

УДК 547.7

ХИМИЯ

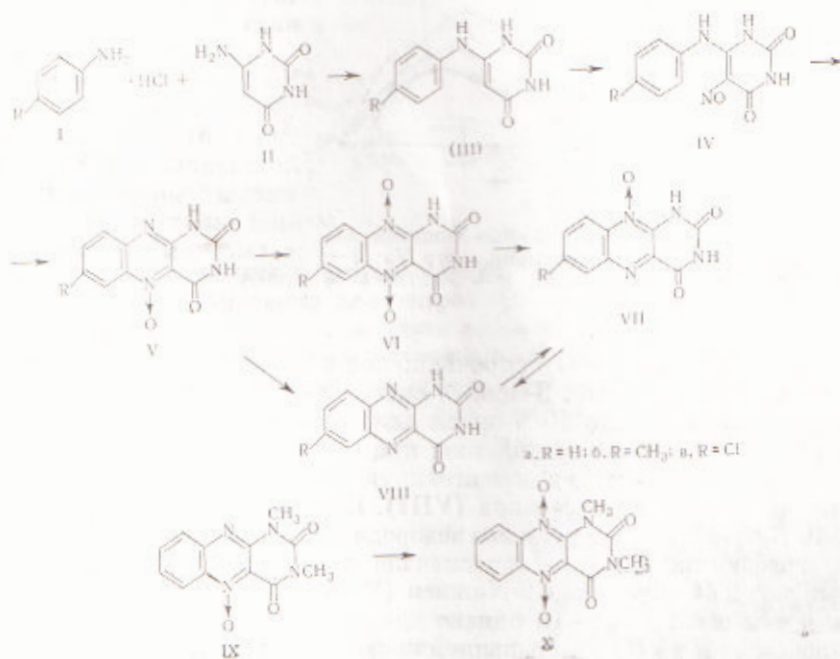
В. М. БЕРЕЗОВСКИЙ, Ж. И. АКСЕЛЬРОД, Н. Д. ГРИГОРЬЕВА,
В. З. МЕЛЬНИКОВ, Н. И. КИРИЛЛОВА

СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И СТРУКТУРА 9,10-ДИ-N-ОКИСЕЙ АЛЛОКСАЗИНОВ

(Представлено академиком Б. А. Казанским 30 X 1970)

Изучение реакционной способности различных положений алло- и изоаллоксазиновой системы необходимо для выяснения механизма флавопротеидного катализа. Поскольку в настоящее время имеются соображения ⁽¹⁾, что в образовании связи флавина с субстратом участвует атом азота положения 10, то значительный интерес представляет синтез, а также исследование свойств, и в частности стабильности N-10-замещенных алло- и изоаллоксазинов. Ранее нами было показано ⁽²⁾, что окисление незамещенного, метил- и галогензамещенных аллоксазинов перекисью водорода в муравьиной кислоте или надкислотами при нагревании приводит к образованию только 9-моно-N-окисей соответствующих аллоксазинов.

В настоящей работе мы впервые синтезировали 9,10-ди-N-окиси аллоксазинов:



Подвергали окислению 10-моно-N-окиси аллоксазинов (V), полученные по методу ⁽²⁾ нитрозированием производных 6-анилиноурацила (III) в положении 5 пиримидинового цикла и последующей циклизацией образующихся нитрозосоединений (IV). Исходные 6-анилиноурацилы (III) были получены конденсацией производных хлоргидрата анилина (I)

с 6-аминоурацилом (II). При нитрозировании 6-анилиноурацилов (III а — в) и 1,3-диметил-6-анилиноурацила нитритом натрия в уксусной кислоте при 100° С нам удалось получить 10-N-окиси аллоксазина (Va),

