

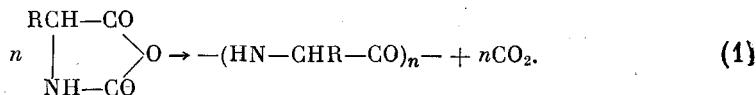
ОБЗОРЫ

УДК 66.095.26+678.675

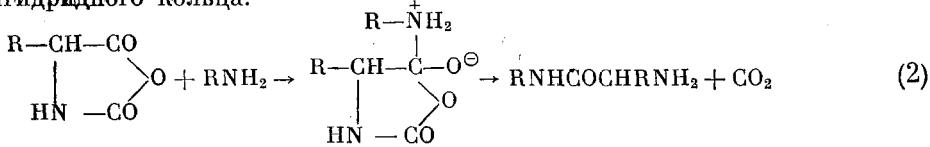
НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПОЛИМЕРИЗАЦИИ
N-КАРБОКСИАНГИДРИДОВ α -АМИНОКИСЛОТ*М. Гудман, Э. Пеггион*

Полимеризация N-карбоксиангидридов α -аминокислот (N-КА) была подробно рассмотрена в недавно опубликованной обзорной статье Шварца [1]. Данная экспериментальная работа была поставлена с целью дальнейшего выяснения механизма полимеризации подобного типа соединений. В настоящей статье приведены некоторые новые данные, полученные в этой области.

Хорошо известно, что N-КА легко полимеризуются в присутствии аминов и оснований, таких как NaOCH₃, NaOH, пиридин и т. д. согласно следующей общей реакции:



Если в качестве инициатора выступает образующийся полимер или используются первичные амины, то процесс полимеризации может быть описан рядом нуклеофильных реакций, осуществляемых при воздействии аминогрупп на карбонильную группу, находящуюся в положении 5 аминогидридного кольца.



Образовавшаяся аминогруппа атакует вторую молекулу N-КА, образуя тем самым растущую полимерную цепь. Указанная схема полимеризации представляет собой «обычный» тип полимеризации первичных аминов. В соответствии с этим механизмом, среднечисленный коэффициент полимеризации должен выражаться как отношение начальной концентрации мономера к концентрации инициатора, т. е. $DP_n = A / I$.

Кроме того, если константы скорости последовательных нуклеофильных реакций имеют одинаковую величину, то образующийся полимер должен характеризоваться узким молекулярновесовым распределением (распределение Пуассона) [2]. Эти предположения действительно были подтверждены многими работами [3, 4]. Однако необходимо отметить, что при проведении полимеризации в некоторых растворителях, таких как,

например, диоксан, наблюдается некоторое расширение молекулярновесового распределения, что объясняется влиянием некоторых физических процессов, протекающих при полимеризации (образование спиралей или агрегации), на величину константы роста [5].

Совершенно другие результаты получаются в том случае, когда в качестве инициаторов используются вторичные или третичные амины или сильные основания. Действительно, полимеры, полученные с использованием

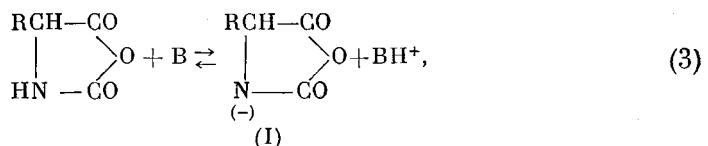
Таблица 1

Константы скорости роста при полимеризации N-КА γ -бензил-L-глютамата с использованием различных катализаторов

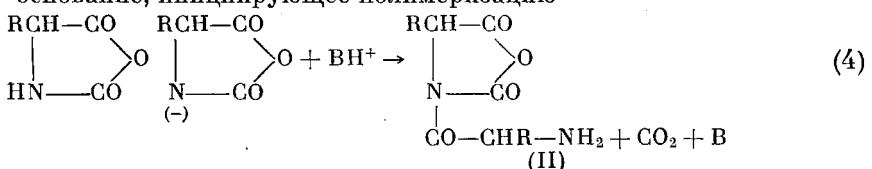
Инициатор	A/I	\overline{DP}_w	k_p' , л/моль·сек	Инициатор	A/I	\overline{DP}_w	k_p' , л/моль·сек
н-Гексиламин	40	38	0,0017	Диэтиламин	50	273	0,275
То же	50	59	0,0021	Метилат Na	50	255	1,75
Бензиламин	50	79	0,0096				

ванием указанных инициаторов, имели коэффициент полимеризации $\overline{DP}_n \gg A/I$; кроме того, скорость полимеризации в этом случае значительно превышает скорость полимеризации, инициированной первичными аминами. Сравнение констант скоростей роста при использовании различных инициаторов показано в табл. 1.

