



УДК 547.963.32

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ТРИФТОРУКСУСНОГО АНГИДРИДА С ТИМИДИН-5'-ФОСФАТОМ

© 1995 г. В. С. Богачев*

Новосибирский институт биоорганической химии СО РАН, Новосибирск

Поступила в редакцию 20.04.93 г. После доработки 6.07.94 г.

В результате взаимодействия тимидин-5'-фосфата с трифторуксусным ангидридом в апротонном растворителе в присутствии основания получен смешанный ангидрид тимидин-5'-фосфорной и трифторуксусной кислот. Этот ангидрид быстро и с высоким выходом образует нуклеотидные производные с различными нуклеофильными реагентами (морфолином, *n*-хлорфенолом, пиродифосфатом) после предварительной обработки нуклеофильным катализатором (N-метилимидазолом, 4-диметиламинопиридином). Без указанных катализаторов нуклеотидные производные не образуются. Предложена схема протекания изученных реакций.

Ключевые слова: трифторуксусный ангидрид; тимидин-5'-фосфат.

Исследование процесса активации фосфо-моноэфирных групп нуклеотидов и олигонуклеотидов – одна из ключевых проблем нуклеотидной химии. Несмотря на то что предложено множество активирующих агентов (например, карбодимидазы [1], арилсульфохлориды [2], пара трифенилфосфин – дипиридилдисульфид [3]), актуальным остается поиск новых, более эффективных реагентов. Поэтому наше внимание привлекли легкодоступные и недорогие ангидриды карбоновых кислот – конкретно TFA. Этот реагент [4] известен как активатор карбоновых, фосфорной и других кислот в реакциях этерификации, протекающих в кислой среде, с использованием в качестве растворителя самого TFA [5]. Но в нейтральной среде и в присутствии оснований, например в реакциях с аминами, протекает трифторацетилирование этих аминов, а не их ацилирование [5]. Попытки применить TFA и ангидриды других карбоновых кислот для активации нуклеотидов предпринимались неоднократно [6 - 10], но были малоуспешны. Кроме специфических примеров синтеза нуклеозид-2',3'-циклофосфатов [6, 7] и симметричных динуклеозидпиродифосфатов [8 - 10], других производных нуклеотидов получить не удалось. Основная причина неудач при применении TFA – общее свойство промежуточно образующихся смешанных ангидридов нуклеотидов и карбоновых кислот реагировать с нуклеофилами,

как правило, с образованием производных карбоновых кислот, а не нуклеотидов [11 - 13]. Исключением из этого правила являются смешанные ангидриды нуклеотидов и мезитиленкарбоновой кислоты [14, 15], дающие нуклеотидные производные при взаимодействии с широким спектром нуклеофилов [15 - 19]. Соколова и Шабарова с сотрудниками, детально исследовавшие этот тип смешанных ангидридов, объяснили полученный эффект стерической затрудненностью нуклеофильной атаки по карбонильной группе, хотя это не единственный фактор, влияющий на этот процесс. Так, смешанные ангидриды мезитиленкарбоновой кислоты и фосфодиефиров, например в случае межнуклеотидных фосфатных остатков, являются ароилирующими агентами [19]. Следует отметить также, что ангидриды мезитиленкарбоновой кислоты и нуклеотидов довольно малоактивны в реакциях даже с сильными нуклеофилами. Так, реакции с аминами заканчиваются за 16 - 48 ч [16].

В настоящей работе сообщается о результатах исследования реакции активации фосфо-моноэфиров трифторуксусным ангидридом в различных условиях. В качестве модельной была выбрана реакция тимидин-5'-фосфата (ди- Et_3NH^+ -соль) (I) с TFA в диметилформамиде в присутствии основания (триэтиламин) с последующей обработкой нуклеофильным реагентом. Ход реакции контролировался методом ^{31}P -ЯМР-спектроскопии.

Дробное добавление TFA показало, что полное исчезновение исходного фосфо-моноэфира (I) (сигнал в ^{31}P -ЯМР-спектре с химическим сдвигом 1.2 м. д., см. таблицу) и образование его смешанного

Сокращения: TFA – трифторуксусный ангидрид, MeIm – N-метилимидазол, МКХ – микроколоночная хроматография.

