

УДК 541.64:547.466

ПОЛИАМИНОКИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КРАУНЭФИРНЫЕ ГРУППИРОВКИ¹

© 2003 г. Сюй Чжон, Г. В. Попова, В. В. Киреев, Н. А. Царенко, В. В. Якшин

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева
125190 Москва, Миусская пл., 9

Поступила в редакцию 27.02.2002 г.
Принята в печать 17.12.2002 г.

Модификация полиаминокислот (полиглутаминовой, полилизина, полиаланина) краун-эфирами проведена различными методами: дициклогексилкарбодиимидным, активированных эфиров, N-карбоксиангидридным. Рассмотрены условия синтеза и влияние различных факторов на выход целевых соединений. В зависимости от метода и строения полиаминокислот получены олигомеры различной структуры: хромофор находится в боковой цепи (полилизин-азакраун-эфир), хромофор присоединен к главной цепи (полиаланин-диаминодибензокраун-эфир-полиаланин), хромофор введен между цепями (полиглутаминовая кислота с диаминодибензокраун-эфиром между основными цепями). Спектральные данные подтверждают строение синтезированных соединений. Сорбционные свойства к ряду металлов у полиаминокислот, содержащих краун-эфирные группировки, близки к сорбции исходных макроциклов.

Исследование возможностей синтеза и свойств новых супра-молекулярных соединений, включающих модельные макроциклические фрагменты, важно для понимания механизма многих биохимических реакций и для разработки молекулярных материалов, обладающих необычными структурой и свойствами [1].

В последние годы получены разнообразные полипептиды, конформация которых фиксирована в результате стабилизирующего влияния металло-лиганда. Подобные жестко закрепленные полипептиды, связанные с макроциклическими лигандами (краун-эфирами, порфириновыми и другими металлокомплексами) могут представлять интерес в качестве катализаторов реакции окисления в воде, темплатов для электронного переноса [2], каналов ионной проводимости, моделей биомиметических систем [1, 3].

Получение устойчивых полипептидных спиральных структур достигают обычно либо ковалентным сшиванием полипептидных цепей металло-лигандом, либо введением подходящего лиганда в качестве бокового заместителя. Последний при добавлении металла образует бидентантные комплексы и закрепляет пептид в нужной конформации.

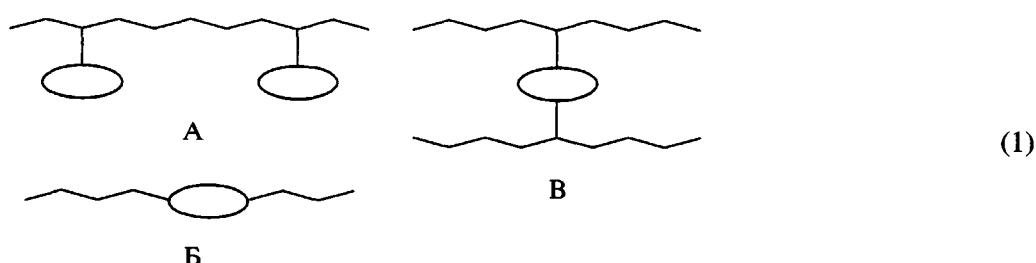
В настоящей работе предпринята попытка получить новые краун-содержащие полиаминокислоты для дальнейшего изучения их супрамолекулярных ансамблей как в растворе, так и в квазидвумерном состоянии (пленки Лэнгмюра–Блодже).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цель настоящей работы – синтез полипептидов, содержащих краун-эфирные макроциклические группировки в боковой цепи (структура А) или между двумя пептидными цепями – структуры Б и В (кольцо – макроцикл, волнистая линия – полипептидная цепь). Условно эти структуры показаны ниже.

¹ Работа выполнена в рамках проекта 236 “Молекулярные материалы и нанотехнологии” Министерства образования Российской Федерации и Федеральной целевой программы “Интеграция” (проект АО 132 ОУНЦ “Супрамолекулярная химия для высоких технологий”).

E-mail: galina@muctr.edu.ru (Попова Галина Викторовна).

