



УДК 547.854.4'455.5'118'233

РЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЕ ФОСФАМИДЫ МОНО-
И ДИНУКЛЕОТИДОВ

Годовикова Т. С., Зарытова В. Ф., Халимская Л. М. *

*Новосибирский институт биоорганической химии
Сибирского отделения Академии наук СССР;***Новосибирский государственный университет*

С использованием смеси трифенилфосфина и дипиридилдисульфида осуществлен синтез и проведено выделение производных моно- и динуклеотидов с цвиттер-ионной концевой фосфатной группой, содержащей остаток 4-диметиламинопиридина (DMAP) или N-метилимидазола (MeIm). Оценена реакционная способность полученных фосфамидов по отношению к воде и аминам. Продемонстрирован быстрый обмен остатков DMAP и MeIm на остатки алифатических аминов, в том числе содержащих 2-хлорэтил-аминогруппу.

Производные моно- и олигонуклеотидов по концевой фосфомоноэфирной группе, обладающие фосфорилирующей активностью, представляют существенный интерес как промежуточные соединения для введения реакционноспособных групп с целью создания реагентов для аффинной модификации, присоединения флуоресцентных, спиновых и других меток, для иммобилизации моно- и олигонуклеотидов на белках и с целью создания аффинных сорбентов на нерастворимых носителях. Кроме того, такие производные могут сами выступать в качестве аффинных реагентов многочисленных ферментов, взаимодействующих с нуклеиновыми кислотами и их компонентами.

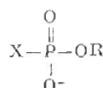
Ранее для таких целей были предложены смешанные ангидриды моно- и олигонуклеотидов с мезитиленкарбоновой кислотой [1, 2], а также имидазолиды [3—5] и 2-метилимидазолиды [6]. Однако все эти производные малоактивны в реакциях фосфорилирования. Нам представлялось, что реакционную способность производных моно- и олигонуклеотидов по отношению к нуклеофилам можно существенно повысить, если создать производные с цвиттер-ионной фосфорилирующей группой. Ранее было показано [7—9], что фосфорилпиридиниевые производные нуклеозидов являются промежуточными соединениями при синтезе олигонуклеотидов фосфодиэфирным методом и обладают чрезвычайно высокой реакционной способностью по отношению к ряду нуклеофилов. Однако выделить такие соединения из раствора в пиридине по этой причине не удалось.


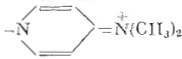
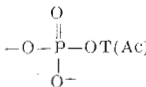
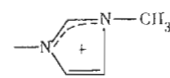
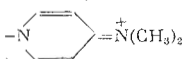
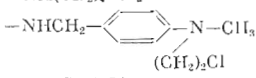

В настоящей работе осуществлены синтез и выделение производных моно- и динуклеотидов с цвиттер-ионной концевой фосфатной группой, содержащих остаток 4-диметиламинопиридина и N-метилимидазола, и показана их высокая реакционная способность по отношению к аминам.

Широкое распространение в качестве конденсирующего реагента для получения фосфамидов моно- и олигонуклеотидов получила смесь трифенилфосфина и 2,2'-дипиридилдисульфида [10, 11], которая, как арилсульфохлориды и карбодимиды, активирует фосфатные группы, но в отличие от них практически не взаимодействует с аминами [11, 12]. Такое свойство системы позволяет использовать ее для получения фосфамидных производных незащищенных моно- и олигонуклеотидов. Для исследования

Принятые сокращения: $(\text{PyS})_2$ — 2,2'-дипиридилдисульфид, MeIm — N-метилимидазол, DMAP — 4-диметиламинопиридин, DMF — диметилформамид. Символ d в обозначениях нуклеотидов опущен, так как использовались только нуклеотиды дезокси-ряда.

