



УДК 547.491.6.057

© 1990 г.

М. Н. Герцук, В. Н. Сергеев, А. В. Цытович*,
Н. Г. Долиная*, В. П. Кухарь*

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НОВЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ КАРБОДИИМИДОВ

Институт биоорганической химии АН УССР, Киев;

**Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
химический факультет*

Синтезирована серия водорастворимых карбодиимидов и изучена их способность к кольчато-цепной таутомерии методом ИК-спектроскопии. Определены константы гидратации этих соединений в отсутствие и присутствии донора фосфата — моноуклеотида. Показано, что внутримолекулярная циклизация карбодиимидов затрудняет их взаимодействие с нуклеофильными реагентами. В частности, соединения типа $R-N=C=N-CH_2CH_2-NH(CH_3)_2Cl$, образующие пятичленный цикл, практически инертны.

Водорастворимые карбодиимиды широко используются как конденсирующие реагенты в пептидной и нуклеотидной химии, а также для модификации биологических макромолекул [1]. Наиболее широко применяется 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, гидрохлорид (I), который, согласно литературным данным [2], существует в нейтральных водных растворах главным образом (на 93%) в циклической форме:



Предполагается, что нуклеофилы (вода, карбоксильная, фосфатная группа и др.) взаимодействуют именно с циклическим дикатионом (б) [3].

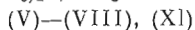
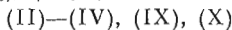
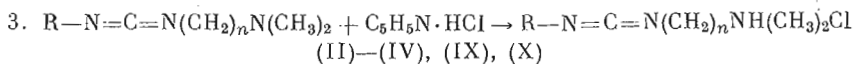
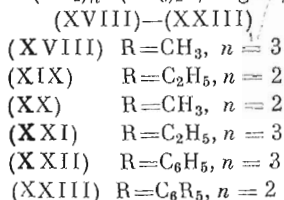
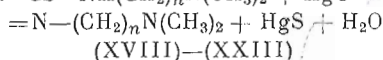
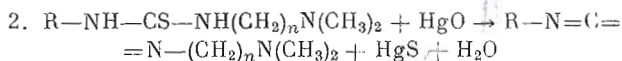
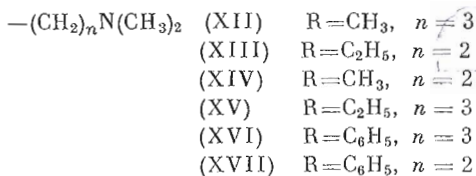
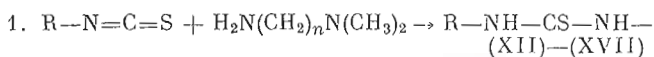
С целью выяснения роли кольчато-цепной таутомерии карбодиимидов в реакциях с нуклеофилами нами синтезирован набор водорастворимых карбодиимидов — аналогов (I):

- | | |
|---|--------|
| $CH_3-N=C=N-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)_2Cl$ | (II) |
| $C_2H_5-N=C=N-CH_2CH_2NH(CH_3)_2Cl$ | (III) |
| $CH_3-N=C=N-CH_2CH_2NH(CH_3)_2Cl$ | (IV) |
| $C_2H_5-N=C=N-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_3I$ | (V) |
| $CH_3-N=C=N-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_3I$ | (VI) |
| $C_2H_5-N=C=N-CH_2CH_2N(CH_3)_3I$ | (VII) |
| $CH_3-N=C=N-CH_2CH_2N(CH_3)_3I$ | (VIII) |
| $C_6H_5-N=C=N-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)_2Cl$ | (IX) |
| $C_6H_5-N=C=N-CH_2CH_2NH(CH_3)_2Cl$ | (X) |
| $C_6H_5-N=C=N-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_3I$ | (XI) |

Карбодиимиды (I)—(XI) различаются заместителями в положении N1 (метильная, этильная или фенильная группы), числом метиленовых звеньев в положении N3 (2 или 3) и природой аминогруппы (третичная или четвертичная). Из карбодиимидов, полученных и исследованных в работе, ранее были описаны (I), (V), (IX) и (XI) [4, 5]. Карбодиимиды,

содержащие заместители $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, потенциально способны образовывать пятичленный цикл, а их аналоги — соединения с тетраалкиламмониевой группой $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ — существуют только в линейном состоянии.

