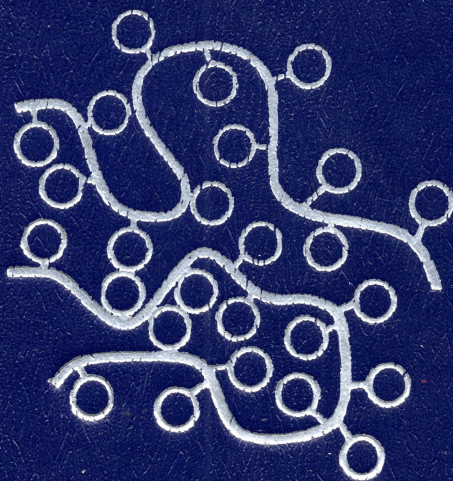


**РЕАКЦИИ
НА ПОЛИМЕРНЫХ
ПОДЛОЖКАХ
В ОРГАНИЧЕСКОМ
СИНТЕЗЕ**



POLYMER-SUPPORTED REACTIONS IN ORGANIC SYNTHESIS

Edited by

P. Hodge

Department of Chemistry University of Lancaster

and **D.C. Sherrington**

Department of Pure and Applied Chemistry

University of Strathclyde

A Wiley-Interscience Publication

John Wiley & Sons

Chichester·New York·Brisbane·Toronto

РЕАКЦИИ НА ПОЛИМЕРНЫХ ПОДЛОЖКАХ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Редакторы

П. Ходж и Д. Шеррингтон

**Перевод с английского
канд. хим. наук В.Б. Иванова**

Москва «Мир» 1983

ББК 24.7

Р 31

УДК 541.84 + 547

- Д.К.Шеррингтон, П.Ходж, Т.Кунитакэ, Ч.У.Питтман, мл.,
Дж.М.Дж.Фрехет, Дж. М. Стюарт, М. Дж. Гейт
Р31 **Реакции** на полимерных подложках в органическом синте-
зе: Пер. с англ. / Под. ред. П.Ходжа, Д.Шеррингтона. — М.:
Мир, 1983. — 608 с., ил.

В коллективной монографии, изданной под редакцией известных английских ученых, рассматривается важное и очень перспективное приложение химии макромолекул к задачам классического органического синтеза. Конечная цель такого синтеза — органическое вещество, в том числе пептиды, олигонуклеотиды. Полимер выступает как участник реакции, обеспечивающий либо высокую скорость процесса, либо селективность, либо то и другое вместе.

Книга предназначена для химиков-органиков, биооргаников, специалистов в области химии полимеров.

Р 1807000000-302 111-83, ч. 1
041(01)-83

ББК 24.7
547

Редакция литературы по химии

© 1980, by John Wiley
& Sons, Ltd. All rights
reserved. Authorised
translation from the En-
glish language edition
published by John Wiley
& Sons, Ltd.

© Перевод на русский
язык, "Мир", 1983

От переводчика

Мы уже привыкли к тому, что в последнее время наиболее интенсивно развиваются те области, в которых соприкасаются интересы и методы различных отраслей науки. К числу таких областей относится и органический синтез с использованием реагентов на полимерных носителях. Прежде всего это обусловлено развитием исследований по химии полимеров, благодаря чему стали доступны материалы с широким набором физических и химических свойств. Важное значение имеет также возможность легко автоматизировать проведение синтезов на носителях, что делает их привлекательным уже на стадии исследования, но становится особенно ценным при осуществлении процессов в промышленности. Первоначально полимеры использовали в органической химии как катализаторы, но затем их стали все чаще применять для присоединения реагентов. Интерес к реакциям на полимерах особенно возрос после появления в 1963 г. работы Меррифилда, посвященной твердофазному синтезу пептидов. Метод Меррифилда оказался настолько удачным, что стал в настоящее время основным при синтезе пептидов и послужил стимулом к разработке аналогичных методов для других природных соединений.

Данная книга представляет собой первую попытку обобщить большой фактический материал, который накоплен в этой новой области. Коллектив авторов поставил перед собой задачу охватить все аспекты проблемы – от синтеза подходящих полимерных носителей до их конкретных применений. При такой широкой тематике выбранная редакторами – П.Ходжем и Д.Шеррингтоном – форма сборника отдельных статей, написанных по общему плану, по-видимому, наиболее целесообразна. Каждый из авторов является одним из ведущих специалистов в своей области, поэтому разделы книги, как правило, служат не только введением в эту область, но и содержат критический анализ состояния и перспектив ее развития.

Книга предназначена для широкого круга специалистов, работающих в области органической химии, химии высокомолекулярных соединений и биохимии, а также других научных и инженерно-технических

работников, интересующихся проблемами синтеза и анализа органических соединений. В ней подробно обсуждены достоинства и недостатки полимерных носителей различных типов, методы их получения, а также свойства и методы синтеза реагентов на полимерных носителях. Последовательно рассмотрен кислотно-основной и ферментоподобный катализ полимерами, а также катализ нанесенными на полимеры соединениями переходных металлов. Кислотно-основной и окислительно-восстановительный катализ представляют наибольший интерес с точки зрения возможности использования полимерных носителей в промышленном масштабе, поэтому основное внимание в соответствующих разделах уделено селективности катализа и многократному использованию катализатора, в то время как кинетические аспекты катализа такими системами рассмотрены более кратко. Важное значение имеют сведения об использовании при синтезе нанесенных на полимеры защитных групп, позволяющих селективно блокировать лишь одну группу в бифункциональных соединениях. В связи с тем что применение полимерных носителей приводит к наиболее существенным достижениям при синтезе природных полимеров и олигомеров, особенно подробно обсуждены методы получения пептидов, олигосахаридов и олигонуклеотидов. Кроме синтетических, рассмотрены и другие применения полимерных носителей, а именно для проведения фотохимических процессов, в хроматографии, для иммобилизации ферментов, при исследовании роли промежуточных продуктов в химической реакции и для ряда других целей. Большую помощь экспериментатору окажут приведенные в приложении наиболее удачные методики получения некоторых широко используемых носителей.

При таком комплексном подходе к анализу интенсивно развивающейся новой области, естественно, не все затронутые в книге вопросы оказались достаточно подробно освещены и рассмотрены с общих позиций. В частности, в книге содержится лишь упоминание об использовании иммобилизованных в полимерах ферментов для синтеза и анализа органических соединений, хотя такие системы имеют, и несомненно, будут иметь в обозримом будущем, большее значение, чем ферментоподобные катализаторы на основе линейных полимеров, рассмотренные в гл. 4.

Используемые в переводе термины и обозначения в основном соответствуют тем, которые применяют авторы. Одним из немногих исключений является термин "полимерный носитель", который был использован наряду с выражением "полимерная подложка" в связи с дос-

таточной распространенностью обоих терминов в советской научной литературе.

Можно надеяться, что книга окажется полезной начинающим исследователям и студентам, для которых она послужит введением в эту новую и перспективную область органической химии. Вместе с тем она несомненно представляет интерес и для научных работников, которые уже активно используют полимерные носители, так как поможет им ознакомиться с достижениями в смежных областях.

В.Иванов

Предисловие

В последние 10 – 15 лет заметно возросло число работ по получению и исследованию связанных с полимерными носителями химически активных частиц. Эти исследования выполнены не только специалистами в области химии полимеров, но также и химиками-органиками, неорганиками и биохимиками. В книге впервые с единой точки зрения рассмотрены аспекты этой проблемы, относящиеся к органическому синтезу. Каждая глава написана исследователем, активно работающим в данной области. Можно надеяться, что обсуждение имеющихся результатов в рамках одной книги будет полезным не только тем, кто захочет использовать имеющиеся методы в своей работе, но и облегчит возможность учиться друг у друга тем исследователям, которые уже разрабатывают конкретные разделы этой области. Особенно надеемся, что это поможет заполнить пробел между классической органической и классической полимерной химией.

Август 1979 г.

*П.Ходж
Д.Шеррингтон*

Введение редакторов: почему изучают реакции на полимерных носителях

Последние 10 – 15 лет растет популярность простой, но многообещающей идеи: присоединить химически реакционноспособные частицы к нерастворимым носителям [1]. Эта идея нашла применение в органической и неорганической химии, в биохимии и биологии. В данной книге впервые рассмотрено использование реакций на полимерных подложках (носителях) в органическом синтезе, причем таких органических реакций, в которых реагент, катализатор или субстрат присоединены к полимеру. Для того чтобы облегчить сравнение, иногда обсуждаются также реакции с использованием других носителей, например силикагеля [2].

Исследование реакционноспособных полимеров представляет собой область, которой еще недавно в основном пренебрегали. Химики, занимающиеся полимерами, стремились изучать синтез и физические свойства полимеров, что, конечно, приводило к росту промышленности пластических масс. Химики-органики, с другой стороны, стремились сконцентрировать свои усилия на изучении относительно малых, хорошо определяемых молекул или природных полимеров. Поэтому синтетические реакционноспособные полимеры оставались мало изученными. Цель этой книги – собрать и обобщить появившиеся в последнее время в данной области многочисленные работы, относящиеся к органическому синтезу.

В гл. 1 рассмотрен синтез полимеров, содержащих функциональные группы, их физические свойства, а также факторы, влияющие на выбор подходящих условий реакций. Последующие главы поэтому лишь кратко затрагивают эти аспекты, которые тем не менее очень важны и которые необходимо учитывать. Глава 2 посвящена реагентам, на-

несенным на полимерные подложки. В следующих трех главах обсужден катализ ионообменными смолами, ферментоподобный катализ и катализ комплексами переходных металлов, нанесенными на полимерные носители. В гл. 6 – 9 рассмотрены различные реакции с использованием субстратов на полимерных подложках, причем гл. 6 посвящена синтезу низкомолекулярных соединений, а последующие – синтезу на носителях природных полимеров трех основных типов: полипептидов, полисахаридов и полинуклеотидов. В гл. 10 очень кратко рассмотрены реакции других частиц на полимерных носителях, включая некоторые применения в биологии. Многие синтезы с использованием полимеров имеют большое значение и находят широкое применение, поэтому в приложении для читателя – новичка в этой области – дано детальное руководство по проведению экспериментов.

Присоединение *реагента* или *субстрата* к нерастворимому носителю дает ряд практических преимуществ, среди которых можно выделить следующие:

1. Упрощается завершающая стадия реакции, так как частицы на носителе легко отделить от остальных частиц фильтрованием, что позволяет избежать обработки продукта или продуктов реакции водой или не применять хроматографического разделения реагентов на стадии завершения реакции.

2. Если это приводит к увеличению выхода реакции, можно использовать избыток реагентов, причем не возникает проблем, связанных с разделением.

3. Когда используют реагент на полимерном носителе, израсходованное вещество легко регенерировать и можно использовать повторно. Это важно с экономической точки зрения, так как может сделать целесообразным получение сложных реагентов на носителях.

4. Если реакция протекает практически до конца, так что для завершения реакции требуются только фильтрование и промывка, становится возможным автоматизировать процесс. Это очень ценно для использования процесса в промышленных масштабах.

5. Если реакция протекает очень легко, ее можно провести, используя колонку с реагентом или субстратом на носителе и пропуская через колонку другие реагенты.

6. Так как сшитые полимеры нерастворимы и нелетучи, они нетоксичны и не имеют запаха. Следовательно, проведение реакций с участием, например, тиолов или соединений селена на полимерных носителях позволит сделать их более приемлемыми с точки зрения загрязнения окружающей среды.

Практические преимущества *катализаторов*, присоединенных к нерастворимым носителям, аналогичны приведенным выше. Они известны уже давно, и такие катализаторы широко используют в промышленности. Так, продукты реакции легко отделить от катализатора, который можно использовать повторно. Катализаторы на нерастворимых носителях можно применять в проточных системах. В подавляющем большинстве промышленных катализаторов на носителях катализатор связан с носителем физическими силами, точная природа которых обычно неизвестна. Неизвестна во многих случаях и истинная структура частиц катализатора в этих системах. Этот тип относительно плохо определенных физически частиц на носителях в данной книге не рассмотрен. Мы обсудим лишь растворимые катализаторы, которые "гетерогенизируют" химически, связывая их с подходящим носителем, имеющим функциональные группы.

Основная причина использования *нерастворимых* носителей состоит в том, что находящиеся на нем частицы легко отделить фильтрованием от других не связанных с носителем частиц. В некоторых случаях может оказаться полезной также способность частиц на носителе оседать или всплывать в реакционной смеси при соответствующем регулировании ее плотности. В качестве носителей используют и *растворимые* полимеры, но разделение в этом случае осуществить труднее. Наиболее простой метод — осаждение полимера при прибавлении реакционной смеси к подходящему растворителю. Если это не удастся, полимер можно отделить с помощью более трудоемкого метода мембранного фильтрования.

Фактически все реакции, протекающие в организме животных и в растениях, катализируют ферменты, которые можно рассматривать как особый вид полимеров с функциональными группами. Следовательно, имеется сходство между реакциями на полимерных носителях и ферментативными реакциями. Это подтверждено некоторыми общими эффектами, наблюдаемыми в этих двух случаях. Изучение таких эффектов на шитых полимерах затруднено вследствие их нерастворимости, поэтому во многих случаях исследование легче проводить, используя растворимые линейные полимеры.

Терминология

Термин "*на носителе*" используется тогда, когда молекулы с хорошо определенной структурой присоединены специфическими кова-

лентными или ионными связями к носителю из полимера или неорганического оксида. Некоторые авторы постоянно пользуются другими терминами, такими, как "*фиксированный*" или "*прикрепленный*". Их можно считать синонимами термина "*на носителе*". Термин "*иммобилизованный*" наиболее часто используют в биологическом или биохимическом контексте. *Иммобилизованные* частицы могут быть очень специфически химически связаны с носителем или просто физически захвачены или инкапсулированы матрицей носителя.

Обозначение "*твердофазный метод*" синтеза общепринято. Первоначально оно было введено Меррифилдом. Термин не дает точной молекулярной картины используемого процесса, но его обычно применяют при использовании существенно нерастворимого носителя в виде полимера или неорганического оксида.

В химии полимеров термин "*смола*" обычно применяют при описании всех твердых или полутвердых полимеров независимо от того, сшиты или нет эти полимеры. Однако при обсуждении реакций на полимерных носителях термин "*смола*" обычно используют для описания полимеров, которые имеют трехмерную сетку и, следовательно, нерастворимы.

Для того чтобы упростить химические уравнения, в книге применен ряд сокращенных обозначений, два из которых особенно часто применяемые показаны ниже. Первое означает органический макромолекулярный или полимерный носитель с наиболее важной боковой группой, а второе — носитель, причем он может быть как органическим, так и неорганическим. Так как ни один из этих символов нельзя использовать для того, чтобы указать более подробные данные о природе носителя, то необходимые сведения будут даны по ходу изложения в тексте.



кулярный или полимерный носитель с наиболее важной боковой группой, а второе — носитель, причем он может быть как органическим, так и неорганическим. Так как ни один из этих символов нельзя использовать для того, чтобы указать более подробные данные о природе носителя, то необходимые сведения будут даны по ходу изложения в тексте.

Литература

1. Общие вопросы применения нанесенных на полимеры реагентов рассмотрены в следующих обзорах:
 - а) Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports, ed. by Stark G.R., Academic Press, New York, 1971.
 - б) Ellinger L.P., Chem.Soc.Ann.Rep., **В70**, 322(1973).

- в) *Pittman C.U., Evans G.O.*, Chem.Technol., **1973**, 560.
- г) *Ledwith A., Sherrington D.C.*, in: "Molecular Behaviour and the Development of Polymeric Materials", ed.by Ledwith A., North A.M., Chapman and Hall, London, 1974, Chapter 9, p. 303.
- д) *Leznoff C.C.*, Chem.Soc.Rev., **3**, 65(1974).
- е) *Blossey E.C., Neckers D.C.*, Solid Phase Synthesis, Halsted Press, New York, 1975.
- ж) *Neckers D.C.*, J.Chem.Educ., **52**, 695(1975).
- з) *Patchornik A., Kraus M.A.*, in: "Encyclopaedia of Polymer Science and Technology, ed.by Mark H.F., Gaylord N.G., Bikales N.M., Interscience, New York, 1976, Supplement to Vol. 1, p. 468.
- и) *Patchornik A., Kraus M.A.*, Pure Appl.Chem., **43**, 503(1975); **46**, 183(1976).
- к) *Crowley J.I., Rapoport H.*, Accounts Chem.Res., **9**, 135(1976).
- л) *Crosby G.A.*, Aldrichimicia Acta, **9**, 15(1976).
- м) *Mathur N.K., Williams R.E.*, J.Macromol.Sci.Rev., **C15**, 117(1976).
- н) *Heitz W.*, Adv.Polymer.Sci., **23**, 1(1977).
- о) *Hodge P.*, Chem.Brit., **14**, 237(1978).
- 2. *McKillop A., Young D.W.*, Synthesis, **1979**, 401, 481.

1

Получение полимерных носителей с функциональными группами и их свойства

1.1. Введение

В качестве носителей изучено большое число полимерных и неорганических материалов. Многие из них удобно использовать в виде промышленных образцов, другие можно легко синтезировать в лаборатории. На практике синтез в лаборатории позволяет более точно знать структуру носителя и, что не менее важно, вероятные примеси. С точки зрения успеха или неудачи данного химического превращения чрезвычайно важной может быть предыстория носителя, поэтому материалы, полученные из промышленных источников, должны быть обработаны в соответствии с рекомендованной последовательностью операций, позволяющих тщательно отмыть примеси [1, 2]. Но даже такое строгое соблюдение деталей эксперимента иногда не дает эффекта, так как на некоторых носителях остаются следы как органических, так и неорганических частиц, которые прилипают очень прочно.

В последние годы широкое применение нашли частицы из линейных и сшитых органических макромолекул, причем особенно привлекательны с экспериментальной точки зрения частицы из сшитых полимеров, так как их легко отфильтровать и очистить. Неорганические оксиды и стекла более широко использовали на практике в промышленных масштабах, особенно в установках для осуществления высокотемпературных каталитических процессов. Однако было и несколько попыток воспроизвести с помощью различных неорганических носителей изящные синтезы, осуществляемые хорошо изученными реагентами на полимерных носителях [3 – 5].

Данная глава представляет собой обзор различных методов полу-

чения носителей основных типов и методов их обработки с целью введения функциональных групп. Рассмотрены также структура и физические свойства носителей. Обсужден ряд эффектов, обусловленных влиянием матрицы и микроскопического окружения, которые могут возникать в реакциях с участием частиц на носителях.

1.2. Получение, структура и свойства носителей

1.2.1. Синтез линейных полимеров

Синтетические линейные макромолекулы могут быть получены путем либо поликонденсации, либо полимеризации.

Поликонденсация представляет собой многократное повторение элементарных процессов конденсации, которое приводит к образованию частиц с длинной цепью [6]. Например, при взаимодействии диола с двухосновной кислотой образуется полиэфир, а диамина с двухосновной кислотой — полиамид. Очень часто эти процессы катализуются кислотами, хотя, например, конденсация хлорангидридов кислот или изоцианатов с аминами или спиртами протекает и в отсутствие катализатора (схема 1). Механизм каждой стадии реакции обычно тот же, что и в простых мономерных системах, и рост цепи может осуществляться по обоим концам растущей макромолекулы. Чистые мономерные

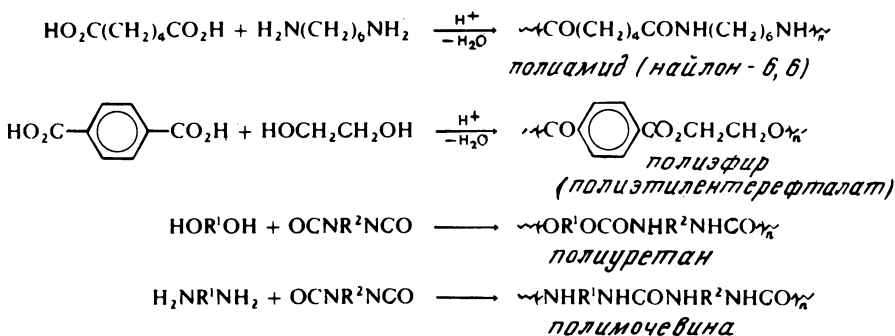


Схема 1.

компоненты надо готовить очень тщательно, так как продукты с большой молекулярной массой можно получить, только осуществляя реакцию до высоких степеней превращения. Молекулярную массу очень удобно контролировать, используя малые количества моnofункциональных добавок.

Полимеризация происходит, напротив, как реакция по одному концу, причем рост цепи инициирует реакционноспособное промежуточное

Стандартный кинетический анализ схемы свободнорадикальной реакции позволяет получить математические выражения как для скорости полимеризации, так и для средней степени полимеризации (числа мономерных сегментов) образовавшегося полимера в виде зависимости от концентраций инициатора и мономера и констант скоростей элементарных процессов [9]. В настоящее время константы для всех обычных мономеров имеются в литературе [10]. Таким образом, для выбранных условий реакции можно предсказать скорость полимеризации и молекулярную массу продукта или, наоборот, рассчитать необходимые условия для получения продукта с данной скоростью и молекулярной массой.

Хотя с препаративной точки зрения полимер проще всего синтезировать, просто прибавляя соответствующее количество инициатора к известной навеске чистого жидкого мономера (*полимеризация в массе*), этот процесс имеет ряд существенных недостатков. Так как винильная полимеризация, вообще говоря, сильно экзотермична (ΔH полимеризации обычно ~ 80 кДж/моль [10]), реакция, осуществляемая в массе, может быстро ускоряться и в предельных случаях вызывать быстрое и бурное улетучивание оставшегося мономера. Наиболее удовлетворительный способ избежать этого заключается в проведении полимеризации в растворе или суспензии. При *полимеризации в растворе* мономер просто растворяют в подходящем растворителе, который действует как разбавитель и переносчик тепла, а полимеризацию инициируют, как описано выше. Если выбранный растворитель совместим как с мономером, так и с полимером, полимер образуется в растворе и может быть выделен осаждением при добавлении нерастворителя. Если же применяемый в реакции растворитель не совместим с полимером, то полимер осаждается сразу же после образования.

Несмотря на то что полимеризация в растворе удобна для осуществления синтеза полимеров в лабораторных условиях, она оказывается слишком дорогой для применения в промышленных масштабах, поэтому в этом случае обычно используют *суспензионную полимеризацию*. По этому методу жидкий мономер или смесь сомономеров суспендируют в избытке несмешивающегося растворителя, который действует как эффективный переносчик тепла [11 – 13]. Гидрофобные мономеры, например стирол, суспендируют в воде, в то время как для гидрофильных частиц, таких, как акриламид, используют обращенные суспензии, для получения которых водные растворы диспергируют в углеводородных или хлорированных углеводородных растворителях. В принципе



Рис. 1 . Бусинки сополимера стирола и дивинилбензола, полученные суспензионной полимеризацией.

факторы, влияющие на реакции в суспензиях этих двух типов, одинаковы, хотя опубликовано больше данных по системам типа "масло в воде", которые встречаются чаще. Обычно суспензии поддерживают путем непрерывного перемешивания реакционной смеси, а также благодаря использованию различных стабилизаторов суспензий, например поливинилового спирта или фосфата кальция. В качестве инициаторов свободнорадикальных процессов используют соединения, растворимые в мономерной фазе. И в этом случае полимеризацию инициируют путем термического распада соединения. В ходе полимеризации сферические капельки жидкого мономера превращаются в сферические частицы твердого полимера, часто называемые "бусинками" или "жемчужинами" (рис. 1). Кинетически система ведет себя просто, как и при полимеризации в массе, но с учетом того, что большой объем распадается на очень маленькие фрагменты. Продукт в виде бусинок легко собирают обычным фильтрованием и отмывают от стабилизатора и других примесей. После высушивания он представляет собой свободно пересыпающийся материал, который удобно перерабатывать в боль-

ших масштабах. Несмотря на то что метод суспензионной полимеризации является в некоторой степени скорее искусством, чем наукой, разработан ряд основополагающих принципов его применения. Более подробные сведения об этом методе можно найти в приложении.

1.2.2. Конформация линейных полимеров в растворе

Органические макромолекулы представляют собой обычно линейные соединения с длинной цепью и состоят из многих мономерных звеньев, соединенных вместе. В соответствующем растворителе такие макромолекулы растворяются, образуя истинные молекулярные растворы. В этом состоянии полимерная цепь обычно находится в виде статистического клубка (рис. 2), который в зависимости от термодинамики взаимодействия полимера с растворителем может быть очень рыхлым или плотно сжатым [14]. Некоторые макромолекулы могут существовать в растворе в более точно определенной форме, например в виде "жесткой палочки". Обычно хорошо совместимый (хороший) растворитель создает конформацию рыхлого клубка, а при постепенном снижении сольватирующей способности среды витки клубка соприкасаются и в конце концов происходит осаждение полимера. В разбавленных растворах (приблизительно < 2 масс.%) полимерные клубки фактически отделены друг от друга. Однако при увеличении концентрации начинается взаимное проникновение цепей и в итоге возникают объемные переплетения. Растворимость макромолекулы, размеры ее клубка и концентрация, при которой начинается переплетение, зависят от длины полимерной цепи, т.е. от ее молекулярной массы.

Если в агрегате полимерные молекулы соединены ковалентными связями, то возникает бесконечная трехмерная пространственная сетка с почти бесконечной молекулярной массой. Такую систему называют сшитой. Она не может больше образовывать истинных молекулярных растворов (см. разд. 1.2.4).

