

УДК 541.64:547.538.141

**СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ СТИРОЛА
С МАЛЕИМИДАМИ АМИНОКИСЛОТ И ВЛИЯНИЕ
АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ НА СТРУКТУРУ МАКРОМОЛЕКУЛ***Барышников А. Т., Латов В. К., Великов В. М.,
Виноградова А. И., Фастовская М. И.*

Получены сополимеры стирола с малеимидами хиральных аминокислот и исследованы их свойства. Показано, что тип аминокислоты влияет на процесс ионизации и хироптические свойства водных растворов сополимеров. Это связывается с различным влиянием аминокислотных остатков на конформационные свойства полимерной цепи и отдельных звеньев исследованных сополимеров. Найдено, что макромолекулы исследованных сополимеров не принимают в водных растворах спиральной конформации.

Ранее нами были получены сополимеры стирола с малеимидами *L*- и *D*-аланина [1] и *L*-фенилаланина [2], которые были использованы для синтеза катализаторов асимметрического гидрирования олефинов [3].

Целью данной работы является расширение круга исследованных сополимеров стирола с малеимидами различных аминокислот для изучения зависимости их свойств от типа входящих в сополимеры аминокислот.

Для получения хиральных сополимеров использовали аминокислоты фирмы «Reanal».

Молекулярные массы сополимеров определяли на прецизионном эбуллиографе ЭП-68И.

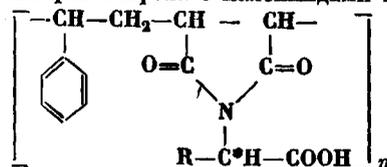
Методика определения дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма
Растворы для оптических измерений готовили смешением с фосфатным буфером 2–5%-ных растворов сополимеров в метилцеллозольве. Они содержали: при измерении дисперсии оптического вращения 2–5% метилцеллозольва и 0,1–0,5 г/100 мл сополимера в 0,05 *M* фосфатном буфере; при измерении кругового дихроизма 5% метилцеллозольва и 0,05–0,2 г/100 мл сополимера в 0,25 *M* фосфатном буфере с рН 7,3. Измерения проводили при 25°. Кривые дисперсии оптического вращения в видимой области снимали на поляриметре «Polamat A» в кювете длиной 2 дм. Спектры кругового дихроизма снимали на дихрографе «Dichrographe R. J. Makr III» фирмы «Jobin Yvon» в кювете длиной 1 см.

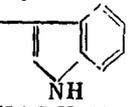
Потенциометрическое титрование. К 18 мл воды добавляли 1 мл $2 \cdot 10^{-2}$ н. ацетонового раствора сополимера и 1 мл 1,0 н. водного раствора NaCl. Титрование проводили 0,01 н. водным раствором NaOH в токе азота на приборе рН-340

Для синтеза использовали атактический сополимер стирола с малеиновым ангидридом. Их аминокислотные производные (СМА) получали взаимодействием этого сополимера с α -аминокислотами в диметилформамиде [1].

В таблице приведены свойства полученных сополимеров. Все используемые аминокислоты образуют указанные сополимеры с выходом больше 70%. Имидная структура сополимеров подтверждается содержанием азота и COOH-групп, а также ИК-спектрами аналогично сополимерам на основе *L*-аланина [1]. Молекулярные массы образующихся сополимеров и рассчитанные на их основе средние числа звеньев в цепи ($\bar{n}=14,5-43,5$) указывают на протекание деструкции основной цепи сополимера