Значения химических сдвигов исследуемых соединений
Обозначения атомов P¹ и P² см. рис. 1



R	X	Растворитель	δ _P , м. д.
T(Ac) *	-OH	Пиридин	+1,2
T(Ac) *		»	-10,3
T(Ac) *		»	-6,7
T(Ac) *	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	»	+6,5
T(Ac) *	-NHC ₆ H ₅	»	-1,3
T(Ac)	-OH	DMF	-0,2
T(Ac)		»	-10,8
Tr ² T(Ac)	-OH	»	-1,5 ^{2*}
T(Ac)		»	-11,1
Tr ² T(Ac)	»	»	-11,1 ^{2*}
T(Ac)		»	-7,1
Tr ² T(Ac)	»	»	-7,1 ^{2*}
T(Ac)	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	DMF	+6,3
Tr ² T(Ac)	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	DMF	+6,2 ^{3*}
T(Ac)	-NH(CH ₂) ₄ NH ₂	DMF - H ₂ O (27%)	+7,7
Tr ² T(Ac)	-NH(CH ₂) ₄ NH ₂	DMF - H ₂ O (19%)	+7,5 ^{4*}
T(Ac)		DMF	+5,5
T(Ac)	-N-(Cl) ₂ Cl	»	+6,2
T(Ac)		»	-2,0

* Данные работы [13].

^{2*} δ_{P2} - 2,0 м. д.

^{3*} δ_{P2} - 2,8 м. д.

^{4*} δ_{P2} - 1,9 м. д.

возможности получения фосфамидов с цвиттер-ионной группой и изучения их реакционной способности нами был использован метод ³¹P-ЯМР-спектроскопии. Известно [13], что в спектрах ³¹P-ЯМР сигналы ядер атомов фосфора амидов фосфомоноэфиров, в которых атом азота участвует в образовании ароматической π-системы, регистрируются на 7—13 м. д. в более сильном поле, а сигналы ядер атомов фосфора алифатических фосфамидов — на 6—7 м. д. в более слабом поле, чем сигнал исходного фосфомоноэфира (таблица). Это дает возможность тестировать тип фосфамида и отличать фосфамиды от фосфоэфиров.

При взаимодействии 0,1 М мононуклеотида pT(Ac) с 0,1 М DMAP в DMF в присутствии смеси 0,3 М Ph₃P и (PyS)₂ уже при первой записи спектра ³¹P-ЯМР (4 мин) отсутствует сигнал, соответствующий исходному нуклеотиду при -0,2 м. д. Помимо сигналов, относящихся к Ph₃P (-6,2 м. д.) и Ph₃PO (25,2 м. д.), в спектре ³¹P-ЯМР регистрируется сигнал, смещенный относительно сигнала исходного pT(Ac) на 7 м. д. в сильное поле (δ -7,1 м. д.). Это свидетельствует о быстром превращении мононуклеотида в фосфамид, атом азота которого участвует в образовании ароматической π-системы. Очевидно, в данном случае наблюдается образова-

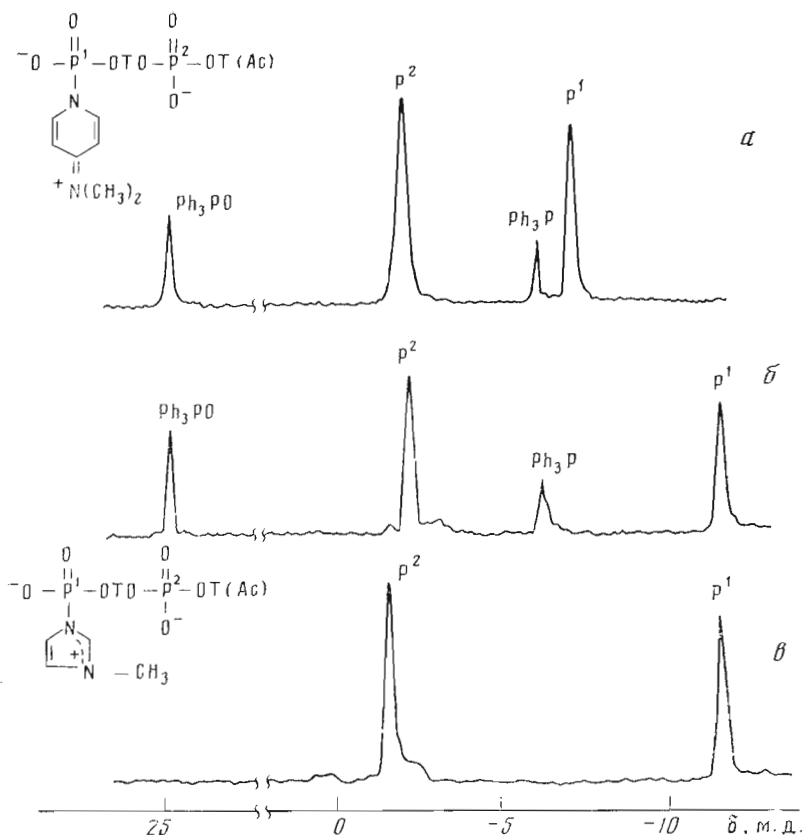
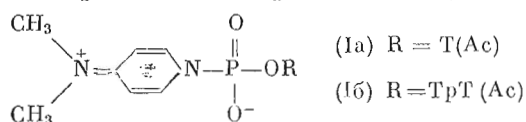


