

# ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Том (A) XXI

СОЕДИНЕНИЯ

№ 8

1979

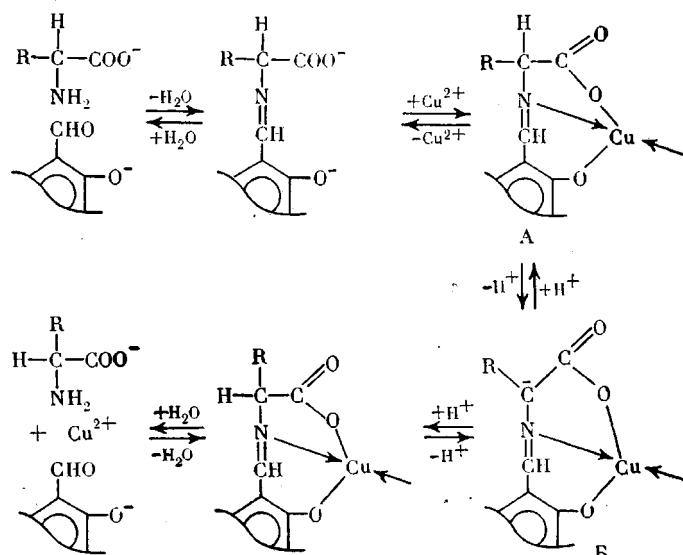
УДК 541.64:547.466

## ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИАЦИЛАМИДОСАЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СПОСОБНОСТИ КАТАЛИЗИРОВАТЬ РАЦЕМИЗАЦИЮ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ

*Ямсков И. А., Тихонов В. Е., Даванков В. А.*

Реакцией изомеров аминофенола с ангидридами, хлорангидридами и эфирами полимерных кислот с последующим формилированием полученных продуктов диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора получены изомеры полияциламидосалицилового альдегида. На примере лизина показана каталитическая активность полученных соединений при рацемизации оптически активных аминокислот.

Как известно, пиридоксальфосфат, пиридоксаль, салициловый альдегид и их аналоги в щелочной среде катализируют в присутствии комплексообразующих ионов металлов рацемизацию оптически активных аминокислот [1–3]. Многочисленные исследования показали, что процесс протекает через стадию образования основания Шиффа аминокислоты и альдегидного соединения. Роль металла при этом сводится к увеличению концентрации этого основания Шиффа посредством его стабилизации в комплексе и к индуцированию заряда на иминном атоме азота [4]. Повышение кислотности  $\alpha$ -C—H-группы аминокислотного фрагмента в соединении А приводит к тому, что под действием оснований облегчается отрыв  $\alpha$ -протона с образованием карбаниона Б. Равная вероятность обратного присоединения протона с любой стороны карбаниона, имеющего плоскую структуру, приводит к образованию рацемической смеси *L*- и *D*-изомеров аминокислоты



Применение закрепленных на полимерном носителе фрагментов типа пиридоксала или салицилового альдегида позволяет значительно упростить отделение полученной *D,L*-аминокислоты от катализатора, а также создать непрерывный процесс рацемизации. Так, ковалентное связывание пиридоксала и салицилового альдегида посредством полистирол-*n*-диазонийхлорида привело к получению полимерных катализаторов рацемизации аминокислот, обладающих, однако, слишком низкой активностью из-за незначительного содержания альдегидных групп и низкой набухаемости в водных средах [5].

Полимераналогичные превращения *o*-крезол-формальдегидной смолы [6] также не позволили получить катализаторы рацемизации с достаточным высокой активностью.

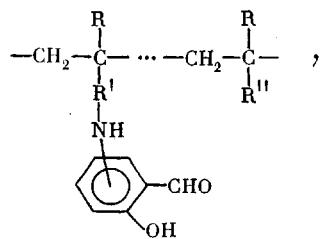
В настоящей работе сообщается о способах получения новых полимеров, содержащих салициловый альдегид и ему подобные фрагменты и о применении их для рацемизации лизина и ряда других оптически активных аминокислот.

Скорость рацемизации аминокислоты на полимерных смолах, содержащих фрагменты салицилового альдегида, зависит от концентрации последних, набухаемости полимера, температуры, pH-среды и от наличия сокатализатора — иона металла. Если последние три фактора могут быть легко заданы и при желании изменены, то обеспечение высокого содержания катализитических центров связано с рядом трудностей и в первую очередь с неоднозначностью и неполнотой протекания полимераналогичных превращений.

