



УДК 577.164.1'17:547.4'823.057

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ 1-N-ПИРИДОКСИЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА**Карнейский А. М., Степанова С. В., Филиппова Т. М.,
Гунар В. И.**Научно-производственное объединение «Витамины», Москва*

Осуществлен синтез 1-(пиридоксил-4'')- и 1-(пиридоксил-5'')-6-метилурацилов исходя из пиридоксамина или изопиридоксамина соответственно и 6-метил-1,3-оксазин-2,4-диона. Выделены промежуточные соединения, структура которых установлена на основе спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР.

6-Метилурацил — лекарственный препарат, применяющийся для стимулирования лейкопоза, выработки антител, фагоцитарной реакции и т. д. [2]. Кроме того, его N-замещенные производные представляют большой интерес как потенциальные лекарственные препараты и как промежуточные соединения для синтеза соответствующих 5-аминоалкильных производных, обладающих анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием [3, 4]. На наш взгляд, одним из перспективных направлений в медицинской химии является создание транспортных форм известных лекарственных препаратов или биологически активных соединений на основе водорастворимых витаминов.

Настоящее сообщение, являющееся частью наших исследований [5—7] по синтезу аналогов нуклеозидов, в которых углеводная часть заменена на фрагмент молекулы витамина B_6 , посвящено синтезу 1-(пиридоксил-4'')-(IX) и 1-(пиридоксил-5'')-6-метилурацила (XI) исходя из оксазина (II) и пиридоксамина (I) или ацетонида изопиридоксамина (III) соответственно. Нами выделены промежуточные соединения (V) — (VII), образующиеся в ходе реакции, и установлена их структура с помощью спектроскопии ^1H - и ^{13}C -ЯМР.

Прямое алкилирование 6-метилурацила в основном приводит к 3-N-производным из-за стерических затруднений, создаваемых соседней с N1 6-метильной группой. В связи с этим для синтеза соединений (IX) и (XI) мы избрали схему, основанную на превращении 2H-1,3-оксазин-2,4(3H)-диона (II) при действии аммиака [8], алифатических аминов [9] или гидразина [10] в урацил или его соответствующие 1-N-производные.

При взаимодействии соединений (II) [11] и (I) в метаноле образуется смесь двух веществ, каждое из которых было выделено в индивидуальном состоянии. На основании изучения ЯМР- и масс-спектров для выделенных веществ была предложена структура (V) и (VI) (схема 1). Необходимо отметить, что биспиридоксильное производное (VI) образуется в преобладающем количестве.

Параметры спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР соединений (V) и (VI) в $\text{DMSO}-d_6$ представлены в табл. 1 и 2. При отнесении сигналов в спектрах ^1H -ЯМР использовались соотношения интегральных интенсивностей сигналов, гомоядерный тотальный двойной резонанс, а также сопоставление наблюдаемых химических сдвигов сигналов с аналогичными параметрами в спектрах исходных соединений (II) и (I) в том же растворителе. Для отнесения сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР использованы сравнение спектров, полученных с подавлением спин-спинового взаимодействия с протонами, со спектрами без подавления, но с ядерным эффектом Оверхаузера, а также спектры селективного гетероядерного $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ двойного резонанса.

* Предварительное сообщение см. [1].

Параметры спектров ^1H -ЯМР синтезированных соединений в $\text{DMSO}-d_6$ при 20°C

Соединение	δ , м. д.								
	C6-CH ₂	C2'-CH ₃	O-CH ₃	C4''-H ₂	C5''-H ₂	H5	H6'	N1-H	N3-H
(I)		2,256 с		4,033 с	4,386 с		7,707 с		
(II)	2,150 с					5,869 с			11,714 ус
(V)	2,099 с	2,454 с	3,618 с	4,543 д *	4,578 с	5,169 с	7,932 с	9,697 т *	9,482 ус
(VI)	2,045 с	2,424 с		4,483 д *	4,582 с	4,868 с	7,979 с	9,080 т *	9,668 с
		и 2,353 с		и 4,368 д *	и 4,557 с		и 7,879 с		
(VII) **	1,960 с	2,300 с	3,591 с	4,882 с	4,429 д *	5,331 с	7,884 с	9,754 т *	9,668 с
(VIII) ***	2,150 с	2,288 с		4,953 с	4,929 с	5,636 с	7,500 с		11,411 с
(IX)	2,230 с	2,340 с		4,582 с	4,991 с	5,480 с	7,923 с		11,133 с
(X)		2,391 с		4,753 с	4,082 с		8,042 с		
(XI)	2,130 с	2,517 с		5,262 с	4,856 с	5,623 с	7,676 с		11,376 с