Способность данного растворителя растворять линейный полимер зависит от природы основной цепи, и в особенности от ее полярности. Такие макромолекулы, как полистирол (и другие с преимущественно углеводородным каркасом), относительно неполярны и гидрофобны. Они, следовательно, совместимы с такими растворителями, как толуол и бензол, но нерастворимы в воде и спиртах. Другой крайней противоположностью являются очень гидрофильные полимерные молекулы, например полиакриламид, который растворим в воде, но с трудом растворяется в других обычных растворителях. Некоторые вещества, например линейный полиэтилен, полиэфиры и полиамиды, имеют высокую

Взаимодействие растворителя с данным конкретным полимером — сложный процесс, результаты которого трудно предсказать детально. Экспериментальные результаты в этой области, однако, очень компетентно изложены в справочнике [10], который служит полезным источником ссылок на литературу при планировании опытов. Необходимо всегда помнить также, что нанесение реагента, катализатора или защитной группы на основную цепь полимера может менять природу макромолекулы, и поэтому способность к сольватации у модифицированного полимера становится иной, чем у исходного, а это имеет значение для последующих реакций.

1.2.3. Синтез сшитых полимеров

Сшитые полимеры состоят из бесконечных сеток, образованных связанными друг с другом линейными цепями. Этого можно достичь непосредственно в ходе процесса полимеризации или с помощью отдельной реакции, которую проводят после синтеза линейных макромолекул. Когда речь идет о полимерных носителях, чаще всего, несомненно, применяют первый метод.

Конденсационные полимеры со сшитой структурой легко получают путем включения в смесь мономеров соответствующих количеств компонента с тремя функциональными группами. Так, сшитые полиэфиры или полиуретаны получают при использовании вместе с диольной компонентой глицерина (схема 3). Такие материалы имеют большое промышленное значение [21]. Бесконечную трехмерную сетку получают

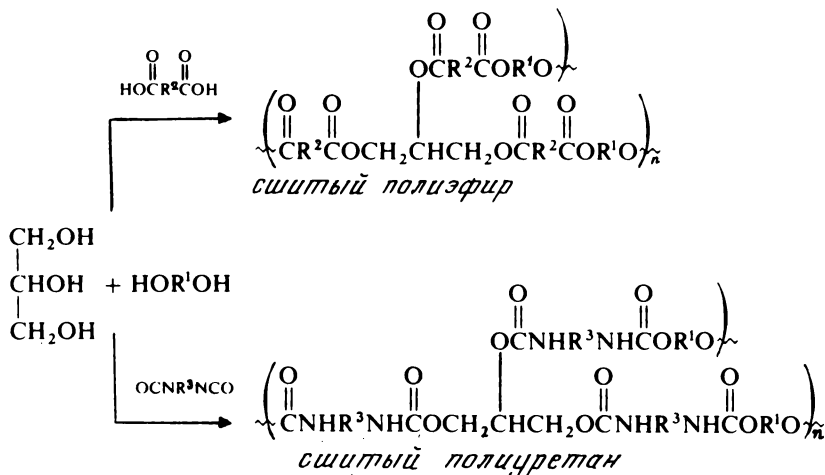
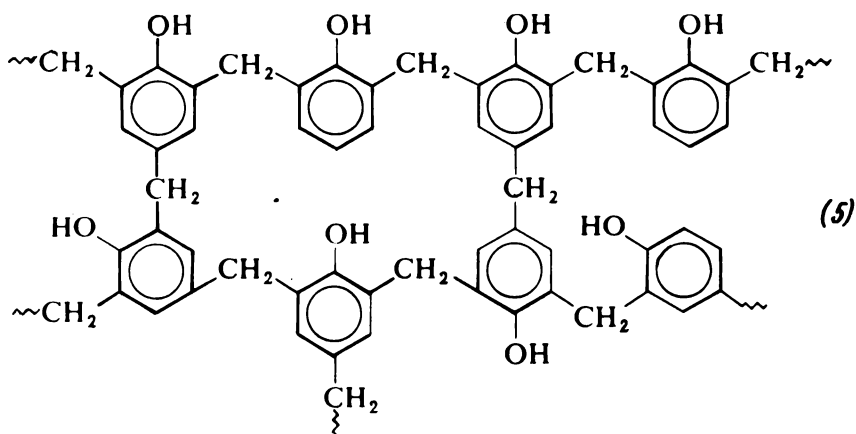
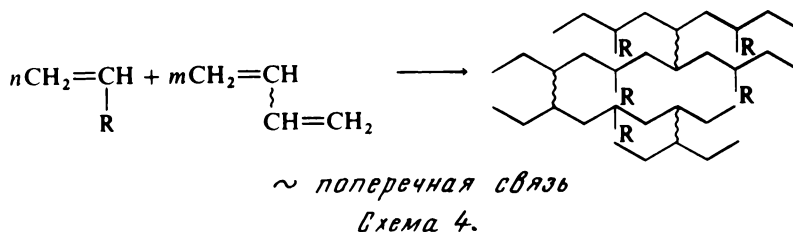


Схема 3.

также в тех случаях, когда один компонент может реагировать более чем по двум положениям, хотя и не является полифункциональным в обычном смысле этого слова. Типичными представителями таких полимеров служат фенолформальдегидные смолы (5), один из первых видов изученных полимеров [22]. Каждая молекула фенола может вступать в реакцию как в *орто*-, так и в *пара*-положение по отношению к гидроксильной группе, поэтому возможно образование сетки.



Полимеризационные пластические массы со сшитой структурой легко синтезировать путем сополимеризации моновинильных мономеров с дивинильными соединениями. И снова получают продукт, который имеет бесконечную сетку (схема 4) и практически нерастворим. Как и в случае гомополимеризации соединений с одной винильной группой,



сшитые макромолекулы можно получать либо полимеризацией в массе, либо в растворе. При полимеризации в массе продукты обычно представляют собой стеклообразные материалы, и в зависимости от соотношения дивинильного сомономера может оказаться довольно трудно измельчить его для перевода в подходящую физическую форму. В случае

полимеризации в растворе в начале образования бесконечной сетки, когда молекулярная масса становится фактически бесконечной, появляется гель. На этой стадии смесь теряет текучесть, хотя в ней могут оставаться линейные полимерные цепи, а также значительные количества обоих мономеров. Гелеобразование будет происходить при тем более низких степенях превращения, чем выше доля дивинильного мономера в смеси. С момента образования геля оставшиеся в растворе растущие линейные цепи и мономеры постепенно соединяются с образовавшейся первоначально сеткой. В конце концов при условии, что растворитель совместим с полимером, продукт представляет собой набухший в растворителе гель. Кроме того, матрицей может быть захвачено небольшое количество линейного полимера, особенно в том случае, если дивинильный мономер используют в небольшом количестве. Хотя растворитель и оставшийся мономер можно удалить фильтрованием, этот процесс может оказаться очень медленным и неэффективным, так как сшитый гель имеет тенденцию довольно легко забивать обычные приборы для фильтрования. Частично высушенный продукт легко раздробить для окончательного высушивания и таким образом получить подходящий материал для носителей.

Однако двумя наиболее применяемыми способами получения сшитых макромолекул, которые используют в качестве носителей, являются полимеризация с образованием "воздушных зерен" и суспензионная полимеризация, причем с помощью суспензионной полимеризации получен ряд выпускаемых промышленностью материалов. При *полимеризации с образованием "воздушных зерен"* моновинильное соединение смешивают с небольшим количеством дивинильного мономера (обычно < 2 масс.%) и осторожно нагревают в отсутствие инициаторов полимеризации и растворителей. Происходит самопроизвольная полимеризация, которая не только приводит к образованию обычного стеклообразного полимера, но также и к белому непрозрачному материалу в виде гранул, который называют полимером в форме "воздушных зерен" или "цветной капусты" [23 — 26]. Соотношение нормального полимера и полимера в виде "воздушных зерен" зависит от условий синтеза. В благоприятных случаях после нагревания смеси сомономеров в течение приблизительно 2 суток появляются крупинки нерастворимого полимера, которые затем быстро разрастаются и неравномерно заполняют объем, занимаемый жидкостью. В последующем растущая масса самопроизвольно продвигается в свободное пространство над поверхностью жидкости, приобретая характерный вид "воздушных зерен". Остающийся мономер поглощается расширяющейся массой, и в итоге

может образоваться почти 100% продукта в виде "воздушных зерен". Другая замечательная особенность заключается в том, что небольшое количество полимера в виде "воздушных зерен" позволяет провести в нужном направлении полимеризацию другой смеси мономеров. Продукт представляет собой пушистый, нерастворимый и чрезвычайно пористый материал с низкой плотностью. Его очень удобно удалять из реакционного сосуда, когда в нем еще остаются следы мономера. После промывания и высушивания продукт можно раздробить на маленькие частицы, пригодные для последующего применения. Как носитель он способен поглощать большие количества растворителей, вероятно, вследствие наличия постоянных пустот, так как сама полимерная матрица лишь слабо набухает даже в хорошем растворителе.

В качестве бифункционального мономера чаще всего используют дивинилбензол, однако для этих целей применяют также и бутадиев [27, 28], диаллилмалеат [29] и металилцинамат [30]. Кроме стирола, используют также ряд других монофункциональных винильных соединений [31, 32]. Полимеры в виде "воздушных зерен" нашли широкое применение в качестве носителей для различных молекулярных частиц [33 – 42].

Для синтеза шитых полимерных носителей чаще всего, по-видимому, используют метод *суспензионной полимеризации*. Это обусловлено главным образом чрезвычайно удобной формой продукта, образующегося в виде бусинок, которые на последующей стадии удастся химически модифицировать.

Метод получения идентичен уже описанному методу синтеза линейных полимеров и более подробно рассмотрен в приложении. В этом случае, однако, с частицами, образующими необходимую основную цепь, в нужном соотношении смешивают дивинильный мономер. Несомненно, что чаще всего в качестве полимерных носителей, полученных по этому методу, используют сополимеры стирола и дивинилбензола, поэтому большинство синтезов, описанных в литературе, относится именно к этой системе. Кроме того, ряд фирм поставляет смолы с различными соотношениями степени сшивания, пористости и размеров частиц. Большинство исследователей стремятся приобрести довольно дорогостоящие сорта, которые тщательно промыты, отсортированы и просеяны для использования в хроматографии. Для многих приложений нет необходимости в такой строго стандартизированной смоле и имеет смысл получать менее дорогие продукты, которые затем достаточно промыть стандартным образом [1, 2]. Смолы также можно синтезировать самостоятельно, используя указания, приведенные в приложении.

Синтезированы и другие сшитые полимеры, рассчитанные на конкретные применения. Для получения первичных основных цепей использовали акриловые эфиры [43, 44] и винилацетат [45], а также ряд гидрофильных мономеров [19, 20, 46]. Кроме того, опубликовано много сообщений о синтезе смол, которые в основном являются тройными сополимерами стирола и дивинилбензола с третьим сомономером. Они рассмотрены в разд. 1.3.1.

"Макросетчатые" полимеры представляют собой трехмерные сшитые сетки, в которых линейные полимерные цепи соединены друг с другом в ходе химической реакции, осуществляемой после полимеризации [47 – 50]. Хотя этот метод синтеза носителей является относительно новым [50], он, конечно, не имеет принципиальных отличий от метода вулканизации [51], который уже десятилетия используют для улучшения механических свойств жестких резин. Одно из главных отличий, однако, состоит в том, что "макросетки" обычно получают в присутствии растворителя, так что образующийся материал имеет относительно "подвижную" структуру и может вновь поглощать большие количества растворителя. В результате этого такие сетки имеют явный практически важный недостаток – плохую механическую стабильность (разд. 1.2.4).

1.2.4. Структура, морфология и сольватационные свойства сшитых полимеров

Когда к сшитой полимерной сетке добавляют "хороший" растворитель, она может сильно расшириться и стать чрезвычайно пористой, образуя так называемый гель (рис. 3). Если концентрация сшивок (или степень сшивания, доля сшивок) мала ($< 2\%$ сшитых звеньев), такой гель состоит главным образом из растворителя, и лишь небольшая часть общей массы приходится на полимерные цепи. При увеличении степени сшивания способность сетки расширяться в "хороших" растворителях снижается, что приводит к затруднению для проникновения реагентов во внутреннюю область. С "плохими" растворителями сшитые матрицы проявляют тенденцию расширяться в меньшей степени, поэтому движение реагента внутри такой матрицы может стать в некоторой степени аналогичным процессу диффузии в твердом полимере.

Механическая прочность сшитых полимеров также зависит от степени сшивания. Слабосшитые материалы, особенно в контакте с "хорошим" растворителем, очень непрочны, и поэтому даже обычное перемешивание магнитной или механической мешалкой может вызвать

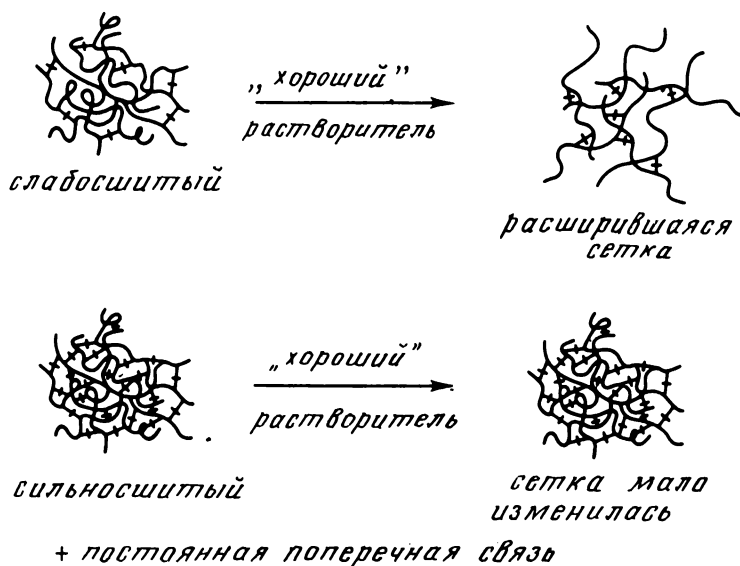


Рис. 3. Влияние "хорошего" растворителя на сшитые полимерные сетки.

значительное механическое разрушение носителя. Увеличение стабильности при физических воздействиях может быть достигнуто путем увеличения степени сшивания, однако всегда существует определенное соотношение между требующимися механическими свойствами и пористостью сетки. Перемешивание, однако, можно осуществлять путем вращения реактора, а не непосредственно реакционной смеси обычным образом. Это помогает значительно снизить физическое повреждение носителя [52].

Один из новых методов, позволяющих улучшить соотношение между механическими свойствами и пористостью, связан с использованием двух взаимопроникающих сеток. Наружная сетка представляет собой твердые, очень пористые частицы, образующие трехмерный каркас, внутри и вокруг которого формируется вторая сетка. Эта вторая сетка должна быть лишь слабо сшита и обладать необходимыми для конкретного применения химическими свойствами и пористостью. Такая сетка в изолированном виде не обладает твердой структурой и не имеет достаточной механической прочности, но наличие сетки, образующей каркас, обеспечивает именно эти свойства [53 – 55]. Аналогичный метод может привести также к улучшению стабильности "макросеток" и расширению благодаря этому области их применения.

Конденсационные полимеры очень часто представляют собой жесткие упругие частицы. Среди них имеется несколько наиболее трудно поддающихся обработке полимерных материалов из всех, которые были получены до настоящего времени. Тем не менее такие сетки нашли применение в качестве носителей для ряда реагентов [56, 57], и в этой области остаются большие возможности для новых усовершенствований и открытий.

Значительно больше усилий было направлено на понимание механизма образования сеток у *сшитых винильных полимеров* и на разработку таких модификаций, которые имели бы высокую механическую стабильность наряду со значительной пористостью. Несомненно, наиболее изученной и хорошо понятой системой является сополимер стирола и дивинилбензола. Поэтому значительную часть информации об этой системе, особенно о ее морфологии, обычно успешно используют применительно к другим системам. В подавляющем большинстве смол на основе сополимеров стирола с дивинилбензолом в качестве сомономеров используют промышленный дивинилбензол. Необходимо иметь в виду, что этот продукт обычно представляет собой сложную смесь, в которой только около 55% *м*- и *п*-дивинилбензола. Типичный образец содержит ~35% *м*-дивинилбензола, ~16% *п*-дивинилбензола, ~31% *м*-этилстирола, ~15% *п*-этилстирола и ~3% диэтилбензола [58]. При сополимеризации стирола и промышленного дивинилбензола скорости, с которыми каждый из мономеров включается в полимерную цепь, несколько различаются. Стирол и этилстиролы имеют практически одинаковую реакционную способность [59, 60], в то время как двойная связь в дивинилбензолах несколько более активна [58, 61 – 67]. Двойная связь, остающаяся в боковой группе после того, как прореагирует первая двойная связь дивинилбензола, имеет реакционную способность, сходную с реакционной способностью стирола.

Так как при суспензионной полимеризации в каждой капелке сомономеров генерируется много первичных радикалов, это приводит к инициированию роста большого числа полимерных цепей. Вследствие несколько более высокой реакционной способности изомеров дивинилбензола они вводятся в цепь со статистически большей скоростью, чем можно было бы предсказать на основании только значений концентраций сомономеров, а по мере того как длины цепей увеличиваются, доля дивинилбензольных звеньев будет уменьшаться, так как этот мономер быстрее расходуется. Подвешенная к макромолекуле двойная связь, образовавшаяся при присоединении дивинилбензола, ведет себя практически так же, как и двойная связь стирола, и начинается

образование поперечных связей. Первоначально они будут иметь тенденцию осуществляться как внутримолекулярный процесс, приводящий к образованию микрогеля (или ядер) [68], но в конце концов возникает достаточное количество межмолекулярных сшивок для того, чтобы вызвать образование макрогеля во всех капельках. Плотность сшивок, конечно, выше в области с центром в точке первоначального инициирования, т.е. в ядре или микрогеле, так что каждая образовавшаяся при полимеризации бусинка состоит из большого числа маленьких, относительно сильно сшитых областей, связанных с областями, имеющими значительно меньшую плотность сшивок. Следовательно, бусинка в значительной степени гетерогенна. Это положение справедливо при всех значениях суммарной концентрации дивинилбензола в смесях сомономеров, но, конечно, абсолютные плотности сшивок как в плотных, так и в менее плотных участках данной смолы значительно изменяются в зависимости от общего количества используемого бифункционального мономера. Чем выше содержание дивинилбензола, тем больше плотность сшивок внутри ядер, а также общие размеры отдельных ядер.

Гелеобразные смолы. Как отмечено выше, для смесей стирола с дивинилбензолом, не содержащих дополнительно растворитель, растущие полимерные цепи сольватированы мономером, не вошедшим в состав макромолекул. Однако при достижении высоких степеней превращения сольватация уменьшается, и в конце концов полимер перестает быть сольватированным, в результате чего ядра стремятся агрегировать, так как полимерные цепи, находящиеся в более рыхлой части, медленно сокращаются (рис. 4), образуя плотный стеклообразный продукт. Однако этот процесс обратим, и прибавление хорошего растворителя к такой смоле вызывает ее сольватацию и в некоторых случаях значительное расширение или набухание. Такие смолы называют гелеобразными. Обычно содержание дивинилбензола в них составляет $< 10\%$, а в действительности в большинстве случаев применения полимерных носителей $\leq 2\%$. Эти материалы попадают под общее определение ксерогелей, т.е. гелей в классическом значении этого термина, обозначающего материалы, которые в контакте с растворителем размягчаются и сильно набухают. Однако это определение не нашло широкого применения при обсуждении полимерных носителей.

Когда гелеобразные смолы получают при высоком содержании дивинилбензола, в дополнение к поперечным связям в значительной мере происходит образование постоянных переплетений, приводящее к тому, что степень набухания при добавлении к сухой смоле хорошего растворителя оказывается очень низкой. В сухом состоянии порис-

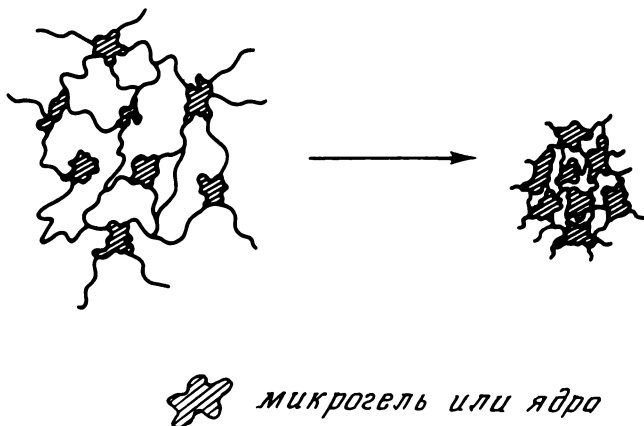


Рис. 4. Сближение микр гелей (ядер) по мере того, как сольватирующий мономер расходуется в ходе полимеризации.

тость гелеобразных смол мала и соответствует только расстоянию между цепями. Поэтому их часто называют микропористыми. При добавлении хорошего растворителя восстанавливается значительная пористость, причем слабосшитые смолы способны поглощать соответствующий растворитель в количествах, во много раз превосходящих их собственную массу (вплоть до ~ 10 раз). Такую пористость иногда называют пористостью при набухании или гелеобразовании.

Макропористые и макросетчатые смолы. Существует ряд способов получения смол с увеличенной пористостью [69, 70]. Несомненно, наиболее важный заключается во введении в полимеризующиеся смеси инертных растворителей или разбавителей. Продукты, получаемые при этом, условно называют "макропористыми". В зависимости от контекста этот термин приобретает более определенное значение, но это обычно не так при использовании его применительно к полимерным бусинкам вообще. Разбавитель может быть либо хорошим растворителем как для сомономеров, так и для получающегося полимера [70 – 74], либо хорошим растворителем только для мономеров и осадителем для полимера [68, 70, 72, 75, 76]. В каждом случае обычно, хотя это и не является необходимым в принципе, одновременно увеличивают общее содержание дивинилбензола в смеси сомономеров, так что образующаяся полимерная матрица имеет достаточную механическую прочность и способна удерживать большой объем растворителя. Количество шивок обычно составляет $\geq 20\%$.

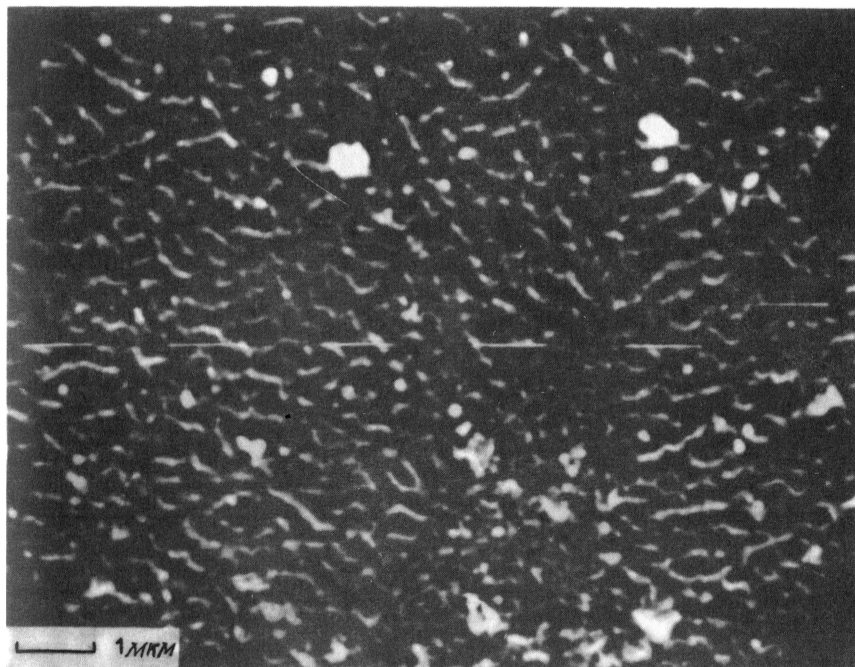


Рис. 5. Электронная микрофотография поверхности бусинки из сополимера стирола с дивинилбензолом (20%), полученного при использовании в качестве разбавителя толуола.

Хорошими растворителями для смесей стирола с дивинилбензолом служат толуол и диэтилбензол. При проведении полимеризации в этих средах растущие цепи остаются полностью сольватированными и не сближаются по мере расходования сомономеров. Продукт, следовательно, аналогичен гелеобразным смолам, но остается в полностью расширенной форме. Удаление разбавителя после выделения бусинок вызывает их внезапное сжатие. Вследствие этого на фотографии поверхности такого материала, полученной с помощью электронного микроскопа (рис. 5), видны складки. Иначе выглядит относительно гладкая поверхность соответствующей гелеобразной смолы (рис. 6) в тех случаях, когда сжатие происходит медленно и постепенно в течение процесса полимеризации. В макропористом продукте даже при полном удалении разбавителя и агрегировании ядер может оставаться большое число пор, обусловленных значительно большим расширением сольвати-

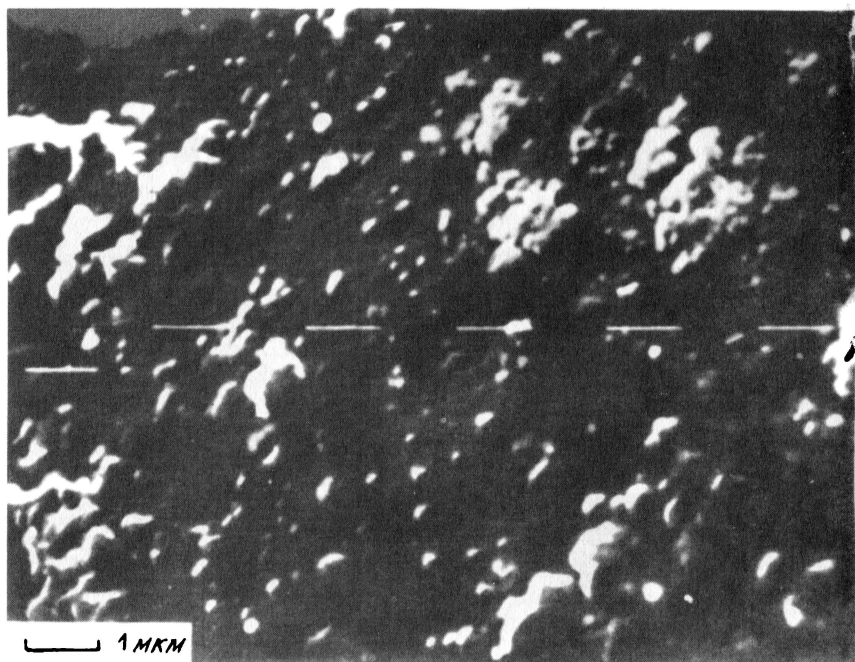


Рис. 6. Электронная микрофотография поверхности бусинки из сополимера стирола с дивинилбензолом (20%), полученного без разбавителя.