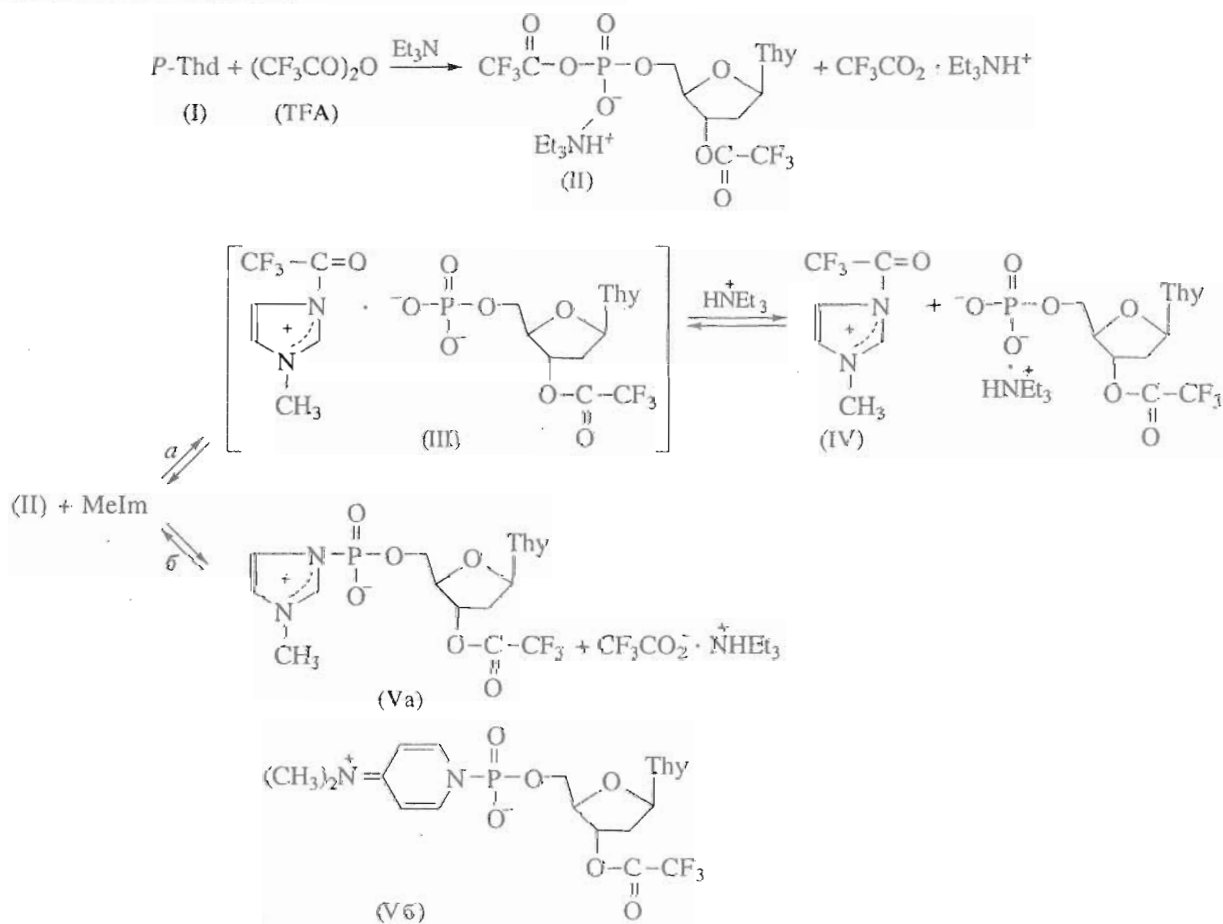
* Адрес для переписки: 630017, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 188, кв. 7.

ангидрида с трифторуксусной кислотой (II) (сигнал при -8.26 м. д., отнесение здесь и далее по данным [20]) происходят при добавлении 4 экв. TFA и 1 экв. Et_3N (схема). Обработка смеси морфолином (10 экв., 2 мин) приводит к образованию исходного (I) или его 3'-О-трифторацетильного производного. Но добавление к реакционной смеси MeIm и триэтиламина (по 3 экв., 2 мин) дает единственный продукт (сигнал при -10.79 м. д., отнесенный нами по данным работы [21] к производному (Va)). Аналогично при добавлении к смеси 4-диметиламинопиридина был получен соответствующий аналог (Vб) (сигнал в ^{31}P -ЯМР-спектре при -6.78 м. д.).

