

·研究简报·

聚合物侧基的双分子亲核取代反应—— 含 α -氨基酸手性配体的丙烯酸酯类不 对称配位树脂的合成*

王洪祚 刘芝兰

(武汉大学化学系, 武汉, 邮政编码: 430072)

关键词 α -氨基酸手性树脂、聚甲基丙烯酸2-氯乙酯、氨基酸功能基化反应、SN2反应

由于外消旋化合物通过含手性配体的不对称配位树脂进行光学拆分已有一些完全成功的报道,因而近年来研制和开拓具有不同配体,尤其是含有 α -氨基酸的手性树脂已引起人们极大兴趣^[1-3]. 考虑到丙烯酸酯类为母体的手性树脂具有价廉易得、亲水性好、配位交换效率高及无脱铜现象等优点,我们曾报道^[4]以聚(甲基)丙烯酸2-氯醇酯为基础的低交联预聚物与多种氨基酸反应制得含 α -氨基酸配体的手性树脂的吸附性能及其对 DL-Phe 对映异构体光学拆分结果. 本文报道通过大分子侧基的 SN2 反应,以甲基丙烯酸2-氯乙酯与二乙烯基苯共聚所制得的交联度为6%的共聚物为基础,与不同 α -氨基酸作用制得10种相应的含 α -氨基酸配体的手性树脂,对影响 SN2 反应的各种因素进行了较详细讨论.

低交联度的甲基丙烯酸2-氯乙酯与二乙烯基苯共聚物的制备,参照前文^[4]进行. 甲基丙烯酸2-氯乙酯 b. p. 57.5°C/1kpa; n_D^{20} 1.4513; 交联度为6%的相应共聚物树脂 P-I, Cl% 17.35; 含 α -氨基酸配体手性树脂的制备按前文^[4]进行其结果列于表1.

P-I 树脂的红外光谱分析表明,在 1735cm^{-1} , 1244cm^{-1} 及 1159cm^{-1} 处有酯基特征吸收, 666cm^{-1} 处有 C-Cl 键的特征吸收以及苯环的特征吸收,而当进行氨基酸功能基化反应后,在生成的手性树脂中 666cm^{-1} 处吸收峰消失,而在 $2500-3600\text{cm}^{-1}$ 处出现很强的羧酸 O-H 伸缩振动吸收峰,当此类手性树脂与 Cu(I) 离子络合后,则此峰又消失而在 1385cm^{-1} 处出现很强的对称羧酸根阴离子伸缩振动吸收峰. 这些图谱变化表明在本实验具体反应条件下,无需进行羧基保护,采用与 α -氨基酸直接进行亲核取代反应的方法,能方便地得到氨基与预聚物活性基共价键合的相应氨基酸配位树脂(见表1).

* 1992年5月16日收到

Tab. 1 P-I-AA Resins

NO.	Sample	Elem. anal. of resins			Cont. of AA in resin (mmol/g)
		C%	H%	N%	
1	P-I-L-Leu	56.06	7.84	2.99	2.13
2	P-I-L-Lys	58.46	8.35	3.84	1.37
3	P-I-L-Cys	53.96	7.08	2.17	1.55
4	P-I-L-Met	59.01	8.50	4.03	2.88
5	P-I-L-Pro	58.92	8.09	3.65	2.61
6	P-I-L-Hyp	57.05	7.69	3.27	2.34
7	P-I-L-Tyr	56.87	7.34	2.40	1.72
8	P-I-L-His	58.99	8.26	4.15	0.99
9	P-I-L-Glu	57.44	7.84	2.21	1.58
10	P-I-L-Ser	54.92	6.91	1.07	0.76

P-I 0.5g, DMF/H₂O=10:7(ml), 100-110°C, 24h

氨基酸与预聚物在有机溶剂/水的混合溶剂体系中,在碱催化下进行的是SN₂历程的亲核取代反应,溶剂种类对反应有很大影响,在不同溶剂中进行的氨基酸功能化反应的结果如表2所示.

Tab. 2 The effect of solvents on reaction

NO.	Solvents		Products	
	Name	ϵ	N%	Cont. of AA in resin(mmol/g)
1	DMF	37-38	3.48	2.46
2	DMSO	45-49	0.87	0.62
3	Dioxane	2-2.5	0.40	0.29
4	THF	7-7.5	0	0
5	Acetone	20-21	0	0
6	EtoH	24	0	0

P-I 0.5g, L-Met. 0.45g, K₂CO₃ 1g, 10ml, H₂O 7ml, 24h.

