

СИНТЕЗ НОВИХ ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНОВІСНИХ α -ГІДРОКСИФОСФОНОВИХ КИСЛОТ

Л.В.Музичка¹, І.О.Яремчук¹, О.Б.Смолий¹, Р.І.Зубатюк², **О.В.Шишкін²**

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: Smolii@bpci.kiev.ua

² НТК «Інститут монокристалів» НАН України

Ключові слова: піроло[2,3-*d*]піримідину; йодолактонізація; реакція Абрамова; α -гідроксифосфонові кислоти

Робота присвячена синтезу нових піроло[2,3-*d*]піримідиновмісних α -гідроксифосфонових кислот як прекурсорів для синтезу потенційних біологічно активних сполук. При взаємодії метилового естеру 7-аліл-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з йодом утворюється 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин. Склад та структура сполуки підтверджені даними елементного аналізу, ЯМР-спектроскопії, а також рентгеноструктурним дослідженням, що є переконливим доказом наявності оксазинового циклу. Елімінування галогеноводню йодометильного похідного проходить з одержанням 1,3,8-триметил-2Н-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-2,4,6(1Н,3Н)-триону, при нагріванні якого з метанолом у присутності поташу відбувається нуклеофільна атака по карбонільній групі, яка супроводжується розщепленням лактонного циклу з утворенням похідного 7-(2-оксопропіл)-1Н-піроло[2,3-*d*]піримідину. Обробка кетону діізопропілфосфітом в умовах реакції Абрамова приводить до одержання піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-8-ілфосфонату, гідроліз якого було здійснено кип'ятінням у розведених соляній кислоті. При цьому відбувається розмикання оксазинового циклу, що супроводжується декарбоксілюванням і утворенням піроло[2,3-*d*]піримідину з 1-гідроксифосфоетильним замісником у положенні 7 гетероциклічної системи. Структура отриманих сполук доведена з використанням методів ЯМР спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

THE SYNTHESIS OF NEW PYRROLO[2,3-*d*]PYRIMIDINE-CONTAINING α -HYDROXYPHOSPHONIC ACIDS
L.V.Muzychka, I.O.Yaremchuk, O.B.Smolii, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin

Key words: pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine; iodolactonization; Abramov reaction; α -hydroxyphosphonic acids

The work is devoted to the synthesis of new pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-containing α -hydroxyphosphonic acids as precursors for the synthesis of potential biologically active compounds. The reaction between methyl 7-allyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate and iodine has resulted in 8-iodomethylpyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine. The composition and structure of the compound has been confirmed by elemental analysis, NMR-spectroscopy and X-ray examination, and it is a convincing evidence of the presence of the oxazine cycle. Elimination of hydrogen halide of the iodomethyl derivative occurred with formation of 1,3,8-trimethyl-2H-pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-2,4,6(1H,3H)-trione. The compound obtained upon heating with methanol in the presence of potassium carbonate was subjected to the nucleophilic attack at the carbonyl group. 7-(2-Oxopropyl)-1H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivative was formed by cleavage of the lactone ring. The treatment of ketone with diisopropyl phosphite by Abramov reaction resulted in cleavage of pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-8-ylphosphonate, its hydrolysis was carried out by boiling in dilute hydrochloric acid. The reaction proceeded by opening of the oxazine ring, with the concomitant decarboxylation giving pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine with the 1-hydroxyphosphonoethyl substituent in position 7 of the heterocycle. The structure of the compounds obtained has been proven using NMR spectroscopy, mass-spectra and elemental analysis.

