

**КАТАЛИЗАТОРЫ РАЦЕМИЗАЦИИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
АМИНОКИСЛОТ НА ОСНОВЕ ИММОБИЛИЗОВАННОГО
НА ИОНООБМЕННЫХ СМОЛАХ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА
И ЕГО АНАЛОГОВ**

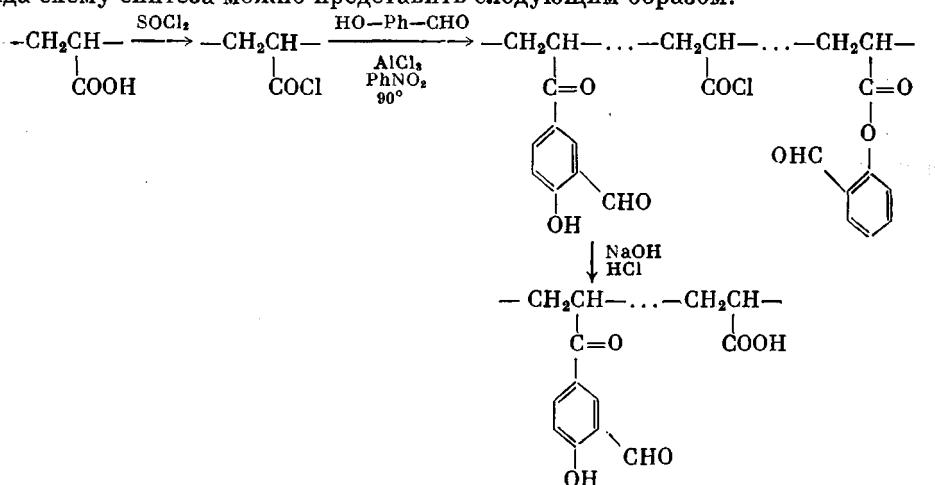
*Ямков И. А., Тихонов В. Е., Даванков В. А.,
Рыжов М. Г., Вельц А. А., Ваучский Ю. П.*

Полимераналогичными превращениями синтезирован ряд сшитых полимеров, содержащих салициловый альдегид или подобные ему фрагменты и кислотные или основные группы, обеспечивающие набухание продуктов в водных средах. На примере лизина, валина, аланина и глутаминовой кислоты показана каталитическая активность полученных полимеров в процессе рацемизации оптически активных аминокислот.

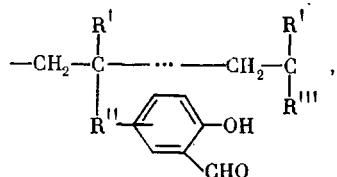
В предыдущем сообщении [1] нами был описан ряд полимерных катализаторов рацемизации оптически активных α -аминокислот, в которых каталитически активные группировки типа салицилового альдегида были связаны с основной полимерной цепью посредством амидной связи. Процесс рацемизации осуществлялся в щелочной среде при повышенных температурах в присутствии ионов меди(II). Продолжительность жизни катализатора в этих условиях может быть ограничена гидролитической стабильностью амидных связей, расщепление которых приводит к потере полимером катализитически активных группировок.

В настоящем сообщении рассматриваются гидролитически устойчивые полимеры-катализаторы, полученные ацилированием салицилового альдегида или его аналогов полимерными кислотами по Фриделя — Крафтсу, а также алкилированием полимерных аминов хлорметилсалициловым альдегидом по Меншуткину.

Прямую иммобилизацию салицилового альдегида на нерастворимых носителях проводили ацилированием его хлорангидридами полимерных кислот в присутствии катализаторов Фриделя — Крафтса. Продукт O-ацилирования и непрореагировавшие хлорангидридные группы полимера подвергали щелочному гидролизу. Полноту гидролиза контролировали с помощью ИК-спектроскопии. Таким образом, при использовании в качестве исходных веществ полиакриловой кислоты и салицилового альдегида схему синтеза можно представить следующим образом:



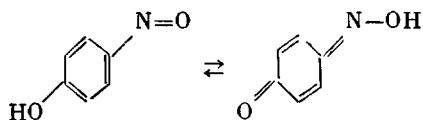
Полученные этим способом катализаторы, по-видимому, имеют общую формулу



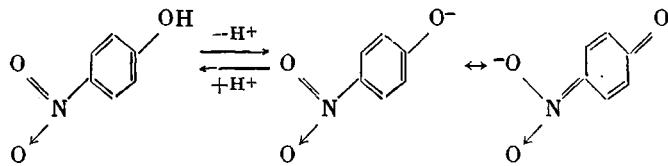
где $R' = -H, -CH_3$; $R'' = -CO, -PhSO_2$; $R''' = -COOH, -PhSO_3H$.