与在典型的有机物SN₂反应中一样,溶剂的性质决定着离去基团与碳原子的连接方式,在偶极非质子溶剂中,由于偶极正端藏于分子内部,对于负离子较少溶剂化,故亲核试剂一般可以不受偶极溶剂分子包围,所以SN₂反应在偶极溶剂中进行比在质子溶剂中为快.由表2可见除乙醇外,其余均为偶极非质子溶剂,这对SN₂反应是有利的.虽然它们均能较好地溶胀聚合物,其中丙酮的溶胀能力还大于DMF,但只有在DMF/H₂O的混合溶剂中,氨基酸的功能基化反应才显著进行.这是由于偶极非质子溶剂对溶质的溶剂化能力的大小亦对SN₂反应有着重要影响.极性过大,则溶质在其中离解为“独立”离子,这类溶剂一般 $\epsilon > 40$,而极性太小,则溶质在其中呈溶剂化的紧密离子对状态,这类溶剂一般 $\epsilon < 15$,此两类状况一般说均不利于SN₂反应的进行,只有离去基团与碳原子间呈溶剂分隔的离子对状态,才有利于SN₂反应的进行.一般选用偶极非质子溶剂 $\epsilon = 15-40$ 时常呈现

此种状态. 另外, 在 SN2 反应历程中过渡态的极性不如亲核试剂大, 即极性由大变小, 故增加溶剂的极性, 反而使极性大的亲核试剂溶剂化, 而不利于 SN2 反应过渡态的形成. 由表 2 可见, DMF 及丙酮的 ϵ 值均在 15—40 范围内, 但丙酮的 ϵ 值较小, 远不及 DMF, 同时其沸点较低, 反应时难以克服反应活化能, 这可能也是反应难以进行的原因之一.

在 DMF 中反应, 溶剂用量对反应亦有影响, 结果见表 3. 在保证预聚物充分溶胀的前提下, 适当减少溶剂用量, 对功能基转化是十分有利的.

Tab. 3 The effect of solvent amount on reaction

NO.	Solvent DMF(ml)	Products	
		N%	Cont. of AA in resins (m mol/g)
1	2.5	2.84	2.02
2	6	3.27	2.34
3	10	2.38	1.70

P-I 0.5g, L-Met. 0.5g, K_2CO_3 0.5g, H_2O 7ml, 100°C, 24h

我们选用 K_2CO_3 作催化剂, 反应液的 pH 值控制在 9—10 范围内, 由于它大于所用 α -氨基酸的等电点, 氨基酸的存在形式主要为 $H_2NCH_2COO^-$, 其亲核性能大于其共轭酸 $H_3^+NCHRCOO^-$ 的亲核性, 故无需对羧基进行保护, 采用 α -氨基酸与预聚物直接进行亲核取代反应, 而得到氨基与预聚物活性基团共价键合的相应氨基酸配位树脂. 随着 K_2CO_3 浓度增大, 氨基酸功能基化反应程度提高, 这可能是由于反应体系碱性增大, 以 $H_2NCHRCOO^-$ 形式存在的 α -氨基酸浓度提高, 亲核性增强, 从而有利于 SN2 反应的进行, 其结果如表 4 所示.

Tab. 4 The effect of base amount on resin

NO.	L-Met. (g)	K_2CO_3 (g)	Products			
			Elem. anal.			Cont. of AA in resin (mmol/g)
			C%	H%	N%	
1	0.5	0.25	54.42	6.88	1.06	0.76
2	0.5	0.50	55.47	7.47	2.34	1.70
3	0.5	1.00	56.26	7.68	3.48	2.48
4	0.5	1.50	59.01	8.50	4.03	2.88

P-I 0.5g, DMF 10ml, H_2O 7ml, 100°C, 24h

在浴温为 70—140°C 范围内, 以 P-I 树脂与 L-蛋氨酸的反应为例, 其所得树脂的氨基酸含量与反应温度关系如图 1 所示, 由图可见其最佳反应温区为 100—110°C. 当反应温度较低时, 因不足以克服形成过渡态 $[N_2^{\delta-} \cdots R \cdots X^{\delta-}]$ 所需活化能, 因而反应程度较低, 而预聚物活性基团的水解反应相对于氨基酸功能基化反应而言, 其活化能较高, 故其水解产物是一平衡控制产物, 提高反应温度则有利于水解反应, 因而当反应温度较高时, 氨基酸功能基化反应程度也降低.

随着反应时间的延长, 氨基酸功能基化反应程度提高, 但大约反应十小时后, 若继续延长反应时间, 则反应程度基本保持不变, 其结果如图 2 所示. 由图可见, 在本实验条件下,

预聚物的氯原子较易于发生转化. 正如前段所述, 由于氨基酸转化反应活化能较低, 产物为速度控制产物, 故反应起始阶段该反应优先进行, 但随着时间延长, 反应逐渐达到平衡, 氨基酸功能基化反应与预聚物氯的水解反应二者转化率之比由该反应温度下二者的速度常数之比值决定, 应为一定值. 在图2所列反应条件下, 若反应时间为30小时, 则反应产物的元素分析为 C%57.47, H%8.12, N%2.84, 而 Cl%为0, 即预聚物侧链上的氯原子已完全反应, 部分转化为氨基酸残基, 部分转化为羟基.