рованной сетки в процессе полимеризации. Оба материала полупрозрачны (рис. 7) и легко абсорбируют различные количества хороших растворителей. Модифицированный разбавителем материал (т.е. макропористые частицы) может также более легко поглощать некоторые нерастворители, например метанол, гептан и ацетонитрил.

Такие разбавители, как додекан и изоамиловый спирт, вызывают осаждение растущих цепей полистирола. Изменения, которые происходят в течение процессов полимеризации в этих условиях, вероятно, даже еще более сложны [68] и в свою очередь включают микроскопические и макроскопические явления. Полимеризация усложняется, так как происходит разделение смеси на отдельные фазы или осаждение полимера, в ходе которого макромолекулярные цепи агрегируют с образованием стеклообразной массы, в которой благодаря переплетению цепей образуется сетка больших наполненных разбавителем пустот

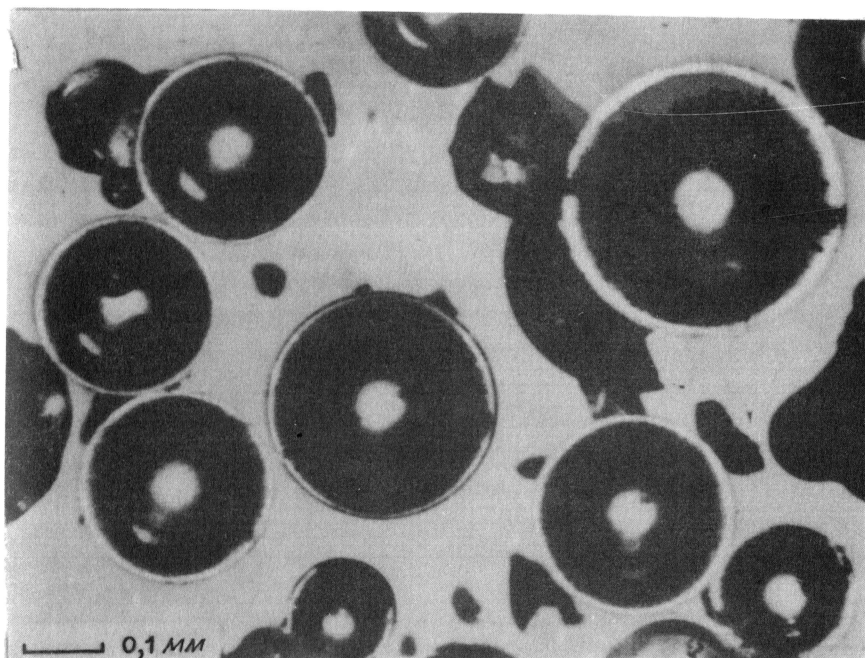


Рис. 7. Оптическая фотография полупрозрачных бусинок из сополимера стирола с дивинилбензолом (20%), полученного при использовании в качестве разбавителя толуола.

или пор в каждой капельке суспензии. Конечный продукт представляет собой непрозрачный материал (рис. 8), имеющий в сухом состоянии характерный матовый внешний вид. Кроме того, если полимер достаточно сильно сшит, материал будет заметно жестким и сохранит свою форму и размеры после удаления разбавителя. Такие частицы называют макросетчатыми смолами, и, несмотря на то что были некоторые возражения против использования этого термина [70], именно он, как правило, принят в настоящее время и используется главным образом для обозначения этих "осажденных" смол. Их также называли гибридами типа "ксерогель — аэрогель", но и этот термин не нашел широкого применения*.

*"Аэрогели" не являются гелями в точном классическом смысле этого слова, а представляют собой жесткие трехмерные сетки, структура которых не зависит от того, находятся ли они в контакте с растворителем.

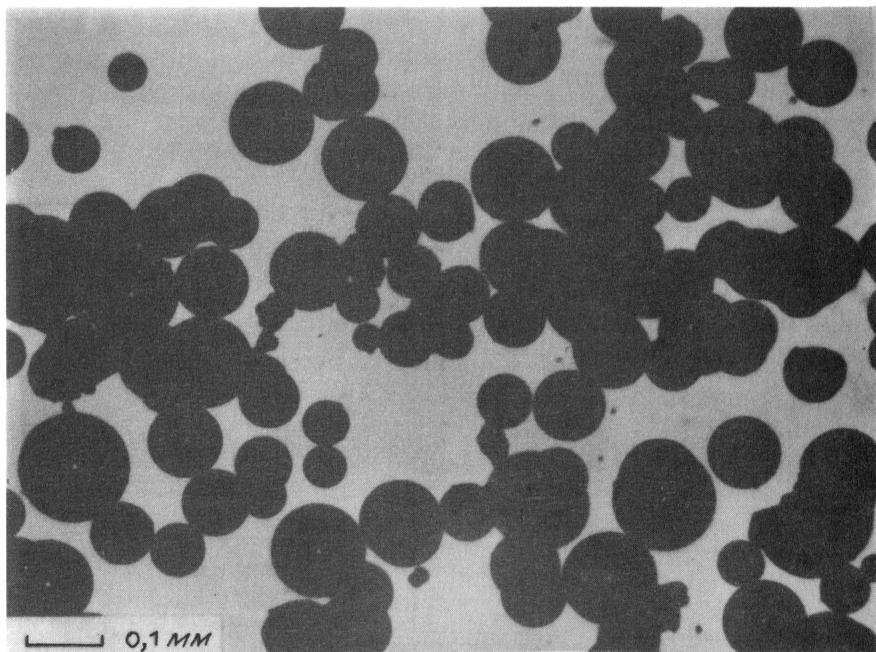


Рис. 8. Оптическая фотография непрозрачных бусинок сополимера стирола с дивинилбензолом (20%), полученного при использовании в качестве разбавителя смеси толуола с изоамиловым спиртом (1:3, по объему).

Фактически макросетчатые смолы имеют установившуюся постоянную внутреннюю пористую структуру с хорошо определенной внутренней поверхностью, а диаметр пор может достигать нескольких тысяч ангстрем (разд. 1.2.6). Полученная с помощью электронного сканирующего микроскопа фотография поверхности такой смолы (рис. 9), синтезированной при использовании в качестве разбавителя смеси толуола с изоамиловым спиртом (1:3, по объему), свидетельствует о наличии пор или пустот, вытягивающихся к поверхности, где они выглядят как углубления неправильной формы. Пористость можно несколько изменить, используя вместо неполярного осадителя (например, додекана) полярный (например, изоамиловый спирт), а также применяя различные смеси хорошего и плохого растворителя. Эти эффекты подробно обсуждены в работах [69, 72, 77].

Макросетчатые смолы поглощают значительные количества фактически любого растворителя, причем растворители, по-видимому, просто заполняют все имеющиеся пустоты. Однако хороший раствори-

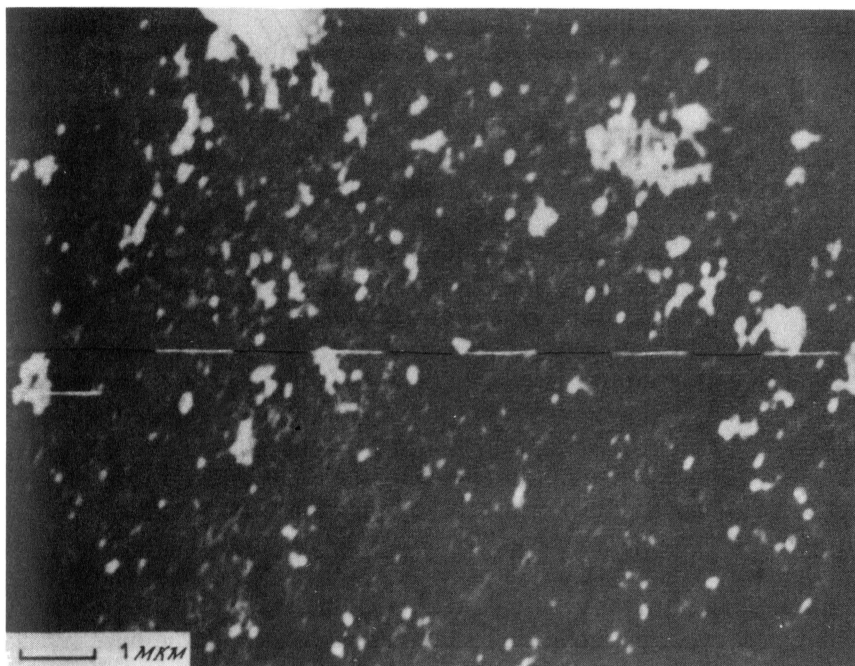


Рис. 9. Электронная микрофотография поверхности бусинки сополимера стирола и дивинилбензола (20%), полученного при использовании в качестве разбавителя смеси толуола с изоамиловым спиртом (1:3, по объему).

тель, например толуол, вероятно, кроме этого, проникает внутрь смолы и сольватирует сильно переплетенные области полимера. Внутренняя структура этих материалов схематически показана на рис. 10.

После синтеза макросетчатых смол на основе стирола и дивинилбензола были получены и исследованы аналогичные сильнопористые материалы с разделенными фазами на основе сшитого полиоксиэтилметакрилата [20] и поливинилацетата [45]. О структуре этих полимеров имеется мало данных, но полагают, что они относятся к типу макропористых смол, а их структура формируется таким же образом, как и структура аналогичных стирольных смол.

1.2.5. Носители на основе неорганических оксидов

В качестве материалов для носителей используют также неорганические оксиды, особенно производные оксида кремния (кремнезема)

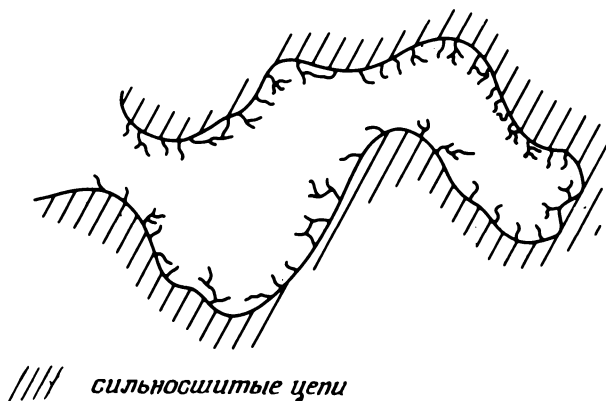


Рис. 10. Схематическое изображение поры (пустоты) в макросетчатой смоле.

и смеси оксида кремния с оксидом алюминия [3 — 5]. Чистый оксид кремния, полученный в точно контролируемых условиях, может существовать в сильнопористой форме [78, 79], очень отличающейся от стеклообразной твердой формы, получаемой отверждением расплава.

Существуют различные формы аморфного оксида кремния, но все их можно считать продуктами поликонденсации ортокремневой кислоты $\text{Si}(\text{OH})_4$ с общей формулой $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Известны три метода получения оксида кремния: осаждение кислотой из растворов силикатов, гидролиз галогенидов или алкоксидов кремния SiX_4 или $\text{Si}(\text{OR})_4$ и пиролизный метод, включающий одновременный гидролиз галогенидов кремния. Независимо от метода получения химические свойства продукта очень сходны, хотя физические свойства могут несколько различаться. Если образцы термически отжечь, а затем вновь обработать водой, их поверхность обычно содержит $\sim 4,6$ гидроксильных групп на 100 \AA^2 . Это наряду с другими данными свидетельствует о том, что структура материала соответствует сетке из групп SiO_4 тетраэдральной формы, напоминающей β -кristобалит или β -тридимит.

Эксперименты, включающие осаждение оксида кремния из растворов силикатов, "старение" и окончательную тепловую обработку получаемых материалов, для того чтобы получить носители с заранее определенными физическими характеристиками, проводят в настоящее время только в промышленности. Хотя опубликован ряд систематических исследований в этой области (см. работу [67]), вероятно, более целесообразно приобретать такие носители из числа выпускаемых промышленностью. Обычно такие продукты состоят из частиц непра-

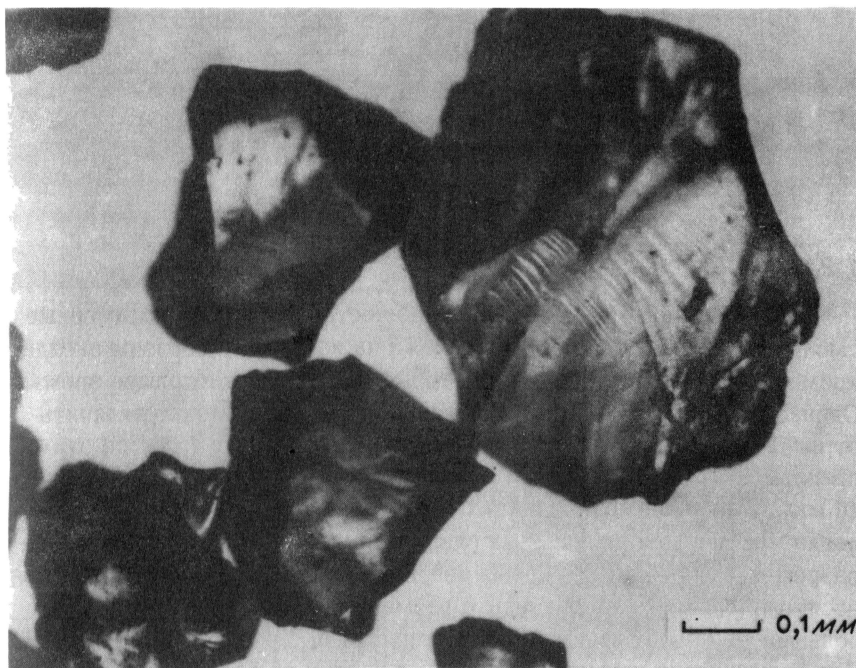
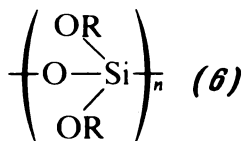


Рис. 11. Оптическая фотография носителя из кремнезема.

вильной формы (рис. 11), хотя ряд кремнезёмов [79, 80] и щелочных боросиликатных стекол [81] иногда получают в виде сферически симметричных, но более дорогих гранул (рис. 12). Оба вида материалов были разработаны первоначально для хроматографии и использовались в качестве стационарной фазы или носителей фаз. Сферические гранулы из кремнезёма получены контролируемым гидролизом тетраалкоксисилоксанов. Образовавшийся первоначально линейный полиалкоксисилоксан (6) гидролизуют далее, суспендируя его в несмешивающемся растворителе, и получают твердые сферические частицы. В отличие от этого боросиликатные стекла получают путем охлаждения смеси Na_2O , B_2O_3 и SiO_2 , которое приводит к разделению фаз внутри частиц. Продукт может иметь форму как гранул, так и шариков. Для того чтобы выщелочить фазу из оксида бора, образующуюся при недостатке оксида кремния, применяют соляную кислоту. В итоге получают пористый непрозрачный продукт с характерным внешним видом (без блеска).



1.2.6. Характеристики носителей

Многие широко используемые в качестве носителей полимерные смолы по внешнему виду очень похожи на некоторые образцы оксида кремния или оксида алюминия, которые имеются в настоящее время. Однако более дешевый гранулированный кремнезем легко отличить от смол благодаря характерному виду (рис. 7, 8, 11 и 12). Все эти препараты можно приобрести в виде частиц с размерами от ~ 1 мкм до 10 мкм. Наиболее мелкие из них представляют собой последнее поколение материалов, полученных специально для того, чтобы улучшить разрешение и уменьшить время анализа в хроматографии. В качестве носителей используют частицы с размерами вплоть до ~ 50 мкм, но большинство работ выполнено с материалами с размерами ~ 200 мкм. Для большинства применений размеры частиц не являются критическим фактором, хотя, конечно, поскольку отношение поверхности к объему увеличивается при уменьшении размеров частиц носителя, благодаря этому снижается вероятность возникновения осложнений, связанных с проникновением реагента в носитель. Однако материалы с размерами частиц меньше ~ 50 мкм становится трудно обрабатывать, особенно в сухом состоянии, когда они по консистенции приближаются к порошкам и их легко нечаянно сдуть или рассыпать. Кроме того, некоторые смолы во влажном состоянии трудно отфильтровать, и поэтому при использовании в обычной работе нижним пределом является величина частиц ~ 50 мкм.

Параметры плотности сухих материалов. В качестве параметров, характеризующих сухие твердые носители, удобно использовать общую площадь поверхности (внутреннюю и внешнюю), общий объем пор и средний диаметр пор (или распределение размеров пор). Значения этих параметров для полимерных смол меняется в тех же пределах, что и для стеклообразных материалов и кремнезёмов. Довольно легко достигают размеров площади поверхности в диапазоне $\sim 5 - 600 \text{ м}^2 / \text{г}$, объема пор $\sim 0,3 - 4 \text{ мл/г}$ и среднего диаметра пор $20 - 2000 \text{ \AA}$. Материалы с такими характеристиками выпускаются промышленностью

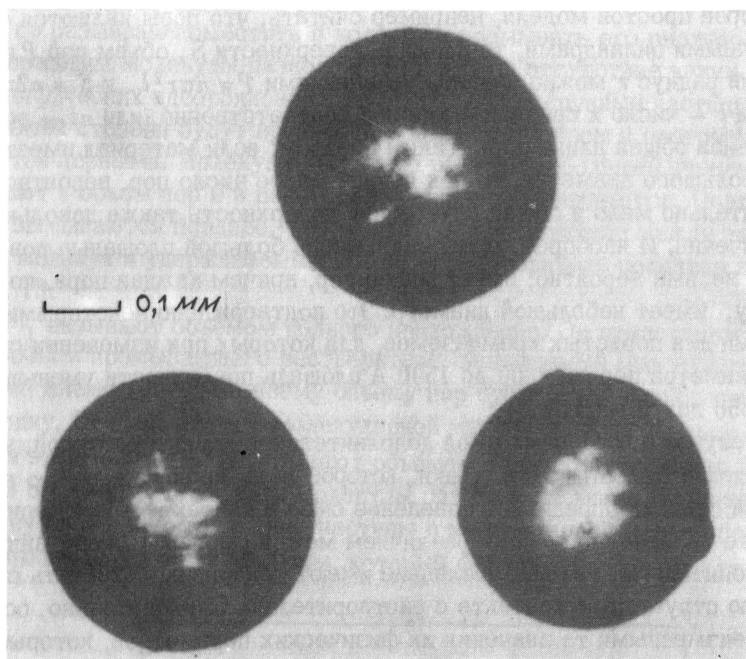


Рис. 12. Оптическая фотография сферически симметричных бусинок из оксида кремния марки "порасил".

Площадь поверхности обычно измеряют, используя изотермы адсорбции и десорбции азота, например, по методу Брунауэра, Эммета и Теллера [82, 83], хотя можно применять и другие методы [84]. Общий объем пор можно просто найти, измеряя объем, занятый подходящей жидкостью, хотя в этом случае нельзя получить сведения о распределении размеров пор. Более удовлетворительный метод связан с измерениями внедрения ртути [70, 85, 86] или азота [87]. Он позволяет получить информацию о совокупном объеме пор как функции увеличивающегося давления, что дает возможность вычислить распределение размеров пор. В настоящее время промышленность выпускает приборы, позволяющие измерять диаметры пор вплоть до ~ 30 Å. Для измерения пор малых размеров могут оказаться полезными более прямые методы, такие, как электронная микроскопия [88] и малоугловое рассеяние рентгеновского излучения [89, 90].

Рассматриваемые физические параметры довольно тесно связаны между собой. Если предположить, что геометрия пор соответствует

некоторой простой модели, например считать, что поры являются симметричными цилиндрами, то площадь поверхности S , объем пор P и их средний радиус r можно связать уравнениями $P = n\pi r^2 l$ и $S = n2\pi r l$, где n и l — число и средняя длина пор соответственно (или nl — эффективная общая длина пор). Таким образом, если материал имеет поры большого диаметра, то при данной массе число пор, вероятно, относительно мало и общая внутренняя поверхность также довольно ограничена. И наоборот, материал с очень большой площадью поверхности, весьма вероятно, имеет много пор, причем каждая пора, по-видимому, имеет небольшой диаметр. Это подтверждено некоторыми данными для пористых кремнеземов, для которых при изменении среднего диаметра пор от ~ 300 до 1500 \AA площадь поверхности уменьшается от 350 до $\sim 5 \text{ м}^2/\text{г}$.

В случае полимерных смол дополнительной характеристикой, конечно, является соотношение сшивок, которое очень важно потому, что в некоторой степени определяет поведение смол в контакте с растворителем. Это является основным различием между смолами и неорганическими носителями, так как последние имеют тенденцию сохранять свою твердую структуру в контакте с растворителем. Следовательно, остаются неизменными те значения их физических параметров, которые были измерены в сухом состоянии. Это более или менее верно также для макросетчатых смол, которые имеют аналогичную твердую структуру с характерно высокими параметрами пористости и относительно небольшими площадями поверхности. Для гелеобразных смол физические свойства в сухом состоянии и свойства, преобладающие при набухании в растворителе, очень различаются, и поэтому необходимы какие-то другие измерения пористости. И снова быстрым и удобным методом является измерение объема растворителя, поглощенного на единицу массы смолы. Это измерение можно просто осуществить, используя метод центрифугирования [91, 92], который дает хорошо воспроизводимые, но относительные данные. На практике можно количественно измерить набухание, так как эти данные достаточно удовлетворительно применяют для измерения степени сшивания [92 — 97]. Используя ряд растворителей различной полярности, удастся получить также ценные сведения, позволяющие выбрать подходящую среду для данной реакции.

Поведение в гель-проникающей хроматографии. Характеристики носителя в общих чертах можно оценить, рассмотрев его поведение в качестве набивки колонки для гель-проникающей хроматографии [69, 72, 77]. В принципе если материал с широким распределением

пор по размерам поместить в колонку и промывать его раствором, содержащим молекулы разного размера, то в отсутствие каких-либо специфических адсорбционных эффектов более крупные частицы в меньшей степени будут проникать в имеющиеся поры и поэтому вымываются первыми. Молекулы меньшего размера в большей степени проникают в объем пор и в некоторой степени задерживаются. Поэтому они вымываются позднее. Теоретическое соотношение между размером молекул и удерживаемым объемом растворителя показано на рис. 13.

V_1 называют объемом полного прохождения. Он представляет собой объем промывающего растворителя, занимаемый молекулами, которые имеют доступ ко всему объему пор субстрата, заполняющего колонку. Все молекулы с молекулярной массой меньше M_1 вымываются этим объемом. V_2 называют объемом полного исключения. В этом объеме представлены молекулы, которые не могут проникать ни в одну из пор носителя. Все частицы с молекулярной массой больше M_2 вымываются этим объемом, который фактически представляет со-

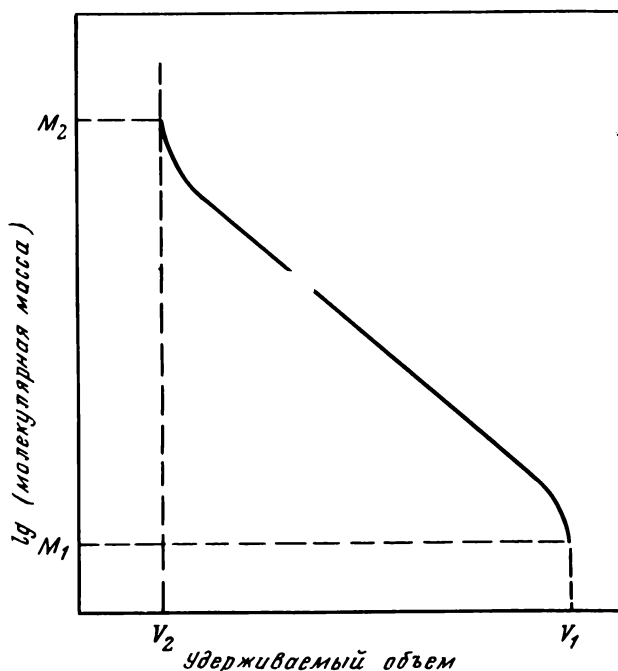


Рис. 13. Калибровочная кривая для гель-проникающей хроматографии.

бой незаполненный объем хроматографической колонки. Величину M_2 часто называют исключаящим пределом заполнения колонки. Этот параметр, конечно, имеет важное значение при использовании носителей в химических реакциях, так как участвующих в процессе реагентов и продуктов по объему должно быть меньше, чем исключаящий предел носителя, иначе доступ катализатора, реагента или защитной группы будет несколько затруднен. Он также является удобным параметром для характеристики гелеобразных смол, поскольку данные по пористости, измеренные в твердом состоянии, в очень малой степени характеризуют смолу, набухшую в присутствии растворителя.

Соотношение между размерами молекулы и молекулярной массой является достаточно сложным и критически зависит от природы взаимодействия с используемым растворителем. Поэтому обычно исключаящий предел для неполярного носителя оценивают на основании молекулярных масс олигомеров и полимеров стирола, растворенных в данном растворителе, обычно в тетрагидрофуране, а для неполярных носителей — исходя из молекулярных масс пептидов и белков, растворенных в воде. Так, например, исключаящие пределы для гелеобразных смол сополимеров стирола с дивинилбензолом со степенями сшивания 1, 2, 3, 4, 8 и 12% составляют ~14 000, 2700, 2000, 1400, 1000 и 400 соответственно. Для многих применений все эти пределы, по-видимому, достаточно высоки. Однако они являются *верхними* пределами, и значительный объем пор теряется, даже когда у используемых соединений молекулярные массы меньше этих значений. Для сравнения отметим, что у макросетчатых смол на основе сополимеров стирола и дивинилбензола исключаящие пределы изменяются от ~2000 до многих миллионов, хотя общий объем пор у них обычно меньше, чем у гелеобразных смол в набухом под действием растворителя состоянии.

