



УДК 547.913.3'118.057

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПОЛИПРЕНИЛДИФОСФАТОВ

© 1995 г. С. Д. Мальцев, А. В. Трифионов, Л. Л. Данилов, В. Н. Шибасев

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва

Поступила в редакцию 01.12.93 г. После доработки 13.04.94 г.

Описан эффективный синтез полипренилдифосфатов из полипренилмонофосфатов с помощью дифенилпирофосфатного метода. Показана применимость метода для производных полипренолов различной структуры, содержащих α -концевые *Z*- и *E*-изопреновые звенья, а также α -дигидроизопреновое звено. Осуществлен синтез морапсенилдифосфата взаимодействием морапсенилфосфоимидазолида с 2-цианоэтилфосфатом с последующим омылением цианоэтильной группы.

Ключевые слова: полипренилдифосфаты, долихилдифосфат.

Полипренилдифосфаты являются важными метаболитами в процессах биосинтеза углеводных цепей различных биополимеров эукариотов и бактерий, а также промежуточными продуктами при биосинтезе биологически активных соединений, содержащих длинные изопреновые цепи, например убихинонов и витамина Е. Совместно с изопентенилдифосфатом эти соединения выступают в роли субстратов и продуктов пренилтрансфераз, которые катализируют основные реакции удлинения цепи природных линейных полиизопреноидов – натурального каучука и гуттаперчи (см. обзоры [1 - 5]).

Описанные в настоящее время методы химического синтеза полипренилдифосфатов не вполне удовлетворительны. Подход к получению соединений этого ряда, основанный на реакции пренилгалогенидов или пренилтозилатов с трис(тетра-*n*-бутиламмоний)дифосфатом [6, 7], дает хорошие результаты лишь в случае короткоцепочечных пренолов – гераниола и фарнезола. Взаимодействие полипренолов с бис(триэтиламмоний)фосфатом [8] или моно(тетра-*n*-бутиламмоний)фосфатом [9] в присутствии трихлорацетонитрила приводит к смеси полипренилмоно- и -дифосфатов, требующей хроматографического разделения, и не может быть использовано для введения радиоактивной метки по одному из атомов фосфора пирофосфатной группы. Синтез [β - ^{33}P]долихилдифосфата был осуществлен [10] из долихилфосфоимидазолида и бис(триэтиламмониевой) соли [^{33}P]H₃PO₄; целевой продукт был выделен, однако, с низким выходом. Недав-

но в литературе появилось сообщение об успешном синтезе 1-*O*-геранилтиодифосфата взаимодействием 1-*O*-геранилдифенилтиодифосфата с моно(тетра-*n*-бутиламмоний)фосфатом в присутствии пиридина [11]. В ряду производных полипренолов дифенилпирофосфатный метод до настоящего времени употреблялся лишь для синтеза полипренилдифосфатсахаров [12, 13].

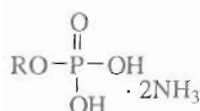
Целью настоящей работы был поиск более простых и эффективных методов синтеза полипренилдифосфатов.

В качестве исходных соединений были использованы полипренилфосфаты – производные морапсенола (Ia), долихола (Ib) и соланезола (Ic), которые синтезировали из соответствующих полипренолов действием тетра-*n*-бутиламмонийфосфата и трихлорацетонитрила [9]. Структура хроматографически очищенных полипренилмонофосфатов была подтверждена данными спектроскопии ^1H - и ^{31}P -ЯМР. В настоящей работе были впервые получены спектры ^{31}P -ЯМР натриевых солей этих соединений и отмечено, что при замене катионов аммония на натрий наблюдался сдвиг сигнала фосфомоноэфира в область +4.5 ... +5.5 м. д. (для аммониевых солей он находился при +2.3 м. д.).