СИНТЕЗ НОВИХ ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНСОДЕРЖАЩИХ α -ГІДРОКСИФОСФОНОВИХ КИСЛОТ
Л.В.Музичка, И.О.Яремчук, О.Б.Смолий, Р.И.Зубатюк, О.В.Шишкин

Ключевые слова: пирроло[2,3-*d*]пириимидины; йодлактонизация; реакция Абрамова; α -гидроксифосфоновые кислоты

Робота посвящена синтезу нових пирроло[2,3-*d*]пириимидинсодержащих α -гидроксифосфонових кислот как прекурсором для синтеза потенциальных биологически активных соединений. При взаимодействии метилового эфира 7-аллил-1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-*d*]пириимидин-6-карбоновой кислоты с йодом образуется 8-йодметилпириимидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин. Состав и структура соединения подтверждены данными элементного анализа, ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурным исследованием, что является убедительным доказательством наличия оксазинового цикла. Элиминирование галогеноводорода йодметильного производного происходит с образованием 1,3,8-триметил-2Н-пириимидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-2,4,6(1Н,3Н)-триона, при нагревании которого с метанолом в присутствии поташа происходит нуклеофильная атака по карбонильной группе, которая сопровождается расщеплением лактонного цикла с образованием 7-(2-оксопропил)-1Н-пирроло[2,3-*d*]пириимидина. Обработка кетона диизопропилфосфитом в условиях реакции Абрамова приводит к образованию пириимидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-8-илфосфоната, гидролиз которого был осуществлен кипячением в разбавленной соляной кислоте. При этом происходит размыкание оксазинового цикла, которое сопровождается декарбокислированием и образованием пирроло[2,3-*d*]пириимидина с 1-гидроксифосфоэтильным заместителем в положении 7 гетероциклической системы. Структура полученных соединений доказана с использованием методов ЯМР спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа.

Похідні піроло[2,3-*d*]піримідину (7-деазапурину) посідають важливе місце в ряду конденсованих піримідинів. Це пов'язано з їх структурною спорідненістю до пуринів. Увагу багатьох хіміків та біологів привертає широкий спектр біологічної активності, яку проявляють представники даного класу сполук. Серед них виявлені сполуки з протипухлинною, антибактеріальною активністю. Нещодавно увагу дослідників почали привертати піроло[2,3-*d*]піримідини як інгібітори кіназ JAK3 та Akt, які можуть бути перспективними при лікуванні аутоімунних та онкологічних хвороб [1-3]. Незважаючи на те, що синтез похідних піроло[2,3-*d*]піримідину досить добре вивчений, введення таких фармакофорних угруповань як алкілфосфорильні групи в певне положення гетероциклічного кільця залишається складним завданням. Підвищений інтерес до фосфонатів ациклічних аналогів нуклеозидів пов'язаний з виявленням значної кількості препаратів з високою антивірусною активністю [4-7].

Крім цього, значну увагу привертають α -гідроксифосфонові кислоти та їх похідні. Вони проявляють антибактеріальну, фунгіцидну і гербіцидну активність [8-11], а також є ефективними інгібіторами EPSP синтази [12]. Слід зазначити, що α -гідроксифосфонати можуть бути використані як прекурсор для синтезу оптичноактивних α -гідроксифосфонових кислот [13-15].

Для отримання потенційних біоактивних похідних піроло[2,3-*d*]піримідину з фосфорильними групами як вихідний реагент був вибраний метиловий естер 7-аліл-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, синтезований нами раніше [16].

Дослідження показало, що взаємодія метилового естеру піроло[2,3-*d*]піримідину **1** з йодом приводить до утворення 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **2** (схема 1).

Склад і структура сполуки **2** підтверджені даними ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектроскопії. Так, у спектрах ЯМР ^1H присутні сигнали протонів CH_2I групи оксазинового циклу у вигляді двох однопротонних дублет дублетів в області 3.65 м.ч. та 3.55 м.ч., а сигнал протону CH -групи спостерігається при 4.75-4.70 м.ч. Особливістю спектра ЯМР ^{13}C є наявність сигналу атома C-8 при 75.5 м.ч. Сигнал атома вуглецю йодометильної групи проявляється в області 4.60 м.ч.