Стабильность и относительная активность. Хотя поры смол и неорганических носителей имеют сходную природу, многие другие их свойства значительно различаются. Возможно, наиболее разительно отличаются термические устойчивости. В то время как полимерные носители значительно деструктируют как в присутствии, так и в отсутствие кислорода при температуре, скажем, $\geq 150^\circ\text{C}$, неорганические материалы можно смело использовать при температурах намного выше этой. И действительно, это свойство способствовало их промышленному применению. Однако преимуществом большинства полимерных частиц является инертность в широком интервале pH, хотя в сильно-кислых средах, особенно при повышенных температурах, может происходить их разрушение. В противоположность этому многие неоргани-

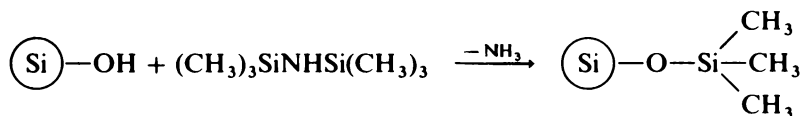
ческие оксиды растворяются в сильнощелочных или кислых средах. Большинство полимерных носителей, за исключением тех из них, основу которых составляют природные полисахариды, устойчиво к действию микроорганизмов.

Устойчивость к механическим воздействиям сильно зависит как от природы материала, так и вида механической нагрузки. Неорганические носители обычно более прочны, и поэтому их можно использовать в колонках при больших давлениях. Они несколько более устойчивы по отношению к внезапному изменению полярности растворителя. Макросетчатые смолы можно использовать и в условиях больших давлений. Кроме того, они обладают некоторой устойчивостью к изменению растворителя. Гелеобразные смолы легко сжимаются и поэтому непригодны при больших давлениях, но тем не менее могут проявлять значительную упругость и способность поглощать удары благодаря их эластичным свойствам в набухшем состоянии. Внезапные сильные сдвиговые усилия, однако, часто приводят к значительным разрушениям. Аналогичные эффекты возникают при осмотических ударах во время резкого изменения природы растворителя. Быстрое испарение летучих растворителей из внутренних областей этих смол также вызывает разрывы структуры вследствие внезапного увеличения объема.

Гелеобразные смолы весьма эффективны в тех случаях, когда надо получить большую активность, особенно если одновременно сведены к минимуму проблемы, связанные с доступностью активных центров. Слабосшитые смолы на основе стирола и дивинилбензола содержат приблизительно 10 ммоль/г ароматических групп, и в благоприятных случаях практически во все эти группы можно ввести функциональные заместители, получив таким образом полимер с высоким содержанием функциональных групп. Так как химическая модификация увеличивает первоначальную массу смолы, число подвешенных групп в 1 г модифицированной смолы оказывается соответственно меньше, чем рассчитанное на первоначальное количество полимера. Максимально возможная активность макромолекулярных смол очень сильно зависит от способа их получения. Вообще говоря, сильносшитая и запутанная полимерная цепь трудно доступна для введения функциональных групп и легко модифицировать можно лишь поверхность пор. Следовательно, концентрацию функциональных групп ~ 3 ммоль/г можно считать достаточно высокой. Если количество функциональных групп значительно выходит за эти пределы, то весьма вероятно, что некоторые группы будут находиться в областях матрицы со значительным пе-

реплетением цепей и поэтому впоследствии они оказываются химически неактивными. Фактически для этих материалов всегда существует некоторая вероятность того, что молекулы будут захвачены матрицей и находиться под внутренней поверхностью.

Самой низкой способностью к введению функциональных групп обладают неорганические оксиды, примером которых служит кремнезем. Возможно, это один из самых существенных недостатков, сдерживающих широкое применение этих носителей. На кремнезем функциональные группы наносят, используя поверхностные гидроксильные группы (разд. 1.3.4), число которых обычно составляет около 5 на 100 \AA^2 поверхности. Если считать, что образец имеет большую площадь поверхности ($\sim 500 \text{ м}^2/\text{г}$) и что данная функциональная группа способна присоединяться ко всем гидроксильным группам, максимальное число групп на 1 г носителя будет $\sim 25 \cdot 10^{20}$, т.е. $\sim 4 \text{ ммоль/г}$. На практике средний диаметр пор материалов с такой высокой площадью поверхности обычно мал ($\leq 50 \text{ \AA}$), что затрудняет проникновение реагента ко всей поверхности. Кроме того, метод модификации поверхностных гидроксильных групп часто приводит к конденсации в порах дополнительного количества оксида кремния. В конечном итоге общее количество используемых гидроксильных групп становится очень небольшим, так что трудно получить активности $\sim 1 \text{ ммоль/г}$ и значительно чаще получают значения $\sim 0,1 \text{ ммоль/г}$. Остающиеся гидроксильные группы иногда создают острые проблемы, связанные с адсорбцией субстратов и реагентов, и поэтому очень часто в дополнение к введению соответствующих функциональных групп, для того чтобы свести к минимуму эти эффекты, поверхность впоследствии обрабатывают кремнийорганическими соединениями. Это можно легко осуществить путем кипячения носителя в толуольном растворе гексаметилдисилазана:



Одно из решающих различий между полимерными и неорганическими носителями состоит в легкости и универсальности химической модификации полимеров (разд. 1.3.2 – 1.3.4), которые, несомненно, в этом отношении имеют огромное преимущество по сравнению с неорганическими оксидами. Заметные ограничения накладывает не только химия процессов присоединения групп к неорганическим оксидам, но также то обстоятельство, что многие необходимые для этого реаген-

ты дороги и очень реакционноспособны. В противоположность этому полимерные смолы можно модифицировать самыми различными способами, причем сополимеры стирола и дивинилбензола имеют дополнительные преимущества, так как их каркас построен только из углеводов [98].

1.3. Получение носителей с функциональными группами

Необходимую функциональную группу можно присоединить к носителю двумя способами: либо ее вводят при синтезе самого носителя, либо путем химической модификации предварительно полученного носителя, не содержащего функциональных групп. Что касается полимерных материалов, то обычно используют оба способа. По-видимому, в настоящее время неизвестны примеры введения специфических функциональных групп при образовании неорганического носителя, хотя трудности, связанные с осуществлением этого, кажутся вполне преодолимыми.

Для полимерных смол вопрос о том, проводить ли химическую модификацию предварительно полученного носителя или использовать суспензионную полимеризацию с сомономером, содержащим соответствующую функциональную группу, приходится решать с учетом того, что второй метод более сложен, в то время как легко доступны носители очень высокого качества, не содержащие функциональных групп. Тем не менее метод сополимеризации имеет ряд преимуществ: обычно легче контролировать содержание функциональных групп в продукте и структуру необходимой группы можно проверить, анализируя соответствующий мономер до полимеризации. Кроме того, в некоторой степени удается предсказать распределение групп в носителе.

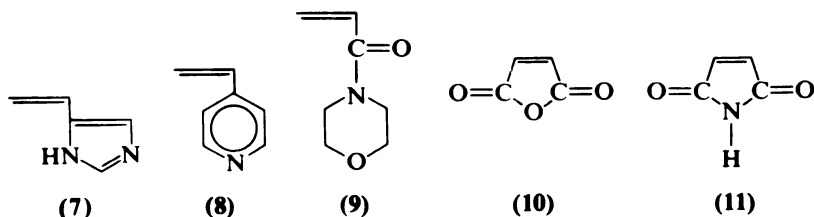
Иногда лимитирующим фактором становится возможность контролировать концентрацию и распределение функциональных групп. Например, в случае полимерных реагентов (гл. 2), когда требуются стехиометрические количества связанных реагентов, концентрацию, в общем, необходимо увеличить для того, чтобы избежать использования больших количеств материала носителя. Для катализаторов на носителях, наоборот, высокая концентрация не так существенна вследствие того, что эти частицы можно использовать в относительно малых количествах. В действительности носитель с меньшей концентрацией может позволить более эффективно использовать участки, обладающие каталитической активностью, и свести к минимуму вероятность их дезактивации при агрегировании или олигомеризации [99 – 104]. Носители для функциональных групп (гл. 6 – 9) чаще всего также имеют

функциональные группы в небольших концентрациях. Это обусловлено как стремлением предотвратить образование симметричных полифункциональных соединений при присоединении более чем одной связи [105 – 117], так и просто необходимостью обеспечить достаточное пространство для протекающего в несколько стадий синтеза длинных и (или) больших молекул.

Недавно предложен аналогичный подход, позволяющий контролировать структуру и концентрацию связанных частиц. С этой целью сначала определяли структуру и свойства линейного полимера, содержащего подходящие функциональные группы (в свою очередь полученного путем сополимеризации или химической модификации линейного полимера без функциональных групп), а затем сшивали его с образованием "макросетчатых" частиц [47 – 50] (разд. 1.2.3).

1.3.1. Получение полимеров с функциональными группами методом сополимеризации

Для введения функциональной группы в процессе полимеризации прежде всего необходимо, чтобы был доступен соответствующий замещенный мономер. В промышленности производится большое число соединений, содержащих винильную группу, из которых путем полимеризации или сополимеризации получают носители, содержащие необходимые функциональные группы. Таким образом из 4-винилимидазола (7), 4-винилпиридина (8) и N-акрилоилморфолина (9) синтезированы носители с имидазольными, пиридиновыми и морфолиновыми группами, а сополимеризацией малеинового ангидрида (10) и малеинида (11) со стиролом – носители с ангидридными и имидными группами соответственно:

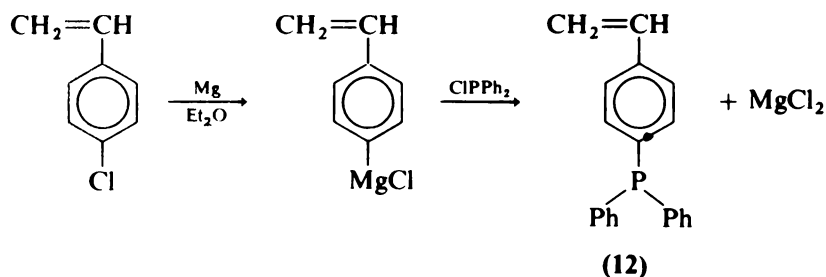


Хотя выполнено мало работ по введению функциональных групп в конденсационные полимеры с использованием подходящим образом замещенных мономеров, имеется несколько сообщений [184, 200] о такого вида подходах, и в принципе они могли бы получить дальнейшее развитие. Таким образом, например, при конденсации сульфированного

фенола с формальдегидом к фенолформальдегидным смолам были присоединены группы сульфокислоты [184].

Если нет подходящего мономера, имеющего нужные функциональные группы, то такой мономер необходимо синтезировать. Обычно для винильных полимеров чаще всего применяют производные стирола. Это обусловлено тем, что легко получить их гомополимеры или сополимеры со стиролом [118].

Синтезы мономеров. Для получения стирольных мономеров имеется ряд стандартных синтетических приемов. В тех случаях, когда реакцию удастся провести в довольно мягких условиях, можно начать со стирола или его производного и вводить требующийся заместитель непосредственно. Например, *n*-стирилдифенилфосфин (**12**) получают с высоким выходом из *n*-хлорстирола через производное Гриньяра [119]:



На практике использование этого или аналогичных реактивов Гриньяра обеспечивает широкие возможности синтеза большого числа моно-

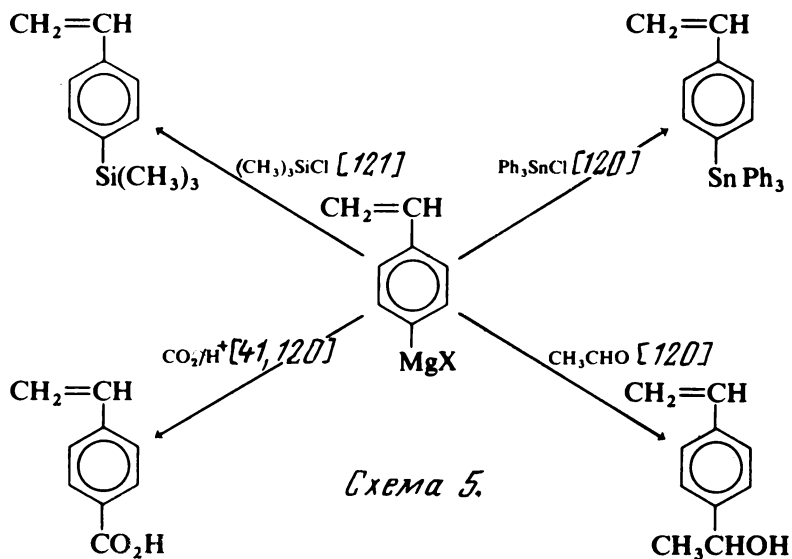
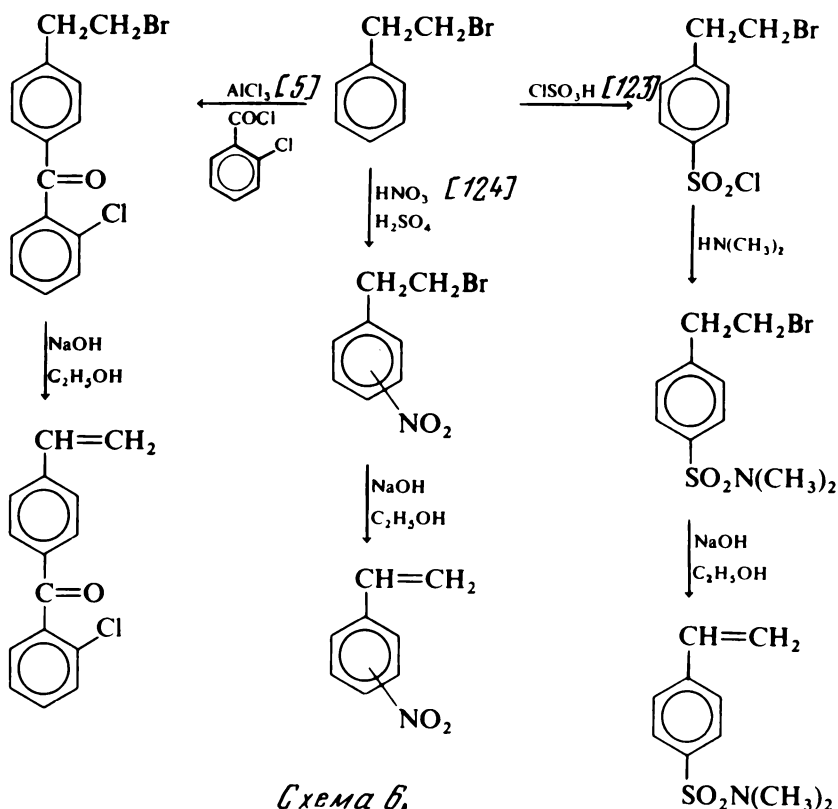


Схема 5.

меров [41, 120, 121] (схема 5). Главный недостаток заключается в том, что галогензамещенные стиролы относительно дороги. Кроме того, необходимо быть осторожным, чтобы избежать полимеризации во время синтеза. По этой причине в большинстве случаев на ранней стадии добавляют ингибиторы свободнорадикальных реакций.

Если стирильные группы защищены или если их вводят в конце синтеза, можно использовать значительно более жесткие условия. Особенно часто в качестве исходного вещества применяют 2-фенилэтилбромид, потому что с ним можно проводить целый ряд реакций электрофильного замещения в ароматическое ядро, а стирильную группу регенерировать позднее, нагревая продукт в присутствии сильно-го основания, позволяющего отщепить HBr [122] (схема 6). Другой важный путь получения производных стирола основан на дегидратации



1-арилкарбинолов [118]. Эти соединения в свою очередь удобно получать из ацетофенонов, восстанавливая их боргидридом натрия [125], водородом в присутствии нанесенного на древесный уголь палладия [126, 127] или триизопропилатом алюминия [128]. Таким способом синтезируют *n*-ацетоксистирол (13) [126, 127] и метил-5-винилацетилсалицилат (14) [125] (схемы 7 и 8 соответственно). У обоих этих моно-

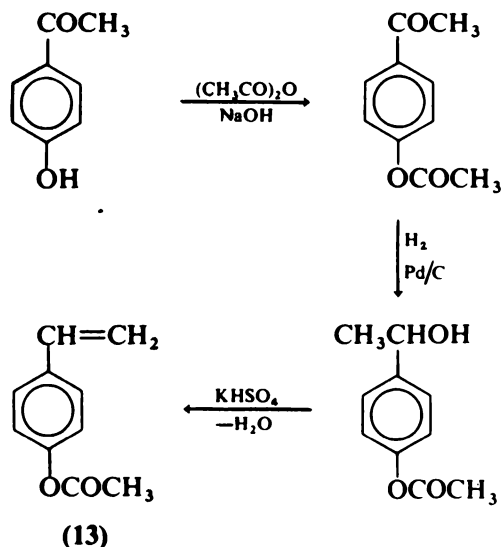


Схема 7.

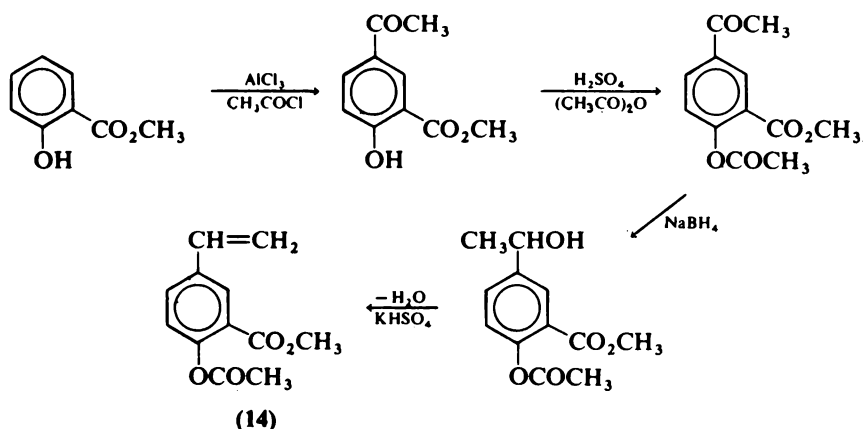


Схема 8.

меров можно удалить защитную группу и получить винилфенолы. Описано также получение виниланилина путем дегидратации 4-аминофенил-этанола [129].

Одним из потенциально полезных мономеров является 4-хлорметилстирол (**15**), который, как сообщают, получен путем прямого хлорметилирования либо 2-фенилэтилбромида [130], либо этилбензола [128], как показано на схемах 9 и 10. В каждом случае, однако, продукт представляет собой смесь хлорметильных изомеров и, кроме того, получен

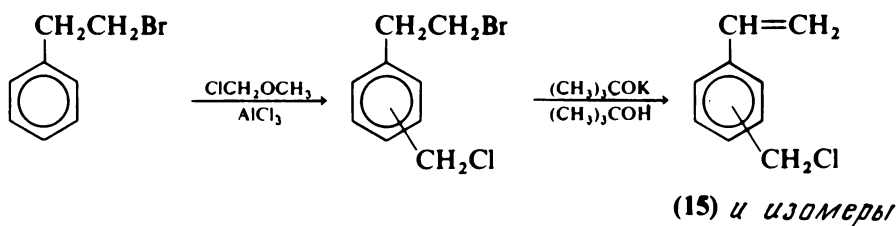


Схема 9.

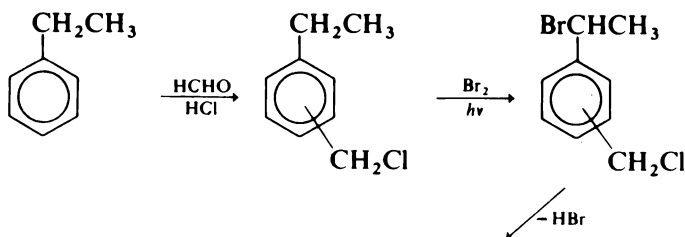
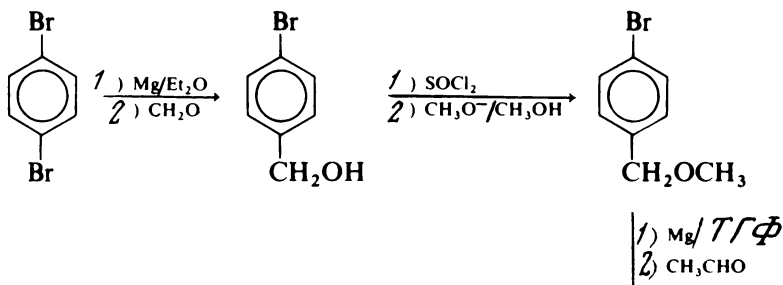


Схема 10. (15) и изомеры

с низким общим выходом. Недавно были разработаны два более удовлетворительных метода [131, 132], которые дают только *пара*-изомер (схемы 11 и 12):



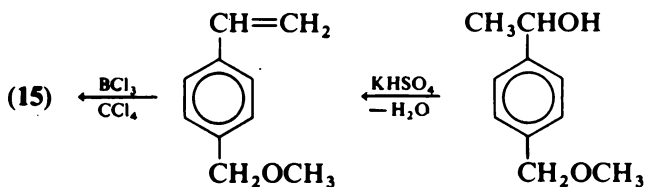


Схема 11.

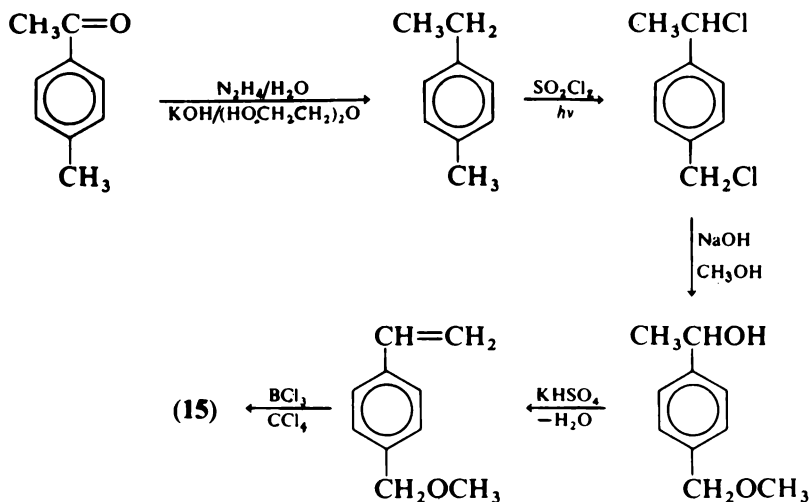


Схема 12.

Возможны и различные другие пути синтеза производных стирола, многие из которых продолжают изучать и использовать. Еще одну широко применяемую группу мономеров составляют соединения, которые в качестве основных заместителей содержат акрилоильные или метакрилоильные остатки. Взаимодействие спиртов или аминов с акрилоил- или метакрилоилхлоридом приводит к мономерам акрилового типа, причем часто с очень высоким выходом [128, 133 – 138]. Недостаток этих мономеров состоит в том, что конечный полимерный продукт содержит эфирные или амидные связи, возможное химическое превращение которых ограничивает использование носителей из такого полимера.

При планировании синтеза мономера, позволяющего ввести данную группу в носитель, целесообразно принимать во внимание способность ряда структур к полимеризации. Так, винильные эфиры

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$ и аллильные группы $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ очень плохо полимеризуются по обычному свободнорадикальному механизму. Кроме того, 1, 2-замещенные олефины $\text{XCH}=\text{CHY}$ обычно не дают гомополимеры, но образуют сополимеры с другими винильными мономерами. Очень часто это обуславливает последовательное чередование сегментов в соотношении 1:1 вдоль всей макромолекулы. И наконец, некоторые обычные группировки, такие, как ароматические нитросоединения, хиноны и фенолы, могут служить сильными ингибиторами полимеризации, поэтому, прежде чем приступить к длительному синтезу, полезно проверить по литературным данным [10], не обладают ли выбранные группы ингибирующим действием.

Структура сополимеров. Если соответствующий мономер получен, его можно полимеризовать, как описано в разд. 1.2.1 и 1.2.3, и получить в результате требующиеся носители. Гомополимеризация мономера приводит к линейным молекулам, в которых каждый сегмент несет функциональную группу, в то время как сополимеризация, например со стиролом или акриламидом, также приводит к линейным макромолекулам, у которых, однако, лишь часть сегментов несет необходимую функциональную группу [139], причем доля этих сегментов зависит от молярного соотношения используемых сомономеров (схема 13) (см. работу [140] и цитируемую в ней литературу):

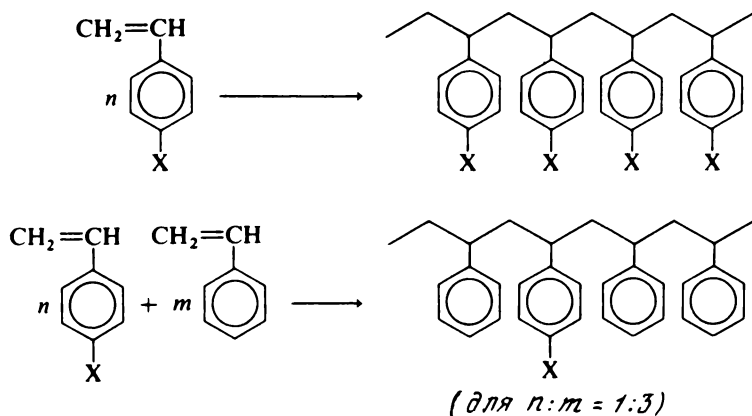


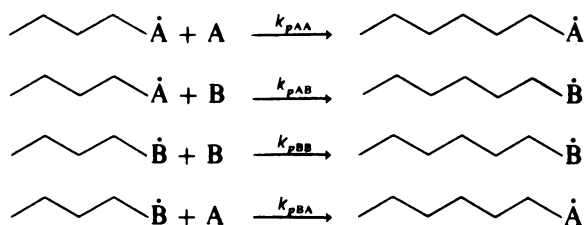
Схема 13.