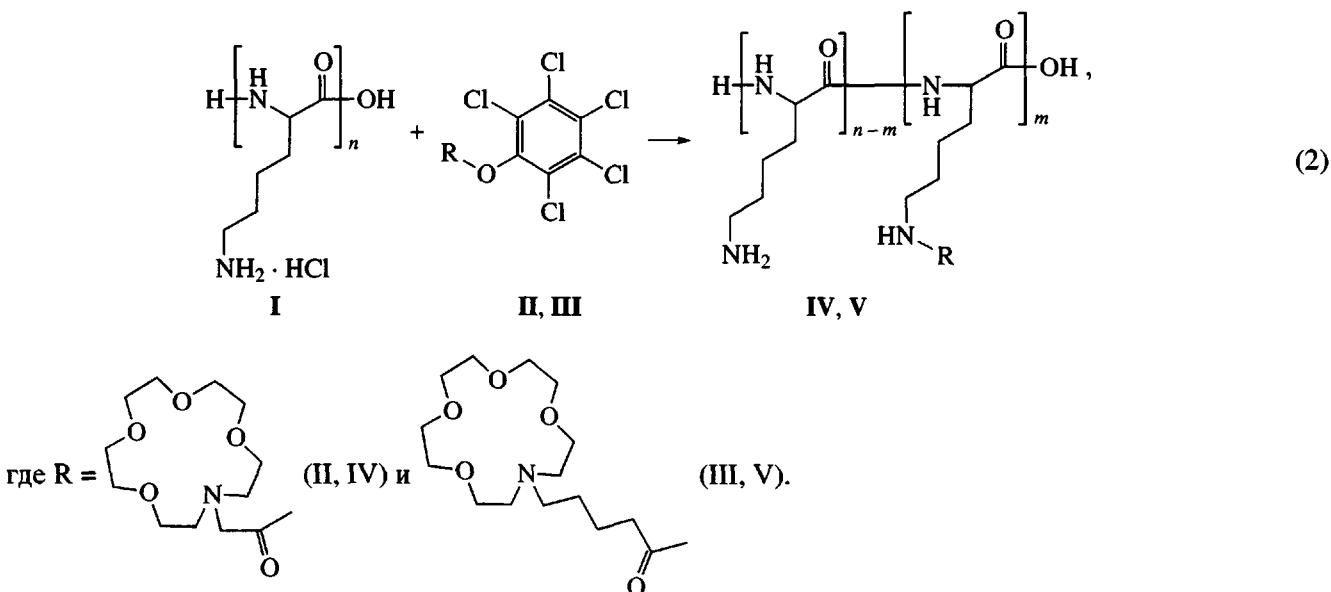


Полимеры типа А синтезировали реакцией полилизина с активированными эфирами (АЭ) карбоксифункциональных аза-краун-эфиров.

Структуры типа Б получали взаимодействием N-карбоксиангидрида (КА) L- α -аланина с диамином-дибензо-18-краун-6, а полимеры типа В – реакцией того же макроцикла с избытком полиглутаминовой кислоты. Отличие структур Б и В состоит в том, что в случае Б макроцикл соединяет пептидные цепи по концевым звеньям, а в случае структуры В – статистически по звеньям в любом месте соединяемых цепей.

Введение функциональных краун-эфиров в боковые группы полиаминокислоты осуществляли с использованием наиболее распространенных методов образования амидной связи: метода активированных эфиров и прямого карбодиimidно-

го синтеза. Учитывая то обстоятельство, что ω -аминогруппа полилизина находилась в виде гидрохлорида, целесообразно было применить активированный пентахлорфениловый эфир карбоксигруппы аза-краун-эфиров. Конденсация пентахлорфениловых эфиров с гидрохлоридами аминов протекает обычно с высокой скоростью и приводит к количественному образованию амидной связи [4]. Ранее этот метод был успешно распространен на синтез различных гетероциклических производных полиглутаминовой кислоты [5]. Мы получили пентахлорфениловые эфиры карбоксил-функциональных аза-краун-эфиров через комплекс дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) с пентахлорфенолом [6]. Конденсацию гидрохлорида полилизина ($M \sim 10^5$) с активированным краун-эфиром, содержащим ДЦГК, проводили в стандартных условиях [6]



Ввиду того, что боковую группу NH_2 полилизина отделяют от α^* -CH-хирального центра аминокислоты четыре метиленовые группы, можно было ожидать введения в полимер достаточно большого

количества объемистых краун-заместителей. Наиболее благоприятным оказалось мольное соотношение аминокислотное звено : краун-эфир = 3 : 1 и концентрация исходных реагентов в ДМФА

40–50 мас. %. Указанные условия позволили получить полилизин с содержанием краун-эфирных групп ~39%. Стереохимический анализ моделей Стюарта–Бриглеба показал, что введение большего количества заместителя невозможно из-за стерических препятствий. При использовании более концентрированных или более разбавленных растворов выход соединений IV и V понижался. Очевидно, причина этого связана с различным конформационным состоянием макромолекул полилизина в растворе ДМФА.

