



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547(791.8+781.2)+547.455'118'(913.3+854.4).057

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ N,N'-КАРБОНИЛ-БИС-БЕНЗОТРИАЗОЛА И N-МЕТИЛИМИДАЗОЛА ДЛЯ СИНТЕЗА НУКЛЕОЗИДДИФОСФАТСАХАРОВ И ПОЛИПРЕНИЛПИРОФОСФАТСАХАРОВ

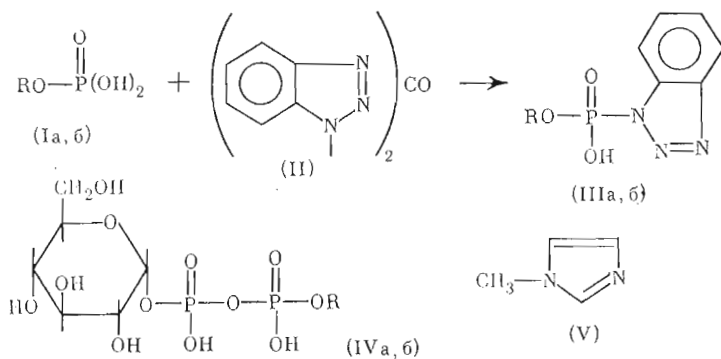
Лалетина Э. П., Пурьгин П. П., Данилов Л. Л.*, Шибанов В. Н.*

Куйбышевский государственный университет;

* Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва

Нуклеозиддифосфатсахара и полипренилпирофосфатсахара — важные предшественники при биосинтезе углеводовсодержащих биополимеров. Хорошо известен химический синтез этих соединений с использованием нуклеозид-5'-фосфоимидазолидов [1] и полипренилфосфоимидазолидов [2] в качестве активированных производных для образования пирофосфатной связи. Возможность применения для этой цели аналогичных производных других азолов не была ранее изучена. Недавно при исследовании кинетики гидролиза и метанолиза ряда N,N'-карбонил-бис-азолов [3] мы обнаружили высокую реакционную способность N,N'-карбонил-бис-бензотриазола (II). В настоящей работе с помощью этого реагента получены фосфобензотриазолиды (IIIa, б), которые успешно использованы для синтеза дизамещенных пирофосфатов (IVa, б).

Уридин-5'-фосфат (Ia; 0,1 М раствор бис-триэтиламмониевой соли в диметилформамиде) при обработке 4 экв. соединения (II) при 0°С постепенно превращается в бензотриазолид (IIIa); реакцию контролировали ТСХ на пластинках с силикагелем Мерск F₂₅₄ в системе А (СНCl₃ — MeOH — 0,5 М водн. АсОНH₄, 10 : 10 : 3). Скорость реакции, однако, не-



(IVa) R = уридил-5', (IV б) R = морепренил

лика, и полное исчезновение исходного нуклеотида наблюдается только через 5 ч; помимо бензотриазолида (IIIa) в смеси содержится значительное количество бис-(уридин-5'-)-пирофосфата. Мы обнаружили, что процесс можно заметно ускорить и выход целевого продукта увеличить введением в реакционную смесь N-метилимидазола (V). Реакция заканчивается за 1,5 ч при добавлении 6 экв. и за 45 мин.—12 экв. метилимидазола, причем выход (IIIa) составляет 95—98%.