Благодаря этой возможности "разбавления" функциональных групп, расположенных вдоль основной цепи макромолекулы, удастся точно контролировать концентрацию функциональных групп. Включая

дивинилный сомономер, например дивинилбензол, и добавляя стирол (или без него), путем проведения процесса полимеризации в суспензии получают содержащие необходимые функциональные группы полимерные смолы в форме бусинок [126]. Этот метод был очень успешно применен при синтезе нанесенных на полистирол фосфинов [141 – 143] и пиридина [91, 141, 145], галогенированных в кольцо полистирольных смол [142, 146], а также производного β-аланина, нанесенного на полидиметилакриламид [46].

При проведении суспензионной полимеризации таких смесей сомономеров могут, однако, возникать дополнительные трудности. Включение сомономера с функциональной группой иногда нарушает удачный "рецепт", и поэтому оказываются необходимы дополнительные эксперименты. В качестве одного из простых примеров рассмотрим сополимеризацию в суспензии, когда сомономер, содержащий функциональную группу, значительно растворим в воде. В лучшем случае некоторая часть этого мономера будет потеряна в жидкой фазе, в худшем – он может действовать как поверхностноактивный агент и неблагоприятно влиять на образование и стабильность суспензии. Если, например, сомономером является 4-винилпиридин, полимеризация с образованием бусинок еще протекает успешно, хотя процент введенных пиперидиновых групп обычно ниже, чем можно было бы ожидать на основании состава смеси сомономеров [91]. Это обусловлено ограниченной растворимостью данного мономера в горячей воде.

Другим существенным фактором для этого метода получения носителей с функциональными группами является относительная реакционная способность различных сомономеров, так как она определяет долю и распределение сегментов каждого данного типа вдоль основной полимерной цепи. Рассмотрим простой случай с двумя мономерами А и В, для которого возможны четыре реакции роста цепи:



Если предположить, что реакционная способность макрорадикалов зависит только от структуры сегмента, добавленного последним, удастся ограничиться четырьмя различными константами скорости реак-

ции. Полагая систему стационарной и применяя к данному случаю стандартный анализ, легко найти зависимость для отношения количеств сегментов разного типа в полимере $A_{\text{пол}}/B_{\text{пол}}$ от концентрации сомономеров

$$\frac{A_{\text{пол}}}{B_{\text{пол}}} = \frac{[A](r_A[A] + [B])}{[B](r_B[B] + [A])}$$

где $[A]$ и $[B]$ — концентрации соответствующих мономеров, $r_A = k_{\text{pAA}}/k_{\text{pAB}}$ и $r_B = k_{\text{pBB}}/k_{\text{pBA}}$. Величины r_A и r_B называют относительными реакционными способностями мономеров. Более того, можно показать, что средние значения длин последовательностей \bar{S}_A и \bar{S}_B звеньев А и В соответственно равны

$$\bar{S}_A = \frac{r_A[A]}{[B]} + 1 \quad \bar{S}_B = \frac{r_B[B]}{[A]} + 1$$

Величины r_A и r_B определены для очень большого числа пар мономеров. Эта работа продолжалась на протяжении ряда лет. В настоящее время полученные данные систематизированы и приведены в справочниках [10]. Если даже данный мономер количественно не охарактеризован таким образом, обычно можно подобрать другой мономер достаточно близкой структуры, так что удастся получить некоторое представление о реакционной способности. Зная эти соотношения, можно предсказать, какая доля каждого мономера будет включена в цепь сополимера, а также вероятные длины последовательностей. Однако главное препятствие на этом пути состоит в том, что соотношение $A_{\text{пол}}/B_{\text{пол}}$ и величины \bar{S}_A и \bar{S}_B зависят также от соотношения концентраций мономеров $[A]/[B]$. Если А и В расходуются с разными скоростями, то это соотношение меняется в ходе полимеризации, и, следовательно, распределение сегментов также будет изменяться. В промышленном масштабе эту проблему можно решить, подавая в реакционный сосуд оба мономера с такой скоростью, чтобы поддерживать соотношение концентраций мономеров на постоянном уровне. Хотя в принципе это также возможно и в лаборатории, на практике таким образом процесс проводят редко. В действительности исходную смесь мономеров обычно полимеризуют до высоких степеней превращения без дополнительного регулирования концентраций, и, если это необходимо, можно провести статистический анализ флуктуаций состава получаемого таким образом сополимера [147, 148].

Несмотря на эти очевидные трудности, зная относительную реакционную способность, сравнительно легко получить ценную информацию и достаточно точно предсказать структуру макромолекул, получающихся в начальном периоде процесса полимеризации. Оценив это, можно представить качественную картину последующего роста цепи. Например, относительные реакционные способности *n*-стирилдифенилфосфина и стирола равны 1,43 и 0,52 соответственно [149], т.е. мономер с функциональной группой значительно более реакционноспособен. Для исходной смеси мономеров фосфина(А) и стирола(В) в соотношении 1:10 начальные значения $A_{\text{пол}}/B_{\text{пол}}$, \bar{S}_A и \bar{S}_B составляют ~0,2, 1,2 и 6,2 соответственно. Эти значения свидетельствуют о более быстром присоединении фосфина, чем можно было бы ожидать на основании соотношения концентраций мономеров. Еще более явно это заметно для смеси мономеров в соотношении 1:1, когда соответствующие параметры сополимеров составляют 1,6, 2,4 и 1,5. Следовательно, качественно можно предсказать, что для исходной смеси сомономеров фосфин должен присоединяться быстрее, первоначально образуя блоки в среднем из 2 — 3 сегментов, но, когда его концентрация уменьшится, более обычными должны стать изолированные сегменты. Кроме того, ясно, что трудно получить сополимер, в котором все фосфинсодержащие группы значительно изолированы друг от друга, не прибегая фактически к очень низким концентрациям функциональных групп.

В противоположность этому случаю относительные реакционные способности 4-винилпиридина и стирола очень близки (~0,55) [150, 151], поэтому эти сомомеры должны полимеризоваться более или менее случайным образом. Следовательно, исходное молярное соотношение мономеров само по себе должно быть хорошим указателем состава образующихся макромолекул и распределения сегментов различного вида.

Некоторое качественное представление о том, насколько различаются реакционные способности, можно получить, учитывая простые электронные эффекты. Например, при сополимеризации стирола и акрилонитрила стирильный радикал и стирол имеют избыточную электронную плотность, в то время как акрилонитрил и соответствующий радикал — пониженную. В результате стирильный радикал предпочтительно реагирует с акрилонитрилом и наоборот, что вызывает тенденцию к чередованию сегментов разного типа вдоль основной цепи макромолекулы в соотношении 1:1. Это находит свое отражение в величинах относительных реакционных способностей двух данных мономеров.

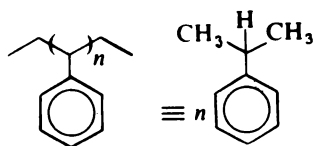
В том случае, когда суспензионную полимеризацию с целью полу-

чения продукта в виде бусинок проводят с участием третьего, бифункционального сомономера, например дивинилбензола, анализ распределения функциональных групп надо делать с учетом образования сшитой сетки (разд. 1.2.4). Хотя это вносит дополнительные сложности, тем не менее еще можно получить качественное представление о структуре смолы и распределении функциональных групп.

1.3.2. Химическая модификация линейных полимеров

Несомненно, наиболее часто используемым методом нанесения данной функциональной группы, реагента или катализатора на полимер является химическая модификация. Преимущество этого подхода в том, что не надо ни синтезировать сложный мономер, ни решать проблему получения полимеризацией этого мономера подходящего продукта. Кроме того, имеется ряд носителей очень высокого качества с различными физическими параметрами (разд. 1.2.6), которые производятся в промышленных масштабах.

Линейные макромолекулы состоят из сегментов, каждый из которых в принципе может вести себя в химическом отношении подобно низкомолекулярному аналогу [152]. И это действительно верно во многих случаях при условии, что полимер, растворенный в реакционной смеси, имеет относительно рыхлую конформацию.



Конечно, большое значение имеет выбор низкомолекулярного аналога, с которым проводят сравнение. Этот аналог должен отражать как электронные, так и стерические свойства полимерного сегмента. Однако возможен случай, когда макромолекула растворена, но находится в конформации плотного клубка, так что полимерная среда практически составляет отдельную фазу. В этих условиях, по-видимому, реакцию непосредственно осуществить трудно. В тех случаях, когда происходит явное разделение фаз, реакция, вероятно, полностью прекращается. Так, линейный хлорметилованный полистирол в таких растворителях, как толуол, практически не гидролизуетсся до соответствующего спирта при кипячении с водным раствором едкого натра, даже если смесь находится в виде эмульсии. С другой стороны, реакция с тиоэфирами в гомогенной органической фазе протекает очень быстро,

причем образующаяся соль сульфония придает макромолекуле достаточно полярный характер, что позволяет удовлетворительно осуществить гидролиз (схема 14). Другие реакции также облегчаются, если их проводить через соль сульфония. В качестве еще одного примера

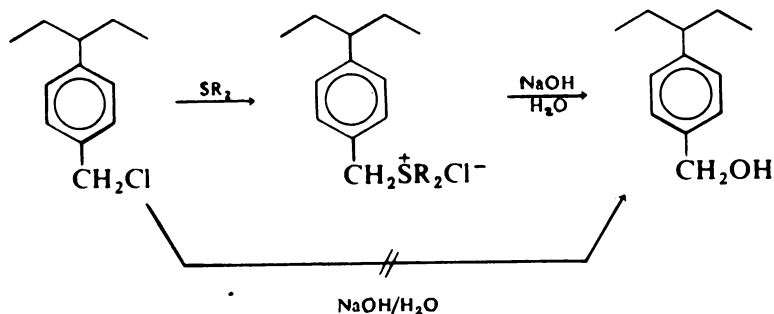
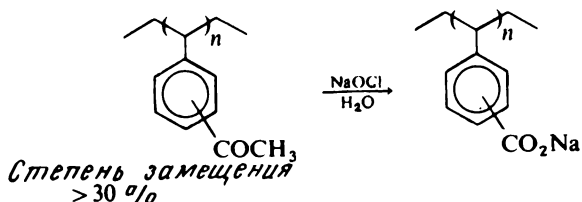


Схема 14.

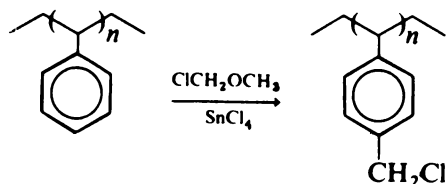
можно рассмотреть окисление ацетилированного полистирола гипохлоритом натрия с образованием натриевой соли соответствующей карбоновой кислоты. Эта реакция протекает медленно, когда степень ацетилирования < 30%. Если степень ацетилирования > 30%, линейный полимер становится достаточно совместим с водным раствором окислителя, и окисление протекает быстро.



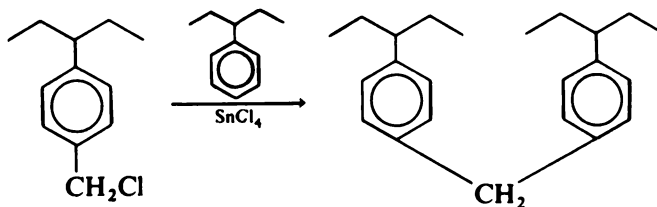
Совсем недавно проблема низких выходов, с которой приходится сталкиваться в системах с разделением фаз, была решена путем использования в реакции на полимерах катализаторов межфазного переноса [153 – 155]. По-видимому, эта область получит в ближайшем будущем большое развитие.

При химической модификации линейных полимеров могут также возникать затруднения, связанные с эффектами больших локальных концентраций. Они состоят в том, что реакции, маловероятные для небольших молекул в гомогенных растворах, становятся относительно более предпочтительными для аналогичных полимерных субстратов.

Так, для катализируемого хлорметилирования линейного полистирола и поли- α -метилстирола по реакции Фриделя – Крафтса с помощью хлорметилметилового эфира и хлорида олова (IV) характерно образование геля, связанное со сшиванием полимера [156]. Первоначально хлорметилируются боковые ароматические группы с образованием остатков бензилхлорида. Аналогичная реакция для кумола приводит к смеси



изомеров в соотношении *орто:пара:мета*, равном 12:3:85 [157], причем механизм этой реакции детально изучен [158]. Следовательно, при использовании в качестве субстрата полистирола можно было бы ожидать замещение преимущественно в *пара*-положение. В действительности при высоких степенях хлорметилирования, как было показано на основании анализа спектров поглощения в инфракрасной области, по-видимому, преимущественно образуются 1,4-дизамещенные ароматические фрагменты [159]. К сожалению, галогенбензильные фрагменты сами могут также участвовать в последующих процессах электрофильного ароматического замещения, причем как в межмолекулярных, так и внутримолекулярных реакциях, давая сшитый нерастворимый продукт. Эта побочная реакция известна как процесс образования метиленовых мостиков. Она имеет тем большее значение, чем выше степень хлорметилирования и концентрация растворенного полимера, поэтому ее вклад можно снизить, используя достаточно разбавленные растворы и сокращая время реакции [160]. В качестве разбавителей успешно применяли четыреххлористый углерод [160], тетрахлорэтилен [161] и диоксан [162]. Реакцию также легко контролировать, если использовать более слабые кислоты Льюиса, например безводный хлорид цинка [162, 163].



Многие другие реакции замещения линейного полистирола, такие, как алкилирование, ацилирование и нитрование [164], протекают легко и без чрезмерных осложнений, однако сульфирование (схема 15), как и хлорметилирование, может приводить к сшитому продукту [164]:

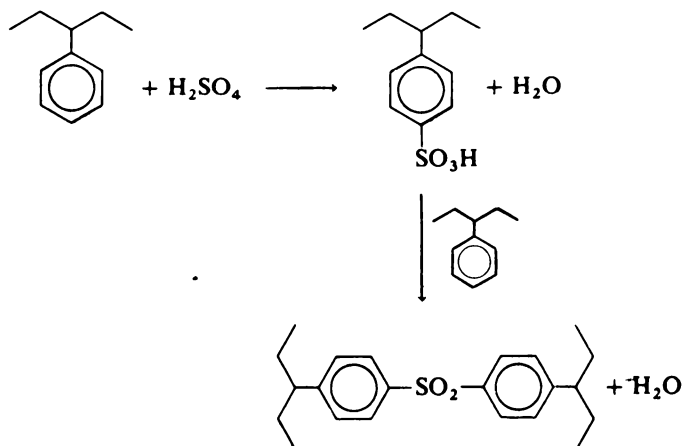
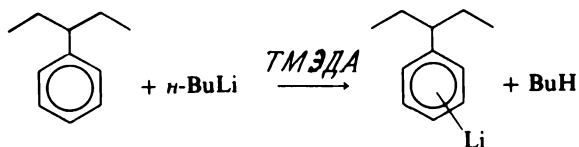


Схема 15.

Одна из особенно важных реакций — получение литийсодержащего полистирола. Ее можно осуществить, или действуя комплексом *n*-бутиллития (*n*-BuLi) с N, N, N', N'-тетраметилэтилендиамином (ТМЭДА) непосредственно на полистирол [165 – 168], или путем обмена галогена на металл в полимере, галогенированном в кольцо [139, 169, 170]. Первый из этих методов включает стадию отрыва протона от полимера комплексом *n*-BuLi/ТМЭДА в соотношении 1:1 [166], причем присутствие ТМЭДА значительно увеличивает основность алкильной группы вследствие специфического взаимодействия ТМЭДА с литием.



Известно, что алкилпроизводные натрия и калия реагируют с кумолом. Первоначально процесс является кинетически контролируемым, и замещение металлом идет в *мета*- и *пара*-положения (схема 16). Однако устанавливающееся затем термодинамическое равновесие смещено в сторону образования α -кумилпроизводных [171, 172]:

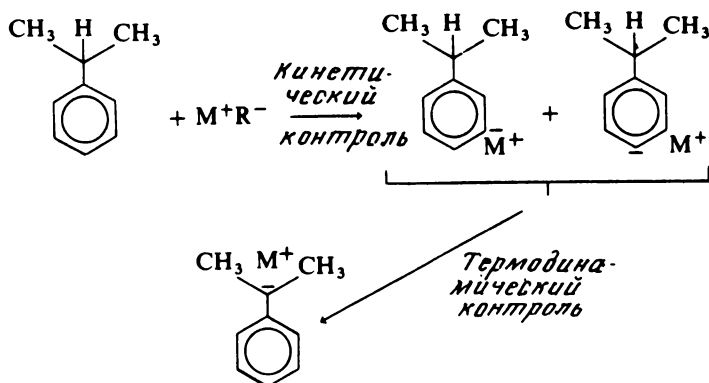


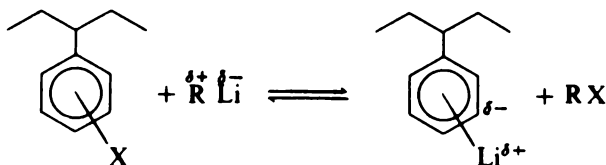
Схема 16.

Используя комплекс $n\text{-BuLi/TMЭДА}$, в этой реакции можно перехватить частицы, содержащие металл в кольце и получить таким образом замещенные в ароматическое кольцо продукты [173], между тем как взаимодействие этого реагента с толуолом приводит преимущественно к продукту, содержащему литий в α -положении [174]. Такая же реакция с полистиролом, по-видимому, всегда дает продукты, замещенные в кольцо, и можно только предполагать, что равновесие с более термодинамически стабильными частицами, содержащими металл в основной цепи, устанавливается или чрезвычайно медленно, или вообще не реализуется, возможно, из-за стереохимических напряжений. Концепция стерического ингибирования была выдвинута для того, чтобы объяснить очень низкую скорость реакции при автоокислении полистирола по сравнению со скоростью, наблюдаемой при автоокислении полистирола, содержащего изопропильные группы. Предположение о том, что третичный атом углерода в основной цепи неактивен, так как фенильная группа медленно переходит в плоскую конфигурацию, необходимую для стабилизации радикала, вероятно, неприемлемо, так как известно, что заместители в боковой цепи участвуют в быстрых вращательных движениях и крутильных колебаниях [175]. Следовательно, наиболее вероятное объяснение для этих явлений заключается просто в том, что стерические препятствия вблизи основной цепи мешают любому реагенту приближаться к третичному атому углерода. Подтверждением этому служит известный факт, что подвижность основной цепи макромолекулы с двумя заместителями у одного и того же атома углерода несколько ниже, чем подвижность цепи с единственным заместителем.

Вопрос о положении лития в кольце при замещении также является сложным, но большинство авторов считают, что более благоприятна реакция главным образом в *мета*-положение (~66%) [167, 168, 176]. Более раннее предположение о том, что ~80% лития находится в *пара*-положении [165], возникло потому, что на основании экспериментальных данных нельзя различить *мета*- и *пара*-изомеры.

Прямое введение лития с использованием в качестве растворителя циклогексана приводит к осаждению полимера, у которого лишь около 8 – 20% замещенных колец [165, 166]. Даже при использовании смеси тетрагидрофуран – бензол оказывается, что введение ~22% металла вызывает осаждение, хотя в чистом бензоле, по-видимому, растворимость сохраняется при более высоких степенях превращения [177].

Довольно подробно изучен также метод, в котором используют обмен галогена на металл. Он основан на образовании более стабильной связи литий – углерод, чем связь в простом литийалкиле, причем оба соединения находятся в равновесии.



Показано, что реакция протекает более эффективно при изменении галогена в ряду $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ [139]. В этом процессе может возникать кажущаяся несовместимость, обусловленная неудовлетворительным осуществлением галогенирования исходного полимера. Галогенирование должно быть чистым и контролируемым и приводить только к замещению в ядро. Первоначально лучшим с этой точки зрения способом было иодирование полистирола [169]. Этот процесс идет в основном в *пара*-положение, и последующий обмен на литий протекает гладко и без побочных реакций [178]. Однако требуется некоторая осторожность, чтобы избежать реакции Вюрца, которая приводит к сшитому продукту. Для этого медленно добавляют бензольный раствор иодированного полимера в избыток $n\text{-BuLi}$, также растворенного в бензоле. Тот же самый обмен довольно успешно осуществили, используя иодированный полистирол и "живой" полистириллитий [177]. Первоначально эту реакцию изучали как способ получения "гребнеобразных" привитых со- полимеров (16) (схема 17, путь А), однако из полученных результатов было видно, что происходит в значительной мере обмен иода на литий

с образованием замещенных литием колец и молекул полистирола с атомами иода на концах цепи (путь Б). Такой полистирол легко вступает в реакцию Вюрца с избытком полистириллития, давая димер типа "голова к голове" (17).

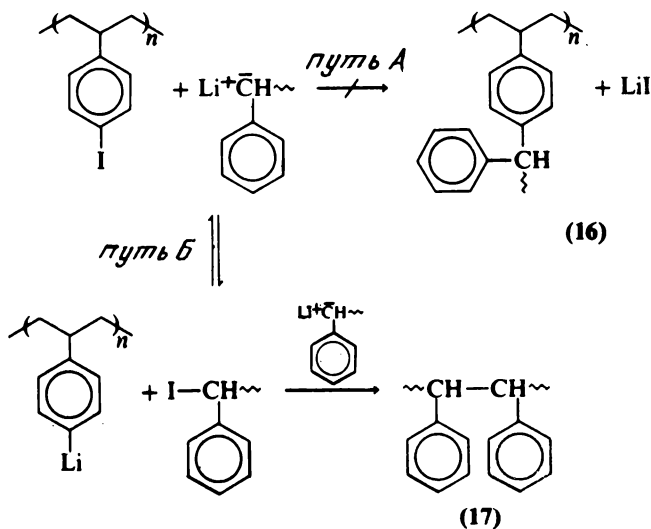


Схема 17.

В такой же мере привлекательным является в настоящее время аналогичный обмен брома на литий. Бромирование ароматических групп можно провести, используя молекулярный бром, причем как в отсутствие катализатора, так и в присутствии кислоты Льюиса, а также применяя реагент с "положительно заряженным" бромом [179]. Однако очень часто они действуют неизбирательно, особенно при бромировании полистирольных смол. Тем не менее, используя в качестве катализатора ацетат таллия, можно достичь специфического бромирования с образованием монозамещенных ароматических соединений в *пара*-положении [180], хотя этот катализатор не является таким селективным в случае иода или хлора.

Конечно, сложности, возникающие на стадии галогенирования, полностью устраняются, если применять гомополимеры замещенных в кольцо галогенстиролов, содержащих изомер только одного вида, или сополимеры этих мономеров со стиролом. Этот подход довольно успешно использован для изучения обмена брома или хлора на литий [139]. Линейные сополимеры *м*- или *п*-бромстирола со стиролом обмениваются чисто при условии, что *n*-BuLi связан в комплекс с ТМЭДА.

(Эта реакция протекает быстрее, чем прямое замещение на литий, которое может протекать с участием этого комплекса.) В отсутствие ТМЭДА образуется смесь продуктов. В противоположность этому линейные сополимеры *m*- или *n*-хлорстирола со стиролом реагируют с комплексом *n*-BuLi/ТМЭДА с образованием в качестве промежуточных соединений бензинов (дегидробензолов), поэтому ароматические кольца продукта имеют в качестве заместителей и литий и бутильные группы (схема 18). Образование бензинов в реакциях хлорбензолов с сильными основаниями хорошо известно [181]; известно также, что *n*-BuLi реагирует с бензином, давая *o*-литийбутилбензол [182]. Эти исследования сополимеров были выполнены на макромолекулах, которые замещены в кольцо лишь на ~2%, так что экстраполяция на системы, где требуются значительно более высокие степени замещения, может вводить в заблуждение, и поэтому необходима дополнительная экспериментальная проверка.

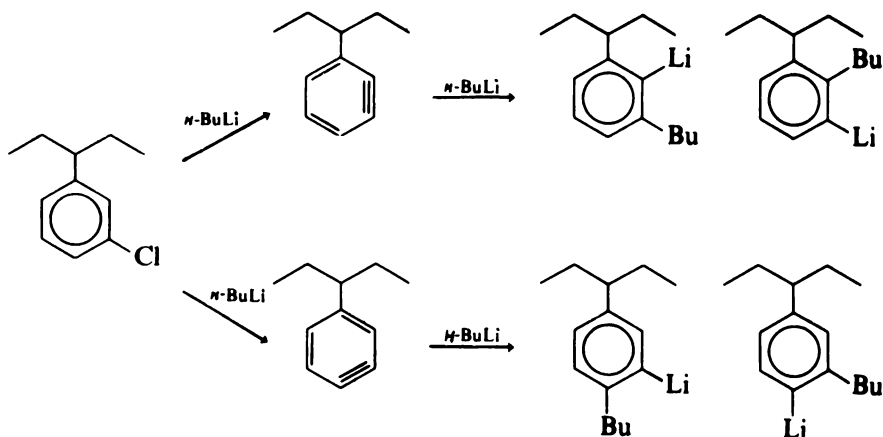


Схема 18.

Кроме полистирола широко изучена также химическая модификация других полимеров [140], хотя движущей силой большинства этих работ было желание либо получить материалы с другими физическими свойствами, либо понять, как изменяется реакционная способность групп, когда они локализованы в полимере [183].