Все карбодиимиды получены из соответствующих тиомочевин по методике [4]:



Тиомочевины, образующиеся на стадии 1 с количественным выходом, представляют собой либо масла (алкилзамещенные соединения (XII) — (XV)), либо кристаллические вещества (арилзамещенные соединения (XVI), (XVII)), хорошо растворимые в органических растворителях. В дальнейших превращениях эти соединения использовали без дополнительной очистки. Для сведения к минимуму побочной реакции гидратации карбодиимидов (XVIII) — (XXIII), получаемых на стадии 2, в реакционную смесь вводят значительный (6-кратный) избыток осушающего реагента (Na_2SO_4) и сокращает время реакции до 2—3 ч. О степени превращения тиомочевин судят по данным ИК-спектроскопии. Полученные на этой стадии карбодиимиды — бесцветные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях, гидратируются влагой воздуха. При проведении стадии 3 избегали избытка хлоргидрата пиридина, который в силу высокой собственной гигроскопичности способствует образованию соответствующих мочевинок. Стадия 4 протекала без осложнений с количественным выходом. Конечные продукты (II) — (XI) представляли собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде (за исключением фенилсодержащих аналогов (IX) — (XI)) и нерастворимые в органических растворителях.

Карбодиимиды (II) — (XI) предполагалось в дальнейшем использовать в реакциях конденсации олигонуклеотидов на комплементарной матрице. Поскольку подобные реакции обычно проводят в растворе 0,05 М 2-морфолиноэтансульфоната (MES), 0,02 М MgCl_2 , pH 6,0 (буфер А), таутомерное равновесие карбодиимидов (I) — (XI) исследовали в буфере этого состава с помощью ИК-спектроскопии (рис. 1). Для карбодиимидов, способных образовывать цикл, характерно присутствие полосы поглощения вблизи 1700 см^{-1} , соответствующей валентному колебанию $-\text{N}=\text{C}-$ группировки; для линейной формы карбодиимидов характерна полоса 2130 см^{-1} , соответствующая валентному колебанию группы $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-$ [4]. Данные ИК-спектроскопии показывают, что для карбодиимидов с третичной аминогруппой (I) — (IV), (IX), (X) типична полоса 1700 см^{-1} (циклическая форма), а для соединений с тетраалкиламмониевой группой

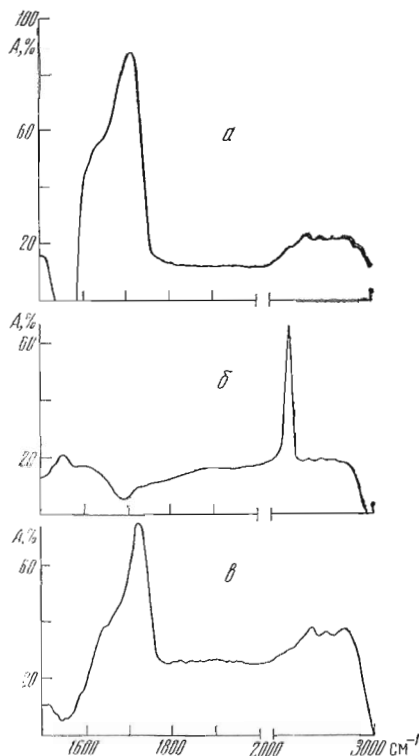


Рис. 1

Рис. 1. ИК-спектры карбодимидов (IV) (а), (VII) (б), (X) (с) в буфере А

Рис. 2. Сравнительная способность карбодимидов к образованию хромофоров при их добавлении к цветообразующему реагенту (см. «Экспер. часть»). Интенсивность окраски соединения (VI) принята за 100%

