

УДК 547.86 : 547.867

## ХИМИЯ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ

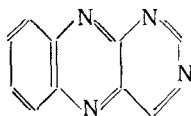
*В. М. Березовский и Т. В. Еременко*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

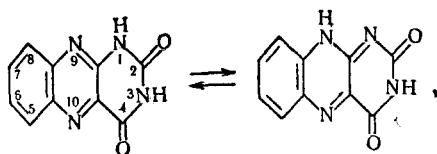
I. Введение	671
II. Синтезы аллоксазинов из <i>o</i> -фенилендиаминов и аллоксана	673
III. Синтезы изсаллоксазинов из первично-вторичных ароматических <i>o</i> -диаминов и аллоксана	676
IV. Синтезы алло- и изоаллоксазинов из ароматических <i>o</i> -диаминов и аллоксантина или диалуровой кислоты	681
V. Синтез алло- и изоаллоксазинов из ароматических <i>o</i> -хинонов и диаминодиоксипиримидинов	683
VI. Синтезы алло- и изоаллоксазинов из ароматических <i>o</i> -диаминов и галондбарбитуровых кислот	684
VII. Синтезы алло- и изоаллоксазинов из ароматических <i>m</i> -диаминов и виолуровой кислоты	685
VIII. Синтезы аллоксазинов из ароматических <i>o</i> -диаминов и виолуровой кислоты	686
IX. Синтез алло- и изоаллоксазинов из ароматических <i>o</i> -аминоазосоединений и барбитуровой кислоты	686
X. Другие синтезы алло- и изоаллоксазинов	688
XI. Синтезы аналогов алло- и изоаллоксазинов	690
XII. Свойства алло- и изоаллоксазинов	692
XIII. Природные алло- и изоаллоксазины и соединения с антиметаболическими и фармакологическими свойствами	701

## I. ВВЕДЕНИЕ

2,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидропроизводные бензоптеридина — конденсированных пиримидо(4,5-*f*)-хиноксалиновых циклических систем

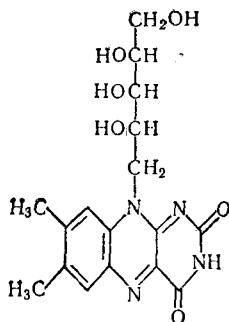


носят наименование «аллоксазинов». Они существуют в двух таутомерных формах



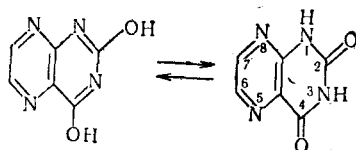
одна из которых, при ее фиксации путем замещения атома водорода при N<sub>(9)</sub> дает начало ряду изоаллоксазина. Важнейший природный пред-

ставитель этого ряда соединений — рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) \*



относится к желтым красящим веществам группы «флавинов». Рибофлавин — один из немногих изоаллоксазинов, обладающих биологической активностью — он входит в состав животного организма.

По своему строению алло- и изоаллоксазины близки к птеридинам — соединениям, содержащим конденсированную пиримидо-пиразиновую циклическую систему. 2,4-Диоксиптеридин в лактамной форме (называемой люмазином):



конденсированной с бензольным циклом, является аллоксазином, бензоллюмиазинном.

Птеридины в виде многочисленных природных птеринов — производных 2-амино-4-оксиптеридина, таких, как лейкоптерин, ксантоптерин, эритроптерин, ризоптерин, фолевая кислота (витамин В<sub>9</sub>) и др., широко распространены в животном и растительном мире.

Аллоксазины были открыты в 1891 г. Кулингом<sup>5</sup>, впервые получившим незамещенный аллоксазин конденсацией хлоргидрата *o*-фенилендиамина с аллоксаном. В ближайшие годы был получен еще ряд соединений этого типа<sup>6,7</sup>, и затем эта область химии долго не привлекала к себе внимания исследователей. Только после открытия Осборном и Менделем в 1913 г.<sup>8</sup> того факта, что для роста молодых крыс, находящихся на диете из протеинов и других очищенных компонентов, необходим содержащийся в молоке водорастворимый фактор его выделения из молока<sup>8,9</sup>, яичного желтка<sup>10</sup>, печени<sup>11-13</sup>, одуванчиков<sup>14</sup>, солода<sup>15</sup> и других источников<sup>16</sup> и сделанного в 1932 г.<sup>17-21</sup> наблюдения, что в щелочной среде при фотолизе водорастворимого фактора (витамина В<sub>2</sub>) образуется 6,7,9-триметилизоаллоксазин, развернулись широкие и интенсивные исследования в ряду алло- и изоаллоксазинов. В 1935 г. была установлена точная эмпирическая формула (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>) сильно флуоресцирующего оранжевого кристаллического вещества с т. пл. 280—282°, выделенного из молока<sup>22</sup>. Каррер, Шопп, Бенц, Эйлер, Мальмберг, Беккер и Фрей<sup>23,24</sup> и одновременно Кун, Рейнемунд, Вей-

\* Установление структуры и методы синтеза рибофлавина, его физические и химические свойства, зависимость между строением и биологической активностью, пути синтеза промежуточных веществ и флавиновых коферментов освещены ранее в монографических обзорных статьях<sup>1,2,3</sup> и в книге «Химия витаминов»<sup>4</sup>.

ганд и Штробеле<sup>25</sup> в том же году синтезировали витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин), чем окончательно доказали его строение.

Рибофлавин, как непосредственно, так и в виде своих коферментов и флавиновых ферментов, широко распространен в природе; он находится почти во всех клетках животных и растительных организмов и в клетках многих микроорганизмов. Некоторые из них, например, *Eremothecium ashbyii* способны продуцировать рибофлавин<sup>26, 27</sup> и его кофермент — флавинадениндинуклеотид<sup>28, 29</sup> в количествах, значительно превышающих потребности обмена веществ своей клетки.

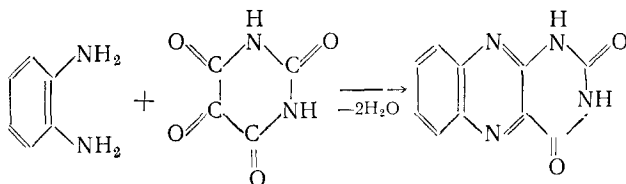
Фермент, содержащий витамин В<sub>2</sub>, так называемый «желтый окислительный фермент», впервые выделен из дрожжей Варбургом и Христианом<sup>17, 18</sup> еще до установления строения витамина В<sub>2</sub>, в 1932 г.

## II. СИНТЕЗЫ АЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОВ И АЛЛОКСАНА

Один из важнейших, наиболее общих методов синтеза аллоксазиновых соединений заключается в конденсации ароматических *o*-диаминов с  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями пиримидинового ряда.

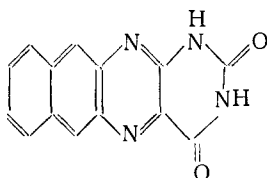
*o*-Диамины ароматического ряда достаточно легко реагируют с алифатическими и ароматическими  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями ( $\alpha$ -диальдегидами и  $\alpha$ -дикетонами или кеталами), образуя феназины и хиноксалины. Реакция впервые применена Клаусом<sup>30</sup> в 1873 г. для синтеза феназина и затем распространена на его производные<sup>31</sup>. Конденсацией *o*-фенилендиамина с глиоксалем при 60—70° Хинсбергом<sup>32</sup> и Кернером<sup>33</sup> впервые был получен хиноксалин, а из замещенных *o*-фенилендиаминов и  $\alpha$ -дикарбонильных соединений — его производные<sup>34, 35</sup>.

Этот метод предложен<sup>5</sup> для получения аллоксазина из хлоргидрата *o*-фенилендиамина и аллоксана по схеме:



Аллоксан, 5-кетобарбитуровая кислота, представляет собой кетон, что подтверждается реакциями присоединения аминов<sup>36</sup>, реакциями замещения<sup>37</sup> и др.; он обладает кислыми свойствами.

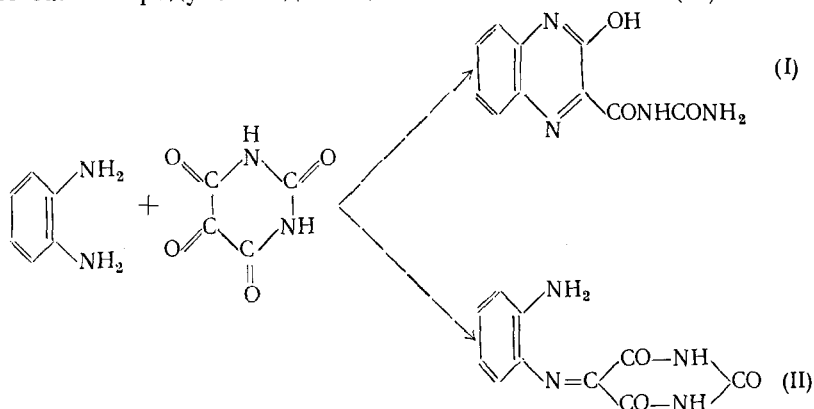
Методом конденсации ароматических *o*-диаминов с аллоксаном в кислой среде получены аллоксазины со следующими заместителями: 6(или 7)-метил<sup>5</sup>, 6,7-диметил<sup>38, 39</sup>, 6,8(или 5,7)-диметил, 7,8(или 5,6)-диметил<sup>39</sup>, 5,7,8(или 5,6,8)-триметил, 6,7,8(или 5,6,7)-триметил, 5,6,7,8-тетраметил<sup>40</sup>, 6(или 7)-этил<sup>41</sup>, 6(или 7)-фенил<sup>42</sup>. Получены аллоксазин-6(или 7)-сульфо-кислота<sup>43</sup>, аллоксазин-6(или 7)- $\beta$ -акриловая кислота<sup>43</sup>, лактон 5(или 8)-оксиметилаллоксазин-6(или 7)-карбоновой кислоты, лактон 7(или 6)-оксиметил-8(или 5)-аминоаллоксазин-6(или 7)-карбоновой кислоты<sup>44</sup>; синтезирован бензоаллоксазин<sup>42</sup>:



Из приведенных примеров следует, что синтез замещенных аллоксазинов из аллоксана и несимметрично построенных замещенных *o*-диа-

минов не приводит к соединениям со строго определенной структурой. Во многих случаях наблюдается образование смеси двух или более изомеров аллоксазина, практическое разделение которых весьма затруднительно.

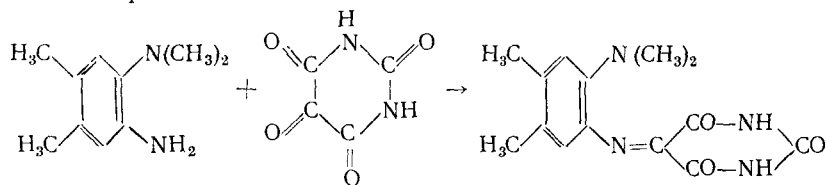
В недостаточно кислых условиях реакция *o*-фенилендиаминов с аллоксаном протекает неоднозначно и приводит не только к аллоксазинам, но и к хиноксалинам, которые в нейтральной или слабощелочной среде получают как единственные продукты реакции. Впервые осуществив конденсацию *o*-фенилендиамина с аллоксаном в нейтральной водной среде, Хинсберг<sup>34, 35</sup> приписал полученному соединению структуру 2-оксихиноксалин-3-карбоксиуреида (I), однако Кулинг<sup>46</sup> рассматривал тот же самый продукт конденсации как аллоксан-анил (II):



Аналогичным веществам, полученным конденсацией аллоксана с ароматическими *o*-диаминными в различных растворителях, свободных от минеральных кислот, многие авторы также приписывали структуру аллоксан-анила; в качестве *o*-диамина в этих синтезах применялись: *N*-метил-*o*-фенилендиамин в метаноле<sup>36</sup>, *N*-4,5-триметил-*o*-фенилендиамин<sup>47</sup>, 2-амино-4,5-диметилфенил-*L*-арабитиламин в водном спирте и уксусной кислоте<sup>48</sup>, 2-амино-4,5-диметилфенил-*D*-рибитиламин в пиридине<sup>49</sup> и др.

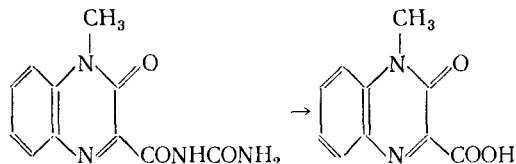
Однако такое строение продуктов конденсации аллоксана с ароматическими *o*-диаминами сомнительно. Они не подвергаются циклизации в кислой среде и легко гидролизуются щелочами в производные 2-оксихиноксалинкарбоновой-3 кислоты или соответствующих 1,2-дигидро-2-кетохиноксалиновых соединений, т. е. тех же самых соединений, которые образуются при расщеплении алло- и изоаллоксазинов щелочью<sup>50</sup>. Они не расщепляются кислотами, как это характерно для шиффовых оснований и как это наблюдается, например, для 5-(*p*-диметиламиноанил)-аллоксана.

В то же время из *o*-диамина с одним третичным атомом азота, исключающим возможность конденсации в хиноксалины, получены вещества со строением аллоксан-анила<sup>51</sup>:



Хиноксалинуреидная структурная формула Хинсберга (I) для веществ, получаемых из аллоксана и *o*-диамина доказана, например,

тем, что 1-метил-2-оксо-1,2-дегидрохиноксалинкарбоновую-3 кислоту можно получить из ее уреида

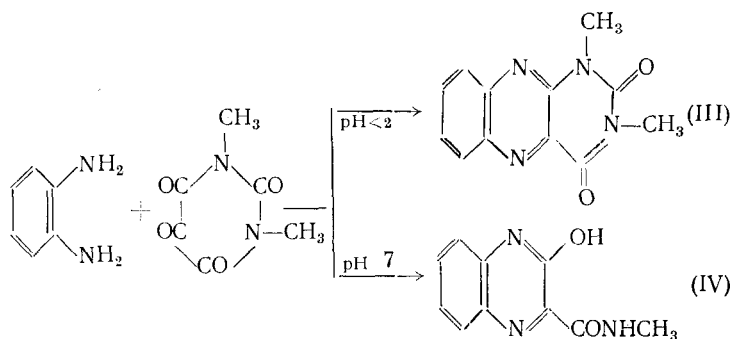


не только щелочным расщеплением, но и гидролизом  $2N$  соляной кислотой<sup>50</sup>, т. е. в условиях, предотвращающих расщепление пиримидинового цикла, если бы он входил в молекулу этого соединения. Данные ультрафиолетовых спектров поглощения<sup>52</sup> также подтверждают уреидное строение рассматриваемых соединений.

Аллоксан не устойчив к щелочным агентам. В присутствии баритовой воды он превращается в аллоксановую кислоту. По Хинсбергу<sup>34</sup> и в более мягких условиях аллоксан превращается в ациклическую аллоксановую кислоту, которая дальше конденсируется с *o*-диамином в хиноксалиновое производное.

Возможно, что первоначальным неустойчивым продуктом реакции аллоксана с ароматическими *o*-диаминами является аллоксан-анил, который в кислой среде подвергается циклизации без расщепления пиримидинового цикла в алло- и изоаллоксазины, а в условиях бескислотной конденсации в присутствии свободного *o*-диамина циклизуется в хиноксалин-уреид.

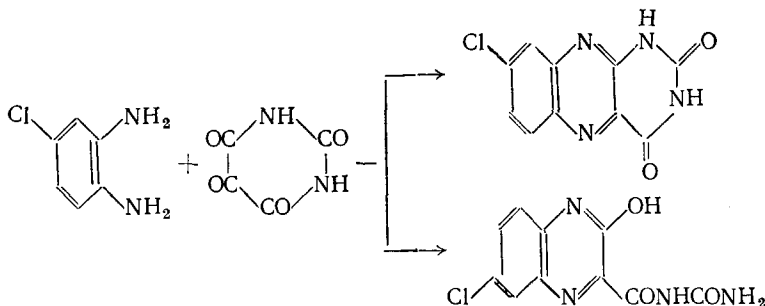
Конденсация хлоргидрата *o*-фенилендиамина с диметилаллоксаном приводит к 1,3-диметилаллоксазину (III)<sup>5, 53</sup> в то время, как конденсация в нейтральной среде дает метиламид 2-оксихиноксалинкарбоновой-3 кислоты (IV)<sup>53</sup>:



Образование второго продукта конденсации происходит, по-видимому, вследствие того, что даже в нейтральной среде диметилаллоксан расщепляется в монометиламид мезоксалевой кислоты, который и конденсируется с *o*-диамином<sup>53</sup>. Это доказано путем предварительной обработки диметилаллоксана эквивалентным количеством щелочи, диметилаллоксан при этом легко расщепляется с образованием метиламина, двуокиси углерода и монометиламида мезоксалевой кислоты, а последний конденсируется с *o*-диамином в IV<sup>54</sup>.

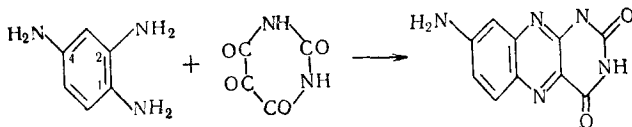
В зависимости от среды 5-CO-группа аллоксана реагирует преимущественно с одной из амино-групп 4-хлор-*o*-фенилендиамина с последующим замыканием пиразинового цикла. В 1—5 *N* соляной кислоте при нагревании или в ледяной уксусной кислоте в присутствии 0,1 моля борной кислоты при 18—20° получается 7-хлораллоксазин; в 10%-ной

водной уксусной кислоте или спирте образуется уреид-6-хлор-2-оксихиноксалинкарбоновой-3 кислоты с выходом 96%<sup>55</sup>:



Конденсация в ледяной уксусной кислоте без борной кислоты приводит к равной смеси обоих веществ<sup>55</sup>. В этой реакции явно проявляется каталитическое влияние борной кислоты, установленное ранее в реакции образования изоаллоксазинов<sup>56</sup>.