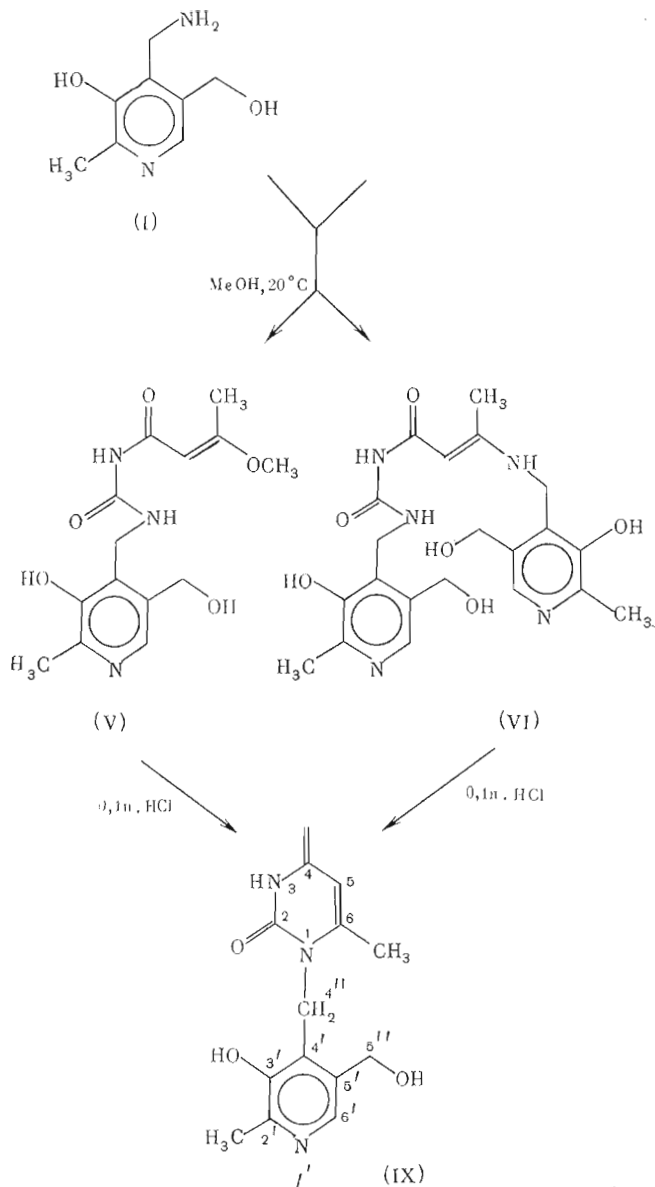
* $^3J_{\text{N1}, \text{C4}''-\text{H}_2}$ 6,0 Гц.** $\delta_{\text{C}(\text{CH}_3)_2}$ 1,494 м.д.*** $\delta_{\text{C}(\text{CH}_3)_2}$ 1,500 м.д.

В спектрах ^{13}C -ЯМР всех исследуемых соединений из сигналов углеродов пиридинового кольца только сигнал C6' проявляется в виде дублета с $J_{\text{C6}', \text{H6}'}$ 176–179 Гц или в виде дублета триплетов с $J_{\text{C6}', \text{C5}''-\text{H}_2}$ 5 Гц (табл. 2). Сигнал C3' является самым слабополюсным из четвертичных углеродов гетероцикла ($\delta_{\text{C3}'}$ 151,71–153,53 м. д., табл. 2) из-за α -эффекта гидроксильной группы. Сигнал C2' расположен в более сильном поле ($\delta_{\text{C2}'}$ 142,79–146,31 м. д., табл. 2), так как к этому углероду присоединен менее электроотрицательный заместитель — атом азота. Этот сигнал в спектрах без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами имеет характерную тонкую структуру: он является секстетом с J 6 Гц благодаря спин-спиновому взаимодействию с протонами 2'-CH₃-группы и, вероятно, с протонами 4'-CH₂-группы. Сигналы C4'' и C5'' находятся в более сильном поле, чем C3', C2' и C6', так как ближайшими к ним заместителями являются атомы углерода. При отнесении сигналов C4'', C5'', C2 и C4 использованы спектры соединений (II) и (I) в $\text{DMSO}-d_6$ и литературные данные [10].