Для более широкого применения в качестве носителей потенциально пригодны многие макромолекулы, которые легко модифицировать химически (разд. 1.4.3). Например, поливинилацетат легко гидролизуется до поливинилового спирта, и можно приобрести выпускаемые про-

мышленностью материалы с различной степенью ацетилирования. В этом случае боковые гидроксильные группы позволяют осуществить дальнейшие превращения. И действительно, ряд таких превращений описан в литературе [185, 186] (схема 19):

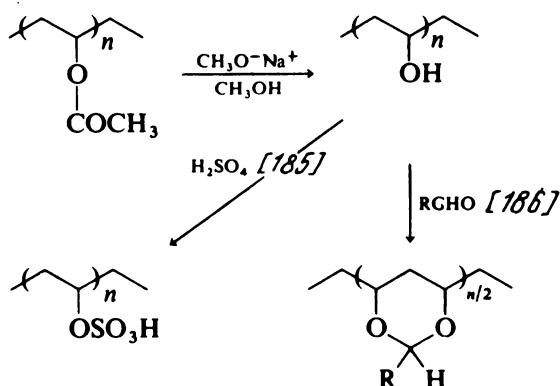


Схема 19

1.3.3. Химическая модификация сшитых полимеров

Значительная часть работ по синтезу носителей посвящена исследованиям в области модификации сшитых полистирольных смол. Эти работы недавно были рассмотрены в обзоре [187]. Кроме проблем, которые возникают при получении производных линейных полимеров, при модификации сшитых смол встречается также и ряд дополнительных сложностей. Во-первых, часто очень трудно точно контролировать степень превращения смол, и в некоторых, хотя и не во всех, случаях, это может иметь решающее значение. Во-вторых, иногда трудно исчерпывающе охарактеризовать происходящие структурные изменения (разд. 1.3.5). В-третьих, существует проблема, заключающаяся в том, что не все реагенты могут легко проникать в сшитую сетку. Например, такие растворы, как водный раствор едкого натра, почти не проникают в полистирольные смолы. В-четвертых, общеизвестно, что некоторые химические превращения ненадежны и их трудно воспроизвести. Несомненно, иногда важна и предыстория смол, поэтому обычно желательно тщательно промывать промышленные материалы [1, 2]. Можно ожидать, что при использовании полимерных субстратов окажется трудно провести целый ряд полезных гетерогенных реакций. И это в действительности наблюдается для многих каталитических газофазных реакций.

Следовательно, даже такие удобные реагенты, как боргидрид натрия и литийалюминийгидрид, которые действуют, по крайней мере частично, гетерогенным образом, в некоторых процессах восстановления могут быть неэффективны.

Введение в смолу любой функциональной группы неизбежно снижает первоначальный объем пор независимо от того, находятся ли они в форме постоянных пор в макросетчатой смоле или в геле набухшего в растворителе слабосшитого материала. Это не так в случае линейных полимеров, которые способны легко увеличивать или уменьшать свой гидродинамический объем. Кроме того, в экспериментах, связанных с проведением некоторых реакций, особенно тех из них, которые протекают с образованием относительно больших структурных единиц, по мере осуществления каждой стадии может происходить соответствующее снижение эффективности. Образования полярного микроскопического окружения на первоначально неполярном носителе (и наоборот) при введении соответствующих функциональных групп иногда значительно изменяет совместимость системы с растворителем. Особенно ярким примером служит сульфирование стиролдивинилбензолных смол с образованием ионообменных смол [188, 189], когда носитель из полностью гидрофобного становится полностью гидрофильным. В некоторых случаях ионные группы, образующиеся на слабосшитом неполярном носителе, в действительности агрегируют или ассоциируют в заряженные ядра, значительно увеличивая жесткость матрицы смолы [190].

Для сильносшитых смол, как макропористых, так и других, степень замещения ароматических групп оказывается высокой уже до введения функциональных групп. Например, для стиролдивинилбензолной смолы со степенью сшивания 20% эта цифра будет составлять ~40%, так как промышленный дивинилбензол содержит ~50% изомеров этилстирола. Хотя такие алкилзамещенные соединения имеют большую электронную плотность, чем стирол, и, следовательно, потенциально более реакционноспособны в процессах электрофильного замещения, на практике оказывается, что дополнительные пространственные напряжения приводят к тому, что реакции замещения в этих группах, даже в жестких условиях, протекают несколько труднее [191]. Таким образом, хотя в благоприятных случаях в слабосшитых смолах можно достичь практически 100%-ного введения функциональных групп, в более сильно сшитых смолах сделать это существенно сложнее.

Химическую модификацию стирольных смол осуществляют обычно двумя наиболее универсальными способами: путем хлорметилиро-

вания и введением лития. Вместе они обеспечивают введение большого числа как электрофильных, так и нуклеофильных частиц (схема 20):

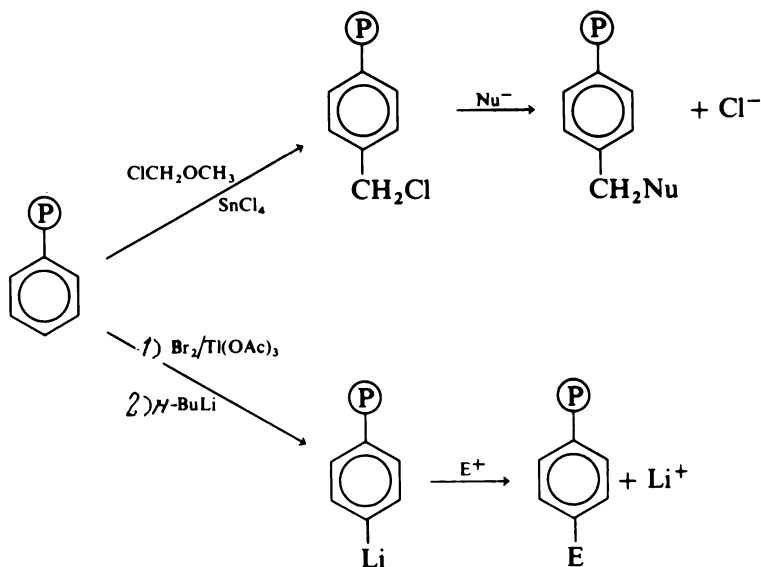


Схема 20.

Хлорметилирование. При хлорметилировании проблемой [192] может стать побочная реакция между макромолекулами, приводящая к образованию дополнительных сшивок и протекающая по механизму, аналогичному рассмотренному выше для линейного полистирола. Влияние этого процесса на смолы проявляется не так явно, как в случае гелеобразования при модификации линейного полистирола, но тем не менее активные центры становятся менее доступными. На протекание дополнительного сшивания этого типа хорошим указанием служит уменьшение объема, занимаемого таким растворителем, как толуол.

Несмотря на это, хлорметилирование полистирольных смол представляет собой надежный путь введения ряда функциональных групп и позволяет с приемлемой воспроизводимостью получать материалы с изменяющейся в широких пределах степенью замещения. Для получения материалов с низкими степенями замещения вместо первоначально описанного хлорида олова (IV) [192] рекомендовано использовать безводный хлорид цинка [193] или эфират трифторида бора [194]. Вероятнее всего, замещение происходит в более доступное *para*-поло-

жение [157]. Хлорметилметилловый эфир очень канцерогенен, однако при использовании таких растворителей, как, например, четыреххлористый углерод, его можно брать в минимальных стехиометрических количествах. Кроме того, рекомендовано применять хлорметилэтиловый эфир [194], так как он менее летуч и, следовательно, менее опасен. Были использованы также хлорметилированные полиэфиры [195].

После осуществления хлорметилирования для дальнейшей модификации таких смол применяют большое число реакций [187]. Например, вводят формильные [41, 196 – 199], карбоксильные [197, 198], тиоэфирные [201], полиэфирные [202], четвертичные аммониевые [310, 311], а также бензилдифенилфосфиновые группы [203 – 206] (схема 21). Особенно важна реакция хлорметилированного полимера с аминами, представляющая основной путь получения анионообменных смол [310, 311] (см. гл. 3).

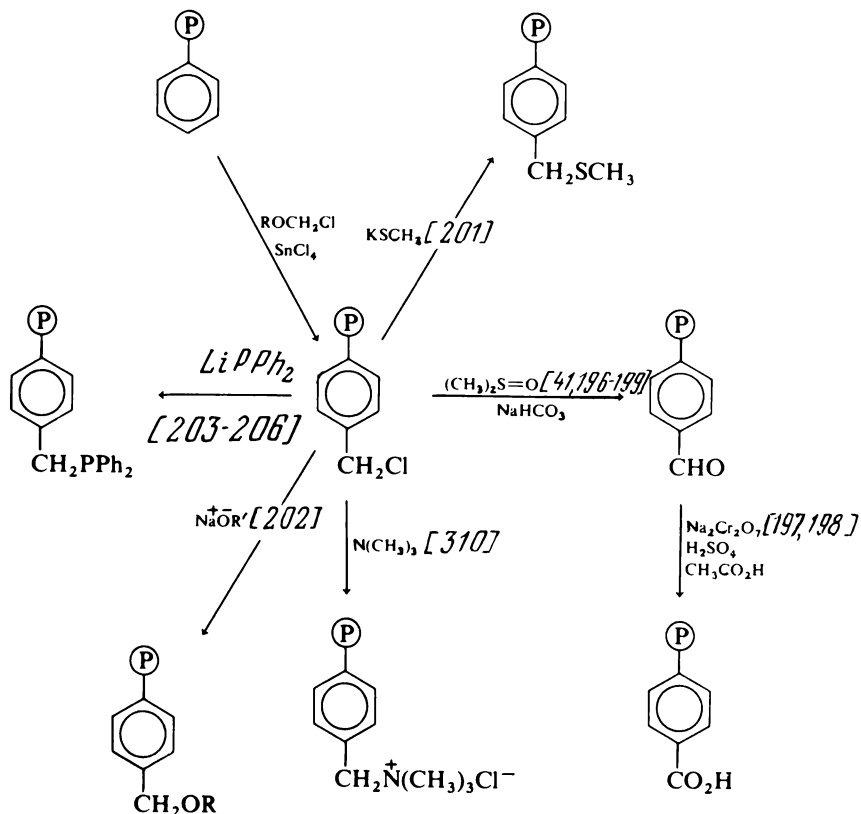


Схема 21.

Введение лития. Литий в сополимеры стирола с дивинилбензолом вводят или прямо, используя комплекс $n\text{-BuLi}$ с ТМЭДА [205, 206], или косвенно, путем обмена брома на литий [206]. Одно из затруднений при определении эффективности прямого введения лития заключается в том, что обычно его оценивают по дальнейшим реакциям продукта, и эта вторая стадия сама может иметь выход меньше 100%. Наиболее удобны две реакции: карбоксилирование в сухом растворителе с применением измельченного сухого льда [206] и фосфинирование дифенилхлорфосфином [205]. При использовании в качестве растворителя циклогексана с дифенилхлорфосфином как со слабосшитыми, так и с макросетчатыми смолами получены носители, содержащие вплоть до $\sim 1,2$ ммоль/г функциональных групп. Подходящим растворителем является также гептан, однако с бензолом или тетрагидрофураном получены плохие результаты [206]. В случае дезактивации смол диоксидом углерода достигнуты степени замещения вплоть до $\sim 2,0$ ммоль/г, соответствующие замещению ароматических групп на $\sim 23\%$. Однако для достижения такого уровня содержания функциональных групп необходима продолжительная обработка смолы избытком комплекса $n\text{-BuLi}$ и ТМЭДА [206]. Таким образом, в настоящее время прямое введение лития можно рекомендовать только для таких применений, где приемлемы относительно низкие степени замещения. Как отмечено ранее, замещение идет главным образом в *мета*-положение.

Так как путем обмена галогена на литий можно получать высокие концентрации функциональных групп, этот путь синтеза представляется весьма ценным. Однако иногда возникают затруднения, свойственные первоначальному процессу галогенирования или самой реакции обмена. Как и в случае линейных полимеров, галогенсодержащие смолы получают либо путем суспензионной полимеризации замещенных в кольцо стиролов [142, 146], либо путем химической модификации предварительно полученных смол [206 – 213].

Иодирование макропористых смол смесью I_2 с H_2SO_4 приводит к степеням замещения вплоть до ~ 1 ммоль/г [208], в то время как при суспензионной сополимеризации с использованием *n*-иодстирола легко достигают несколько больших степеней превращения [146]. Однако большинство исследователей используют бромирование. Оно позволяет достигать высоких степеней замещения [206], причем на практике чаще возникают проблемы, связанные с необходимостью ограничить количество введенного брома. Если слабосшитую смолу выдерживать при перемешивании в растворе брома в четыреххлористом углероде без катализатора и в темноте, в полимер вводятся небольшие

количества брома. С другой стороны, со сильносшитой полистирольной смолой замещение может протекать в существенно большей степени [214]. Это обусловлено присоединением брома к оставшимся двойным связям и (или) радикальным бромированием этилстирильных звеньев, которые составляют в таких смолах значительную часть ароматических групп. В большинстве случаев, бромирование проводят в присутствии в качестве катализатора кислоты Льюиса, причем широко используют как хлорид железа (II) [206, 208, 211], так и ацетат таллия [206, 207, 209, 212, 213]. С помощью хлорида железа (III) можно вводить галоген в количествах вплоть до ~ 6 ммоль/г [206], что в принципе соответствует степени замещения в кольцо больше 100%. К тому же продукт обычно сильно окрашен. Обработка этих смол избытком *трет*-бутилата калия в смеси тетрагидрофурана с тетраглимом приводит к удалению приблизительно одной трети брома. Это свидетельствует о том, что значительная часть галогена находится в алкильных, а не в арильных группах [214]. Бромирование легче воспроизводимо и дает более чистые продукты, когда его проводят в присутствии ацетата таллия. Полученные этим способом бромированные смолы содержат галоген в количествах вплоть до ~ 4 ммоль/г [206, 207, 209]. Они более эффективно обменивают галоген на литий, чем смолы, полученные при использовании в качестве катализатора хлорида железа (III). Как правило, для того, чтобы получить высокие выходы обмена при более высоких степенях бромирования, обычно требуется несколько успешных обработок смолы n -BuLi. Важными факторами также являются свойства реагирующей смолы и используемого растворителя. Макросетчатые смолы даже при высоких степенях бромирования имеют тенденцию полностью замещаться на литий, если в качестве растворителя взят тетрагидрофуран [206], хотя для осуществления этого и необходима многократная обработка n -BuLi. Напротив, результаты со слабосшитыми гелеобразными смолами в этом растворителе значительно зависят от начального содержания брома в полимере. Аналогичные данные получены для циклогексана. Однако использование в качестве реакционной среды бензола или толуола позволяет провести обмен легко и полностью [206]. Несмотря на эти удачные результаты, реакцию обмена галогена на литий, как известно, трудно воспроизвести. Поэтому для того, чтобы оптимизировать условия проведения процесса, необходимо детально изучить каждую систему, руководствуясь приведенными выше результатами.

Дальнейшую химическую модификацию литийсодержащих смол часто можно провести с высокими выходами, поэтому именно этим

способом вводят большое число функциональных групп. Методы введения некоторых наиболее важных групп описаны в литературе. Среди них карбоксильные [107, 206], тиольные [187], тиозфирные [207, 215] и фосфиновые группы [142, 216, 217], а также остатки борной кислоты [206] и трифенилкарбинола [107] (схема 22):

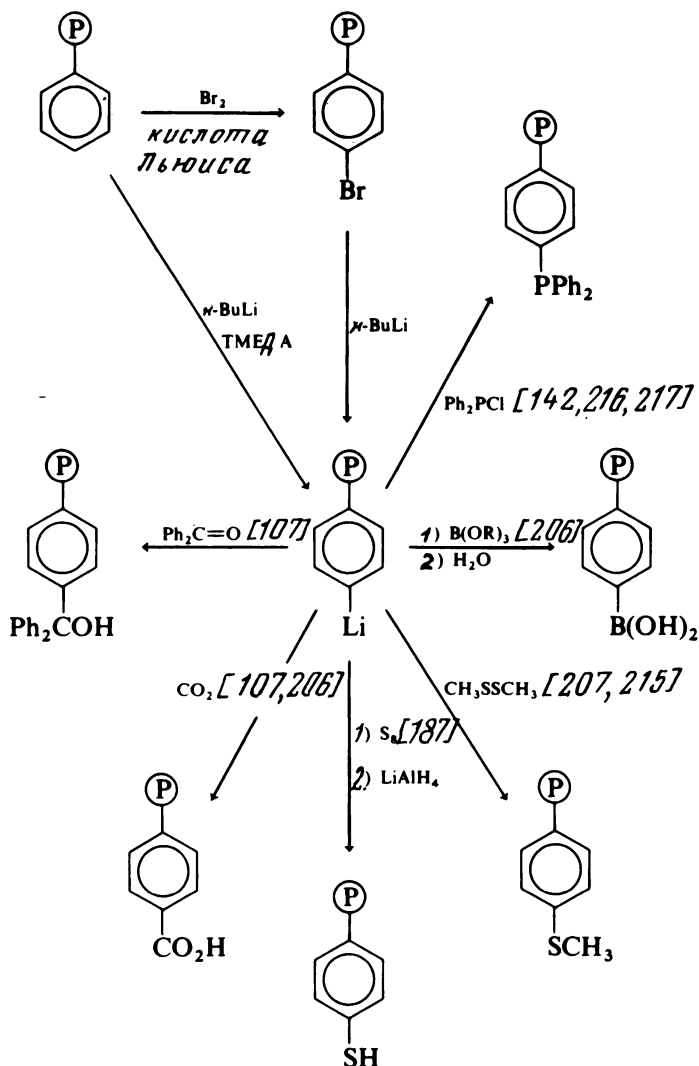
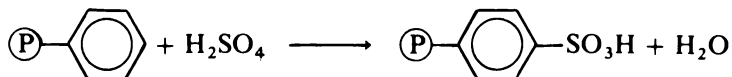


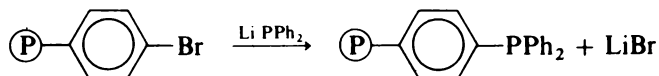
Схема 22.

часто в качестве реагента применяют *o*-хлорбензоилхлорид, так как распад соответствующего производного бензофенона происходит избирательно в положении α , указанное на схеме 23 [220]. Образовавшиеся при бензолировании частицы легко перевести в связанные с носителем аналоги трифенилкарбинола, которые затем с помощью ацетилхлорида можно превратить в тритилхлоридные группы [221]. И наконец в качестве метода введения многочисленных функциональных групп применяют алкилирование бензилхлоридами [221, 222]. Конкретным примером является введение нитрофенольных групп [221].

Имеются еще две реакции, которые не соответствуют трем уже рассмотренным общим методам, но тем не менее чрезвычайно важны: замещение брома фосфидами и сульфирование. Сульфирование представляет собой важный промышленный метод получения сильноокислых ионообменных смол [188, 189] и поэтому подробно изучено:



Реакцию замещения брома фосфидом, как и большинство реакций нуклеофильного ароматического замещения, обычно трудно осуществить. Но с дифенилфосфидом лития или натрия реакция протекает гладко и является очень удобным способом получения связанных с носителем аналогов трифенилфосфина [224 – 227, 308, 309]:



В случае сильно бромированных смол, однако, трудно достичь полного замещения брома [309].

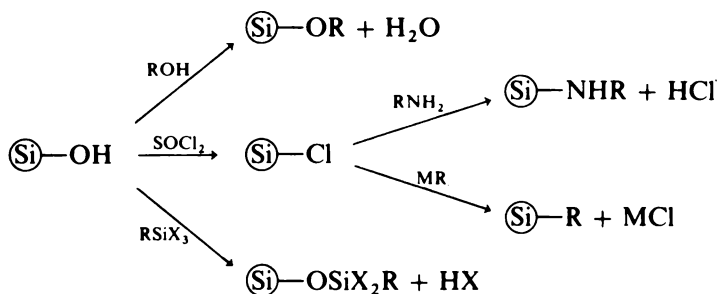
Недавно в качестве возможных альтернативных методов введения в смолы функциональных групп был изучен синтез ртуть- и таллийсодержащих производных полистирола. Получены высокие степени замещения арильных групп ($\sim 65 - 70\%$) и показано, что полимеры с такими функциональными группами вступают в дальнейшие химические реакции с образованием галогенных и гидроксильных групп, а также остатков борной кислоты, причем в благоприятных случаях с большими выходами [228]. Можно надеяться, что развитие этих методов приведет к дальнейшему увеличению числа способов химической модификации, применимых к реакциям на полимерных носителях.

Многие рассмотренные выше процессы еще раз обсуждены в последующих главах, где приведены более подробные сведения. Хотя осо-

бое значение придавалось в этом разделе полимерам на основе стирола и его сополимеров, рассмотренные здесь принципы применимы и к другим полимерам. При этом надо, конечно, учитывать влияние функциональных групп, которые имеются в самом полимере. Основные работы по другим макромолекулярным системам приведены в монографии [148].

1.3.4. Нанесение функциональных групп на неорганические оксиды

На поверхности неорганических оксидов, например кремнезема, в изобилии имеются гидроксильные группы, которые можно использовать для того, чтобы присоединить к носителю другие функциональные группы. В принципе это можно осуществить несколькими способами, причем все они были успешно применены для модификации поверхности наполнителей хроматографических колонок [223, 229 – 232] (схема 24). Несомненно, по ряду причин чаще всего используют последний из этих способов. Одна из причин состоит в том, что образующиеся связи $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ очень сильные, и связь $\text{Si}-\text{C}$ на поверхности гидролитически и термически более устойчива, чем $\text{Si}-\text{O}-\text{C}$ или $\text{Si}-\text{N}-\text{C}$. Обычно предпочтительнее использовать связь между кремнием и алкильным атомом углерода, чем между кремнием и ароматическим атомом углерода, так как она особенно стабильна. Для использования в этом методе пригодно большое число соединений типа RSiX_3 . Они реагируют с поверхностными гидроксильными группами в одну стадию, причем процесс можно проводить при очень мягких условиях. Таким образом успешно были обработаны поверхности ряда оксидов, например, кремнезема [233], стекла [234] и оксида никеля [235], а



($\text{MR}=\text{LiR}$, ClMgR ; $\text{X}=\text{Cl}$, OR' , NH_2 , OCOR')

Схема 24.

также никеля [235]. Процесс взаимодействия молекулы, содержащей связь $\text{Si}-\text{X}$, с поверхностью кремнезема изучен довольно подробно как в газовой, так и в жидкой фазе [233, 236 – 245]. По-видимому, реакция легче протекает в конденсированной фазе [236, 237], и процесс конденсации ускоряется в присутствии определенных групп, например алкоксильных [233].

На практике реакцию с кремнеземом проводят просто при кипячении носителя в толуольном растворе соответствующего кремнийорганического соединения в атмосфере сухого азота. Степень замещения можно несколько увеличить, одновременно осуществляя гидролиз. Для этого применяют влажный растворитель или пары воды [3, 5], однако количество воды необходимо тщательно контролировать, чтобы избежать простого гидролиза силана в полностью гомогенной реакции. Механизм, в соответствии с которым происходит увеличение концентрации функциональных групп, вероятно, включает конденсацию молекул силана при взаимодействии с водой с одновременным образованием связи силанольной группы с поверхностью [246] (схема 25).

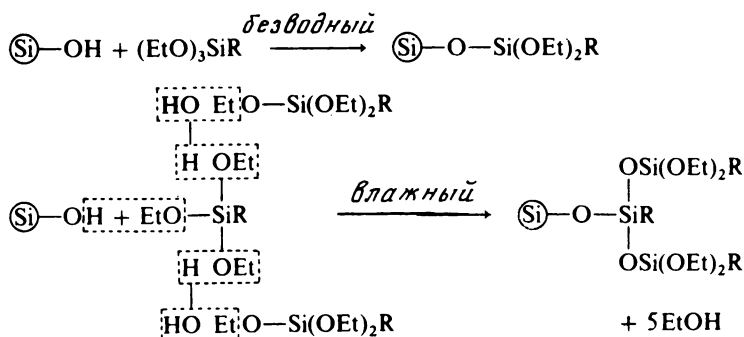


Схема 25.

Очень трудно превратить каждую поверхностную гидроксильную группу в функциональную, но в действительности это часто и не требуется. Оставшиеся группы, однако, могут создавать проблемы, связанные с адсорбцией, поэтому обычно их переводят в силикатные, обрабатывая носители с функциональными группами избытком гексаметилдисилазана. Число функциональных групп, которые можно ввести этим простым методом, ограничено лишь набором доступных силанов (схема 26). Осуществляя дальнейшие превращения присоединенных

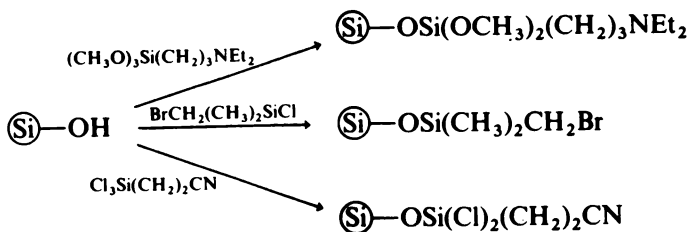


Схема 26.

групп или модифицируя силан до присоединения к носителю, довольно легко нанести на кремнезем и другие группы [3] (схемы 27 и 28).

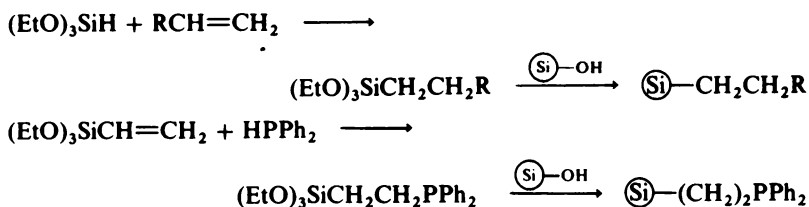


Схема 27.

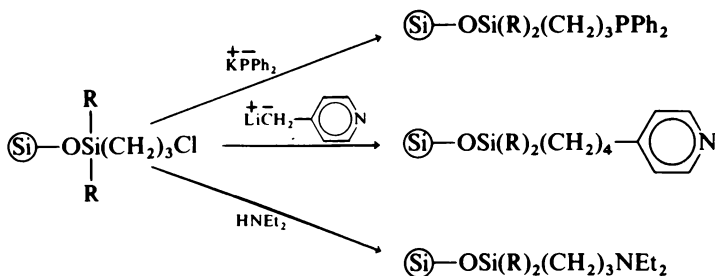


Схема 28.

