

含 α -氨基酸功能基的聚苯乙烯-二乙烯苯 不对称树脂的合成*

何炳林 王文同 张全兴 李效白

(南开大学化学系)

摘 要

为了应用配位体离子交换树脂拆分外消旋混合物,由氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物经苯胺树脂中间体或相转移催化剂与各种光学活性的 α -氨基酸进行胺缩合反应,可以得到含有 α -氨基酸功能基的不对称离子交换树脂。红外光谱分析证实了这类树脂的结构。这类胺缩合反应受到各种条件和因素的影响,例如溶剂的性质,催化剂的用量,反应温度和反应时间等。采用上述两种方法合成的含 L-脯氨酸功能基的不对称树脂的 Cu(II) 络合物对 DL-脯氨酸进行了拆分。

许多外消旋混合物通过不对称吸附剂的液体色谱柱时,可以拆分为光学纯的对映体。如果不对称吸附剂能与过渡金属离子生成多价配位络合物,此金属离子也能和流动相中的外消旋混合物分子配位,那就可以应用液体配位交换色谱拆分外消旋混合物,其拆分效果可大大提高。在这一领域内,Даванков 等进行了比较详细的研究。他们用氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物为骨架,通过胺缩合反应,接上各种光学活性的 α -氨基酸,再与铜或镍等过渡金属离子络合,制得了一系列配位体离子交换树脂。用这些树脂拆分了各种能与过渡金属离子生成络合物的外消旋混合物,例如 α -或 β -氨基酸,羟氨酸及氨基醇等各种外消旋混合物^[1-3]。

氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物与 α -氨基酸的缩合反应目前主要采用下列两条路线:(1)氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物与 α -氨基酸甲酯进行缩合反应,再把酯水解掉^[4]。(2)氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物与二甲硫醚反应转变为磺盐树脂(sulfonium resin),再与 α -氨基酸反应^[5]。

苯乙烯-二乙烯苯共聚物先进行氯磺化,再与 α -氨基酸进行缩合反应,同样也可以制得配位体离子交换树脂^[6]。

本文采用了另外两条新路线:(1)由氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物先与二甲基苯胺反应转变为苯胺树脂(anilinium resin)^[6],再与 α -氨基酸进行缩合反应。(2)氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物通过相转移催化剂直接与 α -氨基酸进行胺缩合反应。利用

* 本文曾在 1981 年 9 月昆明召开的中国化学会功能高分子学术会议上宣读。1981 年 6 月 8 日收到。

这两种方法同样合成了 α -氨基酸配位体离子交换树脂。

实 验 部 分

1. 氯甲基化的大孔苯乙烯-二乙烯苯共聚物珠体的制备 见文献[7].

2. 苯胺树脂的制备 在装有温度计, 冷凝管和搅拌器的 500 毫升三颈瓶中, 把 25 克大孔氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物(6% 交联, 粒度 0.25—0.50 毫米, 氯含量为 20.0%) 置于 100 毫升二氯甲烷中, 室温下溶胀 2—3 小时, 然后加入 50 克二甲苯胺及 100 毫升蒸馏水, 于 45—47°C 下回流 1.5 小时. 再加入 50 毫升甲醇, 继续反应 3.5 小时. 将树脂过滤, 用乙醇和蒸馏水反复洗涤, 得到苯胺树脂. 树脂交换量为 0.73 毫克当量/毫升.

3. D-苯甘氨酸树脂的制备 在装有温度计, 冷凝管和搅拌器的 250 毫升三颈瓶中, 加入 24 毫升苯胺树脂(湿), 10 克 D-苯甘氨酸, 15 克氢氧化钠和 60 毫升蒸馏水, 于 85°C 下反应 10 小时. 冷却, 过滤, 用乙醇和蒸馏水反复交替洗涤. 树脂的总交换量为 2.37 毫克当量/克, 铜交换量为 2.81 毫克当量/克, 树脂氮含量为 3.98%, 氯含量为 0.4%.

4. 相转移催化反应制备 D-苯甘氨酸树脂 在装有温度计, 冷凝管和搅拌器的 250 毫升三颈瓶中, 加入 5 克大孔氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物 (6% 交联, 粒度 0.25—0.50 毫米, 氯含量为 20.0%), 用 20 毫升二氯乙烷在室温下溶胀 2—3 小时, 加入 60 毫升 33% NaOH 溶液, 5 克 D-苯甘氨酸及 0.5 克苄基三乙基氯化铵 (TEBA), 在 75°C 下回流反应 10 小时. 过滤, 水洗至中性. 树脂总交换量 1.84 毫克当量/克, 铜交换量为 2.17 毫克当量/克, 氮含量为 2.69%, 氯含量为 1.35%.