Исследование реакций полученного имидазолида (Va) с различными нуклеофильными реагентами показало, что они быстро и с высоким выходом приводят к соответствующим производным тимидин-5'-фосфата (I) (после разложения реакционной смеси водой). Обработка его морфо-

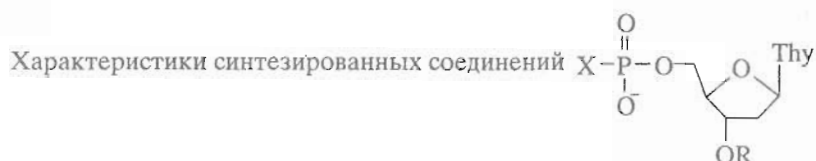
лином дает тимидин-5'-фосфоморфолид (VI), ди- Bu_3NH^+ -солью пирофосфорной кислоты – тимидин-5'-трифосфат (VII), а при обработке *n*-хлорфенолом образуется тимидин-5'-(*n*-хлорфенил)фосфат (VIII). Полученные продукты были выделены с выходом 85–92% и охарактеризованы данными МКХ, ^1H - и ^{31}P -ЯМР и УФ-спектроскопии (см. таблицу и “Экспер. часть”) в сравнении с контрольными образцами. Необходимые для этого морфолид (VI) и трифосфат (VII) были получены методом Моффата [22], а *n*-хлорфениловый эфир (VIII) – удалением 3'-О-левулинильной группы [23] из 3'-О-левулинилтимидин-5'-(*n*-хлорфенил)фосфата (Омутнинский химзавод).

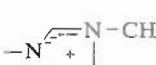
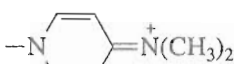
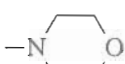

На основании полученных нами и известных [10] данных мы предлагаем следующую схему активации фосфомоноэфиров трифторуксусным ангидридом в присутствии нуклеофильных катализаторов (на примере реакции с MeIm):



На первой стадии моноэфир (I) реагирует с TFA, давая смешанный ангидрид (II). Эта реакция практически необратима ввиду того, что нуклеофильность дианиона слабой (по второй ступени диссоциации) кислоты (I) ($\text{p}K_a$ 6.5) на несколько порядков превышает нуклеофильность аниона

сильной ($\text{p}K_a$ 0.56 [5]) трифторуксусной кислоты. На второй стадии смешанный ангидрид (II) атакуется нуклеофильным катализатором по двум электрофильным центрам: по С-атому карбонильной группы (путь *a*) и Р-атому фосфатной группы (путь *б*). Путь *a* кинетически более предпочти-



Соединение	X	R	^{31}P -ЯМР-спектр, δ , м. д.	R_f в системах	
				A	B
(I)	$-O^-$	$-H$	1.2с	0.11	0.40
(II)	$-C(O)CF_3$	$-C(O)CF_3$	-8.26с		
(Va)		$-C(O)CF_3$	-10.76с		
(Vб)		$-C(O)CF_3$	-6.78с		
(VI)		$-H$	4.94с	0.65	0.75
(VII)*	$-O-(P_2O_6^{3-})$	$-H$	-6.33 (д, $1P, P^{\gamma}$), $J_{P^{\gamma}P^{\beta}}$ 18.9 Гц -10.80 (д, $1P, P^{\alpha}$), $J_{P^{\alpha}P^{\beta}}$ 19.3 Гц -21.66 (т, $1P, P^{\beta}$)	0.03	0.12
(VIII)		$-H$	-6.63с	0.69	0.81

* ^{31}P -ЯМР-спектр записан в D_2O .

