

Синтез гетероконденсированных птеридинов

А.В.Гулевская, А.Ф.Пожарский

Южный федеральный университет, Химический факультет
344090 Ростов-на-Дону, просп. Зорге, 7, факс (863) 297–5151

Рассмотрены известные методы синтеза птеридинов, конденсированных с другими гетероциклами, включая природные соединения. Представленный материал систематизирован в соответствии с типом конденсированного цикла.

Библиография — 155 ссылок.

Оглавление

I. Введение	523
II. Птеридины, конденсированные с четырехчленным гетероциклом	524
III. Птеридины, конденсированные с пятичленным гетероциклом	525
IV. Птеридины, конденсированные с шестичленным гетероциклом	543
V. Птеридины, конденсированные с семичленным гетероциклом	554
VI. Другие полигетероциклические производные птеридина	555

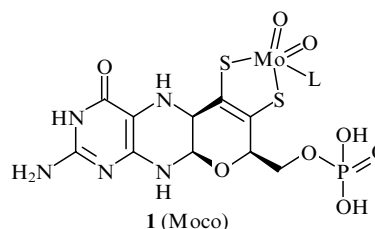
I. Введение

Птеридины, конденсированные с гетероциклическим ядром, — одна из особо значимых, но, как ни странно, мало изученных групп птеридинов. Соединения этого ряда выполняют важные и разнообразные биологические функции. Так, кофактором многочисленного семейства молибденсодержащих ферментов служит молибденовый комплекс **1** (Moco), в котором дианион молибдоптерина **2** (ен-1,2-дитиолат) является главным лигандом.^{1,2} Молибденоэнзимы непосредственно участвуют в окислительно-восстановительных реакциях и катализируют превращения, конечный эффект которых сводится к переносу атома кислорода между молекулой воды и субстратом X.

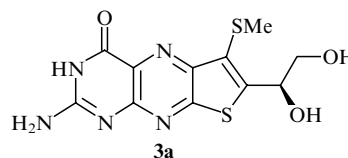
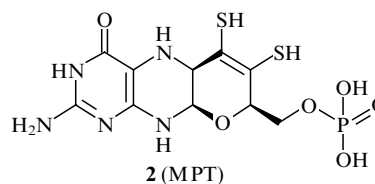


Большинство из почти 50 известных молибденсодержащих ферментов имеют бактериальное происхождение. В высших

организмах встречается лишь несколько из них: ксантиндегидрогеназа, сульфитоксидаза, нитратредуктаза, альдегидоксидаза и амидоксимредуктаза. Некоторые гипертермофильные археи (*Archaea*) содержат металлоферменты, в которых молибдоптерин координирует ионы вольфрама.¹



L = O[−], H₂O, S (Cys).



В отличие от большинства известных кофакторов Moco чрезвычайно нестабилен и быстро разрушается вне защитного белкового окружения. Одним из метаболитов Moco, присутствующим в моче человека, является тиеноптеридин **3a**, называемый уротионом.³ Эта трициклическая гетеросистема входит также в состав гирудиноидинов А, В, С

А.В.Гулевская. Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ЮФУ. Телефон: (863)297–5146, e-mail: agulevskaia@sfnedu.ru

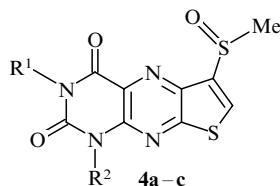
Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода, гомогенный катализ комплексами переходных металлов.

А.Ф.Пожарский. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же кафедрой. Телефон: (863)297–5146, e-mail: apozharskii@sfnedu.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, сильные органические основания, химия нафталина, теоретическая органическая химия, водородная связь.

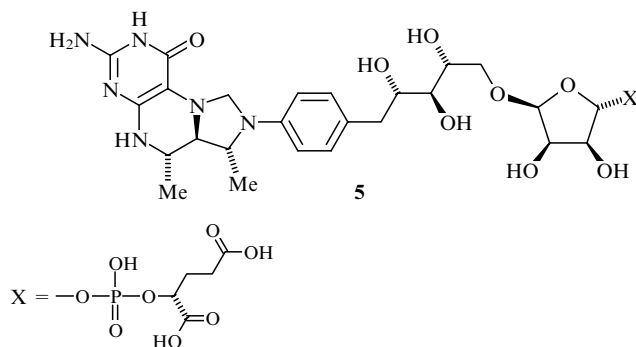
Дата поступления 28 июня 2010 г.

(4a–c), которые недавно выделены из пиявок *Hirudo nipponica* Whitman, используемых в китайской медицине для стимуляции кровообращения.⁴

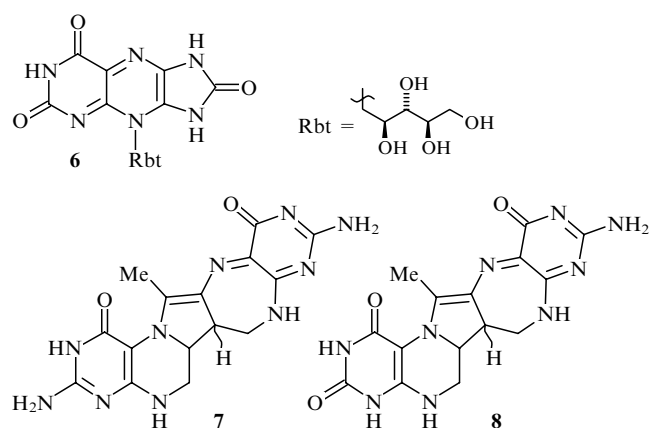


$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (a), H (c); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$ (b).

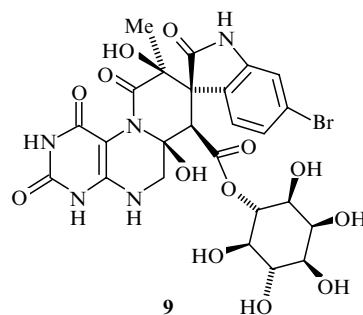
Одним из коферментов, принимающих участие в метаногенезе (биогенном образовании метана), является производное 5,10-метилден-5,6,7,8-тетрагидрометанооптерина **5**. К метаногенным субстратам, превращаемым археями в метан, относятся метанол, метиламины, метилсульфиды и CO_2 .⁵ По оценкам ученых, микроорганизмы производят в год $5 \cdot 10^{14}$ г метана.



Гетероконденсированные птеридины, как правило, ярко окрашены и встречаются в природе в виде пигментов. Например, флуоресцирующий пигмент руссуптеридин желтый IV (**6**) был выделен из грибов *Russulae*.^{6,7} Красным цветом глаз плодовые мушки *Drosophila melanogaster* обязаны дрозоптерину и его энантиомеру изодрозоптерину (**7**), а также минорным пигментам ауродрозоптерину и изоауродрозоптерину (**8**).^{8–10}



Пиридо[1,2-f]птеридин **9** (суругатоксин) выделен из моллюсков *Babylonia japonica*, употребление которых в пищу вызывает отравление.¹¹ Сам суругатоксин не ядовит, токсичными являются просуругатоксин и неосуругатоксин, содержащиеся в тех же раковинах и не относящиеся к ряду птеридинов.

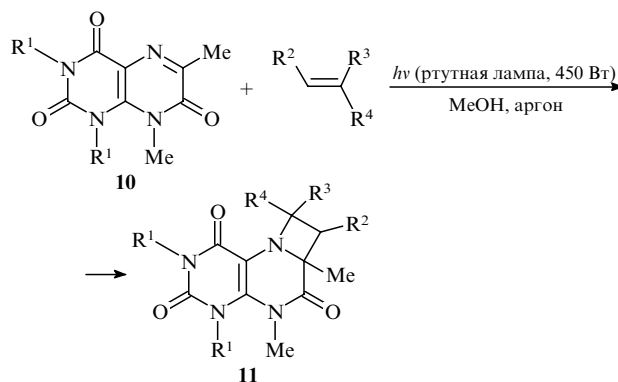


Открытия, связанные с биологией и фармакологией гетероконденсированных птеридинов, стимулировали многочисленные исследования, направленные на разработку методов их синтеза. Результаты этих исследований фрагментарно отражены в обзорах^{12–15}, относящихся к более общим вопросам химии птеридинов. В настоящем обзоре предпринята попытка полной систематизации данных о методах получения птеридинов, конденсированных с гетероциклическим ядром. Несколько работ в этой области выполнены в лаборатории авторов данного обзора. В отдельных случаях мы сочли уместным привести сведения о биосинтезе гетероконденсированных птеридинов.

Известные методы синтеза гетероконденсированных птеридинов условно можно разделить на четыре группы: 1) синтеза на основе производных птеридина (достройка какого-либо гетероцикла к птеридиновой системе); 2) синтеза на основе производных пиридина (последовательная достройка пиримидинового и какого-либо гетероцикла); 3) синтеза на основе производных пиримидина (последовательная достройка пиримидинового и какого-либо гетероцикла); 4) синтеза на основе гетероаннелированных пиримидинов или пиразининов. Как правило, эти методы не являются общими, поэтому более разумной для настоящего обзора представлялась систематизация данных по типу синтезируемой гетеросистемы.

II. Птеридины, конденсированные с четырехчленным гетероциклом

Имеется единственное сообщение¹⁶ о синтезе птеридинов этого типа. Так, продолжительное облучение светом метанольных растворов птеридин-2,4,7-трионов **10** и электронодефицитных алкенов (акрилонитрила, метилметакрилата, метакрилонитрила, фумаронитрила, циннамонитрила, диметилфумарата, 1,1-дифенилэтилена) приводит к образо-



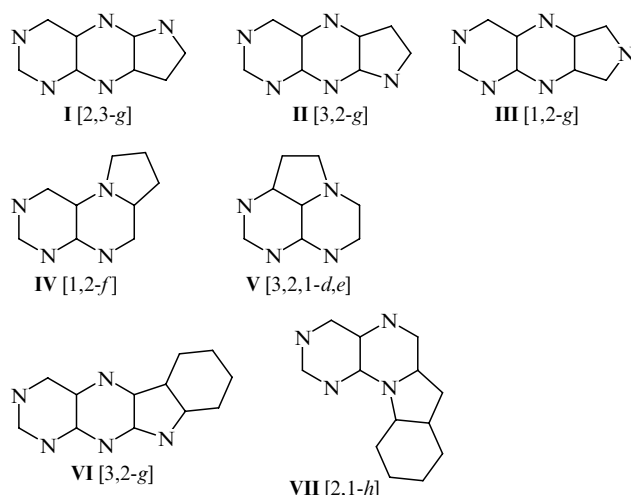
$R^1 = \text{Me}$, Ph; $R^2 = \text{H}$, CN, CO_2Me , Ph; $R^3 = \text{H}$, Me, Ph; $R^4 = \text{CN}$, CO_2Me , Ph.

ванию азетидино[1,2-*f*]птерицинов **11** с выходом 25–95%.¹⁶ [2+2]-Циклоприсоединение с участием связи C=N протекает региоспецифично. Однако в ряде случаев из реакционной смеси были выделены стереоизомеры продуктов **11**, пространственная структура которых не была точно установлена.

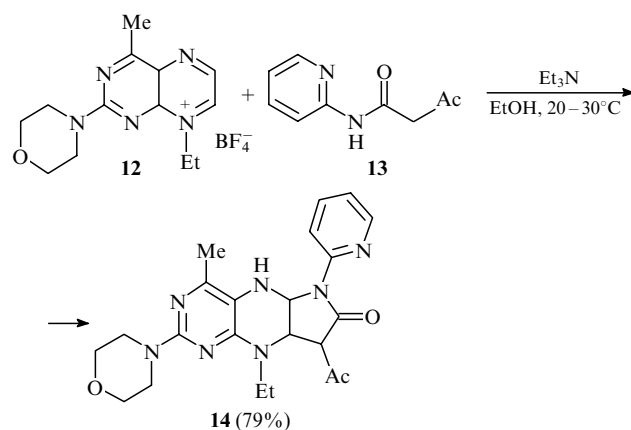
III. Птерицины, конденсированные с пятичленным гетероциклом

1. Пирроло- и индолоптерицины

Осуществлен синтез пирролоптерицинов, относящихся к структурным типам I–V, и индолоптерицинов типов VI, VII.

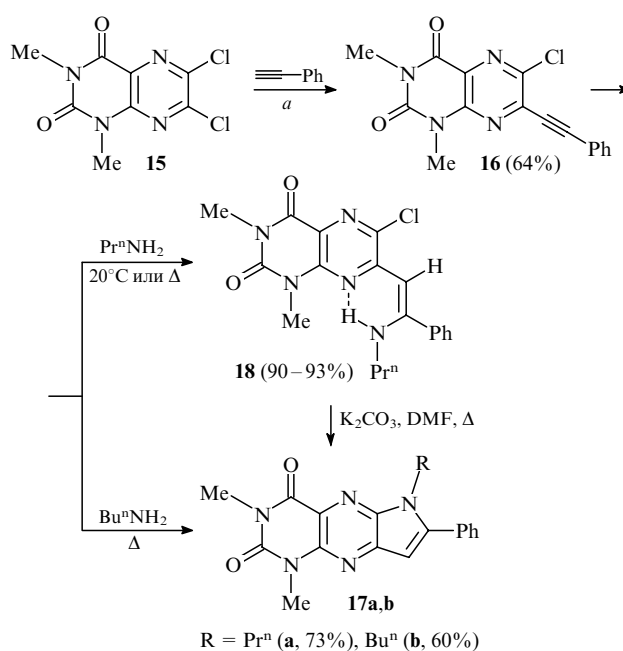


В известных методах синтеза пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*g*]птерицинов производные птерицина с электрофильными центрами на атомах C(6) и C(7) служат бифункциональными «строительными блоками». При этом анелирование пиррольного цикла может быть результатом как реакции птерицина с C,N-динуклеофилом, так и последовательного введения остатков C- и N-нуклеофилов в положения 6 и 7 птерицинового ядра. Например, взаимодействие катиона 8-этилптерициния **12** с ариламидом ацетоксусной кислоты **13** в присутствии триэтиламина приводит к пирроло[2,3-*g*]птерицинам **14**.¹⁷ Гетероциклизация **12** → **14** представляет собой тандемный процесс A_N-A_N , в котором катион **12** играет роль диэлектрофила, а ацетоацетамид (в форме C-аниона) — динуклеофила.



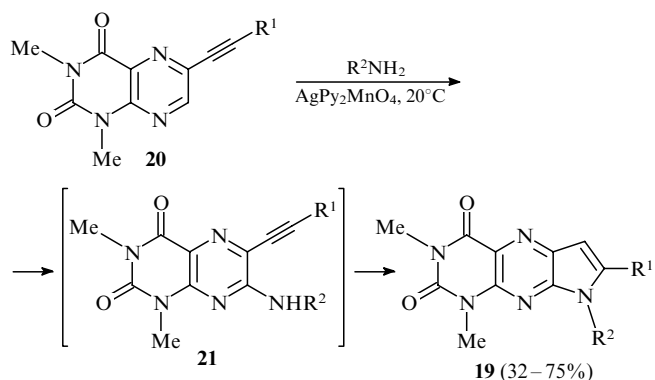
В более общем подходе к пирроло[2,3-*g*]птерицинам исходным соединением служит легкодоступный 6,7-дихлор-

люмазин **15**, а к замыканию пиррольного цикла приводит двустадийная последовательность, включающая сочетание *орто*-дихлорида **15** с фенилацетиленом по Соногашире и нагревание образующегося при этом 7-алкинилпроизводного **16** с первичными алкиламинами.^{18,19} Отметим, что в некоторых случаях циклизации 7-алкинил-6-хлорлюмазина **16** в пирролоптеридин **17** под действием амина предшествует образование вполне устойчивого енамина, а не ожидаемого продукта замещения атома хлора в положении 6. Так, взаимодействие соединения **16** с пропиламином при комнатной температуре или при кипячении дает исключительно енамин **18**. Последний циклизуется в пирролоптеридин **17a** при непродолжительном нагревании с K_2CO_3 в диметилформамиде. В то же время кипячение производного **16** с бутиламином приводит непосредственно к соединению **17b**. Очевидно, данный метод позволяет варьировать как N-, так и C-заместители в пиррольном ядре.



a — $Pd_2(dba)_3$ (dba — дибензилдиенацетон), PPh_3 , K_2CO_3 , CuI, DMF, аргон, 20–30°C.

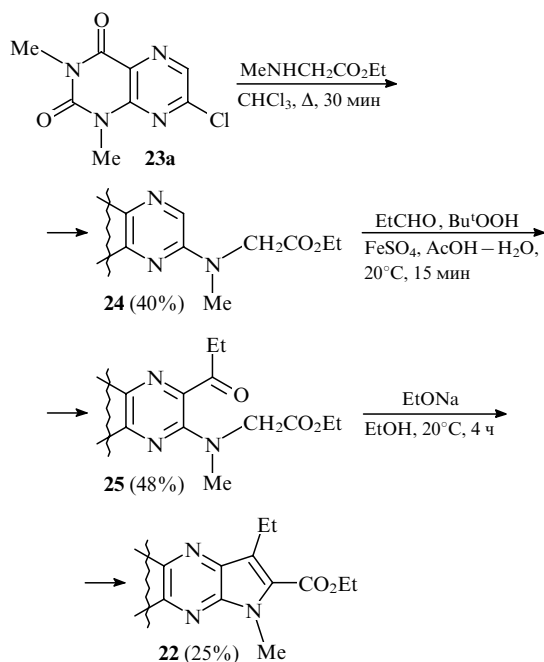
В основе синтеза изомерных пирроло[3,2-*g*]птерицинов **19** лежит способность птерицинов с незамещенными атомами C(6) или C(7) вступать в реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода. Так, окислительное алкиламинирование 6-алкиниллюмазинов **20** сопровождается самопроизвольным замыканием пиррольного цикла в промежуточных 7-алкиламинопроизводных **21** и образованием



$R^1 = Ph, SiMe_3, n-C_6H_{13}$; $R^2 = Pr^n, Pr^i, Bu^n, Bu^t$.

пирроло[3,2-*g*]птеридинов **19**.^{19,20} Реакция чувствительна к стерическому фактору: выход продукта существенно понижается при использовании *трет*-бутиламина. Обработка триметилсилилацетиленовых производных **20** алкиламинами в присутствии окислителя дает незамещенные по атому С(2) пирролоптеридины **19** ($R^1 = H$).

Синтез пирроло[3,2-*g*]птеридина **22** из 1,3-диметил-7-хлорлюмазина (**23a**) включает замещение атома хлора остатком этилсаркозината, гомолитическое ацилирование 7-аминопроизводного **24** по атому С(6) и катализируемую основанием внутримолекулярную конденсацию (**25** → **22**).²¹

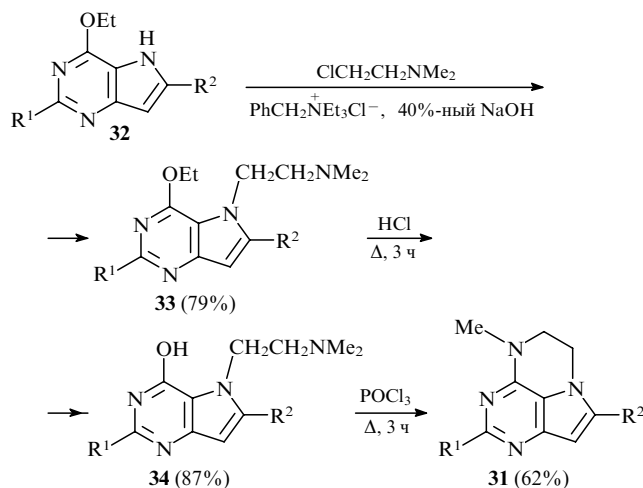


К синтезу пирроло[3,4-*g*]птеридинов **26**, имеющих определенное структурное сходство с метотрексатом,[†] ведет последовательное аннелирование пиррольного и пиримидинового колец к пиазинуовому циклу.²² Исходное соединение — этиловый эфир 6-амино-3-хлорметил-5-цианопиразин-2-карбоновой кислоты (**27**) — получают конденсацией 4-хлор-2-гидроксиамино-3-оксобутирата с 2-цианоацетами-

† Метотрексат — (2*S*)-2-[(4-[[2-(4-диаминоптеридин-6-ил)метил]-(метил)амино]фенил]формамидо]пентандиовая кислота. Цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Оказывает выраженное иммуносупрессорное действие и используется при лечении онкологических заболеваний.

дом с последующим дезоксигенированием образующегося N-оксида **28**. Для построения пиримидинового кольца используется классическая циклизация *o*-аминоцианоаренов с гуанидинами (**29** → **26**), а замыкание пиррольного цикла является результатом взаимодействия 1,4-дизлектрофильного четырехуглеродного синтона с N-нуклеофилом (**27** → **30** → **29**) (схема 1).

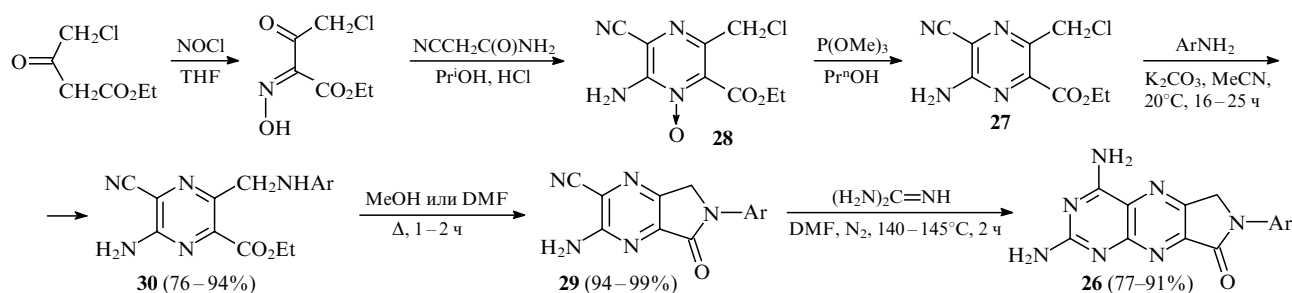
Мостиковые пирроло[3,2,1-*d,e*]птеридины **31** синтезируют из производных 4-этоксипирроло[3,2-*d*]пиримидина **32** в три стадии. Алкилирование пиррольного атома азота соединения **32** β -(*N,N*-диметиламино)этилхлоридом в условиях межфазного катализа и последующий кислотный гидролиз этоксигруппы соединений **33** дают пирролопиримидины **34**. Нагревание последних с оксохлоридом фосфора ведет к замыканию пиазинуового цикла и образованию пирролоптеридинов **31**. По-видимому, соединения **34** сначала превращаются в соответствующие хлорпроизводные; дальнейшая внутримолекулярная нуклеофильная атака диметиламиногруппы по атому углерода, несущему атом хлора, завершает циклизацию.²³ Соединения **31** проявляют противоопухолевую активность в отношении саркомы Иенсена (в опытах на мышах и крысах торможение роста опухоли на 39–52%), карциномы 755 (39–77%) и меланомы B_{16} (54–62%). При однократном внутривенном введении доза, вызывающая гибель животного, составляет $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$.



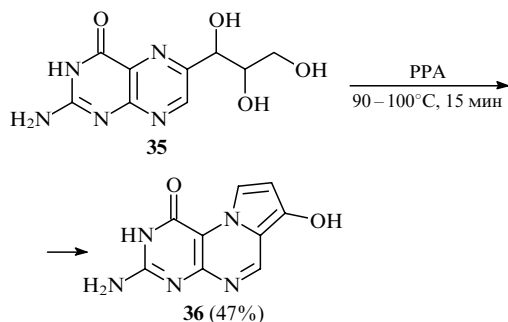
$R^1 = R^2 = H$; $R^1 = Me$, $R^2 = Ph$.

При кратковременном нагревании неоптерина (**35**) в полифосфорной кислоте (PPA) образуется пирроло[1,2-*f*]птеридин **36** с умеренным выходом.²⁴

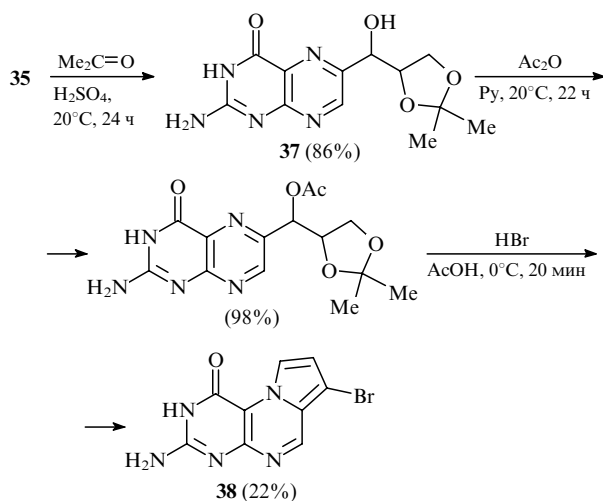
Схема 1



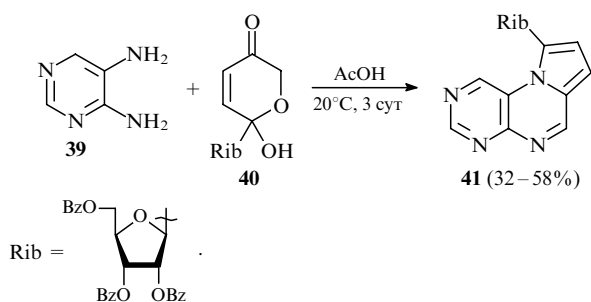
$Ar = C_6H_4CO_2Me-4$, $C_6H_4CO_2H-4$.



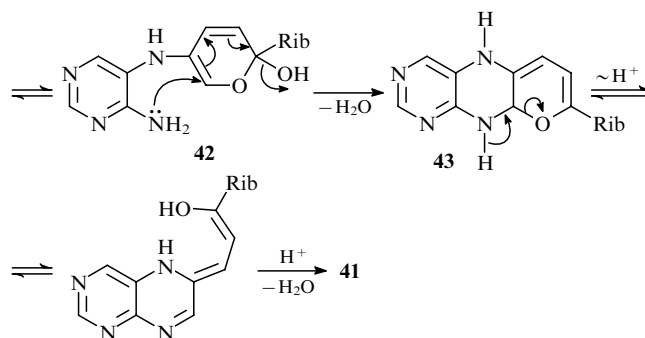
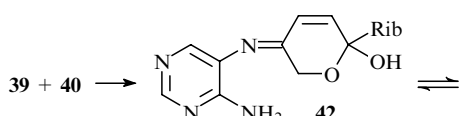
Согласно другому методу, соединение **35** превращают в циклический ацеталь **37**, который ацилируют по OH-группе и затем циклизуют в пирролоптеридин **38** действием HBr в уксусной кислоте.²⁵



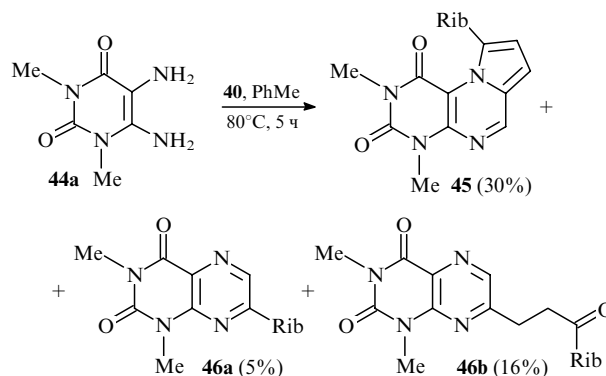
Производные пирроло[1,2-*f*]птеридина могут быть получены достраиванием пиазинового и пиррольного циклов к пиримидиновому. Так, взаимодействие 2,3-диаминопиримидина (**39**) с гликозидом 6-гидрокси-2*H*-пиран-3(6*H*)-она **40** в уксусной (или трифторуксусной) кислоте дает пирроло[1,2-*f*]птеридин **41**.²⁶



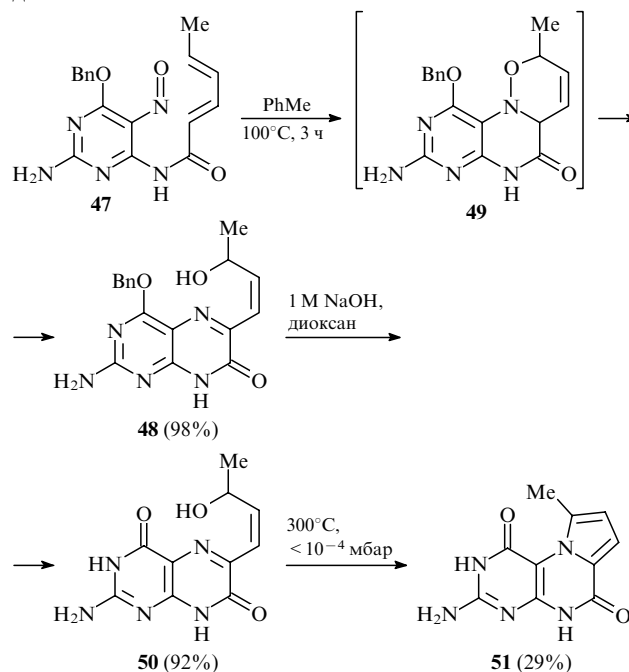
Механизм этой гетероциклизации включает образование азометина **42**, его дальнейшее превращение в пираноптеридин **43** и катализируемую кислотой рециклизацию **43** → **41**.