Будова сполуки **2** підтверджена рентгеноструктурним дослідженням, що є переконливим доказом утворення оксазинового циклу, який знаходиться в конформації софа з відхиленням атома C8 від площини інших атомів циклу на $-0.538(8)$ Å (рис.). Йодометильний замісник має екваторіальну орієнтацію (торсійний кут C12-C8-O1-C7 $-166.4(5)^\circ$). Зв'язок C12-I1 має *sc*-орієнтацію відносно зв'язку C8-H8 (торсійний кут I1-C12-C8-H8 55°). У молекулі спостерігається стеричне відштовхування між метиленою групою C9 і метильною групою C10, про що свідчить наявність вкороченого внутрішньомолекулярного контакту H9a...C10 2.58 Å (сума вандерваальсових радіусів 2.87 Å), а також збільшення валентного кута C4-N1-C10 $123.2(4)^\circ$ відносно C1-N1-C10 $118.5(4)^\circ$.

У кристалі молекули за рахунок стекінг-взаємодій зв'язані в стопки вздовж кристалографічного напрямку (1 0 0), в яких атом C6 молекули зв'язаний з опорною операцією симетрії [1-*x*, -*y*, 1-*z*], а центр зв'язку C2-C3 молекули, зв'язаної з опорною операцією симетрії [-*x*, -*y*, 1-*z*], розта-

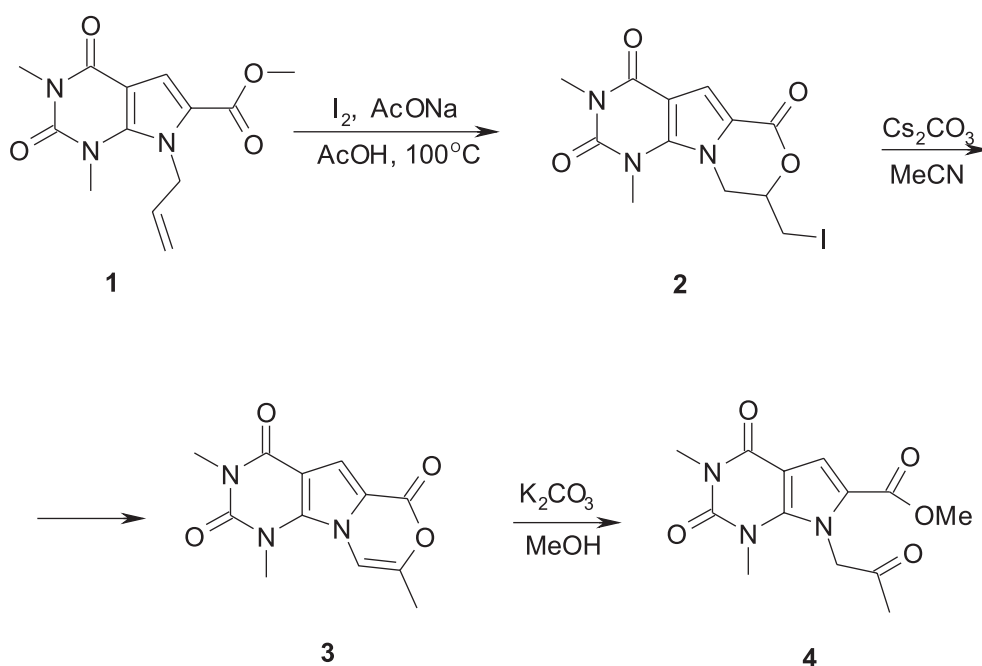


Схема 1

Таблиця 1

Координати ($\times 10^4$) і еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) неводневих атомів у структурі 2