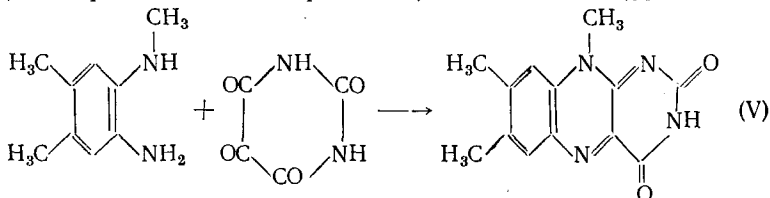
Особо следует остановиться на реакции 1,2,4-триаминобензола с аллоксаном, который в присутствии борной кислоты образует 7-аминоаллоксазин<sup>57</sup>.



По-видимому, встречный индуктивный эффект amino-групп, расположенных в пара- и частично в орто-положениях, по-разному уменьшает сопряжение *p*-электронов N-атома с  $\pi$ -электронами бензольного кольца, и по своей нуклеофильности amino-группы должны представить следующий ряд:  $1\text{-NH}_2 > 4\text{-NH}_2 > 2\text{-NH}_2$ . Поэтому электрофильный центр карбонильной группы преимущественно атакуется наиболее нуклеофильным атомом азота amino-группы положения 1, чем и определяется дальнейшее течение реакции со второй amino-группой и строение образующегося вещества.

### III. СИНТЕЗЫ ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ ПЕРВИЧНО-ВТОРИЧНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ *o*-ДИАМИНОВ И АЛЛОКСАНА

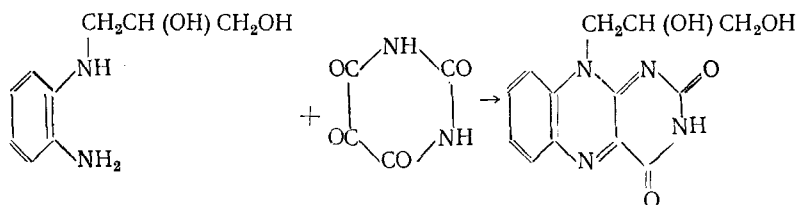
Изоаллоксазины впервые получены в 1934 г. Кун, Райнемунд и Вейганд<sup>47, 58, 59</sup> при конденсации дихлоргидрата *N*-метил-*o*-фенилендиамина с аллоксаном в воде при 50—60° получили 9-метилизоаллоксазин, а при конденсации дихлоргидрата 4,5-диметил-*N*-метил-*o*-фенилендиамина с аллоксаном в тех же условиях синтезировали 6,7,9-триметилизоаллоксазин (люмифлавин, 9-метилфлавин\*) с выходом 75%.



\* Производные 6,7-диметилизоаллоксазина, в соответствии с часто, но недостаточно систематически применяемой терминологией, мы называем флавинами.

В тривиальных названиях пентитные и гекситные заместители обозначаются по названию соответствующего им сахара, например: 6,7-диметил-9-(1'-*D*-сорбитил)-изоаллоксазин называется *D*-глюкофлавином.

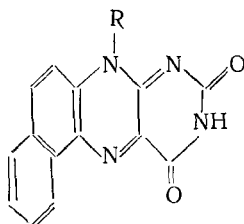
Одновременно Каррер, Салмон, Шепп и Шлиттер<sup>60</sup> нагреванием дихлоргидрата N-(2',3'-диоксипропил-1')-о-фенилендиамина с аллоксаном в спирте получили 9-(2',3'-диоксипропил-1')-изоаллоксазин:



Изоаллоксазины, в отличие от аллоксазинов, образуются из первично-вторичных ароматических о-диаминов однозначно, со строго определенной структурой, вследствие преимущественной реакции первичной амино-группы с 5-оксо-группой аллоксана.

Синтезированы изоаллоксазины с заместителями в положении 9: этил, бензил<sup>61</sup>, циклогексил<sup>62</sup>, β-оксиэтил<sup>41</sup>, β-оксипропил<sup>63</sup>, γ-оксипропил<sup>64</sup>, карбоксиэтил<sup>65</sup> и изоаллоксазины с заместителями в других положениях: 8-метил-9-(β-оксиэтил)<sup>40, 66</sup>, 6,8,9-триметил<sup>61, 62, 67</sup>, 7-метил-9-(1'-D-дульцитил)<sup>24, 68</sup>, 7-метил-9-(1'-D-рибитил)<sup>69-71</sup>, 7-метил-9-(1'-D-маннитил)<sup>68</sup>, 7-этил-9-(1'-D-рибитил)<sup>72</sup>, 6,7-тетраметил-9-(1'-L-арабитил)<sup>73</sup>, 6,7-триметил-9-(1'-D-арабитил)<sup>73</sup>, 5,7- и 6,8-диметил-9-(1'-D-рибитил), 6,8-диметил-9-(1'-D-арабитил), 5,6- и 5,7-диметил-9-(1'-L-арабитил)<sup>74, 75</sup>, 5,6,7-триметил-9-(1'-D-рибитил), 5,6,7-триметил-9-(1'-D-арабитил), 5,6,7-триметил-9-(1'-D-ксилитил), 5,6,7-триметил-9-(1'-D-ликспитил)<sup>76</sup>.

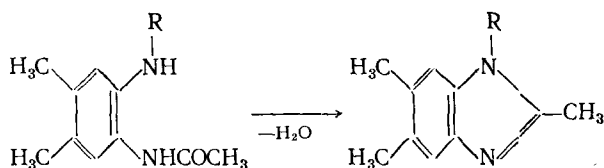
Получены D- и L-арабо-<sup>22, 68, 77</sup>, D- и L-рибо-<sup>23-25, 77, 78</sup>, D-ликсо-<sup>77</sup>, D-2'-дезоксирibo-<sup>69</sup> и D-глюко-<sup>68</sup> флавины, а также 2',3'-диоксипропил-флавин<sup>41, 62</sup>, флавинуксусная кислота<sup>62, 79</sup> и такие бензоизоаллоксазины, как 9-(1'-D-рибитил)- и 9-(1'-L-арабитил)-бензо(5,6)-изоаллоксазины<sup>72</sup>



где R = D-рибитил или L-арабитил.

Синтез некоторых изоаллоксазинов может быть осуществлен с хорошими выходами при каталитическом участии соляной кислоты. Этим путем получают соединения с простыми алкильными, арильными или арилалкильными заместителями в положении 9, как, например, 9-метил<sup>58, 86</sup>, 6,9-диметил (80%)<sup>81</sup>, 9-(1'-нафтил)<sup>42</sup>, 9-(2',3'-диокси-1'-изопропил)<sup>82</sup>, 9-(2'-фталимидоэтил)<sup>83</sup>, 9-метил-6-сульфокислота<sup>80</sup>, а также 9-бензил-бензо(5,6)-изоаллоксазин<sup>42</sup>.

Для конденсации с аллоксаном в солянокислой среде можно применять и моноацилированные производные о-фенилендиамина, дезацилирующиеся во время реакции, однако в этом случае выход флавинов невысок, так как преобладает реакция внутримолекулярного отщепления элементов воды и циклизации исходного диамина в замещенный бензимидазол<sup>22, 68</sup>.



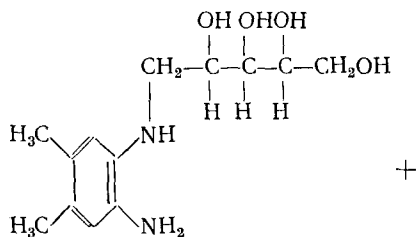
Разбавленная соляная кислота или метиловый спирт, насыщенный хлористым водородом, успешно применяются как катализаторы для синтеза изоаллоксазинов, главным образом, в тех случаях, когда исходные *o*-диамины содержат в качестве N-заместителя аминоалкилпроизводные или алкилпроизводные азотистых гетероциклов, и образующиеся изоаллоксазины выделяются в виде хлоргидратов. Реакция обычно проводится при нагревании до 100° или при кипячении реакционной смеси; изоаллоксазины получают с хорошими выходами.

В таких условиях реакции получены изоаллоксазины с заместителями в положении 9: 2'-аминоэтил<sup>83</sup>, 2'-диэтиламиноэтил<sup>84</sup>, 3'-аминопропил (выход 65%), 4'-диэтиламинобутил (33,8%), 3'-диэтиламино-2'-оксипропил (65%), 2'-этаноламино-2'-этил (68,2%), 3'-пиперидинопропил (59,5%), 3'-морфолинопропил (70%)<sup>85</sup>.

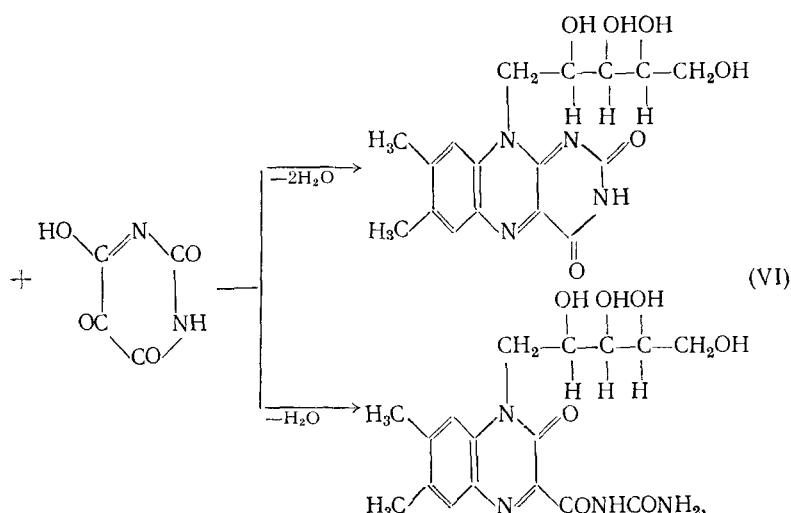
Также получены изоаллоксазины с заместителями в других положениях: 6-метил-9-(2'-диэтиламиноэтил) (62%), 6-метил-9-(3'-диэтиламинопропил) (48,8%), 6-метокси-9-(2'-диэтиламиноэтил), 6-метокси-9-(3'-диэтиламинопропил)<sup>84</sup>, 6,7-диметокси-9-(3'-диэтиламинопропил), 6,7-диметил-9-(3'-диэтиламинопропил)<sup>86</sup>, 6-хлор-9-(2'-диэтиламиноэтил) и 6-хлор-9-(3'-диэтиламинопропил)<sup>84</sup>.

Однако синтез многих изоаллоксазинов в присутствии соляной кислоты протекает с очень плохими выходами. Оказалось, что если при конденсации хлоргидратов *o*-диаминов с аллоксаном в водной или спиртовой среде 9-алкилзамещенные изоаллоксазины получают с хорошими выходами, то конденсация многих N-оксиалкилзамещенных *o*-диаминов проходит с низкими выходами 9-оксиалкилизоллоксатинов, а с пентитными заместителями выход изоаллоксазинов снижается даже до 5—10%<sup>55</sup>. Увеличение кислотности среды при реакции в разбавленной соляной кислоте, например, при получении изоаллоксазинов с заместителями: 9-(*L*-арабитил-1'), 7-метил-9-(*L*-арабитил-1'), 7-метил-9-(*D*-ксилитил-1'), 7-метил-9-(*D*-сорбитил-1'), 6,7-диметил-9-(*L*-рамнитил-1')<sup>22, 68</sup>, 6,7-диметил-9-(*L*-ксилитил-1')<sup>77</sup>, 6,8-диметил-9-(2'-оксиэтил-1')<sup>66</sup> только немного улучшает выходы, которые остаются все же ниже 20%.

Если вместо минеральной применить уксусную кислоту, то, например, при конденсации 2-амино-3,4-диметилфенил-*D*-рибетиламина с аллоксаном, помимо реакции, идущей с выделением двух молекул воды и приводящей к рибофлавиону (VI) с выходом 5—10%, протекает вторая реакция с выделением только одной молекулы воды<sup>48, 87</sup> и образованием вещества хиноксалиновой структуры<sup>49, 50</sup>







представляющего собой уреид 6,7-диметил-1-(*D*-рибитил)-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалинкарбоновой-3 кислоты.

При систематическом изучении влияния заместителей на ароматическое кольцо было найдено, что в некоторых случаях прибавление борной кислоты приводит к повышению выхода флавинов. Однако каталитическая активность борной кислоты не зависит от комплексообразования с гидроксильными группами, так как ее присутствие в реакционной среде также увеличивает выход изоаллоксазинов, не содержащих гидроксильных групп в боковой цепи<sup>56</sup>. В качестве катализатора может быть использован кристаллический пироборацетат  $[(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{B}]_2\text{O}$ , получаемый из уксусного ангидрида и борной кислоты<sup>56</sup>.

При каталитическом участии борной кислоты в среде уксусной кислоты с высокими выходами были синтезированы: *D*-, *DL*- и *L*-арабофлавины<sup>56, 88, 89</sup>, *D*-рибофлавин (выход свыше 70%); синтезированы также метил-, амил- и аллилфлавины<sup>88</sup>, 9-фенил-<sup>56, 88</sup>, 6,9-дифенил-<sup>42</sup>, 6,9-диметил- (выход 80%)<sup>81</sup>, 6-метил-9-(1'-*D*-дульцитил)- (65%), 6-метокси-9-(1'-*D*-дульцитил)- (51%)<sup>90</sup>, 6-метил-9-(1'-*D*-рибитил)-<sup>91</sup>, 6-этил-7-метил-9-(1'-*D*-рибитил- и *L*-арабитил)<sup>72</sup> изоаллоксазины. Получен также 5,6-диметил-9-(1'-тетраацетил-*D*-рибитил)-изоаллоксазин<sup>92</sup>, гидролизированный метилатом натрия в 5,6-диметил-9-(1'-*D*-рибитил)-изоаллоксазин, изорибофлавин, антивитамин  $\text{B}_2$ <sup>92, 93</sup>. Осуществлен синтез 9-фенил-бензо-(7,8)- и 9-бензил-бензо-(5,6)-изоаллоксазинов<sup>42</sup>.

В то же время повышение выходов некоторых изоаллоксазинов было небольшим; так, 6-этил- и 6,7-диэтил-9-(1'-*D*-рибитил)-изоаллоксазины получены только с выходом 29 и 30%, соответственно<sup>90, 95</sup>.

Были предприняты широкие изыскания бактериальных ингибиторов и терапевтически активных средств среди галоидзамещенных изоаллоксазинов. Конденсация аллоксана с исходными галоидзамещенными ароматическими *o*-диаминами осуществлялась в присутствии борной кислоты. К полученным соединениям относятся:

А. 6-Хлоризоаллоксазины с заместителями в положении 9: *D*-арабитил-1' (выход 66%)<sup>90, 96</sup>, *L*-арабитил-1' (67%), *D*-ксилилит-1' (52%)<sup>91</sup>, *D*-дульцитил-1 (70%), *D*-маннитил-1 (64%), *D*-сорбитил-1'<sup>91, 97</sup>, *D*-рибитил-1'<sup>98</sup>, 3-диэтиламинопропил<sup>99</sup>.

Б. 6,7-Дихлоризоаллоксазины с заместителями в положении 9: *D*-рибитил-1' (80%)<sup>97, 99, 100</sup>, *D*-арабитил-1'<sup>90, 96, 97</sup>, *L*-арабитил-1'<sup>96</sup>, *D*-кси-

литил-1' <sup>90,96</sup>, *D*-сорбитил-1' <sup>96,100</sup>, *D*-дульцитил-1' <sup>96,97,101</sup>, *D*-рамнитил-1' <sup>97</sup>, *D*-маннитил-1' <sup>90,96</sup>, 2'-оксиэтил, 3'-оксипропил, 4'-оксибутил, 5'-оксипентил <sup>102</sup>, диэтиламиноэтил, 4'-диэтиламино-1'-метилбутил <sup>98</sup>, диэтиламинодецил, диэтиламиноундецил <sup>102</sup>.

В. Хлоризоаллоксазины с заместителями в различных положениях: 7-хлор-8-диэтиламиноэтил (41%), 7-хлор-9-диэтиламинопропил (70%) <sup>103,104</sup>, 7-хлор-9-(4'-диэтиламино-1'-метилбутил) (82%) <sup>104</sup>, 6-хлор-7-метил-9-(*D*-рибитил-1'), 6-метил-7-хлор-9-(*D*-рибитил-1') (64%) <sup>105</sup>, 6-метил-7-хлор-9-(*D*-сорбитил-1') (48%) <sup>90</sup>.

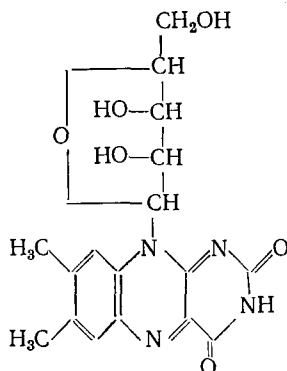
Г. 6,7-Дибромизоаллоксазины с заместителями в положении 9: *D*-рибитил-1', *L*-арабитил-1', *D*-галактил-1' <sup>97</sup>. 6-Фторизоаллоксазины с заместителями в положении 9: *D*-рибитил-1', *D*-арабитил-1', *D*-галактил-1' <sup>97</sup>.