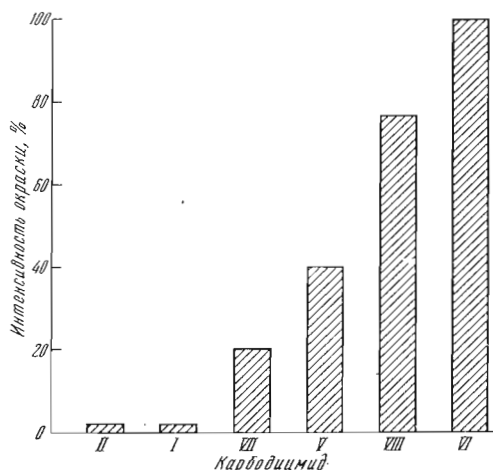
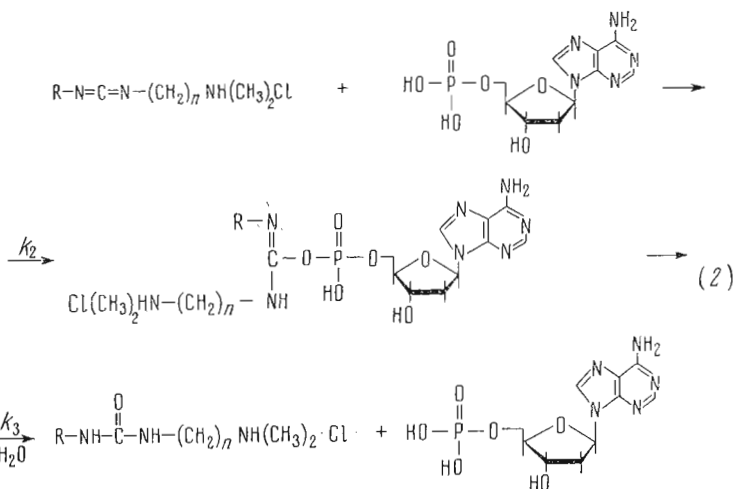
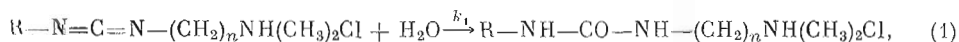


Рис. 2

(V)—(VIII) — полоса 2130 cm^{-1} , что подтверждает линейную форму последних (табл. 1).

Гидратацию карбодимидов (I)—(XI) изучали в том же буфере. Их концентрацию определяли с помощью количественного колориметрического анализа, основанного на образовании хромофора — продукта взаимодействия карбодимида, хлоргидрата пиридина и диамина [6]. Существенно, что скорость развития окраски сильно зависит от строения карбодимида (рис. 2). По-видимому, этот параметр связан с экспонированностью —N=C=N— группы. Так, карбодимиды (III) и (IV), образующие прочный пятичленный цикл, а также соединения (IX)—(XI), содержащие объемистый фенильный радикал, практически не участвуют в хромофоробразующей реакции. В то же время для соединений (V)—(VIII),



Данные ИК-спектроскопии и кинетические характеристики гидратации карбодимидов (буфер А)

Соединение	ИК-спектр *		Константы скорости гидратации **				
	1710 см ⁻¹	2130 см ⁻¹	0° С		10° С		23° С
			$k_1 \cdot 10^2, \text{ч}^{-1}$	$k_2, \text{M}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$	$k_1 \cdot 10^2, \text{ч}^{-1}$	$k_2, \text{M}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$	
(I)	+	—	0,19±0,03	3,6±1,0	0,55±0,05	8,4±1,7	н. о.
(II)	+	—	0,12±0,02	4,2±0,9	0,41±0,06	9,5±2,3	»
(III)	+	—	Константы не определялись				
(IV)	+	—	То же				
(V)	—	+	4,8±0,3	—	13,1±0,7	—	28,4±0,6
(VI)	—	+	8,6±1,0	—	17,3±1,1	—	48,7±1,5
(VII)	—	+	1,3±0,1	6,1±3,1	3,6±0,3	14,2±6,2	6,5±0,5
(VIII)	—	+	2,0±0,3	—	4,9±0,4	—	9,1±0,9
(IX)	+	—	Константы не определялись				
(X)	+	—	То же				
(XI)	Нет данных		»				

