



УДК 547.914.4'118.57

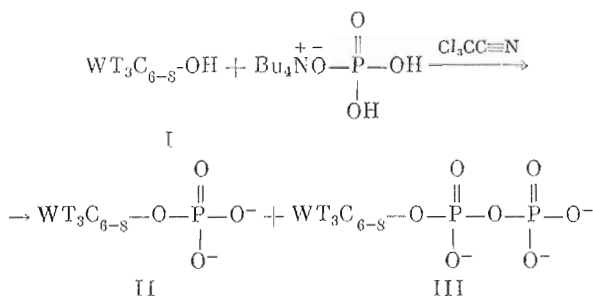
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ ТЕТРА-*n*-БУТИЛАММОНИЙФОСФАТОМ В ПРИСУТСТВИИ ТРИХЛОРАЦЕТОНИТРИЛА

Данилов Л. Л., Мальцев С. Д., Шибяев В. Н.

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

Фосфорилированные производные изопреноидных спиртов играют важную роль в живой природе, являясь субстратами ряда ферментных систем и обеспечивая нормальную жизнедеятельность организмов. Большинство существующих методов химического синтеза фосфопренолов многостадийно и требует применения достаточно сложных и неустойчивых фосфорилирующих агентов [1–3] либо избирательно к строению фосфорилируемого пренола [4–7]. Один из наиболее простых и универсальных способов фосфорилирования пренолов предложил Крамер [8]. Способ заключается в обработке пренолов бис(триэтиламмоний)фосфатом в присутствии трихлорацетонитрила в качестве конденсирующего агента. Однако в условиях оригинальной методики образуются в основном пирофосфатные производные [9] и достаточно высокий выход достигается лишь в случае низкомолекулярных спиртов, тогда как высшие пренолы (полипренолы и долихолы) фосфорилируются с довольно низким выходом [10, 11].

Нами установлено, что применение моно(тетра-*n*-бутиламмоний)фосфата вместо бис(триэтиламмоний)фосфата в присутствии трихлорацетонитрила позволяет с высоким выходом превращать пренолы в фосфорилированные производные независимо от длины их углеродной цепи и степени насыщенности [12]*.



Так, морапренол (I) ($\text{WT}_3\text{C}_{6-8}\text{-OH}$, 200 мг, 260 мкмоль) и тетра-*n*-бутиламмонийфосфат (1300 мкмоль) растворяли в 1 мл хлороформа и прибавляли при перемешивании 170 мкл (1700 мкмоль) трихлорацетонитрила. Через 10 мин, после удаления растворителя и растворения остатка в 4 мл верхней фазы равновесной системы бутанол – вода, фосфаты, не содержащие пренильного остатка, были удалены экстракцией полученного раствора нижней фазой (4×2,5 мл). После прибавления к бутанольной фазе 5 мл метанола и перемешивания с избытком дауэкса-50W×8 (Pu^+) проводили ионообменную хроматографию на DEAE-целлюлозе DE-52 (OAc^- , Whatman) как указано в работе [2], элюируя соединение (II) 40 мМ раствором ацетата аммония в метаноле с выходом 208 мкмоль (80%). При дальней-

* Аббревиатура пренолов см. рекомендации номенклатурной комиссии IUPAC – IUB [13].

Соединение	H-1 *		C-1 *		P α (P β) δ , м.д.
	δ , м.д.	КССВ, Гц	δ , м.д.	J _{C,P} , Гц	
WT ₂ C ₆ -8-P (II)	4,38дд (2H)	J _{H,H} =J _{H,P} =6,0	61,75д	6,5	+2,3
W ₂ C ₆ -8-PP (III)	4,36дд ** (2H)	—	Не идентифициро- ваны	—	-6,7 (-8,2)
WT ₈ -P	4,35дд (2H)	J _{H,H} =5,0; J _{H,P} =6,0 J _{H,P} =6,0	62,1д	6,0	+2,4
WCT-P	4,40дд (2H)	J _{H,H} =J _{H,P} =6,0	62,1ушир. с	—	+2,3
WT ₂ C ₁₅ S-P	3,90м ** (2H)	—	64,88ушир. с	—	+2,3

* Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР сняты в CCl₄ — CD₃OD, 2 : 1, спектры ³¹P-ЯМР — в CCl₄ — CH₃OH, 2 : 1.