Для придания катализаторам достаточной набухаемости проще всего в качестве полимеров-носителей использовать гидрофильные полимеры, содержащие ионогенные группы, в частности катиониты.

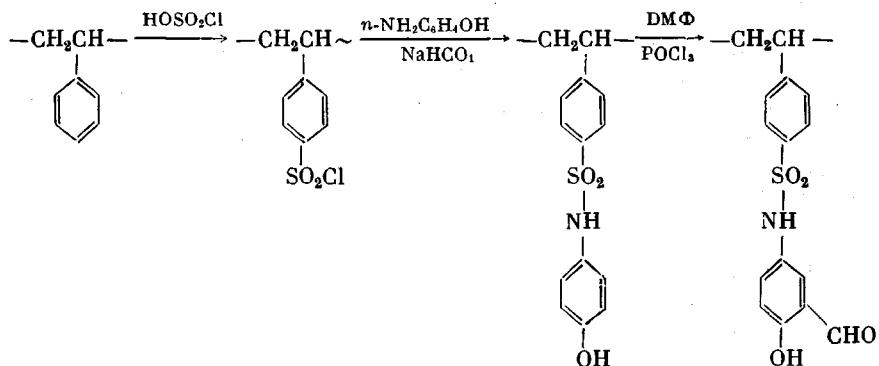
Сущность всех примененных в данной работе способов получения катализаторов рацемизации оптически активных аминокислот заключается во введении в гидрофильные (или потенциально гидрофильные) полимеры ароматических ядер с окси-группами, а затем и альдегидных групп в орто-положение к ним.

Согласно одной из схем, в качестве исходных полимеров использовали эфиры, ангидриды или хлорангидриды спиртовых, нерастворимых полимерных кислот, таких как поликарболовая, полиметакарболовая, сополимер стирола с малеиновым ангидридом и сульфохлорированный полистирол. Этими полимерами ацилировали амино-группы *o*-, *m*- или *n*-аминофенолов. Реакцию проводили при температуре 0–100° в инертном органическом растворителе. Образующийся в небольшом количестве продукт О-ацилирования и непрореагировавшие группы полимера подвергали щелочному гидролизу в мягких условиях. Полноту гидролиза контролировали с помощью ИК-спектроскопии. Модифицированный таким образом полимер формилировали затем по Вильсмайеру диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора. Полученные соединения имели общую формулу

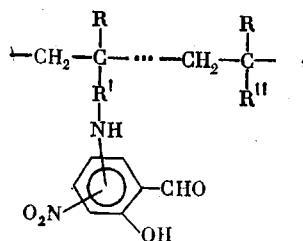


где R=H, CH<sub>3</sub>, R'=CO, PhSO<sub>2</sub>, R''=COOH, PhSO<sub>3</sub>H.

При использовании в качестве исходных соединений полистирола и *n*-аминофенола схему реакции можно представить следующим образом:



Поскольку нитросалициловый альдегид как катализатор рацемизации аминокислот более эффективен, чем салициловый альдегид [4], то в ряде случаев нами было проведено дополнительное нитрование полученных полимерных соединений азотной кислотой в мягких условиях. Образующиеся в результате этого катализаторы имели активные центры общей формулы



где  $R=H, CH_3, R'=CO, PhSO_2, R''=COOH, PhSO_3H$ .

Полученные продукты содержали 1,0–1,3 ммоля альдегидных групп на 1 г полимера, что существенно выше, чем у описанных ранее катализаторов [5, 6].

Данные по катализитической активности ряда полученных полимеров приведены в таблице.

Сравнение активности катализаторов проводили по времени полуупрещения  $\tau$  *L*-лизина, одной из наиболее труднорацемизуемых аминокислот. Из-за пониженной гидролитической стабильности амидных связей в щелочной среде катализаторы испытывали при 50°.

Наивысшую активность показал катализатор I, имеющий максимальное содержание активных центров. После нитрования катализическая активность полимеров возрастает в ~1,5 раза.

Применяемые при получении катализаторов растворители и реагенты имели квалификацию х.ч. и ч.д.а. Подвергаемый рацемизации *L*-лизин имел оптическую чистоту 98%.

ИК-спектры полимеров (в виде таблеток с КBr) снимали на приборе UR-10.