* Указывается наличие (+) или отсутствие (—) в ИК-спектре карбодимида полосы, соответствующей валентному колебанию $-\text{N}=\text{C}-$ (циклическая форма, 1700 см⁻¹) или $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-$ (линейная форма, 2130 см⁻¹).

** Изменения концентрации карбодимида тестировали с помощью колориметрической аналитической реакции (0 и 10° С) и с помощью ИК-спектроскопии (23° С). Соединения (III), (IV), (IX)—(XI) не вступают в цветообразующую аналитическую реакцию на карбодимидную группировку; кроме того, карбодимиды (IX)—(XI) плохо растворимы в водной среде, поэтому константы их гидратации не определялись (н. о.). Для соединений (V), (VI), (VIII) точное значение k_2 определить не удалось.

существующих исключительно в линейной форме, характерна высокая скорость образования хромофора.

Гидратацию карбодимидов (I), (II), (V)—(VIII), для которых применима аналитическая реакция на $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-$ группировку, изучали как в буфере А (собственно гидратация, ур-ние 1), так и в буфере А в присутствии донора фосфата дрА (реакция имитирует активацию концевой фосфатной группы олиго(поли)нуклеотида). В последнем варианте параллельно с образованием активированного аддукта по фосфатной группе и последующим гидролизом его водой (ур-ние 2) происходит и собственная гидратация карбодимида (ур-ние 1).

На рис. 3 приведены кривые гидратации серии карбодимидов при 10° С, а на рис. 4 в качестве примера представлены кинетические кривые в линеаризованной форме для двух карбодимидов (I), (V) в отсутствие и присутствии дрА. Значение константы скорости собственной гидратации карбодимида (k_1) определялось по тангенсу угла наклона линейных анаморфоз (рис. 4). Аналогичным образом определяли k' (эффективная константа скорости гидратации карбодимида в присутствии мононуклеотида). Значение константы скорости образования активированного аддукта (k_2) вычленили, используя соотношение $k_2 = (k' - k_1)/[X]$, где $[X]$ — концентрация карбодимида. При этом принимали, что в данном процессе лимитирующей является стадия образования активированного аддукта карбодимида по фосфатной группе [7]. Оказалось, что достоверно оценить k_2 возможно только в случае карбодимидов (I), (II) и (VII), для которых углы наклона линейных анаморфоз кривых гидратации в отсутствие и присутствии дрА сильно различаются (кривые 1 и 3 на рис. 4). Для короткоживущих в буфере А карбодимидов (V), (VI) и (VIII) точное значение k_2 определить не удалось, так как на фоне быстрой собственной гидратации трудно достоверно вычленить составляющую, соответствующую взаимодействию карбодимида с фосфатной группой мононуклеотида (кривые 2 и 4 на рис. 4). Рассчитанные значения констант k_1 и k_2 при 0 и 10° С сведены в табл. 1.

В табл. 1 приведены также значения k_1 при 23° С, рассчитанные с привлечением другого метода определения концентрации карбодимидов —

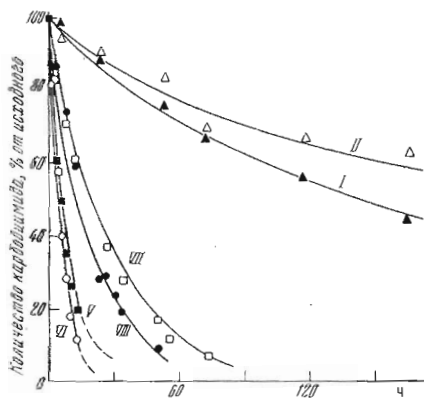


Рис. 3

Рис. 3. Кинетические кривые гидратации карбодимидов в буфере А. Номер кривой соответствует номеру карбодимида