Рис. 1. ^{31}P -ЯМР-спектры реакционных смесей 0,07 М рТрТ(Ас), 0,23 М $(\text{PyS})_2$, 0,23 М Ph_3P через 4 мин после начала реакции в DMF с 0,32 М DMAP (а), с 0,49 М MeIm (б), с 0,49 М MeIm после дальнейшего осаждения эфиром и растворения осадка в 1,2 мл H_2O (в)

ние 4-диметиламинопиридиниевого производного (Ia)



Ранее соединение (Ia) было зарегистрировано при изучении взаимодействия рТ(Ас) с арилсульфохлоридами в пиридине в присутствии DMAP [9].

С целью выяснения возможности синтеза DMAP-производных не только моно-, но и олигонуклеотидов было исследовано взаимодействие 0,07 М рТрТ(Ас) с 0,32 М DMAP в присутствии 0,23 М Ph_3P и $(\text{PyS})_2$ в DMF. Уже в первых спектрах ^{31}P -ЯМР реакционной смеси (через 4 мин) отсутствует сигнал, соответствующий концевой фосфатной группе ($\delta -1,5$ м. д.), регистрируются сигналы ядер атомов фосфора межнуклеотидного ($\delta -2,0$ м. д.) и амидного ($\delta -7,1$ м. д.) фосфатных остатков динуклеотида (рис. 1а). Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие межнуклеотидной фосфатной группы не вносит каких-либо осложнений в данный процесс. Реакция протекает быстро и направленно с образованием фосфамидной связи только по концевой фосфатной группе динуклеотида, т. е. с практически количественным превращением динуклеотида в DMAP-производное (Iб).

Аналогичным образом исследовано взаимодействие моно- и динуклеотида с N-метилимидазолом. В случае использования 0,1 М рТ(Ас), 0,1 М MeIm и 0,3 М Ph_3P и $(\text{PyS})_2$ в DMF мононуклеотид практически количественно превращается в соединение с сигналом ^{31}P -ЯМР при $-11,1$ м. д. Смещение сигнала на ~ 11 м. д. в сильное поле по сравнению

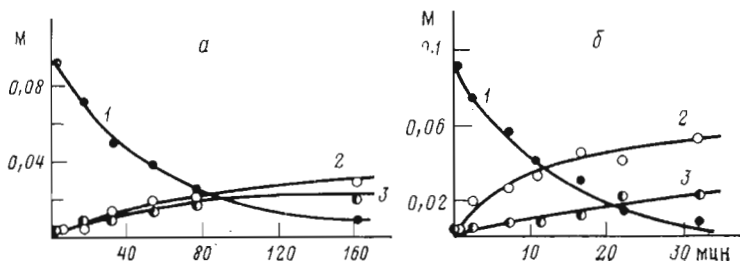
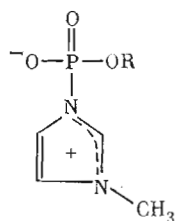


Рис. 2. Кинетические кривые гидролиза производных (Ia) и (IIa) в DMF, содержащем 7,7% H_2O , при $38^\circ C$. Соединения (Ia) и (IIa) получены при взаимодействии 0,1 М рТ(Ас) с 0,3 М $(PyS)_2$, 0,3 М Ph_3P и 0,1 М DMAР (a) или MeIm (б). 1 — производное (Ia) (a) или (IIa) (б), 2 — рТ(Ас), 3 — (Ас)Т5'pp5'(Ас)