В спектрах ^1H -ЯМР производных (V) и (VI) сигналы 4'-CH₂-групп являются дублетами, а сигнал протона N1-H является триплетом ($^3J_{\text{N1-H}, \text{C4}''-\text{H}_2}$ 6 Гц). При облучении протонов каждой из этих групп сигнал другой группы превращается в синглет, что свидетельствует о форме урацильного цикла, раскрытой по связи N1-C6. В спектре ^{13}C -ЯМР соединения (V) химические сдвиги углеродов при 5,6-двойной связи (C5, д, δ 84,17 м. д., C6, с, δ 149,10 м. д.) типичны для метилвинилового эфира [12]. Кроме того, в спектрах ^1H -ЯМР имеется сигнал протонов CH₃O-группы (δ 3,618 м. д.), а в спектре ^{13}C -ЯМР — кватер (1J 148 Гц) углерода этой группы (δ 51,38 м. д.).

Как видно из табл. 1 и 2, спектры ^{13}C - и ^1H -ЯМР соединения (VI) по сравнению со спектром соединения (V) содержат удвоенное количество сигналов углеродов и протонов, отвечающих пиридоксиновой части исследуемой молекулы. При добавлении к раствору соединения (VI) в $\text{DMSO}-d_6$ пиридоксамина в спектрах ^1H - и ^{13}C -ЯМР возникают новые сигналы, характерные для пиридоксамина, т. е. соединение (VI) не может быть смесью соединения (V) и пиридоксамина (I). Совокупность этих данных подтверждает предложенную структуру соединения (VI).

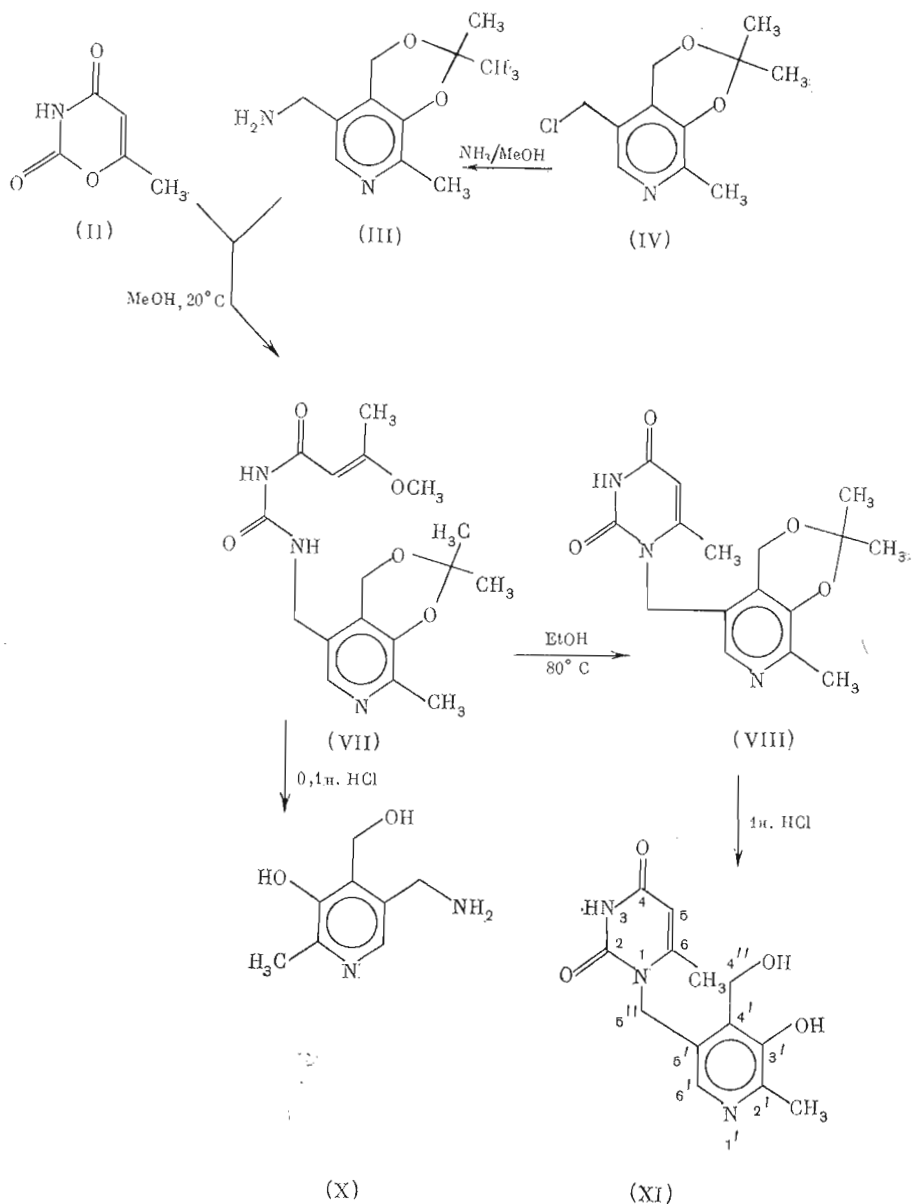
Взаимодействие оксазина (II) с изопропилиденизопиридоксамином (III), полученным аминированием 3-О,4-О-изопропилиденпиридоксил-5'-хлорида (IV) в метаноле, приводит к образованию исключительно соединения (VII). Спектр ^1H -ЯМР (табл. 1) этого соединения, как и спектр производного (V), содержит триплет N1-H (δ 9,754 м. д.) и дублет протонов C5''-H₂ (δ 4,429 м. д., $^3J_{\text{N1-H}, \text{C5}''-\text{H}_2}$ 6,0 Гц), что говорит об образовании



