

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ *N,N'*-КАРБОНИЛБИСИМИДАЗОЛА С НУКЛЕОТИДАМИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОГРАММЫ SCIGRESS MODELING 3.0.0.

И. Лазарева

магистрант, химический факультет

Научные руководители – **проф. П.П. Пурыгин,**

доц. З.П. Белоусова

Из литературных данных известно, что в случае применения *N,N'*-карбонилбисимидазола для активации рибонуклеозид-5'-фосфатов образуются не только нуклеотид-5'-фосфоазолиды, но и рибонуклеозид-5'-фосфат-2',3'-циклокарбонаты [1,2].

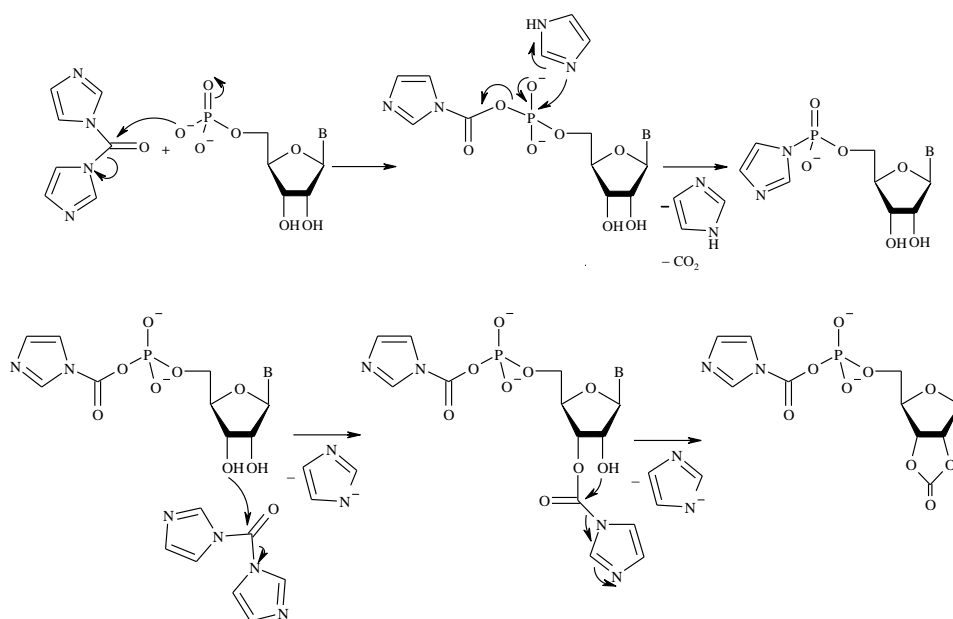
Вследствие расхождения литературных данных о механизме указанной реакции были поведены расчеты полуэмпирическим методом PM6 *in vacuo* с применением программы SCIGRESS Modeling 3.0.0., которые показали:

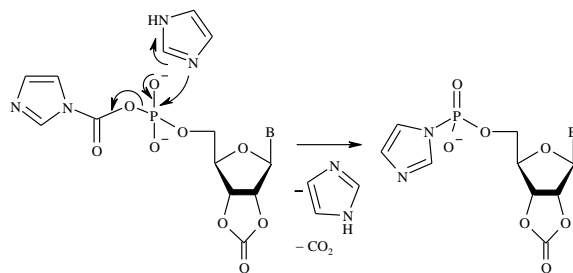
реакция образования нуклеозид-5'-фосфоимидазолидов термодинамически более выгодна, чем реакция образования 5'-нуклеотид-2',3'-циклокарбонатов ($\Delta G_{\text{(фосфоазолиды)}} < \Delta G_{\text{(циклокарбонаты)}} < 0$);

образование соответствующих 5'-нуклеотид-2',3'-циклокарбонатов возможно при температурах 273 и 298 К ($\Delta G_{\text{(циклокарбонаты)}} < 0$).

несоответствие результатов расчетов наблюдаемым экспериментальным данным можно объяснить различными значениями и соотношениями энергий активации для реакций образования 5'-фосфоазолидов и 2',3'-циклокарбонатов 5'-нуклеотидов при различных температурах (273 и 298 К).