с сигналом фосфоноэффира характерно для образования фосфоимидазолидов [13] (см. таблицу). При взаимодействии 0,07 М рТрТ(Ас) с 0,49 М MeIm и 0,23 М смесью Ph_3P и $(PyS)_2$ в спектрах ЯМР также отсутствует сигнал, соответствующий фосфатной группе динуклеотида, и регистрируются сигналы, соответствующие межнуклеотидному ($-2,0$ м. д.) и сопряженному с ароматической системой амидному остатку фосфата при $-11,1$ м. д. (рис. 1б). Реакция с моно- и динуклеотидом заканчивается быстро (менее чем за 4 мин). Полученные результаты свидетельствуют о протекании, как и при использовании DMAР, взаимодействия с *N*-метилпиримидазолом только по концевой фосфатной группе динуклеотида с практически количественным образованием фосфамида (IIб)



(IIa) R=T(Ac)
 (IIб) R=TrT(Ac)

Фосфамиды (Ia, б) и (IIa, б) были выделены из реакционных смесей осаждением эфиром или 2% раствором перхлората лития в ацетоне. В спектрах ^{31}P -ЯМР, записанных через 6 мин после растворения осажденных продуктов (Iб) и (IIб) в DMF и H_2O , практически не регистрируется сигнал, соответствующий концевому фосфатному остатку динуклеотида (рис. 1в), что свидетельствует об относительной устойчивости этих соединений.

Для исследования реакционной способности рассматриваемых фосфамидов был изучен процесс гидролиза этих соединений на примере производных мононуклеотида (Ia) и (IIa) без их предварительного выделения.

При добавлении избытка воды (~ 45 экв.) к производным (Ia) или (IIa) в спектрах ^{31}P -ЯМР наблюдается постепенное уменьшение интенсивности сигналов исходных соединений и накопление сигналов продуктов гидролиза — рТ(Ас) и (Ас)Т5'pp5'Т(Ас) ($\delta -10,8$ м. д.). Типичные кинетические кривые этих реакций при $38^\circ C$ приведены на рис. 2. Константы скорости реакций псевдопервого порядка и время полупревращения при гидролизе соединений (Ia) и (IIa) в DMF, содержащем 7,7% H_2O , составляют $(1,5 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$ и $(7,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$ мин $^{-1}$ и 46,2 и 9,6 мин соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что реакционная способность у фосфамида (IIa) в несколько раз выше, чем у производного (Ia).

Как и следовало ожидать, по отношению к воде фосфамиды (Ia) и (IIa) в DMF более стабильны, чем пиридиниевое производное рТ(Ас) в пиридине [14]. Последнее мгновенно реагирует с водой с регенерацией исходного мононуклеотида или, в случае малых количеств воды, с образованием симметричного пиродифосфата (Ас)Т5'pp5'Т(Ас). При гидролизе соединений (Ia) и (IIa) в DMF также накапливается пиродифосфат (рис. 2), вероятно, за счет реакции фосфамидов (Ia) и (IIa) с образующимся рТ(Ас). Относи-

тельно низкая скорость гидролиза обеспечивает возможность выделения соединений типа (I) и (II) и открывает перспективу их использования в качестве промежуточных соединений для получения различных фосфамидов олигонуклеотидов, которые в последнее время нашли широкое применение в биоорганической химии и молекулярной биологии. Очевидно, что фосфоимидазолиды и морфолиды мало пригодны для использования в качестве промежуточных соединений, так как в присутствии сильноосновных аминов концентрация их активной (протонированной) формы очень мала [4, 5] и время переамидирования даже при 50° С составляет ~24 ч [3]. Соединения типа (I) и (II) в своей структуре имеют положительный заряд и при участии в рассматриваемой реакции не нуждаются в протонировании. Их способность к переамидированию была исследована на примере реакции с алифатическими аминами ($pK_a > 9$), такими, как бензиламин, тетраметилендиамин, а также аминами, содержащими алкилирующую группировку: 4-[N-(2-хлорэтил)-N-метиламино]бензиламино и N-(2-хлорэтил)-N-метиламином. Через 1—2 мин после добавления ампа к соединениям типа (I) и (II) в спектрах ^{31}P -ЯМР исчезают сигналы производных (I) и (II) и регистрируются сигналы соответствующих фосфамидов. Как видно из сопоставления данных, представленных в таблице, сигналы полученных производных алифатических аминов смещены в слабое поле на 13—19 м.д. по отношению к сигналам активных фосфамидов типа (I) (II) и на 5—10 м.д. по отношению к сигналам, соответствующим конечным фосфатным группам моно- или динуклеотида. Такая закономерность изменения химических сдвигов свидетельствует об образовании соответствующих алифатических фосфамидов.