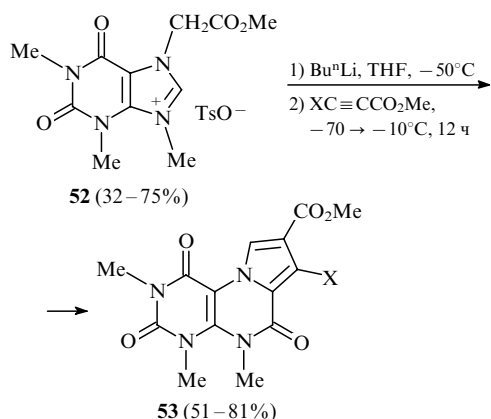
Аналогичная конденсация 5,6-диамино-1,3-диметилурацила (**44a**) с гликозидом **40** дает пирролоптеридин **45** наряду с производными люмазина **46a,b**.²⁷



4-Амино-5-нитропириимидины — типичные исходные соединения в классических синтезах пуринов и птеридинов. Недавно было показано,²⁸ что при нагревании 5-нитро-4-(сорбиламино)пиримидина **47** в толуоле протекает внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера, в результате которой получается 6-(3-гидроксипутенил)птеридинон **48** через промежуточный оксаиноптеридин **49**. Щелочной гидролиз соединения **48** дает производное **50**, которое при нагревании в вакууме теряет молекулу воды, циклизуясь в пирролоптеридин **51**.

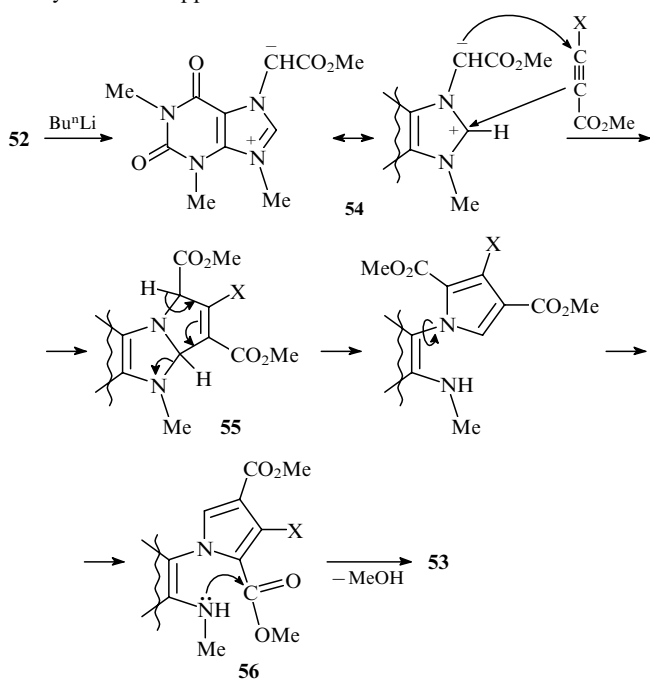


Соль ксантина **52** превращается в пирроло[1,2-*f*]птеридины **53** под действием эфира пропаргиловой или ацетилен-дикарбоновой кислоты.^{29, 30}



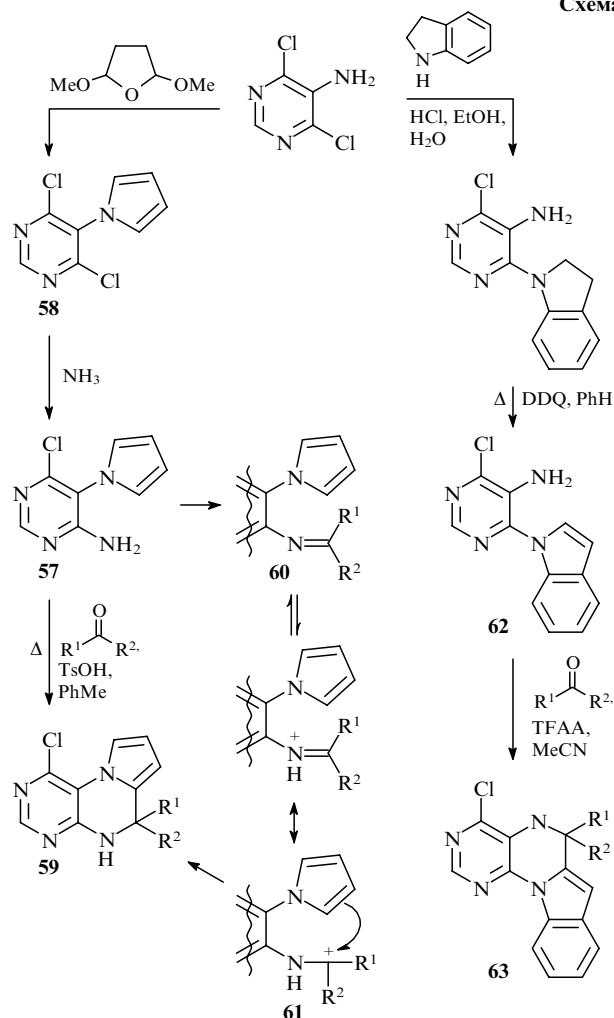
X = H, CO₂Me.

Основные стадии этого процесса таковы: 1) образование *in situ* илдов ксантина **54**; 2) 1,3-диполярное циклоприсоединение, приводящее к нестабильным аддуктам **55**; 3) раскрытие имидазолинового цикла в соединении **55** и, наконец, 4) циклизация за счет нуклеофильного присоединения метиламиногруппы к α-метоксикарбонильной группе промежуточного пиррола **56**.



Весьма эффективная методология построения пирроло[1,2-*f*]птеридиновой системы предложена китайскими химиками (схема 2).³¹ Исходный 5-амино-4,6-дихлорпиримидин превращают в 4-амино-5-пирролилпиримидин **57** через промежуточное соединение **58**. Реакция пирролилпиримидина **57** с альдегидами или алифатическими кетонами ведет к циклизации в 5,6-дигидропирроло[1,2-*f*]птеридины **59**. Механизм реакции напоминает конденсацию Пикте–Шпенглера и включает образование иминного интерме-

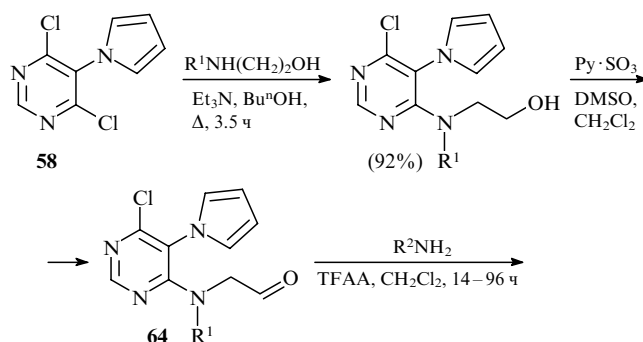
Схема 2

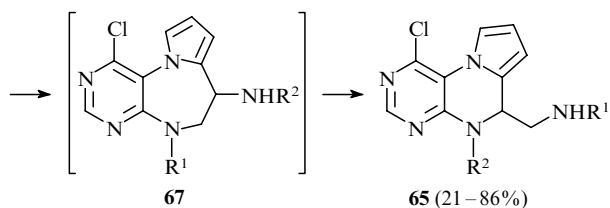


R¹ = H; R² = Et, Prⁿ, Ph, 3,4-Cl₂C₆H₃, XC₆H₄ (X = 4-Me, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-MeO, 2-Cl); R¹ = Me; R² = Et, Prⁿ, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄; R¹–R² = (CH₂)₅; DDQ — 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон, TFAA — трифторуксусный ангидрид.

диата **60**, его протонирование и электрофильную циклизацию (**61** → **59**). Аналогично из 5-амино-6-индолилпиримидина **62** получены индоло[2,1-*h*]птеридины **63**.³²

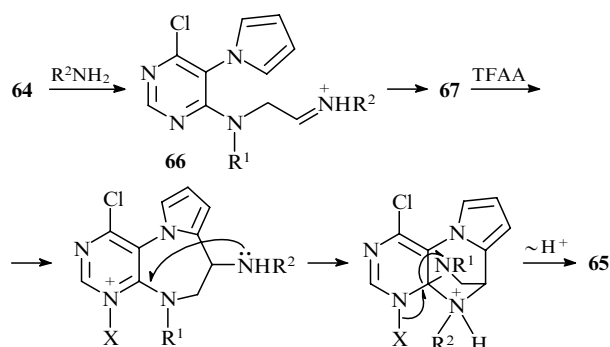
Те же авторы обнаружили, что длительное взаимодействие альдегидов **64** с первичными алкил- и ариламинами в присутствии трифторуксусного ангидрида приводит к 5,6-дигидропирроло[1,2-*f*]птеридинам **65**.³³





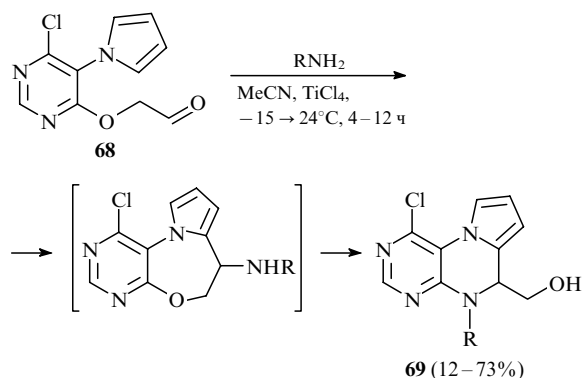
$R^1 = \text{Me, Bn}; R^2 = \text{Me, Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{Bn, OBn, Ph, XC}_6\text{H}_4$
($X = 2\text{-Me, 3-Me, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 4\text{-F}$).

В ходе реакции ожидаемые продукты циклизации промежуточной иминиевой соли **66** — диазепины **67** — подвергаются перегруппировке Смайла.



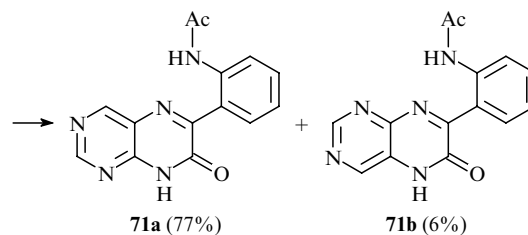
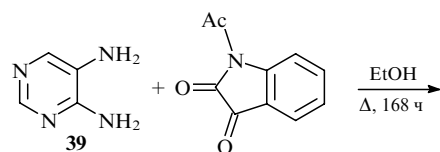
$X = \text{CF}_3\text{CO}$.

Аналогичная последовательность реакций позволяет получить из альдегида **68** пирроло[1,2-*f*]птеридины **69**.³⁴

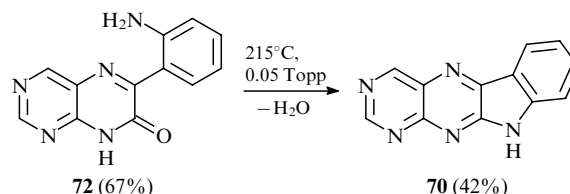


$R = \text{H, Me, Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{Bn, Ph, XC}_6\text{H}_4$ ($X = 2\text{-Me, 3-Me, 4-Me, 2-MeO, 4-MeO, 4-Cl, 4-F, 4-Br, 4-NO}_2$).

10*H*-Индоло[3,2-*g*]птеридин **70** синтезируют в три стадии из 4,5-диаминопиримидина (**39**).³⁵ Сначала диамин конденсируют с *N*-ацетилизатином, получая смесь изомерных арилптеридинов **71a,b**. Щелочной гидролиз основного продукта этой реакции **71a** и последующая сублимация аминопроизводного **72** дают с умеренным выходом индолоптеридин **70**.

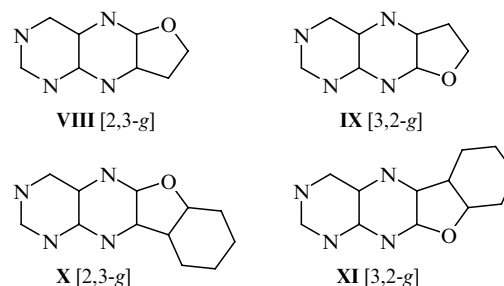


$\text{KOH, EtOH, H}_2\text{O} \downarrow \Delta, 4 \text{ ч}$

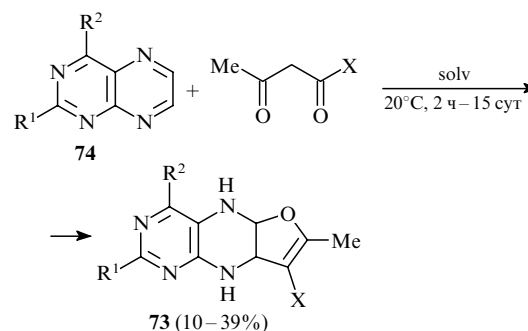


2. Фуро- и бензофуруптеридины

Известные к настоящему времени фуро- и бензофуруптеридины относятся к производным гетеросистем **VIII–XI**.

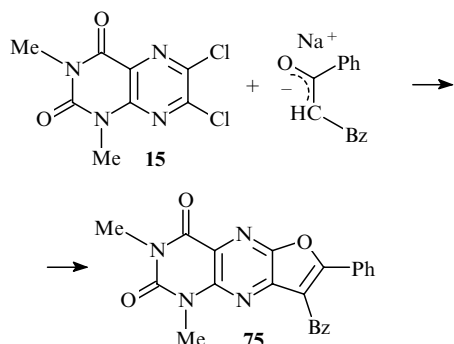


К фуро[2,3-*g*]птеридинам **73** приводит взаимодействие птеридинов **74** с ацетилацетоном или эфирами ацетоуксусной кислоты в нейтральных или основных средах.^{36,37} По мнению авторов работ^{36,37}, дикарбонильное соединение участвует в реакции в виде енола или енолят-иона, при этом более нуклеофильный атом углерода последних присоединяется к более электродефицитному атому C(7) птеридина.

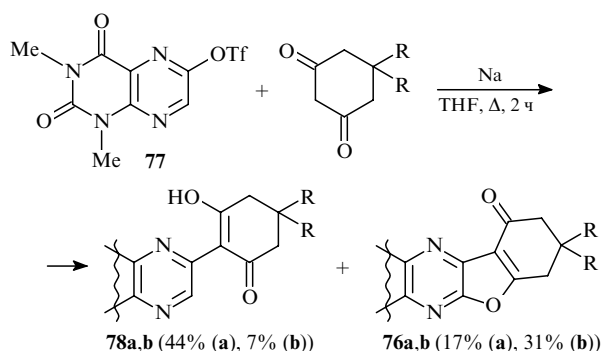


$R^1, R^2 = \text{H, Me}; X = \text{Me, OEt, OBn}; \text{solv} = \text{Et}_3\text{N-C}_6\text{H}_6, \text{THF, DMSO}$.

Реакция 1,3-диметил-6,7-дихлорлюмазина (**15**) с натрий-дибензоилметаном протекает аналогично, давая фуро[2,3-*g*]люмазин **75**.³⁸

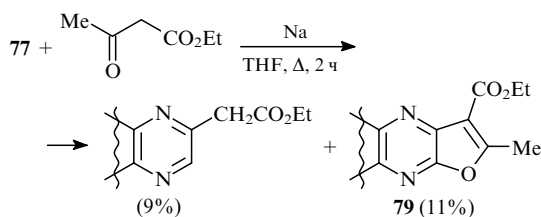


Фуруоптеридины **76** изомерного [3,2-*g*]-ряда получают конденсацией трифлата **77** с циклогексан-1,3-дионами в присутствии металлического натрия.^{39,40} Соединения **78**, по-видимому, являются интермедиатами гетероциклизации **77** → **76**.

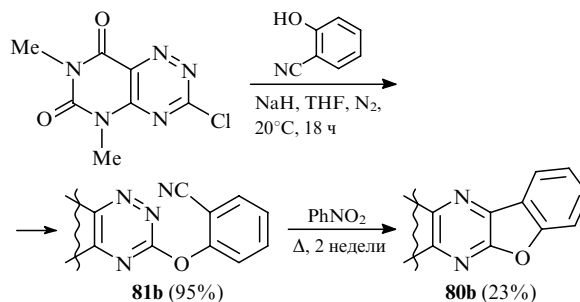
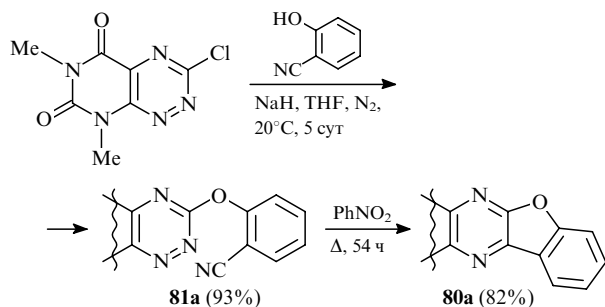


R = H (a), Me (b).

В качестве циклизующего агента использовали и ацетоуксусный эфир, при этом трифлат **77** превращался в фуруптеридин **79**.³⁹ Обе реакции представляют собой tandemные процессы $S_N^{ipso}-S_N^H$ -типа, причем в окислении σ^H -аддукта, по-видимому, участвует кислород воздуха.

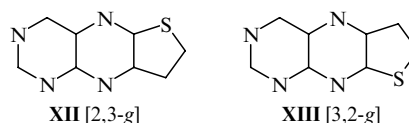


В основе получения бензофуру[2,3-*g*]- (**80a**) и бензофуру[3,2-*g*]птеридинов (**80b**) лежит внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера, в которой пиримидотриазины **81a,b** выступают в роли азидиенов, а содержащаяся в боковом заместителе нитрильная группа служит диенофилом.^{41,42}

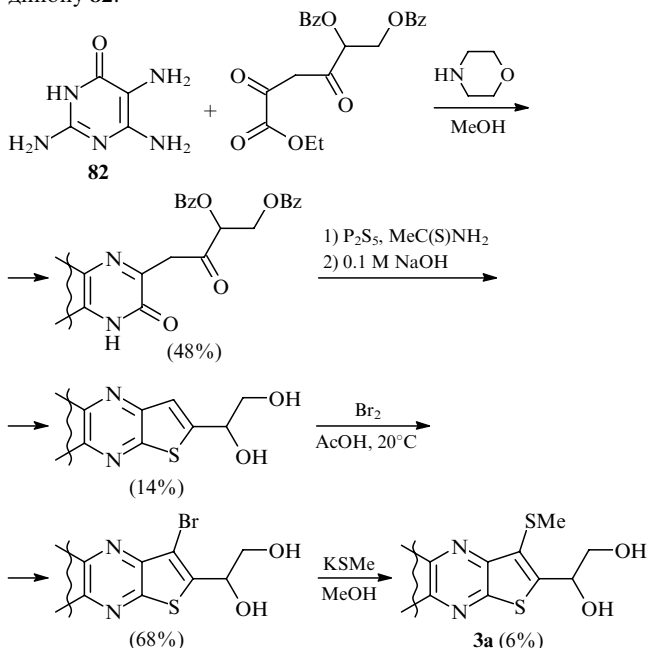


3. Тиеноптеридины

Описаны производные тиеноптеридинов структурных типов **XII** и **XIII**, к последним, в частности, относится уротион (**3a**).^{43,44}



Полный синтез уротиона (**3a**) впервые осуществили японские химики⁴⁵ путем последовательного аннелирования пиразинового и тиофенового циклов к триаминопиримидиноу **82**.



Другие синтетические подходы к уротиону (**3a**) и дезоксиуротиону (**3b**) основаны на модифицировании доступных производных пиразина в соответствии со следующей схемой циклизации:

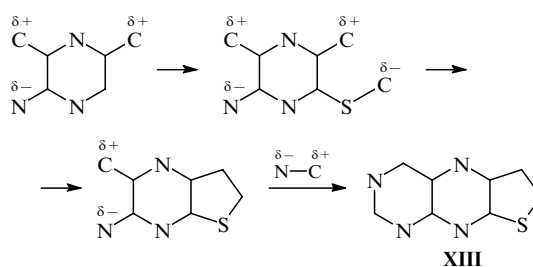
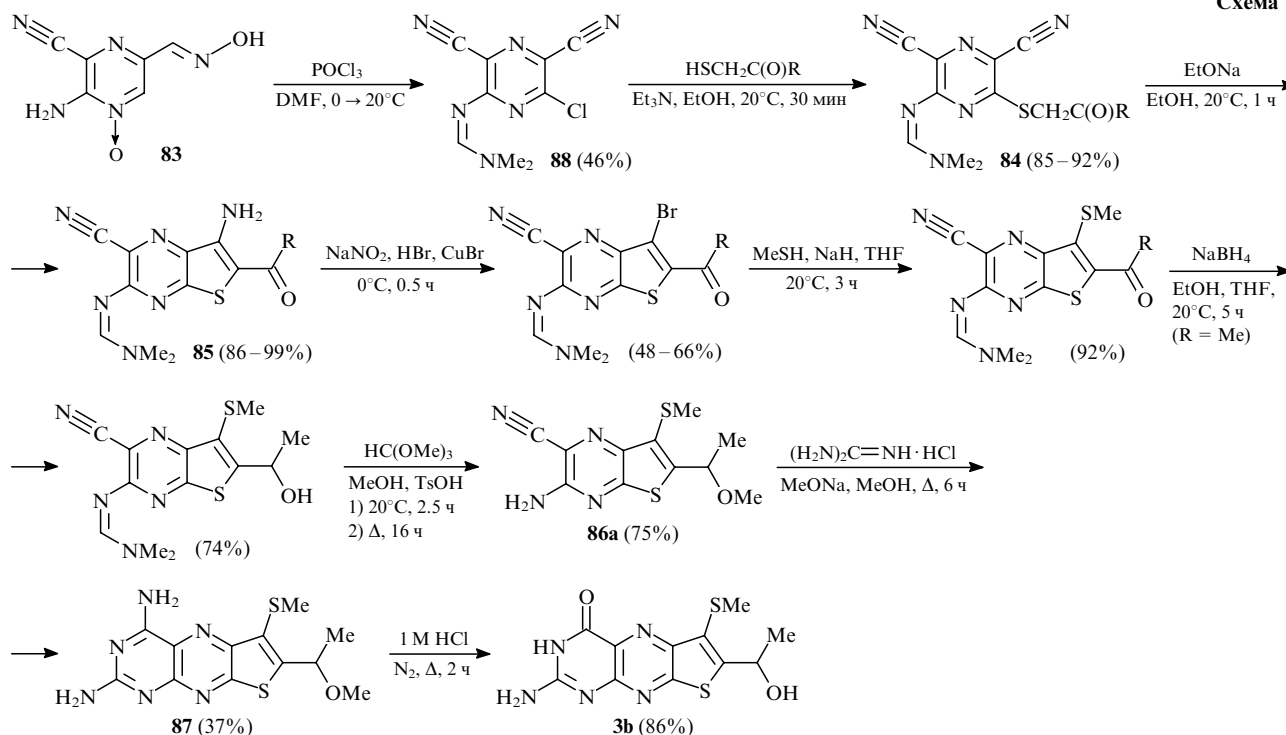
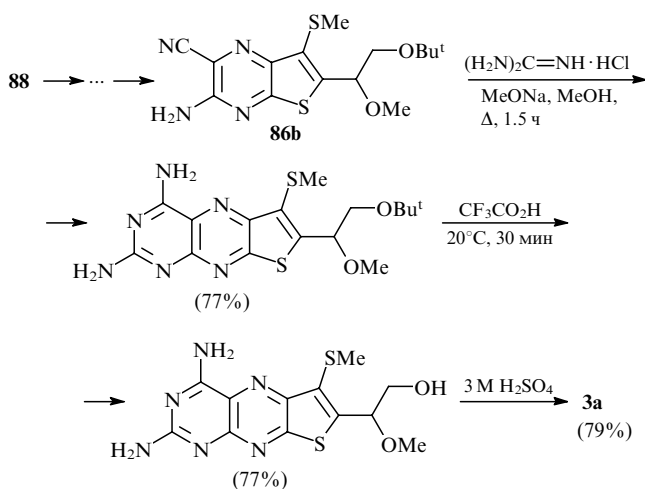


Схема 3



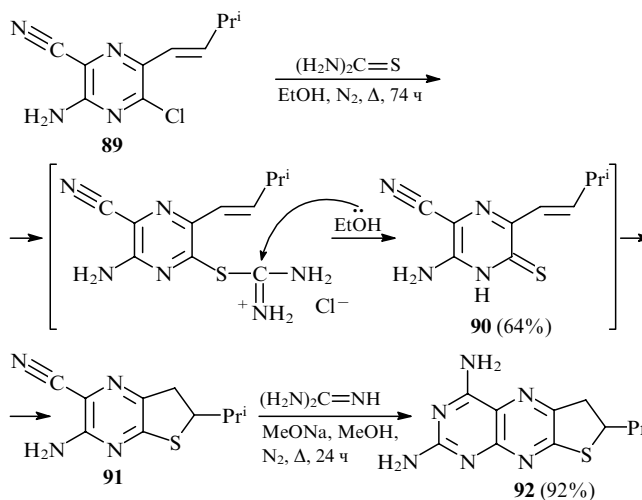
В одном из методов исходят из пирозина-*N*-оксида **83** (схема 3).⁴⁶ Ключевыми стадиями синтеза являются катализируемая основанием циклизация *o*-алкилтио(циано)пирозина **84** в тиенопирозин **85** и конденсация *o*-амино(циано)тиенопирозина **86a** в тиеноптеридин **87** под действием гуанидина (см. схему 3). Обращает на себя внимание высокая эффективность большинства стадий синтеза. Суммарный выход дезоксиуротиона (**3b**) в этом превращении составляет 9%.