	x	y	z	U(eq)
I(1)	4353(1)	5040(1)	3501(1)	52(1)
O(1)	4496(6)	2717(3)	4709(2)	42(1)
O(2)	-143(7)	-2731(3)	3065(3)	57(1)
O(3)	1293(6)	-2222(3)	6021(3)	50(1)
O(4)	4906(6)	2265(3)	6120(3)	50(1)
N(1)	1196(6)	-1062(3)	3524(3)	33(1)
N(2)	652(7)	-2482(4)	4532(3)	41(1)
N(3)	2666(6)	654(3)	4245(3)	31(1)
C(1)	535(8)	-2135(5)	3682(4)	40(1)
C(2)	1301(7)	-1849(4)	5288(4)	37(1)
C(3)	1976(7)	-734(4)	5101(3)	33(1)
C(4)	1927(7)	-401(4)	4237(3)	30(1)
C(5)	2805(7)	124(4)	5644(3)	32(1)
C(6)	3214(7)	976(4)	5122(3)	33(1)
C(7)	4238(8)	2015(4)	5365(4)	38(1)
C(8)	3361(8)	2579(4)	3853(4)	40(1)
C(9)	3148(9)	1377(4)	3551(3)	39(1)
C(10)	1205(11)	-728(6)	2615(4)	61(2)
C(11)	74(10)	-3656(5)	4660(5)	56(2)
C(12)	4231(9)	3256(4)	3216(4)	48(2)

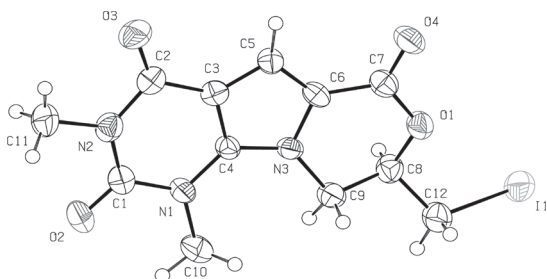


Рис. Молекулярна структура 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину 2.

шовується над і під центром пірольного циклу опорної молекули на відстані відповідно 2.40 \AA і 3.34 \AA від нього. Стопки зв'язані між собою контактами I1...O4 3.26 \AA , які можна охарактеризувати як σ -діркові зв'язки (C12-I1...O4 172°, C7-O4...I1 116°), а також водневими зв'язками C9-H9a...O2' [i: -x, -y, -z] (H...O 2.33 \AA , C-H...O 148°).

Координати атомів наведені в табл. 1, довжини зв'язків та валентні кути – в табл. 2 та 3 відповідно.

При взаємодії 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину 2 з карбонатом цезію відбувається елімінування галогеноводню з утворенням сполуки 3, при нагріванні якої з метанолом у присутності поташу проходить нуклеофільна

Таблиця 2

Довжини зв'язків (\AA) у структурі 2

I(1)-C(12)	2.145(5)	N(2)-C(11)	1.472(7)
O(1)-C(7)	1.349(6)	N(3)-C(4)	1.356(6)
O(1)-C(8)	1.437(6)	N(3)-C(6)	1.393(6)
O(2)-C(1)	1.215(6)	N(3)-C(9)	1.464(6)
O(3)-C(2)	1.216(6)	C(2)-C(3)	1.452(7)
O(4)-C(7)	1.215(6)	C(3)-C(5)	1.382(7)
N(1)-C(4)	1.375(6)	C(3)-C(4)	1.385(7)
N(1)-C(1)	1.392(7)	C(5)-C(6)	1.356(7)
N(1)-C(10)	1.460(7)	C(6)-C(7)	1.451(7)
N(2)-C(1)	1.362(7)	C(8)-C(9)	1.491(7)
N(2)-C(2)	1.395(7)	C(8)-C(12)	1.500(8)