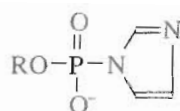
Первоначально была сделана попытка повысить эффективность получения полипренилдифосфатов с помощью фосфоимидазолидного метода. При синтезе полипренилдифосфатсахаров этот метод дает хорошие результаты [14], что побудило нас изучить возможность синтеза полипренилдифосфатов через промежуточное образование двузамещенных пирофосфатов с последующим удалением защитной группы с атома фосфора. В качестве удобного реагента для этой цели был выбран 2-цианоэтилфосфат, использование производного

Адрес для переписки: 117913, Москва, В-334, Ленинский проспект, 47, ИОХ, В.Н. Шибасеву.

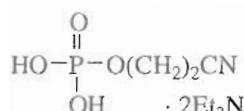
которого для синтеза нуклеозиддифосфатов описано в литературе [15].



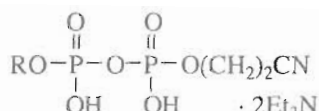
Ia, b, c



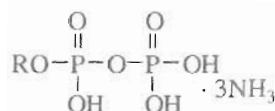
II



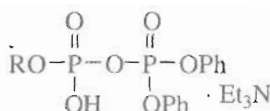
III



IV



Va, b, c



VIa, b, c

Ia, II, IV, Va, VIa R = WT₃C₆₋₈- (морапренил)
 Ib, Vb, VIb R = WT₂C₁₁₋₁₄S- (долихил)
 Ic, Vc, VIc R = WT₈- (соланезил)

Сокращенные обозначения изопреновых звеньев в формулах полипренолов приведены в соответствии с рекомендациями номенклатурной комиссии IUPAC-IUB (см. Eur. J. Biochem. 1987. V. 167. P. 181 - 184).

Морапренилфосфоимидазол (II) получали (см. [16, 17]) обработкой морапренилфосфата (Ia) N,N'-карбонилдиимидазолом с последующим разложением избытка реагента метанолом и экстракцией соединения (II) абс. гептаном из остатка после упаривания растворителя, его структура была подтверждена данными ³¹P-ЯМР-спектроскопии (ср. с [17]).

Бис(триэтиламиниевую) соль 2-цианоэтилфосфата (III) получали из описанной в литературе [18] бариевой соли. Морапренилфосфоимидазол (II) вводили в реакцию с фосфоноэфиром (III) при эквимолярном соотношении реагентов, используя в качестве растворителя смесь THF-DMSO-ацетонитрил (2 : 4 : 2.5). Идентифицированный в реакционной смеси с помощью ТСХ диэфир (IV) был обработан без выделения концентрированным раствором аммиака (6 сут, 37°C) для удаления цианоэтильной группы. Соединение (Va) было выделено с выходом 24% после очистки анионообменной хроматографией на DEAE-целлюлозе и идентифицировано (ТСХ) как морапренилдифосфат путем сравнения с заведомым образцом, полученным фосфорилированием морапренола моно(тетра-*n*-бутиламиний)фосфатом и трихлорацетонитрилом [9]. По-видимому, низкий выход полипренилдифосфата связан с использованием эквимолярных количеств реагентов на стадии конденсации.

Структура соединения (Va) была подтверждена специфическими деградациями с применением 4-диметиламинопиридина и фенола. Под действием 4-диметиламинопиридина в водной среде (100°C, 8 ч) происходило превращение морапренилдифосфата в морапренилмонофосфат, *R_f* 0.5 (A) и неорганический фосфат (электрофорез на бумаге), что подтверждало наличие пирофосфатной связи в соединении (Va) (ср. [9]). В результате действия на соединение (Va) 40% водного фенола (70°C, 30 мин) был идентифицирован неорганический пирофосфат (электрофорез на бумаге), что указывало на существование аллилфосфатной связи в исходном соединении (см., например, [14]).