Это производное может быть успешно использовано для синтеза нуклеозиддифосфатсахаров, что продемонстрировано на примере получения уридиндифосфатглюкозы (IVa). Для этой цели к реакционной смеси при синтезе бензотриазолида (IIIa) добавили метанол, чтобы разложить избыток (II), а затем, после упаривания и высушивания, — 0,05 М раствор бис-триэтиламмониевой соли α -D-глюкопиранозилфосфата (2 экв.) в смеси диметилформамид — диметилсульфоксид, 1:1. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ в системе А или Б (CHCl_3 — MeOH — 0,5 М водн. AcONH_4 — AcOH , 5:10:4:2) и завершали ее через 48 ч при 22° С. Соединение (IVa) было выделено с выходом 75% в виде аммониевой соли после ионообменной хроматографии на DEAE-целлюлозе DE-52 (Whatman, Cl⁻-форма, элюция 2 мМ HCl и 50 мМ раствором NH_4Cl в 2 мМ HCl), нейтрализации и обессоливания на сефадексе G-10. Аналитические опыты показали, что скорость пирофосфатного синтеза при введении в реакционную смесь 12 экв. метилимидазола (V) увеличивается приблизительно вдвое.

Бензотриазольные производные оказались полезными и для синтеза полипренилпирофосфатсахаров. При обработке аммониевой соли морепренилфосфата (Iб) [4] 5 экв. соединения (II) в хлороформе через 2,5 ч при 20° С наблюдали исчезновение исходного фосфата с образованием в основном бензотриазолида (IIIб) и некоторого количества симметричного пирофосфата. При добавлении метилимидазола соединение (IIIб) образуется практически количественно и время реакции сокращается до 1 ч с 6 экв. и до 30 мин с 12 экв. метилимидазола. Полученный азолид (IIIб) был использован для синтеза морепренилпирофосфатглюкозы (IVб) при взаимодействии с α -D-глюкопиранозилфосфатом в смеси хлороформ — диметилсульфоксид, эта реакция ускоряется в присутствии метилимидазола приблизительно в той же степени, что и синтез нуклеозиддифосфатсахаров.

Описанный метод синтеза может служить хорошей альтернативой другим методам синтеза нуклеозиддифосфатсахаров и полипренилпирофосфатсахаров. Большая устойчивость соединения (II) по сравнению с N,N'-карбонил-бис-имидазолом делает этот реагент более удобным в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шибаяев В. Н., Елисеева Г. И., Кочетков Н. К. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, № 9, с. 2095—2099.
2. Danilov L. L., Maltsev S. D., Shibaev V. N., Kochetkov N. K. Carbohydr. Res., 1981, v. 88, № 2, p. 203—211.
3. Пурьгин П. П., Лалетина З. П., Синицина Н. К., Шибаяев В. Н. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, № 7, с. 1676—1678.
4. Вергунова Г. И., Глуходед И. С., Данилов Л. Л., Елисеева Г. И., Кочетков Н. К., Троицкий М. Ф., Усов А. И., Шашков А. С., Шибаяев В. Н. Биоорганическая химия, 1977, т. 3, № 11, с. 1484—1492.

Поступило в редакцию
19.XI.1984

USE OF N, N'-CARBONYL-BIS-BENZOTRIAZOLE AND N-METHYLIMIDAZOLE IN
THE SYNTHESIS OF NUCLEOSIDE AND POLYPRENYL PYROPHOSPHATE
SUGARS

LALETINA Z. P., PURYGIN P. P., DANILOV L. L.*, SHIBAEV V. N.*

*Kuibyshev State University; *N. D. Zelinsky Institute of Organic
Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Utility of N,N'-carbonyl-bis-benzotriazole in the presence of N-methylimidazole for preparation of nucleoside diphosphate sugars and polyprenyl pyrophosphate sugars was demonstrated in syntheses of uridine-5'-diphosphate glucose and moraprenyl pyrophosphate glucose.

Технический редактор *Кузьмишкина Е. С.*

Сдано в набор 21.01.85 Подписано к печати 12.03.85 Т-04359 Формат бумаги 70×108^{1/16}
Высокая печать Усл. печ. л. 12,3 + 2 вкл. Усл. кр.-отт. 11,7 тыс. Уч.-изд. л. 14,2 Бум. л. 4,5
Тираж 900 экз. Зак 981

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Наука».
103717 ГСП, Москва, К-62, Подсоенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Шубинский пер., 6