

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ НУКЛЕОЗИД-5'-ФОСФОАЗОЛИД- 2',3'-ЦИКЛО(ТИО)КАРБОНАТОВ В РЕАКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ С *N,N'*-АЦИЛБИСАЗОЛАМИ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

© 2014 И.В. Лазарева, З.П. Белоусова, Ю.П. Зарубин, П.П. Пурыгин¹

Полуэмпирическим методом PM6 с использованием программы SCIGRESS Modeling 3.0.0 изучено взаимодействие нуклеозид-5'-фосфатов с *N,N'*-(тио)карбонилбисазолами с целью оценки вероятности образования нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов. Азольная компонента представлена фрагментом имидазола. Показано, что процесс образования нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов энергетически менее выгоден, чем нуклеозид-5'-фосфоазолидов.

Ключевые слова: имидазол, *N,N'*-ацилбисазолы, нуклеозид-5'-фосфаты, взаимодействие, нуклеозид-5'-фосфоазолиды, 2',3'-цикло(тио)карбонаты, полуэмпирический метод PM6, термодинамические параметры.

Введение

N,N'-Карбонилбисимидазол (CDI) применяется для получения нуклеозид-5',5'-фосфодиэфиров, нуклеозид-5'-ди-, три- и тетрафосфатсахаров [1], для синтеза нуклеозид-5'-трифосфатов из фосфатов дезоксинуклеозидов и олигомеров, имеющих свободный 5'-концевой фрагмент [2]. Однако фосфоимидазолидный метод в синтезе рибо- и дезоксинуклеозид-5'-ди- и -трифосфатов в случае применения CDI для активации рибонуклеозид-5'-фосфатов дает рибонуклеозид-5'-фосфат-2',3'-циклокарбонаты [3]. Для целенаправленного получения соединений, содержащих 2',3'-циклокарбонатную группировку, необходимо нагревание в ТГФ до 40 °С в атмосфере азота либо нагревание реакционной смеси в течение длительного времени в инертном растворителе [4].

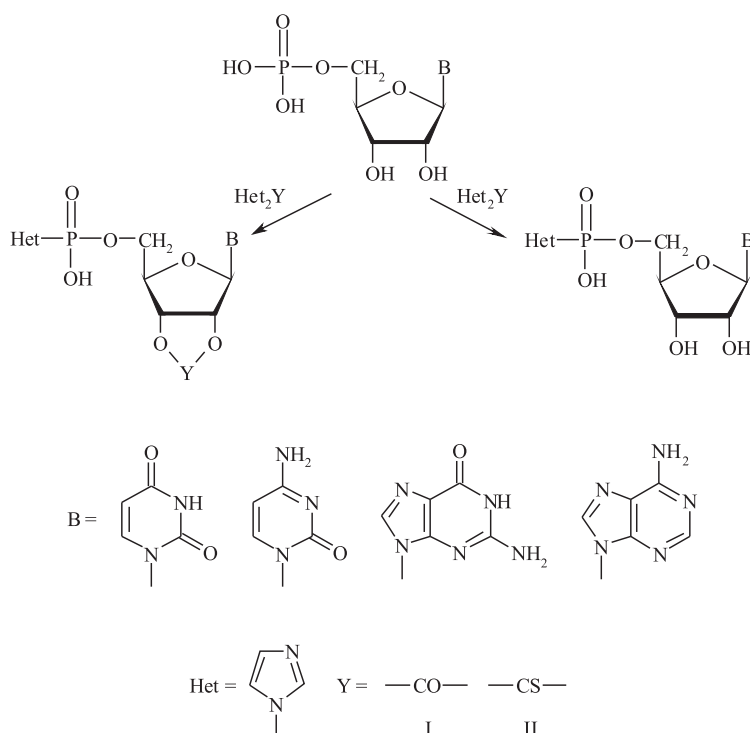
Материалы и методики исследования

Вследствие расхождения литературных данных об условиях образования рибонуклеотид-2',3'-цикло(тио)карбонатов целью данной работы было изучение на-

¹Лазарева Ирина Вячеславовна, Белоусова Зоя Петровна (zbelousova@mail.ru), Зарубин Юрий Павлович (zarubin@samsu.ru), Пурыгин Петр Петрович (puryginpp2002@mail.ru), кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

правления реакций нуклеозид-5'-фосфатов с N,N' -ацилбисазолами полуэмпирическим методом РМ6 и установление предпочтительности того или иного пути реакции исходя из термодинамических критериев.

В качестве объектов компьютерного исследования в изучаемых реакциях использованы следующие нуклеозид-5'-монофосфаты и N,N' -ацилбисазолы:



Для расчета термодинамических, энергетических и геометрических характеристик реактантов и продуктов в исследуемых реакциях использована программа SCIGRESS Modeling 3.0.0. Все расчеты проведены для условий *in vacuo* по стандартным методикам программы SCIGRESS Modeling 3.0.0.