(±)-Уротион (**3a**) получают аналогично из дицианопирозина **88**, модифицируя лишь условия отдельных стадий.⁴⁷

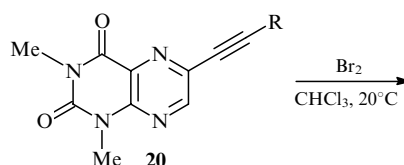


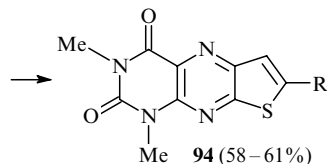
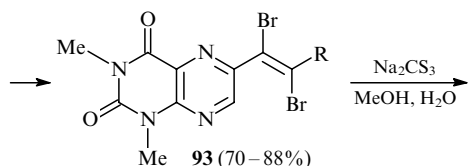
В родственной стратегии построения тиено[3,2-*g*]птеридинов из производного винилпирозина **89** к замыканию тиофенового цикла приводит нуклеофильное присоединение меркаптогруппы по *орто*-расположенной винильной группе (**90** → **91**), пиримидиновый цикл достраивается, как и в пре-

дыдущих примерах, путем конденсации с гуанидином (**91** → **92**).⁴⁸



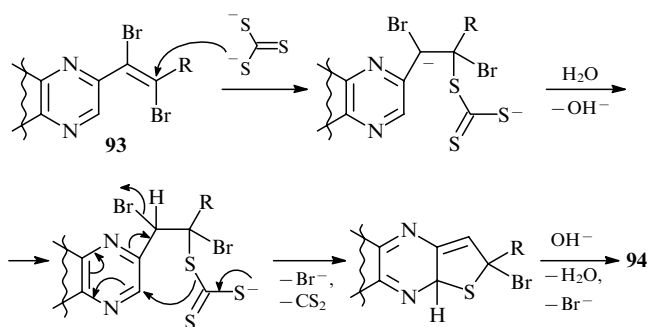
Достройку тиофенового цикла к стороне *g* птеридиновой гетеросистемы осуществляют по методу, описанному в работе⁴⁹. Исходными соединениями служат 6-алкиниллюмазины **20**. Присоединение брома к тройной связи и последующее викариозное нуклеофильное замещение атома водорода в соединении **93** под действием тритиокарбоната натрия приводят к тиено[3,2-*g*]птеридинам **94**.^{19, 20}



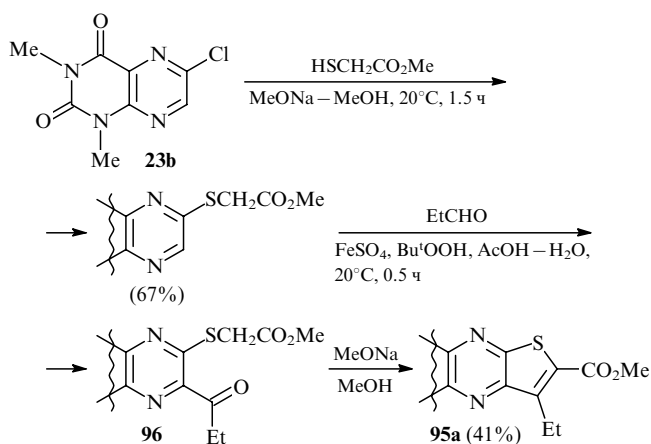


R = Ph, n-C₆H₁₃, SiMe₃.

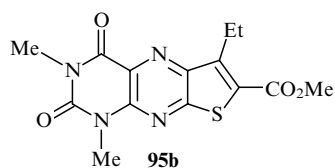
Механизм заключительной стадии этого синтеза можно представить следующим образом:



Тиено[2,3-*g*]птеридин **95a** получают в три стадии из 1,3-диметил-6-хлорлюмазина (**23b**).²¹ Нуклеофильное замещение атома хлора алкилтиогруппой и последующее радикальное ацилирование дают 6,7-дизамещенный люмазин **96**, который циклизуется в тиеноптеридин **95a** под действием метилата натрия.

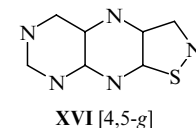
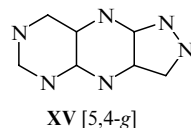
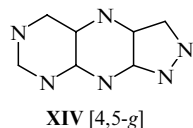


Изомерный тиено[3,2-*g*]птеридин **95b** синтезируют аналогично из 1,3-диметил-7-хлорлюмазина **23a**.²¹

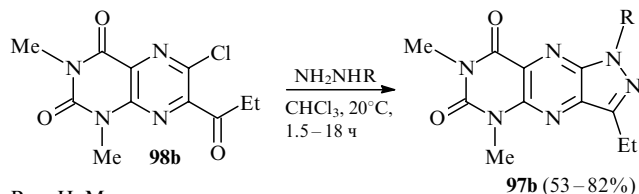
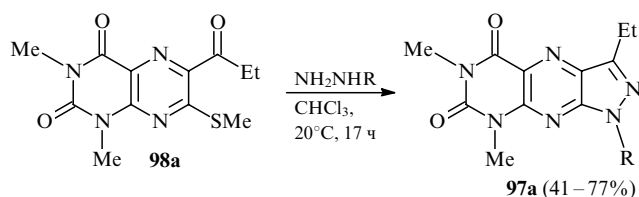


4. Пиразоло- и изотиазолоптеридины

Птеридины, конденсированные с пиразольным или изотиазольным циклом, в настоящее время представлены лишь производными гетероциклических систем **XIV**–**XVI**.

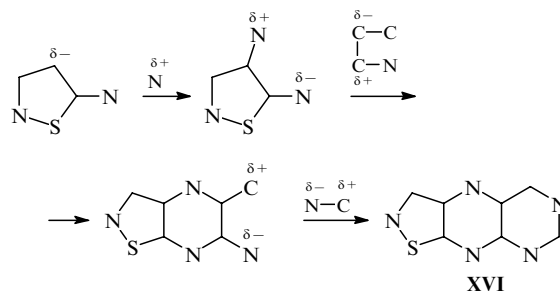


Пиразолоптеридины **97a,b** получают обработкой 6(7)-пропионил-7(6)-*X*-люмазинов **98a,b** (*X* = SMe (**a**), Cl (**b**)) гидразином или метилгидразином. Очевидно, интермедиатами превращения служат соответствующие гидразоны.²¹

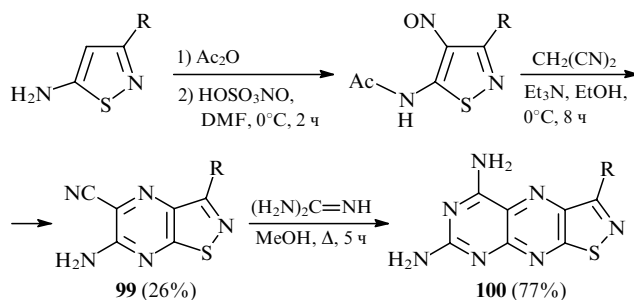


R = H, Me.

В синтезе изотиазолоптеридинов типа **XVI** исходят из производных изотиазола, последовательно достраивая пиразиновый и пиримидиновый циклы.⁵⁰

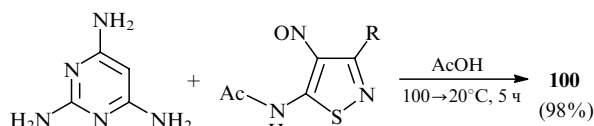


Исходные 5-аминоизотиазолы ацилируют и затем нитрозируют по атому C(4). Далее нитропро производные конденсируют с малонитрилом в присутствии триэтиламина, получая изотиазолопиразины **99**. Последние превращают в изотиазолоптеридины **100** действием гуанидина.



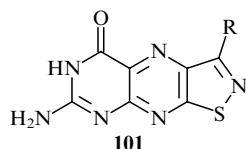
R = Me, SMe.

Соединения **100** получены также конденсацией 2,4,6-триаминопиримидина с 5-ацетиламино-4-нитроизотиазолами.⁵⁰



R = Me, SMe.

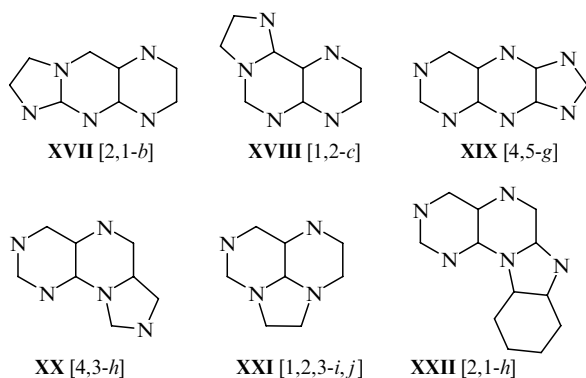
Изотиазолоптеридины **101** синтезируют аналогично, используя вместо триаминопиримидина 2,6-диаминопиримидин-4(3*H*)-он.⁵⁰



R = Me, SMe.

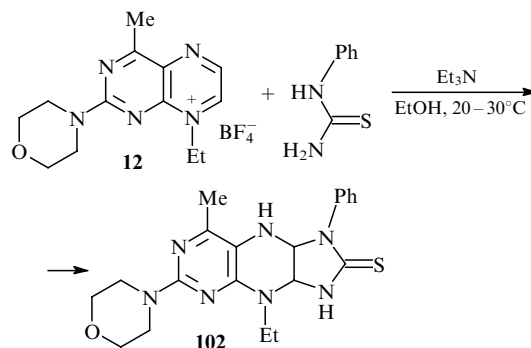
5. Имидазо- и бензимидазоптеридины

Известны производные имидазо- и бензимидазоптеридинов, относящиеся к структурным типам **XVII**–**XXII**.

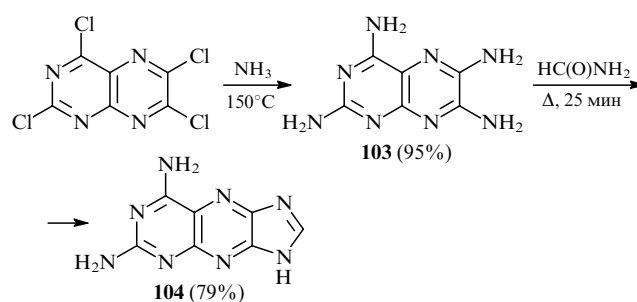


Наибольшее количество публикаций посвящено синтезу имидазо[4,5-*g*]-птеридинов (например, соединения **102**), так

как эта гетероциклическая система лежит в основе природного пигмента руссуптеридина желтого (**6**). Например, аннелирование имидазольного цикла к стороне *g* птеридина осуществляется в тандемной A_N-A_N -реакции с участием катиона птеридиния **12** (дизэлектрофильный субстрат) и *N*-фенилтиомочевин (динуклеофил).¹⁷

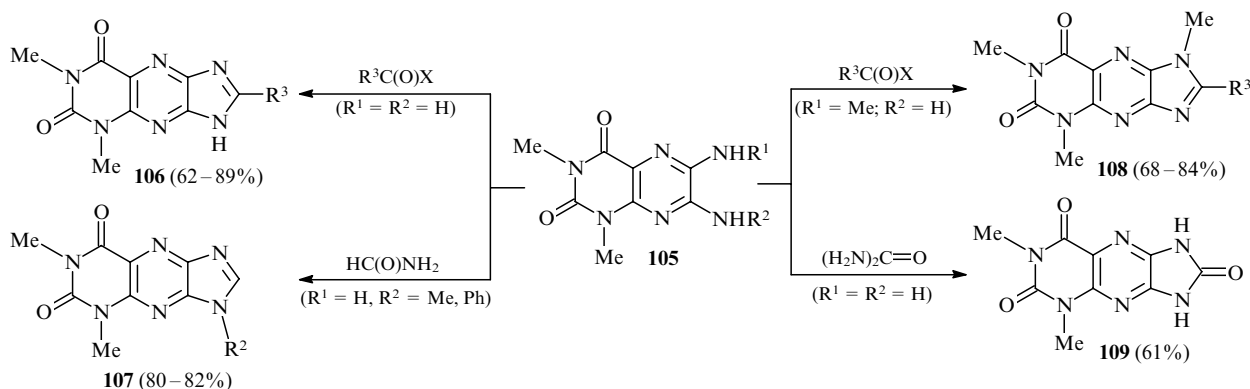


Доступными синтетическими предшественниками имидазо[4,5-*g*]- и имидазо[5,4-*g*]-птеридинов служат 6,7-диаминоптеридины. Замыкание имидазольного цикла является результатом их взаимодействия с одноуглеродными электрофильными агентами. Например, при нагревании тетрааминоптеридина **103** с формамидом образуется имидазо[4,5-*g*]-птеридин **104**.⁵¹



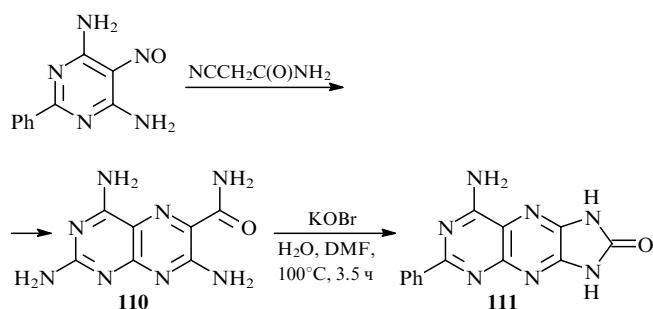
Конденсация 6,7-диаминоломазинов **105** с формамидом, ацетангидридом, ароилхлоридами или мочевиной позволяет получать разнообразные имидазоптеридины **106**–**109** с хорошими выходами (схема 4).⁵²

Схема 4

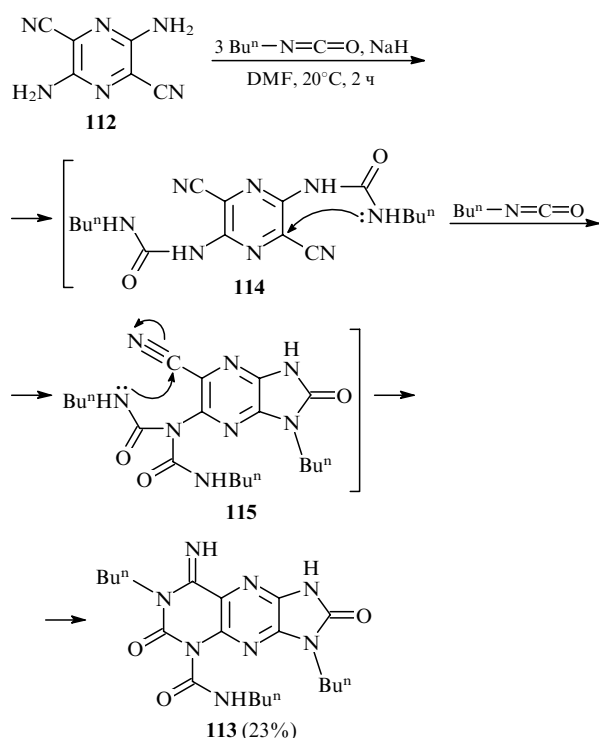


Для **106**, **108**: X = Cl: R³ = Ph, C₆H₄Y (Y = 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl), C₆H₃Y₂ (Y₂ = 2,4-Cl₂, 3,4-Cl₂); X = NH₂, R³ = H; X = OAc, R³ = Me.

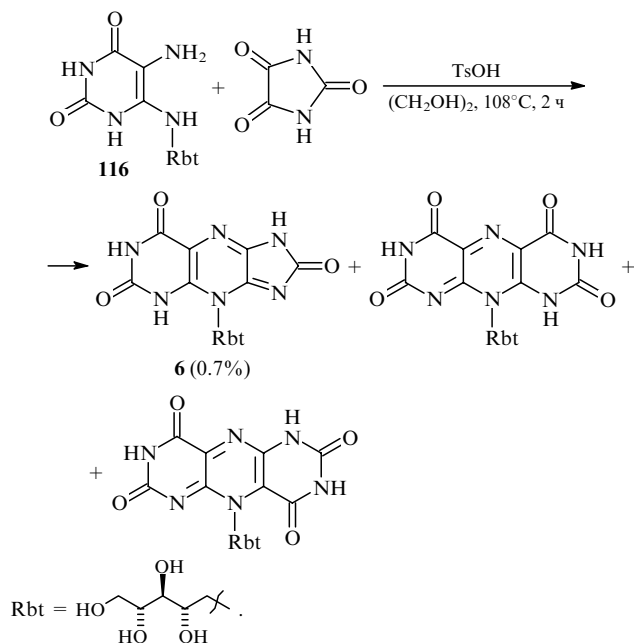
7-Аминоптеридин-6-карбоксамид **110**, полученный конденсацией 4,6-диамино-5-нитрозо-2-фенилпиримидина с цианоацетамидом, при обработке гипобромитом калия в водном ДМФА подвергается перегруппировке Гофмана с последующей циклизацией в имидазо[4,5-*g*]птеридин **111**.⁵³



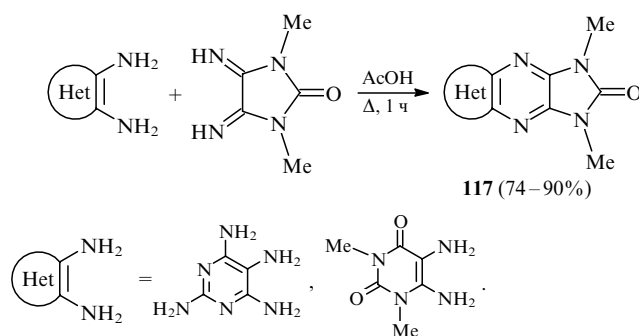
Взаимодействие коммерчески доступного 2,5-диамино-3,6-дицианопиразина (**112**) с бутилизотиоцианатом в присутствии гидрида натрия приводит к имидазоптеридину **113**, но с низким выходом.⁵⁴ Интермедиатом данного превращения служит диуреид **114**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака аминогруппы ведет к замещению нитрила и замыканию имидазольного цикла. Аннелирование пиримидинового цикла является следствием нуклеофильной атаки концевой аминогруппы уреидного фрагмента по *орто*-цианогруппе соединения **115**.



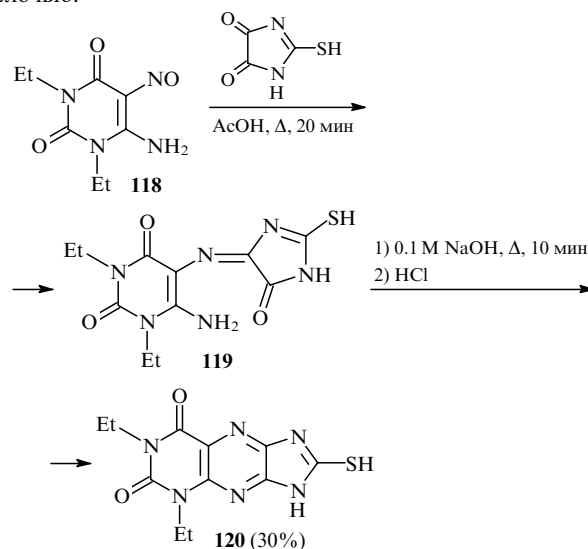
Пигмент руссуптеридин желтый IV (**6**) является минорным продуктом конденсации рибитилпроизводного 5,6-диаминоурацила **116** с параанисовой кислотой в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.⁷



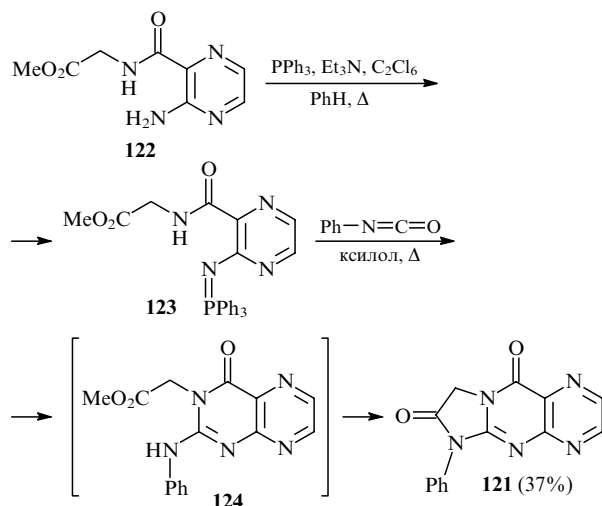
Конденсация *o*-диаминопиримидинов с 4,5-диимино-1,3-диметилимидазолидин-2-оном в уксусной кислоте протекает более эффективно, выход имидазоптеридинов **117** превышает 74%.⁵⁵



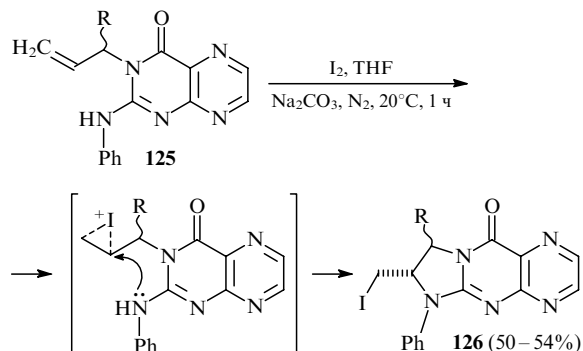
6-Амино-5-нитрозурацил **118** взаимодействует с 2-тиогидантоином с образованием азометина **119**, который циклизуется в имидазо[4,5-*g*]птеридин **120** при кипячении с водной щелочью.⁵⁶



В известных методах синтеза имидазо[2,1-*b*]птеридинов пиримидиновый и имидазольный циклы достраивают к пиразиновому. В частности, предложен двухстадийный метод получения гетероаннелированного имидазолидинона **121** из 3-аминопиразин-2-карбоксамиды **122**. Последний превращают в аза-реагент Виттига **123** и затем обрабатывают фенилизоцианатом при нагревании в ксилоле. Промежуточный птеридин **124** подвергается самопроизвольной циклизации в имидазоптеридин **121**.⁵⁷



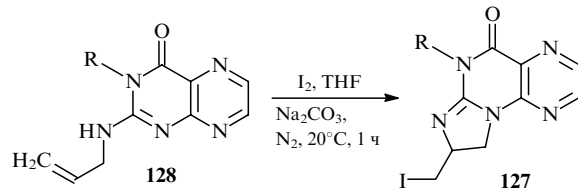
Катализируемое электрофилом нуклеофильное присоединение аминогруппы к аллильной связи C=C лежит в основе другого метода получения имидазо[2,1-*b*]птеридинов. Так, при обработке 3-аллилптеридинов **125** иодом в ТГФ образуются имидазоптеридины **126**.⁵⁷



R = H, Me.

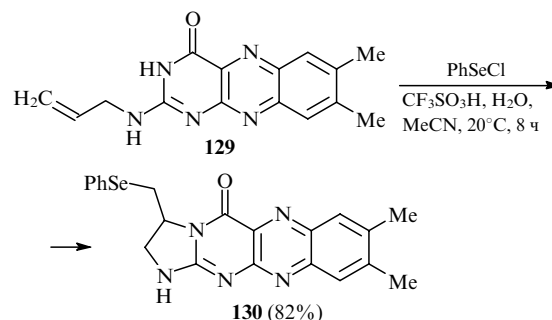
(для R = Me смесь
изомеров 1 : 1)

Имидазоптеридины **127** изомерного [1,2-*a*]-ряда получают с количественным выходом циклизацией 2-аллил-амино-3-арилптеридин-4(3*H*)-онов **128** в аналогичных условиях.⁵⁸

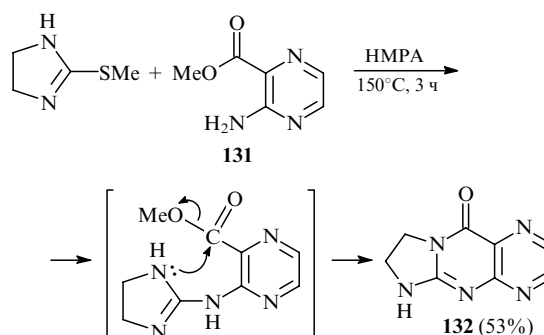


R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Незамещенные по атому N(3) 2-аллиламинобензоптеридины **129** циклизуются в бензимидазо[2,1-*b*]птеридины **130** под действием фенилселенилхлорида.⁵⁹

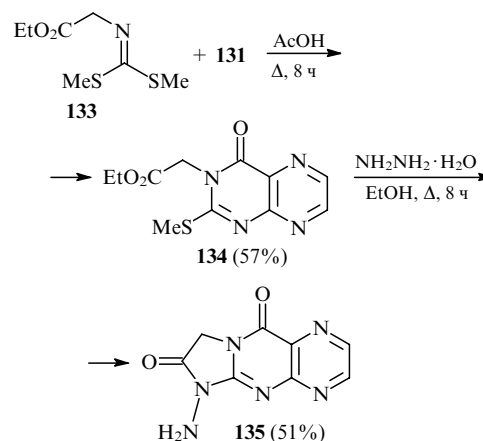


Взаимодействие 3-аминопиразин-2-карбоксилата **131** с 2-метилтиоимидазолином приводит к одновременному аннелированию пиримидинового и имидазольного циклов к исходному гетероциклу, в результате чего с выходом 53% образуется 7,8-дигидроимидазо[2,1-*b*]птеридин-10(6*H*)-он (**132**).⁶⁰ Механизм гетероциклизации включает нуклеофильное замещение метилтиогруппы метилтиоимидазолина аминогруппой соединения **131** и последующую внутримолекулярную реакцию ацилирования.

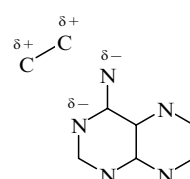


HMPA — гексаметилфосфотриамид.

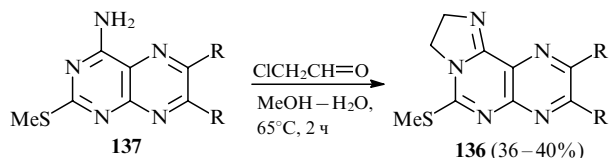
Конденсация соединения **131** с 2-[бис(метилтио)метил-иденамино]ацетатом **133** дает птеридин **134**, который под действием гидразингидрата циклизуется в имидазоптеридин **135**.⁶⁰



В основе построения имидазо[1,2-*c*]птеридинов **136** лежит циклизация следующего типа:⁶¹

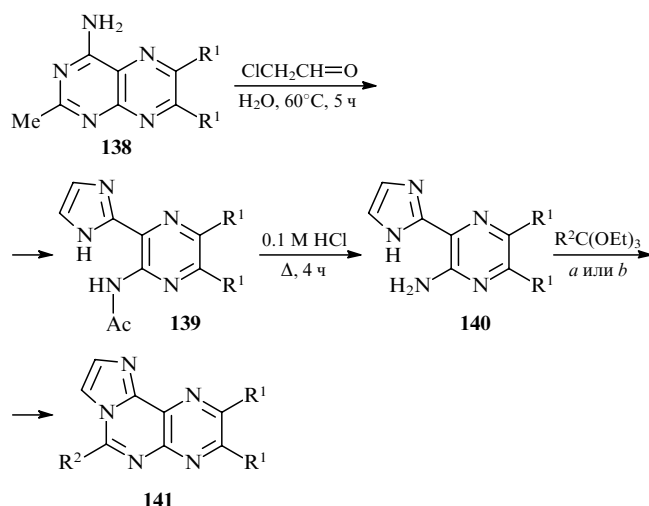


Роль бифункционального электрофила выполняет хлор-ацетальдегид, а 4-аминоптеридин **137** участвует в циклизации как 1,3-N,N-динуклеофил.



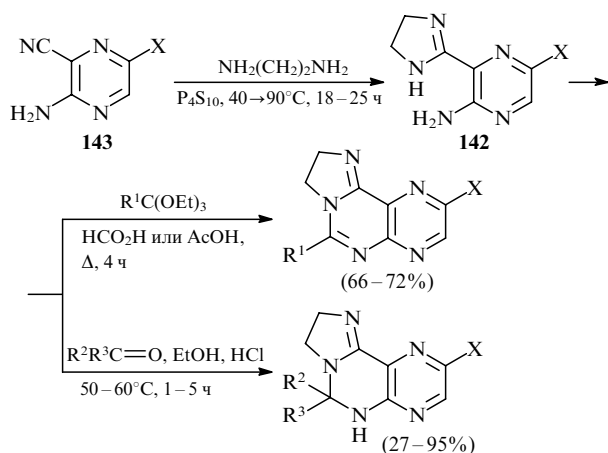
R = H, Me.