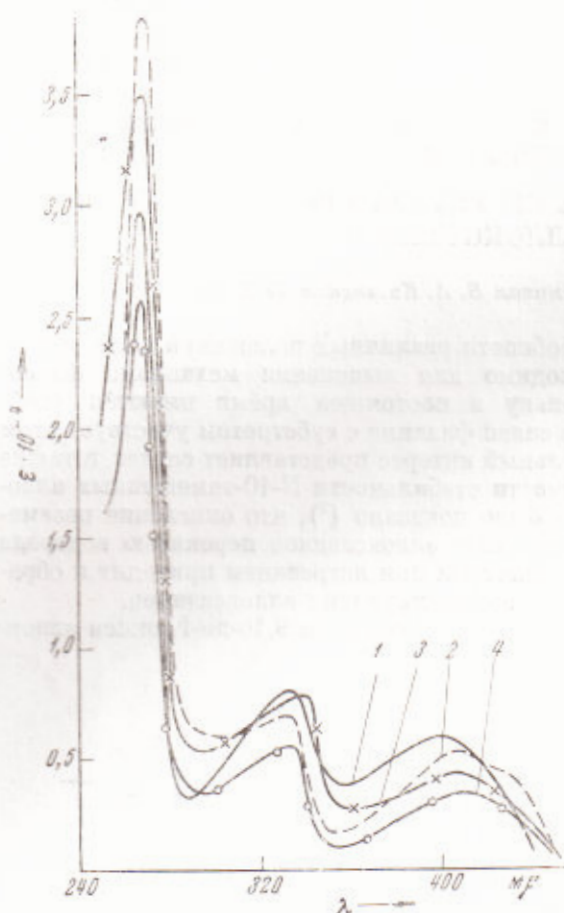


Рис. 1. Спектры поглощения 10-моно-N-окисей аллоксазинов (в спирте): 1 — незамещенного Va; 2 — 6-хлор-(Vv); 3 — 1,3-диметил-(IX); 4 — 6-метил-(Vb)

6-метил-(Vb), 1,3-диметил-(IX) и 6-хлораллоксазинов (Vv), не содержащие примеси неокисленных аллоксазинов (табл. 1).

Нитрозирование 6-анилиноурацилов (IIIa) и (IIIв) при более низкой температуре приводит к смеси 10-N-окисей незамещенного аллоксазина (Va) или 6-хлораллоксазина (Vv) и промежуточных нитрозосоединений IVa, IVв, которые при 20° являются основным продуктом реакции. Смесь легко разделяется перекристаллизацией из уксусной кислоты на индивидуальные соединения. При синтезе 10-N-окисей 6-метил-(Vb) и 1,3-диметилаллоксазин (IX) циклизация проходит значительно легче и промежуточные нитрозосоединения нами не были выделены.

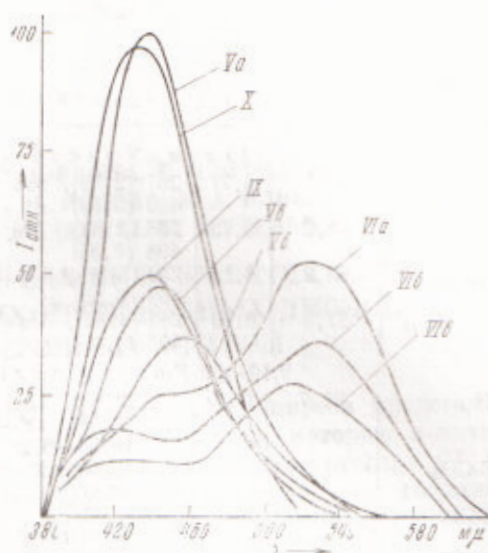
Окислением 10-моно-N-окисей незамещенного (Va), 6-хлор-(Vv), 6-метил-(Vb) и 1,3-диметилаллоксазин (IX) перекисью водорода в муравьиной кислоте при 30—40° с высоким выходом были получены 9,10-ди-N-окиси соответствующих аллоксазинов (VIa — в, X). В этих

соединениях связь $N_{(10)} \rightarrow O$ непрочная: при кипячении в муравьиной кислоте они легко переходят в 9-моно-N-окиси аллоксазинов (VII).