При этом замещение представляется более вероятным в *пара*-положении к гидроксильной группе, поскольку алкилирование салицилового альдегида приводит к его 5-алкилпроизводным [2], что, конечно, не исключает возможности его ацилирования и в *ортого*-положении к гидроксильной группе. ИК-спектры, к сожалению, не позволяют однозначно решить этот вопрос. Однако в любом случае содержание карбонильных фрагментов определено методом косвенного титрования с использованием хлоргидрата гидроксилаамина по методике [3].

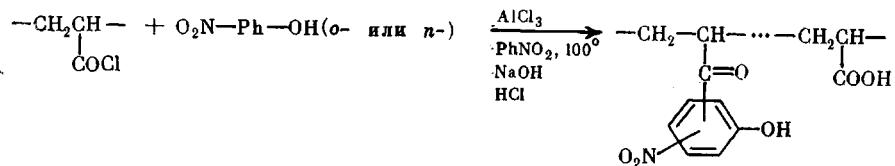
Как было показано японскими авторами [4], *o*- и *n*-нитрозофенол в щелочной среде в присутствии ионов металлов, так же как салициловый альдегид и бензохинонкарбоновая кислота, катализируют рацемизацию оптически активных аминокислот. Исследования, проведенные с различными 2- и 3-алкилзамещенными 4-нитрозофенолами, показали, что основной вклад (~60%) в процесс рацемизации вносит нитрозогруппа, изоструктурная с альдегидной группой. Остальной вклад (~40%) обеспечивает таутомерная форма 4-нитрозофенола — *n*-бензохинонмонооксим [5].



Как известно, «скрытую» кетонную форму имеют и *o*- и *n*-нитрофенолы. В щелочной среде *n*-нитрофенол может принимать хиноидную структуру и способен благодаря ей рацемизовать оптически активные аминокислоты.



Действительно, ацилированные полиакриловой кислотой *o*- и *n*-нитрофенолы проявляли значительную катализическую активность (таблица), которая, однако, в данном случае могла быть связана частично и с участием кетогруппы ацильного фрагмента



Ацилирование *o*- и *n*-нитрофенола полимерными хлорангидридами в присутствии катализаторов Фриделя – Крафтса при 100°C приводило к образованию соответствующих О- и С-ацилированных нитрофенолов, что

Полимерные катализаторы рацемизации оптически активных аминокислот

Катализатор	Структура	Содержание CH ₂ O-групп, ммоль/г	Время полу-превращения L-лизина, часы
I		1,8	2,3
II		1,7	2,5
III		1,2	7,8
IV		1,1	6,0
V		1,5	2,3 1,8 * 0,25 **
VI		1,9	1,9 1,6 ***

* Вместо лизина использовали L-валин (рН 10,3).

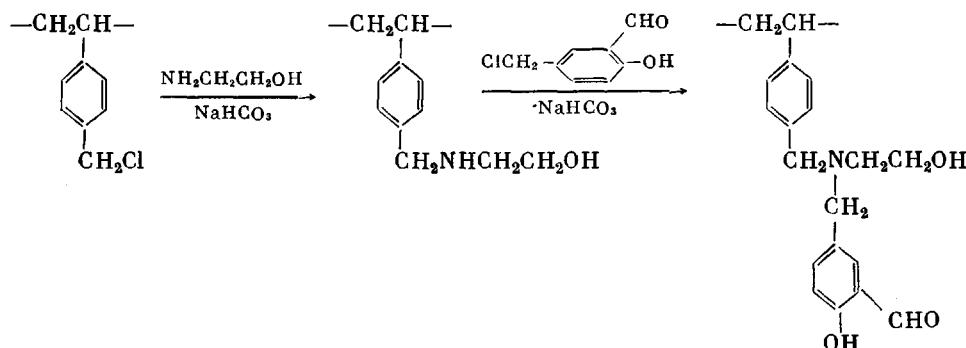
** L-аланин (рН 10,3).

*** L-глутаминовую кислоту (рН 10,3).

Примечание. 0,5 г катализатора, 1 г L-лизина и 0,1 г CuSO₄·5H₂O в 10 мл воды.

отчетливо проявлялось в ИК-спектрах продуктов реакции (полосы поглощения при 1780, 1690 и 1630 cm^{-1}). Продукт О-ацилирования и непрореагировавшие хлорангидридные группы полимера подвергали щелочному гидролизу (полноту гидролиза контролировали с помощью ИК-спектроскопии). После гидролиза полимер в Н-форме содержал 1,5–1,7% азота, т. е. 1,1–1,2 моль/г фрагментов нитрофенола. При этом *ортого*-замещение, естественное в *n*-нитрофеноле, сопровождалось, по-видимому, *пара*-замещением в случае *o*-нитрофенола. Таким образом, катализаторы по структуре являлись сложной композицией, содержащей, по-видимому, все полимерные изомеры нитрофенола.