Интересно, что взаимодействие 4-аминоптеридина **138** с хлор-ацетальдегидом в аналогичных условиях приводит к раскрытию пиримидинового цикла и образованию имидазолилпиразина **139** вместо ожидаемого имидазоптеридина.⁶² Однако кислотный гидролиз соединения **139** и последующая обработка аминопроизводного **140** ортоэфирами позволяет получить имидазо[1,2-*c*]птеридины **141** с хорошим выходом.



R¹ = H, Me; R² = H, Me, Et; a — PhMe, Δ, 9–24 ч;
b — CF₃CO₂H, Δ, 2.5–7 ч.

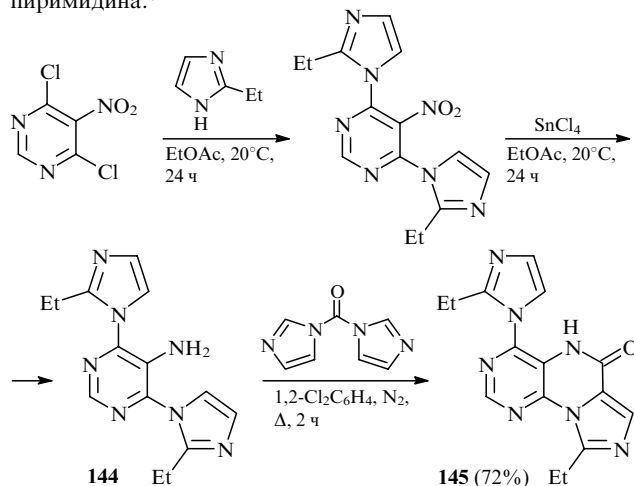
Аналогичный подход к построению имидазо[1,2-*c*]птеридиновой системы использован в работе⁶³. Ключевой дигидроимидазолилпиразин **142** получали конденсацией



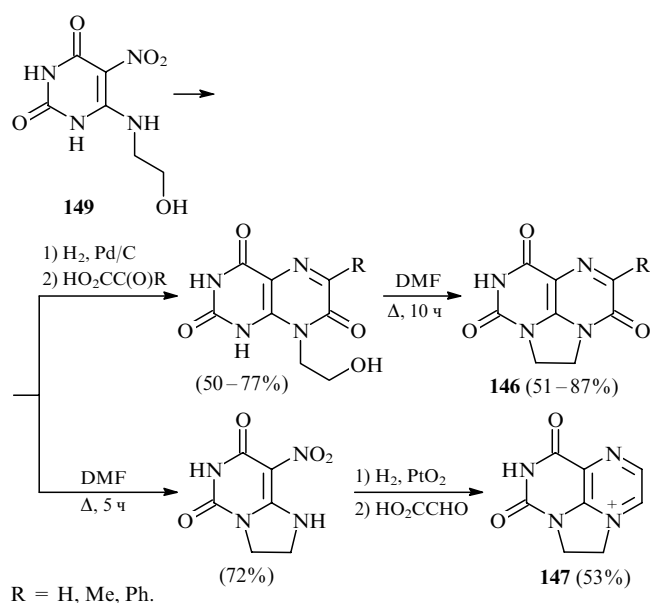
X = H, Br; R¹ = H, Me; R², R³ = H, Me, Et, Ph, 4-NO₂C₆H₄;
R²–R³ = (CH₂)₅.

цианопирозина **143** с этилендиамин. Циклизующими агентами служили ортоэфиры, альдегиды или кетоны.

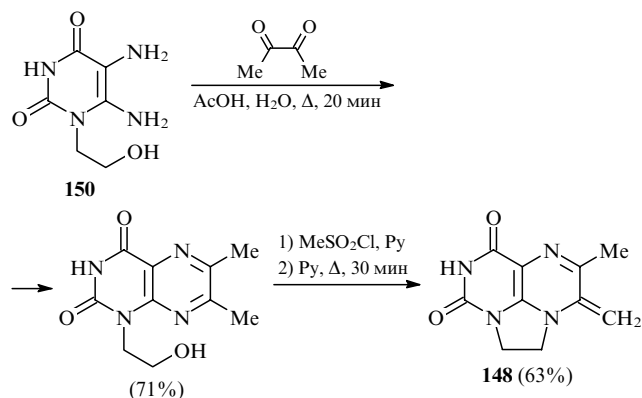
Циклизация 5-амино-4,6-бис(имидазолил)пиримидина **144** под действием *N,N'*-карбонилдиимдазола приводит к образованию имидазо[4,3-*h*]птеридина **145**. Соединение **144** получают из коммерчески доступного 5-нитро-4,6-дихлорпиримидина.⁶⁴



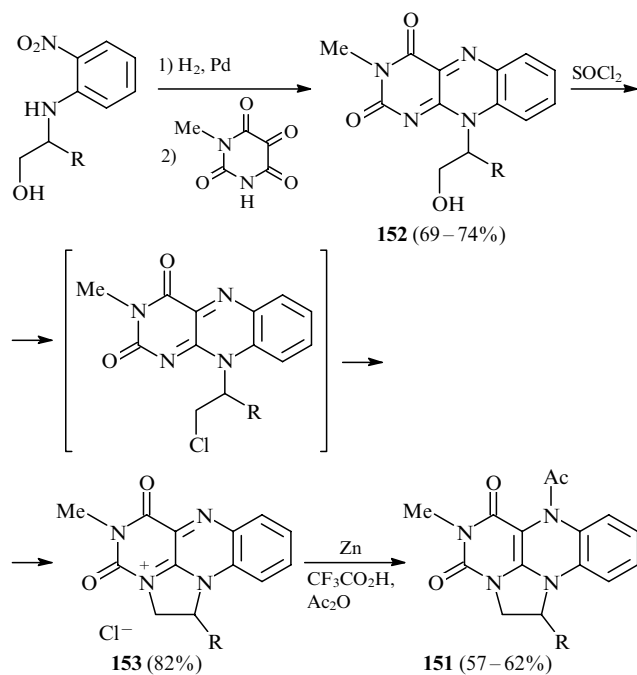
Производные имидазо[1,2,3-*i,j*]птеридина **146–148** могут быть синтезированы из аминопроизводных урацила **149** и **150**.⁶⁵



R = H, Me, Ph.

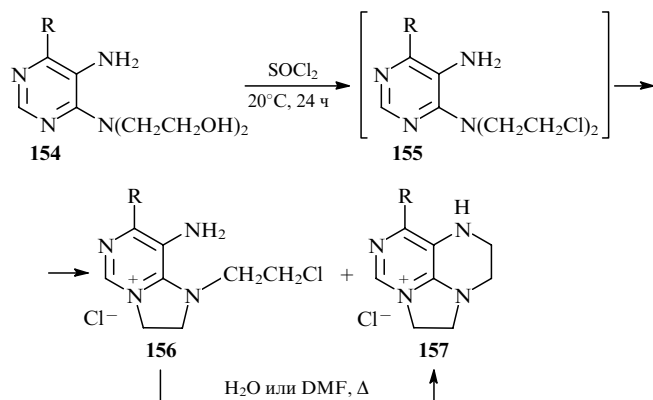


Подобно соединениям **148** получают и 1,2-дигидробензо[*g*]имидазо[1,2,3-*i,j*]птеридиндионы **151**.⁶⁶ Ключевая стадия синтеза — хлорирование 10-(2-гидроксиэтил)производных бензоптеридина **152** тионилхлоридом — сопровождается внутримолекулярной кватернизацией с образованием имидазоптеридиниевых солей **153**. Последние легко восстанавливаются до бензимидазоптеридинов **151** действием цинка в смеси трифторуксусной кислоты и уксусного ангидрида.



R = H, Me.

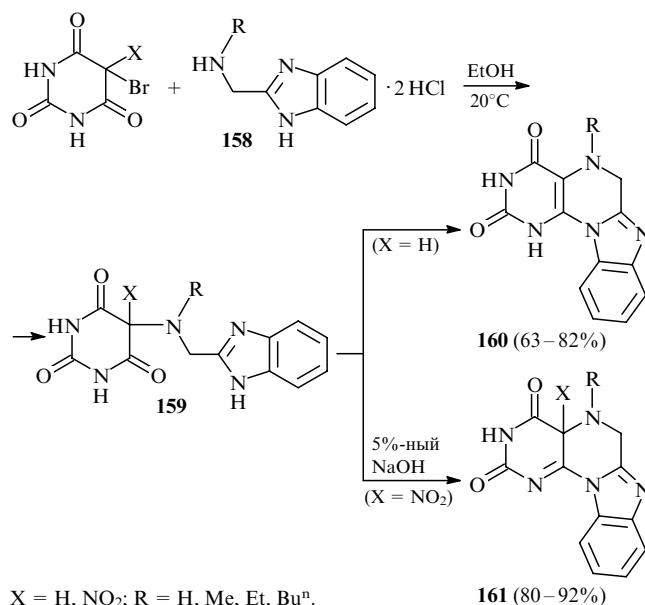
Обработка 5-амино-4-[бис(β-гидроксиэтил)амино]пиримидинов **154** тионилхлоридом приводит к бис(β-хлорэтил)аминопроизводным **155**, которые самопроизвольно циклизируются в имидазопиримидины **156** и имидазо[1,2,3-*i,j*]птеридины **157**.⁶⁷ Соединения **156** могут быть превращены в имидазоптеридины **157** нагреванием в воде или диметилформамиде.



R = H, Cl.

Едва ли не единственный метод синтеза бензимидазоптеридинов включает конденсацию 2-(алкиламинотил)бензимидазолов **158** с 5-бром- или 5-бром-5-нитробарбитуровой кислотой.⁶⁸ При этом первоначальные продукты амине-

бромирования **159** подвергаются либо самопроизвольной (**159** → **160**, X = H), либо термической (**159** → **161**, X = NO₂) циклизации в бензимидазо[2,1-*h*]птеридины. Гетероциклизация **159** → **161** протекает и при нагревании соединений **159** (X = NO₂) в 5%-ном растворе NaOH.

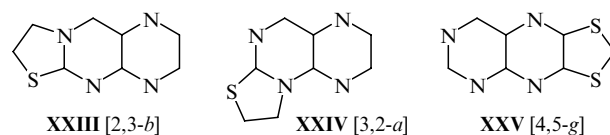


X = H, NO₂; R = H, Me, Et, Buⁿ.

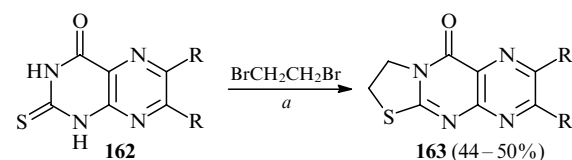
Отметим, что гетероциклическая система имидазо[1,5-*f*]птеридина, лежащая в основе производного 5,10-метилена-5,6,7,8-тетрагидрометанооптерина **5**, осталась за пределами внимания химиков-синтетиков. Сведения о синтезе производных имидазо[1,5-*f*]птеридина в литературе, по-видимому, отсутствуют.

6. Тиазоло- и 1,3-дитиолоптеридины

Известные соединения этой группы относятся к гетероциклическим системам **XXIII** – **XXV**.

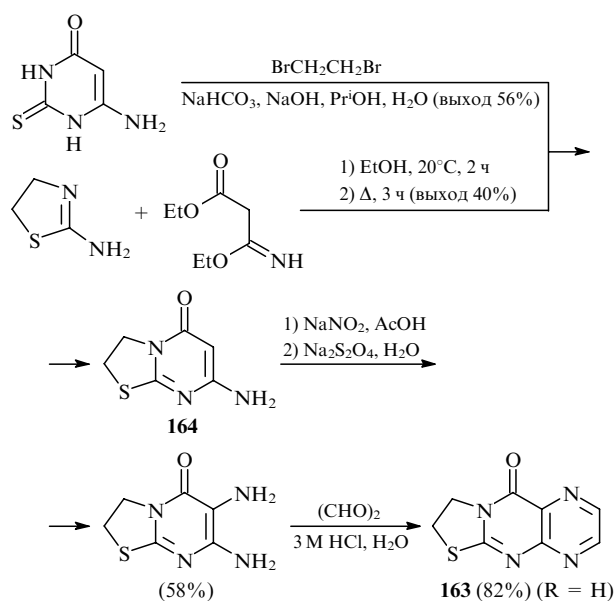


Взаимодействие 2-тиоломазинов **162** с 1,2-дибромэтаном в основных средах дает с умеренным выходом тиазоло[2,3-*b*]птеридины **163**.^{69, 70}

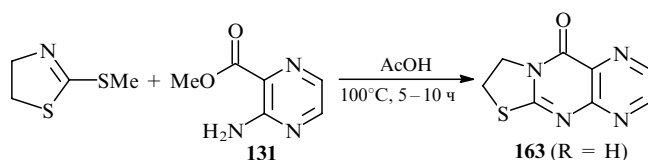


R = H, Me, Ph; a — 1) NaOH, NaHCO₃, PrⁿOH, H₂O, Δ, 1 ч;
2) 1 M NaOH, 20°C, 96 ч; 3) K₂CO₃, DMF, 85°C, 6 ч.

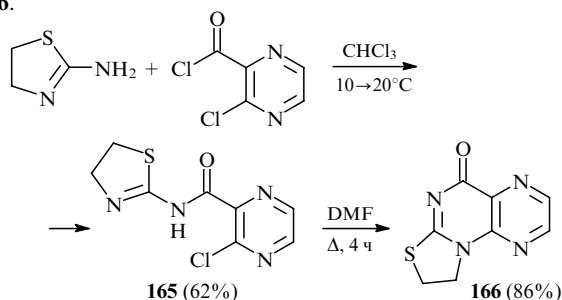
В альтернативном методе исходят из 6-амино-2-тиоурацила, аннелируя с ним сначала тиазольный цикл, а затем пиазиновый.⁶⁹ Соединение **164** может быть получено с несколько меньшим выходом конденсацией 2-амино-2-тиазолина и этоксикарбонилacetимидата.⁶⁹



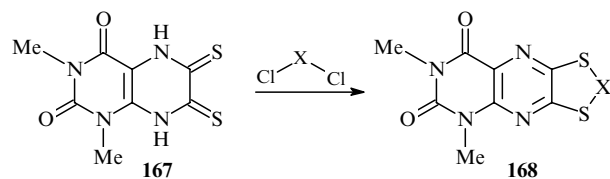
К образованию триазоло[2,3-*b*]птеридина **163** (R = H) приводит также конденсация метилового эфира 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты (**131**) с 2-метилтиотиазолином.⁶⁰



Триазолоптеридины изомерного [2,3-*a*]-ряда синтезируют в две стадии из хлорангидрида 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты и 2-аминотиазолина.⁶⁹ Нагревание промежуточного пиразинкарбоксиамида **165** в ДМФА ведет к замыканию пиримидинового цикла и образованию триазолоптеридина **166**.



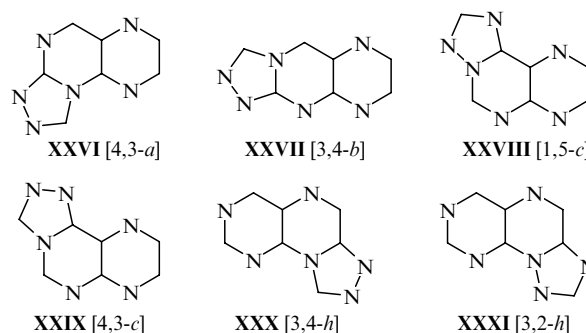
Взаимодействием люмазин-6,7-дитиона **167** с фосгеном, тиофосгеном или дихлорметаном получают 1,3-дитиолоптеридины **168**.^{38, 71}



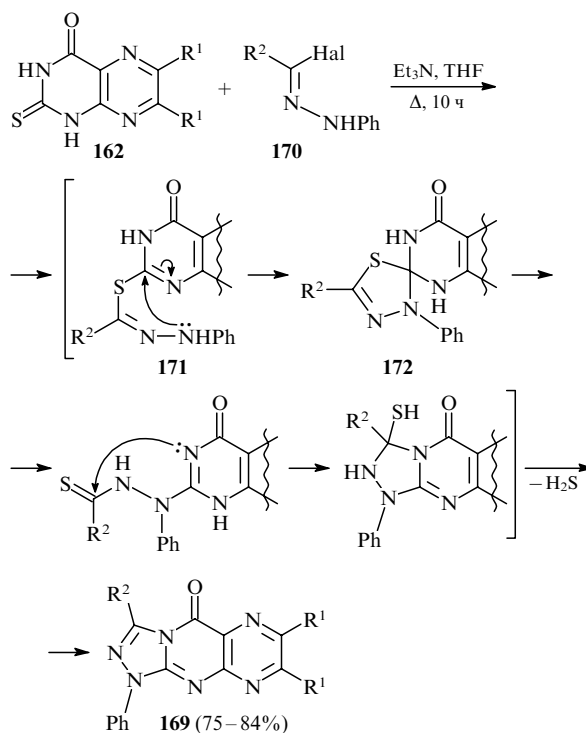
X = C=O, C=S, CH₂.

7. 1,2,4-Триазолоптеридины

Птеридины, конденсированные с [1,2,4]триазольным циклом, представлены в литературе производными шести изомерных гетеросистем **XXVI**–**XXXI**.

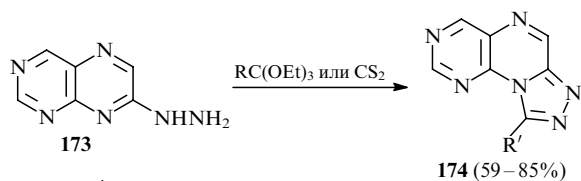


1,2,4-Триазоло[3,4-*b*]птеридины **169** получают циклоконденсацией люмазин-2-тионов **162** с галогензамещенными гидразонами **170** в присутствии триэтиламина.^{72, 73} Механизм реакции включает нуклеофильное замещение атома галогена арилтиогруппой, спироциклизацию интермедиата **171** в спиротиадиазолин **172** и рециклизацию последнего с отщеплением молекулы H₂S.



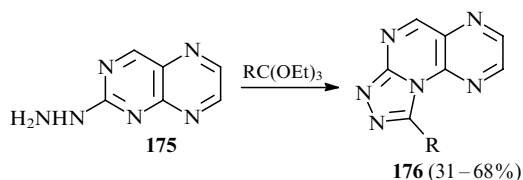
R¹ = H, Me, Ph; R² = Ac, Bz, CO₂Et, Ph, CH=CHPh.

Исходными веществами в синтезе триазолоптеридинов чаще всего служат гидразиноптеридины. Так, непродолжительное нагревание соединения **173** с одноуглеродными электрофильными агентами (ортоэфирами, сероуглеродом) в диоксане или пиридине приводит к 1,2,4-триазоло[3,4-*h*]птеридинам **174**.⁷⁴



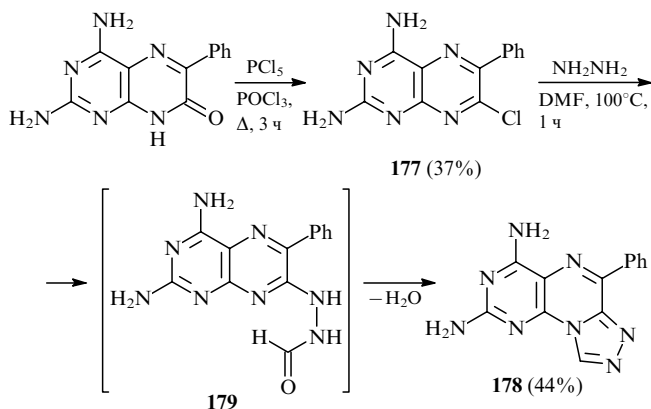
R = H, Me; R' = H, Me, SH.

Аналогично из 2-гидразиноптеридина **175** получают триазоло[4,3-*a*]птеридины **176**.⁷⁴



R = H, Me.

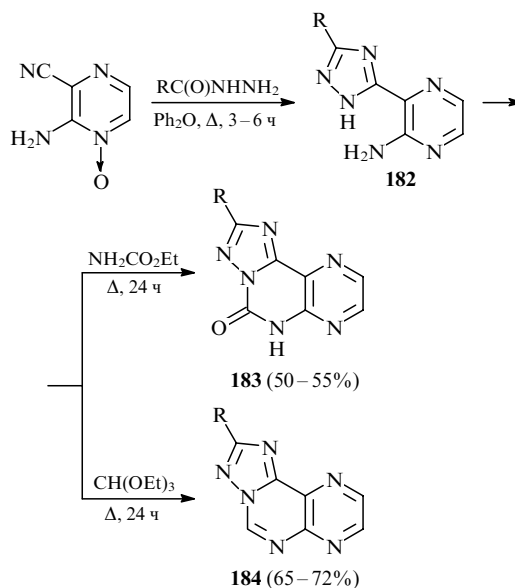
Нагревание 7-хлорптеридина **177** с гидразином в диметилформамиде ведет к образованию 1,2,4-триазоло[3,4-*h*]-птеридина **178**, по-видимому, через промежуточное формил-гидразинопроизводное **179**.⁷⁵



1,2,4-Триазоло[4,3-*c*]птеридины **180** получают в несколько стадий из 3-амино-6-фенилпиазин-2-карбонитрила. В ходе синтеза к пиазину циклу сначала достраивают пиримидиновый цикл. Триазиновое кольцо замыкается в результате взаимодействия промежуточного 4-гидразиноптеридина **181** с ортоэфиром (схема 5).⁷⁶

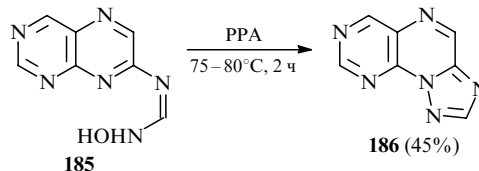
Несмотря на высокие выходы на всех стадиях этого метода синтеза, более эффективным представляется путь, в

котором *N*(4)-оксид 3-аминопиазин-2-карбонитрила действием ацилгидразина превращают в триазолильное производное **182**. Его взаимодействие с этилкарбаматом или ортомуравьиным эфиром приводит к замыканию пиримидинового цикла и образованию триазолоптеридинов **183**, **184**.⁷⁷



R = Ph, 2-FC₆H₄.

N-Гидроксиформаидин **185** циклизуется в 1,2,4-триазоло[3,2-*h*]птеридин **186** при нагревании в полифосфорной кислоте.⁷⁴

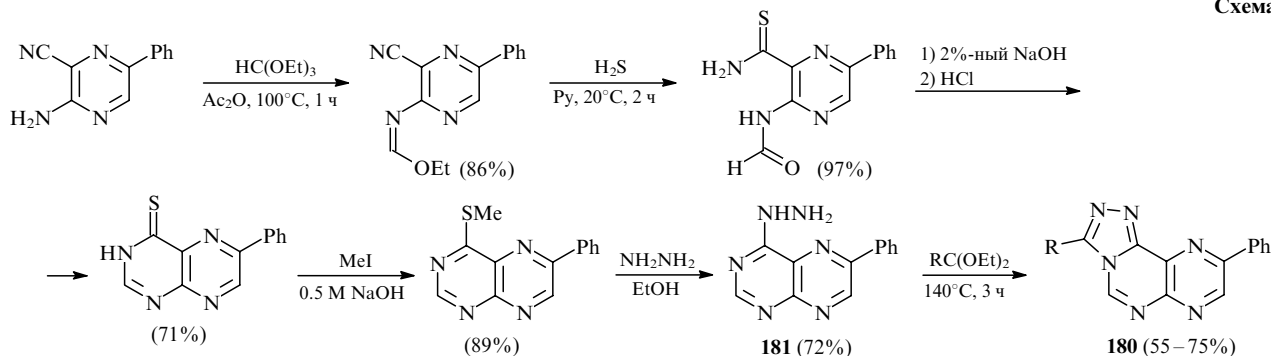


IV. Птеридины, конденсированные с шестичленным гетероциклом

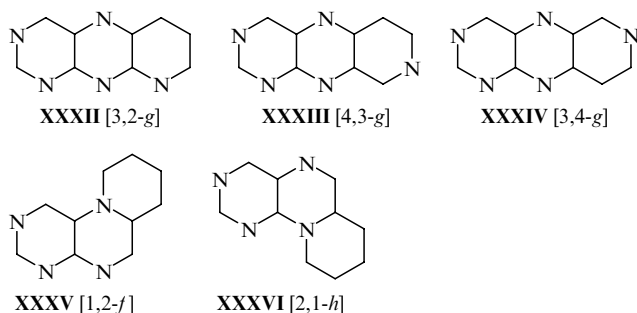
1. Пиридоптеридины

Сведения о синтезе пиридоптеридинов немногочисленны и относятся к производным гетеросистем XXXII – XXXVI.

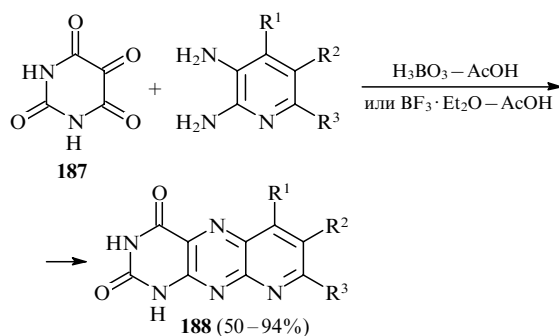
Схема 5



R = H, Me.

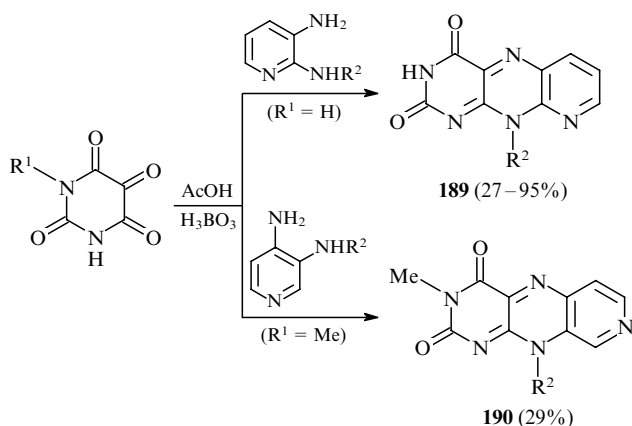


[g]-Конденсированные пиридоптеридины являются аза-аналогами аллоксазина и изоаллоксазина — структурной основы флавиновых коферментов. Именно это обстоятельство обусловило повышенный интерес к их синтезу и биологической активности.^{78–83} Общим методом получения [g]-конденсированных пиридоптеридинов является конденсация производных аллоксана с *o*-диаминопиридинами. Так, взаимодействие аллоксана (**187**) с 2,3-диаминопиридинами в системе $\text{H}_3\text{BO}_3 - \text{AcOH}$ или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{AcOH}$ приводит к пиридо[3,2-*g*]птеридинам **188**.^{78, 79} Обращает на себя внимание региоселективность реакции: изомерные соединения **188** пиридо[2,3-*g*]птеридины не образуются.



$\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$.