5. DL-脯氨酸的拆分 193.3 克苯乙烯与 6.7 克二乙烯苯(含量 44.9%) 进行悬浮聚合 (1.5% 交联). 筛分收集 0.05—0.10 毫米直径的树脂 (150—300 目). 按常规方法进行氯甲基化. 氯甲基化树脂的氯含量为 21.98%. 采用上述相转移催化反应的条件制备 L-脯氨酸树脂, 氮含量为 4.26%, 相当于每克干树脂含 3.04 毫克分子的 L-脯氨酸功能基. 用 0.1 N $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, 0.5 N NH_3 水溶液络合得 $\text{Cu}(\text{II})$ 络合树脂. 29 毫升 $\text{Cu}(\text{II})$ 络合树脂装入第一根柱 ($d = 9$ 毫米, $l = 460$ 毫米), 10 毫升未与 $\text{Cu}(\text{II})$ 络合的树脂装入第二根柱 ($d = 9$ 毫米, $l = 250$ 毫米), 两根柱串联. 0.4500 克 DL-脯氨酸溶解在 5 毫升水中, 加入柱内, 用蒸馏水洗脱, 流速 10 毫升/小时, 洗脱液蒸发至干, 得到 0.2194 克 L-脯氨酸, $[\alpha]_D^{20} = -76.1^\circ (c = 1, \text{水})$. 用 1 N 氨水洗脱, 洗脱液蒸发至干, 得到 0.2213 克 D-脯氨酸, $[\alpha]_D^{20} = 78.3^\circ (c = 1, \text{水})$.

以上述 1.5% 交联的氯甲基化树脂为原料, 采用苯胺树脂路线合成 L-脯氨酸树脂, 氮含量为 4.49%, 相当于每克干树脂含 3.21 毫克分子的 L-脯氨酸功能基. 按上述方法进行液体配位交换色谱拆分. 0.2374 克 DL-脯氨酸, 拆分得到 0.1142 克 L-脯氨酸, $[\alpha]_D^{20} = -80.9^\circ (c = 0.8785, \text{水})$, 0.1151 克 D-脯氨酸, $[\alpha]_D^{20} = 80.8^\circ (c = 0.8854, \text{水})$.

结 果 和 讨 论

氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物经苯胺树脂中间体与亮氨酸, 谷氨酸, 赖氨酸、苯甘氨酸及脯氨酸等十四种 α -氨基酸反应, 得到了一系列含 α -氨基酸功能基的不对称树脂. 见表 1.

表 1 苯胺树脂路线制备的 α -氨基酸功能基树脂的性能

编号	α -氨基酸		苯胺树脂		NaOH	反应	反应	α -氨基酸树脂	
	名 称	用量 (克)	交换量 (毫克当 量/毫升)	用量 (毫升)	用量 (克)	温度 ($^{\circ}\text{C}$)	时间 (小时)	总交换量 (毫克当 量/克)	铜交换量 (毫克当 量/克)
1	甘氨酸	8.5	0.73	24	15	85	13	2.06	2.28
2	L-丙氨酸	10	0.73	24	15	93	13.5	2.00	2.15
3	L-亮氨酸	10	0.73	24	15	85	14	2.36	2.88
4	L-天冬氨酸	10	0.73	24	10	92	12	2.23	2.34
5	L-谷氨酸	19.5	0.73	24	10	85	13	2.27	2.44
6	L-苏氨酸	10	0.73	24	10	92	13.5	1.71	2.10
7	L-赖氨酸	10	0.73	24	10	91	12	3.05	2.08
8	L-精氨酸	13	0.73	24	10	92	12	2.09	1.52
9	L-蛋氨酸	17	0.73	24	15	85	15	1.96	2.38
10	D-苯甘氨酸	10	0.73	24	15	86	15	2.37	2.81
11	L-苯丙氨酸	10	0.73	24	15	86	14	2.24	2.63
12	L-酪氨酸	15	0.73	24	15	86	13	2.00	2.40
13	L-脯氨酸	6	0.73	24	10	94	13	2.59	3.18
14	亚胺二乙酸	10	0.73	24	15	102	15	4.64	5.23