Многие эти группы имеют сильнодонорный характер, и поэтому их используют, например, для присоединения комплексов переходных металлов, осуществляемого путем обмена лигандов (гл. 5). Другие группы в принципе можно применять в стехиометрических количествах в качестве реагентов в различных реакциях. Например, на носитель из кремнезема можно нанести остаток надбензойной кислоты и использовать его для окисления циклических тиоэфиров [5] (схема 29):

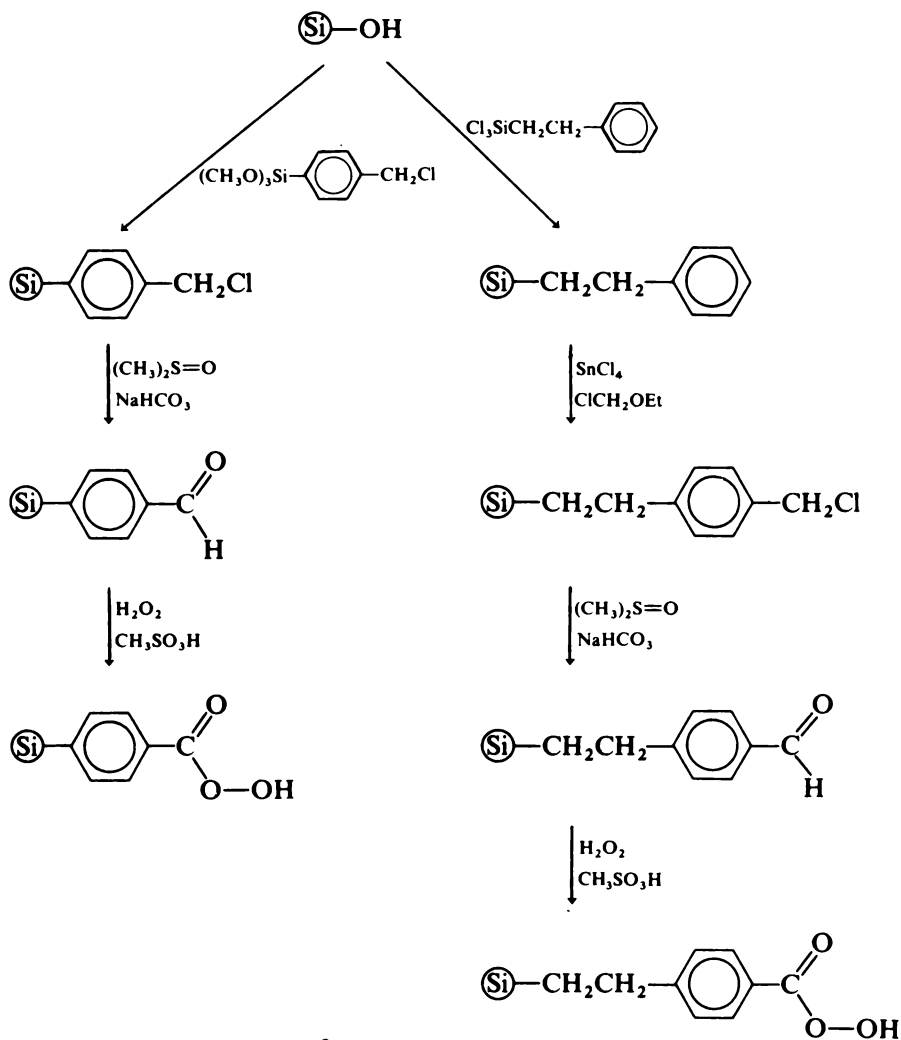


Схема 29.

1.3.5. Свойства носителей, содержащих функциональные группы

По-видимому, как и в других случаях, связанных с "химией на носителях", однозначное описание химических изменений, протекающих на носителях, представляет собой достаточно большую проблему. Положение осложняется, когда малы общие степени замещения и фак-

тор простого разбавления приводит к тому, что многие стандартные методы становятся нечувствительными. Для носителей из линейных растворимых макромолекул применяют в основном те же методы анализа, что и для низкомолекулярных соединений. Однако многие методы нельзя использовать в случае нерастворимых сшитых смол и носителей из неорганических оксидов. Это особенно верно главным образом для тех методов, которые основаны на получении гомогенных жидких растворов. Так, очень трудно применять методы спектроскопии в ультрафиолетовой и видимой областях, а также ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Поэтому существует острая необходимость систематического изучения проблем, связанных с использованием этих методов, особенно метода ЯМР, который обладает большими потенциальными возможностями для получения подробной информации о структуре материалов. Среди находящихся применение методов анализа наибольшими возможностями обладают элементный микроанализ и инфракрасная абсорбционная спектроскопия. Чаще используют первый из этих методов, определяя обычными способами углерод, водород, галогены, азот, серу и фосфор. В некоторых случаях эти данные являются единственным доступным количественным критерием, поэтому значительная часть имеющихся в литературе гипотез во многом основана на них. Стандартный микроанализ можно применять как к носителям, представляющим собой линейные полимеры, так и к нерастворимым частицам. Органический микроанализ в равной мере применим и в случае неорганических оксидов, хотя при анализе таких систем всегда имеется неорганический остаток, масса которого сама по себе также несет важную информацию.

Ценное подтверждение осуществления данного превращения можно получить, достаточно точно определив изменение массы в ходе реакции. Увеличение массы носителя легко определить при введении значительных количеств тяжелого элемента или больших функциональных групп, особенно для смол, которые легко выделить и очистить. Это увеличение массы должно коррелировать с данными элементного микроанализа. Однако такая корреляция возможна лишь в тех случаях, когда от носителя отделяется значительная масса вещества. Когда общее количество функциональных групп мало, обычные методы элементного анализа приводят к неоднозначным результатам. В этом случае остается надеяться на возможность применения рентгенофлуоресцентного или нейтроноактивационного метода.

Для качественного контроля за ходом реакций, особенно тех из них, которые протекают с участием носителей из органических поли-

меров, применяют метод ИК-спектроскопии. К сожалению, в случае неорганических оксидов большая часть используемого для анализа интервала частот закрыта собственными полосами поглощения носителей. Так, для кремнезема неудобна область ниже $\sim 1500 \text{ см}^{-1}$. На практике иногда возникают затруднения при приготовлении для анализа хорошо измельченных образцов. Особенно это справедливо для твердых носителей из сильносшитых смол. В этом случае полезно перед добавлением связующего измельчить образец в шаровой мельнице или размягчить в растворителе, который не будет мешать анализу. При интерпретации ИК-спектров должное внимание следует также уделять степени сшивания носителя, так как для полистирольных смол, полученных при использовании больших количеств промышленного дивинилбензола, значительная часть ароматических групп содержит два заместителя еще до введения функциональных групп. Следовательно, их поглощение в области $600 - 800 \text{ см}^{-1}$, обусловленное ароматическими кольцами, значительно отличается от поглощения слабосшитых смол, а изменения, которые происходят при осуществлении затем реакций ароматического замещения, выражены менее ярко, чем для соответствующих слабосшитых смол.

Что касается рассмотренных ранее линейных полимеров, возможности метода ЯМР при анализе различных ядер ограничены только относительной распространенностью ядер данного типа в функциональных группах по сравнению с содержанием тех же ядер во внутренней части матрицы носителя. Современные вычислительные методы помогают преодолеть эти трудности, и, несомненно, что в этой области еще будут значительные достижения. Для сшитых материалов существует еще одна проблема, связанная с возможной негомогенностью, обусловленной нерастворимостью смолы. Однако для тех растворителей, в которых носитель хорошо набухает, эта проблема не является слишком острой. Значительные успехи были достигнуты при изучении носителей методом электронного парамагнитного резонанса с применением в качестве спиновых меток стабильных нитроксильных радикалов. Метки были либо химически связаны с неорганическими стеклами или сшитыми полимерами [247 – 250], либо добавлены в растворители, в которых изучали набухание таких полимерных материалов [251]. Эти исследования направлены не на оценку структуры, а скорее на измерение молекулярной подвижности. Однако подобные работы по изучению нитроксильных радикалов, связанных с растворимой основной цепью полистирола [139], свидетельствуют о потенциальных возможностях метода для анализа структуры носителя.

Для линейных полимеров важными параметрами являются молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение. Большинство образцов имеет широкое молекулярно-массовое распределение, и это может оказаться важным при объяснении экспериментальных результатов. Поэтому одним из наиболее информативных методов является гель-проникающая хроматография, так как она одновременно дает средние значения молекулярных масс различных типов и их распределение [252]. Фактически, однако, метод ограничен тем, что прибор необходимо калибровать с помощью образцов известной молекулярной массы, определяемой другими методами. Поэтому, если необходимы абсолютные значения, лучше измерять осмотическое давление или светорассеяние [253]. Метод светорассеяния дает также сведения о среднеквадратичном расстоянии между концами полимерного клубка в используемом растворителе.

Некоторые функциональные группы (почти независимо от типа носителя, к которому они присоединены) легко количественно определить титрованием. Это верно, например, для кислотных и основных фрагментов, когда обычное титрование дает довольно правильные результаты при условии, что растворимые в воде реагенты проникают в матрицу носителя. В отношении связанных карбоновых кислот необходимо отметить, что на их значение pK_a могут значительно влиять соседние группы носителя (разд. 1.4.3). Иногда, если для осуществления реакции необходимо значительное время, выгоднее обработать связанные группы избытком кислоты или основания, а затем провести обратное титрование. В принципе этот метод применим также и в тех случаях, когда водный раствор реагента не проникает в матрицу носителя. Вместо него для начальной нейтрализации используют раствор подходящей кислоты или основания в органическом растворителе и затем проводят обратное титрование в двух несмешивающихся жидких фазах. Связанные с носителем окисляющие агенты, такие, как надкислоты, легко определить иодометрическим титрованием. Обычно для этого тонко измельченный реагент суспендируют в органическом растворителе, например в метиленхлориде, и обрабатывают кислым раствором иодида калия. Количество выделяющегося иода можно измерить обычным методом с помощью тиосульфата. Многие реакции, приводящие к введению функциональных групп, связаны с замещением частиц, которые легко определить непосредственно. Типичным примером является замещение хлорид-иона хлорметилированного полистирола сильным нуклеофилом. Выделяющийся галоген измеряют титрованием по Фольгарду [254]. В тех случаях, когда присоединяющийся нуклеофил

можно определить непосредственно, например с помощью элементного анализа, необходимо учитывать потерю галогена. Для многих родственных биохимических синтезов разработаны специальные методы определения малых количеств конкретных материалов. Они будут рассмотрены в соответствующих разделах гл. 7 – 9.

Для смол и неорганических носителей важно не только количество функциональных групп, но и их распределение. Вообще говоря, необходимо однородное статистическое распределение с минимальной тенденцией концентрирования функциональных групп на внешних оболочках носителей. Для того чтобы проанализировать распределение функциональных групп, необходимо разрезать носитель и вскрыть тем самым его внутренние области. Для гелеобразных смол это сделать относительно просто, если срезать с помощью микротомы слои образца, погруженного в воск или в отвержденное связующее. Стекла и сильно-сшитые смолы труднее разделить на части, но с должной осторожностью можно применять тот же способ. Анализ сечения осуществляют несколькими способами. Например, вводят функциональные группы, меченные тритием, и затем для изучения распределения их по поверхности используют радиографический метод [255]. Сечение можно просмотреть методом электронного микроанализа, настраивая детектор на интересующий элемент [256]. Такой метод весьма эффективен, поскольку дает количественную меру относительного распространения элемента вдоль поверхности разреза. Однако его использование вызывает некоторую деструкцию образца. В благоприятных случаях качественное представление о макроскопическом распределении дает оптическая микроскопия. Так, полоса поглощения переноса заряда иодистого пиридиния простирается в область поглощения видимого света, поэтому связанные с полимером пиридиновые группы становятся желтыми после перехода под действием алкилиодидов в четвертичные аммониевые соли [91].

Смолы также можно охарактеризовать индексом набухания или количеством впитываемого растворителя, измеряемого с помощью простого метода центрифугирования [91, 92]. Очень часто химическая модификация носителя приводит к снижению объема данного растворителя, который абсорбирует материал. Однако часто это уменьшение проявляется не так резко, как кажется из-за способа выражения результатов. Обычно приводят объем, поглощенный на 1 г смолы, как до, так и после модификации. Если модификация сама вызывает значительное увеличение массы смолы, индекс набухания модифицированного материала необходимо выражать на 1 г исходной смолы, т.е. ис-

ходя из постоянного количества макромолекулярных цепей. Когда такая корректировка проведена, изменения количества впитываемого растворителя становятся менее резкими.

Несмотря на многочисленные успешные исследования, еще остается необходимость более детального анализа структуры присоединенных групп. В этом отношении могут оказаться полезными новые методы, такие, как резонансная рамановская спектроскопия, однако ряд проблем удастся решить также благодаря успешному применению современных методов спектроскопии ЯМР, например метода "магического угла".

1.4. Эффекты, обусловленные влиянием матрицы и микроскопического окружения

1.4.1. Сравнение реакционной способности со свойствами аналогов в гомогенных системах

Очень часто при исследовании реакций на носителе одной из целей является сравнение реакционной способности реагента на носителе с реакционной способностью гомогенного аналога отчасти для того, чтобы установить возможное увеличение реакционной способности закрепленного на носителе реагента. Однако на практике трудно провести действительно представительное сравнение из-за ряда случайных факторов, возникающих просто потому, что одна система истинно гомогенна, а другая — негомогенна.

Первой важной особенностью, которую необходимо иметь в виду, является возможный вклад простых эффектов локального концентрирования. Рассмотрим бимолекулярную реакцию между двумя молекулами низкомолекулярных веществ в жидком растворе. В этом случае скорость гомогенной реакции R_r можно выразить уравнением

$$R_r = k_r \left(\frac{N_A}{V} \right) \left(\frac{N_B}{V} \right),$$

где k_r — обычная бимолекулярная константа скорости, а N_A и N_B — соответственно количества молекул А и В в реакционном объеме V . Если в аналогичной системе, которую считают псевдогомогенной, все молекулы А присоединены к носителю, то, предположив, что а) внутренний объем носителя v составляет лишь небольшую часть общего реакционного объема V , который остается таким же, как и ранее, б) характеристическая константа скорости взаимодействия А и В ос-

тается той же самой и в) наличие материала носителя никак не мешает движению молекул В в объеме V (включая v), получим для *локальной* скорости реакции в присутствии носителя выражение

$$R_{\text{л}} = k_{\text{Г}} \left(\frac{N_{\text{А}}}{v} \right) \left(\frac{N_{\text{В}}}{V} \right)$$

Величина $R_{\text{л}}$ в V/v раз больше, чем значение $R_{\text{Г}}$. На практике, однако, реакция в объеме v поддерживается за счет подачи молекул В из общего объема V , в который также переходят молекулы продукта. Кроме того, за реакциями на носителе обычно следят, контролируя исчезновение молекул из общего объема V (или появление молекул в этом объеме). В результате этого скорость реакции на носителе, вычисляемая по изменению концентрации в общем объеме $R_{\text{В}}$, равна

$$R_{\text{В}} = k_{\text{Г}} \left(\frac{N_{\text{А}}}{v} \right) \left(\frac{N_{\text{В}}}{V} \right) \frac{v}{V}, \text{ т.е. } R_{\text{В}} = k_{\text{Г}} \left(\frac{N_{\text{А}}}{V} \right) \left(\frac{N_{\text{В}}}{V} \right)$$

Конечно, она численно совпадает с $R_{\text{Г}}$. Это указывает на то, что в соответствии с рассмотренной моделью при нанесении одной молекулярной частицы на полимер нельзя ожидать изменения скорости реакции, определяемой в объеме, хотя локальная скорость значительно возрастает. Таким образом, если увеличивать общее число молекул на носителе, поддерживая их концентрацию на носителе постоянной, то измеряемая скорость будет линейно возрастать, как это было бы и в случае гомогенной реакции. С другой стороны, если общее число молекул А поддерживать постоянным, но увеличивать их концентрацию на носителе (т.е. увеличивать их локальную концентрацию), значение v уменьшится во столько же раз, во сколько увеличится *локальная* скорость реакции на носителе, но измеряемая скорость *в общем объеме* не изменится.

На практике, конечно, все эти простые предположения редко справедливы одновременно, исключая, по-видимому, случай с линейными растворимыми полимерными носителями. Одним из факторов, который обычно приводит к кажущемуся отличию в реакционной способности реагентов на носителе от их несвязанных аналогов, является неравномерное распределение субстрата между носителем и общим объемом, которое определяется термодинамикой системы [257]. Сделанное выше предположение о свободном движении молекул В в объеме V (включая v) фактически означает, что коэффициент распределения В равен еди-

нице, в то время как для носителей из сшитых полимеров это не обязательно так. Взаимодействие между "фазой" носителя и данным субстратом может приводить к увеличению его эффективной концентрации на носителе, вызывая тем самым возрастание скорости реакции. С другой стороны, когда носитель и субстрат относительно несовместимы, возможно значительное понижение концентрации субстрата в объеме носителя, приводящее к снижению скорости реакции по сравнению с аналогичной гомогенной системой. Кроме того, эти факторы зависят от природы используемого растворителя. Поэтому при изменении реакционной среды и величина, и даже знак эффекта, связанного с распределением, часто значительно изменяются [258] (см. также гл. 3, разд. 3.2.6).

В случаях когда предположение о равенстве характеристических констант скорости не выполняется и бимолекулярная константа скорости в действительности изменяется вследствие того, что начинают действовать некоторые дополнительные факторы, влияющие на образование переходного состояния (разд. 1.4.3), стандартные кинетические исследования еще приводят к той же зависимости скорости, которую наблюдают для гомогенной реакции. Более того, обычным путем в одних и тех же единицах удастся рассчитать константу скорости и гомогенной реакции, и реакции на носителе. Помимо этого при изменении температуры реакции из графической зависимости в координатах уравнения Аррениуса можно найти энергии активации, а затем по эквивалентному выражению теории переходного состояния для бимолекулярной реакции установить значения энтропий активации. И опять их можно непосредственно сравнить друг с другом. На этой стадии можно обоснованно делать предположения о молекулярной природе изменений константы скорости, т.е. реакционной способности.

Если стандартный кинетический анализ не проведен, то попытка количественно определить различия в скоростях реакций на носителе и в гомогенном растворе иногда вводит в заблуждение и служит основой ошибочных предположений о возможных различиях в механизме. В этой ситуации правильнее лишь привести скорости реакций или выходы продуктов и просто указать условия реакции, используемые в каждом случае. Если обычный кинетический анализ свидетельствует о совершенно иной зависимости скорости реакции на носителе, то снова становится бессмысленным количественное сравнение на основе констант скорости вследствие того, что они выражены в различных единицах. Однако правильным будет обсудить молекулярный механизм, который приводит к этому изменению кинетических закономерностей.

В случае шитых полимерных носителей обычно не выполняется предположение о свободном движении молекул, входящих в носитель и перемещающихся в нем ввиду наличия диффузионных ограничений (разд. 1.4.2 и гл. 3, разд. 3.2.6). Для других систем, по-видимому, действует формальный гетерогенный механизм, включающий адсорбцию молекул субстрата на внешней поверхности носителей и осуществление реакции в этом адсорбированном состоянии. В этих условиях параметры активации реакции можно видоизменить в благоприятную или неблагоприятную сторону и таким образом выявить изменение истинной реакционной способности по сравнению с соответствующей гомогенной системой (гл. 3, разд. 3.2.6).

При сравнении с гомогенной реакцией модельного соединения важно, чтобы выбранный низкомолекулярный аналог по возможности детально отображал частицу, нанесенную на поверхность, причем как с электронной, так и стереохимической точки зрения. Однако несмотря на то что довольно легко удается моделировать непосредственное строение данной частицы на поверхности, почти невозможно объяснить эффекты дальнего действия, связанные с носителем. Следовательно, возможное влияние носителя должно быть также учтено и с электронной точки зрения. Так, для реакций сополимеров стирола и 4-винилпиридина 4-метилпиридин является более хорошей моделью, чем сам пиридин, потому что его основность выше. Метильная группа позволяет также учесть и индукционный эффект алкильного заместителя (т.е. основной цепи сополимера) для частиц на носителе [91].

1.4.2. Эффекты, связанные с влиянием диффузии и молекулярно-молекулярных сит

Что касается линейных макромолекулярных носителей, то для них любые макроскопические ограничения можно свести к минимуму или практически полностью устранить, выбрав соответствующим образом растворитель и концентрации реагентов. Однако для шитых полимеров и носителей из неорганических оксидов такие ограничения всегда возможны.

Случай, когда реакция лимитируется одновременно диффузией и химическим превращением субстрата в порах катализатора, описан довольно давно [259]. Еще раньше для газообразных сред было дано математическое описание кинетики процессов в таких системах [260, 261]. Показано, однако, что полученные математические выражения также применимы и для жидкофазных реакций, катализируемых ионо-

обменными смолами [262], где часто проявляется сильная зависимость от степени сшивания носителя [263]. Эта конкретная область рассмотрена довольно подробно в гл. 3.

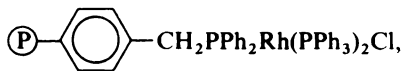
Классическим критерием диффузионного контроля для реакций на полимерных носителях является зависимость их скорости от размера частиц. В простейшем случае, когда диффузия происходит от внешней поверхности внутрь бусинки, скорость реакции R пропорциональна общей площади поверхности $R \propto 4\pi r^2 N$, где N — число бусинок смолы со средним радиусом r . Масса образца смолы w равна $w = \frac{4}{3} \pi r^3 \rho N$, где ρ — плотность материала.

Таким образом, при постоянной массе смолы $N \propto 1/r^3$; следовательно, $R \propto \frac{1}{r^3} 4\pi r^2$, т.е. $R \propto 1/r$.

Можно предсказать поэтому, что скорость будет обратно пропорциональна размерам частиц носителя [264, 265]. Однако многие смолы имеют поры, внутренняя поверхность которых легко доступна молекулам субстрата, поэтому диффузия осуществляется не только через внешнюю геометрическую, но и через внутреннюю поверхность. В этих условиях зависимость скорости от размеров частиц становится несколько слабее [91]. Это приводит к тому, что сильное увеличение объема пор полимерного носителя, осуществляемое путем введения разбавителя во время синтеза, на практике может вызывать значительное возрастание скорости реакции, если она до этого лимитировалась диффузией в носителе [91].

В случае полимерных реагентов было показано, что смолы, имеющие трифенилфосфиновые группы и используемые в реакциях Виттига для превращения альдегидов в олефины, более эффективны, если степень сшивания составляет $\sim 0,5\%$, а не 2% [227]. Аналогично этому первоначальный выбор для синтеза пептидов по Меррифилду стиролдивинилбензолных смол со степенью сшивания $1 - 2\%$ был сделан после того, как было выяснено, что на более жестких и сильносшитых (~ 8 и 16%) частицах скорость реакции присоединения субстрата значительно меньше [1].

В процессе гидрирования концевых алкенов, катализируемом нанесенным на смолу аналогом реагента Уилкинсона, обнаружена значи-



тельная зависимость скорости от размеров молекул субстрата (алкена) и природы используемого растворителя [203, 258]. При увеличе-

нии размеров кольца циклического олефина или при переходе от линейного к циклическому субстрату с тем же числом атомов углерода скорость восстановления снижается приблизительно в 7 раз (все скорости нормированы к значениям в гомогенных растворах). Добавление к использованному первоначально в качестве растворителя бензолу этанола, вызывающего сжатие сетки смолы, приводит к усилению влияния размеров субстрата.

Диффузионные ограничения и задержка субстратов молекулярными ситами количественно измерены в ряде реакций, в которых для перевода сшитых сополимеров стирола и 4-винилпиридина в четвертичные аммониевые соли использовали алкилгалогениды с различным молекулярным объемом [91]. Ряд таких полимеров с различной степенью сшивания и разным содержанием пиридиновых звеньев был получен в форме бусинок методом суспензионной полимеризации. По мере того как степень сшивания носителя изменяли от ~5 до ~37%, скорости реакции различных галогенидов падали, причем коэффициент менялся от ~2,3 в случае *n*-бутилиодида до ~4,2 в случае 2-бромметилнафталина, четко отражая относительные размеры этих молекул. Известно также, что аналогичным образом может происходить увеличение способности к комплексообразованию [266]. В то же время в ионообменных процессах наблюдают увеличение времени задержки при возрастании размеров диффундирующих ионов [267].

Доказано также, что 2-бромметилнафталин приблизительно в 20 раз более реакционноспособен по отношению к пиридину, чем *n*-бутилиодид, в то время как для пиридиновых групп, присоединенных к смоле со степенью сшивания ~37%, этот коэффициент резко снижается и составляет около 3. Кроме того, для бензилбромида и 2-бромметилнафталина относительная реакционная способность полностью меняется при переходе от гомогенных реакций к соответствующим реакциям на носителях, полученных из смол со степенью сшивания больше 20%. Эти эффекты молекулярных сит отражаются на кинетике реакций на носителях. Предполагаемый диффузионный механизм в таких системах отличается от механизма известных простых бимолекулярных процессов в гомогенных реакциях [268, 269]. Влияние растворителей различной полярности на скорости реакций на носителях отражает в основном их взаимодействие с полистирольным каркасом, а не их влияние на процесс образования четвертичных аммониевых солей [91].