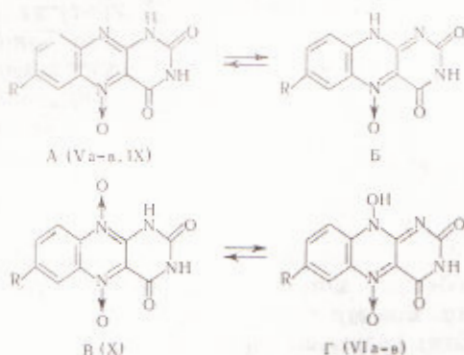
Было определено, что 10-N-окиси аллоксазинов (Va — в, IX) — также достаточно неустойчивые соединения; при 2-часовом кипячении в муравьиной кислоте они полностью дезоксигенируются у атома азота N_{10} с образованием неокисленных аллоксазинов (VIII). При попытке дальнейшего окисления 10-N-окиси (Va) перекисью водорода в муравьиной кислоте при 100° хроматографически наблюдается сначала накопление аллоксазина VIIa, который затем окисляется до 9-N-окиси (VIIa). Связь $N_{(9)} \rightarrow O$ значительно прочнее, чем связь $N_{(10)} \rightarrow O$, однако длительное кипячение 9-моно-N-окисей аллоксазинов (VII) в муравьиной кислоте приводит к полному дезоксигенированию соединений с образованием аллоксазинов VIII.

Ранее, при изучении спектров поглощения и флуоресценции аллоксазинов и их 9-моно-N-окисей нами было показано⁽⁴⁾, что 9-моно-N-окиси незамещенного, метил- и галогензамещенных аллоксазинов имеют в спиртовых растворах изоаллоксазиновую структуру. Спектры поглощения и флуоресценции 10-моно-N-окисей (Va — в) в спирте сходны со спектрами

Рис. 2. Спектры флуоресценции (в спирте). Концентрация растворов 10^{-5} мол./л, длина волны возбуждающего света $\lambda_{\text{возб}}$ 365 мμ; Va — 10-N-окись аллоксазина; Vб — 10-N-окись 6-метилаллоксазина; Vв — 10-N-окись 6-хлораллоксазина; IX — 10-N-окись 1,3-диметилаллоксазина; X — 9,10-ди-N-окись 1,3-диметилаллоксазина; VIa — 9,10-ди-N-окись аллоксазина; VIб — 9,10-ди-N-окись 6-метилаллоксазина; VIв — 9,10-ди-N-окись 6-хлораллоксазина



10-моно-N-окиси 1,3-диметилаллоксазина (IX), соединения с фиксированной структурой (табл. 1, рис. 1, 2). Следовательно, 10-N-окиси аллоксазинов (Va — в) имеют аллоксазиновую структуру А.



Спектры поглощения и флуоресценции 9,10-ди-N-окисей аллоксазинов (VIa — в) резко отличаются от спектров 9,10-ди-N-окиси 1,3-диметилаллоксазина (X), имеющей закрепленную аллоксазиновую структуру типа В (табл. 1, рис. 2, 3). Максимумы флуоресценции ди-N-окисей (VIa — в) претерпевают bathochromный сдвиг по сравнению с исходными 10-моно-N-окси-

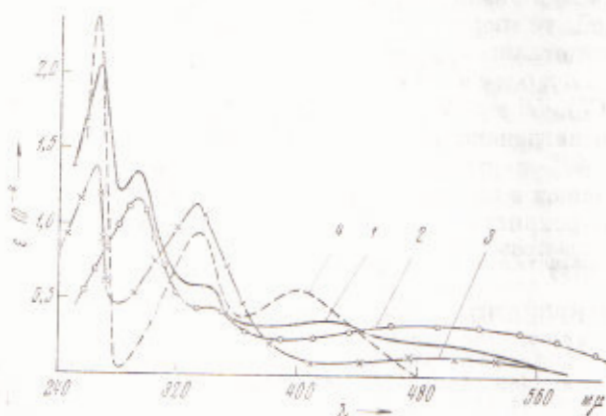


Рис. 3. Спектры поглощения 9,10-ди-N-окисей аллоксазинов (в спирте): 1 — незамещенного (VIa), 2 — 6-метил- (VIб), 3 — 6-хлор- (VIв), 4 — 1,3-диметил (X)