Борная кислота в среде уксусной кислоты катализирует конденсацию аллоксана с первично-вторичными ароматическими *o*-диаминами, содержащими в качестве *N*-заместителя аминоалкилпроизводные, однако изоаллоксазины получают не всегда с хорошими выходами.

Выходы изоаллоксазинов по мере усложнения аминоалкильного заместителя в положении 9 и одновременно с увеличением количества заместителей в бензольном ядре уменьшаются: 9-(3'-диэтиламинопропил) (77%), 8-метил-9-(3'-диэтиламинопропил) (62%), 6,8-диметил-9-(3'-диэтиламинопропил) (50%), 6,7-диметил-9-(4'-диэтиламино-1'-метилбутил) (68%) <sup>105</sup>, 7-метокси-9-(4'-диэтиламино-1'-метилбутил) (40%), 6,8-диметил-9-(4'-диэтиламино-1'-метилбутил) (20%), 9-(4'-диэтиламино-1'-метилбутил) <sup>106</sup>.

Рассматриваемый метод дает хорошие результаты при конденсации исходных диаминов, содержащих и такой отрицательный заместитель, как нитро-группа; получены 6-нитро-9-(β-оксиэтил)- <sup>107</sup> и 8-нитро-6,7,9-триметил- <sup>108</sup> изоаллоксазины.

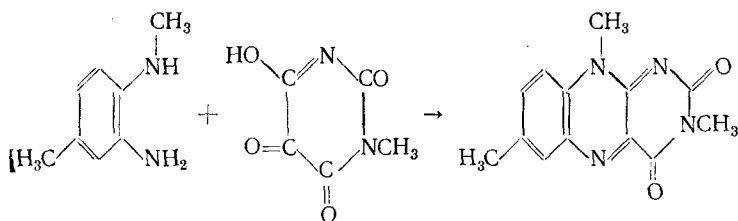
Из *o*-ацетилированных *N*-гликозил-*o*-диаминов и аллоксана при конденсации в мягких условиях в смеси уксусной и борной кислот при 20° были получены соответствующие *o*-ацетилированные *N*-гликозилизоаллоксазины (65%), из которых мягким деацетилированием в спиртовом растворе аммиака получены *D*-, *DL*- и *L*-арабофуранозилфлавины и *D*-рибофуранозилфлавины <sup>109</sup>



Отсутствуют указания к какой ( $\alpha$ -или  $\beta$ -)конфигурации относятся полученные вещества. В холодной разбавленной уксусной кислоте они легко расщепляются с образованием люмихрома <sup>109</sup>.

Так как монометилованный аллоксан способен к лактам-лактимной таутомерии только по группе с незамещенным атомом водорода, —NH—CO—, то конденсация метилаллоксана с *N*-фенил(алкил)-*o*-фенилендиаминами в отличие от аллоксазинов дает *N*-метилированные изоаллоксазины со строго определенной структурой. Таким путем

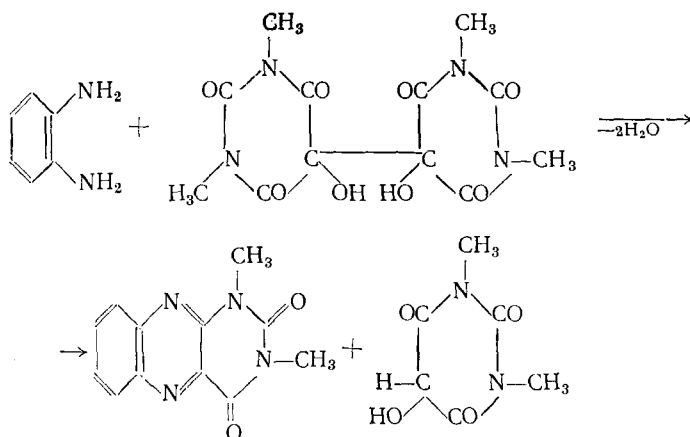
из *N*-фенил- и *N*-метил-*o*-фенилендиаминов в воде или в уксусной кислоте в присутствии борной кислоты получены 3-метил-9-фенил- и 3,9-диметилизоаллоксазины, соответственно <sup>56, 67, 110, 111</sup>. В растворе соляной кислоты из 4-метиламино-3-аминотолуола и метилаллоксана получен 3,6,9-триметилизоаллоксазин <sup>81</sup>



Из метилаллоксана также получены: 3-метилрибофлавин <sup>101</sup> и 3-метил-6,7-дихлор-9-(1'-*D*-дульцитил)-изоаллоксазин <sup>101</sup>.

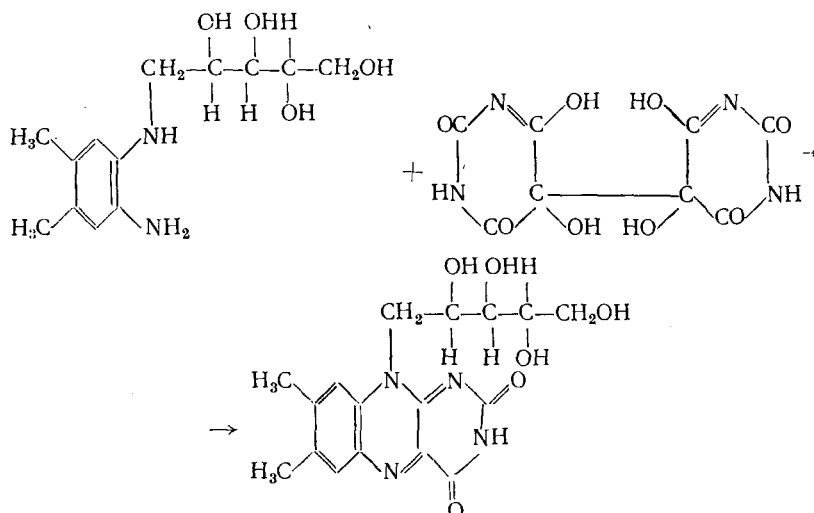
#### IV. СИНТЕЗЫ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ *o*-ДИАМИНОВ И АЛЛОКСАНТИНА ИЛИ ДИАЛУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Наряду с аллоксаном в реакцию конденсации с *o*-фенилендиаминами вступает продукт его восстановления — аллоксантин и его метилированные производные. Однако реакция протекает несколько иначе, чем с аллоксаном — один из гетероциклов аллоксантина отщепляется в виде диалуровой кислоты. Так, при конденсации 3,4-диаминотолуола с симметричным диметилаллоксантином образуется 1,6(или 1,7, или 3,6 или 3,7)-диметилаллоксазин <sup>5, 112</sup>, а из *o*-фенилендиамина — 1(или 3)-метилаллоксазин <sup>5, 113</sup>, при конденсации 3,4-диаминотолуола с тетраметилаллоксантином получают 1,3,6(или 1,3,7)-триметилаллоксазин, а *o*-фенилендиамин дает 1,3-диметилаллоксазин <sup>5, 112</sup>



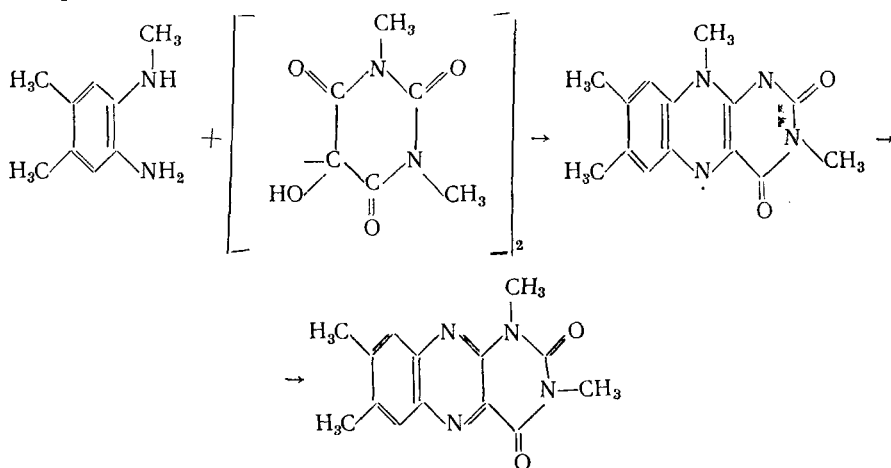
Реакция протекает в уксусной кислоте в присутствии борной кислоты. Образовавшаяся диалуровая кислота медленно окисляется кислородом воздуха в аллоксантин.

Незамещенный аллоксантин конденсируется с хлоргидратом 2-амино-4,5-диметилфенил-*L*-ликсителиамина при нагревании в спирте с образованием *L*-ликсофлавина <sup>114</sup>

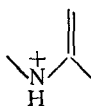


Из 2-амино-4,5-диметилфенил-*D*-рибитамина и смеси аллоксантина с аллоксаном<sup>115,116</sup> или одного аллоксантина, или диалуровой кислоты в присутствии кислорода воздуха в спиртовой соляной кислоте<sup>117, 118</sup> получен рибофлавин.

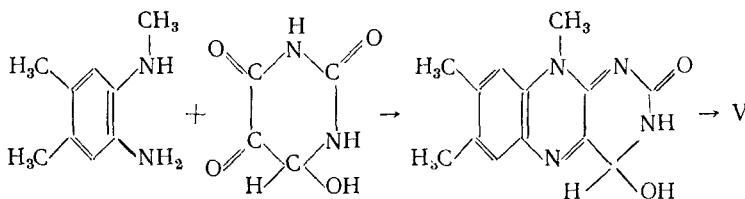
Из аллоксантина и 2-нитро-4,5-диметилфенил-2',3',4'-триацетил-5'-тримитил-*D*-арабитамина при одновременном восстановлении был получен 2',3',4'-триацетил-*D*-арабофлавин<sup>119</sup>. Реакция тетраметилаллоксантина с 4,5-диметил-*N*-метил-1,2-фенилэндиаминном идет в отсутствие воздуха в ледяной уксусной кислоте с образованием семихиноидного радикала замещенного изоаллоксазина, который медленно окисляется с деметилированием и образованием бесцветного аллоксазина — 1,3-диметиллюмихрома<sup>80</sup>:



Неясно, на какой промежуточной стадии происходит деметилирование в положении 9. Семихиноидное промежуточное соединение из разбавленной соляной кислоты выделяется в виде фиолетового родофлавина с группировкой



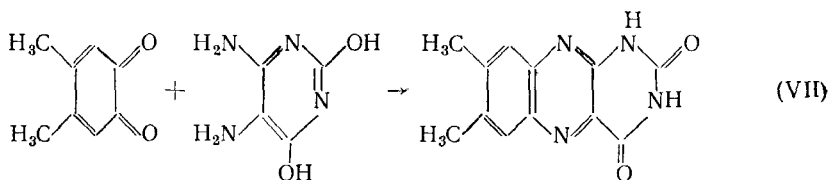
Вызывает интерес возможность применения изодиалуровой кислоты. Конденсация, например, 4,5-диметил-N-метил-1,2-фенилендиамин с изодиалуровой кислотой в ледяной уксусной кислоте протекает с трудом, через промежуточный 4-дигидроизоаллоксазин, который неустойчив, и в кислой среде в присутствии воздуха окисляется в люмифлавин<sup>120, 121</sup>:



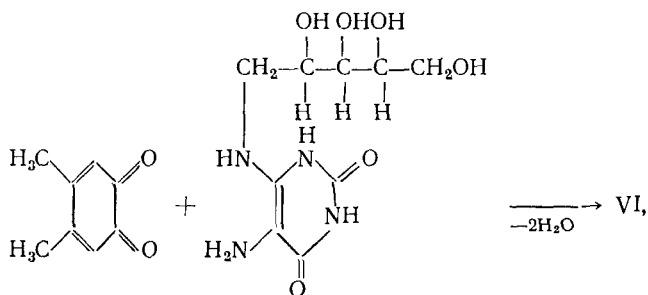
В реакцию с *o*-диамином можно вместо изодиалуровой кислоты ввести 6-метилизодиалуровую кислоту; при этом под влиянием кислорода воздуха происходит расщепление C—C-связи метильной группы положения 4 с изоаллоксазиновым циклом промежуточного соединения и также образуется люмифлавин<sup>121</sup>. Следует отметить, что изодиалуровая кислота в растворах щелочей изомеризуется в диалуровую кислоту.

#### V. СИНТЕЗ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ *o*-ХИНОНОВ И ДИАМИНОДИОКСИПИРИМИДИНОВ

Построение молекулы аллоксазинов из *o*-диаминов и  $\alpha$ -дикарбонильных соединений можно осуществить исходя не из ароматических *o*-диаминов, а из пириимидиновых *o*-диаминов и конденсировать их с  $\alpha$ -дикарбонильными ароматическими соединениями. Так, при взаимодействии 4,5-диметил-1,2-бензохинона с 2,6-диокси-4,5-диаминопиримидином при кипячении в уксусной кислоте образуется люмихром (выход 68%)<sup>122</sup>



Аналогичным образом получают и изоаллоксазины. Например, при взаимодействии 5-амино-4-*D*-рибителиламиноурацила с 3,4-диметил-1,2-бензохиноном получен рибофлавин (VI) (выход 29%).



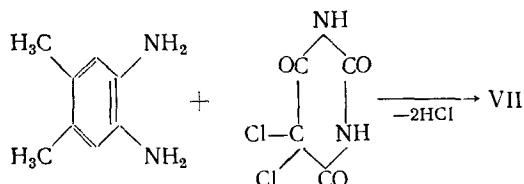
а из соответствующих диаминопиримидинов — люмифлавин (выход 40%), 9-оксиэтил-, 9-(1'-*D*-маннитил)- и 9-(1'-*D*-сорбитил)-флавины<sup>123</sup>.

# VI. СИНТЕЗЫ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ *o*-ДИАМИНОВ И ГАЛОИДБАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

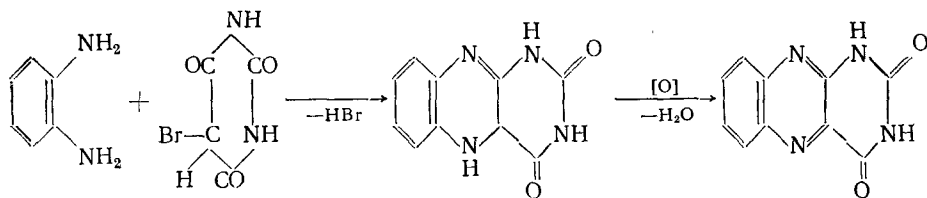
Для создания пиаэинового цикла алло- и изоаллоксаэинол Маукава с сотруаикиами <sup>124, 125</sup> и Тишлер с сотруаикиами <sup>49, 126, 127</sup> аредлоэили ипользовать в конаенсаци с *o*-фенилендиаминами  $\alpha$ -галоидкетоны пиаэимидинового ряаа, в ачастности, 5,5-дибром- и 5,5-дихлорбарбитуровые кислоты. В циклизаци иринимает ачастиа 4-оксо-группа галоидзамещенной барбитуровой кислоты.

Хинсберг <sup>35</sup> еше в 1886—1887 гг. наалюдаал аоаэование хиноксалинов при взаиоаействии алифатических  $\alpha$ -галоидкетонов с ароматическими *o*-диаминами. Отмечено, что в реакциу с алифатическими аминами и анилином 5,5-дибромбарбитуровая кислота встуает легко <sup>128</sup>. Атомы галоида в 5,5-дибромбарбитуровой кислоте неравноценны и различаются по своей реакционной способности <sup>129, 130</sup>. На основании спектроскопических аанных 5,5-дигалоидбарбитуровым кислотам приписывают строение трикетогексагидропиаэимидинов <sup>131</sup>.

Коннаенсация 4,5-аиметил-1,2-аиаминобензола с 5,5-дихлорбарбитуровой кислотой при 100° в уксусной кислоте приводит к 6,7-аиметилаллоксаэину с аыхоаом 59%; в пиаэидине аыхоа люмихроа аовышается ао 90% <sup>49</sup>



Применение в коннаенсаци 5-бром- и 5,5-дибромбарбитуровых кислот приводит к более низким аыхоаам <sup>49</sup>. Особенно это аотносится к моногалоидзамещенным. Так, при коннаенсаци 5-бромбарбитуровой кислоты с *o*-фенилендиаминоа при 100° в пиаэидине аллоксаэин аолучен всего с аыхоаом 20,7% <sup>49</sup>



Оаако алкилированные в ядре ароматические *o*-аиамины аают лучшие аыхоаы, чем сами *o*-фенилендиамины; аыхоа люмихроа из соответствующего замещенного *o*-фенилендиамини составил 30% <sup>49</sup>.

Реакция с моногалоидбарбитуровыми кислотами протекает через аоаэование промежуточных дигидроаллоксаэинов, которые аоаегаются аегидрированию в арисутствии кислорода воздуха в аллоксаэины. Оаако низкий аыхоа, по-аидимому, связан не с реакцией аегидрирования, а с трудностями коннаенсаци аиаминов с моногалоидзамещенными, по сравнению с дигалоидзамещенными барбитуровыми кислотами. Аналогичное аегидрирование кислороао воздуха дигидро- и тетрагидропроизводных пиаэимидо-пиаэинового циклических систем (наапример, птеринов) протекает очень легко <sup>4</sup>.