Таблиця 3

Валентні кути (град.) у структурі 2

C(7)-O(1)-C(8)	118.9(4)	C(5)-C(3)-C(2)	132.0(5)
C(4)-N(1)-C(1)	118.1(4)	C(4)-C(3)-C(2)	120.0(5)
C(4)-N(1)-C(10)	123.2(4)	N(3)-C(4)-N(1)	128.6(4)
C(1)-N(1)-C(10)	118.5(4)	N(3)-C(4)-C(3)	108.2(4)
C(1)-N(2)-C(2)	126.7(5)	N(1)-C(4)-C(3)	123.2(5)
C(1)-N(2)-C(11)	116.3(5)	C(6)-C(5)-C(3)	107.6(5)
C(2)-N(2)-C(11)	117.0(5)	C(5)-C(6)-N(3)	108.7(4)
C(4)-N(3)-C(6)	107.6(4)	C(5)-C(6)-C(7)	129.3(5)
C(4)-N(3)-C(9)	132.7(4)	N(3)-C(6)-C(7)	121.6(5)
C(6)-N(3)-C(9)	119.2(4)	O(4)-C(7)-O(1)	119.0(5)
O(2)-C(1)-N(2)	121.8(5)	O(4)-C(7)-C(6)	123.4(5)
O(2)-C(1)-N(1)	119.6(5)	O(1)-C(7)-C(6)	117.5(5)
N(2)-C(1)-N(1)	118.7(5)	O(1)-C(8)-C(9)	114.0(4)
O(3)-C(2)-N(2)	121.8(5)	O(1)-C(8)-C(12)	107.3(5)
O(3)-C(2)-C(3)	125.0(5)	C(9)-C(8)-C(12)	109.4(5)
N(2)-C(2)-C(3)	113.2(5)	N(3)-C(9)-C(8)	110.4(4)
C(5)-C(3)-C(4)	107.9(4)	C(8)-C(12)-I(1)	113.1(4)

атака по карбонільній групі, що супроводжується розщепленням лактонного циклу з утворенням похідного 7-(2-оксопропіл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину 4 (схема 1).

При обробці кетону 4 діізопропілфосфітом в умовах реакції Абрамова проходить фосфорилування карбонілу кетонної групи, що сприяє внутрішньомолекулярній циклізації з відщепленням метанолу (схема 2). При цьому утворюється піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-8-ілфосфонат 5, гідроліз якого було здійснено кип'ятінням у розбавленій соляній кислоті.

Доказом будови сполуки 6 є відсутність сигналу протонів метоксигрупи в ЯМР ^1H -спектрі. Протони метильної групи за рахунок спин-спіно-