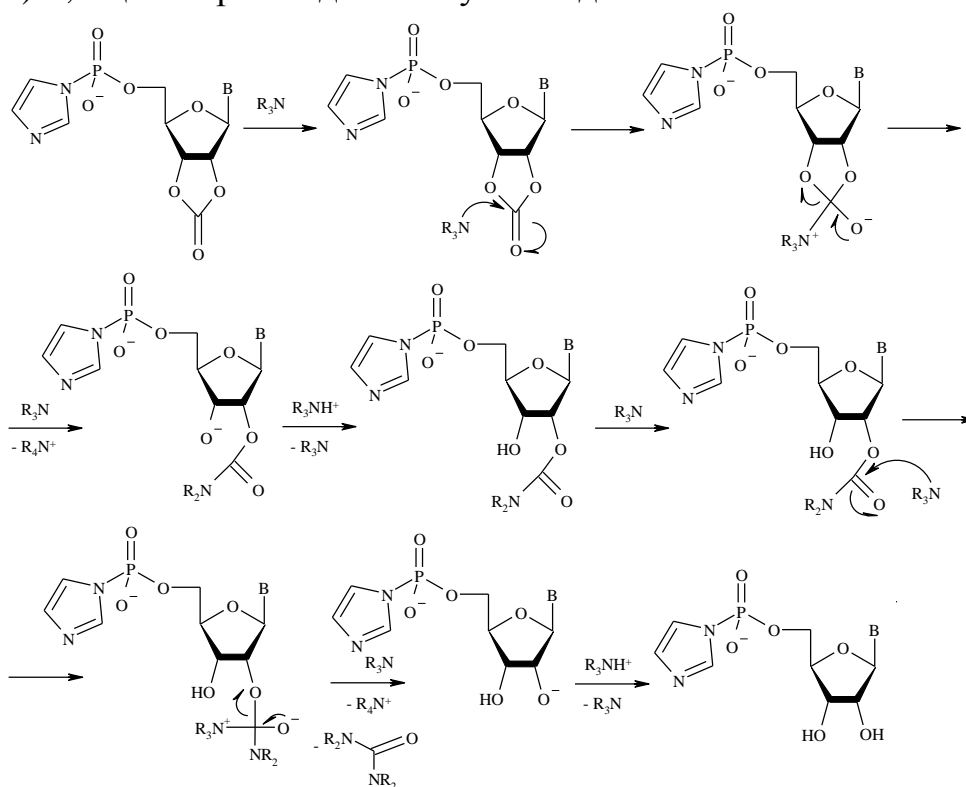
На основании расчетов предложен механизм реакции, объясняющий присутствие в реакционной смеси 2-х целевых продуктов:





где В – Ade, Ura, Cyt, Gua

При использовании нуклеотида в форме триэтил(трибутил-, триоктил-)аммонийной соли имеет место смешанный механизм реакции, где только что образовавшаяся 2',3'-циклокарбонатная группа сразу же подвергается аммонолизу или аминолизу. Этот механизм сходен с $V_{AC}2$ -основным гидролизом сложных эфиров [3]. Предполагаемый механизм щелочного гидролиза ($Et_3N \cdot H_2O$, NH_4OH) 2',3'-циклопроизводных 5'-нуклеотидов:



Библиографический список

1. Maeda M., Patel A.D., Hampton A. Formation of ribonucleotide 2',3'-cyclic carbonates during conversion of ribonucleoside 5'-phosphates to diphosphates and triphosphates by the phosphorimidazolidate procedure // Nucl. Acids Res. Vol. 4. № 8. 1977. S. 2843–2853.
2. Zatorski A., Goldstein B.M., Colby T.D., Jones J.P., Pankiewicz K.W. Potent inhibitors of human inosine monophosphate dehydrogenase type II. Fluorine-substituted analogues of thiazole-4-carboxamide adenine dinucleotide // J. Med. Chem., 1995. V. 38 № 7. P. 1098–1105.
3. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: В 4-х т. т.2 пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 504 с., ил.