Состав и свойства сополимеров стирола с маленидами хиральных аминокислот



Сополимер, №	R	Аминокислота	Выход *, %	Содержание азота *, %		Содержание COOH-групп *, %		$\bar{M}_n^{**} \cdot 10^{-3}$	\bar{n}^{**}	$[\Phi]_{578}^{25}$, град	λ_D , нм	$[\Phi]_{578}^{25}$, град	λ_D , нм	**** λ_{IV} , нм	**** λ_{III} , нм
				найдено	вычислено	найдено	вычислено			pH 5,5		pH 7,3			
										**** λ_{IV} , нм	**** λ_{III} , нм	**** λ_{IV} , нм	**** λ_{III} , нм		
1	-H	Глицин	87	4,92	5,40	-	17,4	11,0	43,5	-	-	-	-	-	-
2	-CH ₃	L-Аланин	81	4,55	5,10	15,7	16,5	5,5	20,8	-2,4	318	+6,4	-	248	231
3	-CH ₃	D-Аланин	95	4,69	5,10	-	16,5	-	-	+1,4	327	-3,2	271	248	232
4	-CH(CH ₃) ₂	L-Валин	74	4,00	4,63	14,7	14,9	7,6	26,6	-23,0	277	-19,0	265	250	235
5	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	L-Метионин	78	3,98	4,15	13,4	13,5	5,7	17,4	-55,0	216	-42,0	221	248	228
6	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	D-Метионин	82	3,89	4,15	14,0	13,5	6,0	18,5	+40,0	218	+30,0	219	248	231
7	-CH ₂ CH ₂ COOH	L-Глутаминовая кислота	77	2,98	4,22	23,4	27,2	8,4	29,2	-17,0	288	-6,2	252	245	230
8	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	L-Изолейцин	72	3,96	4,43	14,2	14,2	4,4	14,5	-6,8	268	-2,6	295	245	229
9	-CH ₂ C ₆ H ₅	L-Фенилаланин	83	3,83	4,00	12,6	12,9	12,0	35,0	-258,0	246	-270,0	247	248	235
10	-CH ₂ C ₆ H ₄ OH	L-Тирозин	73	3,24	3,83	11,8	12,3	11,0	32,7	-60,0	297	-78,0	307	251	235
11	-CH ₂ - 	L-Триптофан	87	6,94	7,23	11,0	11,6	13,0	34,2	-330,0	261	-300,0	263	240	-
12	-CH(CH ₃)C ₂ H ₅ ***	L-Изолейцин	79	5,16	5,83	-	18,7	9,5	42,2	-150,0	290	-95,0	284	245	230

* Рассчитаны для сополимера маленида аминокислоты со стиролом при мольном соотношении 1 : 1.

** Использовали сополимер стирола с малениновым ангидридом с $\bar{M}_n \approx 24\ 000$ ($\bar{n} \approx 120$).

*** Производное сополимера этилена с малениновым ангидридом с $\bar{M}_n \approx 12\ 000$ ($\bar{n} \approx 100$).

**** Основные максимумы поглощения имидных групп в спектрах кругового дихроизма.

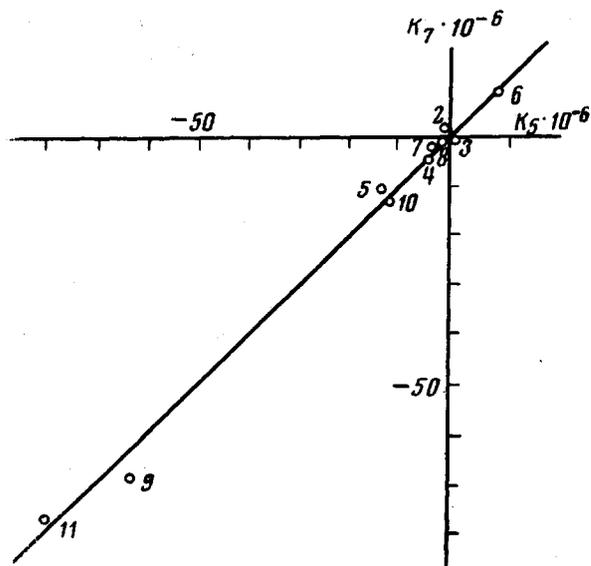


Рис. 1. Зависимость между константами K уравнения Друде для растворов сополимеров в кислой и нейтральной средах. Здесь и на рис. 2–5 цифры соответствуют номерам сополимеров, приведенных в таблице

стирола с малеиновым ангидридом ($\bar{n} \approx 120$) в ходе синтеза их аминокислотных производных.