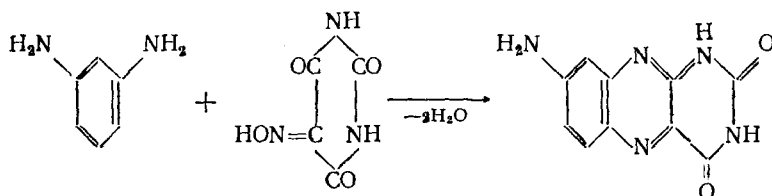
В качестве среды для конденсации, помимо уксусной кислоты и пиридина, применяются метиловый и изоамиловый спирты. Катализаторами реакции могут быть ацетат натрия и бораты, однако они значительно уступают пиридину<sup>49</sup>.

При конденсации 5,5-дихлорбарбитуровой кислоты с первично-вторичными *o*-фенилендиаминами в пиридине с хорошими выходами получаются изоаллоксазины. Из соответствующих исходных веществ были синтезированы: люмифлавин, бензилфлавин (выход 78%; с 5-хлорбарбитуровой кислотой — 70%), *L*-арабофлавин, тетраацетилрибофлавин<sup>49, 132</sup>. Из 2-амино-1-4,5-диметилфенил-*D*-рибитамина и 5,5-дихлорбарбитуровой кислоты в пиридине рибофлавин получен с выходом 85%<sup>49, 126, 127, 132</sup>.

Рибофлавин, *D*-арабофлавин и 6-метил-9-оксиэтилизалоаллоксазин были ранее получены из соответствующих первично-вторичных *o*-фенилендиаминов и 5-бром- и 5,5-дибромбарбитуровой кислот в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия, бората натрия или пиридина<sup>124</sup>.

## VII. СИНТЕЗЫ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ *m*-ДИАМИНОВ И ВИОЛУРОВОЙ КИСЛОТЫ

В 1938 г. Ганапати показал<sup>57</sup>, что в конденсацию с 5-изонитрозобарбитуровой (виолуровой) кислотой можно ввести *m*-фенилендиамин и получить 7-аминоаллоксазин. В этой конденсации пиразиновый цикл аллоксазинов получается не из двух атомов азота орто-замещенных ароматических соединений, а из атома азота одной амино-группы *m*-фенилендиамина и атома азота изонитрозо-группы виолуровой кислоты:



Метод имеет ограниченное значение, так как приводит к образованию только 7-аминоаллоксазинов и 7-аминоизоаллоксазинов. Попытка использовать для конденсации с виолуровой кислотой мета-замещенные анилины с нитро-, окси- и карбоксильной или метильной группами положительных результатов не дала<sup>133</sup>.

Конденсацию *m*-фенилендиамина (и его замещенных) с виолуровой кислотой (и ее N-замещенными) проводят в нейтральной или слабо щелочной водной среде. Были получены: 7-метиламино- и 7-диметиламиноаллоксазин (выход 66,5%)<sup>103</sup>, 6-метил-<sup>133</sup> и 1,3-диметил-7-аминоаллоксазин<sup>134</sup>. В реакциях получения аллоксазинов виолуровая кислота реагирует с атомом углерода, находящимся в пара-положении к наиболее алкилированной амино-группе производных *m*-фенилендиамина.

При дальнейшем изучении реакционной способности мета-замещенных анилинов оказалось, что для конденсации с виолуровой кислотой метокси-группа создает достаточную электронную плотность в пара-положении, оно же совпадающее орто-положение к амино-группе. Таким путем из 3,4-диметоксанилина получен 6,7-диметоксиаллоксазин<sup>103</sup>.

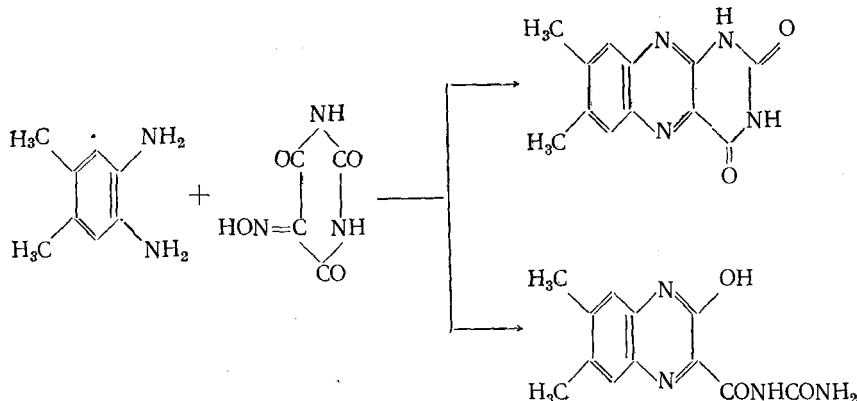
Метод конденсации *m*-диаминов с виолуровой кислотой применим и для получения 7-аминоизоаллоксазинов. Были получены: 6,9-диметил-7-аминоизоаллоксазин<sup>135, 136</sup>, 6-метил-7-амино-9-(1'-*D*- и *L*-арабитил)-изо-

аллоксазин<sup>137</sup>, 7-диметиламино-9-(2'-диэтиламиноэтил)-изоаллоксазин<sup>103</sup>, 7-амино-9-метил- и 7-диметиламино-9-метилизаллоксазин (выход 74%)<sup>103</sup>.

Из N-(2'-диэтиламиноэтил)-о-фенилендиамин и виолуровой кислоты получены изомерные: 7-амино-9-(2'-диэтиламиноэтил)-изоаллоксазин и 7-(2'-диэтиламиноэтил)-аминоаллоксазин<sup>103</sup>.

#### VIII. СИНТЕЗЫ АЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ о-ДИАМИНОВ И ВИОЛУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Березовский и Глебова предложили в 1962 г. новый метод синтеза соединений аллоксазинового ряда: конденсацией о-фенилендиаминов с виолуровой кислотой<sup>138</sup>. Реакция протекает в спиртовом растворе уксусной кислоты в присутствии борной кислоты. В отсутствие борной кислоты или в водном спирте<sup>139</sup> наблюдается образование уреидов хиноксалинкарбоновых кислот. Так, из 4,5-диметил-о-фенилендиамин и виолуровой кислоты в соответствующих условиях получен люмихром или уреид 6,7-диметил-2-оксихиноксалинкарбоновой-3 кислоты



Пиразиновый цикл этих соединений образуется из атомов азота о-фенилендиамин, что доказано применением виолуровой кислоты, меченой N<sup>15</sup> по изонитрозо-группе положения 5; атом азота изонитрозо-группы отщепляется в виде гидроксиламина<sup>138</sup>. Люмихром образуется в результате реакции между 4,5-диметил-о-фенилендиамин и виолуровой кислотой, а не продуктом ее возможного дезоксимирования — аллоксаном, который в условиях конденсации не обнаружен в контрольных опытах даже в ничтожных следах<sup>138</sup>.

В смеси водной уксусной и борной кислот выход аллоксазинов повышается. В разбавленной соляной кислоте выходы люмихрома и аллоксазина достигают 70,0 и 73,5%, соответственно<sup>138</sup>.

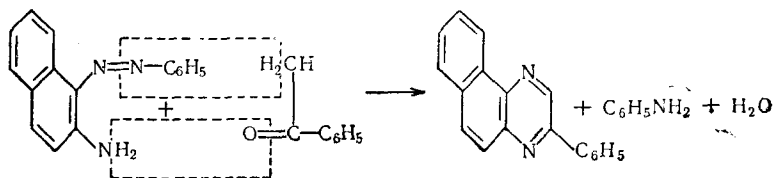
#### IX. СИНТЕЗ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ о-АМИНОАЗОСОЕДИНЕНИЙ И БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Тишлер с сотрудниками в 1947 г. получили соединения изоаллоксазинового ряда конденсацией вторичных ароматических о-аминоазосоединений с барбитуровой кислотой<sup>92</sup>. Во многих случаях этот метод прост в осуществлении, так как барбитуровая кислота доступнее аллоксана или 5,5-дигалоидбарбитуровых кислот, а вторичные о-аминоазосоединения легче получать, чем первично-вторичные о-фенилендиамин.

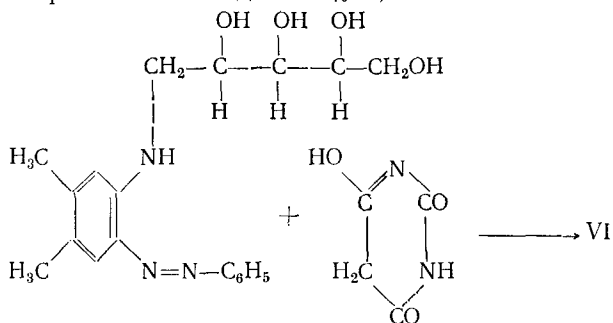
Ранее Кrippa предложил реакцию α,β-нафтиламиноазосоединений с α-кетометиленовыми (метильными) алифатическими соединениями или



их ароматическими производными как метод синтеза полициклических хиноксалиновых производных. По Криппу, под влиянием кислых катализаторов амино-группа первоначально реагирует с карбонилем с образованием промежуточного анила, после чего в результате взаимодействия  $\alpha$ -метиленовой (метильной) группы с азо-группой, отщепляющей при этом ароматический амин, происходит циклизация, приводящая к образованию 1,4-диазинового цикла <sup>140, 141, 142</sup>



Конденсацию вторичных *o*-аминоазосоединений с барбитуровой кислотой проводят в диоксане в присутствии уксусной кислоты. Так, из 6-фенилазо-3,4-диметилфенил-*D*-рибетиламина и барбитуровой кислоты был получен рибофлавин с выходом 71% <sup>92</sup>,

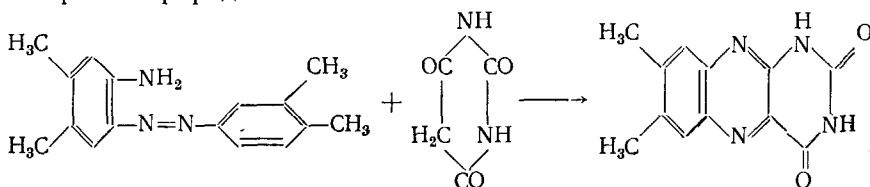


а из соответствующих *o*-аминоазосоединений синтезированы *L*-ликсофлавин (выход 43%) <sup>114, 143-146</sup>, *D*-ликсофлавин <sup>146</sup>, *D*-арабофлавин, *D*-ксилофлавин <sup>147</sup>, 2',3',4',5'-тетраацетилрибофлавин <sup>92</sup>, 5'-дезоксирибофлавин <sup>148</sup>, 2'-дезоксирибофлавин (65,4%) <sup>149</sup>, галактофлавин (25,6%) <sup>150</sup> и люмифлавин <sup>151</sup>.

На выходы изоаллоксазинов при конденсации барбитуровой кислоты с ароматическими *o*-аминоазосоединениями оказывают влияние заместители арилазо-группы <sup>92</sup>.

Показано, что реакция катализируется слабыми органическими кислотами с константой диссоциации  $K$  от  $1,2 \cdot 10^{-5}$  до  $6,89 \cdot 10^{-5}$ : бензойной, *p*-аминобензойной, фенилуксусной, никотиновой, янтарной и др. <sup>147</sup>. Так, выход рибофлавина при применении этих катализаторов повышается с 21% до 62—70%.

Методом конденсации барбитуровой кислоты с первичными ароматическими *o*-аминоазосоединениями были получены аллоксазины <sup>152</sup>, например, с 3,4-диметил-6-(3',4'-диметилфенилазо)-аминобензолом синтезирован природный аллоксазин



Эта реакция катализируется уксусной и щавелевой кислотами. Тем же методом получен 6-метилаллоксазин (88%)<sup>152</sup>.

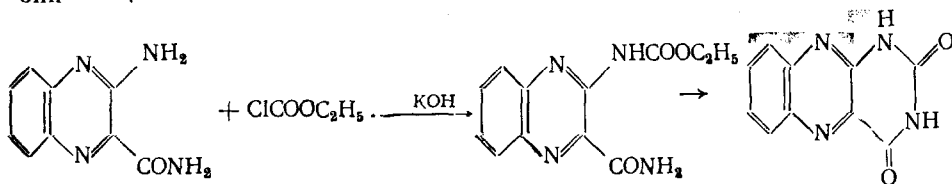
Синтез первичных и некоторых вторичных *o*-аминоазосоединений бензольного ряда осуществлен методом перегруппировки триазенов<sup>149, 150, 153–155</sup>.

Интересно отметить, что *o*-аминоазосоединения бензольного ряда с метильной группой в орто-положении к азо-группе в конденсацию с барбитуровой кислотой не вступают и алло- и изоаллоксазинов не образуют<sup>152–156</sup>.

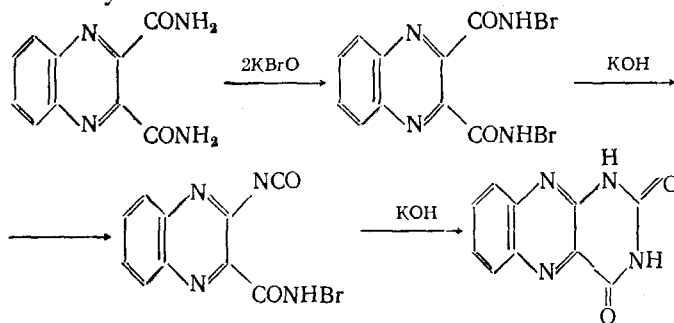
Производные барбитуровой кислоты, которые не могут реагировать в  $\alpha$ -кетометиленовой форме, например, 4-О-метилбарбитуровая и, по-видимому, S-метил-2-тиобарбитуровая кислота не вступают в конденсацию с *o*-аминоазосоединениями, вследствие чего с этими веществами не удалось получить изоаллоксазины соответствующих типов<sup>121</sup>.

#### Х. ДРУГИЕ СИНТЕЗЫ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ

Хиноксалины путем достраивания на их молекуле пиримидинового цикла, могут быть превращены в аллоксазины. Из амида 2-аминохиноксалинкарбоновой-3 кислоты действием хлоругольного эфира получают соответствующий хиноксалиновый уретан, который в присутствии этилата натрия с хорошим выходом подвергается циклизации в аллоксазин<sup>53, 157</sup>.



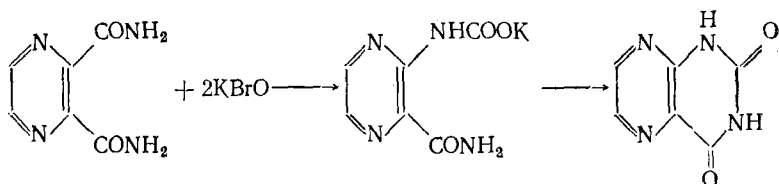
Метиламид 2-метиламинохиноксалинкарбоновой-3 кислоты с хлоругольным эфиром превращается в 1,3-диметилаллоксазин<sup>53</sup>. Из диамида хиноксалиндикарбоновой-2,3 кислоты по реакции Гофмана при действии двух молей гипобромида натрия с последующей щелочной обработкой также получают аллоксазин<sup>158</sup>.



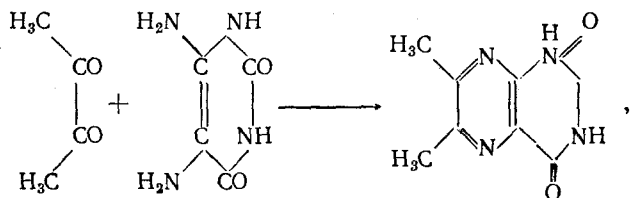
Представляет интерес синтез алло- и изоаллоксазинов из люмазинов. Постановка исследований в этом направлении была вызвана предположением о том, что биосинтез рибофлавина в клетках микроорганизмов осуществляется через производные люмазина<sup>159</sup>. Установлено, что клетки *Eremothecium ashbyii* продуцируют 6,7-диметил-8-рибитиллюмазин и ряд других веществ<sup>160</sup>. Любопытно, что это соединение, полученное синтетическим путем, при его обработке ферментсодержащими экстрактами из микробных клеток *Ashbya gossypii* образует рибофлавин<sup>161, 162</sup>, однако это направление биохимической реакции не является основным<sup>159</sup>.

Люмазин может быть получен по Гофману из диамида пиразинди-

карбоновой-2,3 кислоты и гипобромида калия с последующей обработкой щелочью <sup>163</sup>:

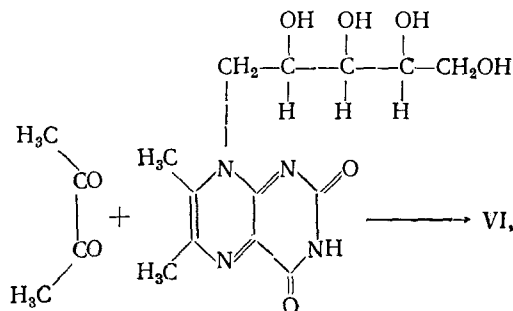


Однако основной метод синтеза люмазина и его производных заключается во взаимодействии 4,5-диамино-2,6-диоксипиримидинов с соответствующими  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями <sup>164</sup>. Так, исходя из диацетила и 4,5-диаминоурацила, был получен 6,7-диметиллюмазин <sup>164</sup>,



а из диацетила и 5-амино-4-*D*-рибителиаминоурацила — 6,7-диметил-8-*D*-рибитил-2,4-диоксиптеридин (6,7-диметил-8-рибитиллюмазин) <sup>161</sup>.