Для доказательства структуры морапренилдифосфата (Va) были также использованы данные ЯМР-спектроскопии. В спектре ¹H-ЯМР наблюдались все сигналы протонов полипренильного радикала, что свидетельствовало об отсутствии изменений в структуре полипренольного остатка. В спектре ³¹P-ЯМР аммониевой соли (Va) присутствовало два интенсивных сигнала при -7.89 и -8.81 м. д., что подтверждало структуру данного соединения как моноэфира пирофосфорной кислоты. Кроме того, наблюдался слабый сигнал (около 7% от общей интегральной интенсивности) в области +2.3 м. д., указывающий на примесь морапренилфосфата.

Далее мы исследовали возможность использования дифенилпирофосфатного метода при синтезе полипренилдифосфатов. Активацию аммониевой соли морапренилфосфата (Ia) дифенилхлорфосфатом проводили в присутствии избытка триэтиламина в течение 2 ч при комнатной температуре, как описано в работе [11].

После разложения избытка дифенилхлорфосфата метанолом (15 мин) и упаривания растворителя и триэтиламина морапренилдифенилдифосфат (VIa) (*R_f* 0.76, система A) выделяли экстракцией гептаном. Обработка полученного соединения пятикратным избытком моно(тетра-*n*-бутиламиний)фосфата (хлористый метилен, пиридин, 3 сут, 18 - 20°C) привела к соединению (Va). Последнее было выделено с выходом 62% и охарактеризовано результатами специфических деградаций и данными ЯМР-спектроскопии, как описано выше.

Этот метод был успешно использован для получения дифосфатов долихола (Vb) и соланезола (Vc). Полипренилдифенилдифосфаты (VIb и VIc) были получены в аналогичных условиях: P¹-долихил-P²-(дифенил)дифосфат (VIb) был выделен распределением между верхней и нижней фазами равновесной системы гептан-ацетонитрил; в случае соланезола активированный эфир (VIc) был использован в реакции с моно(тетра-*n*-бутиламиний)фосфатом без выделения. Выходы соединений (Vb и Vc) были сравнимы с выходом

морапсенилдифосфата, их структура подтверждена данными ^1H - и ^{31}P -ЯМР-спектроскопии.

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что на основе дифенилпирофосфатного метода может быть осуществлен простой и эффективный синтез полипренилдифосфатов различной структуры, содержащих α -концевые *Z*- и *E*-изопреновые звенья, а также α -дигидроизопреновое звено.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H - и ^{31}P -ЯМР снимали на приборе Bruker AC-200 (ФРГ) с рабочей частотой 200 и 121.5 МГц соответственно (стандарты – Me_4Si и 85% H_3PO_4 соответственно). Величины химических сдвигов приведены в шкале δ , м. д.; константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. Хлористый метилен абсолютировали, пропуская через колонку с окисью алюминия (степень активности 0 по Брокману). Анионообменную хроматографию полипренилдифосфатов осуществляли на колонке (1.8 × 15 см) с DEAE-целлюлозой (DE-52, Whatman, Англия, OAc-форма). Электрофорез проводили на бумаге Filtrak FN-16 (ГДР) в 0.05 М водном растворе триэтиламмонийбикарбоната (TEAB), pH 8.5, обнаруживая фосфаты реагентом Хайнса–Ишервуда [19] и определяя подвижность соединений относительно пикриновой кислоты (E_p). ТСХ проводили на пластинках (5 × 2 см) с силикагелем (Silica Gel 60, Merck, ФРГ) в системе хлороформ–метанол–вода, 60 : 25 : 4 (А) и хлороформ–метанол–вода–25% водный аммиак, 65 : 35 : 4 : 4 (Б). Непредельные соединения обнаруживали проявлением в парах I_2 , фосфорсодержащие соединения – с помощью реактива Васьковского [20] с последующим прокаливанием.

Бис(триэтиламмониевую) соль 2-цианоэтилфосфата получали из соответствующей бариевой соли [18] обработкой водной H_2SO_4 , прибавлением избытка триэтиламина и высушиванием.