Гидрофильные катализаторы рацемизации аминокислот были получены также N-алкилированием полимеров, содержащих аминные группы, галоидметильными производными салицилового альдегида [7]. В качестве исходных соединений использовали анионообменные смолы, такие как ЭД-10П, АН-15, или продукты реакции хлорметилированных сopolимеров стирола и дивинилбензола с аминами, например с этианоламином



Образующиеся по этой схеме катализаторы хорошо набухали в воде (1,5–2,0 г/г), содержали 1,5–2,0 моль/г альдегидных групп и показали высокую катализическую активность при рацемизации лизина (таблица).

Сравнение активности катализаторов I–VI, синтезированных нами и представленных в таблице, проведено по времени полупревращения τ_{50} *L*-лизина, *L*-валина, *L*-аланина и *L*-глутаминовой кислоты в соответствующие рацематы. Процесс рацемизации I–VI проводили при температуре 97°. Наивысшую активность показали катализаторы с анионообменными свойствами V, VI, имеющие повышенное сродство к аминокислотам, отрицательно заряженным в щелочной среде. С помощью этих катализаторов проводили рацемизацию не только лизина, но и других оптически активных аминокислот, таких как аланин, валин и глутаминовая кислота. Способность к рацемизации у них увеличивается в порядке: лизин < валин < глутаминовая кислота < аланин.

Однако при длительном использовании катализаторов-анионитов V–VI наблюдается уменьшение содержания активных центров, приводящее к снижению каталитической активности. Так, время полупревращения *L*-глутаминовой кислоты увеличивается с $\tau_{50}=1,6$ до $\tau_{50}=1,8$ часа после использования катализатора VI в течение 12 час., а после 250-часового использования его каталитическая активность уменьшается в 15 раз.

Соединение II оказалось более стабильным в процессе рацемизации, его активность после 250-часового использования снижается всего в 2 раза.

Применяемые при получении катализаторов растворители и реагенты имели квалификацию х.ч. и ч.д.а. Подвергаемые рацемизации аминокислоты: *L*-лизин, *L*-аланин, *L*-валин и *L*-глутаминовая кислота имели оптическую чистоту 98%.

ИК-спектры полимеров снимали на приборе UR-10 с предварительным таблетированием с бромистым калием.

Поляриметрический контроль за степенью рацемизации аминокислоты вели с помощью прибора «Quick polarimeter Roussel Quau» методом отбора проб раствора,

контактирующего с полимерным катализатором. Сравнение активности катализаторов проводили по времени полупревращения аминокислоты t_{50} в стандартных условиях (таблица).

Получение катализатора I. К 1 г сульфохлорированного полистирола, полученного аналогично [1], приливали 5 мл нитробензола с растворенными в нем 1,2 г салицилового альдегида, добавляли 0,3 г хлорного олова, нагревали при 80° и перемешивали 10 час., отделяли полимер, промывали ацетоном, водой и приливали 20 мл 1 н. NaOH, нагревали 1 час. при 100°, отделяли полимер, промывали 20 мл 0,5 н. соляной кислоты, 100 мл воды и высушивали.

В ИК-спектре присутствовали полосы: 1665, 1600, 1220, 1140, 1050, 680 cm^{-1} и другие.

Получение катализатора II. К 10 г спштой дивинилбензолом полиакриловой кислоты (смола КВ-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 при 50° и давлении 10–20 тор в течение 3 час. Содержание хлора 24%.

К 1 г полиакрилоилхлорида приливали 6 мл дихлорэтана, в котором растворяли 1 г салицилового альдегида и 0,2 г хлорного олова, перемешивали при 70° 25 час., отделяли полимер, промывали ацетоном, водой и приливали 15 мл 1 н. NaOH, нагревали 2 часа при 100°, отделяли полимер, промывали 10 мл 1 н. соляной кислоты, водой, сушили. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1670, 1610, 1590, 1520 cm^{-1} и другие.

Получение катализатора III. К 1,35 г полиакрилоилхлорида приливали раствор 2,5 г безводного хлористого алюминия и 2,1 г *n*-нитрофенола в 30 мл сухого нитробензола, нагревали при 100° 25 час., отделяли полимер, промывали 20 мл ацетона, 50 мл 0,1 н. соляной кислоты, водой и приливали 20 мл 1 н. NaOH, нагревали 5 час. при 100°, отделяли полимер, промывали 20 мл 0,5 н. соляной кислоты, 100 мл воды, сушили. Выход 1,2 г. Содержание азота 1,7%. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1720, 1630, 1600, 1590, 1530, 860 cm^{-1} и другие.

