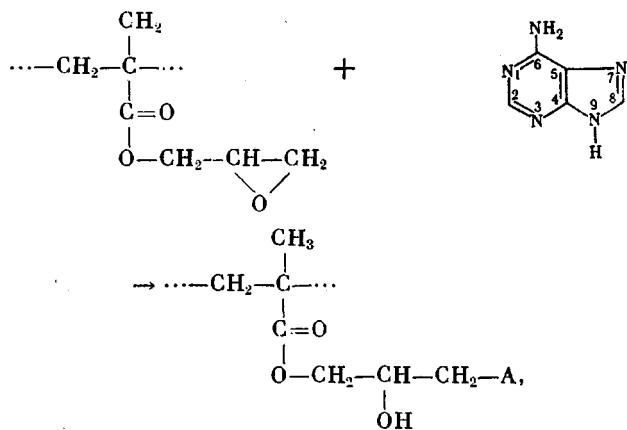


О РЕАКЦИИ АДЕНИНА И ПОЛИГЛИЦИДИЛМЕТАКРИЛАТА

Коршак В. В., Штильман М. И., Тарасов В. Н.

Полимерные соединения производных нуклеиновых оснований привлекают внимание как модели нуклеиновых кислот, полимеры фармакологического направления, иммобилизованные коферменты [1–5]. В то же время взаимодействие таких производных с полимерными носителями исследовано недостаточно.

В настоящей работе исследованы особенности реакции полиглицидилметакрилата и аденина, которая должна была сопровождаться получением полимера, содержащего звенья метакрилового эфира N-2,3-диоксипропиладенина



где А — остаток аденина.

На основании представлений о распределении электронной плотности в пуринах и существовании ряда тautомерных форм производных пурина с различным положением протона при атомах азота этой ароматической системы [6, 7] необходимо было подробнее остановиться на установлении строения полученных продуктов.

Взаимодействие аденина с α -окисями изучено недостаточно. В частности, можно отметить работу [7], в которой рассмотрена реакция аденина с эпихлоргидрином, сопровождающаяся образованием двух изомеров — N⁶-(3-хлор-2-оксипропил)аденина и N⁶-(3-хлор-2-оксипропил)аденина.

С целью уточнения протекания реакции в исследуемом случае мы изучили продукты реакции аденина с глицидолом, которая в определенной мере являлась модельной по отношению к реакции аденина и полиглицидилметакрилата.

Реакцию проводили в ДМФ. После отделения растворителя реакционную смесь анализировали тонкослойной хроматографией. При этом на хроматографических пластинах были различимы два пятна, одно из которых соответствовало аденину, другое, по-видимому, единственному продукту реакции. В качестве элюента при этом использовали смесь хлороформа, метанола и 25%-ного водного аммиака. Варьирование состава элюента не приводило к дифференцированию пятна, соответствующего продукту. Наибольшая разница в R_f аденина и продукта (соответственно 0,3 и 0,2) была получена для элюента с составом ингредиентов 90:30:2,5 (по объему).

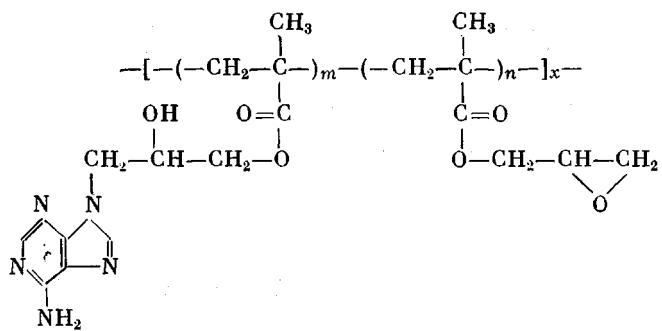
Продукт реакции был выделен хроматографированием на колонке, заполненной силикагелем, и давал на тонкослойной хроматограмме одно пятно. На ИК-спектрах продукта (КBr) были различимы области поглощения первичной (1050 см⁻¹) и вторичной (1100 см⁻¹) оксигрупп, а также

незамещенной аминогруппы при ароматической системе (1600 см^{-1}). Незамещенная NH_2 -группа проявлялась и на спектрах ЯМР (7,08 м.д.).

Максимум поглощения выделенного соединения в ультрафиолетовой области проявлялся при 263 нм, что обычно соответствует 9-замещенным пурина [8]. Элементный анализ синтезированного соединения соответствовал продукту присоединения одной молекулы аденина и одной молекулы глицидола. В масс-спектрах был отмечен пик молекулярного иона с массой 209.

Все вышеизложенное позволило считать, что в результате реакции аденина и глицидола в выбранных условиях был получен только $\text{N}^{\circ}-(2,3\text{-диоксипропил})$ аденин. Ранее это соединение было синтезировано другими способами [7–14].