телен [11 - 13], но в результате такой реакции образуется термодинамически нестабильный интермедиат – ионный ассоциат (III), в состав которого входят две противоположно заряженные и очень реакционноспособные частицы: обладающий электрофильными свойствами катион ацилимидазолия (IV) и дианион фосфомоноэфира 3'-О-трифторацетил-(I), являющийся сильным нуклеофилом по отношению к первому. Поэтому диссоциация такого ассоциата если и возможна, то протекает в незначительной степени. Подтверждением этого служит отсутствие в реакционной смеси P^1, P^2 -ди(тимидин-5'-ил)пирофосфата – продукта возможной реакции освобождающегося в этой реакции моноэфира 3'-О-трифторацетил-(I) с его активированным производным (Va). Путь б, кинетически менее выгодный, приводит к образованию термодинамически более стабильной системы, состоящей из цвиттер-иона (Va) и низко-нуклеофильного аниона трифторуксусной кислоты, частично связанного в виде ионной пары с

присутствующими в среде катионами. В результате конкуренции двух равновесных реакций (а и б) в смеси накапливается термодинамически более стабильное производное (Va), которое и взаимодействует с добавленным далее нуклеофильным реагентом, образуя при этом указанные выше продукты. Ранее аналогичное соединение – 3'-О-ацетилтимидин-5'-О-фосфо(N-метил)имидазолий – было получено Т. Годовиковой с соавт. [21] при помощи пары трифенилфосфин-дипиридилдисульфид, выделено и охарактеризовано. Его свойства и реакционная способность были аналогичны полученному нами интермедиату (Va).

TFA, несомненно, ацилирует 3'-гидроксигруппу P-Thd, но зафиксировать это прямым способом затруднительно ввиду чрезвычайной лабильности такого продукта в водной среде в присутствии оснований. О протекании реакции 3'-О-трифторацетилирования судили на основании литературных данных [24], а также результатов собственных

экспериментов по маскирующему эффекту TFA в процессе ацилирования *P*-Thd левулиновым ангидридом (данные не приводятся).

Реакцию активации *P*-Thd (Н-форма) в препаративном масштабе проводили в более легкотекущем растворителе – CH_3CN , суспендируя в нем порошок нуклеотида в присутствии Et_3N и TFA. Этот процесс проходит быстро (3 - 5 мин) и с выделением тепла. Так как TFA реагирует сразу по двум реакционным центрам молекулы нуклеотида, это существенно увеличивает растворимость последнего в органических растворителях. TFA, взятый в избытке, можно или легко удалить выдерживанием реакционной смеси в вакууме, или проводить реакцию в его присутствии с увеличенным по сравнению с первым вариантом количеством нуклеофильного реагента (за исключением анионов, также способных к активированию с помощью TFA). Для контроля степени прохождения реакции удобно использовать тест-реакцию с морфолином, разделяя продукты реакции при помощи ТСХ. Количество морфолида (VI) при этом соответствует количеству интермедиата (Va) в реакционной смеси.

Таким образом, резюмируя изложенное, можно отметить, что трифторуксусный ангидрид в сочетании с нуклеофильными катализаторами является высокоэффективным и удобным реагентом для активации фосфомоноэфирных групп нуклеотидов. К его достоинствам следует отнести высокую скорость активации, отсутствие образования побочных продуктов, возможность легкого удаления из реакционной смеси, а также его способность обратимо блокировать функциональные группы нуклеотидов. Последнее обстоятельство открывает путь активации других нуклеотидов и их модифицированных аналогов, содержащих спейсеры, имеющие в своем составе аминогруппы. Предложенный подход может стать основой общего метода активации фосфомоноэфиров производными сильных карбоновых кислот в присутствии нуклеофильных катализаторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали *P*-Thd (Омутнинский химзавод), MeIm и 4-диметиламинопиридин (Merck, Германия), TFA производства Киевского завода РИАП, а также полученный по модифицированной методике [25], DEAE-сефадекс А-25 (Sigma, США), силикагель Silasorb 600 LC, 15 мкм (Chemapol, Чехо-Словакия).

ТСХ проводили на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) в системах: А – хлороформ–метанол–1 М NH_4OAc , pH 6.5 (10 : 10 : 2); Б – изомасляная кислота–конц. NH_4OH –вода (60 : 2 : 38). Продукты на хроматограммах обна-

руживали в УФ-свете (хроматоскоп) и реактивом Дише (0.5% раствор цистеина в 3 н. H_2SO_4).