незамкнутого урацильного цикла, а спектры ^{13}C -ЯМР (табл. 2), как и в случае соединения (V), свидетельствуют о наличии остатка метилвинилового эфира ($\delta_{\text{C}5}$ 85,14 м. д.; $\delta_{\text{C}6}$ 145,28 м. д.).

Кипячение в этаноле уреидного производного (VII) приводит к циклизации с образованием пиридоксилметилурацила (VIII), деблокирование которого действием 1 н. HCl дает 1-(пиридоксил-5'')-6-метилурацил (XI). Однако прямая обработка соединения (VII) 0,1 н. HCl сопровождается гидролизом с образованием незамещенного изопиридоксамина (X). Напротив, при кипячении в этаноле соединения (V) и (VI) не циклизуются. В то же время их обработка 0,1 н. водной HCl при нагревании с высоким выходом приводит к 1-(пиридоксил-4'')-6-метилурацилу (IX). Структура аналогов (IX) и (XI) подтверждена данными УФ-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР и масс-спектров. Так, в спектрах ^1H -ЯМР (табл. 1) соединений (IX) и (XI) в отличие от спектров соединений (V)–(VII) имеется один синглетный сигнал N3-H, а соответствующие сигналы протонов 4'-CH₂- и 5'-CH₂-групп пиридоксиновой части молекул также являются синглетными. Кроме того,