D-苯甘氨酸树脂的红外光谱,在 1630 厘米^{-1} 有一个强的吸收峰,说明有羧酸离子存在。亚胺二乙酸树脂的红外光谱,在 1630 和 1730 厘米^{-1} 分别出现两个强的吸收峰,分别为羧酸离子峰和羧基峰,说明有单氨基二羧酸基存在。氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物的红外光谱,在 670 厘米^{-1} 有明显的 $\text{C}-\text{Cl}$ 的吸收峰,而由它得到的 D-苯甘氨酸树脂的红外光谱,此峰已经消失。元素分析也证实了这一点,氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物的氯含量为 20.0% ,而 D-苯甘氨酸树脂的氯含量仅为 0.4% 。后者的氮含量为 3.98% ,相当于每克干树脂含 2.84 毫克分子的苯甘氨酸功能基。根据氮含量计算,胺缩合反应的转化率约为 83.6% 。L-蛋氨酸树脂的氮和硫的含量分别为 3.09% 和 7.49% ,根据计算,树脂中氮和硫的原子比接近 1。

氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物经苯胺树脂与 α -氨基酸的反应受到许多条件和因素的影响。 α -氨基酸与苯胺树脂的反应属于高分子的亲核取代反应,亲核试剂 α -氨基酸

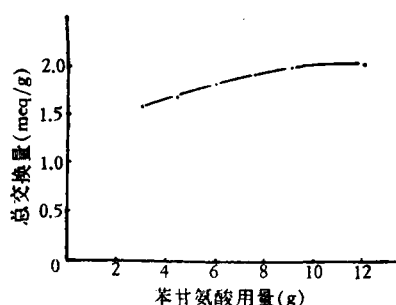


图 1 苯甘氨酸用量对苯胺树脂与苯甘氨酸反应的影响。苯胺树脂(0.73 毫克当量/毫升) 24 毫升; NaOH 5 克;水 60 毫升;反应温度 82°C ; 反应时间 10 小时。

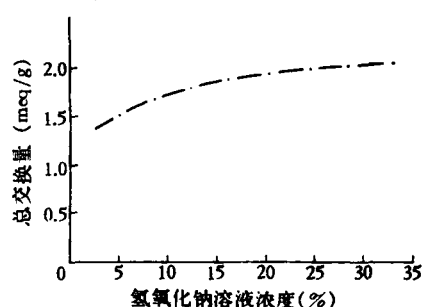


图 2 氢氧化钠溶液浓度对苯胺树脂与苯甘氨酸反应的影响。苯胺树脂(0.73 毫克当量/毫升) 24 毫升;水 60 毫升;苯甘氨酸 4.5 克;反应温度 83°C ;反应时间 10 小时。

过量对反应有利。反应在碱性水溶液中进行, 增加其浓度对反应有利。随着苯甘氨酸用量及氢氧化钠溶液浓度的增大, 苯甘氨酸树脂的交换量也不断增大。如图 1, 2。在实验中还看到, 如果苯胺树脂的交换量较高, 则反应得到的 α -氨基酸树脂的交换量也较高。在碱溶液浓度不变的情况下, 反应介质水用量增加, 所得 α -氨基酸树脂的交换量也稍有下降。这可能是由于 α -氨基酸浓度下降所致。反应温度比较低时, 反应不易进行, 温度升高, 有利于反应进行。从图 3 可以看出, 在 80—100℃ 反应为宜。在适宜的反应条件下, 该反应的速度是较快的, 在数小时内即可完成, 得到的树脂具有较高的交换量。见图 4。

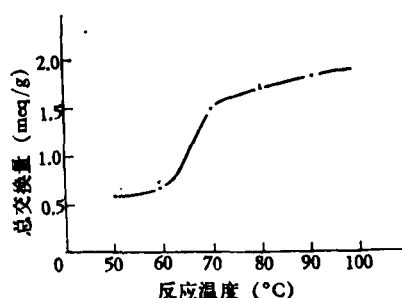


图 3 反应温度对苯胺树脂与苯甘氨酸反应的影响。苯胺树脂 (0.73 毫克当量/毫升) 24 毫升; 水 60 毫升; 苯甘氨酸 5 克; NaOH 5 克; 反应时间 10 小时。

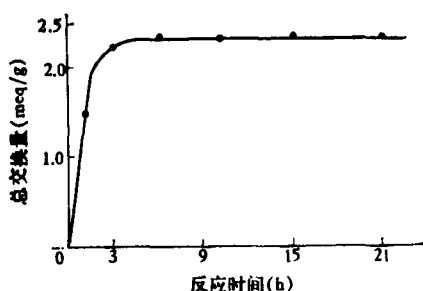


图 4 反应时间对苯胺树脂与苯甘氨酸反应的影响。苯胺树脂 (0.73 毫克当量/毫升) 48 毫升; 水 120 毫升; 苯甘氨酸 20 克; NaOH 30 克; 反应温度 85℃。

氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物在相转移催化剂苄基三乙基氯化铵存在下与苯甘氨酸, 苯丙氨酸, 脯氨酸, 亮氨酸及蛋氨酸等 α -氨基酸反应得到了含氨基酸功能基的离子交换树脂。见表 2。

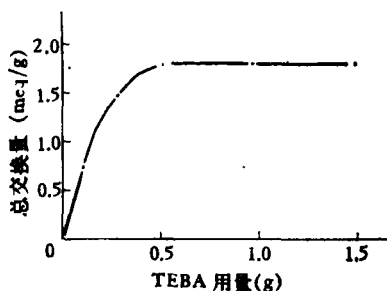


图 5 催化剂 TEBA 用量对相转移催化反应的影响。氯甲基化树脂 (氯含量 20.0%) 5 克; 苯甘氨酸 5 克; 二氯乙烷 20 毫升; 33% NaOH 溶液 60 毫升; 反应温度 75℃; 反应时间 15 小时。

D-苯甘氨酸树脂的红外光谱, 在 1630 厘米⁻¹有一强的羧酸离子吸收峰。L-脯氨酸树脂的红外光谱, 在 1620 厘米⁻¹也有一强的羧酸离子吸收峰。在 670 厘米⁻¹处的 C—Cl 吸收峰均已消失。元素分析也证实了这一点, 反应后, D-苯甘氨酸树脂的氯含量由 20.0% 下降至 1.35%。其氮含量为 3.01%, 即相当于每克干树脂含有 2.15 毫克分子的 D-苯甘氨酸功能基。根据氮含量计算, 胺缩合反应的转化率约为 63.2%。

但在同样条件下, 氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物不与亲水性氨基酸, 如甘氨酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 苏氨酸, 精氨酸, 酪氨酸, 亚胺二乙酸以及憎水性较差的丙氨酸等发生相转移催化反应。很可能是由于这些氨基酸具有较差的憎水性所致。

相转移催化反应的催化剂种类很多, 其中季胺盐较普遍。氯甲基化苯乙烯-二乙烯苯共聚物与 α -氨基酸的相转移催化反应, 我们只应用了苄基三乙基氯化铵一种催化剂。催化剂用量对反应有一定影响。不加催化剂, 几乎不反应, 催化剂用量增加, 树脂交换量也

表 2 相转移催化反应制备的 α -氨基酸功能基树脂的性能*

编号	α -氨基酸		氯甲基化树脂		TEBA 用量 (克)	反应 温度 ($^{\circ}\text{C}$)	反应 时间 (小时)	α -氨基酸树脂	
	名称	用量 (克)	氯含量 (%)	用量 (克)				总交换量 (毫克当量/克)	铜交换量 (毫克当量/克)
21	L-亮氨酸	4.5	20.0	5	1.0	75	10	1.73	2.08
22	L-蛋氨酸	6.0	20.0	5	1.0	75	10	1.07	1.21
23	L-赖氨酸	6.0	20.0	5	1.0	75	10	0.67	0.36
24	D-苯甘氨酸	5.0	20.0	5	0.75	75	15	1.84	2.17
25	L-苯丙氨酸	7.0	20.0	5	1.0	75	15	1.69	1.96
26	L-脯氨酸	4.0	20.0	5	1.0	75	10	2.38	2.62

* 反应所用溶剂均为二氯乙烷, 氢氧化钠溶液浓度均为 33%。

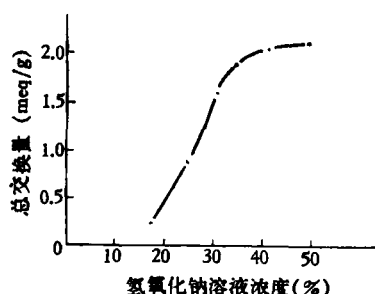
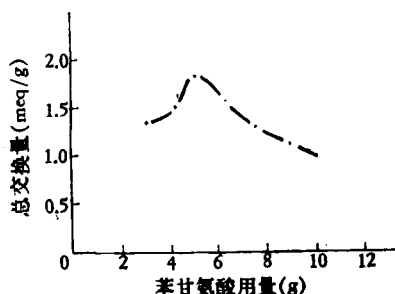
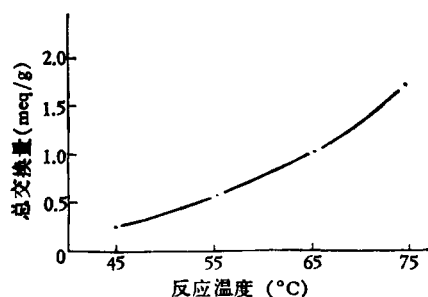
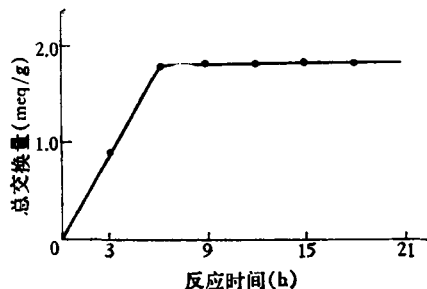
图 6 氢氧化钠溶液浓度对相转移催化反应的影响。氯甲基化树脂 (氯含量 20.0%) 5 克; 苯甘氨酸 5 克; 二氯乙烷 20 毫升; TEBA 0.5 克; NaOH 溶液 60 毫升; 反应温度 75°C ; 反应时间 15 小时。图 7 苯甘氨酸用量对相转移催化反应的影响。氯甲基化树脂 (氯含量 20.0%) 5 克; 二氯乙烷 20 毫升; TEBA 0.5 克; 33% NaOH 溶液 60 毫升; 反应温度 75°C ; 反应时间 15 小时。