Продолжительность реакции и температура в интервале 0–20°C значительного влияния на выход конечных продуктов не оказывали. При равных условиях выход был выше в случае соединения V, что, видимо, обусловлено большей длиной спейсера в случае исходного активированного краун-эфира III.

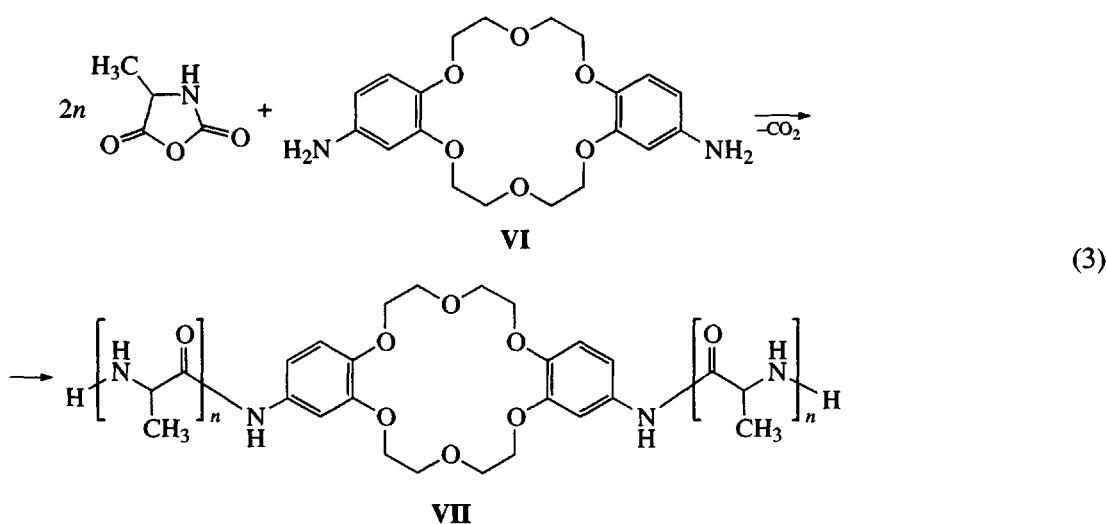
Выделение и очистка продуктов реакции также происходили более легко в случае соединения V. Условия получения полиаминокислотных краун-эфиров и их выход представлены в таблице.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР.

Сравнение интегральных интенсивностей сигналов протонов четырех групп CH_2 в полилизине и протонов групп CH_2 аза-краун-эфира привело к соотношениям 12 : 1 для соединения IV и 3 : 1 для соединения V, что соответствует содержанию макроциклов ~39 мас. % в полилизине со степенью полимеризации $n = 158$.

Определенный интерес представляло связывание бифункциональным диаминодibenzo-18-крауном-6 полиаминокислотных цепей. Два возможных способа иммобилизации макроциклов на полиаминокислотных цепях представлены на схемах (3) и (4).

Для получения линейной структуры типа Б (полиаминокислота–краун-эфир–полиаминокислота) наиболее подходящим представлялся полиаланин из-за его склонности к образованию устойчивой α -спирали при $n \geq 8$ и отсутствия функциональных боковых групп. В этом случае диаминодibenzo-18-краун-6 (VI) был использован как инициатор полимеризации N-карбоксиангидрида аланина, в результате чего был получен диамиддиаланилдibenzo-18-краун-6