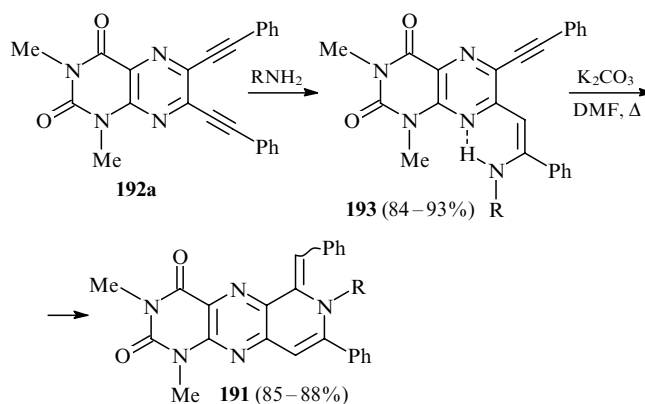
Аналогичная конденсация замещенных аллоксанов с *o*-амино(алкил(арил)амино)пиридинами дает пиридоптеридины **189** и **190**.^{80–83}



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Pr}^n, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{Ph}, (\text{CH}_2)_n\text{OH} (n = 2, 3, 5, 6), \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}, (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ и др.

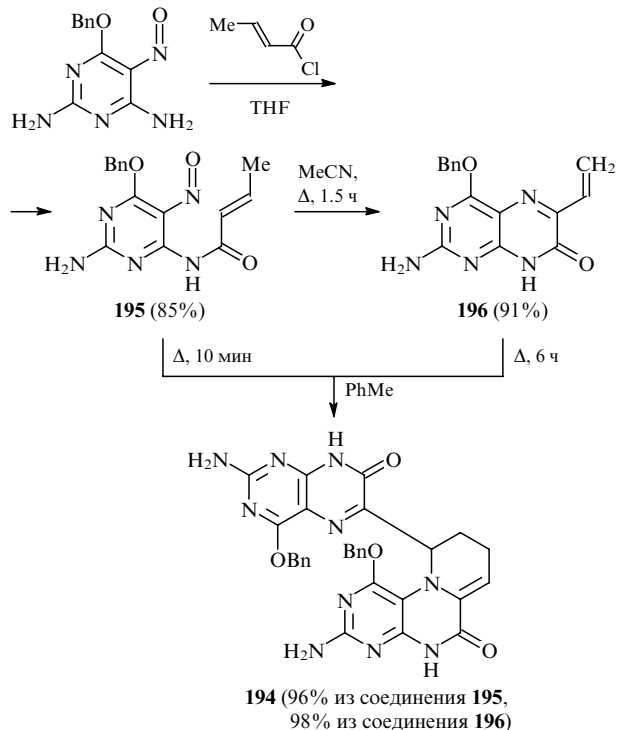
Описан двустадийный синтез пиридо[3,4-*g*]птеридинов **191** из 6,7-диалкиниллюмазина **192a**.^{18, 19} Сначала соединение

192a обрабатывают избытком алкиламина, что дает стабилизированный внутримолекулярной водородной связью енамин **193**. Нагревание последнего с K_2CO_3 в диметилформамиде приводит к замыканию пиридинового цикла.



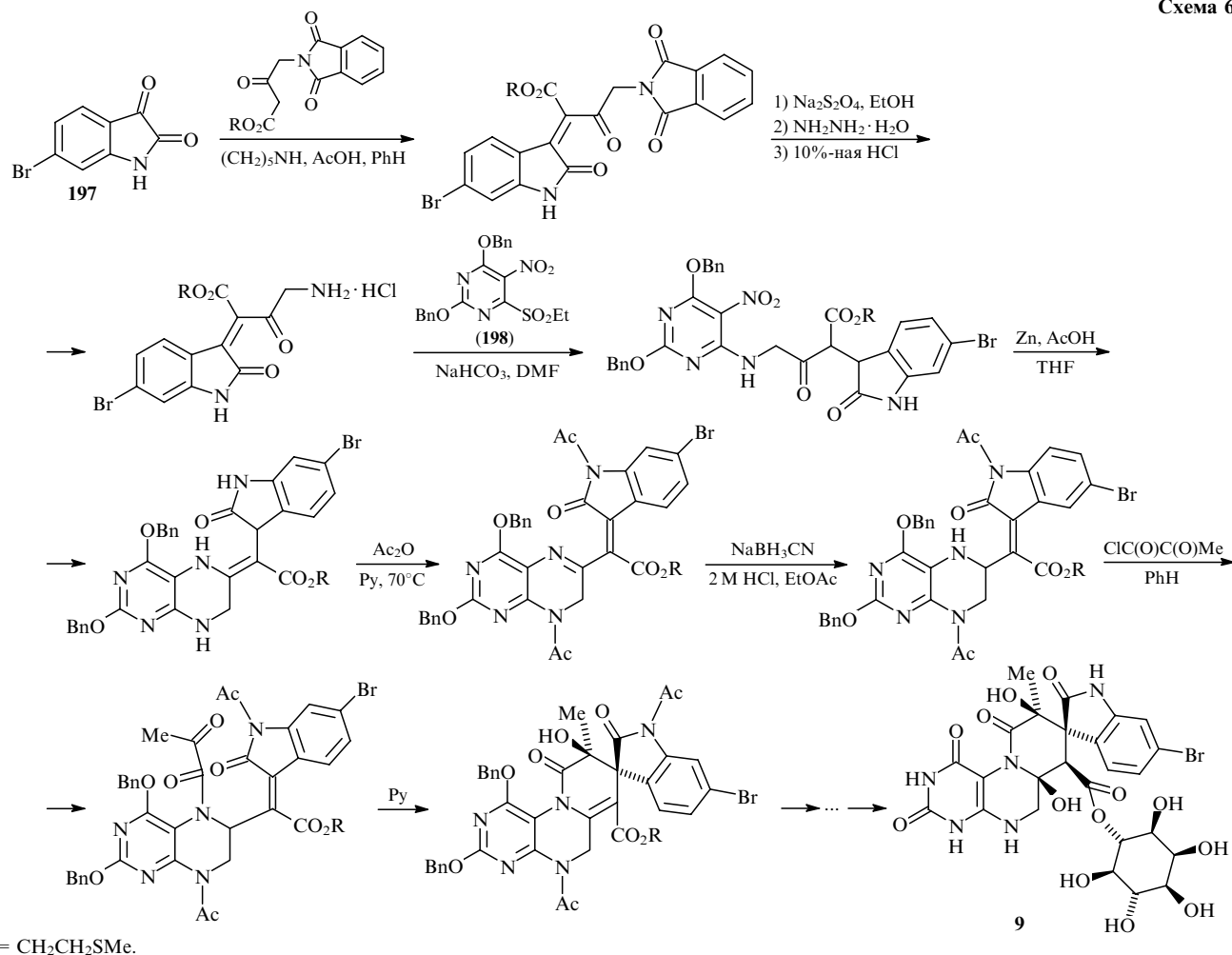
$\text{R} = \text{Pr}^n, \text{Bu}^n$.

Исходными веществами в синтезе пиридо[1,2-*f*]птеридинов **194** служат 4-амино-5-нитропиридин-2-оны. Например, нагревание соединения **195** в ацетонитриле ведет к 6-винилптеридину **196**.²⁸ При кипячении последнего в толуоле протекает реакция Дильса–Альдера с участием *cis*-диенового фрагмента $\text{N}(5)=\text{C}(6)-\text{CH}=\text{CH}_2$ одной исходной молекулы и винильной группы другой, в результате образуется пиридо[1,2-*f*]птеридин **194**, который может быть также получен нагреванием соединения **195** в толуоле.



Как было сказано выше, одно из производных пиридо[1,2-*f*]птеридина — сургутаксин (**9**) — встречается в природе. Полный синтез сургутаксина осуществлен из 6-бромизатина **197** и нитропиридина **198**.⁸⁴ Ключевые

Схема 6

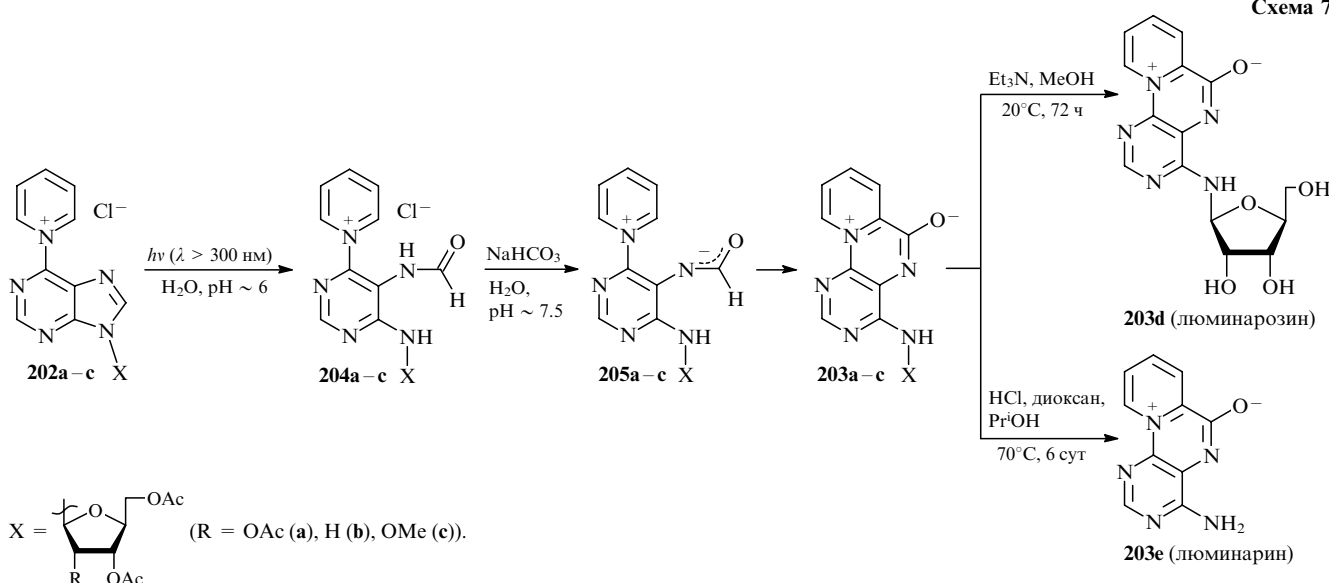


стадии этого синтеза иллюстрируют еще один способ построения гетеросистемы пиридо[1,2-*f*]птеридина (схема 6).

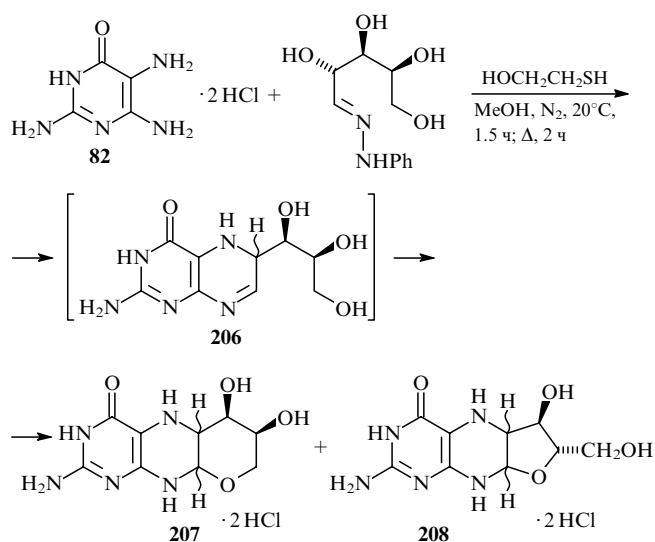
Просуругатоксин **199**, выделенный из моллюсков *Babylonia japonica*, превращается в сугругатоксин (**9**) при выдерживании его раствора в 1%-ной уксусной кислоте в течение

нескольких суток.⁸⁵ В процессе участвует кислород воздуха, образуя промежуточный диоксетан **200**, который затем изомеризуется в 10-членный лактам **201**, являющийся предшественником соединения **9**.

Схема 7

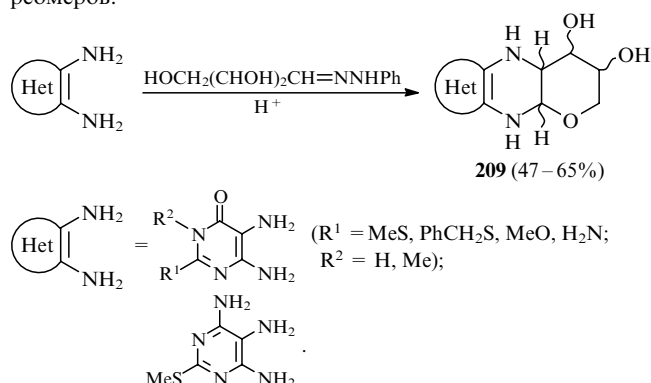


Полный синтез соединений **1** и **2** пока не осуществлен. Однако синтезированы потенциальные предшественники молибдоптерина. Так, конденсация дигидрохлорида триаминопиримидинона **82** с фенилгидразоном L-арабинозы приводит к триолу **206**, который затем циклизуется в гексагидропирано[3,2-*g*]птеридин **207** (основной продукт) и гексагидрофурано[3,2-*g*]птеридин **208**.⁹³



В аналогичную циклизацию вступают и другие 5,6-диаминопиримидины, а также фенилгидразоны L- и D-пентоз.

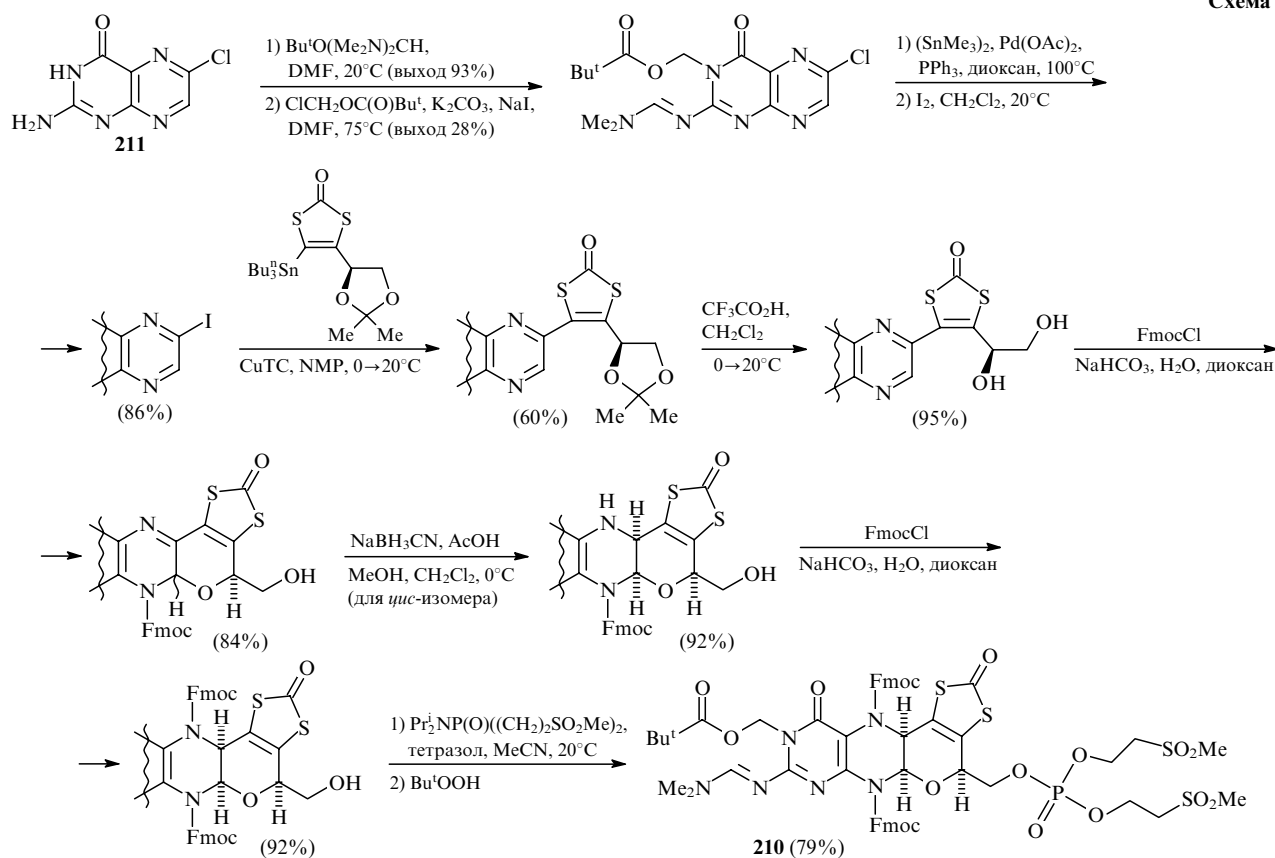
Пирано[3,2-*g*]птеридины **209** получают в виде смеси диастереомеров.^{94–97}



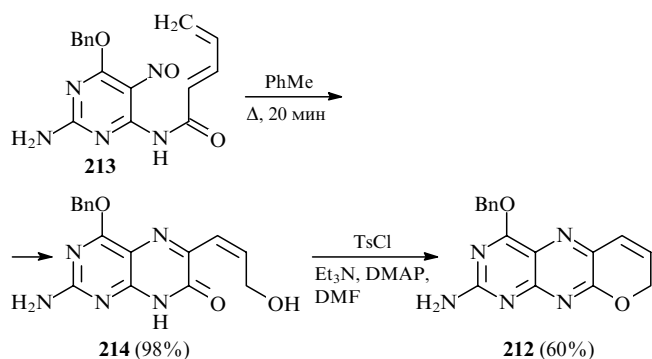
Аналог МРТ (**2**) с защищенными функциональными группами (**210**) синтезирован из 6-хлорптерина **211** многостадийным путем, включающим стадии введения защитных групп, реакции кросс-сочетания и окислительно-восстановительные реакции (схема 9).^{98–100}

Пирано[3,2-*g*]птеридин **212** получен в две стадии из производного 6-амино-5-нитропиридина **213**.^{101,102} Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера с участием нитрогруппы и *цис*-диенового фрагмента соединения **213** дают (*Z*)-6-гидроксипропенилптеридин-7(8*H*)-он **214**. Обработка последнего тозилхлоридом в системе Et₃N–DMAP приводит к замыканию пиранового цикла и образованию пираноптеридина **212**.

Схема 9

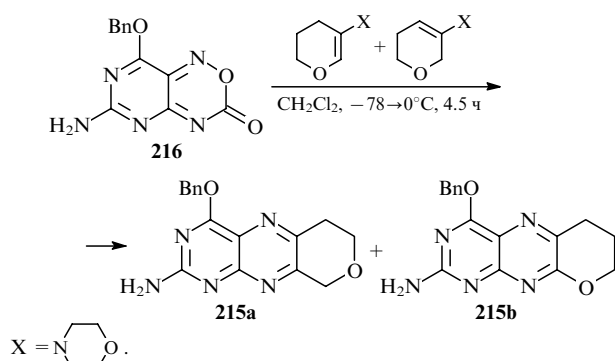


CuTC — тиофен-2-карбоксилат меди, FmocCl — 9*H*-флуорен-9-илметилхлорформат.

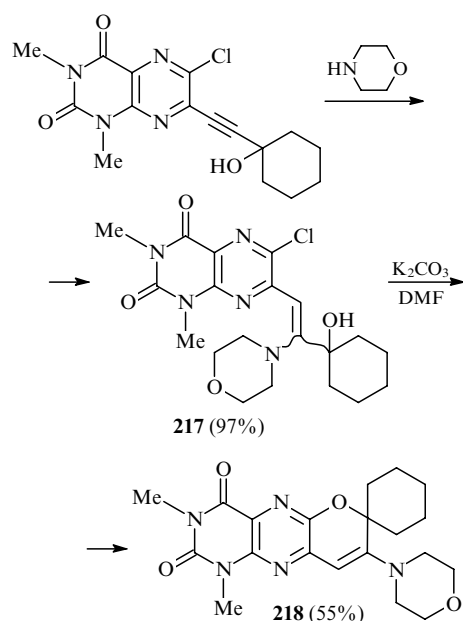


DMAP — 4-(диметиламино)пиридин.

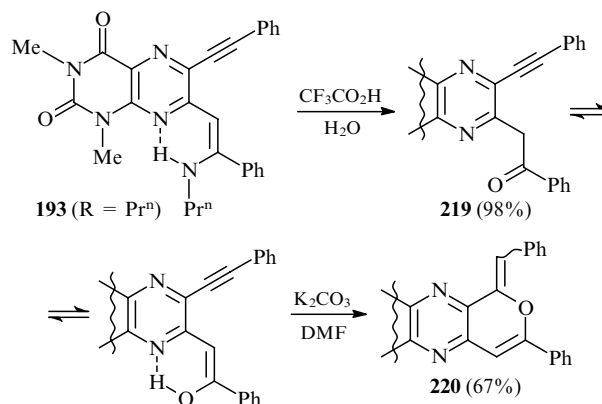
Примеры синтеза изомерных пирано[3,2-*g*]птеридину гетеросистем крайне малочисленны. Так, пирано[4,3-*g*]птеридин **215a** и его [3,2-*g*]-изомер **215b** образуются с очень низким выходом в реакции [4 + 2]-циклоприсоединения с участием пиримидо-1,2,5-оксадиазинона **216** и смеси дигидропиранил-морфолинов.¹⁰²



Взаимодействие 7-[(1-гидроксициклогексил)этил]-6-хлорпурмина с морфолином приводит с количественным выходом к енамину **217**, который при нагревании с K_2CO_3 в диметилформамиде циклизуется в спиро(циклогексан-1,7'-пирано[2,3-*g*]птеридин) **218**.^{18, 19}

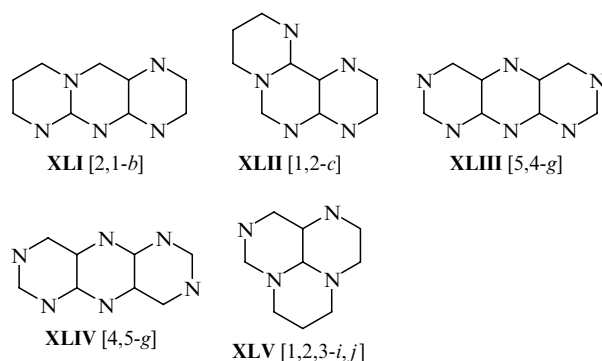


Кислотный гидролиз енамина **193** ($\text{R} = \text{Pr}^n$) и последующее катализируемое основанием внутримолекулярное нуклеофильное присоединение гидроксильной группы енольной формы соединения **219** к связи $\text{C} \equiv \text{C}$ в *орто*-положении дают 6-бензилиден-1*H*-пирано[3,4-*g*]птеридин **220**.^{18, 19}

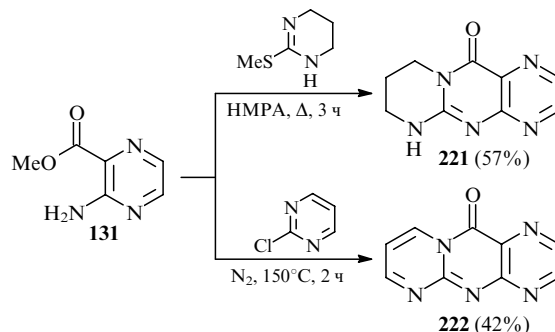


3. Пиримидоптеридины

Известные пиримидоптеридины являются производными пяти изомерных гетероциклических систем **XLI** – **XLV**.

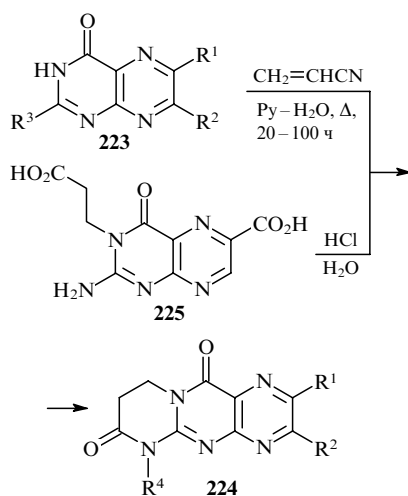


Представители системы **XLI** — соединения **221** и **222** — получают конденсацией метилового эфира 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты (**131**) с 2-метилтио-1,4,5,6-тетрагидропиримидином или 2-хлорпиримидином.⁶⁰ Механизм циклизации аналогичен превращению **131** → **132**, описанному в разделе III.5.



2-Амино- и 2-метилтиоптеридин-4-оны **223** взаимодействуют с избытком акрилонитрила в водном пиридине, образуя пиримидо[2,1-*b*]птеридины **224** с выходом 33–90%.¹⁰³ Очевидно, циклизации предшествует реакция

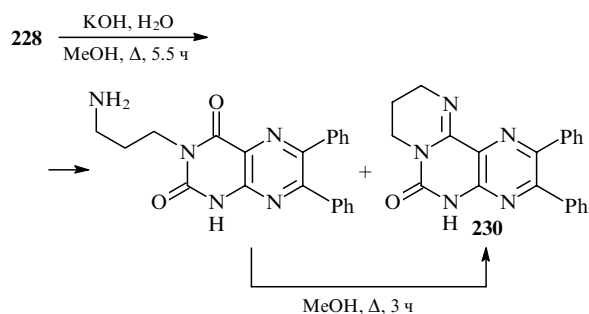
N-цианоэтилирования и последующий гидролиз нитрильной группы до амидной. Один из пиримидоптеридинов **224** ($R^1 = R^4 = H$, $R^2 = CO_2H$) получается из соединения **225** при кратковременном нагревании в кислой среде.¹⁰³



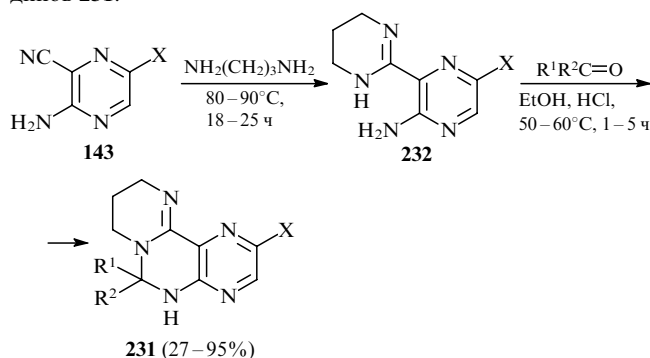
$R^1 = Me, CO_2H$; $R^2 = H, Me$;
 $R^3 = NH_2, SMe, NHX$ ($X = Me, CH_2CH_2CO_2H$); $R^4 = H, X$.

Близкий по своей сути метод построения пиримидо[2,1-*b*]птеридиновой системы предложен в работе¹⁰⁴. Обработка 3-(3-гидроксипропил)птерина **226** трифенилфосфином в тетрахлорметане ведет к образованию смеси ω-хлорпропилпроизводных **227a,b** (схема 10). В присутствии тетрагидрофурана та же реакция приводит селективно к 3-(3-хлорпропил)птерину **227b**. При действии щелочи в водном этаноле соединение **227b** циклизуется в пиримидо[2,1-*b*]птеридин **228**, синтез которого из птерина **226** можно осуществить посредством двух других внутримолекулярных реакций: 1) катализируемой основанием перегруппировки Димрота (**226** → **229**); 2) замещением гидроксильной группы атомом хлора и внутримолекулярным N-алкилированием (**229** → **228**).

При нагревании в щелочной среде пиримидо[2,1-*b*]птеридин **228** превращается в весьма неустойчивый пиримидо[1,2-*c*]птеридин **230**.¹⁰⁴



Пиримидо[1,2-*c*]птеридины **231** синтезируют в две стадии из 2-амино-3-цианопиразинов **143**. В реакции соединений **143** с 1,3-диаминопропаном образуются тетрагидропиримидинпиразины **232**. Взаимодействие последних с кетонами в присутствии HCl приводит к образованию пиримидоптеридинов **231**.⁶³



$X = H, Br$; $R^1, R^2 = Me, Et, Ph, 4-O_2NC_6H_4$; $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$.