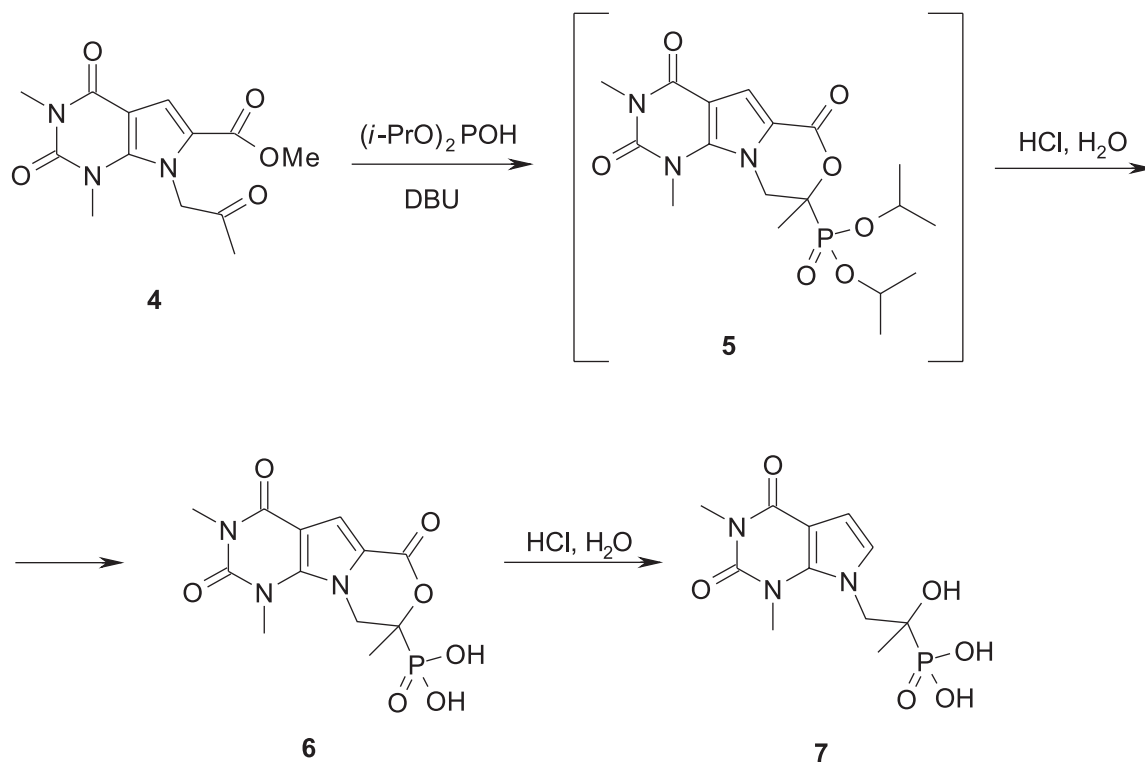


Схема 2

вої взаємодії з ядром атома фосфору проявляються у вигляді дублету при δ 1.54 м.ч. ($^3J_{\text{HP}} = 13.0$ Гц). Слід зазначити, що сигнали протонів CH_2 групи оксазинового циклу спостерігаються в області 4.49 м.ч. та 4.90 м.ч. у вигляді двох однопротонних дублет дублетів. Особливістю спектра ЯМР ^{13}C є наявність дублету атома вуглецю, зв'язаного з фосфорильною групою в області 79.2 м.ч. ($^1J_{\text{CP}} 160.0$ Гц).

Подальша обробка фосфонової кислоти **6** розведеною соляною кислотою (2:1) приводить до розмикання оксазинового циклу, що супроводжується декарбоксілюванням і утворенням піроло [2,3-*d*]піримідину **7** з 1-гідроксифосфоетильним замісником у положенні 7 гетероциклічної системи. Будова сполуки **7** доведена за допомогою спектрального аналізу. В спектрі ЯМР ^1H присутні сигнали протонів пірольного кільця у вигляді дублетів в області 6.36 м.ч. та 6.78 м.ч., що свідчить про наявність незаміщеного пірольного фрагменту.

Таким чином, шляхом нескладних перетворень були синтезовані α -гідроксифосфонові кислоти піроло[2,3-*d*]піримідинового ряду як прекурсори для синтезу потенційних біологічно активних сполук.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР отримані на приладах Bruker Avance DRX 500: ^1H (500 МГц), Varian Unity plus 400: ^1H (400 МГц), ^{31}P (202 МГц), ^{13}C (125 МГц) в розчині $\text{DMSO-}d_6$. Хімічні зсуви приведені відносно ТМС (внутрішній стандарт) або 85%-ої фос-

форної кислоти (зовнішній стандарт). Хромато-мас-спектри записані з використанням рідинної хроматомас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаного діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI); діапазон сканування – m/z 80-1000. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254.

1,3-Диметил-8-(йодометил)-8,9-дигідро-2H-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-2,4,6 (1H,3H)-трион (2). Суміш 5,5 г (20 ммоль) метилового естеру 7-алілпіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, 12,69 г (50 ммоль) йоду і 8,2 г ацетату натрію в 30 мл оцтової кислоти нагрівають при перемішуванні впродовж 8 год при 100°C, охолоджують, осад відфільтровують, промивають етанолом, перекристалізують із ДМФА. Вихід – 7,18 г (93%). Т. пл. – 233-235°C (з розкл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 3.25 с (3H, NCH_3), 3.55 дд (1H, J 11.5, 6.0 Гц) і 3.65 дд (1H, J 3.5, 11.5 Гц, CH_2I), 3.70 с (3H, NCH_3), 4.35 дд (1H, J 13.0, 10.5 Гц) і 4.98 дд (1H, J 3.0, 13.0 Гц, NCH_2), 4.70-4.75 м (1H, CH), 7.32 с (1H, CH); ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 4.60 (CH_2I), 28.6 (NCH_3), 32.1 (NCH_3), 47.9 (C-9), 75.5 (C-8), 102.59 (C-4a), 113.7 (C-5), 117.3 (C-5a), 139.6 (C=O), 151.7 (C-10a), 157.9 (C=O), 158.2 (C=O). MS: m/z 390 MH^+ . Знайдено, %: C 37.10; H 3.04; I 32.87; N 11.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: C 37.04; H 3.11; I 32.61; N 10.80.