Со структурой полученных алифатических фосфамидов согласуются их химические свойства. Они устойчивы в воде и, по данным хроматографии в микромасштабе, количественно превращаются в исходный моно- или динуклеотид при выдерживании в течение 1—2 ч в 0,05 М HCl при 40° С. Фосфамиды, содержащие остаток азотистого шприта, подвергались дополнительному анализу на содержание ковалентно-связанного хлора по реакции алкилирования 1 М раствора этилендиамина [15]. Оба соединения содержали не менее 90% активного хлора.

Величины химических сдвигов MeIm-производных мононуклеотида (IIa) и динуклеотида (IIб) и соответствующих симметричных пирофосфатов близки (таблица). Однако в условиях получения производных (IIa) и (IIб) не происходит накопления заметного количества пирофосфатов, о чем свидетельствует практически полное превращение (IIa) и (IIб) в реакциях с алифатическими аминами.

Поскольку соединения типа (I) и (II) быстро реагируют с сильноосновными аминами и существенно медленнее с водой, была исследована возможность их получения и взаимодействия с аминами в водном DMF. Это может оказаться полезным при получении фосфамидных производных олигонуклеотидов большой длины, которые, как правило, трудно растворимы в абсолютных органических растворителях. В присутствии 9 экв. Ph_3P и $(\text{PyS})_2$ и 18 экв. MeIm в DMF, содержащем 10—20% H_2O , весь $p\text{T}(\text{Ac})$ превращается в фосфамид (IIa) в течение 2—4 мин. При добавлении к соединению (IIa) 5 экв. тетраметилендиамина в виде 1 М водного раствора уже через 5—10 мин, по данным ^{31}P -ЯМР-спектроскопии, регистрируется практически полное превращение производного (IIa) в соответствующий фосфамид. Взаимодействие производного динуклеотида (IIб) с 10 экв. тетраметилендиамина в виде 1 М водного раствора также практически не сопровождается гидролизом соединения (IIб), так как в спектре ^{31}P -ЯМР через 10 мин присутствует только сигнал алифатического фосфамида при 7,5 м.д.

Таким образом, соединения типа (I) и (II) могут быть использованы для количественного превращения моно- и олигонуклеотидов в фосфамиды при взаимодействии с сильноосновными аминами, причем при 5—10-кратном избытке амина реакция протекает количественно при комнатной температуре и заканчивается за несколько минут. Для сравнения укажем, что предложенный в работе [3] метод получения фосфамидов в случае

n-бутиламида рТ при оптимальном рН дает 80% превращения за 20 ч при 150-кратном избытке *n*-бутиламина.

Применение соединений с цвиттер-ионной фосфорилирующей группой для получения амидов слабоосновных аминов существенно менее эффективно. Так, реакция производных (Ia) и (IIa) в безводном DMF с 5-кратным избытком анилина дает за 2 ч всего 20—25% анилида рТ(Ас). Присутствие следов воды приводит к накоплению продуктов гидролиза. При 27-кратном избытке анилина на 38° С реакция с соединением (Ia) завершается за 2—3 ч, с соединением (IIa) — за 20—30 мин.

Экспериментальная часть

В работе использованы рТ(Ас), рТрТ(Ас), рТрТ, 4-[*N*-(2-хлорэтил)-*N*-метиламино]бензиламин и *N*-(2-хлорэтил)-*N*-метиламин (гидрохлориды) отечественного производства, *N*-метилимидазол (Serva, ФРГ), 4-диметиламинопиридин (Bergkamen, Западный Берлин), трифенилфосфин (Chemapol, СССР), 2,2'-дипиридилдисульфид (Sigma, США), DEAE-целлюлоза DE-52 (Whatman, Англия).