Проведенное исследование позволило предположить, что в результате реакции полиглицидилметакрилата и аденина происходит образование разнозвездного полимера, содержащего наряду со статистически распределенными по цепи звеньями метакрилового эфира $\text{N}^{\circ}-(2,3\text{-диоксипропил})$ аденина непрореагировавшие звенья исходного полимера



При этом, учитывая образование в модельной реакции одного продукта, содержащего вторичную оксигруппу, и известный характер протекания реакции полимерных эпоксидов с аминами [15], можно полагать, что в данном случае происходит нормальное присоединение аденина к α -окисному кольцу, исключающее образование звеньев с первичными OH -группами.

Взаимодействие аденина и полиглицидилметакрилата проводили в среде ДМФ в запаянных ампулах в атмосфере аргона. На рисунке представлены зависимости выхода и степени замещения полученного полимера от температуры и времени реакции, концентрации соотношения реагентов. Степень замещения определяли по содержанию в продукте реакции азота.

Как видно, степень замещения и выход полимера возрастают с повышением температуры реакции. При этом следует отметить, что при температуре выше 100° происходит структурирование полимера, вероятно, из-за частичного взаимодействия непрореагировавших эпоксидных и образовавшихся гидроксильных групп.

Зависимость степени замещения от концентрации реагентов носит экстремальный характер, очевидно, ввиду плохой растворимости исходных веществ при высоких концентрациях. Несколько повышается степень замещения при увеличении количества вводимого в реакцию аденина. Однако при этом значительная его часть остается нерастворимой в реакционной смеси, что приводит к некоторому падению выхода выделенного продукта. В выбранных условиях реакция практически заканчивается за 5 ч.

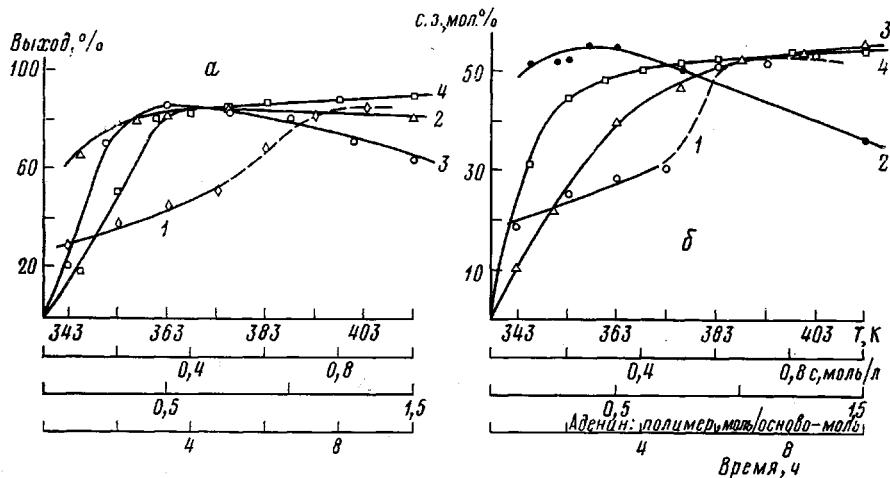
Полученный продукт реакции после выделения представлял собой бесцветный порошок, растворимый в амидсодержащих растворителях и ДМСО.

Было установлено, что синтезированный полимер обладает слабым кининоподобным действием на некоторые зерновые и бобовые растения, что,

по-видимому, подтверждает возможность выделения из полимера при гидролизе низкомолекулярного N⁹-(2, 3-диоксипропил)аденина, являющегося как и другие 9-замещенные аденины слабым стимулятором [16].

Полиглицидилметакрилат был получен полимеризацией в метилэтилкетоне в присутствии азодизобутиронитрила и имел $M=36\,000$. Глицидол и аденин были очищены обычными методами.

ИК-спектры были сняты на спектрофотометре UR-20 с таблеток в КBr; УФ-спектры — на спектрофотометре «Spektromet-204»; спектры ЯМР — на спектрометре «Tesla-BS 467»; масс-спектры — на масс-спектрометре MX-1303. Тонкослойную хро-



Влияние температуры (1) и концентрации аденина (2), мольного соотношения исходных реагентов (3), времени реакции (4) на выход (а) и степень замещения (С.З.) (б) продукта реакции полиглицидилметакрилата и аденина. При невариируемых факторах их значения составляют: время реакции 5 ч, 393К, соотношение аденин: полимер — эквивалентное, концентрация аденина 0,2 моль/л, растворитель ДМФ

матографию проводили на пластинах «Silufol-254UV». Значения R_f определяли при 21°.

N⁹-(2,3-диоксипропил)аденин 0,270 г (0,002 моля) аденина, 0,148 г (0,002 моля) глицидола и 10 мл сухого ДМФ нагревали в запаянной ампуле в атмосфере инертного газа (аргон) при 125° в течение 5 ч. Охлажденную ампулу вскрывали и содержимое выливали в бензол; выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре бензолом, перекристаллизовывали из водного диоксана, промывали эфиром и сушили в вакууме. По данным тонкослойной хроматографии (элюент — хлороформ: метанол: 25%-ный водный аммиак = 90 : 30 : 2,5) (по объему) бесцветный порошкообразный продукт представлял собой смесь непрореагировавшего аденина и одного продукта реакции.