Результаты и их обсуждение

Квантово-химические расчеты, ранее осуществленные для молекул N,N' -ацилбисазолов, показали, что геометрия ацильных фрагментов, распределение зарядов в них, взаимная ориентация азольных фрагментов, величины дипольных моментов конформеров молекул коррелируют с реакционной способностью этих соединений при использовании их в качестве активирующих агентов [5; 6].

Для оценки влияния температурного фактора расчеты структур реактантов с продуктами реакций — образования нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов и образования нуклеозид-5'-фосфоазолидов — проводили для двух температур: 273 К и 298 К с последующим сравнением величин свободной энергии Гиббса (ΔG°) для обеих реакций при каждой температуре.

Были рассчитаны системы:

1) реактантов, включающих в себя только молекулу активирующего агента и исходного нуклеотида в форме аниона с зарядом -2;

2) продуктов реакции образования нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов, включающих в себя нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонат и два азолид-иона;

3) продуктов реакции образования нуклеозид-5'-фосфоазолидов, включающих в себя целевой нуклеозид-5'-фосфоазолид, молекулу выделяющегося при синтезе CO₂ и один азолид-ион.

Полученные результаты расчетов приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

**Сравнение ΔG реакций образования
нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов
и нуклеозид-5'-фосфоазолидов**

Реакция	Реакция образования цикло(тио)карбонатов		Реакция образования фосфоазолидов	
Термодинамические параметры	ΔG , Дж/моль			
Температура	298 К	273 К	298 К	273 К
AMP + Im ₂ CO	-12171	-11222	-35269	-31937
CMP + Im ₂ CO	-2277	-2502	-58149	-52786
GMP + Im ₂ CO	-10593	-9709	-47837	-43654
UMP + Im ₂ CO	-13348	-12076	-36487	-33625
AMP + Im ₂ CS	-12306	-11185	-47820	-43730
CMP + Im ₂ CS	-4661	-4286	-29287	-27130
GMP + Im ₂ CS	-7852	-7168	-27374	-25486
UMP + Im ₂ CS	-5188	-4718	-43324	-39637

На основании оценки величины и знака изменения энергии Гиббса ΔG были сделаны следующие выводы:

1) образование нуклеозид-5'-фосфоазолидов более выгодно, чем образование нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов ($\Delta G_{\text{(фосфоазолиды)}} < \Delta G_{\text{(циклокарбонаты)}} < 0$) для всех исследуемых реакционных систем в случае обеих температур (273 и 298 К);

2) образование нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов может происходить ($\Delta G_{\text{(циклокарбонаты)}} < 0$) при обеих интересующих нас температурах (273 и 298 К).

В то же время, согласно экспериментальным данным [7], при 298 К наблюдается образование нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов как конечных продуктов независимо от пути их образования по схеме 1 в [7]. Это несоответствие можно объяснить различными значениями и соотношениями энергий активации E_a для реакций образования нуклеозид-5'-фосфоазолидов и нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов при различных температурах. При 273 К $E_{a(\text{циклокарбонат})} > E_{a(\text{фосфоазолид})}$, поэтому образование нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов практически не наблюдается, происходит образование только нуклеозид-5'-фосфоазолидов. При 298 К $E_{a(\text{циклокарбонат})298} \leq E_{a(\text{фосфоазолид})298}$, поэтому нуклеозид-5'-фосфоазолиды

Таблица 2

Значения разностей ΔG реакций образования нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов и нуклеозид-5'-фосфоазолидов и температурная зависимость разности ΔG реакций при 273 и 298 К

Реакция	Разность ΔG реакций $\Delta G_{(\text{циклокарбонаты})} - \Delta G_{(\text{фосфоазолиды})}$		Температурная зависимость разности ΔG реакций при 273 и 298 К
	Т=298 К	Т=273 К	$(\Delta G_{(\text{циклокарбонаты})} - \Delta G_{(\text{фосфоазолиды})})_{298} -$
			$(\Delta G_{(\text{циклокарбонаты})} - \Delta G_{(\text{фосфоазолиды})})_{273}$
AMP + Im ₂ CO	23098	20715	2383
CMP + Im ₂ CO	55872	50284	5588
GMP + Im ₂ CO	37244	33945	3299
UMP + Im ₂ CO	23139	21549	1591
AMP + Im ₂ CS	35514	32544	2970
CMP + Im ₂ CS	24626	22844	1782
GMP + Im ₂ CS	19523	18318	1205
UMP + Im ₂ CS	38136	34919	3217

будут одним из промежуточных продуктов в реакции образования нуклеозид-5'-фосфоазолид-2',3'-цикло(тио)карбонатов. При увеличении температуры также возрастает доля молекул, обладающих достаточной энергией для преодоления барьера энергии активации на соответствующих стадиях реакций.

