

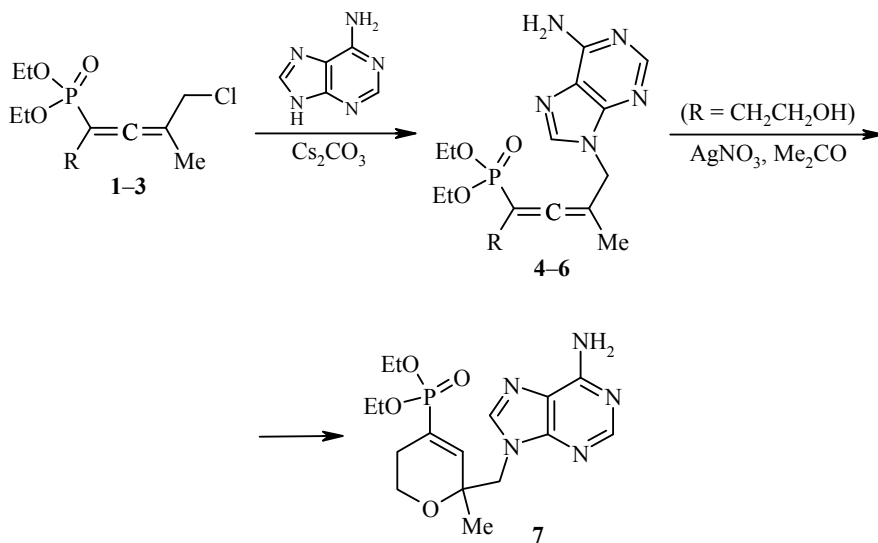
В. К. Брель\*

**СИНТЕЗ ФОСФОНАТНЫХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОТИДОВ  
С 2,5-ДИГИДРО-1,2-ОКСАФОСФОЛЕНОВЫМ  
УГЛЕРОДНЫМ СКЕЛЕТОМ**

Электрофильное галогенирование замещённых диэтил-[4-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-3-метилбута-1,2-диен-1-ил]фосфонатов протекает как гетероциклизация с участием фосфорильного атома кислорода фосфонатного фрагмента. Продуктами реакции являются 9-[(4-галоген-2-этокси-5-метил-2-оксидо-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил)-метил]-9*H*-пурин-6-амины, новый тип фосфонатных аналогов нуклеотидов.

**Ключевые слова:** аденин, кумулены, нуклеотиды, фосфонаты, гетероциклизация, электрофильное галогенирование.

Создание новых эффективных противовирусных препаратов является важным направлением медицинской химии [1]. Наиболее эффективной на настоящий момент методологией конструирования органических молекул с широким спектром противовирусной активности остаётся синтез циклических и ациклических аналогов нуклеозидов и нуклеотидов [2]. Данные соединения представляют собой аналоги природных нуклеотидов, в которых карбогидратная часть заменена изостерным циклическим или ациклическим фрагментом. К настоящему моменту известно достаточно много синтетических аналогов нуклеотидов, в частности имеющих Р–С связь, в которых пуриновые или пиримидиновые гетероциклические основания связаны с атомом фосфора посредством циклического или ациклического спейсера [3]. Недавно [4] нами был осуществлён синтез фосфонатных аналогов пуриновых нуклеотидов 4–6 с 1,2-алкадиеновым углеродным скелетом.

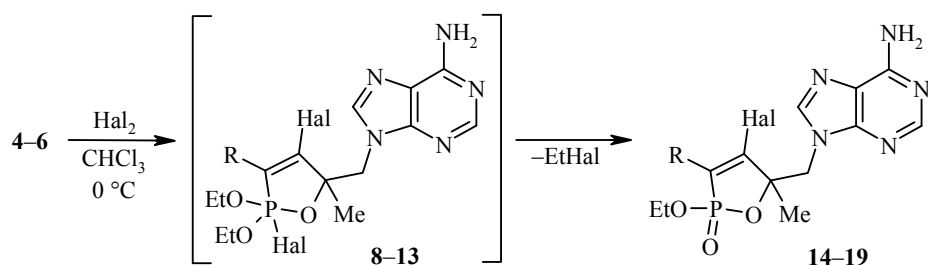


1, 4 R = Pr, 2, 5 R = Bu, 3, 6 R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

Ациклические аналоги нуклеотидов с кумуленовым фрагментом **4–6** интересны в качестве потенциальных биологически активных соединений, а также могут быть использованы как исходные соединения для конструирования нуклеотидов, в которых карбогидратная часть заменена на дигидропиранильный гетероцикл **7** [5].