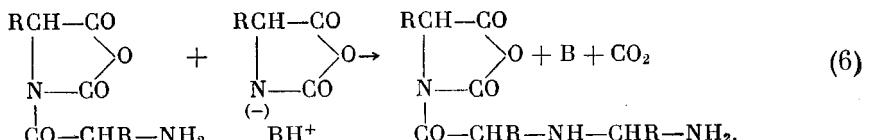
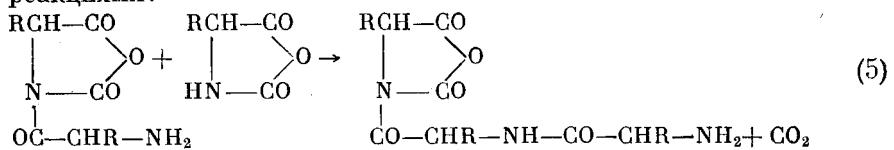
На основании экспериментальных данных, полученных при изучении полимеризации N-КА в диметилформамиде (ДМФ), Бемфорд [6] предложил следующий механизм полимеризации:



где B — основание, инициирующее полимеризацию

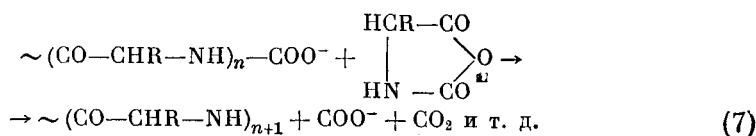


Бифункциональное промежуточное соединение (II) может продолжать рост цепи одним из двух способов: либо за счет «обычного аминного» типа присоединения, либо за счет присоединения «активированного мономера» (I) к концевой группе цикла, что может быть изображено следующими реакциями:



Кроме того, бифункциональные промежуточные соединения, за счет нуклеофильных реакций аминогрупп с концевыми группами циклов, могут участвовать в межмолекулярных реакциях соединения. На основании

результатов работ по изучению полимеризации ангидрида γ -бензил-*L*-глютамата в диоксане с использованием в качестве катализатора метилата натрия, Идельсон и Блоут предложили несколько иной механизм реакции роста [7]. В соответствии с данными указанных авторов процесс роста в этом случае осуществляется за счет нуклеофильной атаки карбамат-ионом новой молекулы мономера:



В 1965 году были получены новые экспериментальные данные, которые прояснили некоторые особенности этого сложного механизма полимеризации. Рассматривая стадию иницирования, можно предположить, что, если реакция (3) действительно осуществляется, то в полимере должны отсутствовать остатки катализатора. Кроме того, если в качестве инициаторов используют первичные и вторичные амины, то реакции (2) и (3) могут протекать одновременно, причем относительная значимость каждой реакции будет определяться силой основания и стерическими эффектами инициирующих частиц. Независимо друг от друга Гудман с сотр. [8] и Скофоне с сотр. [9] провели работы по полимеризации N-карбоксиангидрида γ -бензил-*L*-глютамата в диоксане, используя в качестве инициатора соединения, содержащие меченный углерод C^{14} . Полученные результаты представлены в табл. 2. Как следует из таблицы, полная или частичная радиоактивность была обнаружена у полимеров при использовании первичных

Таблица 2

Результаты полимеризации N-КА γ -бензил-*L*-глютамата с использованием меченого углерода C^{14}

Инициатор	A/I	$\bar{D}P_w$	Радиоактивность в полимере, %	Инициатор	A/I	$\bar{D}P_w$	Радиоактивность в полимере, %
<i>n</i> -Гексиламин *	40	38	50,6	Дизопропиламин	24	1210	10,9
Бензиламин *	50	79	72,2	Триэтиламин	50	89	0,17
Изопропиламин *	16	242	100,0	Метилдизопропиламин **	12	859	0
Диэтиламин *	50	273	9,2	Метилдизопропиламин	100	1722	0,49
Дизопропиламин **	15	693	11,4	Метилат Na		244	1,3

* Неопубликованные данные М. Гудмэна и Д. Хатчinsona. ** Неопубликованные данные Е. Скофоне с сотрудниками.