Дальнейшую его очистку проводили на колонке, наполненной силикагелем, с использованием того же элюента. Контроль отбираемых фракций проводили тонкослойной хроматографией. Фракции, свободные от аденина, собирали и жидкую фазу отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из водного диоксана и сушили в вакууме CaCl_2 и парафином. Выход 0,204 г (48,8%), т. пл. 207–209°. Найдено, %: С 45,68, Н 5,45, N 33,31. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 45,93, Н 5,26, N 33,49. N⁹-(2,3-диоксипропил)аденин растворялся на холода в амидных растворителях, ДМСО, муравьиной и уксусной кислотах, метаноле и воде, а при нагревании — в этианоле, *n*-пропаноле, *n*-бутаноле.

При введении в реакцию большого количества глицидола (1,5 и 2,0 моль/моль аденина) выход продукта в этих условиях может быть увеличен соответственно до 65 и 76%.

Взаимодействие аденина и полиглицидилметакрилата. Реакцию проводили в ампулах в атмосфере аргона в среде сухого ДМФ. Реакционную смесь по окончании реакции обрабатывали ацетоном и непрореагировавший аденин отмывали разбавленной уксусной кислотой. Полноту отмычки контролировали УФ-спектрами. Остаток промывали на фильтре ацетоном, серным эфиром и сушили в вакууме до постоянного веса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Takemoto K.* Recent Problems on the Functional Monomers and Polymers Containing Nucleic Acid Bases.— *Polymer Preprints*, 1977, v. 18, № 1, p. 547.
2. *Gebelien C. G., Ryan T. M.* Chemotherapeutic Polymers. VI Solvent Effects in the Synthesis of 5-fluoro-N¹-(N-vinylcarbamoyl)uracil.— *Polymer Preprints*, 1978, v. 19, № 1, p. 538.
3. *Беззвершенко И. А.* Афинная хроматография. Киев: Наукова думка, 1978, 127 с.
4. *Bittner S., Perry I., Knobler Y.* Sustained Release of Citokinins from Natural Polymers.— *Phytochemistry*, 1977, v. 16, № 3, p. 305.
5. Иммобилизованные ферменты / Под ред. Березина И. В. М.: Изд-во МГУ, 1976, т. 1, 296 с.
6. Органическая химия нуклеиновых кислот //Под ред. Кочеткова Н. К., Еудовского Э. И. М.: Химия, 1970, с. 146.
7. *Иванский В. И.* Химия гетероциклических соединений. М.: Высшая школа, 1978, с. 414.
8. *Seden T. P., Turner R. W.* The Reaction of Adenine with Epichlorhydrin.— *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, v. 12, № 5, p. 1045.
9. *Ueda N., Kawabata T., Takemoto K.* Synthesis of N-(2,3-dihydroxypropyl)derivatives of Nucleic Bases.— *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, v. 8, № 5, p. 827.
10. *Seita T., Yamauchi K., Kinoshita M., Imoto M.* Synthesis of nucleotide Analogs.— *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1972, v. 45, № 3, p. 926.
11. Pat. 3836656 (USA). Substituted Purines as Hypolipidemics / *Buzzolini M. G.*— Printed in C. A., v. 82, 116083b, 1975.
12. Pat. 3911128 (USA). Substituted Purines at Hypolipidemics / *Buzzolini M. G.*— Printed in C. A., v. 84, 17431y, 1976.
13. *Крицын А. М., Колобушкина Л. И., Михайлов С. Н., Флорентьев В. Л.* Негликозидные аналоги нуклеотидов. 2,3-диоксипропильные производные нуклеиновых оснований.— Химия гетероциклич. соед., 1975, № 1, с. 125.
14. *Holy A.* Nucleic Acid Components and their Analogs. CXIV. Synthesis of N-(2,3-dihydroxypropyl)derivatives of Heterocyclic Bases.— *Collect. Czech. Chem. Coummn.*, 1978, v. 43, № 8, p. 2054.
15. *Enikolopyan N. S.* New aspects of the nucleophilic opening of epoxide rings.— *Pure and Appl. Chem.*, 1976, p. 317.
16. Регуляторы роста растений / Под ред. Муромцева Г. С. М.: Колос, 1979, с. 87.

Московский химико-
технологический институт
им. Д. И. Менделеева

Поступила в редакцию:
17.XI.1980

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

С 1 января 1982 г. цена за экземпляр нашего журнала устанавливается в размере 90 к. Стоимость годовой подписки 10 р. 80 к. Это связано с увеличением стоимости бумаги для печати, затрат на полиграфическое исполнение журнала, расходов на подготовку рукописей и художественно-графическое оформление издания.