1,3,8-Триметил-2H-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-2,4,6(1H,3H)-трион (3). Суміш 2 г (5,1 ммоль) оксазину **2** і 3,33 г (10,2 ммоль) карбонату цезію в 15 мл ацетонітрилу кип'яють впродовж 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, перекристалізують із ацетонітрилу. Вихід – 0,89 г (67%). Т. пл. – 276-277°C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 2.14 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, NCH_3), 3.76 с (3H, NCH_3), 7.49 с (1H, CH), 7.72 с (1H, CH); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ : 16.6 (CH_3), 28.5 (NCH_3), 32.4 (NCH_3), 102.8 (C-9), 103.9 (C-4a), 111.9 (C-5), 114.3 (C-5a), 135.6 (C-8), 141.0 (C=O), 151.5 (C-10a), 154.7 (C=O), 158.1 (C=O). MS: m/z 262.0 MH^+ . Знайдено, %: C 55.14; H 4.19; N 16.00. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: C 55.17; H 4.24; N 16.08.

Метилловий естер 2,4-діоксо-7-(2-оксопропіл)-2,3,4,7-1H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (4). Суміш 0,7 г (2,68 ммоль) сполуки **3** і 2,68 ммоль поташу в 10 мл абсолютного метанолу кип'яють впродовж 30 хв, охолоджують, осад відфільтровують, перекристалізують із метанолу. Вихід – 0,53 г (85%). Т. пл. – 156-168°C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 2.20 с (3H, CH_3), 3.23 с (3H, NCH_3), 3.49 с (3H, NCH_3), 5.15 с (2H, CH_2), 7.26 с (1H, CH); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ : 27.2 (CH_3), 28.4 (NCH_3), 32.6 (NCH_3), 52.2 (OCH_3), 56.0 (CH_2), 100.0 (C-4a), 108.2 (C-5), 125.4 (C-6), 140.8 (C=O), 151.5 (C-7a), 158.5 (C=O), 162.1 (C=O), 202.9 (C=O). Знайдено, %: C 54.04; H 5.04; N 14.32. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Обчислено, %: C 53.24; H 5.16; N 14.33.

(1,3,8-Триметил-2,4,6-триоксо-1,3,4,6,8,9-гексагідро-2H-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-8-іл)фосфонова кислота (6). До суспензії 2,9 г (10 ммоль) сполуки **4** в 5 мл діізопропілфосфіту додавали 10 ммоль DBU, суміш витримували впродовж 1 год при 100°C, охолоджували до 20-25°C, додавали 5 мл розведеної соляної кислоти (1:1), кип'ятили впродовж 1 год, охолоджували і залишали на 12 год при 20-25°C. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою. Вихід – 2,2 г (65%). Т. пл. – 290-292°C. Спектр

ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.54 д (3H, $^3J_{\text{HP}}$ 13.0 Гц, CH_3), 3.23 с (3H, NCH_3), 3.69 с (3H, NCH_3), 4.49 дд (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 17.5, $^3J_{\text{HN}}$ 13.5 Гц) і 4.90 дд (1H, $^3J_{\text{HN}}$ 13.5, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц, CH_2), 7.23 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.8 (CH_3), 28.3 (NCH_3), 32.0 (NCH_3), 48.7 (CH_2), 79.2 д (CP, $^1J_{\text{CP}}$ 160.0 Гц), 102.3 (C-4a), 112.9 (C-5), 117.9 (C-5a), 139.5 (C=O), 151.6 (C-10a), 157.5 (C=O), 158.2 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.7. Знайдено, %: C 41.93; H 4.15; N 12.29; P 9.07. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$. Обчислено, %: C 41.99; H 4.11; N 12.24; P 9.02.