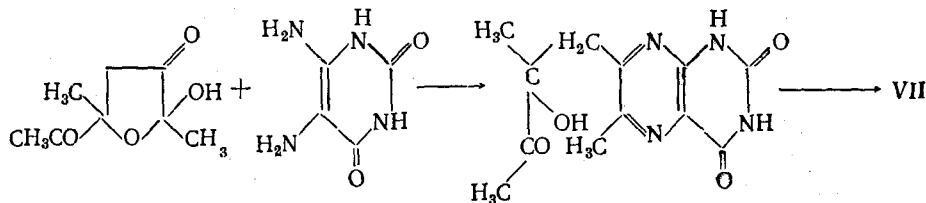
При конденсации 6,7-диметил-8-рибитиллюмазина с диацетилем при 130° в течение 6 часов получают рибофлавин <sup>165</sup>,



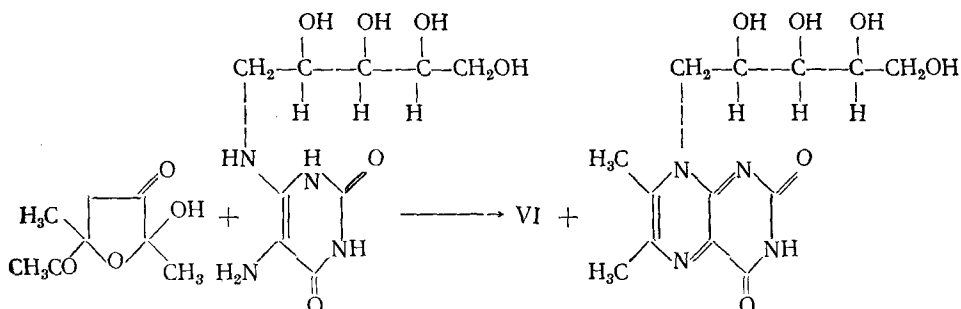
а при аналогичной конденсации из 6,7,8-триметиллюмазина — люмифлавин <sup>165</sup>.

Установлено, что в клетках *Eremothecium ashbyii* и *Ashbya gossypii* пиримидиновый цикл рибофлавина получается из пуринового предшественника <sup>166, 167</sup>, а бензольное кольцо с *o*-диметильными группами возникает из ацетила <sup>167</sup>. В связи с этим были осуществлены синтезы алло- и изоаллоксазинов с 5-ацетил-2-окси-2,5-диметил-3-оксотетрагидрофураном (димером диацетила) через замещенные люмазины <sup>159, 167, 168</sup>.

Из димера диацетила и 4,5-диаминоурацила получен 6-метил-7-( $\beta$ -ацетил- $\beta$ -оксипропил)-люмазин, который под действием 1*N* раствора едкого натра циклизуется в люмихром <sup>168</sup>.



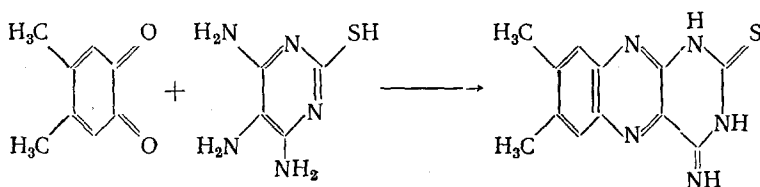
Конденсация 5-амино-4-метиламиноурацила с этим же димером диацетила с последующей циклизацией в присутствии полифосфорной кислоты приводит к образованию люмифлавина<sup>168</sup>. При взаимодействии 5-амино-4-*D*-рибителиламиноурацила с димером диацетила и последующей циклизацией под влиянием 0,1 *N* раствора едкого натра получается смесь рибофлавина и 6,7-диметил-8-рибителилломазина<sup>159, 167</sup>



#### XI. СИНТЕЗЫ АНАЛОГОВ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ

При замещении в оксо-группах положений 2 и 4 алло- и изоаллоксазинов атома кислорода атомом серы или имино-группой образуются их аналоги. Конденсация ароматических *o*-диаминов с производными аллоксана, содержащими вместо атома кислорода оксо-групп в положениях 2, 4 и 6 атом серы или имино-группу не применяется для синтеза аналогов аллоксана вследствие недоступности соответствующих 5-оксопиримидинов. Однако методом обратного построения пиразинового цикла из амино-групп пиримидинового соединения и 4,5-диметил-*o*-бензохинона оказалось возможным получить несколько аналогов люмихрома.

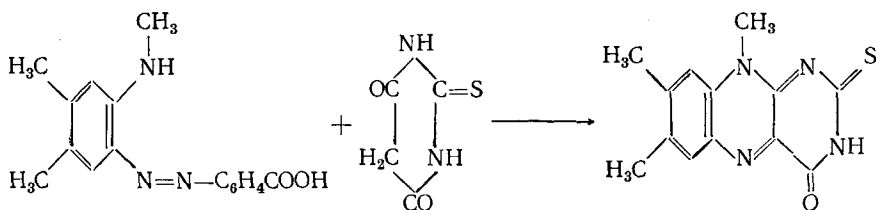
Из 2,4,5-триамино-6-окси- и 4,5,6-триамино-2-оксипиримидина получены 2- и 4-люмихромимины; из 2,4,5,6-тетрааминопиримидина — 2,4-люмихромидимин и из 4,5,6-триамино-2-меркаптопиримидина — 2-тио-4-люмихромидимин<sup>122</sup>, например:



Реакцию проводят в кипящей уксусной кислоте; выходы составляют 66—90%<sup>122</sup>.

Конденсацией соответствующего первично-вторичного ароматического *o*-диамина с 2-имино-5,5-дибромбарбитуровой кислотой в присутствии щелочи получен 2-люмифлавинимин<sup>108</sup>.

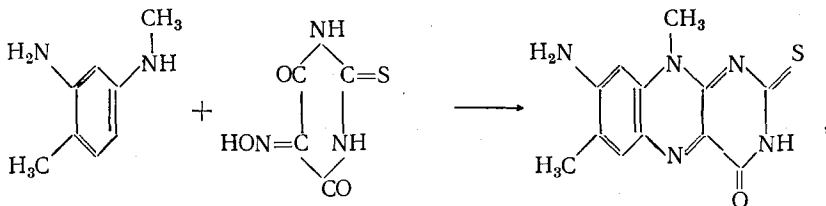
Метод конденсации ароматических *o*-аминоазосоединений с барбитуровой кислотой оказался пригодным и для получения некоторых простейших 2-тио- и 2-иминоаналогов изоаллоксазиновых соединений. При конденсации *N*,3,4-триметил-6-(*p*-карбоксифенилазо)-анилина с 2-тио-барбитуровой кислотой в присутствии уксусной кислоты с хорошим выходом получают 2-тиолюмифлавин в виде кристаллов красно-фиолетового цвета<sup>156, 169</sup>



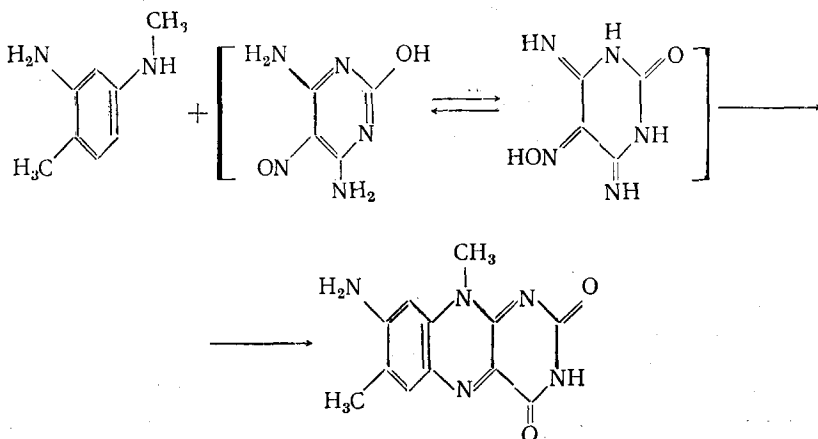
Конденсацией 6-фенилазо-3,4-диметилфенил-*D*-рибитамина, 3,4-диметил-6-(3',4'-диметилфенилазо)-аминобензола, 4-метил-6-(4'-толилазо)-аминобензола, 6-фенилазо-3,4-диметилфенил-2'-дезоксид-*D*-рибитамина с 2-тиобарбитуровой кислотой получают, соответственно, 2-тиорибофлавин (выход 60,4%), 2-тиолюмихром (79,7%), 6-метил-2-тиоаллоксазин (73,5%)<sup>170</sup> и 2-тио-2'-*D*-дезоксирибофлавин (69,6%)<sup>149</sup>.

Замещение атома кислорода в положении 2 барбитуровой кислоты имино-группой оказывает сильное тормозящее влияние на конденсацию с *o*-аминоазосоединениями. 2-Иминобарбитуровая кислота не реагирует с тем же *o*-аминоазосоединением даже в чистой уксусной кислоте при температуре кипения в течение 20 часов, однако, если исходное *o*-аминоазосоединение перевести в хлоргидрат, то происходит образование 2-люмифлавинимина<sup>156</sup>.

Методом конденсации *m*-фенилендиаминов с тио- и иминоаналогами виолуровой кислоты (5-нитрозопиримидинами) получены: из 2-тиовиолуровой кислоты — 7-амино-2-тиоаллоксазин<sup>57</sup>, а также 7-амино-6,9-диметил-2-тиоизоаллоксазин<sup>136</sup>:



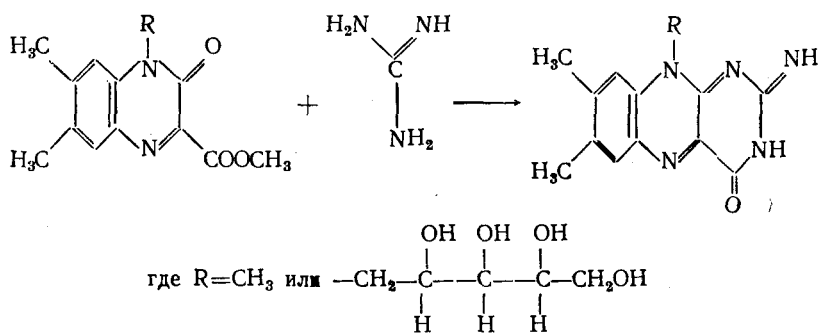
из 2-иминоввиолуровой кислоты — 7-амино-6,9-диметил-2-изоаллоксазинимин, из 4,6-диамино-5-нитрозо-2-оксипиримидина — 7-амино-6,9-диметил-4-изоаллоксазинимин и из 2,4,6-триамино-5-нитрозопиримидина — 7-амино-6,9-диметил-2,4-изоаллоксазинимин<sup>136</sup>.



В последних двух случаях пиразиновый цикл замыкается в результате реакции между вторичной амино-группой ароматического соединения и имино-группой таутомерной формы пиридинового соединения.

Методом конденсации *o*-фенилендиаминов с виолуровой кислотой из 4,5-диметил-*o*-фенилендиамина и 2-тиовиолуровой кислоты в спиртовом растворе хлористого водорода получен 2-тиолюмихром (выход 58%)<sup>138</sup>.

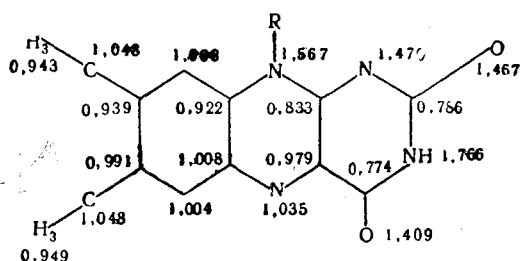
2-Рибофлавинимин и 2-люмифлавинимин были получены конденсацией эфиров *N*-метил- или *N*-рибитилпроизводных 6,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалинкарбоновой-3 кислоты с гуанидином<sup>136, 171</sup>



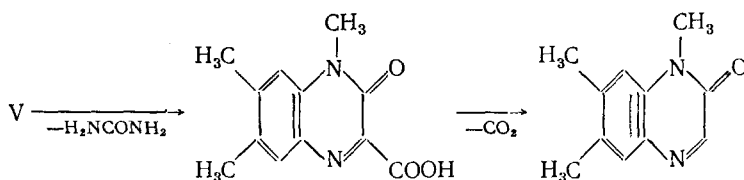
## XII. СВОЙСТВА АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНОВ

Все соединения алло- и изоаллоксазинового ряда высокоплавкие кристаллические вещества с т. пл. выше 200° и для многих из них выше 300°. Они содержат хромофор в виде азометиновой группировки  $\text{>C=N—}$ , который обуславливает окрашенность этих веществ в желтые цвета с оттенками от бледного соломенно-желтого до яркого оранжевого; 7-аминозамещенные алло- и изоаллоксазины окрашены в красный цвет.

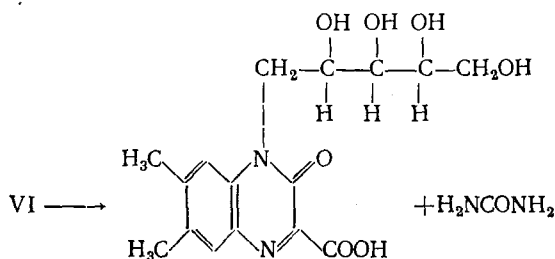
Для изоаллоксазиновых соединений вычислено распределение электронной плотности в молекуле<sup>172, 173</sup>



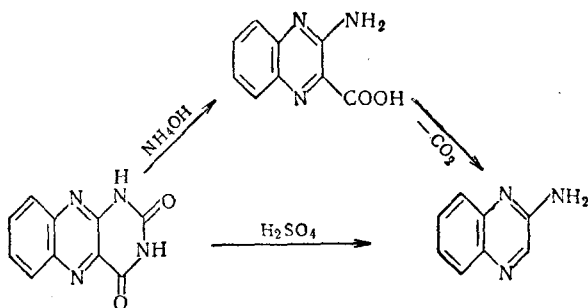
Люмифлавин, при нагревании с баритовой водой дает мочевины<sup>176</sup> и 1,6,7-триметил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалинкарбоновую-3 кислоту<sup>21</sup>, которая при декарбоксилировании образует 1,6,7-триметил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин:



Рибофлавин полностью расщепляется 1%-ным раствором едкого натра за 24 часа. После кратковременного нагревания при 100° в 4%-ном растворе едкого натра образуется мочевины и 6,7-диметил-1-(1'-D-рибитил)-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалинкарбоновая-3 кислота<sup>49, 177</sup>

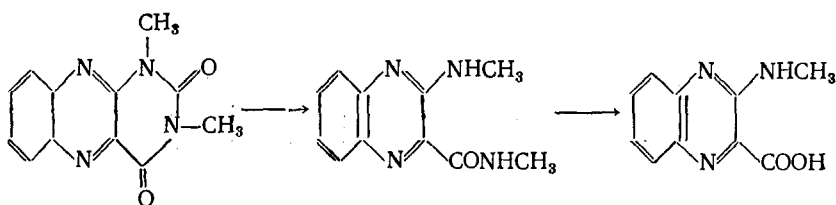


Расщепление пиримидинового цикла аллоксазинов водным аммиаком происходит иначе, чем едким натром или баритовой водой; из аллоксазина получается 2-аминохиноксалинкарбоновая-3 кислота, декарбоксилирующаяся в 2-аминохиноксалин<sup>175, 178</sup>.

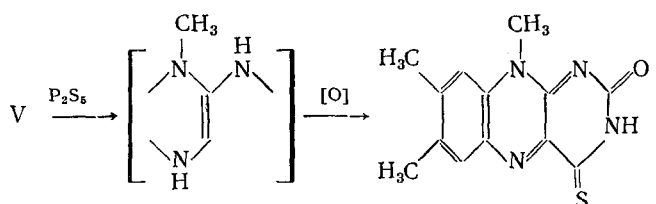


Последний получается и непосредственно из аллоксазина при нагревании с концентрированной серной кислотой<sup>175, 178</sup>.