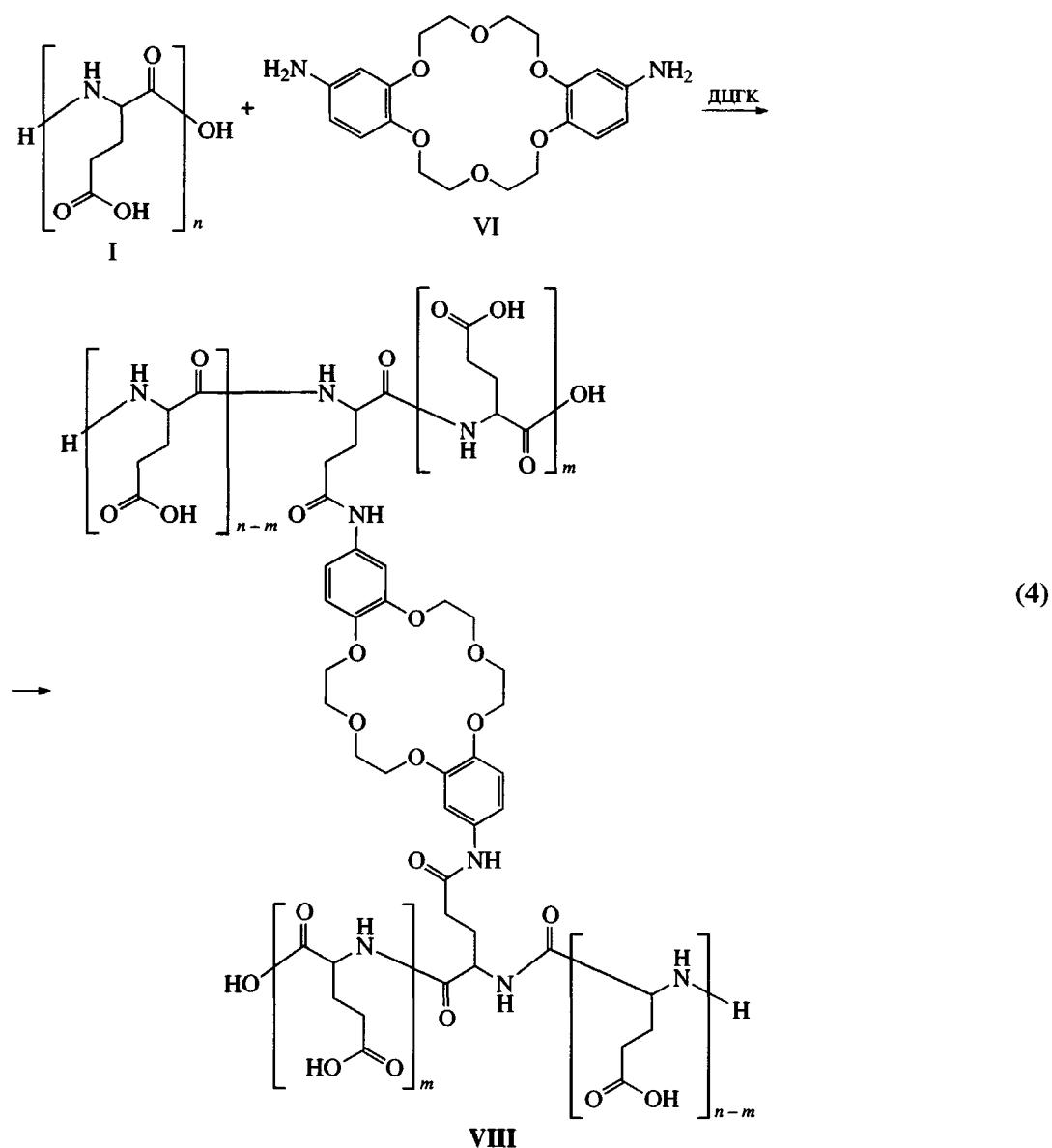


Реакция протекала достаточно гладко при мольном соотношении мономер : инициатор = 10 : 1, 14 : 1 и 18 : 1.

Соотношение интегральных интенсивностей $\alpha\text{-CH}_3$ -протонов в остатках аланина и ароматических протонов краун-эфира VI при соотношении мономер : инициатор = 10 : 1 и 18 : 1 составляло 1 : 1.5 и 1 : 2.7, что соответственно относится к

структурям, где на один фрагмент краун-эфира приходится ~10 или ~18 звеньев олигоаланина (соединение VII).