Развивая начатые исследования в области дизайна фосфонатных аналогов нуклеотидов [4, 5], в настоящей работе мы продолжили изучение реакционной способности 1,2-алкадиенов **1–6** и показали возможность их применения для создания фосфононуклеотидов с 2,5-дигидро-1,2-оксафосфоленовым гетероциклом.

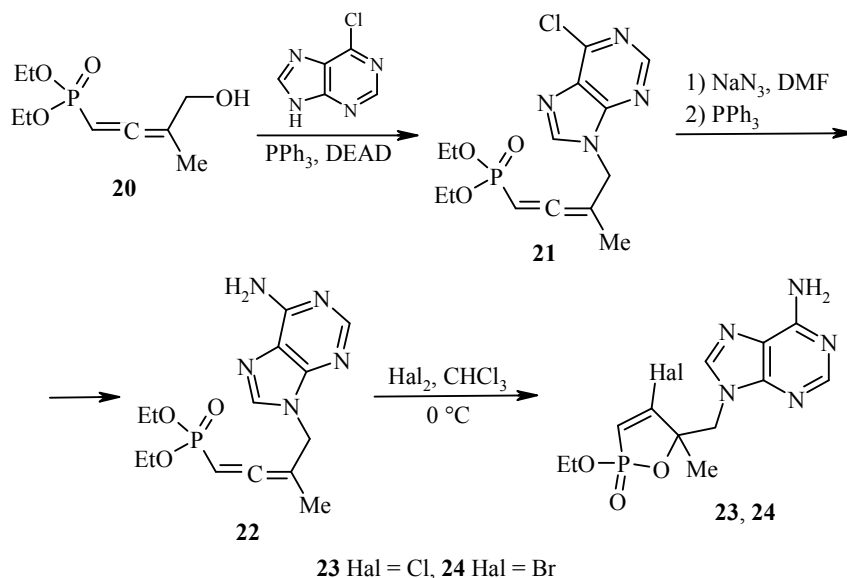
Известно, что 1,2-алкадиенилфосфонаты [6, 7] в условиях электрофильного галогенирования претерпевают гетероциклизацию с участием фосфорильного кислорода, что приводит к образованию неустойчивого фосфорана, который при комнатной температуре элиминирует галогеналкан и превращается в 2,5-дигидро-1,2-оксафосфолен [8]. Поэтому в качестве исходных соединений были использованы ранее синтезированные фосфорилированные аллены **1–3**, которые в соответствии с известной процедурой были трансформированы в ациклические нуклеотиды **4–6** [4]. Реакцию галогенирования проводили в хлороформе при температуре  $0 \div -5$  °С. Галоген брали в небольшом избытке (5–10%). В случае хлора отдельно готовили раствор в  $\text{CHCl}_3$  пропуская газообразного хлора через охлаждённый хлороформ. Раствор галогена медленно добавляли к раствору фосфонатов **4–6**. После галогенирования реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, медленно нагревали до комнатной температуры и отгоняли растворитель. Это приводит к разложению неустойчивых фосфоранов **8–13** и образованию 1,2-оксафосфоленов **14–19**, которые являются стабильными соединениями и могут быть выделены в чистом виде колоночной хроматографией.