Известно, что в растворах хиральных полимеров оптическое вращение может определяться как хиральностью макромолекулярной цепи, так и хиральностью элементарного звена. Для выяснения этого была исследована дисперсия оптического вращения их растворов как в кислой (рН ~ 5), так и в нейтральной (рН 7,3) среде. Выбор таких условий определялся тем, что при рН ~ 5 исследованные сополимеры практически не ионизированы (степень ионизации $\alpha < 0,1$), а, следовательно, конформации их цепей определяются в основном водородными связями карбоксильных групп и гидрофобными взаимодействиями остатков аминокислот R и стирольных ядер. При рН 7,3 сополимеры заряжены ($\alpha \sim 0,7-0,8$), что, очевидно, приводит к изменению конформации. В первом случае гидрофобные взаимодействия и водородные связи могли привести к возникновению спиральных конформаций хиральных сополимеров.

Кривые дисперсии оптического вращения в интервале 578–366 нм для всех исследованных сополимеров в обеих средах плавные, положительные для производных D - и отрицательные для производных L -аминокислот. Исключение составляют производные D - и L -аланина в нейтральной среде. В этом случае они имеют соответственно отрицательную и положительную кривые дисперсии оптического вращения.

Все кривые дисперсии оптического вращения подчиняются одночленному уравнению Друде, что указывает на отсутствие в растворах сколько-нибудь значительной доли макромолекул спиральной конформации. Следовательно, можно считать, что вклад хиральности макромолекул в оптическое вращение растворов сополимеров весьма незначителен и оно определяется хиральностью элементарных звеньев сополимеров. Это подтверждается как тем, что молярные вращения $[\Phi]_{\text{СМА}}$ исследованных хиральных сополимеров (в расчете на одно звено) имеют близкие значения в обеих средах (таблица), так и тем, что константы K_5 , определенные из уравнения Друде при рН ~ 5, прямо пропорциональны константам K_7 , найденным при рН 7,3 (рис. 1). Эти особенности указывают на то, что

хиральность макромолекул и характер их взаимодействия со средой мало изменяются при изменении их степени ионизации, сопровождающейся изменением формы макромолекул от беспорядочно свернутого состояния (клубок) к более вытянутому (цепь) [3, 4].

Существование такого процесса изменения формы макромолекул при увеличении их степени нейтрализации подтверждается результатами потенциометрического титрования их водных растворов. Так как эти полимеры являются поликарбоновыми кислотами, то их $pK_{\alpha\phi}$ зависит от степени нейтрализации α (рис. 2).

Исходя из теории карбоксильных полиэлектролитов [4], при увеличении α макромолекула, представляющая собой беспорядочно свернутый клубок при $\alpha=0$, постепенно разворачивается и принимает конформацию

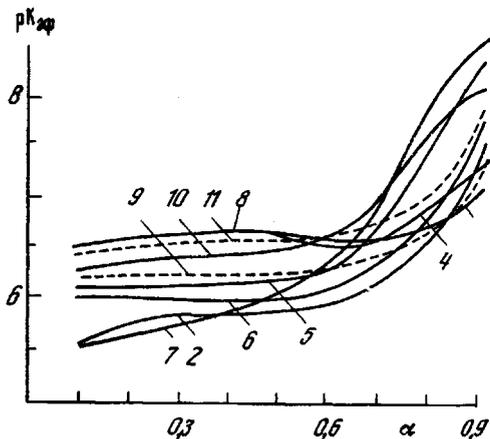


Рис. 2. Кривые потенциометрического титрования водных растворов сополимеров

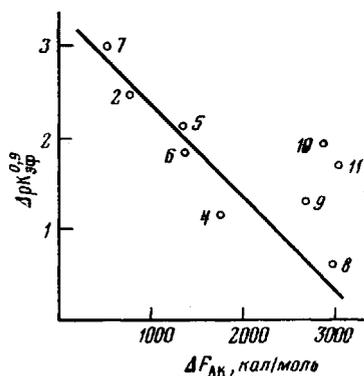


Рис. 3. Зависимость $pK_{\alpha\phi}^{0,9}$ от гидрофобности исходных аминокислот