Кинетические измерения проводили методом спектроскопии ³¹P-ЯМР. Детали эксперимента приведены в работе [16]. Спектры ³¹P-ЯМР записывали на спектрометре НХ-90 с фурье-преобразованием на ЭВМ В-НС 12 (Bruker Physic AG, ФРГ). Микроколоночную хроматографию осуществляли на хроматографе «Обь-4». Для хроматографии в тонком слое пользовались пластинками Kieselgel 60 фирмы Merck (ФРГ).

Получение производных (Ia) и (IIa) и взаимодействие их с водой и аминами. Смесь 0,12 ммоль пиридиниевой соли рТ(Ас) с 0,36 ммоль (РyS)₂, 0,36 ммоль Ph₃P и 0,12 ммоль DMAР или MeIm растворяли в 1,2 мл DMF. Через 4 мин, по данным ³¹P-ЯМР-спектроскопии, наблюдается количественное образование производных (Ia) или (IIa). Затем добавляли 0,1 мл Н₂O или 0,6 ммоль амина (в случае анилина 0,6 или 3,3 ммоль). Реакции проводили при 38° С, записывая через определенные промежутки времени ³¹P-ЯМР-спектры реакционных смесей. Кинетические кривые гидролиза приведены на рис. 2. Получение фосфамида (IIa) и реакцию его с тетраметилендиамином проводили также в смеси DMF с водой. Для этого соединение (IIa) получали при взаимодействии в течение 10 мин 0,075 ммоль рТ(Ас) с 0,675 ммоль (РyS)₂, 0,675 ммоль Ph₃P и 1,35 ммоль MeIm в DMF, содержащем 10—20% Н₂O, и затем добавляли 0,36 мл 1 М водного раствора тетраметилендиамина.

Реакции производных (Ia) и (IIa) с алифатическими аминами в DMF заканчиваются менее чем за 3 мин, реакции с анилином описаны выше.

Получение производных (Iб) и (IIб). Взаимодействие с NH₂(CH₂)₄NH₂. Смесь 0,084 ммоль бистриэтиламмониевой соли рТрТ(Ас) с 0,25 ммоль (РyS)₂, 0,25 ммоль Ph₃P и 0,42—0,6 ммоль DMAР или MeIm растворяли в 1,2 мл DMF. Через 4 мин, по данным ³¹P-ЯМР-спектроскопии реакционной смеси, наблюдается количественное образование соединений (Iб) или (IIб) (рис. 1). Полученные производные выделяли двумя способами: 1) осаждали 25 мл эфира, осадок промывали ацетоном, эфиром, сушили над Р₂O₅; 2) осаждали 25 мл 2% раствора LiClO₄ в ацетоне. Аналогично получали метилимидазолид рТрТ.

Для исследования взаимодействия фосфамида (IIб) с тетраметилендиамином в водном DMF к соединению (IIб), полученному по реакции 0,035 ммоль рТрТ(Ас) с 0,1 ммоль (РyS)₂, 0,1 ммоль Ph₃P и 0,21 ммоль MeIm в 1,5 мл DMF в течение 10 мин, добавляли 0,36 мл 1 М раствора тетраметилендиамина в воде. По данным ³¹P-ЯМР-спектроскопии, через 10 мин происходит количественное образование соответствующего фосфамида. Аналогичным образом получен (NH₂(CH₂)₄NH)рТрТ. При выдерживании в течение 1—2 ч в 0,05 М HCl при 40° С эти производные, по данным микроколоночной хроматографии, количественно превращаются в динуклеотид.

N-(2-Хлорэтил)-*N*-метиламид и 4-[*N*-(2-хлорэтил)-*N*-метиламино]бензиламид рТ(Ас). К производному (IIa), полученному при взаимодействии 0,025 ммоль рТ(Ас) с 0,225 ммоль Ph₃P, 0,225 ммоль (РyS)₂ и 0,45 ммоль