или вторичных аминов в качестве катализаторов. Это дает возможность заключить, что одновременно протекают обе реакции иницирования. При использовании третичных аминов полимеры практически не обнаруживали радиоактивности, следовательно, реакция иницирования в этом случае может быть изображена только уравнением (3). Этого следовало ожидать, поскольку третичные амины относятся к классу аprotонных оснований, и поэтому реакция (2), включающая передачу протона, осуществиться не может. Интересно отметить, что CH_3ONa ведет себя точно так же, как третичные амины.

Реакция (3) осуществляется также в тех случаях, когда в качестве инициатора полимеризации карбоксиангидрида γ -бензил-*L*-глютамата в диоксане используется 9-флуоренилкалий [10]. Как видно из рис. 1,

в области 300 мкм не наблюдается никаких полос поглощения. Весь инициатор может быть регенерирован из фильтрата в виде флуорена после высаживания полимера.

Для выбора одного из двух предполагаемых механизмов роста цепи Гудман с сотрудниками [11] провели исследование полимеризации N-КА γ -бензил-L-глютамата в тетрагидрофуране (ТГФ) с использованием в качестве инициатора Na-бензилкарбамата, содержащего меченный углерод C¹⁴. Полученные данные представлены на рис. 2 и выражаются следующими цифрами:

A/I	52	60
\bar{DP}_w	302	378
Радиоактивность в полимере, %	2,5	3,0

Отсутствие индукционного периода при полимеризации должно было бы служить указанием на то, что карбаматные ионы являются растущими, и в этом случае у полимера должна наблюдаться стопроцентная радиоактивность. Поскольку ни одно из указанных предположений не было подтверждено экспериментальными данными, авторы заключили, что карбаматные ионы не являются растущими.

До настоящего времени еще не предложено исчерпывающего объяснения автокаталитического механизма полимеризации N-КА в диоксане (или в подобных же растворителях, таких как ТГФ) с использованием в качестве инициаторов сильных оснований. Поскольку молеку-

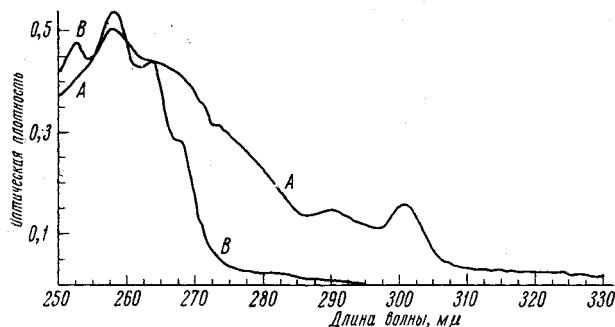


Рис. 1

Рис. 1. УФ-спектры образцов поли- γ -бензил-L-глютамата, полученного в присутствии 9-флуоренилкалия ($A / I = 64$):

А — осадок, полученный из фильтрата после удаления растворителя; В — выделенный полиглютамат

Рис. 2. Полимеризация N-КА γ -бензил-L-глютамата, инициированная N-бензилкарбаматом натрия

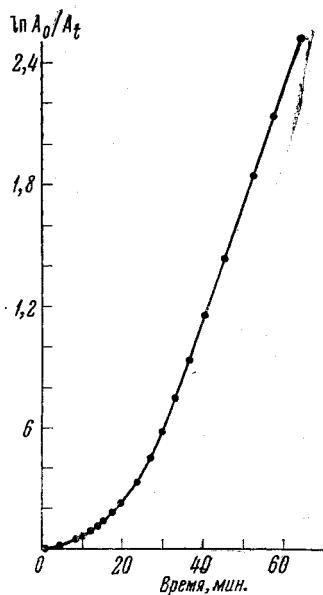
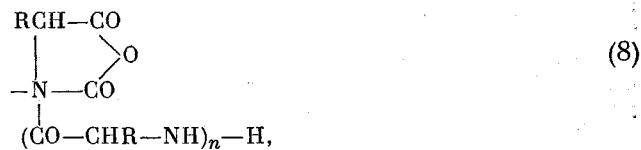