**8, 11, 14, 17** R = Pr; **9, 12, 15, 18** R = Bu; **10, 13, 16, 19** R =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ;  
**8–10, 14–16** Hal = Cl; **11–13, 17–19** Hal = Br

Строение 1,2-оксафосфоленов **14–19** было установлено с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$ , а состав – с помощью элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы, указывающие на наличие аденинового фрагмента, сигналы одной этоксигруппы, а также сигналы метильной и  $\text{CH}_2\text{N}$  групп и заместителя R. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  отсутствует сигнал в области 210–209 м. д., характерный для центрального атома углерода кумуленовой системы алленилфосфонатов **4–6**, но появляется сигнал в области 139–147 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия  $J_{\text{C-P}} = 50\text{–}55$  Гц. Данный факт указывает на наличие в молекуле атома углерода  $=\text{C-Br}$  или  $=\text{C-Cl}$ .

В отличие от замещённых фосфонатов **1–3**, реагирующих с аденином с образованием 1,2-алкадиенилфосфонатов, соединение, в молекуле которого отсутствует заместитель R, в аналогичных условиях претерпевает 1,4-дегидрохлорирование, приводящее к винилацетиленфосфонату [4]. Для синтеза незамещённых 1,2-оксафосфолонов **23, 24** был предложен метод предполагающий использование в качестве исходного соединения фосфонат **20**, который получен нами ранее [9].



На первой стадии в условиях реакции Мицунобу [10] аллена **20** и 5-хлорпурина получен фосфонат **21**. Замена атома хлора на аминогруппу в пуриновом фрагменте осуществлена по стандартной методике введением азидогруппы [11, 12] с последующим восстановлением трифенилфосфином [12, 13]. Формирование 1,2-оксафосфолонового цикла осуществлялось по приведённым выше схемам галогенированием алленилфосфоната **22**. Структура 1,2-оксафосфолонов **23, 24** установлена методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$ , а состав – с помощью элементного анализа.

Таким образом, предложен простой и эффективный способ получения новых нуклеотидных аналогов, содержащих 2,5-дигидро-1,2-оксафосфолоновый цикл. Результаты исследования биологических и химических свойств синтезированных соединений будут опубликованы позже.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker СХР-200 (200, 50 и 81 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ . Для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в качестве внутреннего стандарта использовали ТМС, в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  использовали внешний стандарт – 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в  $\text{H}_2\text{O}$ . Элементный анализ проведён на анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены в запаянном капилляре.

Фосфорилированные аллены **1–3** получены в соответствии с методикой [2, 3], пуриносодержащие производные **4–6** – по методике [4], фосфонат **20** – по методике [9]. Используемые в синтезе растворители очищали и осушали по известным методикам [14].

**9-[(5-Метил-2-оксидо-3-пропил-4-хлор-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил)метил]-9H-пурин-6-амин (14)**. К раствору 0.38 г (1.0 ммоль) диэтил-[1-(6-амино-

9H-пурин-9-ил)-2-метилгепта-2,3-диен-4-ил]фосфоната (4) в 10 мл  $\text{CHCl}_3$ , при  $-5^\circ\text{C}$  и при перемешивании медленно добавляют охлаждённый раствор 0.08 г (1.1 ммоль)  $\text{Cl}_2$  в 10 мл  $\text{CHCl}_3$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, доводят температуру до  $20^\circ\text{C}$  и ещё перемешивают в течение 1 ч. После упаривания остаток очищают на колонке с силикагелем (элюент  $\text{CHCl}_3$ -2-PrOH, 10:3),  $R_f$  0.44. Выход 0.27 г (71%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.47–1.50 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.51 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.43–2.17 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.20 (2H, д. к,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.42 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.69 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.70 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.10 (1H, с, H Ar); 8.35 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 17.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 21.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 22.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 28.2 (д,  $J_{\text{C,P}} = 10.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 49.7 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 64.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 86.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , C-5); 119.2 (C Ar); 129.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 158.5$ , =C-P); 142.5 (C Ar); 147.5 (д,  $J_{\text{C,P}} = 49.3$ , C-4); 150.7 (C Ar); 151.8 (C Ar); 155.2 (C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: 32.5. Найдено, %: C 47.00; H 5.23; N 18.06.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{P}$ . Вычислено, %: C 46.70; H 5.49; N 18.15.