N-метилимидазола в 1,5 мл DMF в течение 10 мин, добавляли 0,25 ммоль триэтиламина и 0,125 ммоль N-(2-хлорэтил)-N-метиламина или 4-[N-(2-хлорэтил)-N-метиламино]бензиламина в виде хлоргидратов. Через 10 мин осадок триэтиламонийхлорида удаляли центрифугированием. Продукты осаждали 50 мл эфира, дважды переосаждали из DMF эфиром, осадок промывали ацетоном и эфиром, сушили над CaCl_2 . Выход 75—80%. Продукты гомогенны по данным хроматографии в тонком слое в системе изопропанол — триэтиламин — вода (7 : 1 : 2). Производное бензиламина имеет подвижность, совпадающую с подвижностью того же соединения, полученного по методу [11] (R_f 0,46). Степень сохранения ковалентно связанного хлора определяли по реакции с этилендиамином [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shumyantseva V. V., Sokolova N. I., Shabarova Z. A.* Nucl. Acids Res., 1976, v. 3, № 4, p. 903—916.
2. *Готтих М. Б., Ивановская М. Г., Вейко В. П., Шабарова З. А.* Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 9, с. 1310—1317.
3. *Готтих М. Б., Ивановская М. Г., Шабарова З. А.* Биоорган. химия, 1983, т. 9, № 8, с. 1063—1067.
4. *Moffat S. G., Khogana H. G. J.* Amer. Chem. Soc., 1961, v. 88, № 3, p. 649—658.
5. *Загребельный С. Н., Зарытова В. Ф., Левина А. С., Ярмолинская Е. В., Вершинина С. И., Рыбак В. К., Позднякович С. А.* Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. хим. наук, 1978, вып. 1, с. 137—142.
6. *Inoue T., Orgel L. E. J.* Mol. Biol., 1982, v. 162, № 1, p. 201—217.
7. *Грайфер Д. М., Зарытова В. Ф., Иванова Е. М., Лебедев А. В., Резвухин А. И.* Докл. АН СССР, 1978, т. 242, № 3, с. 616—619.
8. *Зарытова В. Ф., Кнорре Д. Г.* Успехи химии, 1985, т. LIV, вып. 2, с. 313—337.
9. *Зарытова В. Ф., Иванова Е. М., Кнорре Д. Г., Фюрбрюгген Х.* Докл. АН СССР, 1980, т. 255, № 5, с. 1128—1131.
10. *Кнорре Д. Г., Мишенцина Г. Ф., Самуков В. В., Шубина Т. Н.* Докл. АН СССР, 1977, т. 236, № 3, с. 613—616.
11. *Мишенцина Г. Ф., Самуков В. В., Шубина Т. Н.* Биоорган. химия, 1979, т. 5, № 6, с. 886—893.
12. *Такаки Н., Shimida Y., Makajima Y., Nata T.* Nucl. Acids Res., 1976, v. 3, № 5, p. 1233—1248.
13. *Лебедев А. В., Резвухин А. И.* Биоорган. химия, 1983, т. 9, № 2, с. 149—185.
14. *Зарытова В. Ф.* Итоги науки и техники. Сер. «Биоорган. химия». Т. 4. М.: ВИНТИ, 1984, с. 68.
15. *Зарытова В. Ф., Кнорре Д. Г., Курбатов В. А., Лебедев А. В., Самуков В. В., Шишкин Г. В.* Биоорган. химия, 1975, т. 1, № 6, с. 793—799.
16. *Зарытова В. Ф., Кнорре Д. Г., Старостин В. П., Халимская Л. М.* Изв. сиб. отд. АН СССР. Сер. хим. наук, 1979, № 2, вып. 1, с. 88—93.

Поступила в редакцию
3.VI.1985.

REACTIVE PHOSPHAMIDATES OF MONO- AND DINUCLEOTIDES

GODOVIKOVA T. S., ZARYTOVA V. F., KHALIMSKAYA L. M.*

*Novosibirsk Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Branch
of the Academy of Sciences of the USSR, Novosibirsk;*

** Novosibirsk State University, Novosibirsk*

Using a mixture of triphenylphosphine and dipyridyldisulfide, the synthesis has been accomplished and mono- and dinucleotide derivatives with a zwitter-ionic terminal phosphate group, containing the 4-dimethylaminopyridine (DMAP) or N-methylimidazole (MeIm) residue, have been isolated. The reactivity of prepared phosphamidates towards water and amines has been evaluated. A rapid substitution of the DMAP and MeIm residues for residues of aliphatic amines, including 2-chloroethylamine group, has been demonstrated.