycloalkenes with heteroatoms in the molecule, electron-accepting side groups using the example of the antiviral drug (oseltamivir phosphate), allowed for the investigation of the relationship between the properties and the structural parameters of this chemical object at a new qualitative and quantitative level. The conclusions drawn are, in our opinion, of great importance for understanding the factors that determine the behavior of reacting particles in the classical pair of diene/dienophile in a reaction mixture. Also discussed are methods for synthesizing artificial (–)-shikimic acid as a replacement for its costly extraction from plant raw materials, as well as the features of using this acid and similar compounds for the development of new pharmaceuticals.

Keywords: (–)-shikimic acid, structure and reactivity, plant biochemistry, pharmacy, medicine