9-[3-Бутил-5-метил-2-оксидо-4-хлор-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил)-метил]-9H-пурин-6-амин (15) получен аналогично из диэтил-[1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-2-метилокта-2,3-диен-4-ил]фосфоната (5). Выход 0.30 г (75%). Бесцветное масло.  $R_f$  0.49 ( $\text{CHCl}_3$ -2-PrOH, 10:3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.81 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 1.34 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.38–1.42 (4H, м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 1.50 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.36–2.15 (2H, м,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 4.20 (2H, д. к,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.43 (1H, АВ система,  $J = 14.0$ ) и 4.69 (1H, АВ система,  $J = 14.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.56 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.15 (1H, с, H Ar); 8.34 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.1 ( $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 16.5 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 21.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 22.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 23.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 27.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 10.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 49.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 65.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 87.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , C-5); 119.5 (C Ar); 127.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 159.8$ , C-3); 142.2 (C Ar); 148.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.0$ , C-4); 150.3 (C Ar); 151.6 (C Ar); 155.0 (C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: 31.7. Найдено, %: C 48.41; H 5.61; N 17.60.  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{P}$ . Вычислено, %: C 48.07; H 5.80; N 17.52.

9-[[3-(2-Гидроксиэтил)-5-метил-2-оксидо-4-хлор-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил]метил]-9H-пурин-6-амин (16) получен аналогично из диэтил-[6-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-гидрокси-5-метилгекса-3,4-диен-3-ил]фосфоната (6). Выход 0.24 г (61%). Бесцветное масло.  $R_f$  0.58 ( $\text{CHCl}_3$ -2-PrOH, 10:5). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.51 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.41 (2H, д. т,  $J = 14.2$ ,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.52 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.20 (2H, д. к,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.42 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.69 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.61 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.05 (1H, с, H Ar); 8.32 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 16.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 21.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 2.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 31.2 (д,  $J_{\text{C,P}} = 9.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 49.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 60.5 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 62.5 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 84.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ , C-5); 119.6 (C Ar); 128.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 159.0$ , C-3); 142.2 (C Ar); 147.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 48.1$ , C-4); 150.2 (C Ar); 151.5 (C Ar); 155.5 (C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: 33.2. Найдено, %: C 43.12; H 4.81; N 18.08.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{P}$ . Вычислено, %: C 43.37; H 4.94; N 18.06.

9-[(4-Бром-5-метил-2-оксидо-3-пропил-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил)метил]-9H-пурин-6-амин (17). К раствору 0.38 г (1.0 ммоль) фосфоната 4 в 10 мл  $\text{CHCl}_3$ , при  $-5^\circ\text{C}$  и при перемешивании медленно добавляют раствор 0.18 г (1.1 ммоль)  $\text{Br}_2$  в 10 мл  $\text{CHCl}_3$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, доводят температуру до  $20^\circ\text{C}$  и ещё перемешивают в течение 1 ч. После упаривания остаток очищают хроматографически (силикагель,  $\text{CHCl}_3$ -2-PrOH, 10:4),  $R_f$  0.42. Выход 0.26 г (60%). Жёлтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.48 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 1.53–1.57 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.44–2.19 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.19 (2H, д. к,  $J = 9.4$ ,  $J = 7.2$ ,

ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 4.35 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.76 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ , СН<sub>2</sub>N); 6.43 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 8.08 (1H, с, Н Ar); 8.37 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 14.1 (СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 17.1 (д,  $J_{C,P} = 5.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 21.1 (д,  $J_{C,P} = 3.0$ , 5-СН<sub>3</sub>); 23.1 (д,  $J_{C,P} = 2.0$ , СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 30.2 (д,  $J_{C,P} = 10.0$ , ССН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 50.2 (д,  $J_{C,P} = 5.0$ , СН<sub>2</sub>N); 64.3 (д,  $J_{C,P} = 6.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 87.3 (д,  $J_{C,P} = 4.0$ , С-5); 119.2 (С Ar); 133.1 (д,  $J_{C,P} = 150.5$ , С-3); 139.0 (д,  $J_{C,P} = 49.3$ , С-4); 142.4 (С Ar); 150.7 (С Ar); 152.8 (С Ar); 155.2 (С Ar). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р, δ, м. д.: 32.4. Найдено, %: С 41.60; Н 4.87; N 16.36. С<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P. Вычислено, %: С 41.87; Н 4.92; N 16.28.