Полиглутаминовая кислота явилась достаточно удобным объектом для введения диаминодibenzo-18-крауна-6 в ее боковую цепь из-за наличия γ -функциональной COOH -группы



Принимая во внимание известные литературные данные по химическим и физическим свойствам полиглутаминовой кислоты в ДМФА [7], ее конденса-

цию с диаминодибензо-18-крауном-6 легче всего было осуществить дициклогексилкарбодиimidным методом при соотношении исходных реагентов из

Синтез краун-эфирсодержащих полiamинокислот

Соединение	Амино-кислота или полiamинокислота	Краун-эфир	Метод	Мольное соотношение звеньев аминокислот : краун	Время, ч	T, °C	Выход, %
IV	Полилизин	II	АЭ	3 : 1	48	20	35
V	Полилизин	III	АЭ	3 : 1 10 : 1	48	20	50
VII	Аланин	VI	КА	14 : 1 18 : 1	72	0–2	65
VIII	Полиглутаминовая кислота	VI	ДЦГК	2 : 1	72	0	60

расчета 2 моля олигомера на 1 моль краун-эфира, температуре 20°C, концентрации 30 мас. %; продолжительности реакции 72 ч в ДМФА.

Учитывая возможность образования в реакционной массе разветвленных и сшитых полиглутамильных производных, после окончания реакции были удалены все нерастворимые продукты и проведено многократное переосаждение конечного полимера.

В выделенном продукте реакции VIII соотношение $\beta\text{-CH}_2$ и $\gamma\text{-CH}_2$ протонов полиглутаминовой кислоты и ароматических протонов диаминодибензокрауна равно 16 : 1, т.е., вероятно, одна молекула краун-эфира связывает две макромолекулы полиглутаминовой кислоты. Характеристическая вязкость $[\eta]$ соединения VIII в ДМФА составляет 0.84 дL/g, что выше характеристической вязкости исходной полиаминокислоты (0.76 дL/g).

Для соединений VII и VIII были рассмотрены сорбционные свойства к ряду металлов (Al, Au(III), B, Ba, Bi (III), Ca, Cd (II), Co(III), Cs(III), Cu(II), Fe(III), Ga(III), In(III), K, Mg, Mn(II), Na, Ni(II), Pb, Sn(II), Sr, Zn, Zr(IV)) в сравнении с исходным диаминодибензо-18-краун-6 эфиrom. Оказалось, что сорбционные свойства у полиаминокислотных производных краун-эфиров сохраняются на уровне исходных макроциклов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический контроль реакций и численность синтезированных соединений осуществляли на пластинах "Silufol UV-254" в системах хлороформ : ацетон = 4 : 10 (система А) или бутиловый спирт : уксусная кислота : вода = 4 : 1 : 1 (система Б), проявители – нингидрин, пары йода, УФ-облучение.

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе "Bruker WM-400" с рабочей частотой 400 МГц в дейтерированном ДМФА, внутренний стандарт тетраметилсилан, температура 30°C. ИК-спектры записывали на приборе "Specord UR-20".

Характеристическую вязкость измеряли на вискозиметре "Desreux-Bishoff" при 25°C в ДМФА.

Все полиаминокислоты и исходные аминокислоты использовали в *L*- α -форме. Полилизин ($M = 1 \times 10^5$) производства "Sigma". Полиглутаминовую кислоту ($M = 6 \times 10^3$), N-карбоксиангидрид

L- α -аланина, карбоксил-функциональные аза-крауны синтезированы по методикам [8–10] соответственно. Диаминодибензо-18-краун-6 (соединение VI) получали согласно работе [11]; использовали цис-изомер с $T_{пл} = 152^\circ\text{C}$; ДЦГК – производства "Fluka". Комплекс пентахлорфенола с ДЦГК получали по методике [6].

Синтез пентахлорфениловых эфиров карбоксилфункциональных аза-краун-эфиров – соединения II и III

0.01 моля N-алкилкарбоксил-аза-краун-эфира растворяли в хлороформе при 0°C; 0.012 моля комплекса ДЦГК с пентахлорфенолом растворяли в хлороформе и добавляли к охлажденному раствору краун-эфира, выдерживали при $-5\text{...}0^\circ\text{C}$ в течение 36 ч. Отфильтровывали мочевину, растворитель отгоняли, к остатку доливали этилацетат, отфильтровывали осадок, переосаждали из смеси хлороформа с этилацетатом (7 : 3).

Соединение II: выход 85%, $R_f(\text{A}) = 0.80$, $T_{пл} = 65^\circ\text{C}$.