Поляриметрический контроль за степенью рацемизации аминокислоты вели с помощью прибора «Quick polarimeter Roussel Guan» методом отбора проб раствора, контактирующего с полимерным катализатором. Сравнение активности катализаторов проводили по времени полуупрещения аминокислоты в стандартных условиях (таблица).

**Получение катализатора I:** а) к 10 г сшитой дивинилбензолом полиакриловой кислоты (смола КБ-2 со следующими характеристиками: полная обменная емкость 10–11 мг-экв/г, зернение 0,3–1,0 мм) приливали 20 мл хлористого тионила, кипятили 5 час., отфильтровывали полимер и вакуумировали его при 50° и давлении 10–20 тор в течение 3 час. Выход 11,0 г. Содержание хлора 21%. К 7 г полученного

**Полимерные катализаторы рацемизации оптических активных аминокислот**

Катализатор, %	Структура катализатора	R	Содержание СНО-групп, ммоль/г	$\tau^*$ , часы
I		H (a)	1,3	10,4
		NO <sub>2</sub> (б)	1,3	6,4
II		H (a)	1,0	12,9
		NO <sub>2</sub> (б)	1,0	8,5
III		H (а)	1,1	11,0
		NO <sub>2</sub> (б)	1,1	9,4
IV		H (а)	1,2	10,5
		NO <sub>2</sub> (б)	1,2	7,1

\* Условия реакции: 0,5 г катализатора, 1 г L-лизина и 0,1 г сульфата меди в 10 мл воды при pH 9,8.

Примечание. а и б — способы получения катализаторов.

хлорангидрида приливали раствор 12 г n-аминофенола и 20 мл триэтиламина в 50 мл толуола, нагревали 20 час. при 40°. Полученный полимер отделяли фильтрованием, приливали к нему 100 мл 0,5 н. NaOH и нагревали 4 час. при 60°; полимер отделяли, промывали 200 мл воды и 100 мл ацетона, сушили. К полученному полимеру приливали раствор 6,8 мл хлоркиси фосфора в 50 мл диметилформамида и нагревали при 65° 19 час., отделяли полимер, промывали 50 мл 0,5 н. HCl, 150 мл воды, 50 мл ацетона, сушили. Выход 7,6 г. Содержание азота 5,3%. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1690, 1655, 1550 см<sup>-1</sup>; б) к 6,25 г катализатора I, полученного по способу (а), приливали 25 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл концентрированной азотной кислоты ( $d=1,53$ ), выдерживали смесь при 10° 15 час., отделяли полимер, промывали 200 мл воды, сушили. Выход 6,5 г. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1690, 1675, 1520, 1345, 850, 750 см<sup>-1</sup>.

Получение катализатора II: а) к 14 г метилметакрилата и 0,3 г перекиси бензоила приливали 20 мл толуола, полученный раствор помещали в ампулу. Запаянную ампулу нагревали 4 часа при 80°, затем ампулу охлаждали, вскрывали и содержимое выливали в 100 мл этанола, отфильтровывали полимер, промывали 30 мл этанола, сушили. Выход 13,8 г. К 9 г полученного полиметилметакрилата добавляли раствор 12 г n-аминофенола в 50 мл диоксана, нагревали 20 час. при 60°, затем приливали 150 мл этанола, отделяли полимер и приливали к нему 100 мл 0,5 н. NaOH, нагревали 4 часа при 60°, осаждали полимер 70 мл 0,5 н. соляной кислоты, промывали 100 мл воды, сушили. Выход 8,5 г. 8 г полученного полимера формилировали

нагреванием с 4,6 мл хлорокиси фосфора в 40 мл диметилформамида 20 час. при 70°. Полученный катализатор отделяли фильтрованием, промывали 20 мл 0,5 н. соляной кислоты, 150 мл воды, сушили. Выход 7,6 г. Содержание азота 5,5%. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1690, 1550  $\text{см}^{-1}$ ; б) к 3,8 г катализатора II, полученного по способу (а) приливали 13 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл концентрированной ( $d=1,53$ ) азотной кислоты, выдерживали при 5° 17 час., отделяли полимер, промывали 50 мл воды, сушили. Выход 4 г. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1680, 1670, 1560, 1520, 1345, 850, 750  $\text{см}^{-1}$ .