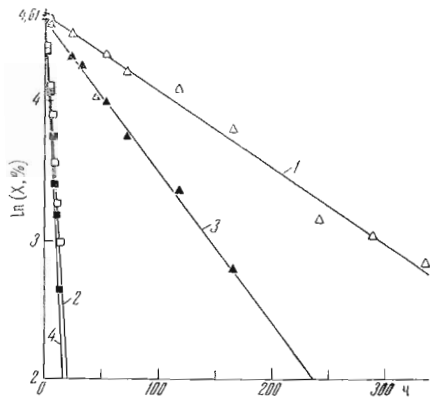


Рис. 4

Рис. 4. Линейные анаморфозы кинетических кривых гидратации карбодимидов (I) (1, 3) и (V) (2, 4) в буфере А (1, 2) и в буфере А, содержащем $6,4 \cdot 10^{-4}$ М фрА (3, 4). Температура 10°C . X — текущая концентрация карбодимида в процентах от начальной

Рис. 5. Линейные анаморфозы температурной зависимости константы гидратации карбодимидов (k_1) в буфере А. Номера соответствуют номерам карбодимидов. Метод определения k_1 при разных температурах см. в тексте

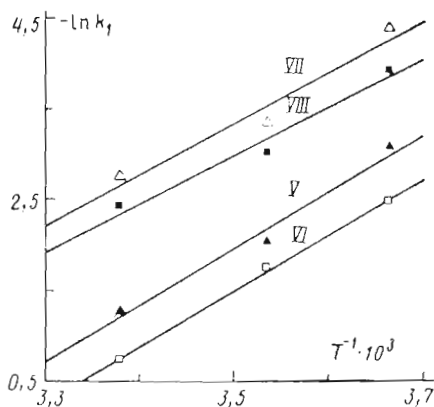


Рис. 5

по изменению интенсивности полосы поглощения в ИК-спектре в области, соответствующей валентному колебанию группировки $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-$ (измерения проводили для карбодимидов (V)—(VIII), существующих в буферном растворе только в линейной форме). Полученные данные подтверждают линейную зависимость в координатах Аррениуса для всех изученных соединений (рис. 5).

В заключение хотелось бы отметить, что существенный вклад в константу скорости собственной гидратации карбодимидов, особенно для соединений, существующих в растворе в линейной форме, вносят, по-видимому, компоненты буфера А. Так, в одном из контрольных экспериментов было показано, что в бидистиллированной воде константы гидратации k_1 для карбодимидов (V)—(VIII) резко уменьшаются, приближаясь по значению к k_1 медленно гидратирующихся карбодимидов, существующих в циклической форме. Скорее всего, роль такого катализатора выполняет сульфогруппа MES. Это предположение не противоречит литературным данным [5, 8].

Анализ значений k_1 и k_2 карбодимидов различной структуры позволяет выявить некоторые закономерности и сделать предположения относительно связи их реакционной способности со структурой.

Карбодимиды, содержащие два метиленовых звена вместо трех и концевую третичную аминогруппу, склонны к образованию прочного пятичленного цикла, практически полностью блокирующего реакцию с хромофоробразующим реагентом. Карбодимиды с четвертичной аммониевой группой существуют в водном буферном растворе исключительно в линейной форме. Введение фенильных радикалов резко ухудшает растворимость веществ в водных средах и делает их непригодными для использования в качестве конденсирующих агентов.