УФ-спектры записывали на регистрирующем спектрофотометре Specord UV VIS (Германия), ¹H-ЯМР-спектры – на спектрометре WP-200 (Bruker, Германия) на частоте 200.13 МГц в D_2O при 30°C с внешним стандартом $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, а ³¹P-ЯМР-спектры – на спектрометре AC-200 (Bruker, Германия) на частоте 81.015 МГц в диметилформамиде при 25°C с внешним стандартом 85% H_3PO_4 .

МКХ выполнена Н.И. Комаровой на сорбенте Lichrosorb RP-18, 5 мкм, в градиенте концентрации водного метанола (10 - 80%) в 0.02 М трис-HCl, pH 8.0 (условия I) и на Polisil CA, 5 мкм, в градиенте концентрации К-фосфатного буфера, pH 7.5 (0 - 0.3 М) в 30% CH_3CN (условия II).

Трифторуксусный ангидрид получали по модифицированной методике [25], используя в 4 раза уменьшенное количество P_2O_5 . В круглодонную колбу (1 л) загружали P_2O_5 (140 г, 1 моль) и трифторуксусную кислоту (228 г, 2 моль). Реакция начинается сразу после смешения реагентов и идет с выделением тепла. TFA отгоняли с дефлегматором, постепенно, в течение 1 - 2 ч, увеличивая нагрев бани до 150°C, отбирая фракцию с т. кип. 38 - 41°C. Выход TFA 168 г (80%). Продукт дополнительно очищали от следов трифторуксусной кислоты кипячением над P_2O_5 в течение 1 ч и перегонкой с дефлегматором. Т. кип. 38 - 39°C (бесцветная жидкость).

Реакция активации фосфомоноэфиров TFA (на примере *P*-Thd). *P*-Thd (свободная кислота, 0.322 г, 1 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (2 мл), добавляли Et_3N (0.7 мл, 5 ммоль) и при перемешивании и охлаждении в воде приливали TFA (0.7 мл, 5 ммоль). Смесь разогревалась, слегка желтела, осадок *P*-Thd растворялся в течение 3 - 5 мин. Полученный прозрачный раствор упаривали в вакууме, впускали сухой воздух. К остатку добавляли смесь MeIm (0.24 мл, 3 ммоль) и Et_3N (0.42 мл, 3 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), выдерживали 2 - 3 мин и ставили тест-реакцию с морфолином на полноту активации. Для этого 2 - 3 мкл реакционной смеси вносили в пробирку с морфолином (2 - 3 мкл) и проводили ТСХ в системе А. В случае неполного прохождения реакции активации (на старте присутствует исходный *P*-Thd) в основную реакционную смесь добавляли еще по 1 ммоль MeIm и Et_3N . Полученный 0.5 М раствор продукта (Va) использовали далее для синтезов производных *P*-Thd по фосфатной группе.

Тимидин-5'-фосфоморфолид, Li-соль (VI). К 0.5 М раствору интермедиата (Va) (0.2 мл, 0.1 ммоль), полученного как описано выше, добавляли морфолин (78 мкл, 1 ммоль) и через 2 мин смесь 2 мл воды и 1 мл хлороформа. Смесь

встряхивали, слои разделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2 × 1 мл), упаривали. Остаток растворяли в метаноле (0.1 мл) и прибавляли 2% LiClO₄ в ацетоне (2 мл). Осадок отделяли центрифугированием, промывали ацетоном (3 × 1 мл), эфиром (1 мл) и сушили в вакууме. Выход Li-соли морфолида (VI) 36.8 мг (92%). Продукт гомогенен по результатам МКХ (условия I). Данные ³¹P-ЯМР-спектра и хроматографические подвижности приведены в таблице. ¹H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 7.72 (с, 1H, H6), 6.32 (т, 1H, H1', J_{1',2'a(2'б)} 6.8 Гц), 4.53 (м, 1H, H3'), 3.97 (м, 1H, H4'), 3.78 (м, 2H, H5'a, 5'б), 2.34 (м, 2H, H2'a, 2'б), 1.89 (с, 3H, CH₃), 3.16 (т, 4H, O-2CH₂), 3.02 (т, 4H, N-2CH₂, J 6.4 Гц). УФ-спектр (H₂O), λ_{макс} (ε): 267 нм (9600), УФ-спектральные отношения: (250/260) 0.649; (280/260) 0.776; (290/260) 0.280. Обработка продукта 50% водной АсОН в течение ночи дает количественно P-Thd (по данным МКХ и ТСХ).