**9-[4-Бром-3-бутил-5-метил-2-оксидо-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил]метил]-9H-пурин-6-амин (18)** получен аналогично из фосфоната 5. Выход 0.27 г (62%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 148–152 °С.  $R_f$  0.40 (СНCl<sub>3</sub>–2-PrOH, 10:3). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, т,  $J = 7.2$ , (СН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>СН<sub>3</sub>); 1.33 (3H, т,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.43 (3H, с, 5-СН<sub>3</sub>); 1.49–1.53 (4H, м, СН<sub>2</sub>(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 2.19–2.42 (2H, м, СН<sub>2</sub>(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 4.14 (2H, д. к,  $J = 9.6$ ,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 4.34 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.78 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ , СН<sub>2</sub>N); 6.54 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 8.11 (1H, с, Н Ar); 8.32 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 14.0 ((СН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>СН<sub>3</sub>); 16.8 (д,  $J_{C,P} = 4.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 21.0 (д,  $J_{C,P} = 3.0$ , 5-СН<sub>3</sub>); 22.2 (с, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 23.0 (д,  $J_{C,P} = 2.0$ , СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 31.0 (д,  $J_{C,P} = 10.0$ , ССН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 50.8 (д,  $J_{C,P} = 5.0$ , СН<sub>2</sub>N); 64.2 (д,  $J_{C,P} = 6.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 87.5 (д,  $J_{C,P} = 4.0$ , С-5); 119.2 (С Ar); 133.1 (д,  $J_{C,P} = 150.0$ , С-3); 139.5 (д,  $J_{C,P} = 49.8$ , С-4); 142.0 (С Ar); 150.7 (С Ar); 152.6 (С Ar); 155.2 (С Ar). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р, δ, м. д.: 32.7. Найдено, %: С 43.04; Н 5.10; N 15.84. С<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P. Вычислено, %: С 43.26; Н 5.22; N 15.76.

**9-[4-Бром-3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-2-оксидо-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил]метил]-9H-пурин-6-амин (19)** получен аналогично из фосфоната 6. Выход 0.25 г (59%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 176–178 °С.  $R_f$  0.47 (СНCl<sub>3</sub>–2-PrOH, 10:5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.48 (3H, с, 5-СН<sub>3</sub>); 2.42 (2H, д. т,  $J = 13.5$ ,  $J = 6.2$ , СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН); 3.59 (2H, т,  $J = 6.2$ , СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН); 4.19 (2H, д. к,  $J = 9.4$ ,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 4.35 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.76 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ , СН<sub>2</sub>); 6.25 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 8.09 (1H, с, Н Ar); 8.32 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 16.8 (д,  $J_{C,P} = 6.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 21.8 (д,  $J_{C,P} = 2.0$ , 5-СН<sub>3</sub>); 31.2 (д,  $J_{C,P} = 9.0$ , ССН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН); 49.3 (д,  $J_{C,P} = 5.0$ , СН<sub>2</sub>N); 60.5 (д,  $J_{C,P} = 6.0$ , СН<sub>2</sub>ОН); 62.5 (д,  $J_{C,P} = 6.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 84.4 (д,  $J_{C,P} = 4.0$ , С-5); 119.0 (С Ar); 134.2 (д,  $J_{C,P} = 149.0$ , С-3); 139.1 (д,  $J_{C,P} = 50.8$ , С-4); 142.1 (С Ar); 150.3 (С Ar); 152.6 (С Ar); 155.2 (С Ar). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р, δ, м. д.: 33.0. Найдено, %: С 38.72; Н 4.40; N 16.09. С<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено, %: С 38.91; Н 4.43; 16.20.