вытянутой цепочки. Этот процесс, как известно, обусловлен электростатическим отталкиванием отрицательно заряженных групп, накопление которых приводит к увеличению энергии, необходимой для дальнейшей ионизации COOH -групп, и уменьшению их кислотности. Разворачивание макромолекулы частично компенсирует увеличение энергии отрыва протона за счет изменения свободной энергии полимерной матрицы, вследствие чего в области перехода клубок — вытянутая цепь величина электростатического потенциала цепочки практически не меняется, что выражается незначительным изменением $pK_{\alpha\phi}$ в этой области с увеличением α . Завершение процесса разворачивания макромолекул сопровождается резким ростом $pK_{\alpha\phi}$, что наблюдается при $\alpha > 0,6$. Подобные явления отмечались во многих работах, в том числе в работах [3, 4].

Известно, что для карбоксильных полиэлектролитов свободная электростатическая энергия $\Delta G_e(\alpha)$, необходимая для удаления эквивалентного количества протонов при данной степени ионизации α , а также $pK_{\alpha\phi}^0$, получаемый экстраполяцией к $\alpha=0$ начальной ветви ($\alpha=0,1-0,25$) зависимости $pK_{\alpha\phi}$ от α , связаны соотношением

$$pK_{\alpha\phi} - pK^0 = -\frac{0,43}{RT} \Delta G_e(\alpha) = \Delta pK_{\alpha\phi}$$

Величину $\Delta G_e(\alpha)$ упрощенно [5] можно рассматривать как сумму изменений свободной энергии за счет перестройки конформации макромолекулы (в основном определяемой гидрофобностью) и вследствие возникнове-

ния сил отталкивания между заряженными боковыми карбоксильными группами. Если второе слагаемое для исследованных сополимеров постоянно, то $\Delta G_c(\alpha)$, а следовательно, и $\Delta rK_{\text{эф}}$ должны быть прямо пропорциональны гидрофобности аминокислот. Действительно, из рис. 3 видно, что для большинства сополимеров между $\Delta rK_{\text{эф}}^{0,9} = rK_{\text{эф}}^{0,9} - rK^0$, найденной из кривых потенциометрического титрования, и степенью гидрофобности соответствующих аминокислот $\Delta F_{\text{ак}}$ [6] существует линейная зависимость. Это указывает на существенное влияние гидрофобности аминокислотных остатков на формирование конформаций макромолекул сополимеров в растворе.

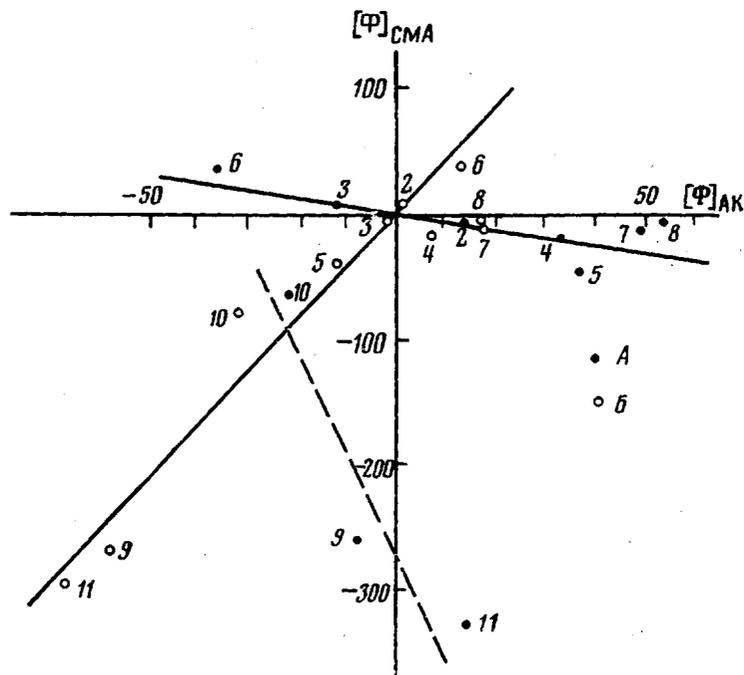


Рис. 4. Зависимость мольных вращений сополимеров при длине волны 578 мμ от мольного вращения исходных аминокислот: А — рН 5,5; Б — рН 7,3