图 8 反应温度对相转移催化反应的影响。氯甲基化树脂 (氯含量 20.0%) 5 克; 苯甘氨酸 5 克; TEBA 1.0 克; 二氯乙烷 20 毫升; 33% NaOH 水溶液 60 毫升; 反应时间 15 小时。

图 9 反应时间对相转移催化反应的影响。氯甲基化树脂 (氯含量 20.0%) 20 克; 苯甘氨酸 20 克; 二氯乙烷 70 毫升; 36% NaOH 水溶液 220 毫升; TEBA 3.0 克; 反应温度 75°C 。

增大。但达到某一数值后, 树脂交换量则趋于稳定。见图 5。

相转移催化反应一般均在浓碱溶液中进行。碱的浓度对本反应具有十分明显的影响, 随着碱浓度的增加, 树脂的交换量也逐渐增高。见图 6。在相转移催化反应中, 亲核试剂是通过催化剂转移而进行反应的, 实验表明, 氨基酸用量增加, 树脂交换量也增大, 但达到一定数值以后, 氨基酸用量再增大, 树脂交换量反而下降。见图 7。氯甲基化树脂的溶

胀剂用二氯乙烷为好,在保证溶胀的条件下,尽量少加二氯乙烷。在二氯乙烷-水体系中,达到迴流温度,反应最有利。见图 8。在适宜的条件下,反应 10 小时已趋于完全。见图 9。

致谢: 本工作得到南开大学元素有机化学研究所元素分析组和红外光谱分析组及徐琪寿、王文仲同志的帮助,谨此致谢。

参 考 文 献

- [1] Davankov, V. A., Semechkin, A. V., *J. Chromatogr.*, **141**, 313 (1977).
- [2] Rogozhin, S. V., and Davankov, V. A., *Ger. Pat.*, 1,932,190 (1969); *U. S. Pat.*, 3,853,906 (1974); *Chem. Abstr.*, 72,90875c (1970).
- [3] 王文同、何炳林, 自然杂志, **4**(1), 34 (1981).
- [4] Zolotarev, Yu. A., Kurganov, A. A., and Davankov, V. A., *Talanta*, **25** (9), 493 (1978).
- [5] Petit, M. A., Jozefonvicz, J., *J. Appl. Polym. Sci.*, **21** (10), 2589 (1977).
- [6] Hatch, M. J., *U. S. Pat.*, 3,277,023 (1966); *Chem. Abstr.*, 66, 95916c (1967).
- [7] 南开大学化工厂, 未发表工作。

SYNTHESIS OF α -AMINO ACID FUNCTIONALIZED STYRENE-DIVINYLBENZENE ASYMMETRIC RESINS

He Binglin Wang Wentung
Zhang Quanxing and Li Xiaobai

(Department of Chemistry, Nankai University)

ABSTRACT

The α -amino acid functionalized asymmetric resins were prepared by the reaction of the anilinium resins with α -amino acids, or by the amination of chloromethylated styrene-divinylbenzene copolymers with α -amino acids in the presence of phase-transfer catalysts for chromatographic separation of racemic compound. The structures of the asymmetric resins were confirmed by infrared spectroscopic analysis.

The factors affecting the properties of the asymmetric resins, such as the properties of solvents, amount of catalysts, the temperature and time of the reaction etc., were investigated.

The L-proline functionalized asymmetric resin was prepared by the two aforesaid procedures. The copper (II) complex of the L-proline functionalized asymmetric resin was utilized for ligand-exchange chromatography of the resolution of DL-proline, thus, we resolved the racemic mixture into the D- and L-proline.