**Синтез фосфат-модифицированных нуклеотидов с использованием реакции Штаудингера**

***Новгородцева А.И.1,2, Ломзов А.А. 2, Васильева С.В.2***

*Студент, 2 курс магистратуры*

*1Новосибирский государственный университет, факультет естественных наук, Новосибирск, Россия*

*2Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

*E-mail:* *a.novgorodtseva@g.nsu.ru*

Альфа-модифицированные нуклеозид-трифосфаты имеют важное значение в ферментативном синтезе, поскольку в результате отщепления пирофосфата уже модифицированный нуклеотид встраивается в ДНК или РНК. Преимуществом данного подхода является то, что полимераза селективно присоединяет определенный стереоизомер (Sp), синтезируя диастереомерно чистые модифицированные ДНК и РНК.

Перспективность модифицированных трифосфатов была показана для катализируемого ферментом матрично-независимого синтеза ДНК терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазой человека [1] на примере 5ʹ-(1,3-диметилимидазол)-трифосфата тимидина. Было показано, что ppp(DMI)T может служить субстратом и останавливать дальнейшее удлинение нуклеиновых кислот.

В данном исследовании мы разработали эффективные протоколы синтеза новых соединений - нуклеозидных 5'-α-иминофосфатов по реакции Штаудингера. Это реакция трехвалентного атома фосфора и азида с электронно-акцепторной группой. α-иминофосфаты представляют собой миметики нуклеотидов, в которых атом кислорода в альфа-фосфатной группе заменен на иминогруппу (=N-R). Были получены различные производные 5'-иминомонофосфатов нуклеозидов.

В качестве исходных соединений для синтеза монофосфатов были выбраны защищенные фосфорамидиты тимидина и цитидина. В процессе синтеза амидная группа заменялась на цианэтильную, после чего органический азид реагировал с полученным триэфиром. Далее проводили обработку триэтиламином для удаления одной цианэтильной группы по механизму β-элиминирования и затем водным аммиаком для снятия всех защит. Монофосфаты 5'-(N-(метилсульфонил)-иминофосфата тимидина, 5'-(N-(п-толуолсульфонил))-иминофосфата-цитидина, 5'-(N-(1,3-диметилимидазолил))-иминофосфата тимидина, 5'-(N-бензотиазол)-иминофосфата тимидина, 5'-(N-бензоксазол)-иминофосфата тимидина и 5'-(N-бензимидазола)-иминофосфата тимидина были синтезированы из соответствующих азидов. Последние три были синтезированы впервые и полностью охарактеризованы методами ЯМР и УФ спектроскопии, масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

Поскольку разработанный химический метод синтеза трифосфатных производных на основе иминомонофосфатов нуклеозидов не давал удовлетворительных выходов [1], были опробованы другие подходы для синтеза 5'-α-иминофосфатов исходя из Н-фосфоната и фосфорамидита тимидина в реакции с азидом и пирофосфатом в различных вариациях. В настоящий момент проводятся исследования, направленные на подтверждение структуры полученных продуктов.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект №21-64-00017.*

**Литература**

1. Vasilyeva S.V., Kuznetsova A.A., Baranovskaya E.E., Kuznetsov N.A., Lomzov A.A., Pyshnyi D.V. Synthesis of the new nucleoside 5′-alpha-iminophosphates using Staudinger reaction //Bioorganic Chemistry. 2022. Vol. 127. P. 105987-105995.