Однако производные ароматических аминокислот, в особенности сополимеры на основе *L*-тирозина и *L*-триптофана, выпадают из этой зависимости.

Большинство полученных хиральных сополимеров в каждой конформации подчиняется правилу оптического сдвига Клафа — Луца — Иргинсона: одинаковое изменение одного из заместителей при асимметрическом атоме углерода (аминогруппы на имидный цикл) приводит к однотипному изменению оптического вращения сополимеров по сравнению с исходными аминокислотами. Выполнение этого правила указывает на адекватное взаимодействие аминокислотных фрагментов с ближайшим окружением в элементарных звеньях сополимеров. При этом между $[\Phi]_{\text{сМА}}$ и $[\Phi]_{\text{ак}}$ исходных аминокислот [7] наблюдается прямолинейная зависимость (рис. 4).

Отклонение от этой зависимости должно свидетельствовать об особенностях этих взаимодействий, обусловленных отличиями в строении аминокислотных остатков *R*.

Из рис. 4 видно, что для обеих конформаций большинства сополимеров наблюдается прямо пропорциональная зависимость $[\Phi]_{\text{СМА}}$ от $[\Phi]_{\text{АК}}$. Однако в конформации статистического клубка при $\text{pH} \sim 5$, где водородные связи и гидрофобные взаимодействия преобладают над электростатическими, производные ароматических аминокислот выпадают из общего ряда и, возможно, образуют свой ряд.

В нейтральной среде для конформации сополимеров в виде вытянутой цепи, где преобладают электростатические взаимодействия заряженных боковых карбоксильных групп, производные ароматических аминокислот хорошо укладываются на прямую, однако сополимеры на основе *L*-валина, *L*-изолейцина и *L*-глутаминовой кислоты отклоняются от прямолинейной зависимости.

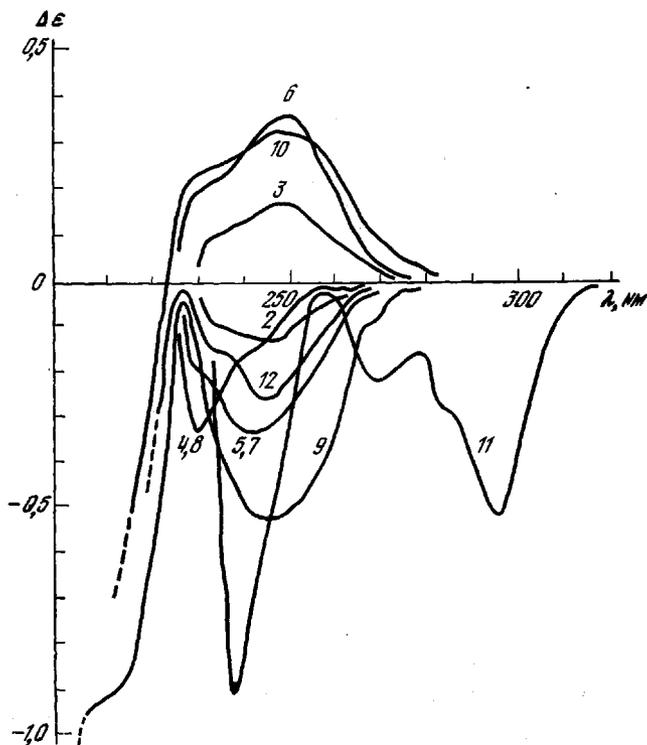


Рис. 5. Спектры кругового дихроизма водных растворов сополимеров ($\text{pH} 7,3$)