Аммониевые соли морапсенилмонофосфата (Ia), долихилмонофосфата (Ib) и соланезилмонофосфата (Ic) синтезировали как описано в работе [9]. Динатриевые соли соединений (Ia) и (Ib) получали растворением аммониевых солей в смеси хлороформ–метанол, 4 : 1, прибавлением 2 экв. 1 н. раствора NaOH в метаноле и упариванием растворителей досуха. Спектры ^{31}P -ЯМР Na-солей: для (Ia) ($\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 2 : 1) + 5.31, для (Ib) ($\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 3 : 1) + 4.60.

Морапсенилдифосфат (Va). А. Имидазольный метод. К 84 мг (95.7 мкмоль) NH_4 -соли морапсенилмонофосфата, лиофилизованной из бензола, добавляли 77.8 мг (480 мкмоль) $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазола и 2 мл абс. THF. Реакционную

смесь выдерживали 1.5 ч при 18 - 20°C. К раствору прибавляли 50 мкл метанола и через 15 мин раствор упаривали досуха. Морапсенилфосфоимидазол (II) (R_f 0.75 (А), спектр ^{31}P -ЯМР (THF–DMSO, 1 : 1): –8.96) экстрагировали абс. гептаном, гептан упаривали, остаток растворяли в 200 мкл THF.

К полученному раствору имидазолида (II) добавляли раствор 100 мкмоль бис(триэтиламмониевой) соли 2-цианоэтилфосфата в 250 мкл ацетонитрила и затем 400 мкл DMSO до растворения выпавшего при смешивании осадка. Реакционную смесь выдерживали 12 ч при 37°C. ТСХ показывала образование P^1 -морапсенил- P^2 -(цианоэтил)дифосфата, R_f 0.25 (А). К смеси добавляли 1 мл бутанольной фазы равновесной системы бутанол–вода и 4 мл 25% водного раствора аммиака, выдерживали 6 сут при 37°C. Растворители упаривали, остаток растворяли в 60 мл смеси хлороформ–метанол (1 : 1) и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой, промывтую 50 мл той же смеси. Элюировали растворами ацетата аммония в той же системе, концентрацию соли изменяли ступенчато [концентрация, mM (объем, мл)]: 40 (50), 100 (25), 125 (25), 150 (50), 200 (50), 250 (50), 300 (50), собирали фракции по 25 мл. Фракции 4 - 12, содержащие, по данным ТСХ, морапсенилдифосфат (Va), объединяли. Растворитель упаривали, остаток экстрагировали бензолом (3 × 6 мл). Раствор упаривали, остаток вновь растворяли в 2 мл бензола, раствор лиофильно высушивали. Выход аммониевой соли морапсенилдифосфата (Va) 25 мг (23 мкмоль, 24%), R_f 0.22 (Б)*. Спектр ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 2 : 1): 5.34 (м, 1H, = $\text{CHCH}_2\text{-O}$), 5.05 (м, 10H, = $\text{CHCH}_2\text{-C}$), 4.36 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-OPOR}$), 2.00 (м, 42H, – $\text{CH}_2\text{-}$), 1.69 (с, 3H, (CH_3) $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{-O}$), 1.63 (с, 21H, CH_3 -*цис*), 1.55 (с, 12H, CH_3 -*транс*). Спектр ^{31}P -ЯМР ($\text{CCl}_4\text{-CD}_3\text{OD}$, 2 : 1): –7.89, –8.81.

Б. Дифенилпирофосфатный метод. К 84 мг (95.7 мкмоль) NH_4 -соли морапсенилмонофосфата, лиофилизованной из бензола, добавляли раствор 31 мкл (144.7 мкмоль) дифенилхлорфосфата в 0.7 мл хлористого метилена и 140 мкл (1 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при 18 - 20°C, добавляли 50 мкл метанола и через 15 мин упаривали растворитель. P^1 -Морапсенил- P^2 -(дифенил)дифосфат (VIa), R_f 0.76 (А), экстрагировали гептаном (2 × 1 мл), раствор фильтровали, гептан упаривали. К остатку добавляли раствор 175 мг (464 мкмоль) моно(тетра-*n*-бутил-аммоний)фосфата в 1.8 мл хлористого метилена

* Для полипренилдифосфатов характерна повышенная способность к образованию вытянутых от старта зон при ТСХ. Удовлетворительные пятна удается получить лишь при нанесении очень малых количеств веществ.