Характеристика синтезированных карбодимидов (XVIII) — (XXIII)

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Показатель преломления n_D^{20}	ИК-спектр (CH_2Cl_2), основной пик, см^{-1}	Элементный анализ *		
					С	Н	N
1-Метил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодимид (XX) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3$	30	62 (10)	1,4618	2147	56,06 56,66	10,20 10,30	32,81 33,04
1-Метил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид (XVIII) $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_3$	62	72 (15)	1,4636	2150	59,69 59,57	10,72 10,70	29,15 29,75
1-Этил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодимид (XIX) $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_3$	47	69 (15)	1,4603	2145	59,65 59,57	10,84 10,70	29,06 29,75
1-Этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид (XXI) $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3$	49	85–86 ** (15)	1,4596 **	—	—	—	—
1-Фенил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодимид (XXIII) $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$	48	84 (0,02)	1,5563	2160	69,19 69,80	7,56 7,98	21,87 22,80
1-Фенил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимид (XXII) $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3$	90	98 ** (0,06)	1,5458	2148	71,00 70,89	8,38 8,42	20,63 20,67

* Вторая строка данных элементного анализа соответствует расчетным величинам.

** Литературные данные для (XXII) [5]: т. кип. 101–102° С (0,1 мм рт. ст.), для (XXI) [4]: т. кип. 53–54° С (0,6 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4594.

Константы скорости гидратации карбодимидов (V)–(VIII), существующих, по данным ИК-спектроскопии, только в линейной форме, более чем на порядок выше соответствующих констант для контрольного карбодимида (I). Можно предположить, что образование цикла затрудняет взаимодействие карбодимидов с нуклеофилами, т. е. реакционноспособной формой является не циклическая, как предполагалось ранее [3], а линейная форма.

Анализ соотношения констант k_1 и k_2 показал, что в буфере А для циклизующихся карбодимидов (I), (II) доля, расходуемая на взаимодействие с катализатором — донором фосфата, значительно выше, чем для нециклизующихся.

Экспериментальная часть

В работе использованы карбодимид (I) (Merck, ФРГ), остальные водорастворимые карбодимиды (II)–(XI) синтезированы по описанным ниже методикам; MES, этилендиамин, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Merck); dpA (Reanal, Венгрия). Исходные реактивы для органического синтеза — коммерческие препараты отечественного производства, дополнительно перегнанные и абсолютированные по стандартным методикам. Использован 0,05 М MES-буфер (рН 6,0), 0,02 М MgCl_2 (буфер А).

ИК-спектры синтезированных карбодимидов и полупродуктов регистрировали на ИК-спектрометре UR-20 (ГДР) в вазелиновом масле или хлористом метиле. ИК-спектры карбодимидов в водных растворах снимали на ИК-спектрометре ИКС-22 (СССР) и М-80 (ГДР) в кюветах из CaF_2 с толщиной поглощающего слоя 0,025 см. Оптические измерения проводили на спектрофотометре Spectronic-2000 (Bauch and Lomb, США) в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см.

Общий метод получения тиомочевин (XII) — (XVII). К раствору

Характеристика синтезированных хлоргидратов карбодиимидов

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ИК-спектр (вазелиновое масло), основной пик, см ⁻¹	Элементный анализ *			
				C	H	Cl	N
1-Метил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодиимид, хлоргидрат (IV) C ₆ H ₁₄ ClN ₃	88	167 (разл.)	1720	44,14 44,03	8,62 8,62	21,66 21,26	25,01 25,67
1-Метил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид, хлоргидрат (II) C ₇ H ₁₆ ClN ₃	95	114 (разл.)	1700	47,74 47,32	9,08 9,07	20,12 19,95	23,26 23,65
1-Этил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодиимид, хлоргидрат (III) C ₇ H ₁₆ ClN ₃	78	167 (разл.)	1710	47,32 47,31	9,30 9,07	19,95 19,95	23,64 23,65
1-Фенил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодиимид, хлоргидрат (X) C ₁₁ H ₁₆ ClN ₃	78	136 (разл.)	1705 1715	58,88 58,53	7,13 7,14	15,78 15,70	18,34 18,61
1-Фенил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид, хлоргидрат (IX) C ₁₂ H ₁₈ ClN ₃	79	92 (разл.)	1700	60,56 60,11	7,54 7,57	14,52 14,79	17,43 17,52

* Вторая строка данных элементного анализа соответствует расчетным величинам.