** Неразрешенный сигнал.

шей элюции 150 мМ ацетатом аммония элюировалось 18 мкмоль (7%) морапренилпирофосфата (III). Полученные соединения были гомогенны при ТСХ на пластинках с силикагелем 60 (Merck) в системе хлороформ — метанол — вода, 60 : 25 : 4, и имели R_f 0,50 и 0,10 соответственно. Спектры ЯМР этих соединений (см. таблицу) подтверждали приписываемое им строение (ср. [4]). Аналогичным образом был получен фарнезилфосфат (WCT-P, 82%), долихилфосфат (WT₂C₁₅S-P, 80%) и соланезилфосфат (WT₈-P, 80%), R_f 0,35; 0,60 и 0,48 соответственно; ЯМР-спектры — см. таблицу.

Проведение реакции в условиях избытка конденсирующего агента может быть использовано для препаративного получения пирофосфатов пренолов. Если 100 мг (130 мкмоль) морапренола (I) растворить в 0,5 мл (5 ммоль) трихлорацетонитрила, добавить раствор тетра-*n*-бутиламмоний-фосфата (540 мкмоль) в 1,2 мл ацетонитрила, удалить через 10 мин растворитель и избыток конденсирующего агента в вакууме, растворить остаток в тетрагидрофуране и осадить не содержащие пренильного радикала фосфаты прибавлением 25% раствора аммиака, то после ионообменной хроматографии на DE-52 (OAc⁻) удастся выделить 58 мкмоль (45%) морапренилпирофосфата (II) и столько же морапренилпирофосфата (III). Этот вариант проведения реакции дает возможность в случае необходимости получать одновременно и моно-, и пирофосфаты пренолов с достаточно высоким выходом каждого. Мы обнаружили далее, что пренилпирофосфаты могут быть гладко превращены в монофосфаты без расщепления связи C—O—P в присутствии нуклеофильного катализатора. Ранее такое превращение было описано только под действием ферментов. При растворении 58 мкмоль морапренилпирофосфата (III) в 0,5 мл пропанола и постепенном прибавлении 20 мл воды при перемешивании удастся получить прозрачный раствор. Кипячение этого раствора после прибавления 15 мг (120 мкмоль) 4-диметиламинопиридина в течение 8—10 ч приводит к количественному отщеплению β-фосфатного остатка, причем гидролиз может быть проведен без предварительного отделения пирофосфата от монофосфата пренола. Это позволяет и в случае реакции с избытком трихлорацетонитрила достичь высокого выхода монофосфата пренола (например, 85% в случае фосфорилирования морапренола).

ЛИТЕРАТУРА

1. Warren C. D., Jeanloz R. W. // Biochemistry. 1972. V. 11. № 14. P. 2565—2572.
2. Вергунова Г. И., Глухоед И. С., Данилов Л. Л., Елисеєва Г. И., Кочетков Н. К., Троицкий М. Ф., Усов А. И., Шашков А. С., Шibaев В. Н. // Биоорган. химия. 1977. Т. 3. № 11. С. 1484—1492.
3. Rapar C. A., Carroll K. K. // Chem. and Phys. Lipids. 1976. V. 17. № 2—3. P. 193—206.
4. Danilov L. L., Shibaev V. N., Kochetkov N. K. // Synthesis. 1984. № 5. P. 404—406.
5. Julia M., Mestdagh H., Rolando C. // Tetrahedron. 1986. V. 42. № 14. P. 3841—3849.
6. Davisson V. J., Woodside A. B., Neal T. R., Stremmer K. E., Muehlbacher M., Poulter C. D. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 25. P. 4768—4779.
7. Danilov L. L., Chojnacki T. // FEBS Lett. 1981. V. 131. № 2. P. 310—312.
8. Cramer F., Böhm W. // Angew. Chem. 1959. V. 71. № 24. S. 775.
9. Cornforth R. H., Popjak G. // Meth. Enzymol. 1969. V. 15. P. 359—390.

10. *Wedgwood J. F., Strominger J. L.* // *J. Biol. Chem.* 1980. V. 225. № 3. P. 1120–1123.
11. *Jankowski W., Chojnacki T.* // *Acta biochim. pol.* 1972. V. 19. № 1. P. 51–69.
12. *Данилов Л. Л., Мальцев С. Д., Шубаев В. Н.* Заявка на авт. свид. № 4122237/23–05/111137. Положит. решение от 29.05.1987 г.
13. *Eur. J. Biochem.* 1987. V. 167. № 2. P. 181–184.

Поступило в редакцию
22.III.1988

PHOSPHORYLATION OF POLYPRENOLS WITH TETRA-*n*-BUTYLAMMONIUM PHOSPHATE AND TRICHLOROACETONITRILE

DANILOV L. L., MALTSEV S. D., SHUBAEV V. N.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

A simple and effective method for phosphorylation of polyprenols has been developed basing on the reaction with mono(tetra-*n*-butylammonium) phosphate in the presence of trichloroacetonitrile as a coupling agent.