Получение катализатора IV. К 8 г спштой дивинилбензолом полиметакриловой кислоты (смола КВ-1 со следующими характеристиками: полная обменная емкость 10 мг-экв/г, влажность 10%, зернение 0,3–1,5 мм) приливали 50 мл сухого хлороформа и вакуумировали при 50° и давлении 10–20 тор 3 часа. Содержание хлора 20%.

К 1,5 г полиметакрилоилхлорида приливали раствор 3 г безводного хлористого алюминия и 2,5 г *o*-нитрофенола в 35 мл сухого нитробензола, нагревали 25 час. при 100°, отделяли полимер, промывали 10 мл нитробензола, 30 мл ацетона и 10 мл 0,1 н. соляной кислоты, приливали 10 мл 1 н. NaOH и нагревали 6 час. при 100°, отделяли полимер, промывали 30 мл 0,1 н. соляной кислоты, 50 мл воды, сушили. Выход 1,4 г. Содержание азота 1,5%. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1710, 1690, 1600, 1530, 1340, 850 cm^{-1} и другие.

Получение катализатора V. К 1 г смолы ЭД-10П приливали раствор 1,2 г 5-хлорметилсалицилового альдегида [2] в 5 мл смеси диоксан: метанол (5:1 по объему), добавляли 0,05 г иодистого натрия и 2 г бикарбоната натрия. Нагревали при 60°, перемешивали 30 час., отделяли полимер, промывали ацетоном, водой, сушили. Выход 1,25 г. В ИК-спектре присутствовали полосы: 1660 cm^{-1} и другие.

Получение катализатора VI. К 4 г хлорметилированного сополимера стирола с 0,8 мол. % дивинилбензола (22% Cl) приливали 10 мл этаноламина, растворенного в 30 мл смеси диоксан: метанол (5:1 по объему), добавляли 0,1 г иодистого натрия и нагревали при перемешивании 25 час. при 60°, отделяли полимер, промывали ацетоном, водой, сушили. Содержание азота 5,3%.

К 1,3 г полученной смолы приливали раствор 1,6 г 5-хлорметилсалицилового альдегида в 20 мл смеси диоксан: метанол (5:1 по объему), добавляли 3 г бикарбоната натрия и 0,1 г иодистого натрия. Перемешивали 26 час. при 60°. Отделяли полимер, промывали ацетоном, водой и сушили. Выход 1,6 г.

Содержание карбонильных фрагментов определяли методом косвенного титрования по методике [3]: в навеске (0,4 г) полимера приливали 10 мл 1 н. раствора хлоргидрата гидроксиламина в воде, после чего нагревали в запаянной ампуле при 90° 1 час. Ампулу охлаждали, вскрывали, отфильтровывали полимер и промывали его 10 мл воды. Объединенные фильтраты титровали 0,1 н. гидроокисью натрия с бромфеноловым синим в качестве индикатора. Содержание карбонильных фрагментов в г полимера рассчитывали по формуле: $\mu_{\text{C}}=\text{o}=NV/m$, где N – нормальность гидроокиси натрия, мг-экв/г; V – объем щелочи, пошедшей на титрование, мл; m – масса пробы полимера, г.

Содержание карбонильных фрагментов в катализаторах V, VI определяли, предварительно выдержав полимер в 1 н. соляной кислоте в течение 1 часа, а затем отмыть от нее полимер избытком дистиллированной воды.

Институт элементоорганических
соединений АН СССР

Поступила в редакцию
27 IX 1978

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Ямков, В. Е. Тихонов, В. А. Даванков, Высокомолек. соед., A21, 1838, 1979.
 2. R. Stoemer, K. Behn, Ber., 34, 2456, 1901.
 3. K. Toi, Y. Izumi, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, 36, 734, 1963.
 4. K. Hirota, H. Koizumi, Y. Hironaka, Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 178, 1967.
 5. K. Hirota, H. Koizumi, Y. Hironaka, Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan, 49, 289, 1976.
-

CATALYSTS OF RACEMIZATION OF OPTICALLY ACTIVE AMINOACIDS BASED ON THE SALICYLIC ANHYDRIDE AND ITS ANALOGS IMMOBILIZED ON THE IONITES

*Yamkov I. A., Tikhonov V. E., Davankov V. A., Ryzhov M. G.,
Vel'tz A. A., Vautchskii Yu. P.*

Summary

A number of cross-linked polymers containing salicylic anhydride or analogous fragments and acidic or basic groups providing the swelling of the products in aqueous media have been synthesized by polymeranalogous reactions. The catalytic activity of these products in the process of racemization of optically active aminoacids was shown for lyzine, valine, alanine and glutamic acid.