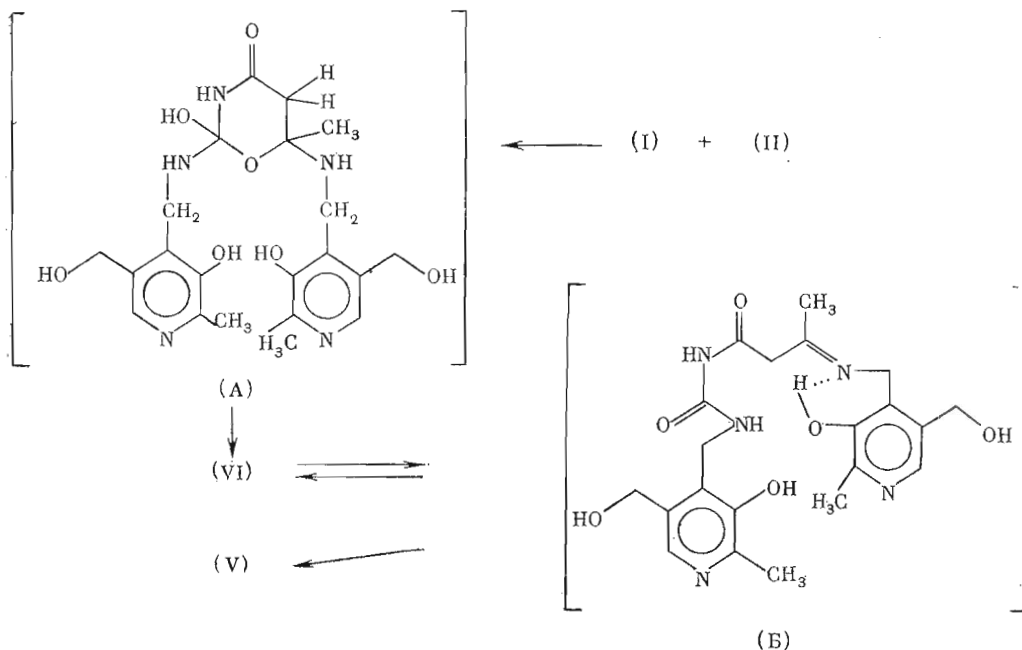
Схема 1



в спектрах ^{13}C -ЯМР (табл. 2) сигнал С5 для этих соединений смещен в более слабое поле ($\delta_{\text{C5}}^{\text{(X)}}$ 100,72 м. д.; $\delta_{\text{C5}}^{\text{(XI)}}$ 99,54 м. д.) по сравнению с исходными (V)–(VII) ($\delta_{\text{C5}}^{\text{(V)}}$ 84,17; $\delta_{\text{C5}}^{\text{(VI)}}$ 83,94; $\delta_{\text{C5}}^{\text{(VII)}}$ 85,14 м. д.), и его химический сдвиг близок к сдвигу С5 6-метилурацила (δ 98,71 м. д.).

В УФ-спектрах пиридоксилурацилов (IX) и (XI) имеются дополнительные максимумы поглощения в области 260 нм (0,1 н. NaOH) или 265 нм (0,1 н. HCl), что свидетельствует о наличии N1-замещенного урацильного фрагмента в молекулах рассматриваемых соединений [13]. Масс-спектры соединений (IX) и (XI) содержат пики молекулярного иона и пики ионов, отвечающих остаткам пиридоксина и 6-метилурацила. Дальнейшая фрагментация остатка пиридоксина и 6-метилурацила совпадает с литературными данными [14–16] и находится в полном соответствии со структурой 1-алкилированных урацилов [16].

На основании полученных данных образование соединений (V) и (VI) может быть объяснено следующим образом (схема 2).



Нуклеофильная атака NH_2 -группы пиридоксамина на наиболее электрофильные С2 и С6 оксалидиона (II) приводит, вероятно, к образованию промежуточного соединения (А), которое перегруппировывается в более энергетически выгодный продукт (VI). Производное (VI) в свою очередь находится в таутомерном равновесии с имино (В), подвергаясь нуклеофильной атаке CH_3O^- , дает соединение (V). Поскольку NH_2 -группа пиридоксамина (I) является более сильным нуклеофилом, чем CH_3O^- , биспродукт (VI) будет образовываться в преобладающем количестве по сравнению с монопроизводным (V). В случае изопиридоксамина (III) образование структуры типа биспроизводного (VI) осложнено стерическими препятствиями, создаваемыми изопропилиденовой защитной группой. Кроме того, NH_2 -группа в пиридоксамине (I) обладает более сильными нуклеофильными свойствами, чем в изопиридоксамине (III), за счет влияния соседней «фенольной» OH -группы. Исходя из этого, можно заключить, что атака последнего на С6 соединения (VII) в рассматриваемых условиях не реализуется.

Таким образом, нами разработаны методики направленного получения 1-N-пиридоксильных производных 6-метилурацила и установлена структура промежуточных соединений, образующихся в рассмотренной реакции.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на блоке Воётиус (ГДР) и не исправлены. УФ-спектры измерены на приборе Beckman (модель 26, США), масс-спектры записаны на приборе Jeol JMS-01-SG-2 (Япония). Спектры ЯМР получены на приборе WP-200 (Bruker, ФРГ). Рабочая частота на протонах — 200,13, на ^{13}C — 50,13 МГц. Использованная память ЭВМ для ^1H — 2300, для ^{13}C — 10 000 Гц/16 К. Длительность импульса 3 мкс (30°). Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно внутреннего стандарта — тетраметилсилана. Сокращения: с — синглет, ус — уширенный синглет, д — дублет, уд — уширенный дублет, т — триплет, кв — квадруплет, квинт — квинтет, м — мультиплет, пл — плечо. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, ЧССР) в системах растворителей: ацетон — диоксан — 25% аммиак, 9:9:1 (А), изоамиловый спирт — ацетон — вода — диэтиламин, 24:18:6:8 (Б), хлороформ — этанол, 10:1 (В). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР). Дихлоргидрат пиридоксамина получали по методике [17].