Тимидин-5'-трифосфат, Na₄-соль, дигидрат (VII). К 0.5 М раствору интермедиата (Va) (0.2 мл, 0.1 ммоль), полученного как описано выше, добавляли 1 М раствор (Bu₃NH)₂H₂P₂O₇ в ацетонитриле (0.4 мл, 0.4 ммоль), выдерживали 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали 25% NH₄OH (0.12 мл, 1.6 ммоль) и 70% водным CH₃OH (0.8 мл), перемешивали, осадок пирофосфата аммония отделяли центрифугированием, промывая 70% водным метанолом (3 × 1 мл). Объединенные супернатанты упаривали в вакууме и далее продукт выделяли ионообменной хроматографией (колонка 1.1 × 10 см, DEAE-сефадекс 40 - 120 мкм, градиент концентрации NH₄HCO₃ (0.1 - 0.6 М)). Осаждение 1 М раствором NaClO₄ в ацетоне дало 55.6 мг (92%) Na₄-соли дигидрата трифосфата (VII). Строение приписано исходя из данных Moffatt [22] и определения нуклеотидного содержания по УФ-поглощению. Данные ³¹P-ЯМР-спектра и хроматографические подвижности приведены в таблице. ¹H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 7.51 (с, 1H, H6), 6.11 (т, 1H, H1', J_{1',2'a,2'б} 7.0 Гц), 4.44 (м, 1H, H3'), 3.7 (м, 3H, H4', 5'a, 5'б), 2.15 (м, 2H, H2'a, 2'б), 1.69 (с, 3H, CH₃). УФ-спектр (H₂O, pH 7.5), λ_{макс} (ε): 267 нм (9600), УФ-спектральные отношения: (250/260) 0.642; (270/260) 1.106; (280/260) 0.782; (290/260) 0.283. Данные МКХ-анализа (условия II): тимидин-5'-трифосфат (96.6%), тимидин-5'-моно-, ди- и тетрафосфаты - 0.18, 2.3 и 0.92% соответственно.

Тимидин-5'-(*p*-хлорфенил)фосфат, Li-соль (VIII). К 0.5 М раствору интермедиата (Va) (0.2 мл, 0.1 ммоль), полученного как описано выше, добавляли смесь *p*-хлорфенола (0.128 г, 1 ммоль) и триэтиламина (0.14 мл, 1 ммоль) и выдерживали 45 мин. Ход реакции контролиро-

вали при помощи ТСХ в системе А. Затем к смеси прибавляли 1 мл H₂O и раствор экстрагировали эфиром (3 × 1 мл). Водный слой упаривали на ротационном испарителе, остаток растворяли в хлороформе (2 мл) и после хроматографии на силикагеле (колонка 1.1 × 10 см, Silasorb 600, 15 мкм, градиент концентрации метанола в хлороформе (0 - 60%)) и осаждения 2% LiClO₄ в ацетоне, как описано выше для морфолида (VI), получали 37.4 мг (85%) Li-соли *p*-хлорфенилового эфира (VIII). Данные ³¹P-ЯМР-спектра и хроматографические подвижности приведены в таблице. ¹H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 7.29 (с, 1H, H6), 6.06 (т, 1H, H1', J_{1',2'a(2'б)} 7.0 Гц), 4.40 (м, 1H, H3'), 4.09 (м, 1H, H4'), 4.01 (м, 2H, H5'a, 5'б), 1.49 (с, 3H, CH₃), 6.98 (м, 4H, C₆H₄, J 9.0 Гц). УФ-спектр (CH₃OH), λ_{макс} (ε): 268 нм (9600), УФ-спектральные отношения: (250/260) 0.652; (270/260) 1.086; (290/260) 0.230. Продукт гомогенен по результатам МКХ (условия I).