Таким образом, сополимеры на основе ароматических аминокислот отличаются от соответствующих производных алифатических аминокислот характером зависимостей $[\Phi]_{\text{СМА}}$ от $[\Phi]_{\text{АК}}$ и $\Delta\epsilon_{\text{эф}}$ от $\Delta F_{\text{АК}}$. Взаимодействие ароматических углеводов между собой, как известно [8, 9], энергетически более выгодно, чем их взаимодействие с алифатическими углеводородами. По аналогии с этим можно предположить, что и в случае сополимеров взаимодействия стирольных ядер с ароматическими заместителями аминокислот более интенсивны, чем с алифатическими. Это и приводит, по-видимому, к отклонению их свойств от зависимостей, наблюдаемых для алифатических аминокислот.

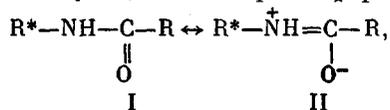
Для более подробного исследования причин отклонения от линейной зависимости производных *L*-валина, *L*-изолейцина и *L*-глутаминовой кислоты в нейтральной среде (рис. 4) были изучены спектры кругового дихроизма ароматического и имидного хромофоров сополимеров в области 210–300 nm при $\text{pH} 7,3$ (рис. 5).

Максимумы поглощения, отвечающие ароматическим хромофорам, лежат в области 260–270 *нм*, имеют малую интенсивность ($\Delta\epsilon \approx 0,05$), за исключением сополимеров *L*-триптофана, индольные ядра которых обуславливают интенсивные максимумы дихроичного поглощения в области 270–300 *нм*.

Полосы поглощения средней интенсивности ($\Delta\epsilon \approx 0,3$) при ~247 и ~230 *нм* соответствуют имидным хромофорам, что хорошо согласуется с литературными данными [1, 10]. Максимумы поглощения большой интенсивности при ~210 *нм*, по-видимому, также принадлежат карбонильным группам имидных или карбоксильных групп. Очевидно, суммарный эффект этих полос и определяет величину и знак вращения сополимеров в видимой области. В связи с этим менее интенсивное отрицательное вращение сополимеров *L*-тирозина в видимой области по сравнению с другими полимерными производными ароматических аминокислот (таблица) можно объяснить наличием у него положительных полос кругового дихроизма в области поглощения 230–270 *нм*.

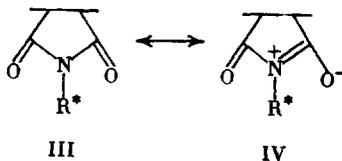
Для подтверждения максимумов поглощения карбонильных хромофоров был синтезирован сополимер этилена с малеимидом *L*-изолейцина, не содержащий ароматических хромофоров. Спектры кругового дихроизма этого сополимера, так же как и спектры сополимера стирола с малеимидом этой аминокислоты (рис. 5), кроме максимумов в области 210 *нм* имели два плохо разрешенных максимума при ~230 и ~245 *нм*. В то же время его спектры кругового дихроизма не содержали максимумов поглощения в области 260–270 *нм*, характерной для ароматических хромофоров.

Согласно имеющимся в литературе данным [11], амиды, а также моно- и ди-*N*-алкиламида при отсутствии пространственных затруднений, нарушающих копланарность этих структур, способны к образованию сопряженных систем. Наиболее ярко эта способность проявляется у амидов, имеющих водород при азоте и, следовательно, свободных от пространственных затруднений. В этом случае в зависимости от свойств растворителя преобладает одна из следующих мезомерных форм:



что сказывается на ходе кривых дисперсии оптического вращения этих соединений [12].