**Диэтил-[3-метил-4-(6-хлор-9H-пурин-9-ил)бута-1,2-диен-1-ил]фосфонат (21)**. К раствору 0.22 г (1.0 ммоль) диэтил-(4-гидрокси-3-метилбута-1,2-диен-1-ил)фосфоната (20), 0.79 г (3.0 ммоль) РPh<sub>3</sub> и 0.42 г (2.7 ммоль) 6-хлорпурина в 20 мл ТГФ, добавляют 0.5 мл (3.0 моль) диэтил азодикарбоксилата при 0 °С, реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент СНCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1,  $R_f$  0.52. Выход 0.19 г (54%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, д. т,  $J = 7.0$ ,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.31 (3H, т,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.87 (3H, д. д,  $J = 2.2$ ,  $J = 7.0$ , =ССН<sub>3</sub>); 4.01 (2H, д. к,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 4.04 (2H, д. к,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.2$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 4.95 (2H, д. д,  $J = 3.0$ ,  $J = 6.8$ , СН<sub>2</sub>N); 5.30–5.34 (1H, м, Р–СН=); 8.37 (1H, с, Н Ar); 8.76 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 15.8 (д,  $J_{C,P} = 6.5$ , =С–СН<sub>3</sub>); 16.6 (д,  $J_{C,P} = 2.5$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 16.7 (д,  $J_{C,P} = 2.5$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 45.7 (д,  $J_{C,P} = 7.0$ , СН<sub>2</sub>N), 62.6 (д,  $J_{C,P} = 8.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 62.7 (д,  $J_{C,P} = 8.0$ , ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>), 83.9 (д,  $J_{C,P} = 194.0$ , Р–СН=); 98.6 (д,  $J_{C,P} = 17.0$ , =С–Me); 131.6; 146.1; 151.3; 152.2; 152.4; 209.6 (=С=). Спектр ЯМР <sup>31</sup>Р, δ, м. д.: 15.0. Найдено, %: С 47.00; Н 5.15; N 15.62. С<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>P. Вычислено, %: С 47.13; Н 5.09; N 15.71.

**Диэтил-[4-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-3-метилбута-1,2-диен-1-ил]фосфонат (22)**. К раствору 0.71 г (2.0 ммоль) хлорпроизводного 21 в 10 мл ДМФА добавляют 1.3 г

(20 ммоль)  $\text{NaN}_3$  и при перемешивании нагревают в течение 4 ч при  $80^\circ\text{C}$ , затем в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают, в вакууме отгоняют растворитель, прибавляют 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и водную фазу экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  мл). Экстракт сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и добавляют 2.6 г (10 ммоль)  $\text{PPh}_3$ . Реакционную смесь нагревают до кипения, выдерживают в течение 2 ч и оставляют на ночь. Для гидролиза к реакционной смеси добавляют 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и при комнатной температуре перемешивают в течение 3 ч. После удаления растворителя в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, элюент  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 8:1,  $R_f$  0.44. Выход 0.28 г (42%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.32 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.88 (3H, д, д,  $J = 2.0$ ,  $J = 7.0$ ,  $=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 4.08–4.20 (4H, м,  $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.89 (2H, д, д,  $J = 3.0$ ,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.30–5.34 (1H, м,  $\text{P}-\text{CH}=\text{}$ ); 6.30 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.10 (1H, с, H Ar); 8.30 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.5 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 16.4 (д,  $J_{\text{C,P}} = 2.0$ ,  $2\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 45.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 62.6 (д,  $J_{\text{C,P}} = 8.0$ ,  $2\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 83.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 198.0$ ,  $\text{P}-\text{CH}=\text{}$ ); 98.2 (д,  $J_{\text{C,P}} = 17.0$ ,  $=\text{C}-\text{Me}$ ); 118.0 (C Ar); 142.0 (C Ar); 150.3 (C Ar); 152.6 (C Ar); 155.4 (C Ar); 211.0 ( $=\text{C}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.2. Найдено, %: C 49.77; H 5.84; N 20.62.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$ . Вычислено, %: C 49.85; H 5.98; N 20.76.