Авторы благодарят В.П. Старостина и И.В. Цветкова за участие в обсуждении результатов и Н.И. Комарову за выполнение анализов с помощью МКХ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilhan P.T., Khorana H.G. // J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. № 23. P. 6212 - 6222.
2. Weimann G., Khorana H.G. // J. Amer. Chem. Soc. 1962. V. 84. № 22. P. 4329 - 4338.
3. Mukaiyama T., Hashimoto M. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1971. V. 44. № 1. P. 196 - 199.
4. Bourne E.J., Stacey M., Tatlov J.C., Tedder J.M. // J. Chem. Soc. 1949. P. 2976.
5. Tedder J.M. // Chem. Rev. 1955. V. 55. № 5. P. 787 - 827.
6. Brown D.M., Magrath D.T., Todd A.R. // J. Chem. Soc. 1952. P. 2708 - 2714.
7. Christie S.M.H., Elmore D.T., Kenner G.W., Todd A.R., Weymouth F.T. // J. Chem. Soc. 1953. № 10. P. 2947 - 2953.
8. Shuster L., Kaplan N.O., Stolzenbach F.E. // J. Biol. Chem. 1955. № 1. P. 195 - 206.
9. De Luca C., Kaplan N.O. // J. Biol. Chem. 1956. V. 223. № 1. P. 569 - 576.
10. Khorana H.G., Vizsolyi J.P. // J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. № 17. P. 4660 - 4664.
11. Chantranne H. // Nature. 1949. V. 164. P. 576.
12. Moldave K., Castelfranco P., Meister A. // J. Biol. Chem. 1959. V. 234. № 4. P. 841 - 848.
13. Шабарова З.А., Богданов А.А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. М.: Химия, 1978. С. 180.
14. Moon M.W., Khorana H.G. // J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. № 7. P. 1805 - 1809.
15. Соколова Н.И., Нисова В.В., Шабарова З.А., Прокофьев М.А. // Докл. АН СССР. 1972. Т. 206. № 1. С. 129 - 131.

16. *Shumyantseva V.V., Sokolova N.I., Shabarova Z.A.* // Nucl. Acids Res. 1976. V. 3. № 4. P. 903 - 916.
17. *Носова В.В., Соколова Н.И., Шабарова З.А.* // Биоорган. химия. 1975. Т. 1. № 8. С. 1130 - 1133.
18. *Мишенина Г.Ф., Самуков В.В., Шубина Т.Н.* // Биоорган. химия. 1976. Т. 2. № 2. С. 179 - 188.
19. *Drutsa V.L., Zaritova V.F., Knorre D.G., Lebedev A.V., Sokolova N.I., Shabarova Z.A.* // Nucl. Acids Res. 1978. V. 5. № 1. P. 185 - 193.
20. *Лебедев А.В., Резвухин А.И.* // Биоорган. химия. 1983. Т. 9. № 2. С. 149 - 185.
21. *Годовикова Т.С., Зарьтова В.Ф., Халимская Л.М.* // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 4. С. 475 - 481.
22. *Moffatt J.G.* // Can. J. Chem. 1964. V. 42. № 3. P. 599 - 604.
23. *Абрамова Т.В., Комарова Н.М., Мундус Д.А., Пербоева О.С.* // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1990. Вып. 5. С. 45 - 51.
24. *Ralph R.K., Connors W.J., Schaller H., Khorana H.G.* // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. P. 1983.
25. *Кошелева Г.Н.* Методы получения химических реактивов и препаратов. М.: ИРЕА, 1966. С. 46 - 49.

Study of the Reaction of Trifluoroacetic Anhydride with Thymidine-5'-phosphate

V. S. Bogachev

Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Abstract – The interaction of thymidine-5'-phosphate with trifluoroacetic anhydride in aprotic solvent in the presence of base is shown to give a mixed anhydride of thymidine-5'-phosphoric and trifluoroacetic acids. The anhydride reacts readily and in high yield with various nucleophilic agents (morpholine, *n*-chlorophenol, pyrophosphate) to form nucleotide derivatives after pretreatment with nucleophilic catalysts (*N*-methylimidazole, 4-dimethylaminopiperidine). Without these catalysts nucleotide derivatives are not synthesized. A scheme of the reactions is proposed.

Key words: trifluoroacetic anhydride; thymidine-5'-phosphate.