Параметры спектров ^{13}C -ЯМР сингазированных соединений в DMSO - d_6

Соединение	δ , м. д. (J , Гц)													
	C6-CH ₃	C2'-CH ₃	OCN ₂	C4''	C5''	C5	C6	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C2	C4
(I)	18,48 КВ (126)	19,38 КВ (126)	51,38 КВ (148)	39,14 Т (137)	58,99 ДТ (141,3)	100,92 Д КВ (176,3)	148,18 УС	145,48 секстет (6)	153,24 УС	129,13 КВ (5)	132,10 УС	137,42 ДТ (176,5)	162,41 С	166,32 КВНТ (6)
(II)	19,73 КВ (126)	19,38 КВ (126)	51,38 КВ (148)	37,54 Т (130)	58,94 Т (140)	84,47 Д (168)	149,10 С	146,20 секстет (6)	152,47 С	130,68 УС	133,77 УС	139,83 ДТ (176,5)	162,72 С	167,26 УС
(VI)	19,78 КВ (127)	19,43 И (127)	51,38 КВ (148)	37,65 И (130)	58,90 И (140)	83,94 Д (166)	149,23 С	146,28 И (6)	149,50 И (6)	130,74 И (5)	133,87 И (5)	139,76 И (178)	162,50 С	169,02 С
(VII) *	19,22 КВ (126)	18,14 КВ (130)	51,52 КВ (147)	57,66 Т (148)	40,86 Т (139)	85,14 Д (166)	145,28 С	146,04 секстет (6)	152,53 УС	127,61 С	124,95 С	138,29 Д (179)	163,37 С	167,95 С
(VIII) **	19,02 КВ (127)	18,02 КВ (127)	51,52 КВ (147)	57,68 Т (142)	40,97 Т (141)	99,54 Д КВ (172,5)	145,04 УС	145,37 И (6)	153,91 С	125,99 УС	124,27 УС	135,57 УС (179)	151,67 М (3)	162,22 С
(IX)	19,64 КВ (127)	19,64 КВ (127)	51,52 КВ (147)	40,63 Т (142)	58,96 Т (141)	100,72 Д КВ (172,5)	149,02 УС	146,31 секстет (6)	151,71 С	129,85 УС	133,91 УС	139,61 УС (179)	155,11 М (3)	162,60 С
(X)	19,59 КВ (127)	19,59 КВ (127)	51,52 КВ (147)	55,22 Т (142)	37,44 Т (141)	102,16 Д КВ (172,5)	148,79 УС	147,86 И (6)	148,79 И (6)	137,01 УС	126,45 УС	141,28 УС (179)	151,85 М (3)	162,39 С
(XI) HCl	14,79	14,79	51,52 КВ (147)	54,97	42,21	102,16	140,97	142,79	151,93 ИЛИ 153,58	134,13	127,26	151,93 ИЛИ 153,58	151,93 ИЛИ 153,58	153,58

* $\delta(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}$ 24,39 м.д., кв, $J_{\text{C,H}}$ 130 Гц, $\delta(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}$ 99,51 м.д. ** $\delta(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}$ 24,43 м.д., $\delta(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 102,11 м.д.

3-О,4'-О-Изопропилиденизопиридоксамин (III). Раствор 1 г (3,8 ммоль) 3-О,4'-О-изопропилиденипиридоксил-5'-хлорида (IV) [7] в 15 мл метанола, насыщенного при 0° С аммиаком, помещали в автоклав и нагревали 5 ч при 60–70° С. Растворитель упаривали, остаток растворяли в воде, доводили рН до 8–9 поташом, затем насыщали NaCl и экстрагировали эфиром. Эфирный слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, получали 0,75 г (95%) соединения (III), т. пл. 90–90,5° С (89–90° С [18]), R_f 0,67 (А), УФ (MeOH, λ_{max}, нм (ε): 218 (6700), 279 (6300). ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 1,55 (6H, с (CH₃)₂C), 2,40 (3H, с, C2-CH₃), 3,78 (2H, с, C5'-H₂), 4,94 (2H, с, C4'-H₂), 8,04 (1H, с, H6). Найдено, %: С 58,25; Н 8,01; N 12,16. C₁₁H₁₆N₂O₂·H₂O. Вычислено, %: С 58,39; Н 8,02; N 12,38.