Бензо[*g*]пиримидо[1,2,3-*i,j*]птеридин-5,7(6*H*,8*H*)-дион **233** получают подобно бензо[*g*]имидазо[1,2,3-*i,j*]птеридин-4,6(5*H*,7*H*)-дионам **151**.⁶⁶

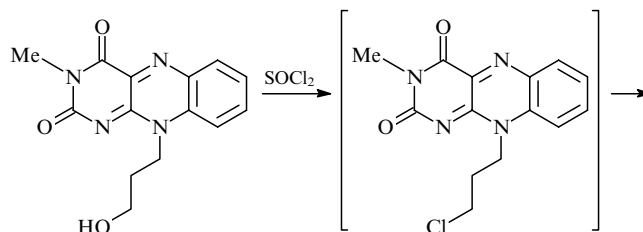
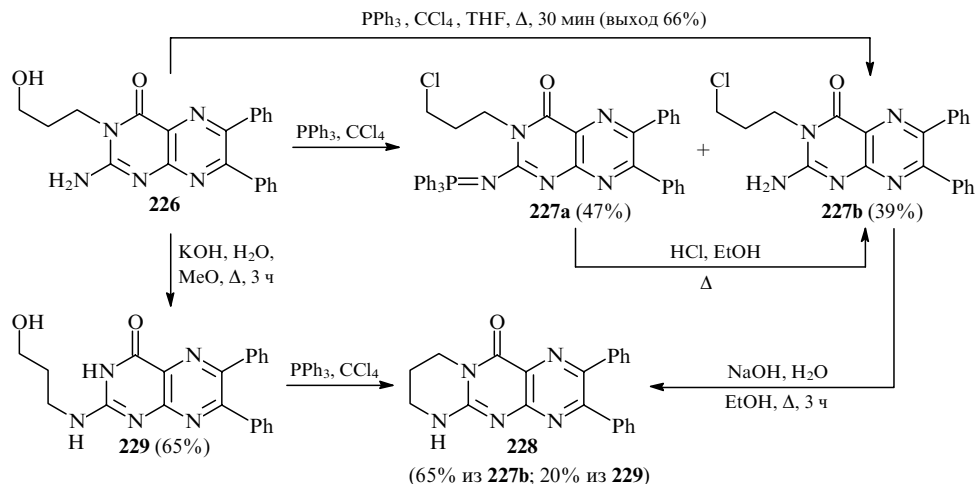
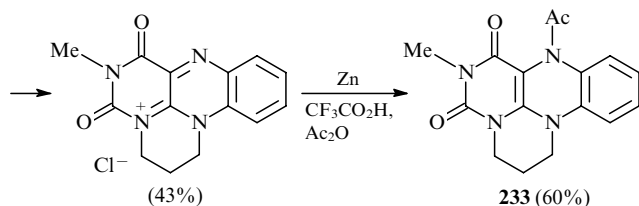
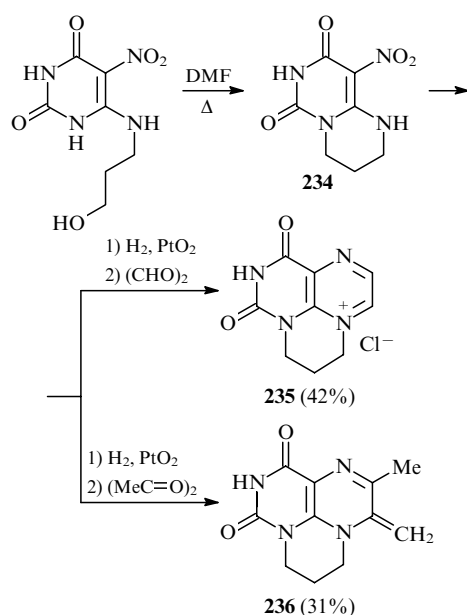


Схема 10



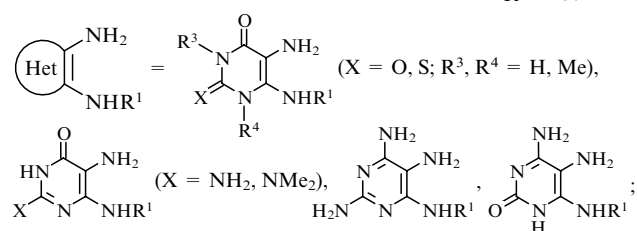
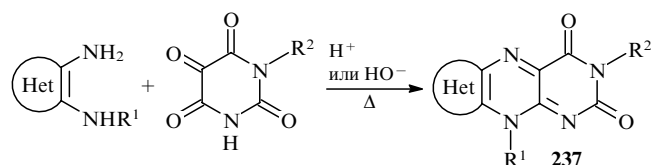


Нагревание 6-(γ-гидроксипропиламино)-5-нитроурацила в диметилформамиде приводит к пиримидопиримидинам **234**, которые превращают в *пери*-конденсированные пиримидо[1,2,3-*i,j*]птеридины **235**, **236** путем последовательного восстановления нитрогруппы и конденсации образующегося *орто*-диамина с 1,2-дикарбонильными соединениями.⁶⁵



Пиримидо[5,4-*g*]- и пиримидо[4,5-*g*]птеридинам посвящено наибольшее число работ, опубликованных преимущественно в 50–80-е гг. XX в. Исследователи рассматривали эти гетероциклические системы как аналоги (модели) флавинов и изучали их окислительно-восстановительные свойства.

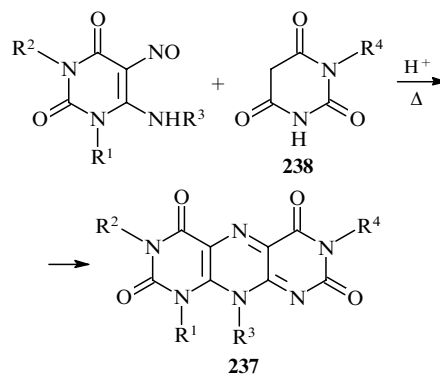
Общим методом синтеза пиримидо[5,4-*g*]птеридинов **237** является конденсация соответствующих диаминопиримидинов с аллоксанами. Реакцию катализируют как кислоты, так и щелочи. В некоторых случаях наряду с соединением **237** образуется небольшое количество его [4,5-*g*]-изомера.^{105–113}



R¹ = Me, Et, CH₂CH₂OH, D-рибитил, D-маннитил, D-сорбитил;
R² = H, Me.

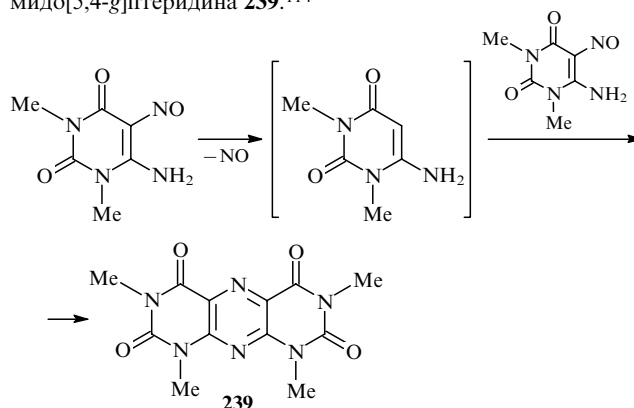
Вместо аллоксана могут быть использованы 5,5-дигалогенбарбитуровые кислоты и 2-амино-5,5-дихлорпиримидин-4,6(3*H*,5*H*)-дион.¹⁰⁸

Пиримидо[5,4-*g*]птеридины получают и при взаимодействии 6-амино-5-нитрозурацилов с барбитуровыми кислотами **238**.^{108, 109, 112}

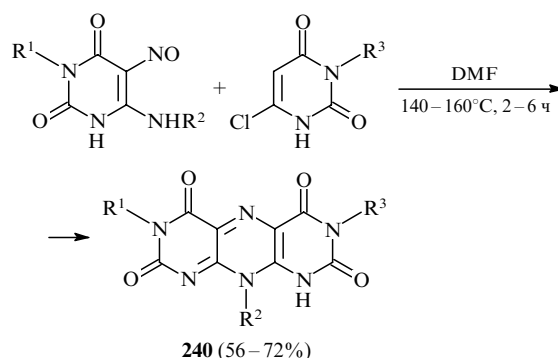


R¹, R², R⁴ = H, Me; R³ = H, Me, CH₂CH₂OH.

Продуктом плавления 6-амино-1,3-диметил-5-нитрозурацила является тетраметильное производное пиримидо[5,4-*g*]птеридина **239**.¹¹⁴



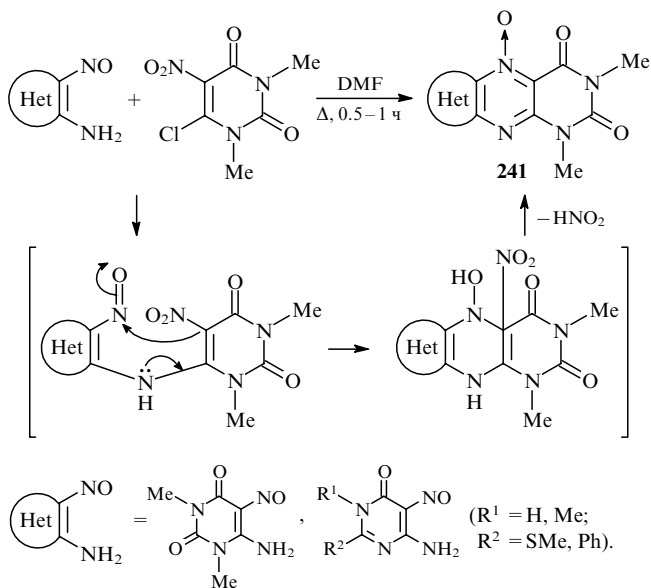
Взаимодействие 6-алкиламино-5-нитрозурацилов с 6-хлорурацилами приводит к образованию пиримидоптеридинов **240**.¹¹⁵



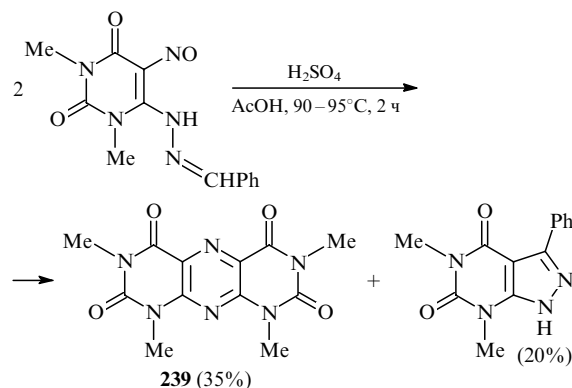
R¹, R³ = H, Me; R² = Me, Prⁿ, Buⁿ, n-C₈H₁₇, n-C₁₂H₂₅.

В результате конденсации 6-амино-5-нитропиримидинов с 1,3-диметил-5-нитро-6-хлорурацилом образуются *N*(10)-оксиды пиримидоптеридинов **241**.¹¹⁶ По мнению авторов работы, механизм превращения включает реакцию аминодегалогенирования и последующую внутримолекулярную

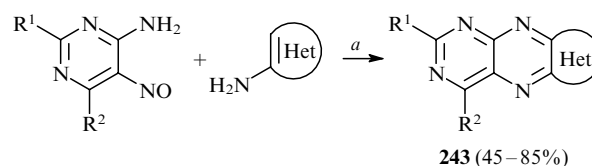
нуклеофильную атаку по нитрогруппе с элиминированием молекулы HNO_2 .



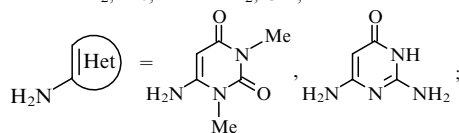
Основным продуктом самоконденсации 6-бензиленгидразино-1,3-диметил-5-нитрозурацила в кислой среде является соединение **239**.¹¹⁹



Пиримидоптеридины **243** изомерного [4,5-*g*]-ряда образуются в реакции 4-амино-5-нитрозопиримидинов с 6-аминопиримидинонами.^{120, 121}

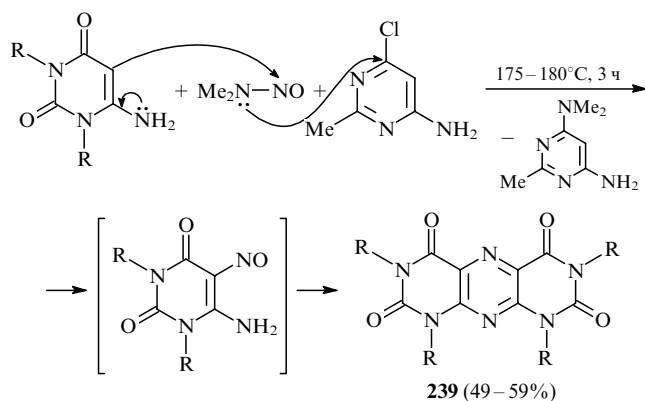


$R^1 = \text{NH}_2, \text{Me}; R^2 = \text{NH}_2, \text{OH};$



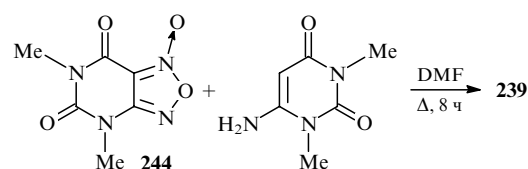
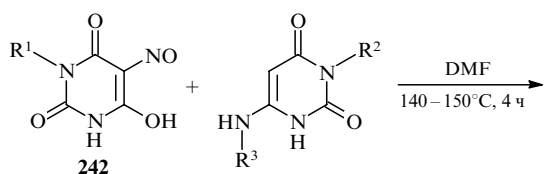
α — $\text{AcOH}, \Delta, 3 \text{ ч}$ или $\text{TsOH} - \text{AcOH}, 113^\circ\text{C}, 20 \text{ ч}.$

Трехкомпонентная реакция, ведущая к образованию пиримидо[5,4-*g*]птеридинов, предложена в работе¹¹⁷. Исходными соединениями служат 6-аминоурацилы, 4-амино-2-метил-6-хлорпиримидин и *N*-нитрозодиметиламин. Последний в ходе реакции нитрозирует исходный урацил и одновременно аминирует хлорпиримидин. Две молекулы получающегося при этом аминонитрозурацила взаимодействуют друг с другом, образуя пиримидо[5,4-*g*]птеридин **239**.



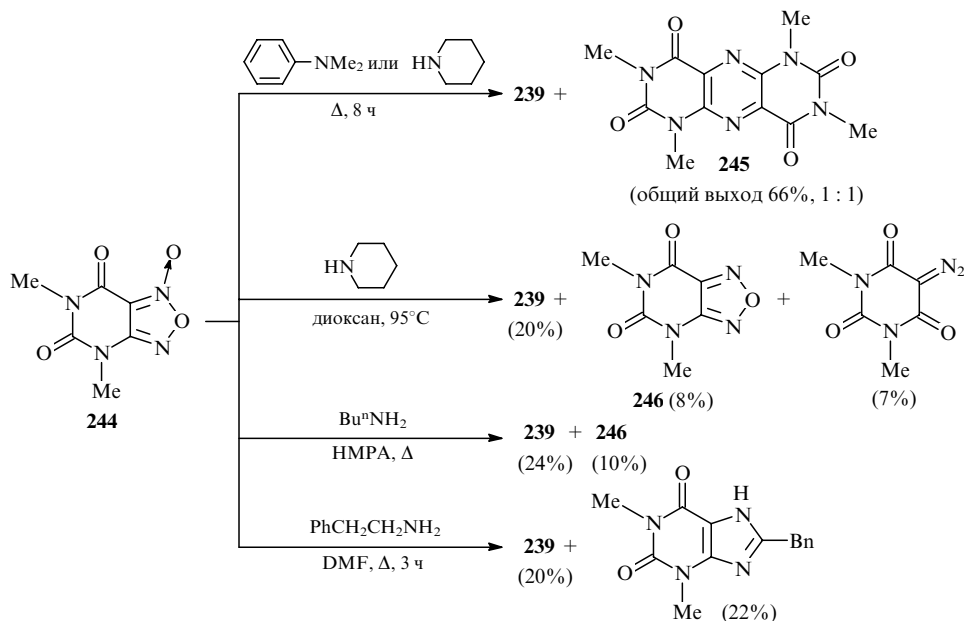
$R = \text{Me, Et}.$

6-Алкиламино- и 6-ариламиноурацилы реагируют с 5-нитрозобарбитуровыми кислотами **242** при нагревании в ДМФА, давая 10-замещенные пиримидо[5,4-*g*]птеридины **240**.¹¹⁸

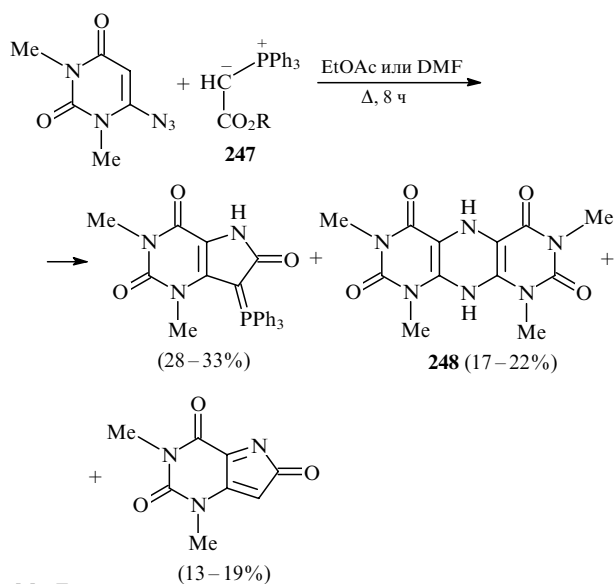


В результате самоконденсации фураксана **244** в присутствии алкил- и ариламинов или $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ также получается соединение **239**.^{122–124} Однако реакция протекает неоднозначно: наряду с пиримидоптеридином **239** образуются значительные количества других продуктов (например, соединений **245, 246**) (схема 11).

Схема 11

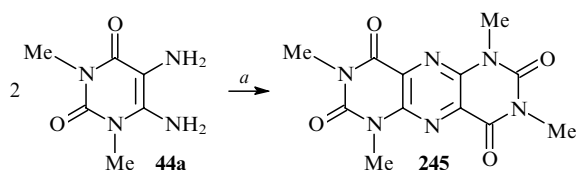


Соединение **239** образуется также при термоллизе 6-азидо-1,3-диметилаурацила.¹²⁵ Продолжительное нагревание этого азидо с реактивом Виттига **247** в этилацетате или диметилформамиде дает дигидропиримидоптеридин **248** в качестве одного из продуктов.¹²⁶



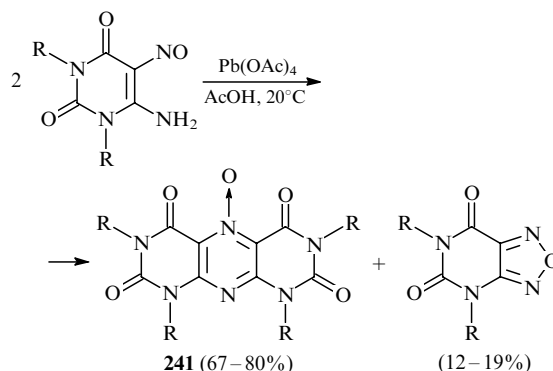
R = Me, Et.

5,6-Диаминоурацил **44a** превращается в пиримидо[4,5-g]-птеридин **245** при нагревании в кислой среде.^{127, 128}



α — 1) HCl, H₂O, Δ, 12 ч; 2) CCl₃CO₂H, DMF, Δ, 3 ч; 3) 2-NH₂C₆H₄CO₂H, 200°C, 1 ч.

Окисление 6-амино-5-нитрозурацилов тетраацетатом свинца в уксусной кислоте приводит к смеси *N*(10)-оксидов пиримидо[5,4-*g*]птеридинов **241** и фуразанопиримидинонов.^{129–131} В работе¹³¹ изучен механизм данного превращения. Соединения **241** обладают уникальными для гетероциклических N-оксидов свойствами: в фотохимических условиях они могут служить акцепторами электрона, переносчиками атома кислорода или дегидрирующими агентами в зависимости от природы субстрата.¹³¹ Многие из них проявляют цитотоксическую, антибактериальную и другие виды биологической активности.¹³¹

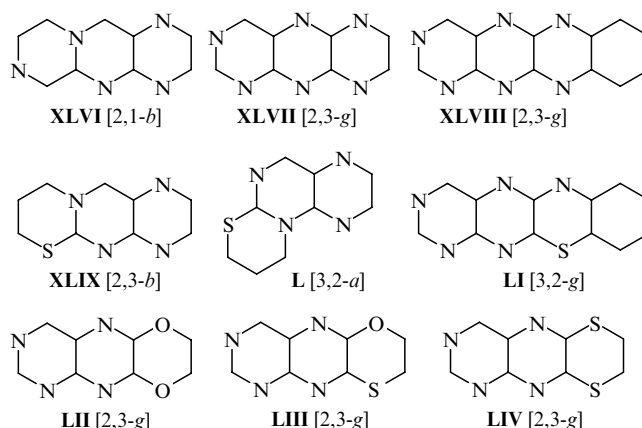
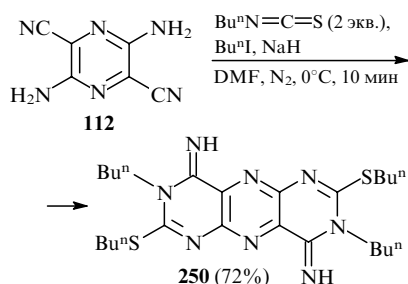
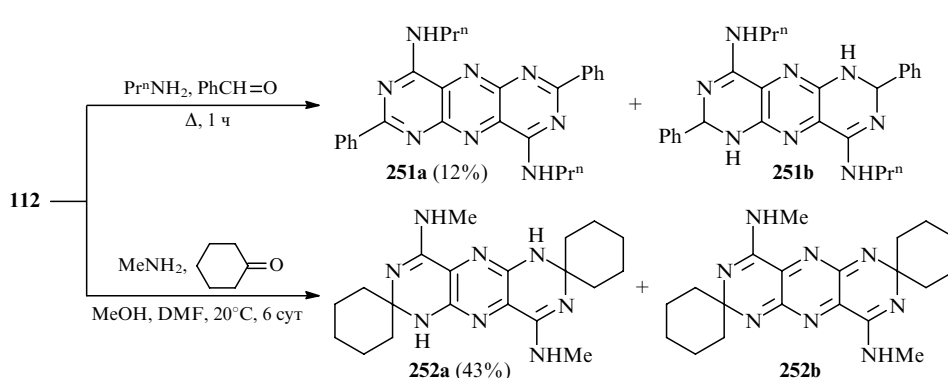
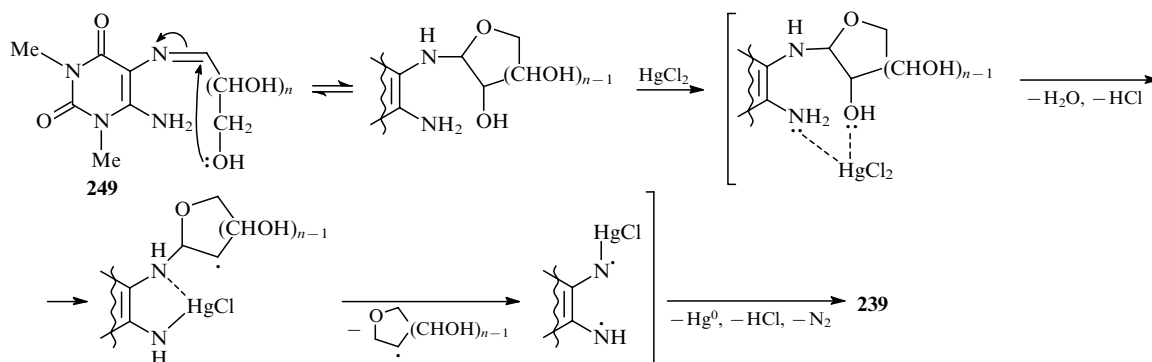


R = Me, Ph.

Окисление 5,6-диаминоурацилов водным раствором FeCl₃ приводит к соединениям **239**, не содержащим N-оксидной группы.¹³²

Основания Шиффа **249**, полученные из 5,6-диаминоурацила **44a** и D-глюкозы, D- или L-арабинозы, взаимодействуют с хлоридом ртути в ДМСО, образуя соединение **239** (схема 12).^{133, 134} Установлено, что реакция протекает по радикальному механизму. В качестве окислителя может быть использован пероксид никеля.¹³⁵

Пиримидо[4,5-*g*]птеридины получают также из производных пиазина. Обработка 2,5-диамино-3,6-дицианопиазина (**112**) бутилизотиоцианатом в присутствии гидрида натрия и бутилиодида приводит к пиримидо[4,5-*g*]птеридину **250**.⁵⁴

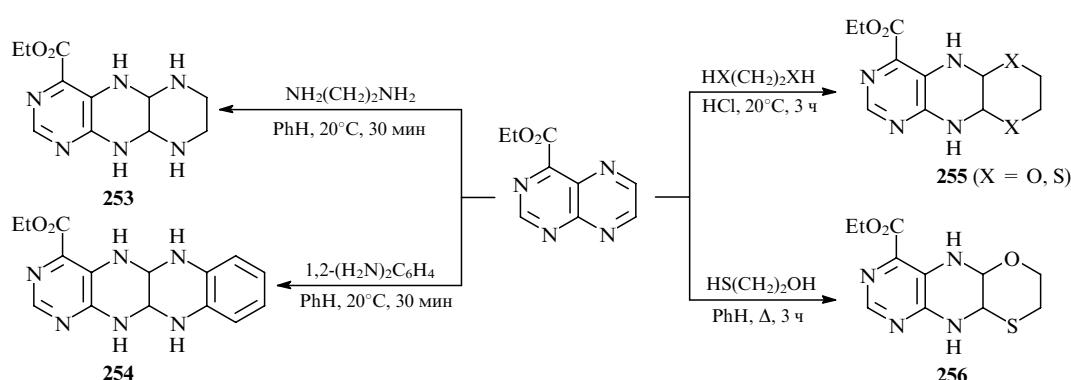


В реакции пиразина **112** с бензальдегидом и пропиламином получается смесь продуктов **251a,b**,⁵⁴ тогда как при использовании циклогексанона и метиламина образуются спиро соединения **252a,b** (схема 13).

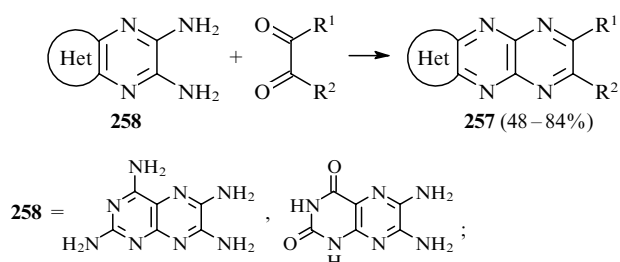
4. Птеридины, конденсированные с другими шестичленными циклами

В этом разделе кратко рассмотрены методы синтеза производных, относящихся к гетеросистемам **XLVI–LIV**.