В связи с этим можно предположить существование аналогичных структур III и IV для имидных производных аминокислот



При этом в области поглощения имидного хромофора возможно существование двух максимумов: более длинноволнового (~247 *нм*), по-видимому, отвечающего сопряженной структуре IV, и коротковолнового (~230 *нм*), принадлежащего структуре III. Так как соотношение интенсивностей этих максимумов, очевидно, характеризует и относительные количества структур III и IV, можно считать, что для большинства сополимеров преобладает структура IV и только в случае сополимеров на основе *L*-валина и *L*-изолейцина доминирует структура типа III (рис. 5). Подобное различие можно объяснить присутствием у двух последних полимеров кроме стирольных ядер основной цепи объемистых и β -разветв-

ленных заместителей R , которые вызывают пространственные затруднения, нарушающие копланарность имидного цикла, и, следовательно, способствующие образованию структуры III.

Эти факты, по-видимому, и обуславливают отличия в спектрах кругового дихроизма, характерные для сополимеров L -валина и L -изолейцина (рис. 5), что в свою очередь объясняет отклонения их мольных вращений от линейной зависимости (рис. 4).

Отклонения производного глутаминовой кислоты, по-видимому, вызваны наличием дополнительной ионогенной группы и связанными с этим отклонениями в конформации звеньев этого сополимера.

Величины λ_0 (таблица) в большинстве случаев мало изменяются при конформационном переходе. Обычно они находятся в области поглощения имидных и ароматических хромофоров, характеризуя их суммарный вклад в оптическое вращение сополимеров.

Таким образом, на примере полученных сополимеров стирола с маленидами образных аминокислот оказалось возможным рассмотреть зависимость их свойств от свойств исходных аминокислот. Обнаружено, что тип аминокислот сильно влияет на процесс ионизации и хироптические свойства водных растворов сополимеров, полученных на их основе, а сами макромолекулы в этих растворах, по-видимому, не образуют спиральной конформации.

Институт элементоорганических соединений АН СССР

Поступила в редакцию
24 II 1978

ЛИТЕРАТУРА

1. В. К. Лагов, К. К. Бабиевский, Изв. АН СССР, серия химич., 1972, 2036.
2. В. К. Лагов, В. М. Беликов, М. А. Беляева, А. И. Виноградова, С. Д. Соинов, Изв. АН СССР, серия химич., 1977, 2481.
3. В. К. Лагов, В. М. Беликов, К. К. Бабиевский, А. И. Виноградова, Изв. АН СССР, серия химич., 1973, 2764.
4. Г. С. Либинсон, Физико-химические свойства карбоксильных катионитов, «Наука», 1969, стр. 36.
5. I. Michaeli, A. Katchalsky, J. Polymer Sci., 23, 683, 1957.
6. G. Tanford, J. Amer. Chem. Soc., 84, 4240, 1962.
7. M. C. Otey, J. P. Greenstein, M. Winitz, S. M. Birnbaum, J. Amer. Chem. Soc., 77, 3112, 1955.
8. W. Kauzmann, Advances Protein Chem., 14, 1, 1959.
9. A. E. P. Watson, I. A. McLure, J. E. Bennett, G. C. Benson, J. Phys. Chem., 69, 2753, 1965.
10. H. R. Dave, M. K. Hargreaves, Chem. Commun., 1967, 743.
11. J. T. Edward, S. C. R. Meacock, Chem. Ind., 1955, 536.
12. В. М. Поганов, В. М. Демьянович, А. П. Терентьев, Ж. общ. химии, 35, 1340, 1965.

THE SYNTHESIS OF STYRENE CHIRAL COPOLYMERS WITH AMINOACID MALEIMIDES AND THE EFFECT OF AMINOACID RADICALS ON THE STRUCTURE OF MACROMOLECULES

*Baryshnikov A. T., Latov V. K., Belikov V. M.,
Vinoogradova A. I., Fastovskaya M. I.*

Summary

Copolymers of styrene with maleimides of chiral aminoacids have been obtained and their properties have been investigated. It is shown that the type of aminoacid affects the process of ionization and the chiroptical properties of water solutions of copolymers. It is related with different influence of aminoacid radicals on the conformational properties of polymeric chain and monomeric units of the copolymers under study. It is found that macromolecules of the copolymers investigated do not take a spiral conformation in water solutions.