4'-[β-(β-Метоксикротил)уреидо]пиридоксин (V) и 4'-[β-[β-(пиридоксил-4')крогиламино]уреидо]пиридоксин (VI). Суспензию 0,67 г (4 ммоль) основания пиридоксамина [19] и 0,49 г (4 ммоль) соединения (II) в 50 мл метанола перемешивали 12 ч при 20° С. По данным ТСХ (Б), наряду с непрореагировавшим оксазином (II) образовывались два новых соединения с R_f 0,28 и 0,54. Осадок отфильтровывали, получали 0,6 г (67%) соединения (VI), R_f 0,28 (Б), которое анализировали методом ЯМР. Маточный раствор упаривали, остаток кристаллизовали из спирта. Полученный осадок кипятили в этилацетате и фильтровали в горячем виде для удаления непрореагировавшего оксазина (II). Получали 0,2 г (33%) соединения (V), которое также анализировали методом ЯМР, ИК (KBr, ν_{max}, см⁻¹): 1675, 1620. Найдено, %: С 54,28; Н 6,23; N 13,71. C₁₄H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: С 54,36; Н 6,19; N 13,59.

3-О,4'-О - Изопропилиден-5'-[β-(β-метоксикротил)уреидо]пиридоксин (VII). Суспензию 0,2 г (1 ммоль) соединения (III) и 0,127 г (1 ммоль) оксазина (II) в 5 мл метанола перемешивали при 20° С до полного растворения, образовавшийся раствор выдерживали 3–5 сут при ~20° С (контроль ТСХ в системе В). Растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из этилацетата. Получали 0,22 г (70%) соединения (VII), т. пл. 152–153° С, R_f 0,33 (В). Найдено, %: С 58,67; Н 6,69; N 11,79. C₁₇H₂₃N₃O₅. Вычислено, %: С 58,44; Н 6,63; N 12,03.

Гидролиз соединения (VII). Раствор 0,14 г (0,4 ммоль) соединения (VII) в 10 мл 0,1 н. HCl выдерживали 0,5 ч при 20° С. Растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из метанола. Получали 0,09 г (93,17%) изопиридоксамина (X) в виде дихлоргидрата, т. пл. 208–208,5° С (разл.) (198–199° С [16]), R_f 0,2 (Б), УФ, λ_{max}, нм (ε): в 0,1 н. HCl – 228 пл (3600), 287 (9100); в 0,1 н. NaOH – 241 (6500), 305 (7500); в фосфатном буфере (рН 7) – 253 (4900), 322 (6600); ¹H-ЯМР (D₂O, δ, м. д.): 2,76 (3H, с, C2-CH₃), 4,52 (2H, с, C4'-H₂), 5,14 (2H, д, C5'-H₂, 1 Гц), 8,40 (1H, ус, H6).

1-(3'-О,4'' - О - Изопропилиденипиридоксил-5'')-6-метилурацил (VIII). 0,2 г (0,57 ммоль) соединения (VII) нагревали 48 ч при кипении в 5 мл этанола. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ – этанол, 20 : 1,5. Фракции с R_f 0,25 (В) объединяли и упаривали досуха. Получали 0,08 г (55,6%) соединения (VIII), т. пл. 239–240° С. Найдено, %: С 60,72; Н 6,08; N 13,35. C₁₆H₁₉N₃O₄. Вычислено, %: С 60,55; Н 6,04; N 13,24.

1-(Пиридоксил-4'')-6-метилурацил (IX). 0,8 г смеси соединений (V) и (VI) нагревали при кипении в минимальном объеме 0,1 н. HCl до растворения. Реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме над P₂O₅ при 70–80° С, получали 0,7 г (95,9%) соединения (IX), т. пл. 256–257° С (разл.), R_f 0,26 (Б), УФ, λ_{max}, нм (ε): в 0,1 н. HCl – 270 (7100), 288 (11400); в 0,1 н. NaOH – 250 (10300), 264 (9900), 308 (8870); масс-спектр, m/z: 277 (M⁺), 151 (M⁺ – 6MeUra)⁺, 126 (6MeUra)⁺. Найдено, %: С 55,22; Н 5,46; N 14,82. C₁₃H₁₅N₃O₄·H₂O. Вычислено, %: С 55,51; Н 5,43; N 14,95.