Рис. 2

лярный вес полимера не увеличивается в процессе полимеризации, то согласно Идельсону и Блоуту концентрация растущих цепей в процессе реакции остается постоянной. Поэтому автокатализ может наблюдаться лишь при медленном установлении условий стационарности. С другой стороны, согласно данным некоторых авторов [12, 13], полимеры, полученные в диоксане с использованием в качестве инициаторов сильных оснований, имеют узкое молекулярновесовое распределение. Кроме того, Гудман с сотрудниками [8] показали, что реакции обрыва в этом случае играют незначительную роль. На основании этих данных можно считать, что реакции обрыва должны быть исключены из рассмотренного процесса и автокатализ в этом случае может быть объяснен очень высокой ско-

ростью роста по сравнению со скоростью реакции инициирования. Необходимо проведение дальнейших работ в этом направлении с целью получения более полной информации о зависимости молекулярного веса от степени конверсии. Однако, для того чтобы получить полную картину процесса полимеризации, необходимо учитывать явления ассоциации в растворах полимеров в таких растворителях, как например, диоксан.

Недавно в работе [14] были получены данные, подтверждающие присутствие бифункциональных макромолекул при полимеризации N-КА γ -бензил-L-глютамата в ДМФ с использованием сильного основания в качестве катализатора. Если при почти полной конверсии мономера раствор, выдержаный в течение нескольких дней, становится все более концентрированным, то при его добавлении в этиловый эфир происходит осаждение полимера, молекулярный вес которого приблизительно в 3 раза выше молекулярного веса полимера, также высаженного этиловым эфиром из реакционной смеси, обработанной избытком изопропиламина. Это означает, что в растворе, вероятно, присутствуют биофункциональные типы макромолекул, которые при соответствующих условиях (например, при увеличении концентрации полимера в растворе) могут вступать в реакции сочетания. Если к раствору полимера после, казалось бы, полного завершения полимеризации добавить избыток нуклеофильного реагента (например, изопропиламина), то циклические группы, находящиеся на концах промежуточных соединений



вступают в реакцию и тем самым осуществляется пост-полимеризация.

Большая работа по изучению полимеризации N-замещенных N-КА была недавно выполнена Гудманом с сотр. [15]. При полимеризации указанного типа мономеров, инициированной сильными основаниями, исключается механизм полимеризации, предложенный Бемфордом, поскольку не может протекать реакция (3) и, как следствие этого, не может образоваться «активированный мономер». Некоторые предварительные, но типичные результаты по изучению полимеризации N-КА саркозина, инициированной CH_3ONa в ТГФ, представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, при использовании в качестве инициатора метилата натрия, меченого C^{14} , почти вся радиоактивность сосредоточена в полимере, что свидетельствует о преобладающем механизме инициирования, осуществляющего путем нуклеофильной атаки инициатора на карбонильную группу,

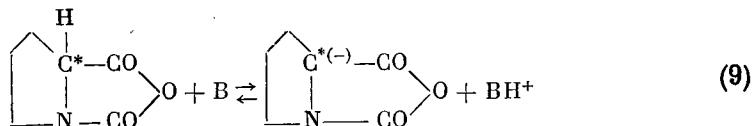
Таблица 3
Полимеризация N-замещенных N-КА

N-КА	Инициатор	A/I	Радиоактивность в полимере, %
Саркозин То же	C^{14} — метилат натрия	64	70,5
	C^{14} — Na-бензилкарбамат	50	67
L-Пролин То же	C^{14} — метилат натрия	43	44,2
	C^{14} — Na-бензилкарбамат	46	38,9

находящуюся в положении 5 аминоангидридного кольца. Результаты изучения полимеризации замещенных N-КА с использованием в качестве инициатора Na-бензилкарбамата, меченого C^{14} , показали, что рост

цепи в этом случае осуществляется через ионы карбамата. Действительно, в этом случае большая доля радиоактивного карбамата входит в состав полимера; кроме того, в присутствии этого катализатора резко уменьшается индукционный период полимеризации.