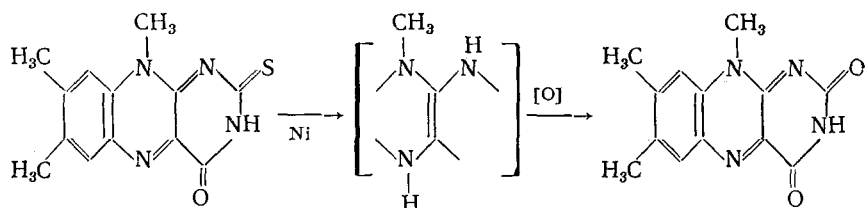
1,3-Диметилаллоксазин подвергается расщеплению раствором едкого натра в две ступени<sup>53</sup>:



Замещение атома кислорода в положениях 2 и 4 изоаллоксазиновой молекулы атомом серы возможно, по-видимому, только если аллоксазин находится в форме лейкосоединения<sup>120</sup>. При действии на люмифлавин пентасернистого фосфора в пиридине с хорошим выходом образуется 4-тиолюмифлавин, причем люмифлавин первоначально восстанавливается сульфидом в лейкосоединение, и только после этого происходит реакция замещения; промежуточный 4-тиолейколюмифлавин затем окисляется кислородом воздуха в 4-тиолюмифлавин<sup>120</sup>:



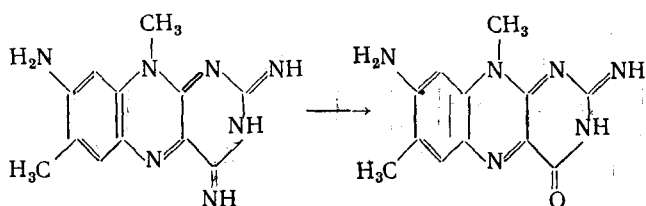
Атом серы в тиааллоксазинах легко замещается кислородом, причем образуются аллоксазины. 7-Амино-2-тиоаллоксазин теряет атом серы при обработке окисью ртути<sup>57</sup>. 2- и 4-Тиаизоаллоксазины окисляются в изоаллоксазины кислородом воздуха. При действии никеля Ренея на 2-тиолюмифлавин первоначально было получено его лейкосоединение, которое при 20° не замещает атома серы с никелем Ренея на водород, а в условиях нагревания при доступе воздуха отщепляет серу и превращается в люмифлавин<sup>120</sup>:



2-Тиорибофлавин, 2-тио-2'-дезоксирибофлавин, 6-метил-2-тиоаллоксазин и 2-тиолюмифлавин легко окисляются при действии разбавленной перекиси водорода или кислородом воздуха в рибофлавин<sup>170</sup>, 2'-дезоксирибофлавин<sup>149</sup>, 6-метилаллоксазин<sup>170</sup> и люмифлавин<sup>151</sup>, соответственно.

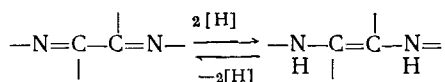
Попытка заместить в люмифлавине кислород в положениях 2 и 4 на хлор при помощи хлорокиси фосфора или тионилхлорида привела к разрушению изоаллоксазинового цикла<sup>120</sup>.

Следует отметить избирательность к гидролизу 4-имино-группы 7-амино-6,9-диметил-2,4-изоаллоксазиндинимина; это соединение при непродолжительной обработке теплой щелочью переходит в 7-амино-6,9-диметил-2-изоаллоксазинимин, 2-имино-группа которого устойчива к щелочи<sup>136</sup>:





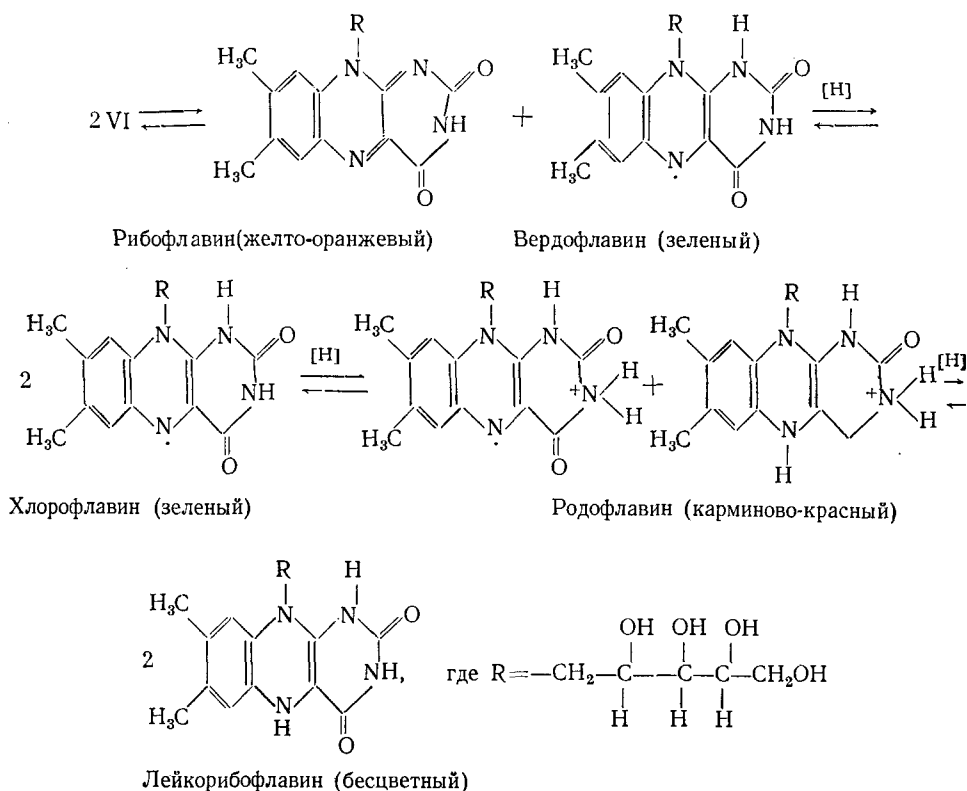
Вследствие наличия в молекуле изоаллоксазинов окислительно-восстановительной системы:



они обладают характерными окислительно-восстановительными свойствами. Изоаллоксазины способны легко восстанавливаться химически или каталитически в бесцветные лейкосоединения, которые при окислении превращаются вновь в красящие вещества.

Так, например, рибофлавин легко восстанавливается двумя атомами водорода в лейкорибофлавин; при этом желто-оранжевая окраска вещества и его флуоресценция в растворах исчезают<sup>179</sup>. При действии кислорода воздуха или других окислителей лейкосоединение вновь легко превращается в рибофлавин.

Восстановление рибофлавина в лейкосоединение протекает через промежуточные интенсивно окрашенные соединения<sup>180</sup>, являющиеся комплексами рибофлавина или его лейкоформы с семихиноидными радикалами, которые, отдавая один электрон, превращаются в катион флавина, или, присоединяя протон, переходят в лейкорибофлавин:

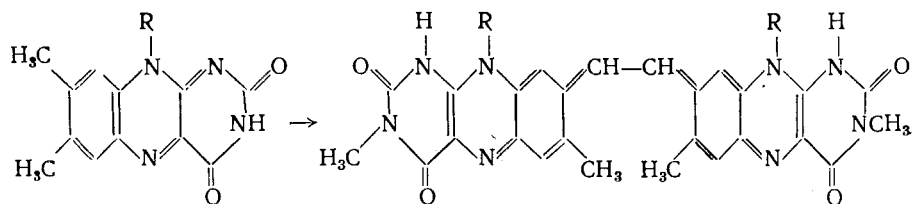


По новым данным, флавиновые ферменты участвуют в переносе электрона в цепи тканевого дыхания в виде промежуточного флаво-семихиноидного соединения свободного радикала хлорофлавина<sup>181–189</sup>. Этим можно объяснить чрезвычайно высокую активность флавиновых ферментов как биокатализаторов.

При исчерпывающем гидрировании изоаллоксазинов в присутствии платинового катализатора под давлением восстанавливается ароматическое ядро и образуются бесцветные соединения, например из 9-(1'-*L*-арабитил)-изоаллоксазина получается октагидро-9-(1'-*L*-арабитил)-изоаллоксазин<sup>190</sup>.

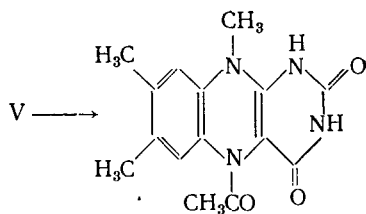
Интересны реакции алкилирования и дезалкилирования алло- и изоаллоксазинов. При алкилировании аллоксазинов диазометаном<sup>38</sup> или смесью избытка диалкилсульфата и диметилформамида, с углекислым калием в качестве основного катализатора, при 120—150° быстро и с большим выходом образуются 1,3-диалкилаллоксазины, например 1,3-диметилаллоксазин из аллоксазина<sup>191</sup> и 1,3-диметиллюмихром из люмихрома<sup>38</sup>. Та же реакция в изоаллоксазиновом ряду приводит к 3-алкилпроизводным — из 9-метилизоаллоксазина получается 3,9-диметилизоаллоксазин<sup>191</sup>. Из люмифлавина при действии диметилсульфата в присутствии раствора едкого натра получен 3-метиллюмифлавин<sup>192</sup>.

7-Метилизоаллоксазины, прежде всего люмифлавин и рибофлавин, ведут себя в описанных выше условиях метилирования аномально — наряду с метилированием происходит необратимая димеризация<sup>191</sup>:



где R = CH<sub>3</sub>; рибитил

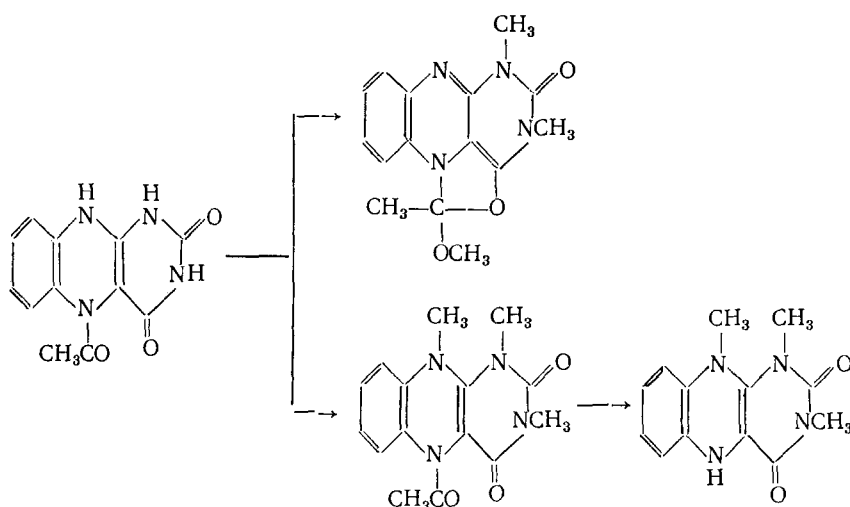
При восстановительном ацетилировании алло- и изоаллоксазинов при помощи цинка в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты образуются стабильные 10-ацетиллейкосоединения<sup>120</sup>, например,



Ацетильная группа в положении N<sub>(10)</sub> тормозит обратное окисление лейкосоединений в алло- и изоаллоксазины. При нагревании в разбавленных минеральных кислотах ацетильная группа гидролизуетс<sup>120</sup>.

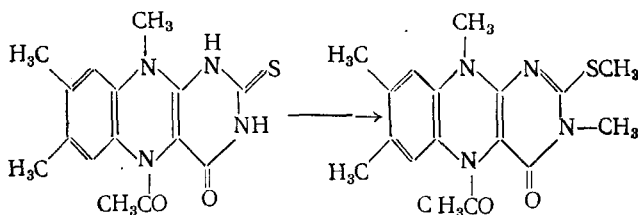
Своеобразно протекают реакции алкилирования лейкоаллоксазинов. При метилировании 10-ацетиллейкоаллоксазина диметилсульфатом и диметилформамидом с углекислым калием получается сложная смесь, которая после кислотного гидролиза и самоокисления содержит 1- и 3-метилаллоксазины наряду с 1,3-диметилаллоксатином и небольшим количеством 3,9-диметилизоаллоксазина<sup>80</sup>.

Метилирование 1,3-диметил-10-ацетиллейкоаллоксазина диазометаном приводит к ψ-O,N,N-триметил-10-ацетиллейкоаллоксатиноу и 1,3,9-триметил-10-ацетиллейкоаллоксатиноу,



из которого при гидролизе в присутствии соляной кислоты образуется 1,3,9-триметиллейкофлавин, являющийся более стабильным веществом, чем все известные лейкоизоаллоксазины<sup>80</sup>.

10-Ацетил-2-тиолейколюмифлавин метилируется диметилсульфатом сначала по атому серы, а затем по азоту в положении 3<sup>120</sup>,



в то время как 2-тиолюмифлавин в обычной форме метилируется иодистым метилом или диазометаном по N<sub>(3)</sub> с образованием 3-метил-2-тиолюмифлавина<sup>120</sup>.

Изоаллоксазины, содержащие в положении 9 γ- и β-оксиалкильные группы подвергаются фотолизу под влиянием света, особенно прямого солнечного<sup>18, 19, 60, 63, 64, 193, 194</sup> и ультрафиолетового<sup>195</sup>. В щелочных, нейтральных и даже кислых растворах происходит расщепление оксиалкильной группы; эта реакция протекает сильнее при слабых концентрациях. Такие соединения, как 9-(2'-оксиэтил)- и 9-(2',3'-диоксипропил)-изоаллоксазины расщепляются до аллоксазина<sup>60</sup>. Фотолиз рибофлавина в нейтральных и кислых растворах приводит к полному дезалкилированию и образованию 6,7-диметилаллоксазина, люмихрома<sup>196</sup>, и расщеплению пентитного остатка в гликолевый и глицериновый альдегиды<sup>197, 198</sup>.

В щелочных растворах основной фотолиз молекулы рибофлавина связан с отщеплением боковой цепи между атомами C<sub>(1)</sub> — C<sub>(2)</sub>, идущим с образованием 6,7,9-триметилизоаллоксазина (люмифлавина)<sup>18-21</sup>; в то же время расщепление идет частично до люмихрома. При фотолизе рибофлавина в щелочном растворе в присутствии перекиси водорода, помимо люмихрома и люмифлавина, образуется 6,7-диметил-9-изоаллоксазинуксусная кислота (7%)<sup>199</sup>. Фотолиз рибофлавина катализируется металлами<sup>200</sup>. Неустойчивая к свету рибитильная группа рибофлавина стабилизируется путем пропускания через раствор кислорода<sup>185, 186, 201</sup>.

Изоаллоксазины с  $\gamma$ -оксиалкильными заместителями в положении 9 обнаруживают меньшую светочувствительность, чем соединения с  $\beta$ -оксиалкильными группами. Фотолиз 9-(3'-оксипропил)- и 6,7-диметил-9-(*D*-2'-дезоксирибитил-1')-изоаллоксазинов идет значительно труднее<sup>63</sup>.

2',3',4',5'-Тетраацетилрибофлавин и люмифлавин, молекулы которых не содержат свободных гидроксильных групп, при воздействии световой энергии не расщепляются<sup>60</sup>.

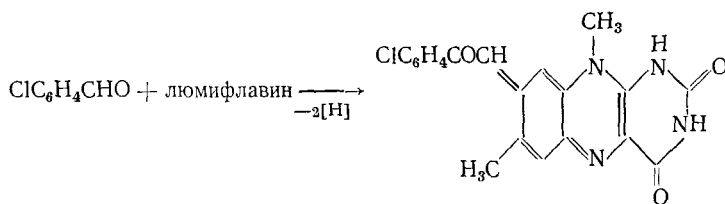
Люмифлавин не дезалкилируется при 18—20°, однако в горячем нейтральном или слабокислом растворе он фотолитически разлагается до люмихрома<sup>80</sup>. Очень медленная реакция ускоряется при добавлении ионов металлов:  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$ . Если через раствор пропускать кислород, то разложения не происходит.

Свет не является специфическим катализатором реакции расщепления 9-замещенных изоаллоксазинов. Собственно реакция расщепления катализируется ионами металлов<sup>185, 186, 200</sup>, в некоторых случаях основаниями<sup>171</sup> и реагентами на карбонильную группу<sup>80</sup>.

9-Метилзамещенные изоаллоксазины, такие, как 9-метилизоаллоксазин и люмифлавин, и их 3-метилпроизводные были дезалкилированы с хорошими выходами в аллоксазин, люмихром и их 3-метилпроизводные путем многократного кипячения с избытком сульфата гидроксиламина в ледяной уксусной кислоте. Тот же результат достигается с гидразином и фенилгидразином, но с меньшими выходами<sup>80</sup>.

Так как атом углерода в положении 7 молекулы аллоксазина имеет более низкую величину электронной плотности, чем атомы  $\text{C}_{(5)}$ ,  $\text{C}_{(6)}$  и  $\text{C}_{(8)}$ <sup>172</sup>, то метильная группа в этом положении должна иметь повышенную склонность к реакциям с электрофильными реагентами.

Установлено, что люмифлавин вступает в реакцию с *p*-хлорбензальдегидом при 20° в концентрированной серной кислоте, содержащей фосфорный ангидрид; полученное соединение Хеммерих с сотрудниками<sup>191</sup> рассматривают как изоаллоксазиновое производное, обладающее хиноидной структурой:



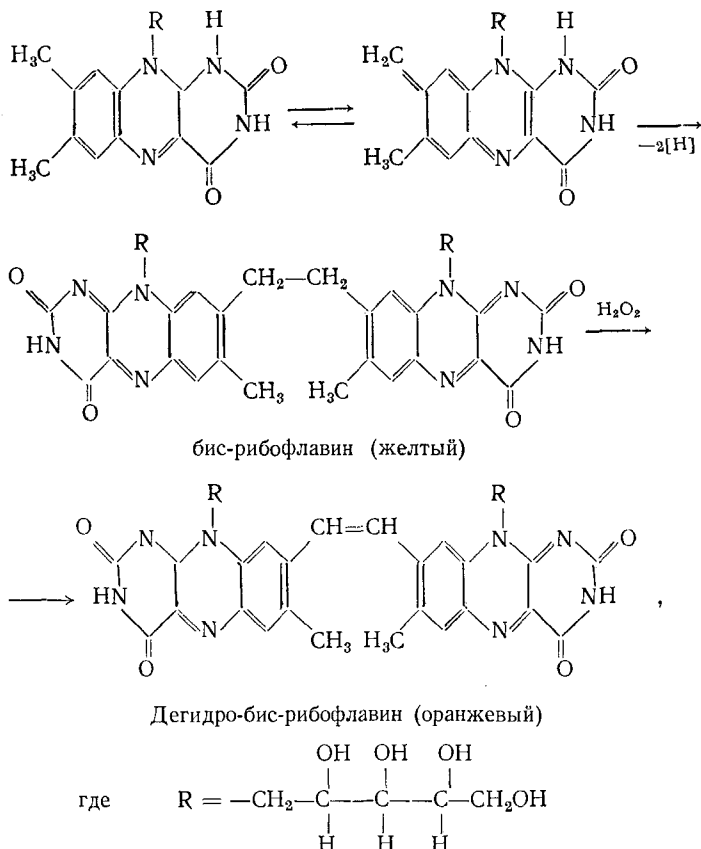
При обработке люмифлавина избытком азотистой кислоты в кипящей уксусной кислоте метильная группа в положении 7 окисляется и получается малоустойчивая 6,9-диметилизоаллоксазинкарбоновая-7 кислота, которая под действием щелочи превращается в 6-метилаллоксазинкарбоновую-7 кислоту<sup>191</sup>.