1-(Пиридоксил-5'')-6-метилурацил (XI). Раствор 0,04 г (0,13 ммоль) соединения (VIII) в 2 мл 1 н. HCl нагревали 15 мин на кипящей водяной бане. Образовавшийся раствор упаривали досуха, затем несколько раз

упаривали с водой и этанолом. Остаток высушивали в вакууме над P_2O_5 при 70–80° С. Получали 0,03 г (74%) соединения (XI) в виде хлоргидрата, т.пл. >300° С, R_f 0,2 (Б), УФ, λ_{max} , ϵ (e): в 0,1 н. HCl – 264 (12200), 280 (12000); в фосфатном буфере (pH 7) – 258 (14200), 322 (8100); в 0,1 н. NaOH – 244 (10800), 260 (10100), 305 (8400); масс-спектр, m/z : 277 (M^+). Найдено, %: С 49,71; Н 5,16; N 13,37; Cl 11,42. $C_{13}H_{16}N_3O_4 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 49,76; Н 5,14; N 13,39; Cl 11,30.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karpeisky A. M., Stepanova S. V., Philippova T. M., Gunar V. I. In: Communications of F.E.C.S. Third International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, September 16–21, 1985, Sofia, Bulgaria, v. 4, p. 305–308.
2. Машиковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 2. М.: Медицина, 1984, с. 138.
3. Senda S., Hirota K., Vanno R. J. Med. Chem., 1972, v. 15, № 5, p. 471–476.
4. Патент Японии 7436686 (1974); Chem. Abstr., 1974, v. 81, № 63657.
5. Карпейский А. М., Львова С. Д., Гунар В. И., Михайлов С. И. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 7, с. 1047–1052.
6. Karpeisky A. M., Gunar V. I. Nucl. Acid Res., Symp. Ser., 1984, № 14, p. 265–266.
7. Карпейский А. М., Львова С. Д., Гунар В. И. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 8, с. 1097–1104.
8. Kato T., Izumi U., Katagiri N. J. Heterocycl. Chem., 1978, v. 15, № 8, p. 1475–1478.
9. Ahmed S., Rofthouse R., Shaw G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1976, p. 1969–1975.
10. Yogo M., Hirota K., Senda S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1982, p. 472–475.
11. Гунар В. И., Михайлопуло И. А., Овечкина Л. Ф., Завьялов С. И. Химия гетероцикл. соед., 1967, № 3, с. 48–50.
12. Леви Г., Нельсон Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13. М.: Мир, 1975, с. 88–89.
13. Albert A. In: Synthetic procedures in nucleic acid chemistry / Eds Zorbach W. W., Tipson R. S. Wiley – Interscience, 1973, v. 2, p. 47–123.
14. De Yongh D. C., Perricone S. C., Korytnyk W. J. Amer. Chem. Soc., 1966, v. 88, № 6, p. 1233–1237.
15. De Yongh D. C., Perricone S. C., Gay M. L. Org. Mass Spectrom., 1968, v. 1, № 1, p. 151–166.
16. McCloskey J. A. In: Basic principles in nucleic acid chemistry. V. 2./Ed. Ts'o P. O. P. Acad. Press, 1974, p. 209–309.
17. Яковлева Н. Л., Болыкина М. В., Гунар В. И. Хим.-фарм. журн., 1980, № 6, с. 79–81.
18. Brooks H. G., Jr., Laakso J. W., Metzler D. E. J. Heterocycl. Chem., 1966, v. 3, № 2, p. 126–128.
19. McCasland C. E., Blanz E., Furst A. J. Org. Chem., 1959, v. 24, № 7, p. 1000–1001.

Поступила в редакцию
10.1.1986

DIRECTED SYNTHESIS OF 1-N-PYRIDOXYL DERIVATIVES OF 6-METHYLURACIL

KARPEISKY A. M., STEPANOVA S. V., FILIPPOVA T. M., GUNAR V. I.

All-Union Institute for Vitamin Research, Moscow

The synthesis of 1-(pyridoxyl-4'')- and 1-(pyridoxyl-5'')-6-methyluracils was carried out via ring transformation of 6-methyl-1,3-oxazine-2,4-dione under treatment of pyridoxamine or isopyridoxamine, respectively. The open-chain intermediates formed in this reaction were isolated and their structures were determined by 1H - and ^{13}C -NMR.