Таблица 4

Характеристика синтезированных метилиодидов карбодиимидов

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ИК-спектр (вазелиновое масло), основной пик, см ⁻¹	Элементный анализ *			
				C	H	I	N
1-Метил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодиимида метилиодид (VIII) C ₇ H ₁₆ IN ₃	83	138 (разл.)	2155	31,86 31,23	6,36 5,99	47,14 47,15	15,26 15,61
1-Метил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида метилиодид (VI) C ₈ H ₁₈ IN ₃	97	129 (разл.)	2140	33,76 33,93	6,54 6,40	44,78 44,82	14,77 14,84
1-Этил-3-(2-диметиламиноэтил) карбодиимида метилиодид (VII) C ₈ H ₁₈ IN ₃	59	165 (разл.)	2155	34,11 33,93	6,37 6,40	44,73 44,82	14,38 14,84
1-Этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида метилиодид (V) C ₉ H ₂₀ IN ₃	87	106 **	2150	36,53 36,37	6,84 6,78	— —	14,16 14,13
1-Фенил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида метилиодид (XI) C ₁₃ H ₂₀ IN ₃	69	167 ** (разл.)	2165	45,67 45,22	5,93 5,83	36,54 36,76	12,23 12,17

* Вторая строка данных элементного анализа соответствует расчетным данным.

** По данным [5], для соединения (XI) т. пл. 163—164° С; согласно [4], для соединения (V) т. пл. 106,5—107° С.

0,05 моль изотиоцианата в 40 мл диэтилового эфира прибавляли по каплям при 20° С и перемешивании раствор 0,05 моль амина в 30 мл диэтилового эфира. Через 12 ч реакционную смесь упаривали и получали 1-метил-3-(2-диметиламиноэтил)тиомочевину (XIV), 1-метил-3-(3-диметиламинопропил)тиомочевину (XII), 1-этил-3-(2-диметиламиноэтил)тиомочевину (XIII) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)мочевину (XV), которые использовали на стадии 2 без дальнейшей очистки.

1-Фенил-3-(2-диметиламиноэтил)тиомочевина (XVII). После упаривания реакционной смеси кристаллический осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси бензола и гексана. Выход 98%, т. пл. 61° С, ИК-спектр (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3420 (>NH). Найдено, %: С 59,70, Н 7,46, N 18,80; S 14,15. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59,155, Н 7,67, N 18,81, S 14,35.

1-Фенил-3-(3-диметиламинопропил)тиомочевина (XVI). Кристаллический осадок, выпавший после упаривания реакционной смеси, отфильтровывали и промывали на фильтре эфиром. Выход 92%, т. пл. 113° С, ИК-спектр (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3350 (>NH). Найдено, %: С 60,74, Н 8,08, N 17,67. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60,74, Н 8,08, N 17,71.

Общий метод получения карбодиимидов (XVIII)—(XXIII). К раствору 0,05 моль тиомочевины (XII)—(XVII) в 100 мл хлористого метилена прибавляли 7 г безводного сульфата натрия и 0,125 моль желтой окиси ртути. Перемешивали смесь 2—3 ч при 20° С. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток экстрагировали гептаном 2 раза по 20 мл. Объединенные экстракты упаривали, остаток перегоняли в вакууме. Выход и характеристика полученных веществ приведены в табл. 2.

Общий метод получения хлоргидратов карбодиимидов (II)—(IV), (IX), (X). К раствору 3 ммоль карбодиимида (XVIII)—(XX), (XXII), (XXIII) в 4 мл хлористого метилена прибавляли 2,7 ммоль солянокислого пиридина в 6 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 20 мин, затем прибавляли 100 мл диэтилового эфира и оставляли на 12 ч при 20° С. Остаток отфильтровывали, промывали на фильтре диэтиловым эфиром. Выход и характеристика соединений см. в табл. 3.