В основе получения пиазино-, хиноксалино-, 1,4-диоксино-, 1,4-оксатино- и 1,4-дитиино[2,3-*g*]птеридинов **253–256** лежит тандемная реакция присоединения бифункциональных нуклеофилов к незамещенному по атомам C(6) и C(7) 4-этоксикарбонилптеридину (схема 14).¹³⁶

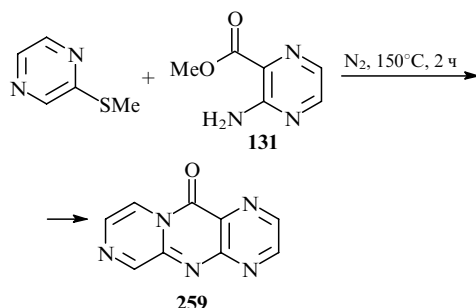


Пиразино[2,3-*g*]птеридины **257** получают сплавлением 6,7-диаминоптеридинов **258** с 1,2-дикарбонильными соединениями.^{51, 52} При использовании *трет*-бутилглиоксала реакцию проводят при нагревании в водно-спиртовом растворе в присутствии трифторуксусной кислоты.⁵²

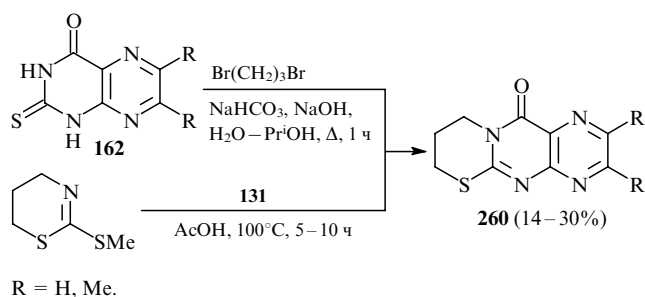


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OH}, \text{Cl}, \text{Ph}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Bu}^t$; $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$.

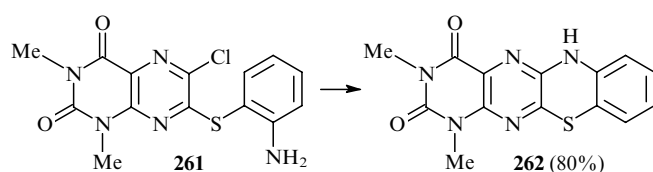
Взаимодействие 3-аминопиразин-2-карбоксилата **131** с 2-метилтиопиразином приводит к пиразино[2,1-*b*]птеридину **259**.⁶⁰



Катализируемая основаниями конденсация 2-тиоломазина **162** ($\text{R} = \text{H}$) с 1,3-дибромпропаном дает 1,3-тиазино[2,3-*b*]птеридин **260**.^{69, 70} Аналогичная реакция соединения **162** ($\text{R} = \text{Me}$) приводит к образованию трудноразделимой смеси изомерных 1,3-тиазино[2,3-*b*] и 1,3-тиазино[3,2-*a*]птеридинов.⁶⁹ Более эффективным методом синтеза тиазиноптеридинов **260** является взаимодействие метил-3-аминопиразин-2-карбоксилата (**131**) с 2-метилтио-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазином.⁶⁰

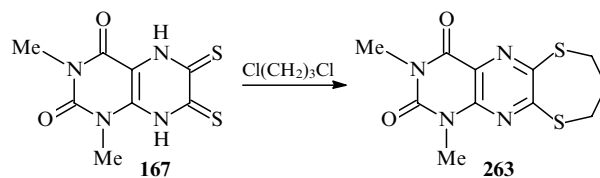


Нагревание 7-(2-аминофенил)тио-6-хлорлюмазина **261** приводит к внутримолекулярной реакции аминодегалогенирования и образованию бензо-1,4-тиазино[3,2-*g*]птеридина **262**.⁷¹

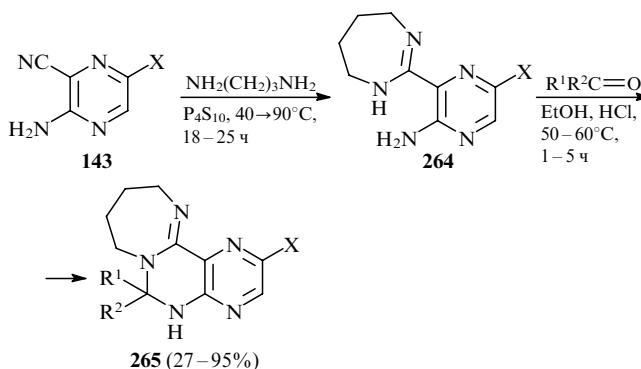


V. Птеридины, конденсированные с семичленным гетероциклом

Опубликованы лишь два примера синтеза птеридинов, конденсированных с семичленным гетероциклом. Так, при действии 1,3-дихлорпропана на 6,7-дитиоломазин **167** получается соединение **263**.³⁸



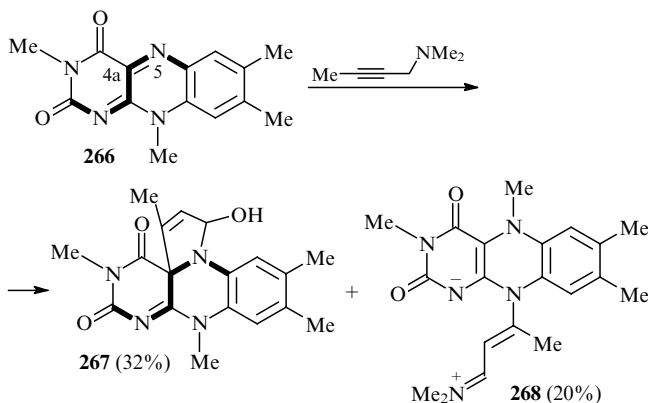
В результате конденсации *o*-аминоцианопиразинов **143** с 1,3-диаминопропаном образуются соединения **264**, которые циклизуются в 1,3-диазепино[1,2-*c*]птеридины **265** при обработке кетонами в кислой среде.⁶³



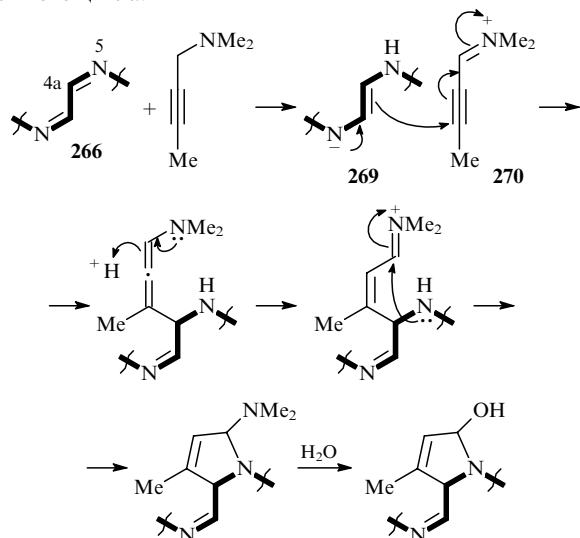
$\text{X} = \text{H}, \text{Br}$; $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ и др.

VI. Другие полигетероциклические производные птеридина

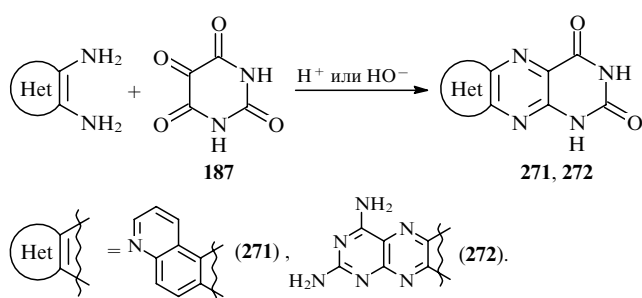
Помимо рассмотренных в предыдущих разделах индоло-, бензофуоро-, бензимидазо-, хиноксалино- и бензотиазиноптеридинов, в литературе имеются сведения о синтезе других полиядерных птеридинов. Например, при облучении смеси 3-метиллюмифлавина (**266**) с *N,N*-диметил-2-бутилиламином в ацетонитриле в присутствии фосфатного буфера (pH 7.2) образуется пирролоизоаллоксазин **267** наряду с флавоцианином **268** (жирными линиями выделены фрагменты соединения **266** и продукта **267**, которые рассматриваются далее при обсуждении механизма реакции).¹³⁷



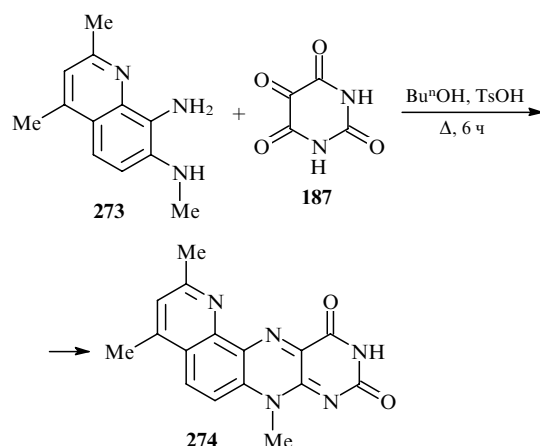
Реакция начинается с переноса двух электронов от третичного амина к 3-метиллюмифлавиину (**266**), затем происходит миграция протона и образуются промежуточные ионы **269** и **270**. Нуклеофильное присоединение аниона **269** к тройной связи $C\equiv C$ катиона **270** приводит к замыканию пиррольного цикла.



Конденсацией *o*-диаминоаренов с аллоксаном (**187**) получены хинолино[5,6-*g*]птеридин-9,11(8*H*,10*H*)-дион (**271**) (см. ¹³⁸) и 7,9-диаминоптеридино[6,7-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**272**).⁵¹

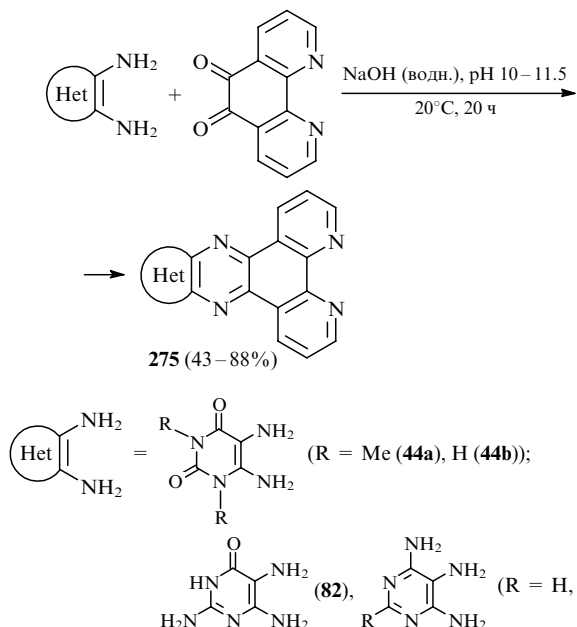


Аналогичное взаимодействие 7,8-диаминохинолина **273** с аллоксаном приводит к 2,4,7-триметилхинолино[8,7-*g*]птеридин-9,11(7*H*,10*H*)-диону (**274**).¹³⁹ Соединение **274** и его 10-алкилпроизводные¹⁴⁰ содержат азафенантролиновый фрагмент и способны координировать ионы металлов.

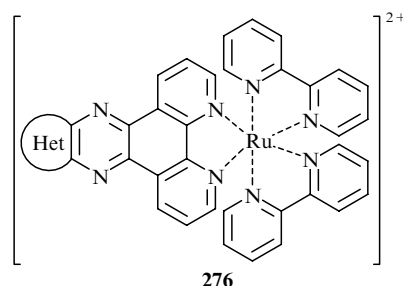


Подобные комплексы служат не только модельными системами металлофлавопротеинов, но могут быть использованы как катализаторы окисления *in vitro*.

Конденсация 5,6-диаминопиримидинов с фенантролин-5,6-дионом дает птеридино[6,7-*f*]-1,10-фенантролины **275**.^{141–144} Соединения **275** подобно флавиам обратимо восстанавливаются в водном растворе на электроде из стеклоуглерода (одно- и двухэлектронное восстановление по пиразиновому циклу) и служат удобными медиаторами электрохимических процессов.



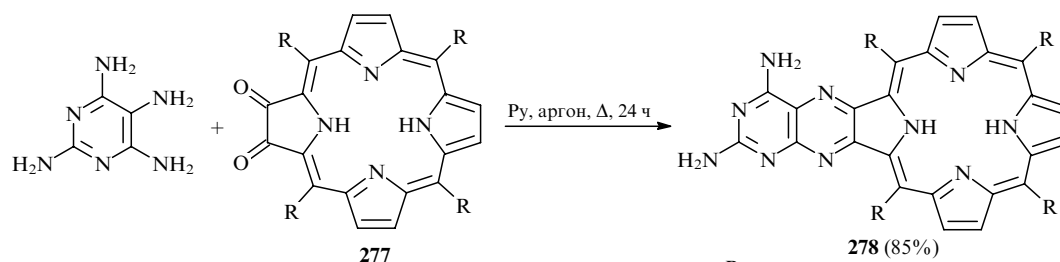
Рутениевые комплексы птеридинофенантролинов **275**, например комплекс **276**, обладают свойствами интеркаляторов и могут использоваться как чувствительные люминесцентные зонды для ДНК.¹⁴⁵



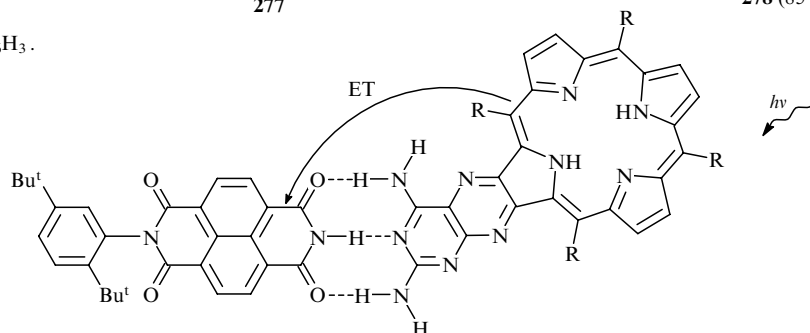
Взаимодействие тетрааминопиримидина с 17,18-диоксо-тетраарилпорфирином **277** приводит к образованию птеридино[2,3-*b*]порфирина **278**, который был исследован как компонент модельной жесткой нековалентной системы переноса заряда (электрона) (схема 15).¹⁴⁶

Конденсация 5-аминоцитидина с изатинами **279** при нагревании в водном этаноле сопровождается внутримолекулярной реакцией нуклеофильного присоединения ОН-группы интермедиата **280** по атому С(4) пиримидинового цикла, ведущей к 1,5,3-диоксазепино[3,2-*c*]индо-ло[3,2-*g*]птеридинам **281**.^{147–149} Путем несложных процедур последние превращают в соединения **282**, у которых выявлена умеренная противолейкемическая активность (схема 16).

Схема 15

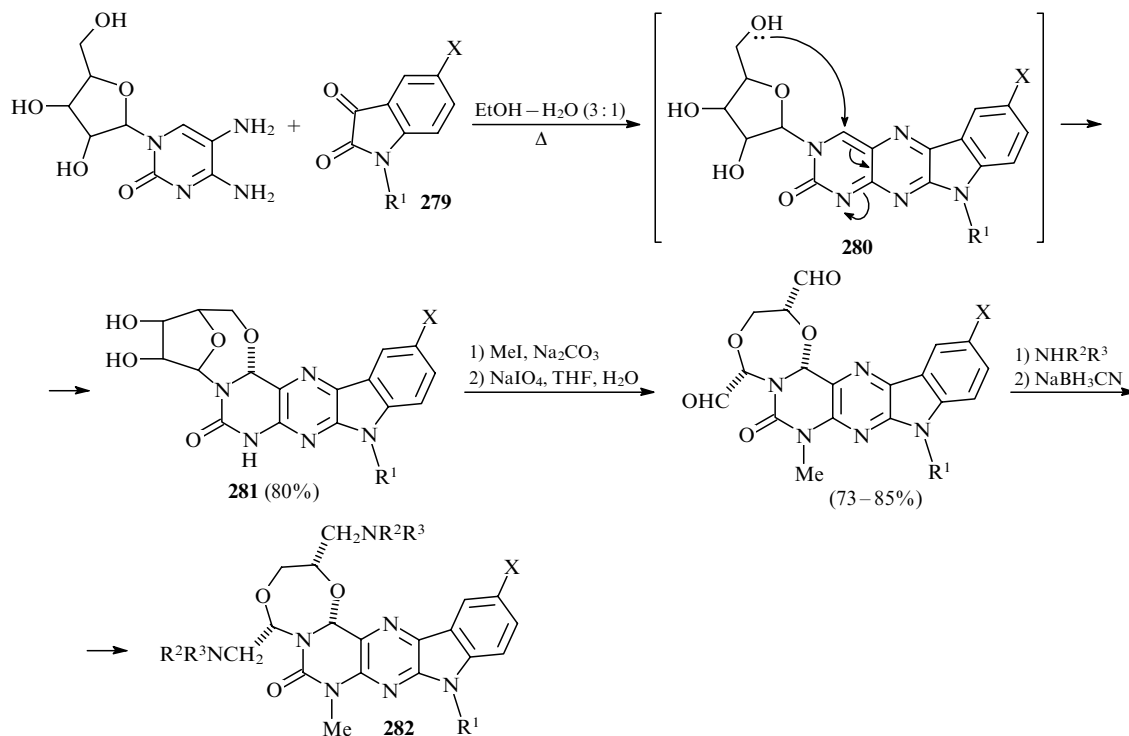


R = 3,5-Bu^t₂C₆H₃.



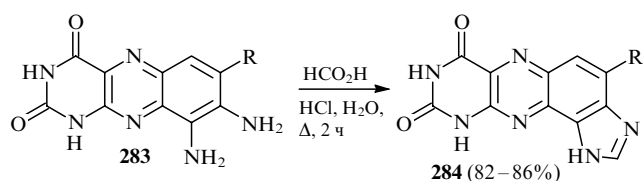
Модельная система переноса электрона (ET)

Схема 16



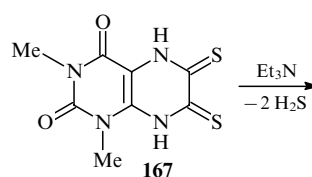
R¹ = H, Me; X = H, F; NR²R³ = NEt₂, N(CH₂)₄NMe, NMeR⁴ (R⁴ = (CH₂)₃NMe₂, $\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{NMe}$).

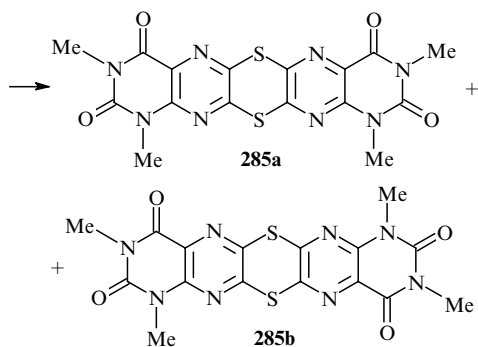
При нагревании диаминов **283** с муравьиной кислотой образуются имидазо[4,5-*j*]аллоксазины **284**.¹⁵⁰



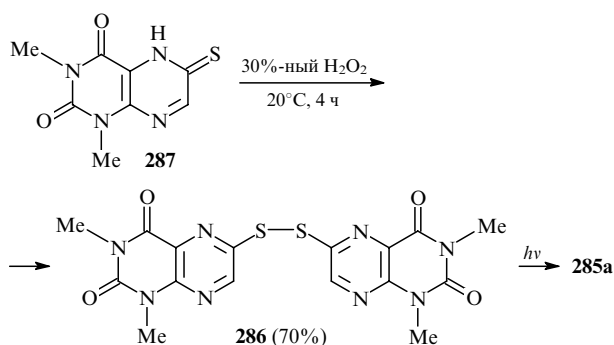
R = H, Me.

Люмазин-6,7-дитион (**167**) в триэтиламинe подвергается самоконденсации, в результате которой получается смесь пентациклических соединений **285a,b**.³⁸



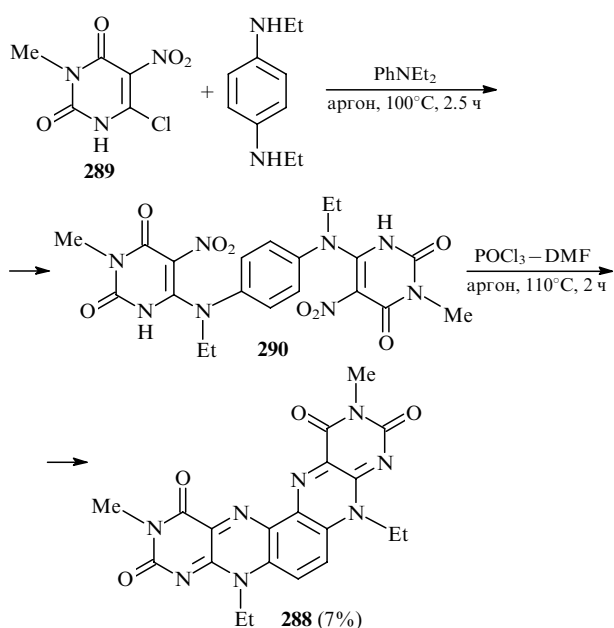


Соединение **285a** образуется также при длительном облучении дитиеридинилдисульфида **286**, полученного, в свою очередь, окислением тиона **287**.¹⁵¹

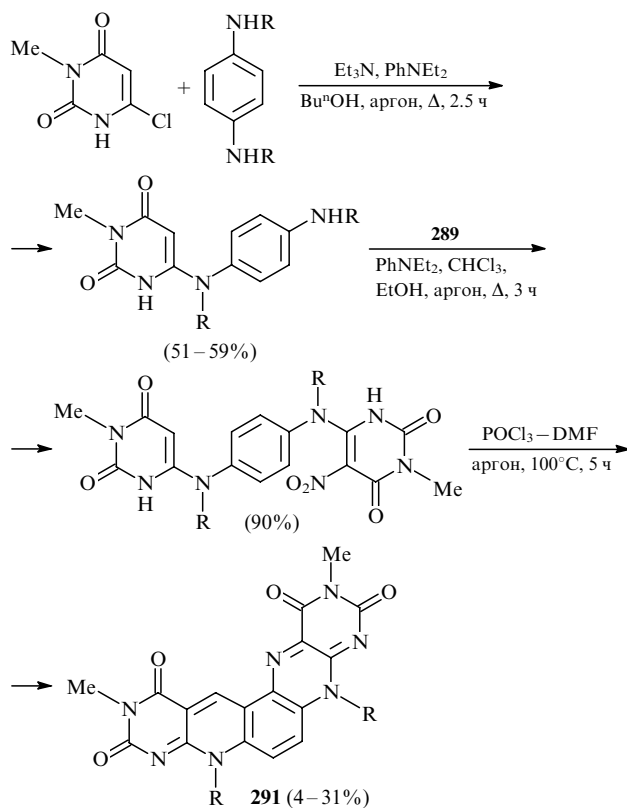


В аналогичную циклизацию вступает и изомерный люмазин-7-тион, образуя дитиинодиптеридин **285b**.¹⁵¹ 1,3-Диметил-6,7-дихлорлюмазин (**15**) при нагревании с тиомочевинной в спирте, а затем в ДМФА дает смесь соединений **285a,b**.¹⁵¹

Пентациклические ангулярные бензодиптеридины **288** получены в две стадии из 5-нитро-6-хлорурацила **289** и *N,N'*-диэтил-*m*-фенилендиамин. Нагревание образующегося на первой стадии соединения **290** в смеси POCl_3 –ДМФА приводит к замыканию двух пиразиновых циклов и образованию бензодиптеридинов **288**.¹⁵²

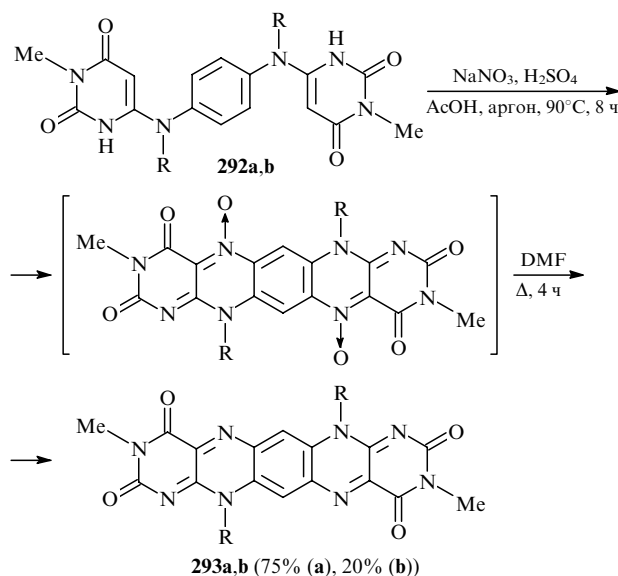


Дезапроизводные соединения **288** — пентациклы **291** — получают аналогично, используя в качестве исходных веществ 6-хлорурацил, *N,N'*-диалкил-*m*-фенилендиамин и нитрохлорурацил **289**.¹⁵²



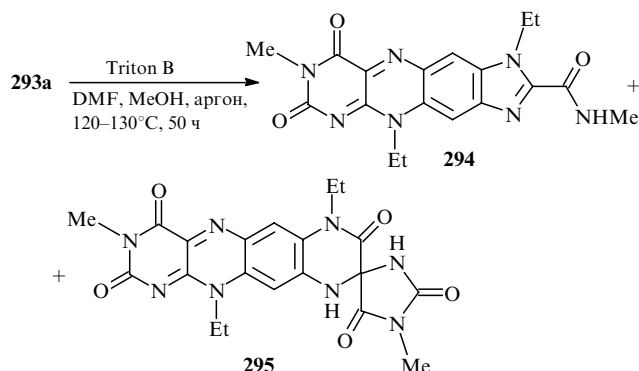
$R = \text{Et}, n\text{-C}_8\text{H}_{17}, n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$.

Нитрование диаминов **292a,b** сопровождается гетероциклизацией, приводящей к линейным бензодиптеридинам **293a,b**.¹⁵²

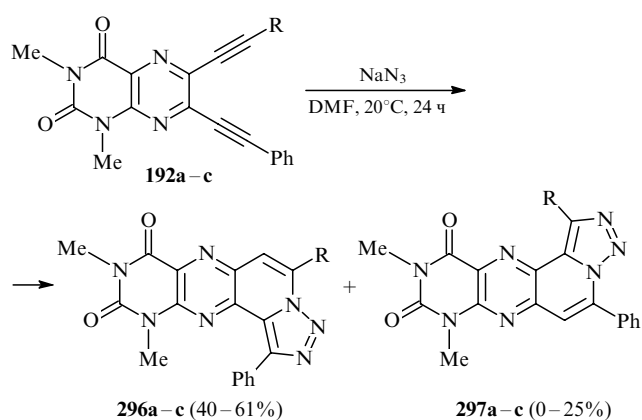


$R = \text{Et}$ (**a**), $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ (**b**).

Нагревание бензодиптеридина **293a** с Triton В в диметилформамиде ведет к рециклизации одного из пиримидиновых колец и образованию смеси соединений **294** и **295**.¹⁵²

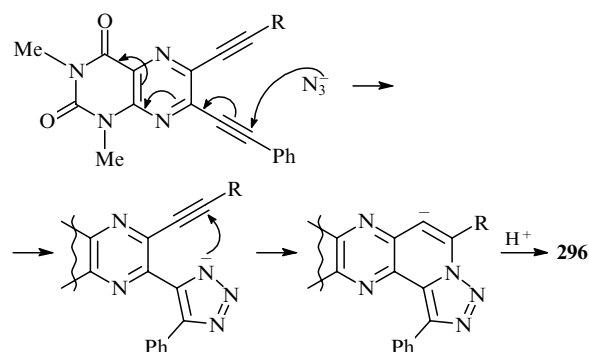


При обработке 6,7-диалкиниллюмазинов **192a–c** азидом натрия в диметилформамиде образуются 1,2,3-триазоло-[1',5';1,2]пиридо[4,3-g]птеридины **296a–c** наряду с изомерными соединениями **297a–c**.¹⁵³



R = Ph (**a**), n-C₆H₁₃ (**b**), (**c**).