и приливали 0.2 мл пиридина. Реакционную смесь выдерживали 3 сут в темном месте при 18 - 20°C. Раствор концентрировали до 1 мл, добавляли и отгоняли толуол (4 × 2.5 мл) и растворяли остаток в 1 мл бутанольной фазы равновесной системы бутанол-вода. Неорганические соли экстрагировали водной фазой той же системы (2 × 1 и 1 × 0.5 мл), бутанольную фазу упаривали, от остатка отгоняли толуол (2 × 2 мл), растворяли в 30 мл смеси хлороформ-метанол (1 : 1) и раствор наносили на колонку с DEAE-целлюлозой. Хроматографию проводили как описано в методике А, выделили 60 мг (59.3 мкмоль, 62%) аммониевой соли морапренилдифосфата (Va).

Долихилдифосфат (Vb). К 153 мг (128.6 мкмоль) NH₄-соли долихилмонофосфата (Ib) добавляли раствор 40 мкл (192 мкмоль) дифенилхлорфосфата в 1.8 мл CH₂Cl₂ и 280 мкл (2 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при 18 - 20°C, добавляли 50 мкл метанола и через 15 мин упаривали растворитель, P¹-долихил-P²-(дифенил)дифосфат (Vib) имеет R_f 0.75 (A). Остаток растворяли в 0.8 мл верхней фазы равновесной системы гептан-ацетонитрил. Дифенилфосфат экстрагировали нижней фазой той же системы (1.6 и 0.6 мл). Гептановый слой упаривали, к остатку добавляли раствор 765 мкмоль (Bu₄N)H₂PO₄ в 1.5 мл CH₂Cl₂ и 0.25 мл пиридина. Реакционную смесь выдерживали 4 сут при 18 - 20°C в темном месте. Раствор концентрировали до 0.5 мл, остаток упаривали с толуолом (3 × 3 мл), затем растворяли в 2 мл бутанольной фазы равновесной системы бутанол-вода. Неорганические соли экстрагировали водной фазой той же системы (2 × 2 мл). Бутанольный слой упаривали, от остатка отгоняли толуол (2 × 3 мл), растворяли в 75 мл смеси хлороформ-метанол, 1 : 1, и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой, промытую 50 мл той же смеси. Элюировали растворами ацетата аммония в той же системе, концентрацию соли изменяли ступенчато [с, mM (объем, мл)]: 50 (50), 70 (50), 90 (50), 100 (25), 110 (25), 130 (50), 200 (50), 250 (50), 300 (50), собирали фракции по 25 мл. Фракции 8 - 16, содержащие, по данным ТСХ, долихилдифосфат, объединяли. Растворители упаривали, к остатку добавляли 3 мл бутанольной фазы равновесной системы бутанол-вода, ацетат аммония экстрагировали водной фазой той же системы (7 и 5 мл). Бутанольный слой упаривали, добавляли и отгоняли толуол (2 × 3 мл) и бензол (2 × 3 мл), остаток растворяли в 3 мл бензола и лиофильно высушивали. Целевое соединение извлекали бензолом (2 × 3 мл), бензольный раствор концентрировали до 3 мл и повторно лиофильно высушивали. Выход аммониевой соли долихилдифосфата 106 мг (82.4 мкмоль, 64%), R_f 0.22 (B). Спектр ¹H-ЯМР (CCl₄-CD₃OD, 3 : 1): 5.00 (м, 15H, =CHCH₂-C), 3.95