Соединение III: выход 90%, $R_f(\text{A}) = 0.80$, $T_{пл} = 68^\circ\text{C}$.

ИК-спектр, cm^{-1} : 1780–1785 (C=O в пентахлорфениловом эфире).

Конденсация поли-*L*- α -лизина с пентахлорфениловыми эфирами N-алкил-аза-крауна – соединения IV и V

К раствору 10^{-4} моля пентахлорфенилового эфира аза-краун-эфира в ДМСО приливали при 5°C раствор 3×10^{-4} моля гидрохлорида полилизина в ДМФА и 4×10^{-4} моля триэтиламина. Через 24 ч осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли. К остатку добавляли минимальное количество ДМСО, осадок отфильтровывали. В фильтрат доливали диэтиловый эфир, осадок отфильтровывали, высушивали в вакууме.

Соединение IV: выход 35%, $R_f(\text{B}) = 0.30$.

Соединение V: выход 50%, $R_f(\text{B}) = 0.32$.

ИК-спектр, cm^{-1} : 1640, 1570 (CONH), 3320, 3360 (NH₂), 3300 (уш. NH).

Элементный анализ синтезированных соединений IV и V хорошо совпадает с вычисленным.

Синтез диамидодиаланилдибензо-18-краун-6 – соединение VIII

0.1 моля N-карбоксиангидрида L- α -аланина растворяли в ДМФА (10 мас. %); приливали 0.05 моля диаминодибензо-18-краун-6 в ДМФА; реакционная масса густеет с выделением CO₂; остаток выдерживали 72 ч при 0°C, выливали в эфир; осадок отфильтровывали, переосаждали из спиртово-диметилформамидной (1 : 7) смеси диэтиловым эфиром; высушивали в вакууме.

Выход 65%, R_f (Б) = 0.54.

ИК-спектр, см⁻¹: 1660, 1570 (CONH), 3370, 3400(NH).

ПМР-спектр, м. д.: 4.12 (α -CH), ~8 (NH), 1.17 (β -CH₃), 7.86 (аром.).

Соотношение интегральных интенсивностей сигналов протонов β -CH₃ и протонов краун-эфира равно 1 : 1.5 (10 остатков аланина) и 1 : 1.27 (18 остатков аланина).

Найдено, %: C 54.34; H 7.03; N 17.02.

Для C₇₄H₁₁₆N₂₀O₂₄

вычислено, %: C 53.24; H 6.95; N 16.79.

Получение полиглутаминовой кислоты, связанной с диаминодибензо-18-крауном-6 – соединение VIII

2 × 10⁻⁴ моля полиглутаминовой кислоты, 10⁻⁴ моля диаминодибензо-18-краун-6, 1.1 × 10⁻⁴ моля ДЦГК растворяли в ДМФА при 0°C и вносили 2 × 10⁻⁵ молей пиридина. Через 72 ч осадок отфильтровывали. Фильтрат выливали в эфир и осадок снова отфильтровывали, обрабатывали этилацетатом, растворитель отгоняли и дважды обрабатывали спиртом, удаляя промежуточные осадки, остаток затирали с эфиром. Полученный осадок растворяли в хлороформе, растворитель отгоняли, остаток обрабатывали спиртом, эфиром; переосаждали из хлороформа диэтиловым эфиром; высушивали в вакууме при 1.06 кПа и комнатной температуре; собирали белый аморфный осадок.

Выход 60%, R_f (Б) = 0.10.

ИК-спектр, см⁻¹: 1660, 1545 (CONH), 3330 (NH), 2500–2800 (диффузное), 1700 (COOH).

ПМР-спектр, м. д.: 1.75 (γ -CH₂), 1.19 (β -CH₂), ~4 уш. (α -CH), 8.1 уш. (NH), 7.6–7.8 (ароматические протоны).

Соотношение интенсивностей сигналов протонов аминокислотных остатков и протонов краун-эфира 16 : 1 (1 остаток краун-эфира на 2 макромолекулы) и 8 : 1 (возможно 2 остатка краун-эфира на 2 макромолекулы), [η] ~ 0.84 дL/g (ДМФА, 25°C).

Найдено, %: C 47.92; H 5.59; N 10.9.

Для C₄₂₀H₅₈₈N₈₂O₂₄₆

вычислено, %: C 47.05; H 5.48; N 10.71.