Общий метод получения метилиодидов карбодиимидов (V)—(VIII), (XI). Смешивали 3 ммоль дикарбодиимида (XVIII)—(XXII) и 6 ммоль иодистого метила в 20 мл диэтилового эфира. Оставляли реакционную смесь на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре эфиром. Выход и характеристика синтезированных соединений суммированы в табл. 4.

За изменением концентрации карбодиимидов в растворе следили двумя методами. По первому методу к 2 мл цветообразующего реагента (водный раствор 2 М хлоргидрата пиридина и 1 М этилендиамина, pH 7,0) добавляли 10 мкл (для карбодиимидов (I)—(IV), (IX)—(XI)) или 5 мкл (для карбодиимидов (V)—(VIII)) анализируемого раствора; выдерживали 20 мин (для карбодиимидов (I)—(IV), (IX)—(XI)) или 10 мин (для карбодиимидов (V)—(VIII)) при 20° С и измеряли оптическое поглощение растворов при 400 нм (кюветы термостатировали при 20° С). По второму методу измеряли интенсивность полосы ИК-поглощения раствора карбодиимида (при 20° С); измерения проводили для (V) при 2132 cm^{-1} , для (VI) и (VII) — при 2138 cm^{-1} , для (VIII) — при 2144 cm^{-1} . За время, необходимое для регистрации спектра (3—5 мин), заметного изменения интенсивности полосы не происходило. Метод пригоден только для анализа карбодиимидов, существующих в линейной форме.

Гидратацию карбодиимидов изучали в буфере А, а также в буфере, содержащем $6,4 \cdot 10^{-4}$ М dpA . Исходную концентрацию карбодиимидов варьировали от 0,2 до 0,05 М. Растворы выдерживали при 0 и 10° С в криостате (DESAGA, ФРГ), отбирали аликвоты через определенные промежутки времени и определяли в них содержание карбодиимида методом 1. Гидратацию карбодиимидов при 23° С изучали с помощью метода 2. Погрешность вычисляли методом наименьших квадратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams A., Ibrahim I. T. // Chem. Rev. 1981. V. 81. № 4. P. 589—636.
2. Tenforde T., Fawwaz R. A., Freeman N. K. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 21. P. 3372—3374.
3. Ibrahim I. T., Williams A. // J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 23. P. 7420—7421.

4. Sheehan J. C., Cruickshank P. A., Boshart G. L. // J. Org. Chem. 1961. V. 26. № 7. P. 2525—2528.
5. Williams A., Ibrahim I. T. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 24. P. 7090—7095.
6. Jacobson B. S., Fairman K. R. // Anal. Biochem. 1980. V. 106. P. 114—117.
7. Меламед Н. В., Попов С. Г., Шамоцкий Г. Г. // Изв. СО АН СССР. 1974. № 12. Вып. 5. С. 90—98.
8. Ibrahim I. T., Williams A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980. № 1. P. 25—27.

Поступила в редакцию
14.IV.1989

После доработки
18.I.1990

M. N. GERTZUK, V. N. SERGEEV *, A. V. TSYTOVICH *, N. G. DOLINNAYA *,
V. P. KUCHAR

SYNTHESIS AND REACTIVITY OF NEW WATER SOLUBLE CARBODIIMIDES

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR,
Kiev;*

** Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University*

A series of new water soluble carbodiimides have been synthesized, their ability for ring-chain tautomerism being studied by IR spectroscopy. The rate constants of hydrolysis of the carbodiimides in the presence and in the absence of a phosphate donor, mononucleotide, have been measured. It is shown that intramolecular cyclization of carbodiimides inhibits their interaction with nucleophiles. For example the compound $R-N=C=N-CH_2-CH_2-NH(CH_2)_2Cl$, forming a five-membered ring, is practically inert in the presence of nucleophiles.