Таблица 1

Соединения и заместители	Выход, %	Спектр поглощения (в спирте)		Спектр флуоресценции		Брутто- формула
		R_f	λ_{max} , м μ ($\cdot 10^{-4}$)	λ_{max} , м μ	$I_{\text{отн}}$ I_{max}	
10-моно-N-окиси аллоксазинов						
Va, H	93,3	0,77	267 (2,99), 336 (0,80), 400 (0,59)	435	100	$C_{10}H_8N_4O_3$
Vb, 6-CH ₃	95,2	0,75	268 (2,58), 334 (0,56), 408 (0,35)	455	37,2	$C_{11}H_8N_4O_3$
Vv, 6-Cl	83,2	0,82	269 (3,85), 334 (0,67), 408 (0,55)	443	47,7	$C_{10}H_7N_4O_3Cl$
IX, 1,3-(CH ₃) ₂	87,5	0,90	268 (3,52), 338 (0,79), 405 (0,45)	438	50,2	$C_{12}H_{10}N_4O_3$
9,10-ди-N-окиси аллоксазинов]						
VIa, H	82,7	0,59	268 (2,08), 295 (1,36), 335 (0,58), 425—490 (0,36—0,20)	525	52,6	$C_{11}H_8N_4O_4$
VIb, 6-CH ₃	91,3	0,63	295 (1,16), 338 (0,45), 460—520 (0,33)	528	36,3	$C_{11}H_8N_4O_4$
VIv, 6-Cl	78,4	0,67	267 (1,37), 333 (1,12), 480—530 (0,12)	515	27,8	$C_{10}H_7N_4O_4Cl$
X, 1,3-(CH ₃) ₂	94,8	0,90	267 (2,37), 337 (0,92), 404 (0,56)	432	97,1	$C_{12}H_{10}N_4O_4$
6-анилиноурацилы						
IIIa, H	78,5	—	282 (1,62)	—	—	$C_{10}H_8N_2O_2$
IIIb, 4'-CH ₃	75,4	—	280 (1,83)	—	—	$C_{11}H_{11}N_2O_2$
IIIv, 4'-Cl	69,8	—	285 (1,79)	—	—	$C_{10}H_7N_2O_2Cl$
5-нитрозо-6-анилиноурацилы						
IVa, H	—	0,65	240 (1,86), 325 (1,19)	—	—	$C_{10}H_8N_4O_3$
IVv, 4'-Cl	—	0,93	245 (1,81), 325 (1,08)	—	—	$C_{10}H_7N_4O_3Cl$

Примечание. Значение R_f определяли в системе: бутиловый спирт — пиридин — вода — уксусная кислота (33 : 33 : 33 : 1).

сиями (Va — v) на 80—90 м μ и находятся в той же области, что и максимумы флуоресценции 9-моно-N-окисей (⁴). Ди-N-окиси (VIa — v) имеют, так же как и 9-моно-N-окиси, широкую длинноволновую полосу поглощения в области 420—540 м μ . Все эти факты дают основание приписать исследуемым 9,10-ди-N-окисям незамещенного, 6-метил- и 6-хлораллоксазинов (VIa — v) в спиртовых растворах не N-окисную аллоксазиновую форму B, а таутомерную ей N-гидроокисную изоаллоксазиновую структуру Г.

10-Моно-N-окиси аллоксазинов (Va — v, IX). К смеси 0,5 г 6-анилиноурацила (III) и 0,5 г нитрита натрия и 5 мл воды при 100° прибавляют при перемешивании по каплям 0,5 мл ледяной уксусной кислоты и нагревают 30 мин. при 100°. Полученный осадок V перекристаллизуют из уксусной кислоты при температуре не выше 70°. При проведении реакции при более низкой температуре из уксусной кислоты сначала выделяются фиолетовые кристаллы нитрозосоединения IV.

9,10-Ди-N-окиси аллоксазинов (VIa — v, X). Смесь 0,2 г 10-N-окиси аллоксазина (V), 50 мл 85% муравьиной кислоты и 5 мл 30% перекиси водорода быстро нагревают до 70° для растворения 10-N-окиси (V), охлаждают до 30—40° и перемешивают при этой температуре 10—12 час. Раствор упаривают в вакууме при 30—40°. Полученный осадок VI промывают водой и перекристаллизуют из муравьиной кислоты.

Всесоюзный научно-исследовательский
витаминовый институт
Москва

Поступило
30 X 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ G. Palmer, V. Massey, Biological Oxidations, N. Y., 1968, p. 263.
² В. М. Березовский, Ж. И. Аксельрод, ДАН, 168, 577 (1966). ³ H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, Lieb. Ann., 694, 142 (1966). ⁴ В. М. Березовский, Ж. И. Аксельрод, ДАН, 171, 1101 (1966).