Для исследования сорбционных свойств указанных соединений выбрали 0.5–3.0 М растворы HCl, содержащие по 1 × 10⁻³ мас. % каждого из следующих элементов: Al, Au(III), B, Ba, Bi(III), Ca, Cd (II), Co(III), Ce(III), Cu(II), Fe(III), Ga(III), In(III), K, Mg, Mn(II), Na, Ni(II), Pb, Sn(II), Sr, Zn, Zr(IV) и 0.5–3.0 М растворы HNO₃ с таким же содержанием указанных элементов. Содержание элементов в растворах до и после сорбции определяли атомно-эмиссионным методом с возбуждением спектров в высокочастотном разряде.

Опыты проводили путем контактирования 0.1 г соединений VII или VIII с 5 мл раствора при комнатной температуре в течение 6 ч.

Установлено, что из солянокислых растворов более чем на 10% извлекаются следующие элементы: Au на 98% из 0.5 М HCl; Au (95%), Fe (25%), Ga (21%) из 1.0 М HCl; Au (92%), Fe (56%), Ga (49%), Sb (31%), Sn (18%) из 3.0 М HCl.

Из азотнокислых растворов более чем на 10% извлекаются Pb (35%) из 0.5 М HNO₃; Pb (42%), Zr (10%) из 1.0 М HNO₃; Pb (79%), Zr (51%), Ca (12%), K (10%) из 3.0 М HNO₃.

Ряд извлечения металлов является традиционным для краун-эфиров с 18 атомами в цикле.

Авторы выражают благодарность Р.И.М. Нолте (Неймегенский католический университет, Нидерланды) за обсуждение и содействие в выполнении исследования, О.А. Федоровой (Центр фотохимии РАН) за предоставленные карбоксифункциональные аза-краун-эфиры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nostrum C.F., Nolte R.J.M.* // Chem. Comm. 1996. V. 4. P. 2385.
2. *Schneider J.P., Kelly J.W.* // Chem. Rev. 1995. V. 95. № 6. C. 2165.
3. *Meilon J.-C., Voyer N., Biron E., Sanschagrin F., Stoddart J. Fraser* // Angew. Chem. Int. Ed. 2000. V. 39. № 1. P. 143.
4. *Klausner I., Gianotti R., Kapoor A.* // J. Am. Chem. Soc. 1966. V. 88. № 4. P. 10.
5. *Халид М., Елисеева Е.Н., Попова Г.В., Юдин С.Г.* // Высокомолек. соед. Б. 1994. Т. 36. № 3. С. 425.
6. *Kovacs I., Bodansky M.* // Synthesis 1972. V. 9. P. 453.
7. *Шварц М.* Анионная полимеризация. М.: Мир, 1971.
8. *Суворов Н.Н., Попова Г.В., Неклюдов А.Д.* // Журн. общ. химии, 1981. Т. 52. С. 2337.
9. *Hanby W., Wlaley S., Watson J.* // J. Chem. Soc. 1950. P. 3239.
10. *Fedorova O.A., Gromov S.P., Pershina Y.V.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 2000. № 3. P. 563.
11. *Shcori E., Jagur-Grodzinski Y., Shapore M.* // J. Am. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 38.

Poly(amino acids) Containing Crown-Ether Groups**Xu Zhong, G. V. Popova, V. V. Kireev, N. A. Tsarenko, and V. V. Yakshin**Mendeleev University of Chemical Technology,
Miusskaya pl. 9, Moscow, 125190 Russia

Abstract—Poly(amino acids) (polyglutamic, polylysine, polyalanine) were modified with crown ethers using various methods: dicyclohexylcarbodiimide, activated ethers, and N-carboxy anhydride. The conditions of synthesis and the effect of various factors on the yield of target compounds were considered. Depending on the methods of synthesis and the nature of poly(amino acids), oligomers of diverse structures were synthesized: chromophore occurred in the side chain (polylysine–aza crown ether), chromophore was attached to the backbone (polyalanine–diaminodibenzo crown ether–polyalanine), and chromophore was inserted between chains (poly(glutamic acid) with diaminodibenzo crown ether between the main chains). The structure of the synthesized compounds was confirmed by the spectral data. The sorption properties of poly(amino acids), containing crown ether groups, toward a number of metals was found to be close to the sorption behavior of parent macrocycles.