**Получение катализатора III:** а) 5 г стирола растворили, 2,5 г малеинового ангидрида и 0,1 г перекиси бензоила в 20 мл циклогексанона помещали в ампулу. Запаянную ампулу нагревали 3 часа при 100°, ампулу охлаждали, вскрывали и выливали содержимое в 100 мл петролейного эфира, отделяли полимер, промывали 50 мл горячего толуола, вакуумировали при 50° и давлении 50 тор. Выход 7 г. К 5 г полученного сополимера добавляли раствор 3,5 г *n*-аминофенола в 50 мл диметилформамида, нагревали 8 час. при 80°, отделяли полимер, промывали 20 мл диметилформамида, 100 мл воды, сушили. Выход 7 г. К продукту добавляли раствор 40 мл уксусного ангидрида в 100 мл диметилформамида, выдерживали 3 часа при 50°, отделяли полимер, промывали 50 мл диметилформамида, 50 мл воды, сушили. Выход 6,5 г. Полученный полимер (4 г) формилировали аналогично методике, описанной для катализатора II а. Выход 4,1 г. Содержание азота 5,0%. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1685, 1650, 1560  $\text{см}^{-1}$ ; б) катализатор III, полученный по способу (а) нитровали аналогично катализатору II а. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1685, 1670, 1570, 1520, 1350, 850, 750  $\text{см}^{-1}$ .

**Получение катализатора IV:** а) к 5 г сополимера стирола с 0,8 мол.% дивинилбензола приливали 15 мл сухого дихлорэтана и охлаждали до 0°. Затем при капали 10 мл хлорсульфоновой кислоты, так, чтобы температура не превышала 5°. Выдерживали при 5° 2 часа, отделяли полимер, промывали 20 мл сухого дихлорэтана и вакуумировали при давлении 20 тор. Выход 7,5 г. Содержание хлора 7,6%, серы — 13,8%. К 5 г сульфохлорированного полистирола приливали раствор 5 г *n*-аминофенола и 10 мл триэтиламина в 20 мл нитробензола, нагревали 25 час. при 60°, отделяли полимер, промывали его 50 мл ацетона, 100 мл воды и выдерживали в 50 мл 0,5 н. NaOH при 40° 3 часа; отделяли полимер, промывали 50 мл 0,5 н. соляной кислоты, 200 мл воды, сушили. Выход 6,2 г. Реакцию формилирования проводили так же, как описано для катализатора I а. Выход 6,4 г. Содержание азота 3,0%. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1650, 1350, 1210, 1140, 1050, 680  $\text{см}^{-1}$ ; б) к 3,2 г катализатора IV, полученного по способу (а), приливали 10 мл ледяной уксусной кислоты и 2,5 мл концентрированной ( $d=1,53$ ) азотной кислоты, выдерживали 15 час. при 5°, отделяли полимер, промывали 50 мл воды, сушили. Выход 3,4 г. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1660, 1350, 1215, 1140, 1050, 1520, 1340, 850, 750  $\text{см}^{-1}$ .

Институт элементоорганических  
соединений АН СССР

Поступила в редакцию  
21 VII 1978

#### ЛИТЕРАТУРА

1. D. E. Metzler, E. E. Snell, J. Amer. Chem. Soc., **74**, 979, 1952.
2. I. Miyoshi, E. E. Snell, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 653, 1954.
3. D. E. Metzler, J. Olivard, E. E. Snell, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 644, 1954.
4. В. М. Беликов, Ю. Н. Белоконь, В. А. Карегиев, Н. С. Мартинкова, М. Б. Сапоровская, Изв. АН СССР, серия химич., 1976, 1276.
5. K. Toi, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 739, 1963.
6. K. Toi, Y. Izumi, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 734, 1963.
7. A. Makoto, E. Sakae, Bull. Chem. Soc. Japan, **42**, 2628, 1969.

---

#### THE RECEIPT OF POLYACYLAVIDOSALICYLIC ALDEHYDE AND THE STUDY OF ITS ABILITY TO CATALYZE THE RACEMIZATION OF OPTICALLY ACTIVE AMINOACIDS

*Tam'kov I. A., Tikhonov V. E., Davankov V. A.*

#### Summary

Isomers of polyacylamidosalicylic aldehyde have been obtained using the reaction of aminophenol isomers with anhydrides, chloroanhydrides and esters of polymeric acids with the subsequent formylation of the products obtained by dimethyl formamide in the presence of phosphorous chloroxide. Using as example lysin, the catalytic activity of the compounds obtained at the racemization of optically active aminoacids is shown.