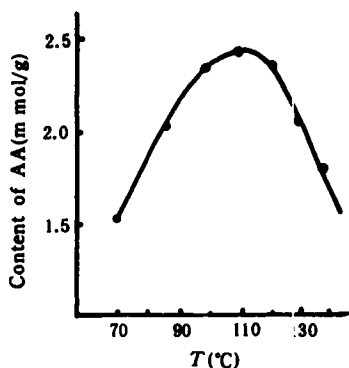


Fig. 1 The effect of temp. on reaction
P-I 0.5g; L-Met 0.5g; K_2CO_3 1g;
DMF 10ml; H_2O 7ml; 50°C

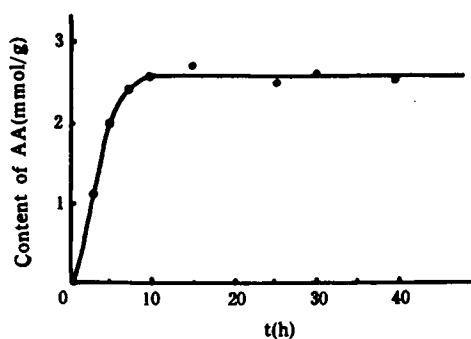


Fig. 2 The effect of time on reaction P-I 0.5g;
L-Met. 0.5g; K_2CO_3 1g; DMF 10ml;
 H_2O 7ml; 100°C

亲核试剂用量对反应有明显影响, 当预聚物中氯原子的摩尔数与氨基酸摩尔数之比为1:1后, 继续增大氨基酸的摩尔用量, 所得相应产物中氨基酸含量不再提高, 甚至还有降低. 在不同碱浓度下进行反应, 皆呈现相同趋势. 结果如表5所示.

Tab. 5 The effect of AA condensation on reaction

NO.	L-Met. (g)	K_2CO_3 (g)	Products			
			Elem. anal.			Cont. of AA in resin (mmol/g)
			C%	H%	N%	
1	0.5	0.5	55.47	7.47	2.38	1.70
2	0.9	0.5	57.06	7.61	2.37	1.69
3	1.5	0.5	56.05	7.56	1.99	1.43
4	0.45	1.0	56.26	7.68	3.48	2.48
5	1.0	1.0	59.09	8.31	3.45	2.47

P-I 0.5g, DMF 10ml, H_2O 7ml, 100°C, 24h

亲核试剂亲核性的大小对 SN_2 反应有较大影响, 亲核性愈强, 反应愈易进行, 由于亲核性仲胺 > 伯胺, 故在相同反应条件下, 脯氨酸及羟脯氨酸较其它含伯胺的氨基酸更易于反应, 例如当预聚物中氯原子与氨基酸摩尔比为1:1时, 在相同条件下反应所得 P-I-L-脯氨酸、P-I-L-羟脯氨酸及 P-I-L-丝氨酸中相应的氨基酸含量就有较大区别, 分别为 2.61, 2.34 及 0.76mmol/g.

为应用目的, 本实验采用低交联度共聚物为起始预聚物, 除在溶剂中的溶胀程度外, 亲核试剂氨基酸分子的结构特征、体积大小及与预聚物大分子的相容性等对反应亦有较

大影响,实验表明,凡体积较小,与大分子相容性较好的氨基酸都易于扩散到大分子网络内部,有利于反应进行.棒状分子较球状分子更有利于反应.例如在相同反应条件下,所得P-I-L-亮氨酸及P-I-L-组氨酸中氨基酸含量有较大差异,分别为2.13,1.72及0.49mmol/g,则清楚地说明了这一影响.

参 考 文 献

- [1] 王洪祚、刘芝兰,应用化学,1990,7(1),10
- [2] DAVANKOV, V. A., *Pure Appl. Chem.*, 1982, 54(11), 2159
- [3] 何炳林、金仁华、郭贤权、张根柱,应用化学,1986,3(1),9
- [4] 王洪祚、刘芝兰,中国化学会全国第四届离子交换与吸附科学讨论会论文集,1989,宁波

STUDIES ON THE SN₂ REACTION OF THE SIDE CHAIN GROUP IN THE POLYMER—SYNTHESSES OF ETHYL α -METHYLACRYLATE ASYMMETRIC RESINS CONTAINING CHIRAL α -AMINO ACID LIGANDS

WANG Hongzuo LIU Zhilan

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan, post code: 430072)

ABSTRACT

The macromolecular reaction is one of the important basic methods for synthesis of functional polymers. Being used for resolution of α -amino acid enantiomers, ten different poly(ethyl α -methacrylate) containing chiral α -amino acid ligands were prepared and the SN₂ reaction mechanism was discussed in detail. The effects of the property and amount of solvent, the types and concentration of α -amino acid, the temperature and time of reaction and the base catalysts on the SN₂ reaction were also discussed.

Key words Asymmetric resin containing chiral α -amino acid ligand, Poly(2-Chloroethyl α -methacrylate), Functional reaction of α -amino acid, SN₂ reaction