(м, 2H, CH₂-OPO), 1.97 (м, 56H, CH₂-), 1.59 (с, 39H, CH₃-цис), 1.51 (с, 9H, CH₃-транс), 1.35 - 1.05 (м, 6H, CH и CH₂ S-звена), 0.81 (д, 3H, CH₃ S-звена). Аммониевую соль долихилдифосфата растворяли в 5 мл смеси хлороформ-метанол, 4 : 1, добавляли 247 мкл 1 н. раствора NaOH в метаноле и упаривали растворитель. Спектр ³¹P-ЯМР Na-соли долихилдифосфата (Vb) (CCl₄-CH₃OH, 4 : 1): -1.86, -5.54.

Соланезилдифосфат (Vc). К 44 мг (59 мкмоль) NH₄-соли соланезилмонофосфата (Ic) добавляли раствор 17 мкл (84 мкмоль) дифенилхлорфосфата в 1 мл CH₂Cl₂ и 90 мкл (0.6 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 4 ч при 18 - 20°C, добавляли 20 мкл метанола и через 15 мин упаривали растворитель, P¹-соланезил-P²-(дифенил)дифосфат имеет R_f 0.75 (A). К остатку добавляли раствор 306 мкмоль (Bu₄N)H₂PO₄ в 0.8 мл CH₂Cl₂ и 0.1 мл пиридина. Реакционную смесь выдерживали 4 сут при 18 - 20°C в темном месте. Раствор концентрировали до 0.3 мл, от остатка отгоняли толуол (3 × 2 мл), затем растворяли в 1.6 мл бутанольной фазы равновесной системы бутанол-вода. Неорганические соли экстрагировали водной фазой той же системы (1.6 и 0.8 мл). Бутанольный слой упаривали, добавляли и отгоняли толуол (2 × 2 мл), растворяли в 75 мл смеси хлороформ-метанол, 1 : 1, и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой, промытой 50 мл той же смеси. Элюировали растворами ацетата аммония в той же системе, концентрацию соли изменяли ступенчато [с, mM (объем, мл)]: 20 (50), 40 (25), 60 (25), 80 (25), 100 (25), 120 (25), 140 (25), 160 (25), 180 (25), 200 (25), 220 (25), 240 (25), 260 (50), 320 (25), собирали фракции по 25 мл. Фракции 7 - 14, содержащие, по данным ТСХ, соланезилдифосфат, объединяли. Растворители упаривали, к остатку добавляли 5 мл бутанольной фазы равновесной системы бутанол-вода, ацетат аммония экстрагировали 3 раза водной фазой той же системы (7, 2 и 1 мл). Бутанольный слой упаривали, от остатка отгоняли толуол (2 × 3 мл) и бензол (2 × 3 мл). Экстрагировали целевое соединение 3 мл бензола и лиофильно высушивали. Выход аммониевой соли соланезилдифосфата (Vc) 32 мг (38 мкмоль, 64%), R_f 0.22 (B). Спектр ³¹P-ЯМР (CCl₄-CH₃OH, 2 : 1): -7.24, -8.84.

Дегградация морапренилдифосфата 4-(N,N-диметиламино)пиридином. К раствору 3.0 мг (2.92 мкмоль) морапренилдифосфата (Va) в 0.5 мл водной фазы равновесной системы бутанол-вода добавляли 1.5 мл воды и 16 мг (125 мкмоль) 4-диметиламинопиридина и перемешивали. Смесь кипятили 8 ч с обратным холодильником, после охлаждения концентрировали до 0.2 мл и идентифицировали в смеси неорганический фосфат

(E_p 1.50, R_f 0.0 (A)) и морапренилмонофосфат (E_p 0.0, R_f 0.5 (A)).