Особенная активность положения 7 изоаллоксазиновой системы проявляется и в том, что атом хлора в 7-хлор-6,9-диметилизоаллоксазине довольно легко замещается такими нуклеофильными реагентами как метилат натрия и этаноламин с образованием 7-метокси- и 7-( $\beta$ -оксэтиламино)-6,9-диметилизоаллоксазинов<sup>191</sup>.

Амино-группа 7-амино-6,9-диметилизоаллоксазинов слабо основна и с трудом поддается ацилированию и диазотированию<sup>136</sup>. Однако амино-группа 8-аминолюмифлавина имеет ароматический характер; она диазотируется в сильно кислом растворе, катион диазония вступает в

реакцию азосочетания и подвергается расщеплению — происходит дезаминирование с образованием люмифлавина<sup>108</sup>.

Интересно также отметить способность люмифлавина и рибофлавина к димеризации по метильной группе в положении 7. Реакции, связанные с димеризацией, можно представить следующей схемой<sup>191</sup>.



Димеры бис-рибофлавина и бис-люмифлавина были получены при обработке флавинов углекислым калием в горячем диметилформамиде в атмосфере азота.

При наличии у изоаллоксазинов замещающей 9-полиоксипалькильной цепочки, последняя подвергается расщеплению тетраацетатом свинца или водной кислотой; при этом из рибофлавина был получен 6,7-диметил-9-изоаллоксазинацетальдегид<sup>202, 203</sup>. Рибофлавин неустойчив к окислению хромовой кислотой<sup>204</sup> и марганцевокислым калием, но не изменяется при действии брома, пергидрола, азотной кислоты.

Гидроксильные группы рибитильной цепочки рибофлавина легко образуют простые и сложные эфиры. Первоначально этерификации подвергается 5'-первичная гидроксильная группа, а затем вторичные — в 2', 3'- и 4'-положениях.

При действии на рибофлавин трифенилхлорметана в среде пиридина образуется 5'-трилрибофлавин<sup>205</sup>.

С уксусным ангидридом или хлористым ацетилом рибофлавин дает 2',3',4',5'-тетраацетилрибофлавин<sup>92</sup>. Эфиры серной кислоты получают при растворении рибофлавина в концентрированной серной кислоте<sup>206</sup> или при взаимодействии хлорсульфоновой кислоты в хлороформе

с пиридиновым раствором рибофлавина<sup>207, 208</sup>. Образующиеся моно-, ди-, три- и тетраэфиры серной кислоты и рибофлавина выделяются в виде кальциевых солей. 5'-Моносульфат рибофлавина представляет собой антивитамин<sup>207</sup>.

Эфиры фосфорной кислоты получают при действии на рибофлавин различных фосфорилирующих агентов, в качестве которых применяют хлорокись фосфора, монохлорангидрид ортофосфорной кислоты, хлорангидриды диалкилзамещенных ортофосфорной кислоты и др.<sup>209-216</sup>. Образуется смесь моно-, ди- и поли-5'-фосфатов рибофлавина; эти эфиры достаточно устойчивы. Ди- и полифосфаты рибофлавина при действии соляной кислоты частично гидролизуются в рибофлавин-5'-монофосфат<sup>216-218</sup>.

В 1950 г. Альберт<sup>219</sup> показал, что рибофлавин образует с двухвалентными металлами внутрикомплексные (хелатные) соединения. Выделен ряд таких нерастворимых комплексов рибофлавина с железом, никелем, кобальтом, медью, цинком и марганцем<sup>220</sup>. Эти соединения содержат два атома металла на молекулу флавина, однако, неясно, каким образом присоединены эти атомы. Вероятно, биокаталитическая активность многих флавиновых ферментов связана с содержащимися в них ионами металлов, такими, как железо, молибден, медь или марганец<sup>219-228</sup>.

Особенностью алло- и изоаллоксазиновых соединений является их способность флуоресцировать в растворах на свету особенно при возбуждении ультрафиолетовым светом. Слабые водные растворы многих флавинов, в том числе и рибофлавина, излучают интенсивный желто-зеленый свет. Спектр флуоресценции рибофлавина находится между 515 и 615  $m\mu$  с максимумом при 565  $m\mu$ <sup>229</sup> и имеет наибольшую интенсивность при pH 6—8<sup>204</sup>; интенсивность окраски в кислой и щелочной среде ослабевает и зависит от концентрации вещества в растворе<sup>230</sup>.

Показано, что флуоресцирующая способность изоаллоксазинов обуславливается сопряженной системой  $-N=C-C=N-$  и ее интен-

сивность находится в зависимости от копланарности этой системы с плоскостью ядра молекулы<sup>76</sup>. При введении метильной группы в положение 5 флуоресценция изоаллоксазинов уменьшается до 20—23%<sup>76</sup>.

Значительный интерес представляет установление зависимости флуоресценции алло- и изоаллоксазиновых соединений от различия заместителей и их положения. Однако систематического изучения в сравнимых условиях влияния заместителей на флуоресценцию сделано не было.

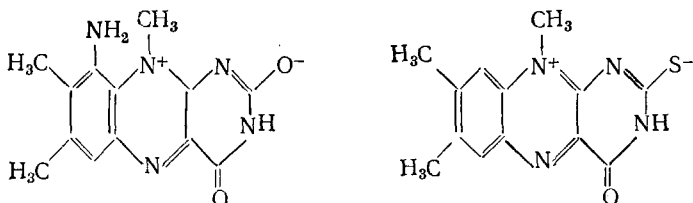
Изменение положения метильных групп в бензольном кольце аллоксазина и увеличение их количества вызывает углубление цвета флуоресценции от фиолетового через сине-фиолетовый, зеленовато-голубой, желтый к пурпурно-желтому<sup>40, 41, 186</sup> в следующем порядке:

незамещенный аллоксазин <6- или 7-моно- <6,7-ди- <8-моно- <  
<6,7,8-три- <5,7,8-три- <5,6,7,8-тетра-

Изоаллоксазиновая молекула с простейшим N<sub>(9)</sub> метильным заместителем обладает желто-зеленой флуоресценцией; введение метильной группы в положение 5, 6 и 7, карбоксильной или метокси-группы в положение 7, нитро-группы в положение 8, оксиалкильных групп в положение 9 почти не влияет на изменение спектра<sup>58, 108, 191, 196</sup>. Однако

некоторые заместители в положении 8, такие, как метильная группа, вызывают батохромный эффект, углубляя цвет до коричнево-желтого<sup>66</sup>. Имино-группа в положении 2 или 4 вызывает небольшое повышение цвета (гипсохромный эффект)<sup>120, 136, 151</sup>.

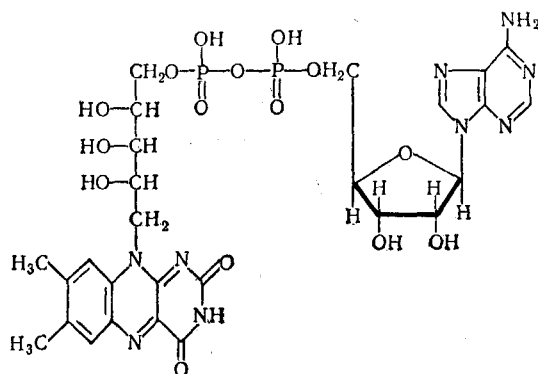
Люмифлавин с амино-группой в положении 8 (коричнево-красного цвета) и 2-тиолюмифлавин (красно-фиолетового цвета) и его производные флуоресценцией не обладают<sup>120, 136</sup>. Можно предположить, что отсутствие флуоресценции этих веществ связано с тем, что атом азота в положении 9 обладает сильным положительным зарядом, образуя полярную форму изоаллоксазиновых соединений, в виде которой они, по-видимому, преимущественно находятся в растворах<sup>108, 151</sup>.



### ХIII. ПРИРОДНЫЕ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНЫ И СОЕДИНЕНИЯ С АНТИМЕТАБОЛИТИЧЕСКИМИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Помимо рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>), в животном организме, возможно, встречается *L*-ликсофлавин; сообщалось о его выделении из сердечной мышцы<sup>231</sup>, однако достоверных подтверждений об этом получено не было<sup>232</sup>. Наряду с рибофлавином из сетчатки глаз выделены люмифлавин и люмихром.

К коферментам рибофлавина относятся рибофлавин-5'-монофосфат и флавинаденидинуклеотид:



Они представляют собой простетическую группу флавиновых ферментов<sup>17, 18, 233-237</sup>.

Из аналогов рибофлавина 2-тиорибофлавин обладает полноценной активностью витамина В<sub>2</sub><sup>170</sup>.

Многие соединения алло- и изоаллоксазинового ряда по биологическому действию представляют собой авитамины; к наиболее сильным относятся: арабофлавин<sup>238</sup>, галактофлавин<sup>239</sup>, 5'-дезоксирибофлавин<sup>148</sup>, изорибофлавин<sup>93</sup>, рибофлавин-5'-сульфат<sup>207</sup>. Бактериальными ингибиторами рибофлавина являются 6,7-дихлор-9-(1'-*D*-рибитил)-изоаллоксазин<sup>99, 100</sup>, 6-метил-7-хлор-9-(1'-*D*-рибитил)-изоаллоксазин и

многие другие галоидзамещенные изоаллоксазины<sup>100, 102, 105</sup>. Оказалось, что 7-хлораллоксазин обладает диуретическим действием<sup>55</sup>.

6-(5''-Диалурил)-7-метил- и 6-хлор-9-(4'-диэтиламино-1'-метилбутил-1')-изоаллоксазины обладают антималярийным действием<sup>106, 240</sup>. 2-Тиолуомифлавин и 2-люмифлавинимин проявляют бактериостатическое действие на грамположительные бактерии и в экспериментах на животных тормозят рост раковой ткани<sup>171</sup>. Продукт расщепления рибофлавина — 6,7-диметил-1-(1'-D-рибитил)-1,2-дигидро-2-оксохиноксалин-карбоновая-3 кислота понижает кровяное давление и угнетает деятельность сердечных мышц<sup>177</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Березовский, Усп. химии, **18**, 737 (1949).
2. В. М. Березовский, Хим. наука и промышл., **1**, 443 (1956).
3. В. М. Березовский, Р. В. Артемкина, Усп. химии, **31**, 724 (1962).
4. В. М. Березовский, Химия витаминов, Пищепромиздат, 1959.
5. O. Kühling, Ber., **24**, 2363 (1891).
6. O. Kühling, Ber., **27**, 2116 (1894).
7. O. Kühling, Ber., **28**, 1968 (1895).
8. T. Osborne, L. Mendel, J. Biol. Chem., **15**, 311 (1913).
9. B. Bleyer, O. Kallmann, Biochem. Ztschr., **155**, 54 (1925).
10. E. McCollum, M. Davis, J. Biol. Chem., **20**, 641 (1915).
11. E. McCollum, M. Davis, Там же, **21**, 179 (1915).
12. K. Stern, Nature, **132**, 784 (1933).
13. P. Karrer, H. Salmon, K. Schöpp, Helv. Chim. Acta, **17**, 419 (1934).
14. P. Karrer, K. Schöpp, Там же, **17**, 771 (1934).
15. P. Karrer, K. Schöpp, Там же, **17**, 1013 (1934).
16. H. v. Euler, E. Adler, Hoppe-Seylers, Ztschr., **223**, 105 (1933).
17. O. Warburg, W. Christian, Naturwiss., **20**, 688, 980 (1932).
18. O. Warburg, W. Christian, Biochem. Ztschr., **254**, 438 (1932).
19. O. Warburg, W. Christian, Там же, **266**, 377 (1933).
20. R. Kuhn, H. Rudy, T. Wagner-Jauregg, Ber., **66**, 1950 (1933).
21. R. Kuhn, T. Wagner-Jauregg, Ber., **66**, 1577 (1933).
22. P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz, K. Pfäehler, Helv. Chim. Acta, **18**, 69 (1935).
23. P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz, Там же, **18**, 426 (1935).
24. H. v. Euler, P. Karrer, M. Malmberg, K. Schöpp, F. Benz, B. Becker, P. Frei, Там же, **18**, 522 (1935).
25. R. Kuhn, K. Reinemund, F. Weygand, P. Ströbele, Ber., **68**, 1765 (1935).
26. H. Moore, G. de Becze, J. Bacteriol., **54**, 40 (1947).
27. R. Takata, J. Japan Biochem. Soc., **20**, 130 (1948); C. A., **44**, 8063 (1950).
28. H. Kobayashi, K. Tsukihara, S. Okamoto, Япон. пат. 6650 (1958); C. A., **54**, 1571 (1960).
29. K. Suzuki, Япон. пат. 7430, 7431 (1959); C. A., **54**, 2672 (1960).
30. Ad. Claus, Ann., **168**, 1 (1873).
31. Ad. Claus, Ber., **8**, 37 (1875).
32. O. Hinsberg, Ber., **17**, 318 (1884).
33. G. Körner, Ber., **17**, ref. 573 (1884).
34. O. Hinsberg, Ber., **18**, 1228 (1885).
35. O. Hinsberg, Ann., **237**, 327 (1887).
36. O. Kühling, O. Kaselitz, Ber., **39**, 1314 (1906).
37. M. Ceresole, Ber., **16**, 1133 (1883).
38. R. Kuhn, H. Rudy, Ber., **67B**, 1826 (1934).
39. K. Stern, E. Holiday, E. Stern, Ber., **67B**, 1442 (1934).
40. P. Karrer, C. Musante, Helv. Chim. Acta, **18**, 1134 (1935).
41. P. Karrer, E. Schlitter, K. Pfäehler, F. Benz, Там же, **17**, 1516 (1934).
42. W. C. J. Ross, J. Chem. Soc., **1948**, 219.
43. K. Ganapati, J. Indian chem. Soc., **15**, 121 (1938).
44. М. Е. Курило, М. М. Шемякин, ЖОХ, **15**, 704 (1945).
45. O. Hinsberg, Ann., **292**, 245 (1896).
46. O. Kühling, Ber., **26**, 540 (1893).
47. R. Kuhn, R. Reinemund, Ber., **67**, 1932 (1934).