Литература

- [1] Staab H.A., Seel G. Reaktionsfähige heterocyclische amide der Kohlensäure III. *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und *N,N'*-Carbonyl-di-benztriazol // *Liebigs Ann. Chem.* 1958. Bd. 612. P. 183–193.
- [2] Hoard D.E., Ott D.J. Conversion of mono- and oligodeoxyribonucleotides to 5'-triphosphates // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. V. 87. № 8. P. 1785–1788.
- [3] 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.* 1977. V. 4. № 8. P. 2843–2853.
- [4] Kutney J.P., Retcliffe A.H. A Novel and mild procedure for preparation of cyclic carbonates. An excellent protecting group for vicinal diols // *Synth. Commun.* 1975. V. 5. № 1. P. 47–52.
- [5] Изучение взаимосвязей "конформация — реакционная способность" на примере *N,N'*-ацилбисазолов / З.П. Белоусова [и др.] // *Естественные и технические науки.* 2009. № 2(40). С. 44–51.
- [6] Белоусова З.П., Пурьгин П.П., Зарубин Ю.П.. Применение замещенных *N,N'*-ацилбисазолов для синтеза рибонуклеозид-5'-полифосфатов // *Химико-фармацевтический журнал.* 2010. Т. 44. № 4. С. 19–22.
- [7] Potent inhibitors of human inosine monophosphate dehydrogenase type II. Fluorine-substituted analogues of thiazole-4-carboxamide adenine dinucleotide / A. Zatorski [et al.] // *J. Med. Chem.* 1995. V. 38. № 7. P. 1098–1105.

References

- [1] Staab H.A., Seel G. Reaktionsfähige heterocyclische amide der Kohlensäure III. *N,N'*-Carbonyl-di-benzimidazol und *N,N'*-Carbonyl-di-benztriazol // *Liebigs Ann. Chem.* 1958. Bd. 612. P. 183–193.
- [2] Hoard D.E., Ott D.J. Conversion of mono- and oligodeoxyribonucleotides to 5'-triphosphates // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. V. 87. № 8. P. 1785–1788.
- [3] 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.* 1977. V. 4. № 8. P. 2843–2853.
- [4] Kutney J.P., Retcliffe A.H. A Novel and mild procedure for preparation of cyclic carbonates. An excellent protecting group for vicinal diols // *Synth. Commun.* 1975. V. 5. № 1. P. 47–52.
- [5] Studying of interrelations "conformation — reactionary ability" on the example of *N,N'*-acylbisazoles / Z.P. Belousova [et al.] // *Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2009. № 2(40). P. 44–51.
- [6] Belousova Z.P., Purygin P.P., Zarubin Yu.P. Use of substituted *N,N'*-acylbisazoles for the synthesis of ribonucleoside-5'-polyphosphates // *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2010. V. 44. № 6. P. 310–313.
- [7] Potent inhibitors of human inosine monophosphate dehydrogenase type II. Fluorine-substituted analogues of thiazole-4-carboxamide adenine dinucleotide / A. Zatorski [et al.] // *J. Med. Chem.* 1995. V. 38. № 7. P. 1098–1105.

Поступила в редакцию 2/IV/2014;
в окончательном варианте — 2/IV/2014.

**THEORETICAL STUDY OF NUCLEOSIDE-
5'-PHOSPHORAZOLIDE-2',3'-CYCLO(THIO)CARBONATE
FORMATION POSSIBILITY IN REACTION
OF NUCLEOTIDES AND *N,N'*-ACYLBISAZOLES
BY QUANTUM-CHEMICAL METHODS**

© 2014 I.V. Lazareva, Z.P. Belousova, Yu.P. Zarubin, P.P. Purygin²

Nucleoside-5'-phosphates and *N,N'*-(thio)carbonylbisazoles interaction was studied for the evaluation of nucleoside-5'-phosphorazolidine-2',3'-cyclo(thio)carbonate formation possibility by the semi-empirical method PM6 of SCIGRESS Modeling 3.0.0 software. Azole moiety involves imidazole fragment. It was shown that formation of nucleoside-5'-phosphorazolidine-2',3'-cyclo(thio)carbonates is energetically less efficient than formation of nucleotide-5'-phosphorazolidines.

Key words: imidazole, *N,N'*-acylbisazoles, nucleotide-5'-phosphates, interaction, nucleoside-5'-phosphorazolidines, 2',3'-cyclo(thio)carbonates, semi-empirical method PM6, thermodynamic parameters.

Paper received 2/IV/2014.

Paper accepted 2/IV/2014.

²Lazareva Irina Vyacheslavovna, Belousova Zoya Petrovna (zbelousova@mail.ru), Zarubin Yuri Pavlovich (zarubin@samsu.ru), Purygin Peter Petrovich (puryginpp2002@mail.ru), the Dept. of Organic, Bioorganic and Medical Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.