**9-[(5-Метил-2-оксидо-4-хлор-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил)метил]-9H-пурин-6-амин (23)** получен из соединения **22** по методике получения оксафосфолена **14**. Выход 0.21 г (62%). Бесцветные кристаллы. Т. пл.  $182\text{--}186^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.4 ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 10:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.51 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 4.2 (2H, д, к,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.42 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.69 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.17–6.22 (1H, м,  $\text{P}-\text{CH}=\text{}$ ); 6.70 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.10 (1H, с, H Ar); 8.35 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 17.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 21.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 49.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 64.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 89.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 1.0$ , C-5); 119.2 (C Ar); 139.3 (д,  $J_{\text{C,P}} = 160.5$ , C-3); 142.4 (C Ar); 147.8 (д,  $J_{\text{C,P}} = 50.0$ , C-4); 150.6 (C Ar); 151.8 (C Ar); 155.2 (C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: 32.5. Найдено, %: C 41.74; H 4.80; N 20.30.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{P}$ . Вычислено, %: C 41.93; H 4.40; N 20.38.

**9-[(4-Бром-5-метил-2-оксидо-2-этокси-2,5-дигидро-1,2-оксафосфол-5-ил)метил]-9H-пурин-6-амин (24)** получен из соединения **22** по методике получения оксафосфолена **17**. Выход 0.19 г (50%). Бесцветные кристаллы. Т. пл.  $210\text{--}214^\circ\text{C}$  (с разл.).  $R_f$  0.32 ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 10:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.48 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 4.19 (2H, д, к,  $J = 9.4$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.35 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ) и 4.76 (1H, АВ система,  $J = 14.6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.17–6.23 (1H, м,  $\text{P}-\text{CH}=\text{}$ ); 6.43 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 8.08 (1H, с, H Ar); 8.37 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 17.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 20.5 (д,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$ , 5- $\text{CH}_3$ ); 50.9 (д,  $J_{\text{C,P}} = 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 64.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 6.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 87.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 4.0$ , C-5); 119.1 (C Ar); 139.0 (д,  $J_{\text{C,P}} = 54.6$ , C-4); 142.4 (C Ar); 143.1 (д,  $J_{\text{C,P}} = 156.0$ , C-3); 150.7 (C Ar); 152.8 (C Ar); 155.2 (C Ar). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м. д.: 32.4. Найдено, %: C 37.01; H 3.75; N 18.13.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{P}$ . Вычислено, %: C 37.13; H 3.90; N 18.04.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-03-00162).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. De Clercq, *J. Clin. Virol.*, **30**, 115 (2004).
2. E. De Clercq, A. Holý, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **4**, 928 (2005).
3. E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.*, **82**, 99 (2011).
4. V. K. Brel, V. K. Belsky, A. I. Stash, V. E. Zavodnik, P. J. Stang, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 4220 (2003).

5. J. Dietz, J. Renner, U. Bergsträßer, P. Binger, M. Regitz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 512 (2003).
6. R. S. Macomber, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3072 (1977).
7. Т. С. Михайлова, Х. М. Ангелов, А. В. Догадина, В. И. Захаров, В. М. Игнатъев, Б. И. Ионин, А. А. Петров, *Журн. общ. химии*, **47**, 2701 (1977).
8. С. М. Angelov, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, **15**, 177 (1983).
9. V. K. Brel, *Synth. Commun.*, **29**, 3869 (1999).
10. O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
11. J. A. Lee, H. R. Moon, H. O. Kim, K. R. Kim, K. M. Lee, B. T. Kim, K. J. Hwang, M. W. Chun, K. A. Jacobson, L. S. Jeong, *J. Org. Chem.*, **70**, 5006 (2005).
12. J. D. Sutherland, J. N. Whitfield, *Tetrahedron*, **53**, 11595 (1997).
13. V. Vaněk, M. Buděšínský, M. Rinová, I. Rosenberg, *Tetrahedron*, **65**, 862 (2009).
14. А. Вейсбергер, Э. Проскауэр, Д. Риддик, Э. Тупс, *Органические растворители*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1958.

*Институт физиологически активных веществ РАН,  
Северный проезд, 1, Черноголовка 142432, Россия  
e-mail: brel@ipac.ac.ru*

*Поступило 1.02.2012*