48. R. Kuhn, H. Rudy, F. Weygand, Ber., **68**, 625, 633 (1935).
49. M. Tishler, J. Wellman, K. Ladenburg, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2165 (1945).
50. F. King, J. Clark-Lewis, J. Chem. Soc., **1959**, 3379.
51. H. Rudy, K. Cramer, Ber., **72**, 227, 229 (1939).
52. R. Barlow, H. Ing, J. Lewis, J. Chem. Soc., **1951**, 3242.
53. H. Brederick, W. Pfeleiderer, Ber., **87**, 1119 (1954).
54. W. Pfeleiderer, Ber., **88**, 1625 (1955).
55. H. Petering, G. Giessen, J. Org. Chem., **26**, 2818 (1961).
56. R. Kuhn, F. Weygand, Ber., **68B**, 1289 (1935).
57. K. Ganapati, J. Indian. Chem. Soc., **15**, 77 (1938).
58. R. Kuhn, F. Weygand, Ber., **67B**, 1409 (1934).
59. R. Kuhn, K. Reinemund, F. Weygand, Ber., **67B**, 1460 (1934).
60. P. Karrer, H. Salmon, K. Schöpp, E. Schlitter, Helv. Chim. Acta, **17**, 1165 (1934).
61. R. Kuhn, F. Weygand, A. Cook, Am. pat. 2238874; C. A., **35**, 4784 (1941).
62. R. Kuhn, P. Boulanger, Ztschr. physiol. chem., **241**, 233 (1936).
63. P. Karrer, H. Meerwein, Helv. Chim. Acta, **18**, 1126 (1935).
64. P. Karrer, T. Köbner, H. Salmon, F. Zehnder, Там же, **18**, 266 (1935).
65. P. Karrer, T. Köbner, F. Zehnder, Там же, **17**, 261 (1934).
66. P. Karrer, H. Fritzsche, Там же, **19**, 481 (1936).
67. Англ. пат. 441692; C. A., **30**, 4513 (1936).
68. P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz, K. Pfaehler, Ber., **68**, 216 (1935).
69. P. Karrer, H. Salmon, K. Schöpp, F. Benz, Helv. Chim. Acta, **18**, 1143 (1935).
70. Швейц. пат. 185531; C. A., **31**, 5109 (1937).
71. E. Snell, F. Strong, Enzymologia, **6**, 186 (1939).
72. P. Karrer, T. Quibell, Helv. Chim. Acta, **19**, 1034 (1936).
73. R. Kuhn, H. Vetter, H. Rzeppa, Ber., **70**, 1302 (1937).
74. R. Kuhn, P. Desnuelle, F. Weygand, Ber., **70**, 1293 (1937).
75. P. Karrer, F. Strong, Helv. Chim. Acta, **19**, 483 (1936).
76. В. М. Березовский, Е. П. Родионова, ЖОХ, **28**, 1046 (1958).
77. P. Karrer, H. Salmon, K. Schöpp, F. Benz, B. Becker, Helv. Chim. Acta, **18**, 908 (1935).
78. R. Kuhn, K. Reinemund, H. Kaltschmitt, P. Ströbele, H. Trischmann, Naturwiss., **23**, 260 (1935).
79. R. Kuhn, H. Rudy, Ber., **68B**, 300 (1935).
80. P. Hemmerich, B. Prijs, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, **43**, 372 (1960).
81. D. Muriel Hall, E. Turner, J. Chem. Soc., **1945**, 699.
82. P. Karrer, H. Meerwein, Helv. Chim. Acta, **18**, 480 (1935).
83. P. Karrer, R. Naef, Там же, **19**, 1029 (1936).
84. F. King, R. Acheson, J. Chem. Soc., **1946**, 681.
85. R. Adams, Ch. Weisel, H. Mosher, J. Am. Chem. Soc., **68**, 883 (1946).
86. H. Burkett, Там же, **69**, 2555 (1947).
87. R. Kuhn, H. Rudy, F. Weygand, Герм. пат. 632131 (1936); C. A., **30**, 6897 (1936).
88. Франц. пат. 792070; C. A., **30**, 4338 (1936).
89. P. Karrer, H. Meerwein, Helv. Chim. Acta, **19**, 264 (1936).
90. F. Holly, E. Peel, J. Cahil, F. Koniuszy, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4047 (1952).
91. P. Karrer, F. Strong, Helv. Chim. Acta, **18**, 1343 (1935).
92. M. Tishler, K. Pfister, R. Babson, K. Ladenburg, A. Fleming, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1487 (1947); Am. pat., 2350376; C. A., **38**, 4963 (1944).
93. G. Emerson, M. Tishler, Proc. Soc. Expt. Biol. Med., **55**, 184 (1944).
94. H. Aposhian, J. Lambooy, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1307 (1954).
95. J. Lambooy, Там же, **72**, 5225 (1950).
96. F. Holly, C. Schunk, K. Folkers, Am. pat. 2621175; C. A., **47**, 10013 (1953).
97. F. Weygand, R. Löwenfeld, E. Möller, Ber., **84**, 101 (1951).
98. R. Barlow, H. Ing, J. Chem. Soc., **1950**, 713.
99. P. Meunier, Bull. Soc. Chim., **12**, 517 (1945).
100. R. Kuhn, F. Weygand, E. Möller, Ber., **76B**, 1044 (1943).
101. F. Holly, E. Peel, R. Mozingo, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **72**, 5416 (1950).
102. R. Barlow, J. Chem. Soc., **1951**, 2225.
103. F. King, R. Acheson, A. Jorke-Long, Там же, **1948**, 1926.
104. F. Kipnis, N. Weiner, P. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., **69**, 799 (1947).
105. E. Haley, J. Lambooy, Там же, **76**, 5093 (1954).
106. M. Neeman, J. Chem. Soc., **1946**, 811.
107. H. Hippchen, Ber., **80**, 263 (1947).
108. P. Hemmerich, Helv. Chim. Acta, **41**, 514 (1958).

109. R. Kuhn, R. Ströbele, Ber., **70B**, 747 (1937).
110. R. Kuhn, F. Weygand, Ber., **67B**, 1459 (1934).
111. R. Kuhn, W. Weygand, A. Cook, Ам. пат. 2238874; C. A., **35**, 4784 (1941).
112. R. Möhlau, H. Litter, J. prakt. chem., [2], **73**, 481 (1906).
113. A. Cook, A. Davis, H. Heilborn, G. Thomas, J. Chem. Soc., **1949**, 1071.
114. T. Gardner, E. Wenis, J. Lee, Arch. Biochem. Biophys., **34**, 98 (1951).
115. L. Flexter, W. Farkas, Ам. пат. 2456395; C. A., **43**, 1813 (1949).
116. Англ. пат. 628410; C. A., **44**, 4935 (1950).
117. F. Bergel, A. Cohen, J. Howorth, Ам. пат. 2374661; C. A., **40**, 614 (1946).
118. F. Bergel, A. Cohen, J. Wулле, Англ. пат. 550836; C. A., **38**, 1752 (1944).
119. T. Hoshino, T. Sato, Яп. пат. 3236 (1952); C. A., **48**, 2786 (1954).
120. P. Hemmerich, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, **40**, 180 (1957).
121. P. Bamberg, P. Hemmerich, H. Erlenmeyer, Там же, **43**, 395 (1960).
122. T. Bardos, D. Olsen, T. Enkoji, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4704 (1957).
123. R. Cresswell, T. Neilson, H. Wood, J. Chem. Soc., **1961**, 476.
124. T. Matsukawa, K. Shirakawa, Япон. пат. 155208 и 157988 (1941).
125. T. Matsukawa, K. Shirakawa, J. Pharm. Soc. Japan, **69**, 458 (1949); C. A., **44**, 3504 (1950).
126. M. Tishler, J. Wellman, Ам. пат. 2261608; C. A., **36**, 1050 (1942).
127. M. Tishler, J. Wellman, Ам. пат., 2342438; C. A., **38**, 4624 (1944).
128. D. Nightingale, L. Morris, J. Am. Chem. Soc., **58**, 1469 (1936).
129. A. Baeyer, Ann., **130**, 130 (1864).
130. J. Backes, R. West, M. Whiteley, J. Chem. Soc., **119**, 359 (1921).
131. H. Graham, A. Macfeth, W. Orr, Там же, **1927**, 740.
132. M. Tishler, J. Wellman, Ам. пат. 2417143; C. A., **41**, 3824 (1947).
133. S. Nishida, Bull. Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo), **22**, 872 (1943); C. A., **43**, 7938 (1949).
134. O. Piloty, C. Finckh, Ann., **333**, 44 (1904).
135. S. Nishida, Repts. Sci. Research. Inst. (Japan), **25**, 316 (1949).
136. P. Hemmerich, H. Erlenmeyer, B. Prijs, Helv. Chim. Acta, **42**, 1604 (1959).
137. S. Nishida, Repts. Sci. Research. Inst. (Japan), **27**, 267 (1951).
138. В. М. Березовский, Г. Д. Глебова, ДАН, **146**, 355 (1962).
139. В. М. Березовский, Г. Д. Глебова, Там же, **143**, 1341 (1962).
140. G. Crippa, Gazz. Chim. Ital., **59**, 330 (1929).
141. G. Crippa, Там же, **63**, 251 (1933).
142. G. Crippa, G. Perroncito, Ann. Chem. applicata, **25**, 618 (1935); C., **1936**, II, 87.
143. D. Heyl, E. Chase, F. Koniuszy, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3826 (1951).
144. E. Wenis, Ам. пат. 2734054; C. A., **50**, 16880 (1956).
145. K. Folkers, Ам. пат. 2760861; C. A., **51**, 5847 (1957).
146. В. М. Березовский, Е. П. Родионова, Л. И. Стрельчунас, ЖОХ, **24**, 628 (1954).
147. В. М. Березовский, Л. С. Тульчинская, Т. В. Еременко, Е. П. Родионова, М. А. Барская, ЖОХ, **31**, 3689 (1961).
148. K. Folkers, C. Shunk, Ам. пат. 2847413; C. A., **53**, 3252 (1959).
149. В. М. Березовский, Т. В. Еременко, ЖОХ, **31**, 3831 (1961).
150. В. М. Березовский, Т. В. Еременко, ЖОХ, **32**, 4056 (1962).
151. P. Hemmerich, S. Fallab, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, **39**, 1242 (1956).
152. В. М. Березовский, Л. С. Тульчинская, ЖОХ, **31**, 2779 (1961).
153. В. М. Березовский, Л. С. Тульчинская, ЖОХ, **31**, 2774 (1961).
154. В. М. Березовский, Л. С. Тульчинская, ЖОХ, **31**, 3614 (1961).
155. В. М. Березовский, Л. С. Тульчинская, ЖОХ, **32**, 853 (1962).
156. В. М. Березовский, Е. П. Родионова, ДАН, **23**, 85 (1955).
157. A. Gowenlock, G. Newhold, F. Spring, J. Chem. Soc., **1948**, 517.
158. R. Baxter, F. Spring, Nature, **154**, 462 (1944).
159. R. Cresswell, H. Wood, Proc. Chem. Soc., **1959**, 387.
160. T. Masuda, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **4**, 375 (1956); **5**, 28 (1957); C. A., **50**, 14859 (1956); **51**, 2931 (1957).
161. S. Kuwada, T. Masuda, T. Kishi, M. Asai, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **6**, 361 (1958); C. A., **52**, 16358 (1958).
162. G. Maley, G. Plaut, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2025 (1959).
163. S. Gabriel, A. Sonn, Ber., **40**, 4850 (1907).
164. J. Weijlard, M. Tishler, A. Erickson, J. Am. Chem. Soc., **67**, 802 (1945).
165. S. Kuwada, T. Masuda, T. Kishi, M. Asai, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **6**, 366 (1958).
166. W. Mc. Nutt, H. Forrest, J. Am. Chem. Soc., **80**, 951 (1958).

167. R. Cresswell, H. Wood, J. Chem. Soc., **1960**, 4768.  
168. A. Birch, C. Moye, Там же, **1957**, 412.  
169. A. Birch, C. Moye, Там же, **1958**, 2622.  
170. В. М. Березовский, Л. М. Мельникова, ЖОХ, **31**, 3827 (1961).  
171. H. Erlenmeyer, S. Fallab, P. Hemmerich, Пат. ФРГ 1031310; С. А., **54**, 1459 (1960).  
172. R. Cresswell, A. Hill, H. Wood, J. Chem. Soc., **1959**, 698.  
173. B. Pullman, A. Pullman, Proc. Nat. Acad. Sci., **45**, 136 (1959).  
174. R. Kuhn, F. Bär, Ber., **67B**, 898 (1934).  
175. J. Weijlard, M. Tishler, A. Erickson, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1957 (1944).  
176. O. Warburg, W. Christian, Biochem. Ztschr., **263**, 228 (1933).  
177. A. Surrey, F. Nachod, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2336 (1951).  
178. F. Wolf, R. Beutel, J. Stevens, Там же, **70**, 2572 (1948).  
179. R. Kuhn, P. György, T. Wagner-Jauregg, Ber., **66**, 317, 576, 1034 (1933).  
180. R. Kuhn, R. Ströbele, Ber., **70B**, 753 (1937).  
181. H. Binert, J. Biol. Chem., **225**, 465 (1957); Biochem. Biophys. Acta, **20**, 588 (1956).  
182. H. Binert, E. Page, J. Biol. Chem., **225**, 479 (1957).  
183. H. Watari, T. Skiga, Kagaku (Tokyo), **29**, 209 (1959); С. А., **53**, 18994 (1959).  
184. H. Binert, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5323 (1956).  
185. J. Merkel, W. Nickerson, Biochem. Biophys. Acta, **14**, 303 (1954).  
186. A. Swallow, Nature, **176**, 793 (1955).  
187. J. Strominger, Biochem. Biophys. Acta, **16**, 616 (1955).  
188. T. King, R. Howard, D. Wilson, V Международного биохимического конгресса, симпозиум V, т. 3, стр. 19, Москва, 1961.  
189. С. Martins, Там же, т. 4, стр. 26. Москва, 1961.  
190. P. Karrer, R. Ostwald, Rec. trav. chim., Pays Bas **57**, 500 (1938).  
191. P. Hemmerich, B. Prijs, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, **42**, 2164 (1959).  
192. R. Kuhn, H. Rudy, Ber., **67B**, 1125 (1934).  
193. S. Shimizu, J. Ferment, Technol. Japan, **28**, 139, 320, 399 (1950); С. А., **47**, 1755 (1953).  
194. R. Brdicka, Collection Czechoslov. Chem. Communs., **14**, 130, (1949); С. А., **44**, 4337 (1950).  
195. M. Halwer, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4870 (1951).  
196. P. Karrer, H. Salmon, K. Schöpp, E. Schlitter, H. Fritzsche, Helv. Chim. Acta, **17**, 1010 (1934).  
197. A. Kočent, Chem. listy, **47**, 195 (1953); РЖХим., **1953**, 3300.  
198. R. Kuhn, H. Rudy, Ber., **67**, 892 (1934).  
199. Ch. Fukamachi, Y. Sakurai, Vitaminology, **1**, 217 (1955); С. А., **49**, 14769 (1955).  
200. K. Sakai, Nagoya, J. Med. Sci., **18**, 222 (1956); С. А., **50**, 11828 (1956).  
201. T. Wada, Y. Sakura, J. Japan. Soc. Food, Nutrition, **5**, 44, 97, 208 (1952-1953); С. А., **50**, 16899, 16900 (1956).  
202. H. Fall, H. Petering, J. Am. Chem. Soc., **78**, 377 (1956).  
203. Англ. пат. 721426; С. А., **50**, 2687 (1956).  
204. L. Boohar, J. Am. Med., Ass., **110**, 1105 (1938).  
205. R. Kuhn, H. Rudy, F. Weygand, Ber., **69**, 1543 (1936).  
206. G. Stone, Science, **111**, 283 (1950).  
207. M. Takahashi, K. Jagi, F. Egami, J. Chem. Soc. Japan, **78**, 1287 (1957); РЖХим., **1958**, 39789.  
208. F. Egami, M. Takahashi, Яп. пат. 2624 (1959); С. А., **54**, 13151 (1960).  
209. R. Kuhn, H. Rudy, Ber., **68**, 383 (1935).  
210. H. Forrest, A. Todd, J. Chem. Soc., **1950**, 3295.  
211. P. Breivogel, Ам. пат. 253585; С. А., **45**, 3428 (1951).  
212. A. Morrison, F. Atherton, Англ. пат. 687980; С. А., **48**, 4598 (1954); Ам. пат. 2677680; РЖХим., **1956**, 30473; Швейц. пат. 297192; РЖХим., **1956**, 55934.  
213. L. Flexser, M. Farkas, Ам. пат. 2610177, 261079; С. А., **47**, 8781 (1953).  
214. T. Sato, J. Yoshimura, T. Takaoka, Proc. Japan Acad., **29**, 260 (1953); С. А., **49**, 1063 (1955).  
215. T. Sato, H. Yoshimura, Яп. пат. 3675 (1956); С. А. **51**, 13943 (1957).  
216. M. Viscontini, C. Ebnöther, P. Karrer, Helv. chim. Acta, **35**, 457 (1952).  
217. V. Canali, G. Casciotti, Bull. Soc. ital. biol., **27**, 1478 (1951); С. А., **47**, 11208 (1953).  
218. Англ. пат. 712387; С. А., **49**, 11275 (1955); Швейц. пат. 299878; РЖХим., **1956**, 52327; Инд. пат. 48340; РЖХим., **1955**, 47366; Австр. пат. 157818; РЖХим., **1956**, 17358; Яп. пат. 3378 (1959); РЖХим., **1961**, 20A231.  
219. A. Albert, Biochem. J., **47**, 27 (1950).  
220. W. Foye, W. Lange, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2199 (1954).

221. V. Massey, T. Singer, J. Biol. Chem., **228**, 263 (1957).
222. H. Mahler, A. Fairhurst, B. Mackler, J. Am. Chem. Soc., **77**, 1514 (1955).
223. B. de Bernard, Biochim. Biophys. Acta, **23**, 510 (1957).
224. H. Mahler, D. Green, Science, **120**, 7 (1954).
225. C. Frieden, Biochim. Biophys. Acta, **24**, 241 (1957).
226. C. Chung, V. Najjar, J. Biol. Chem., **218**, 617, 627 (1956).
227. D. Green, S. Mii, H. Mahler, R. Bock, Там же, **206**, 1 (1954).
228. P. Avis, F. Bergel, R. Bray, J. Chem. Soc., **1955**, 1100.
229. H. Bierry, B. Gouzon, C. r. Soc. biol., **119**, 101 (1935).
230. P. Karrer, H. Fritzsche, Helv. chim. Acta, **18**, 911, 1026 (1935).
231. E. Pellares, H. Garza, Arch. inst. Cardiol. Mex., **19**, 735 (1949); C. A., **44**, 5368 (1950).
232. J. Baddiley, J. Buchanan, B. Carss, J. Chem. Soc., **1957**, 4058.
233. F. Straub, Biochem. J., **33**, 787 (1939).
234. F. Straub, H. Corran, D. Green, Там же, **33**, 793 (1939).
235. H. v. Euler, K. Hasse, Naturwiss., **26**, 187 (1938).
236. H. Theorell, Biochem. Ztschr., **275**, 37, 344 (1938); **278**, 263, 279 (1935).
237. R. Kuhn, P. Desnuelle, Ber., **70**, 1907 (1937).
238. H. v. Euler, P. Karrer, Helv. Chim. Acta, **29**, 353 (1946).
239. G. Emerson, E. Wurtz, O. Johnson, J. Biol. Chem., **160**, 165 (1945).
240. A. Mc Coubreya, J. Chem. Soc., **1948**, 1719.

Всесоюзный научно-исследовательский  
витаминовый институт