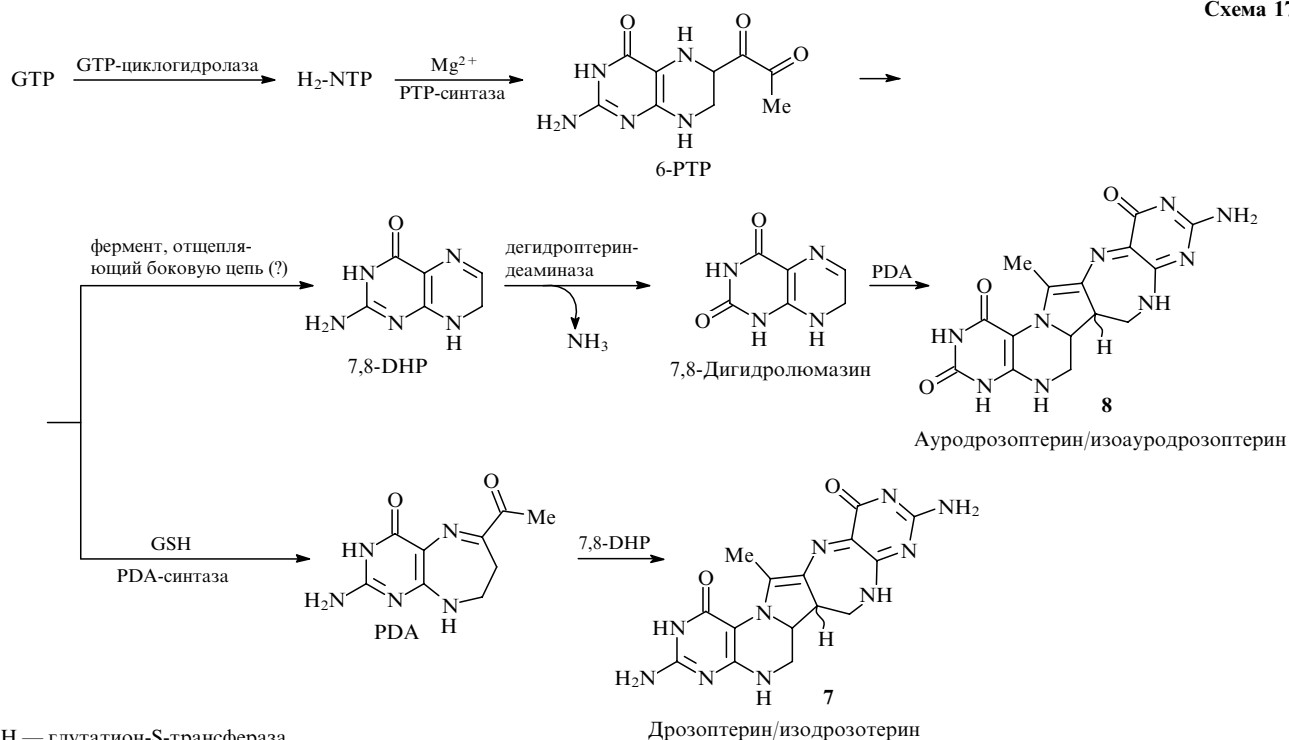
Механизм данной тандемной циклизации можно представить следующим образом:



Пожалуй, наиболее сложными конденсированными структурами на основе птеридина являются упомянутые во введении пигменты глаз плодовых мушек *Drosophila melanogaster* — дрозоптерин (**7**), ауродрозоптерин (**8**) и их энантиомеры.^{8–10} Их биосинтез¹⁰ включает превращение гуанозинтрифосфата (GTP) в 7,8-дигидронеоптеринтрифосфат (H₂-NTP) и далее в 6-пирувоилтетрагидроптерин (6-РТР). Одна из последующих ферментативных реакций ведет к превращению 6-РТР в пиримидодиазепин (PDA), а другая — к образованию 7,8-дигидроптерина (7,8-DHP). В результате неферментативной конденсации PDA и 7,8-дигидроптерина получают дрозоптерин и его энантиомер изодрозоптерин. Образованию ауродрозоптерина и изоауродрозоптерина предшествует дезаминирование 7,8-дигидроптерина. Продукт этой реакции — 7,8-дигидролюмазин — конденсируется с PDA, давая минорные пигменты ауродрозоптерин и изоауродрозоптерин (схема 17).

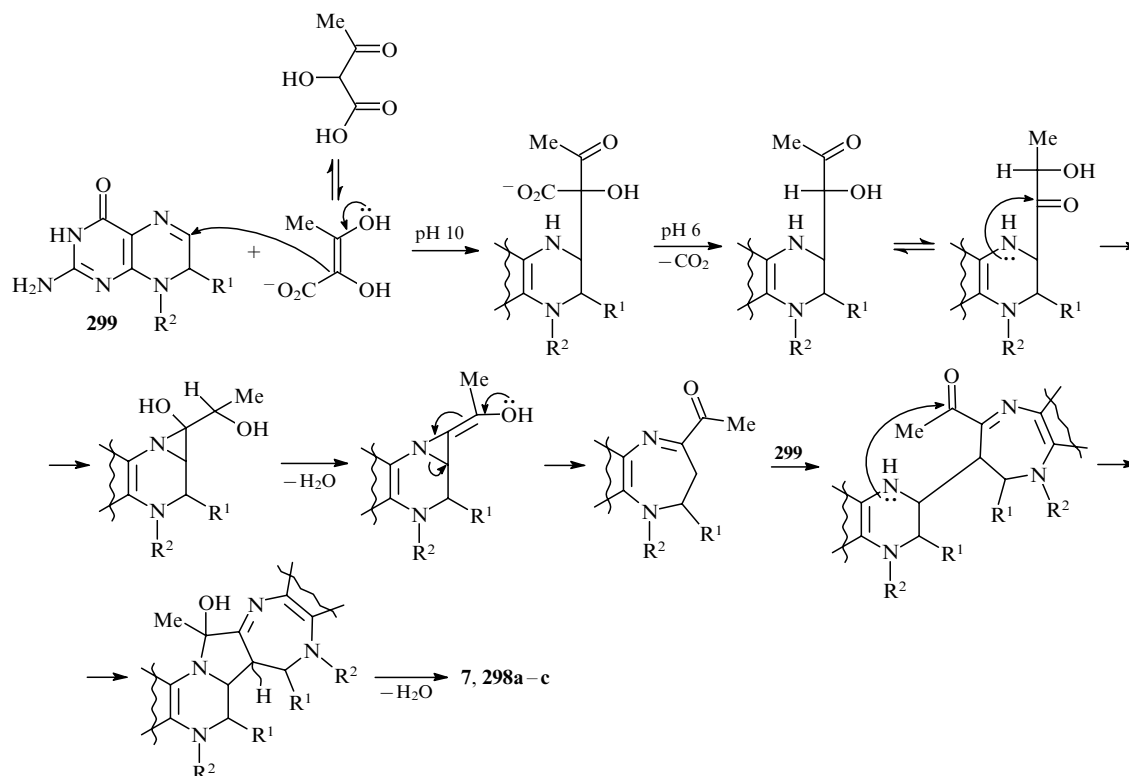
Удивительно, что соединения **7** и **298a–c** с такой сложной структурой могут быть получены конденсацией 7,8-дигид-

Схема 17

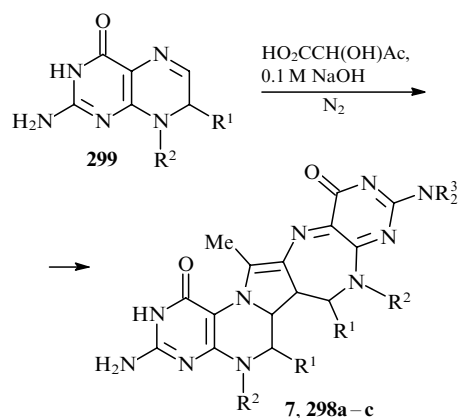


GSH — глутатион-S-трансфераза.

Схема 18



роптеринов **299** с 2-гидрокси-3-оксобутановой кислотой в щелочной среде.^{8, 154}



Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
7	H	H	H	45
298a	H	Me	H	5
298b	Me	H	H	3.6
298c	H	Me	Me	10

Предполагаемый механизм этого превращения показан на схеме 18.

Синтез ауродрозоптерина (**8**) осуществлен конденсацией 2-амино-6-ацетил-3,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиримидо[4,5-*b*]-1,4-дiazepин-4-она и 7,8-дигидролюмазина при pH 3 (в HCl).¹⁵⁵

* * *

В заключение следует отметить, что в последние годы изучение химии птеридинов все сильнее переплетается с иссле-

дованиями их биохимии, фармакологии и применения в медицине. Развитие синтетических подходов к гетероконденсированным птеридинам создает хорошие предпосылки для поиска путей их практического использования, в том числе в медицинской химии.

Обзор подготовлен при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 11-03-00079-а).

Литература

1. R.R.Mendel, A.G.Smith, A.Marquet, M.J.Warren. *Nat. Prod. Rep.*, **24**, 963 (2007)
2. F.Rébeillé, S.Ravel, A.Marquet, R.R.Mendel, A.G.Smith, M.J.Warren. *Nat. Prod. Rep.*, **24**, 949 (2007)
3. M.E.Webb, A.Marquet, R.R.Mendel, F.Rébeillé, A.G.Smith. *Nat. Prod. Rep.*, **24**, 988 (2007)
4. Y.-B.Li, W.-H.Huang, Y.Xiang. *Helv. Chim. Acta*, **91**, 303 (2008)
5. P.Van Beelen, J.W.Van Neck, R.M.de Cock, G.D.Vogels, W.Guijt, C.A.G.Haasnoot. *Biochemistry*, **23**, 4448 (1984)
6. P.X.Iten, H.Märki-Danzig, H.Koch, C.H.Eugster. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 550 (1984)
7. H.Märki-Danzig, C.H.Eugster. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 570 (1984)
8. N.Theobald, W.Pfleiderer. *Chem. Ber.*, **111**, 3385 (1978)
9. J.Kim, H.Suh, S.Kim, K.Kim, C.Anh, J.Yim. *Biochem. J.*, **398**, 451 (2006)
10. J.Kim, S.I.Park, C.Anh, H.Kim, J.Yim. *J. Biol. Chem.*, **284**, 23426 (2009)
11. T.Kosuge, H.Zenda, A.Ochiai, N.Masaki, M.Noguchi, S.Kimura, H.Narita. *Tetrahedron Lett.*, **13**, 2545 (1972)
12. D.J.Brown. In *Pteridines*. (Ed. D.J.Brown). Wiley, New York, 1988
13. W.Pfleiderer. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 3. Pt. 2B. (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees). Pergamon Press, Oxford, 1984. P. 263

14. W.Pfleiderer. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Vol. 7. (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven). Pergamon Press, Oxford, 1996. P. 679
15. C.Suckling, C.Gibson, J.Huggan. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. (Eds A.R.Katritzky, C.A.Ramsden, E.F.V.Scriven, R.J.K.Taylor). Elsevier, Amsterdam, 2008. P. 915
16. T.Nishio, T.Nishiyama, Y.Omote. *Liebigs Ann. Chem.*, 441 (1988)
17. И.В.Казанцева, В.Г.Баклыков, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Химия гетероцикл. соединений*, 420 (1986)
18. Ши Ван Данг, А.В.Гулевская, А.Ф.Пожарский, Р.В.Котелевская. *Химия гетероцикл. соединений*, 140 (2005)
19. A.V.Gulevskaya, Shee Van Dang, A.F.Pozharskii. *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 413 (2005)
20. А.В.Гулевская, Ши Ван Данг, А.Ф.Пожарский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1328 (2003)
21. R.H.Baur, W.Pfleiderer. *Isr. J. Chem.*, **27**, 81 (1986)
22. E.C.Taylor, D.J.Dumas. *J. Org. Chem.*, **47**, 116 (1982)
23. Р.Г.Глушков, О.С.Сизова, Г.А.Модникова, А.С.Соколова, В.А.Чернов. *Хим.-фарм. журн.*, **29** (5), 19 (1995)
24. M.Viscontini, Y.Furuta. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1819 (1973)
25. A.Kaiser, H.P.Wessel. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 766 (1987)
26. N.Nishimura, Y.Hasegawa, S.Mizuno, M.Yuasa, I.Maeba. *Heterocycles*, **48**, 2339 (1998)
27. I.Maeba, K.Kitaori, C.Ito. *J. Org. Chem.*, **54**, 3927 (1989)
28. T.Steinlin, A.Vasella. *Helv. Chim. Acta*, **91**, 435 (2008)
29. M.Hori, T.Kataoka, H.Shimizu, E.Imai, Y.Matsumoto, M.Kawachi. *Heterocycles*, **19**, 1845 (1982)
30. M.Hori, T.Kataoka, H.Shimizu, E.Imai, Y.Matsumoto, M.Kawachi, K.Kuratani, M.Yokomoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1328 (1986)
31. L.-Y.Zheng, Q.Dang, S.-G.Guo, J.-B.Xiang, X.Bai. *Chem. J. Chin. Univ.*, **27**, 1869 (2006)
32. L.Zheng, J.Xiang, Q.Dang, S.Guo, X.Bai. *J. Comb. Chem.*, **7**, 813 (2005)
33. J.Xiang, L.Zheng, F.Chen, Q.Dang, X.Bai. *Org. Lett.*, **9**, 765 (2007)
34. J.Xiang, L.Zheng, H.Xie, X.Hu, Q.Dang, X.Bai. *Tetrahedron*, **64**, 9101 (2008)
35. J.Bergman, C.Damberg, H.Vallberg. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **115**, 31 (1996)
36. A.Albert, H.Mizuno. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1615 (1973)
37. A.Albert, H.Mizuno. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1974 (1973)
38. K.Abou-Hadeed, W.Pfleiderer. In *Chemistry and Biology of Pteridines and Folic Acid Derivatives. Proceeding of the 7th International Symposium*. St. Andrews, Scotland, 1982; Kluwer Academic, Berlin; New York, 1983. P. 493
39. S.Murata, M.Kujima, T.Sugimoto, K.Murakami, C.Seo. *Heterocycles*, **50**, 117 (1999)
40. M.Kujima, K.Kudoh, S.Murata. *Heterocycles*, **57**, 1841 (2002)
41. E.C.Taylor, J.L.Pont, J.C.Warner. *J. Org. Chem.*, **53**, 3568 (1988)
42. E.C.Taylor, J.L.Pont, J.C.Warner. *Tetrahedron*, **43**, 5159 (1987)
43. M.Ishizuka, K.Ushio, T.Toraya, S.Fukui. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **111**, 537 (1983)
44. K.Ushio, M.Ishizuka, M.Kogushi, S.Fukui, T.Toraya. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **135**, 256 (1986)
45. A.Sakurai, M.Goto. *Tetrahedron Lett.*, 2941 (1968)
46. E.C.Taylor, L.A.Reiter. *J. Org. Chem.*, **47**, 528 (1982)
47. E.C.Taylor, L.A.Reiter. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 285 (1989)
48. E.C.Taylor, A.L.Saab. *J. Org. Chem.*, **53**, 5839 (1988)
49. M.Armengol, J.A.Joule. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 154 (2001)
50. E.C.Taylor, E.Wachsen. *J. Org. Chem.*, **43**, 4154 (1978)
51. E.C.Taylor, W.R.Sherman. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2464 (1959)
52. K.Abou-Hadeed, W.Pfleiderer. *Pteridines*, **13**, 65 (2002)
53. I.J.Pachter, P.E.Neneeth. *J. Org. Chem.*, **28**, 1203 (1963)
54. K.Shirai, K.Fukunishi, A.Yanagisawa, H.Takanashi, M.Matsuoka. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1151 (2000)
55. E.C.Taylor, M.Inbasekaran. *Heterocycles*, **10**, 45 (1978)
56. G.R.Rodgers, W.J.P.Neish. *Monatsh. Chem.*, **117**, 879 (1986)
57. T.Okawa, M.Kawase, S.Eguchi, A.Takehi, M.Shiro. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2277 (1998)
58. T.Okawa, S.Eguchi, A.Takehi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 247 (1996)
59. T.Ueda, M.Asahi, S.-i.Nagai, J.Sakakibara. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 169 (1996)
60. A.Z.Chowdhury, Y.Shibata, M.Morito, K.Kaya, K.Hiratani. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1173 (2001)
61. T.Sugimoto, K.Shibata, S.Matsuura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 867 (1979)
62. T.Sugimoto, K.Shibata, S.Matsuura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2744 (1977)
63. W.Ried, T.Russ. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **56**, 2288 (1991)
64. D.D.Davey, P.W.Erhardt, E.H.Cantor, S.S.Greenberg, W.R.Ingebretsen, J.Wiggins. *J. Med. Chem.*, **34**, 2671 (1991)
65. E.Uhlmann, W.Pfleiderer. *Heterocycles*, **15**, 437 (1981)
66. W.-R.Knappe. *Chem. Ber.*, **108**, 2428 (1975)
67. И.И.Наumenko, Г.В.Шишкин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1406 (1983)
68. H.K.Gakhar, P.Sachdev, S.B.Gupta. *Monatsh. Chem.*, **115**, 757 (1984)
69. E.Falch. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **31**, 167 (1977)
70. I.W.Southon, W.Pfleiderer. *Chem. Ber.*, **111**, 971 (1978)
71. K.Abou-Hadeed, W.Pfleiderer. *Pteridines*, **7**, 113 (1986)
72. T.A.Abdallah, M.A.Darwish, H.M.Hassaneen. *Molecules*, **7**, 494 (2002)
73. N.M.Abunada, H.M.Hassaneen. *Jordan J. Chem.*, **3**, 1 (2008)
74. D.J.Brown, K.Shinozuka. *Aust. J. Chem.*, **34**, 2635 (1981)
75. J.Weinstock, I.J.Pachter, P.E.Nemeth, G.Jaffe. *J. Med. Chem.*, **11**, 557 (1968)
76. W.Kraus, H.C.van der Plas. *Top. Catal.*, **11–12**, 409 (2000)
77. M.R.Del Giudice, A.Borioni, C.Mustazza, F.Gatta. *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1503 (1994)
78. J.B.Ziegler. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1891 (1949)
79. M.Israel, L.C.Jones, E.J.Modest. *J. Med. Chem.*, **15**, 558 (1972)
80. H.Rudy, O.Majer. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **71**, 1243 (1938)
81. H.Rudy, O.Majer. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **72**, 933 (1939)
82. Y.Yano, M.Ohshima, I.Yatsu, S.Sutou. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 753 (1985)
83. M.Israel, N.Tirosh. *J. Med. Chem.*, **16**, 520 (1973)
84. S.Inoue, K.Okada, H.Tanino, K.Hashizume, H.Kakoi. *Tetrahedron*, **50**, 2729 (1994)
85. S.Inoue, K.Okada, H.Tanino, K.Hashizume, H.Kakoi. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1547 (1988)
86. B.Skalski, J.Bartoszewicz, S.Paszyc, Z.Gdaniec, R.W.Adamiak. *Tetrahedron*, **43**, 3955 (1987)
87. A.Burdzy, B.Skalski, S.Paszyc, Z.Gdaniec, R.W.Adamiak. *Nucleosides Nucleotides*, **17**, 143 (1998)
88. B.Skalski, S.Paszyc, R.W.Adamiak, R.P.Steer, R.E.Verrall. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1691 (1989)
89. S.Jayeraman, L.Teitler, B.Skalski, A.S.Verkmann. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **277**, C1008 (1999)
90. G.Wenska, B.Skalski, I.Tomska-Foralewska, S.Paszyc. *Helv. Chim. Acta*, **84**, 3726 (2001)
91. C.Rieder, W.Eisenreich, J.O'Brien, G.Richter, E.Götze, P.Boyle, S.Blanchard, A.Bacher, H.Simon. *Eur. J. Biochem.*, **255**, 24 (1998)
92. W.N.Hunter. *Nature (London)*, **430**, 736 (2004)
93. R.Soyka, W.Pfleiderer, R.Prewo. *Helv. Chim. Acta*, **73**, 808 (1990)
94. J.N.Low, M.D.Lopez, M.L.Quijano, A.Sanchez, M.Nogueras. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **55**, 452 (1999)
95. J.N.Low, E.Cadoret. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **51**, 2141 (1995)

96. M.D.Lopez, M.L.Quijano, A.Sanchez, M.Nogueras, J.N.Low. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 727 (2001)
97. D.Guiney, C.L.Gibson, C.J.Suckling. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 664 (2003)
98. B.Bradshaw, A.Dinsmore, W.Ajana, D.Collison, C.D.Garner, J.A.Joule. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3239 (2001)
99. B.Bradshaw, D.Collison, C.D.Garner, J.A.Joule. *Chem. Commun.*, 123 (2001)
100. B.Bradshaw, D.Collison, C.D.Garner, J.A.Joule. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 129 (2003)
101. M.Xu, A.Vasella. *Helv. Chim. Acta*, **89**, 1140 (2006)
102. F.-L.Zhang. Doctoral Thesis in Natural Science. ETH No. 18000. Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, 2008
103. R.B.Angier, V.V.Curran. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5650 (1959)
104. C.W.Crean, R.Camier, M.Lawler, C.Stevenson, R.J.H.Davies, P.H.Boyle, J.M.Kelly. *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 3588 (2004)
105. P.X.Iten, S.Arihara, C.H.Eugster. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 302 (1973)
106. H.S.Forrest, R.Hull, H.J.Rodda, A.R.Todd. *J. Chem. Soc.*, 3 (1951)
107. E.C.Taylor, C.K.Cain, H.M.Loux. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1874 (1954)
108. E.C.Taylor, H.M.Loux, E.A.Falco, G.H.Hitchings. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2243 (1955)
109. R.M.Cresswell, T.Neilson, H.C.S.Wood. *J. Chem. Soc.*, 4776 (1960)
110. J.Davoll, D.D.Evans. *J. Chem. Soc.*, 5041 (1960)
111. W.Pfleiderer, G.Nübel. *Chem. Ber.*, **95**, 1615 (1962)
112. E.B.Skibo, T.C.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3304 (1983)
113. H.Bredereck, I.Hennig, W.Pfleiderer, O.Deschler. *Chem. Ber.*, **86**, 845 (1953)
114. E.C.Taylor, E.E.Garcia. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4721 (1964)
115. T.Nagamatsu, E.Matsumoto, F.Yoneda. *Chem. Lett.*, **11**, 1127 (1982)
116. Y.Maki, M.Sako, E.C.Taylor. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4271 (1971)
117. F.Yoneda, K.Senga, S.Nishigaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2063 (1972)
118. T.Nagamatsu, H.Yamamoto, K.Takai, F.Yoneda. *Synthesis*, 563 (1983)
119. F.Yoneda, T.Nagamatsu. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1885 (1975)
120. Пат. 6600042 CIIIА
121. S.Nishigaki, K.Ogiwara, F.Yoneda. *J. Med. Chem.*, **14**, 1246 (1971)
122. F.Yoneda, Y.Sakuma. *J. Heterocycl. Chem.*, 993 (1973)
123. F.Yoneda, T.Tachibana, J.Tanone, T.Yano, Y.Sakuma. *Heterocycles*, **15**, 341 (1981)
124. M.Sako, I.Yaekura, S.Oda, K.Hirota. *J. Org. Chem.*, **65**, 6670 (2000)
125. K.Hirota, K.Maruhashi, T.Asao, S.Senda. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3377 (1982)
126. W.M.Abdou, A.F.M.Fahmy, A.A.Kamel. *Heteroat. Chem.*, **13**, 357 (2002)
127. F.F.Blicke, H.C.Godt. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2798 (1954)
128. F.Yoneda, S.Nishigaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1060 (1971)
129. E.C.Taylor, G.P.Beardsley, Y.Maki. *J. Org. Chem.*, **36**, 3211 (1971)
130. M.Sako, S.Ohara, K.Hirota, K.Kano, Y.Maki. *J. Org. Chem.*, **56**, 6302 (1991)
131. E.C.Taylor, Y.Maki, A.McKillop. *J. Org. Chem.*, **37**, 1601 (1972)
132. Y.Okamoto, K.Ogura, Y.Kurasawa, T.Kinoshita. *Heterocycles*, **22**, 1231 (1984)
133. H.Ogura, M.Sakaguchi, T.Okamoto, K.Gonda, S.Koga. *Heterocycles*, **12**, 359 (1979)
134. M.Sakaguchi, Y.Miyata, H.Ogura, K.Gonda, S.Koga, T.Okamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1094 (1979)
135. S.Mineo, H.Ogura, K.Nakagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2835 (1980)
136. J.Clark, F.S.Yates. *J. Chem. Soc., C*, 371 (1971)
137. A.Krantz, B.Kokel. *J. Org. Chem.*, **45**, 4245 (1980)
138. W.C.J.Ross. *J. Chem. Soc.*, 219 (1948)
139. S.Shinkai, Y.Ishikawa, O.Manabe. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1694 (1983)
140. S.Shinkai, H.Nakao, N.Honda, O.Manabe. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1825 (1986)
141. K.J.Black, H.Huang, S.High, L.Starks, M.Olson, M.E.McGuire. *Inorg. Chem.*, **32**, 5591 (1993)
142. F.Gao, H.Chao, F.Zhou, Y.-X.Yuan, B.Peng, L.-N.Ji. *J. Inorg. Biochem.*, **100**, 1487 (2006)
143. F.Gao, H.Chao, F.Zhou, L.-C.Xu, K.-C.Zheng, L.-N.Ji. *Helv. Chim. Acta*, **90**, 36 (2007)
144. S.R.Dalton, S.Glazier, B.Leung, S.Win, C.Megatulsiki, S.J.N.Burgmayer. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **13**, 1133 (2008)
145. F.Gao, H.Chao, L.-N.Ji. *Chem. Biodiver.*, **5**, 1962 (2008)
146. J.L.Sessler, C.T.Brown, D.O'Connor, S.L.Spring, R.Wang, M.Sathiosatham, T.Hirose. *J. Org. Chem.*, **63**, 7370 (1998)
147. P.Ge, T.I.Kalman. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 3023 (1997)
148. P.Ge, G.O.Voronin, T.I.Kalman. *Nucleosides Nucleotides*, **15**, 1701 (1996)
149. P.Ge, T.I.Kalman. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 257 (1998)
150. Л.С.Тульчинская, Л.Г.Запесочная, Н.А.Полякова, В.М.Березовский. *Журн. общ. химии*, **43**, 2297 (1973)
151. A.Heckel, W.Pfleiderer. *Helv. Chim. Acta*, **69**, 708 (1986)
152. F.Yoneda, M.Koga, K.Tanaba, Y.Yano. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1221 (1989)
153. A.V.Gulevskaya, S.V.Dang, A.S.Tyaglivy, A.F.Pozharskii, O.N.Kazheva, A.N.Chekhlov, O.A.Dyachenko. *Tetrahedron*, **66**, 146 (2010)
154. W.Pfleiderer. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 583 (1992)
155. J.Kim, S.Kim, G.Wacher, W.Pfleiderer. *Helv. Chim. Acta*, **76**, 1970 (1993)

SYNTHESIS OF HETEROFUSED PTERIDINES

A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii

Department of Chemistry, Southern Federal University

7, Prosp. Zorge, 344090 Rostov-on-Don, Russian Federation, Fax +7(863)297-5151

The known methods for the synthesis of pteridines fused to other heterocycles including natural compounds are considered. The presented data are systematized according to the type of the fused ring. Bibliography — 155 references.

Received 28th June 2010