Очень интересные результаты были получены при изучении полимеризации N-KA *L*-пролина. При полимеризации этого мономера в присутствии метилата Na инициирование осуществляется главным образом путем нуклеофильной атаки инициатора на карбонильную группу, распадающиеся данными, представленными в табл. 3. Однако при исследовании роста осуществляется через карбамат-ионы. Указанные выводы подтверждаются данными, представленными в табл. 3. Однако при использовании для полимеризации эквимолекулярных количеств мономера и инициатора наблюдалась рацемизация (табл. 4). Это означает, что в данных условиях осуществляется следующее равновесие:



Образование бициклического аниона объясняет успешную полимеризацию N-KA *L*-пролина с использованием третичных аминов. Реакция роста для бициклического аниона может осуществляться путем нуклеофильной атаки на карбонильную группу, находящуюся в положении 5 аминоангидридного кольца, с образованием ионов карбамата. Дальнейший рост цепи осуществляется через карбамат-ионы по механизму, предложенному Идельсоном и Блоутом.

Таблица 4

Влияние метилата натрия на величину оптического вращения
N-KA *L*-пролина и *L*-пролина

N-KA	Основание	Молярное отношение ангидрида к основанию	$[\alpha]_D^{25}$, град (5 н. HCl)
N-KA <i>L</i> -пролина *	NaOCH ₃	1	-14,6
То же	NaOCH ₃	100	-33,5
N-KA <i>L</i> -пролина **	—	—	-34,0
<i>L</i> -пролин **	—	—	-40,0
<i>L</i> -пролин ***	—	—	-52,4

* После реакции с основанием образцы были обработаны 5 н. HCl при 130° в течение 24 час. ** Эти контрольные образцы также подвергали кислотному гидролизу в тех же условиях. *** Аминокислоту растворяли в 5 н. HCl и измеряли ее оптическое вращение.

Исследование полимеризации N-замещенных N-KA до настоящего времени остается весьма актуальной задачей, поскольку каждая система N-KA — инициатор должна изучаться отдельно. Третичные амины обычно не вызывают полимеризации N-KA, за исключением N-KA *L*-пролина [16]. С другой стороны, инициаторы типа CH₃ONa вызывают полимеризацию, и стадия инициирования в этом случае осуществляется путем нуклеофильной атаки инициатора на аминоангидридное кольцо мономера, рост цепи осуществляется через ионы карбамата. Проведение систематических исследований в этой области должно привести к еще более ясному пониманию существа явлений.

Политехнический институт
г. Нью-Йорк

Поступила в редакцию
12 III 1966

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Szwarc, Advances in Polymer Sci. 4, 1—65, 1965.
2. E. Katchalski, Y. Shalitin, M. Gehatia, J. Amer. Chem. Soc., **77**, 1925, 1955.
3. R. D. Lundberg, P. Doty, J. Amer. Chem. Soc., **79**, 3961, 1957.
4. M. T. Pope, T. J. Weakley, R. J. P. Williams, J. Chem. Soc., 1959, 3442.
5. A. Cosani, E. Peggion, E. Scuffone, A. S. Verdini, Makromolek. Chem., in press.
6. C. H. Bamford, H. Block, in «Polyaminoacids, Polypeptides and Proteins», Edited by M. A. Stahman, The University of Wisconsin Press, 1961, p. 65.
7. M. Idelson, R. Blout, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2387, 1958.
8. M. Goodman, J. J. Hutchinson, in preparation.
9. E. Peggion, M. Terbojevic, A. Cosani, E. Scuffone, in preparation.
10. M. Goodman, U. Arnon, J. Amer. Chem. Soc., **86**, 3384, 1964.
11. M. Goodman, J. J. Hutchinson, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 3524, 1965.
12. E. Scuffone, A. Cosani, E. Peggion, A. M. Tamburro, Gazz. chim. ital., **94**, 710, 1964.
13. E. Scuffone, E. Peggion, A. Cosani, M. Terbojevic, Biopolymers, **3**, 535, 1965.
14. A. Cosani, G. D'este, E. Peggion, E. Scuffone, Biopolymers, in press.
15. M. Goodman, J. J. Hutchinson, in preparation.
16. C. H. Bamford, H. Block, Pugh, J. Chem. Soc. 1961, 2057.