[2-(1,3-Диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-1-гідрокси-1-метилетил]фосфонова кислота (7). Суміш 1 г (3 ммоль) сполуки **6** і 10 мл розведеної соляної кислоти (2:1) кип'ятили впродовж 6 год, охолоджували і залишали на 12 год при 20-25°C. Осад відфільтровували, промивали водою. Вихід – 0,2 г (22%). Т. пл. – 98-100°C (з розкл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.12 д (3H, $^3J_{\text{HP}}$ 13.5 Гц, CH_3), 3.21 с (3H, NCH_3), 3.75 с (3H, NCH_3), 4.16 дд (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 17.5, $^3J_{\text{HN}}$ 13.5 Гц) і 4.70 дд (1H, $^3J_{\text{HN}}$ 13.5, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц, CH_2), 6.36 д (1H, CH , $^3J_{\text{HN}}$ 3.5 Гц), 6.78 д (1H, CH , $^3J_{\text{HN}}$ 3.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 21.2 (CH_3), 28.4 (NCH_3), 32.3 (NCH_3), 53.7 (CH_2), 71.5 д (CP, $^1J_{\text{CP}}$ 160.0 Гц), 101.4 (C-4a), 102.5 (C-5), 125.5 (C-6), 139.5 (C-7a), 151.9 (C=O), 158.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 22.2. Знайдено, %: C 41.55; H 5.12; N 13.16; P 9.82. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$. Обчислено, %: C 41.65; H 5.08; N 13.25; P 9.76.

Висновки

1. Розроблено препаративний підхід до синтезу 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину, який виявився зручним реагентом для отримання 7-(2-оксопропіл)-1H-піроло[2,3-d]піримідину.

2. Реакцією Абрамова синтезовані нові піроло[2,3-d]піримідиновмісні α -гідроксифосфонові кислоти.

Література

1. Flanagan M. E., Blumenkopf T. A., Brissette W. H. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.8468-8484.
2. Clark M. P., George K. M., Bookland R. G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Vol. 17, pp.1250-1253.
3. McHardy T., Caldwell J. J., Cheung K.-M. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.2239-2249.
4. Magee W., Evans D. *Antiviral Research*, 2012, Vol. 96, pp.169-180.
5. Valiaeva N., Wylesa D., Schooleya R., Hwub J., Beadlea J., Prichardc M., Hostetlera K. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, pp.4616-4625.
6. Kaiser M. M., Jansa P., Dracinsky M., Janeba Z. *Tetrahedron*, 2012, Vol. 68, pp.4003-4012.
7. Krecmerova M., Holy A., Andrei G. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.6825-6837.
8. Abdou W., Bekheit M. *Arab. J. Chem.*, 2015, In Press.
9. Bankowska E., Balzarini J., Glowacka I., Wróblewski A. *Monatsh. Chem.*, 2014, Vol. 145, pp.663-673.
10. Patil N., Deshmukh G., Patil S., Bholay A., Gaikwad N. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 83, pp.490-497.
11. Pokalwar R., Hangarge R., Maske P., Shingare M. *ARKIVOC*, 2006, Vol. xi, pp.196-204.
12. Peterson M., Corey S., Font J., Walker M., Sikorski J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, Vol. 6, pp.2853-2858.
13. Wang T., Wang W., Peng H., He H. *J. Het. Chem.*, 2015, Vol. 52, pp.173-179.
14. Kategaonkar A., Pokalwar R., Sonar S., Gawali V., Shingate B., Shingare M. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.1128-1132.
15. Zhou X., Liu Y., Chang L., Zhao J., Shang D., Liu X., Lin L., Feng X. *Adv. Synth. Catal.*, 2009, Vol. 351, pp.2567-2572.
16. Smolii O. B., Muzychka L. V., Yaremchuk I. O. *Zhurnal obshchey khimii*, 2011, Vol. 81, pp.2207-2208.

Надійшла до редакції 29.06.2016 р.