Дегградация морапренилдифосфата фенолом. К раствору 0.3 мг (0.29 мкмоль) морапренилдифосфата (Va) в 20 мкл бензола добавляли 150 мкл 80% водного фенола и 150 мкл воды, смесь нагревали 30 мин при 70°C. После охлаждения водный слой отделяли и промывали четыреххлористым углеродом (4 × 100 мкл). Идентифицировали в водном растворе неорганический пирофосфат (E_p 1.37, R_f 0.0 (A)).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 93-03-18196).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rip J.W., Rupa C.A., Ravi K., Carrol K.K. // *Progr. Lipid Res.* 1985. V. 24. № 4. P. 269 - 309.
2. Shibaev V.N. // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1986. V. 44. P. 177 - 339.
3. Gupta A., Rudney H. // *Methods Enzymol.* 1985. V. 110. P. 327 - 334.
4. Pennock J.F. // *Methods Enzymol.* 1985. V. 110. P. 313 - 319.
5. *Натуральный каучук: пер. с англ./Ред. Робертс А. М.: Мир, 1990. Ч. 1. С. 56 - 60.*
6. Davisson V.J., Woodside A.B., Neal T.R. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. № 25. P. 4768 - 4779.
7. Dixit V.M., Lascovics F.M., Noall W.I., Poulter C.D. // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. № 9. P. 1967 - 1969.
8. Popjak G., Cornforth J.W., Cornforth R.H. // *J. Biol. Chem.* 1962. V. 237. № 1. P. 56 - 61.
9. Данилов Л.Л., Мальцев С.Д., Шибяев В.Н. // *Биоорганич. химия.* 1988. Т. 14. № 9. С. 1287 - 1289.
10. Шабалин Ю.А., Наумов А.В., Вагабов В.М., Кулаев И.С., Данилов Л.Л., Шибяев В.Н. // *Биоорганич. химия.* 1985. Т. 11. № 5. С. 651 - 654.
11. Mautz D.S., Davisson V.J., Poulter C.D. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 52. P. 7333 - 7336.
12. Warren C.D., Jeanloz R.W. // *Biochemistry.* 1972. V. 11. № 14. P. 2566 - 2572.
13. Warren C.D., Jeanloz R.W. // *Biochemistry.* 1975. V. 14. № 2. P. 412 - 419.
14. Danilov L.L., Shibaev V.N. // *Studies in Natural Products Chemistry.* V. 8 / Ed. Atta-ur-Rahman. Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: Elsevier, 1991. P. 63 - 114.
15. Scheit K., Kampe W. // *Chem. Ber.* 1965. V. 98. № 4. P. 1045 - 1048.
16. Danilov L.L., Maltsev S.D., Shibaev V.N., Kochetkov N.K. // *Carbohydr. Res.* 1981. V. 88. № 2. P. 203 - 211.
17. Белоусова З.П., Пурьгин П.П., Данилов Л.Л., Шибяев В.Н. // *Биоорганич. химия.* 1988. Т. 14. № 3. С. 379 - 384.
18. Tener G.M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1961. V. 83. № 1. P. 159 - 168.
19. Hanes C.S., Isherwood F.A. // *Nature.* 1949. V. 164. № 4183. P. 1107 - 1109.
20. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin J.M. // *J. Chromatogr.* 1975. V. 114. № 1. P. 129 - 141.

Efficient Synthesis of Polyprenyl Diphosphates

S. D. Mal'tsev, A. V. Trifonov, L. L. Danilov, and V. N. Shibaev*

*Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
117913, Moscow, V-334, Leninsky pr., 47*

Abstract – Efficient synthesis of polyprenyl diphosphates from the corresponding monophosphates by the diphenylpyrophosphate approach has been developed. The method was applied to various polyprenols with the α -terminal isoprene (*Z*- or *E*-) or α -dihydroisoprene units. Moraprenyl diphosphate was also synthesized by interaction of moraprenyl phosphorimidazolide with 2-cyanoethyl phosphate followed by elimination of cyanoethyl group under basic conditions.

Key words: polyprenyl diphosphates, dolichyl diphosphate.

* Author for correspondence.