Измеренная в статистических условиях температура стеклования T_g полистирола составляет ~100°C, причем имеется даже указание на

то, что для сшитых образцов T_g возрастает при увеличении степени сшивания [270, 271]. Синтез же четвертичных солей из сополимеров 4-винилпиридина проводят при температурах ниже 60°C . Однако обычно смолы в различной степени набухают под действием растворителя. Это справедливо и для данных носителей. Эффективную T_g таких систем можно оценить различными способами [272 – 274]. С помощью одного из них было показано, что T_g смол, пропитанных толуолом или 2-пентаном, обычно ниже температурного интервала, в котором проводят эксперименты. Для *n*-гептана, однако, это не так, и кинетика реакции в этом растворителе фактически лимитируется диффузией в стеклообразном полимере, а не движением реагента в высокоэластичной среде [275].

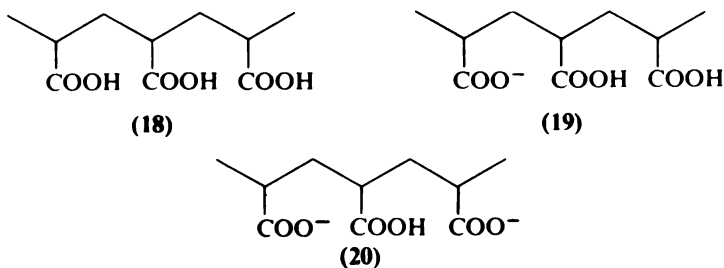
Коэффициент диффузии растворителя в растворах линейных полимеров (молекулярная масса $\sim 100\,000$) резко возрастает даже при относительно небольших массовых долях растворителя ($\sim 0,1 - 0,2$) и становится неотличимым от значений коэффициентов самодиффузии в чистом растворителе при массовых долях $\sim 0,5$ [276]. Следовательно, частицы растворенного полимера в этих концентрациях не влияют на свойства молекул растворителя. Совершенно иное положение со сшитыми смолами, для которых значительное влияние полимера на движение молекул субстрата проявляется даже в том случае, когда набухшая частица на $\sim 50\%$ состоит из растворителя [91]. Следовательно, ясно, что было бы заблуждением рассматривать смолы как аналогичные концентрированные растворы полимеров, так как большее значение имеют эффекты, обусловленные постоянными связями между полимерными цепями и их переплетениями.

1.4.3. Влияние соседних групп на реакционную способность

Кроме возможного изменения реакционной способности, связанного с явлениями локального концентрирования, адсорбции и диффузии, возникает также проблема специфического влияния соседних групп, причем возможность такого взаимодействия реально существует независимо от того, образован ли носитель линейными или нерастворимыми частицами.

По-видимому, простейшим примером эффектов такого типа является ионизация карбоксильных групп, например в полиакриловой кислоте. Качественно можно оценить, что легкость отщепления протона будет уменьшаться при возрастании степени ионизации, так как основная цепь полимера становится все более отрицательно заряженной.

И действительно, отношение констант ионизации полимерной кислоты K и аналогичной монокарбоновой кислоты K_0 в отсутствие других электролитов составляет только $\sim 10^{-4}$ [277 – 279]. Кислотность карбоксильной группы, имеющей по бокам две неионизированные кислотные группы (18), должна быть выше, чем такой же группы, имеющей рядом одну (19) или две ионизированные карбоксильные группы (20). По-видимому, это предположение объясняет некоторые особенности ка-



талитического действия таких систем [280]. Соседние группы не обязательно должны быть того же типа. Так, карбоксильная группа и фрагмент фенола могут взаимно влиять на кислотные свойства друг друга вследствие образования между ними водородной связи (схема 30). Полагают, что взаимодействие данного вида имеет важное зна-

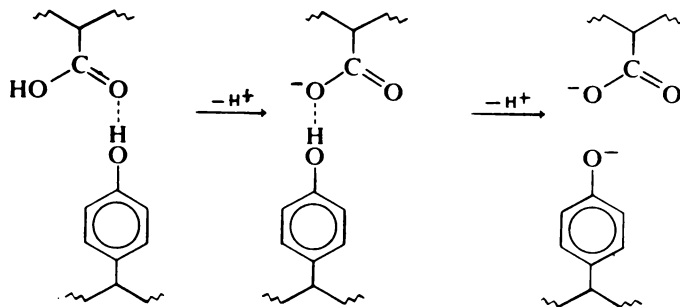
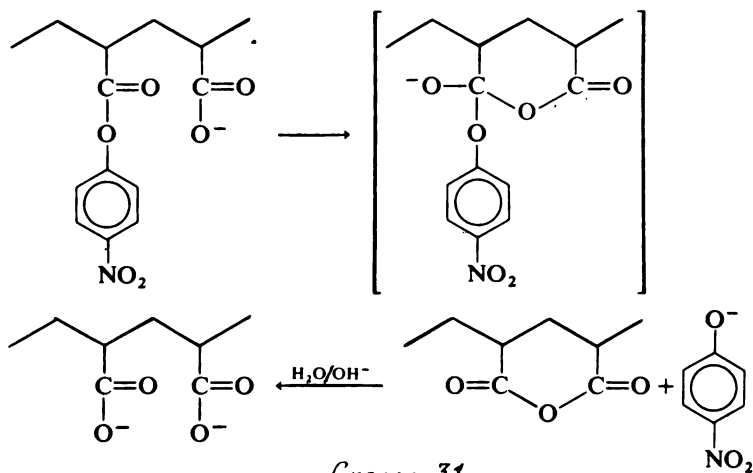


Схема 30.

чение при действии фермента рибонуклеазы. Так как водородная связь, образующаяся между фенолом и ионизированной карбоксильной группой, сильнее, чем связь фенола с неионизированной формой, считают, что кислотность неионизированной группы при этом усиливается. В противоположность этому кислотность фенольного фрагмента понижается [281].

Очень похожее явление возникает при катализируемом основанием гидролизе полиметакриламида. Оказывается, что не все амидные группы расщепляются легко. По-видимому, функциональные группы, остающиеся между двумя соседними карбоксилатными группами, становятся неактивными в результате локального электростатического отталкивания иона гидроксила [282]. Описаны также многие аналогичные эффекты, наблюдаемые при сольволизе ряда групп, присоединенных к основной цепи макромолекулы [283]. В некоторых случаях соседние карбоксилатные группы в результате специфического образования в качестве промежуточных соединений ангидридных групп ускоряют, а не тормозят гидролиз [284] (схема 31). Конечно, для этого система должна удовлетворять очень строгим стереохимическим



критериям, которые, по-видимому, в данном случае выполняются. Возрастание скорости наблюдают также при взаимодействии бромид-иона с поли-4-винилпиридином. Это обусловлено тем, что наибольшую реакционную способность имеет пиридиновая группа, у которой по бокам находятся два протонированных остатка, положительный заряд которых способствует атаке отрицательно заряженного ацетат-иона [285] (схема 32).

Показано также, что окисление поли-4-винилтиофенола в водных растворах при pH 10 протекает значительно быстрее, чем окисление низкомолекулярных аналогов [286]. В этих условиях тиольная группа частично ионизирована, однако по тем же причинам, что и полиакриловая кислота, полимерные частицы являются более слабыми кисло-

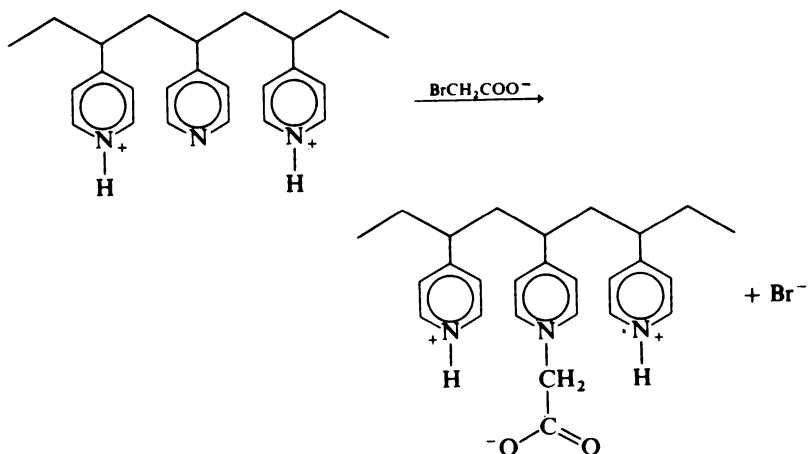


Схема 32.

тами, чем их аналоги. Так как окисление связано с превращением неионизированной формы, ускорение реакции объясняют высокой долей этой формы в полимерной системе.

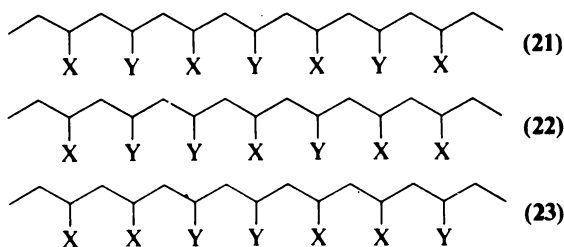
Влияние соседних групп надо учитывать также и для процесса получения четвертичных солей поливинилпиридинов при взаимодействии с нейтральными алкилгалогенидами [268, 269, 287]. Для количественного описания системы можно ввести три константы скорости: k_0 , k_1 и k_2 . k_0 представляет собой константу скорости реакции пиридиновой группы, у которой по бокам расположены две такие же непрореагировавшие группы, а k_1 и k_2 — соответствующие параметры для групп, у которых одна или две соседние группы являются четвертичными аммониевыми солями. Для поли-3-винилпиридина $k_0 > k_1 \gg k_2$, в то время как для поли-4-винилпиридина $k_0 \approx k_1 \gg k_2$ [269]. Это соответствует удаленности атома азота в *пара*-положении по сравнению с атомом азота в *мета*-положении. Для объяснения особенностей кинетических кривых превращения полимеров были оценены статистические вклады всех групп. В то время как в предыдущих примерах эффекты, связанные с влиянием соседних групп, вызывались электростатическим взаимодействием между заряженными группами основной цепи и реагентом, в последнем случае ускорение реакции обусловлено электростатическим взаимодействием заряженной боковой группы с переходным состоянием (и продуктами реакции). Это чрезвычайно важное наблюдение показывает, что эффекты такого ви-

да проявляются в ряде реакций частиц на носителях при высоких концентрациях функциональных групп, если на одной из стадий процесса в основной цепи образуется заряженная или сильнополярная частица.

Наконец, широко и критически изучено кооперативное каталитическое действие двух или более групп различной природы, находящихся в одной и той же макромолекулярной цепи при сольволизе свободных субстратов. И опять это можно считать примером изменения реакционной способности под действием соседних или близких групп. Эта конкретная область применений реакций на носителе рассмотрена в гл. 4.

1.4.4. Внутриполимерные реакции. Взаимодействие активных центров и их изолирование

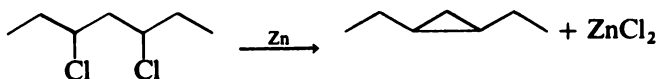
На основании статистических расчетов показано, что в тех случаях, когда функциональные группы двух типов, присоединенные к одной и той же цепи линейного полимера, реагируют друг с другом в условиях, когда доступность всех групп одинакова и остается постоянной в ходе реакции, максимально возможная степень превращения или использования функциональных групп составляет 86,5% для полимеров регулярной альтернантной структуры (21) и 81,6% для полимеров статистического строения (22). Конечно, эти расчеты предполагают количественное взаимодействие низкомолекулярных аналогов. Теоретический выход 100% возможен только при регулярной вицинальной структуре (23) основной цепи полимера.



При исследовании образования димеров с водородной связью карбоксильных групп линейного сополимера стирола с метакриловой кислотой обнаружено, что число водородных связей в изученном интервале концентраций не зависит от концентрации раствора полимера. Это свидетельствует о том, что рассматриваемое взаимодействие обусловлено карбонильными группами, присоединенными к той же са-

мой макромолекуле, т.е. является внутримолекулярным [289]. Концентрация, при которой начинают взаимодействовать полимерные клубки, зависит от длины цепи и природы растворителя. При молекулярной массе $\sim 100\,000$ в хорошем растворителе полимерные клубки можно считать относительно изолированными при концентрациях раствора $\sim 1 - 2$ масс. %. С этого предела возможность переплетения цепей друг с другом начинает возрастать и становятся статистически более вероятными межполимерные реакции. Для растворов с концентрациями $\sim 30\%$ взаимное проникновение цепей, по-видимому, полное [290]. Следовательно, ограничивая концентрации макромолекул в растворе, можно удерживать реакции в пределах преимущественно внутримолекулярных процессов.

Внутриполимерные циклизации. При дехлорировании поливинилхлорида с помощью порошка цинка из 1,3-дихлоридных звеньев образуются циклопропановые кольца [282]:



Однако стерические препятствия мешают реагировать атомам хлора, находящимся между двумя циклопропановыми кольцами с образованием больших колец. Поэтому реакция останавливается при степени превращения $\sim 86\%$, что близко к значению, предсказываемому теорией [288].

Многие другие внутриполимерные реакции также приводят к образованию циклов. Так, при обработке хлоридом алюминия поливинилхлорида в бензоле происходит внутримолекулярная циклизация, показанная на схеме 33 [291]:

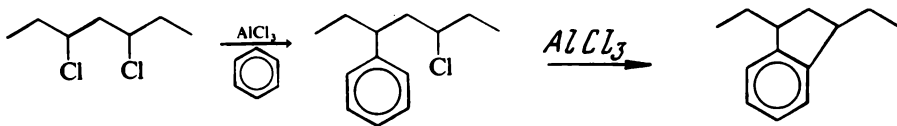
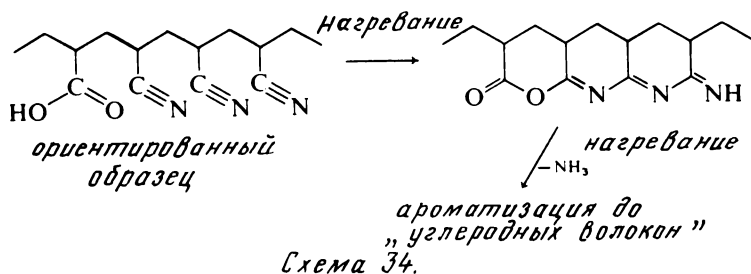


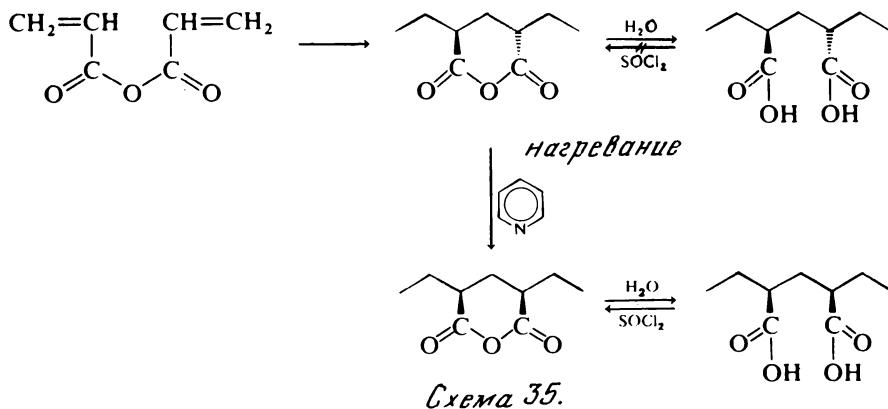
Схема 33.

Аналогичную реакцию осуществили с сополимерами стирола и акриловой кислоты, акрилоилхлорида и метилакрилата [292]. Внутриполимерная реакция этого типа представляет собой существенную особенность образования некоторых лестничных полимерных структур. Возможно, наиболее важным процессом этого типа является реакция, в результате которой получают промежуточный продукт синтеза углеродных волокон при контролируемом пиролизе полиакрилонитрила [293]

(схема 34):



Во всех этих реакциях очень важным фактором является пространственная изомеризация основной цепи полимера, поэтому этот процесс был изучен на примере образования ангидридов полимеров акрилового типа. Синдиотактический ангидрид полиакриловой кислоты, полученный специфической циклополимеризацией в определенных условиях [294, 295], дает при гидролизе соответствующую кислоту (схема 35). Однако попытка вновь получить ангидрид при обработке этой синдиотактической кислоты тионилхлоридом оказалась неудачной. При переходе исходного полиангидрида в изотактическую форму в процессе нагревания с пиридином [296] и последующего гидролиза образуется соответствующая изотактическая поликислота. Этот стереоизомер теперь легко вновь превратить в исходный ангидрид при обработке тионилхлоридом.



Взаимодействие активных центров и их изолирование. В случае носителей из сшитых полимеров значительный интерес вызывают такие системы, которые содержат функциональные группы, способные

взаимодействовать друг с другом, а также группы, которые впоследствии можно химически модифицировать. В частности, предметом многих работ был вопрос о том, способна ли смола обеспечить эффективное изолирование защитных групп, катализатора или реагента. Конечно, этот так называемый "эффект бесконечного разбавления" потенциально является чрезвычайно важным, поскольку в принципе он дает возможность получать устойчивые частицы, которые в условиях обычного гомогенного раствора исчезали бы, быстро вступив в реакции конденсации [99 – 104]. Это также позволяет прикрепить симметричное полифункциональное соединение только одной группой. При этом остальные остаются свободными и могут химически превращаться [105 – 117]. В литературе существует некоторая путаница в отношении того, чего можно достичь на основе изолирования активных центров, а чего нельзя, хотя в настоящее время и начинают возникать более единообразные представления. Детальные результаты, полученные при использовании этой концепции, рассмотрены в последующих главах, и особенно в гл. 6. В данной главе дан лишь общий обзор положения, существующего в настоящее время.

Решающими факторами при взаимодействии центров являются степень сшивания носителя, содержание используемых функциональных групп, распределение и длина присоединенных групп, а также природа растворителя. Для слабосшитых носителей ($\sim 2\%$), содержащих карбоксиметильные [297] или карбоксильные группы [298], при использовании в качестве растворителя метиленхлорида могут образовываться значительные количества ангидрида (схема 36) даже в тех слу-

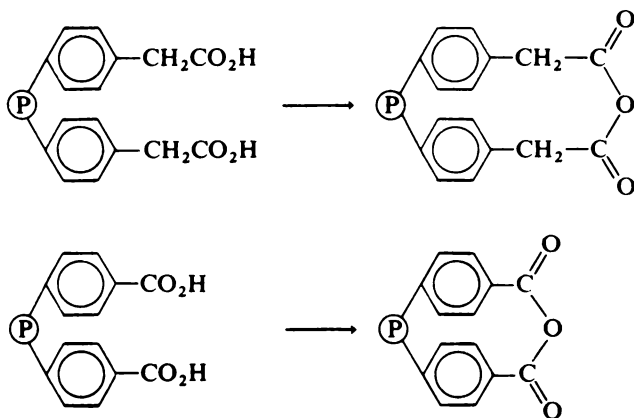


Схема 36.

чаях, когда содержание групп на смоле не превышает $\sim 0,5\%$ от числа ароматических групп. В этих условиях, как было показано в работе [297], в смоле образуется $\sim 53\%$ ангидридных групп. Однако это значение достигнуто при многократной циклизации, повторяемой с целью оптимизации образования ангидрида. Тем не менее примечательна такая высокая степень превращения при таком низком содержании функциональных групп, особенно если учесть теоретически предсказанный предел для линейных полимеров [288]. Это, возможно, обусловлено тем, что исходные функциональные группы распределяются в смоле не вполне статистически. На практике в синтезах, требующих эффективного изолирования центров, успешно используют смолы со степенью замещения вплоть до $\sim 5\%$ (в расчете на ароматические группы), т.е. содержащие функциональные группы в концентрации $\sim 0,5$ ммоль/г [299 – 301]. Однако при концентрациях выше ~ 1 ммоль/г начинают преобладать внутримономерные реакции [302, 303]. Все же при некоторых условиях еще удастся успешно использовать смолы с таким высоким содержанием функциональных групп, а также улучшить изолирование центров. Если симметричную бифункциональную молекулу присоединить к нанесенной на полимер защитной группе, причем провести эту реакцию при большом избытке бифункционального соединения, то статистически распределенные связи по одной функциональной группе должны преобладать по сравнению со статистически распределенными связями по двум группам. По-видимому, эта кинетическая особенность объясняет некоторые важные экспериментальные результаты [107].

Увеличение жесткости слабосшитых смол, по-видимому, также помогает изолировать активные центры. Этого можно достичь, отчасти несколько случайно, при введении ионных групп в существенно гидрофобный носитель. Так, в реакции диаминов с хлорметилированными полистирольными смолами, содержащими 0,5 или 1,0 ммоль галогена на 1 г смолы, N, N, N', N'-тетраметилэтилендиамин можно присоединить практически на 100% одним концом к смоле с относительно низким содержанием функциональных групп даже в условиях, когда взаимодействуют эквивалентные количества амина и бензилхлоридных групп [190]. В этом случае ассоциация зарядов вызывает некоторое увеличение жесткости смолы, повышающее изолированность центров. Как и можно было ожидать, для более длинных молекул диамина выше доля частиц, присоединенных по двум группам.

Природа растворителя также влияет на гибкость смолы, ответственную за дальное действие. Так, даже при содержании лигандов

1 ммоль/г (замещение ~14%) связанный со смолой комплекс кобальта с лигандом в соотношении 1:1, полученный в кинетически контролируемом режиме, стабилен в плохо поглощающем растворителе, например в *n*-гексадекане. Однако в *m*-ксилоле быстро образуется более термодинамически стабильная частица — соответствующий комплекс кобальта с лигандом в соотношении 1:2 [304]. Эти эксперименты, проведенные при 70°C, хорошо согласуются с представлениями о том, что в этих условиях полистирольные смолы могут быть стеклообразными в контакте с *n*-гексадеканом, но каучукоподобными в присутствии *m*-ксилола. Результаты также полностью согласуются с опытами по диффузии [91], рассмотренными в разд. 1.4.2. По-видимому, идеальный метод улучшения изолирования центров заключается в использовании более сильно сшитых смол. И действительно, макросетчатые частицы (разд. 1.2.4) обеспечивают более удачное изолирование [99] при тех же условиях, при которых гелеобразные смолы не оправдывают надежд экспериментаторов [302, 303]. Однако макропористые носители также имеют свои недостатки, и концентрации функциональных групп ~1 ммоль/г, по-видимому, снова являются верхним пределом, за которым начинают проявляться эффекты внутримолекулярного взаимодействия [207]. Например, при таких концентрациях из карбоксильных групп, связанных с этими смолами, в метилхлориде образуется значительное количество ангидридных групп [298]. И снова важную роль играет растворитель. Учет влияния растворителя позволяет в определенной мере объяснить противоречивые данные, имеющиеся в литературе. По-видимому, растворители, обеспечивающие хорошее набухание, усиливают взаимодействие между центрами, в то время как плохие растворители способствуют их изолированию [304].

В случае макросетчатых смол важно учитывать псевдожесткую внутреннюю структуру пор (рис. 10). Большая часть макромолекулярной цепи и связанных боковых групп труднодоступна, так как находится за внутренней поверхностью пор, закрытой переплетениями. Поэтому присоединение функциональных групп происходит преимущественно на этой внутренней поверхности, в результате чего локальная концентрация групп, соответствующая, скажем, степени замещения 10%, может быть намного больше, чем при аналогичных степенях замещения в слабосшитых гелеобразных смолах, где группы статистически распределены фактически вдоль всей цепи полимера. Таким образом, эффект увеличения локальной концентрации групп при сравнимых общих степенях замещения может компенсировать в некоторой степени чрезвычайную жесткость макросетчатых смол, и это служит хорошим

объяснением близости пределов замещения, выше которых попытки изолировать активные центры становятся практически неперспективными.

Мало данных имеется для смол со степенью сшивания более $\sim 2\%$, но не являющихся макропористыми вследствие относительно узкой области применения таких материалов. Часто их использование лишь приводит к трудностям при осуществлении эффективной химической модификации. Однако в случае гелеобразных смол со степенью сшивания 4% взаимодействие центров, по-видимому, осуществляется в меньшей степени, чем для материалов со степенью сшивания 2% [298]. Обычные сильносшитые смолы, содержащие фосфиновые группы, получают при суспензионной сополимеризации, причем даже носители со степенью сшивания 15% , по-видимому, имеют достаточную подвижность, позволяющую в заметной мере взаимодействовать связанным со смолой группам [141]. Однако механизм реакции, используемой в этом случае в качестве зонда, является сложным. В дополнении к этому на основании соотношения реакционных способностей сомономеров, используемых для получения смол, можно предсказать, что фрагменты фосфина будут в значительной мере расположены группами. Поэтому эти выводы, вообще говоря, нельзя применять к другим сильносшитым гелям.

И наконец, рассматривая проблему изолирования центров, необходимо отметить, что иногда становится очень важной величина характеристического времени химического превращения. Если, например, реакционноспособная частица генерируется на макромолекулярном носителе и вступает в некоторую быструю реакцию с идентичной связанной частицей со временем жизни (в несвязанном состоянии), значительно меньшим, чем время релаксации для кооперативного сегментального движения дальнего порядка основной цепи макромолекулы, то, конечно, взаимная дезактивация их должна быть заторможена и время жизни частицы увеличивается, достигая по крайней мере времени релаксации для движения макромолекул. С другой стороны, если время жизни таких частиц в несвязанном состоянии больше, чем время релаксации больших сегментов, то могли бы в заметной мере осуществляться внутриполимерные контакты, которые в отсутствие других факторов вызывали бы димеризацию с тем же временем превращения, что и для несвязанных частиц. При достаточно небольших концентрациях частиц одних локальных движений основной цепи, крутильных колебаний и вращений боковых цепей может оказаться недостаточным для осуществления взаимодействия центров, находящихся на больших расстояниях

друг от друга (рис. 14). Хотя трудно в полной мере провести различие между сегментальным движением на большие расстояния и локальными перемещениями, времена вращательной релаксации связанных со смолой нитроксильных радикалов, измеренные по уширению линий электронного парамагнитного резонанса [247, 248, 305], почти определенно являются количественными мерами локальных движений спиновой метки и поэтому сами по себе не имеют отношения к вопросу о взаимодействии центров. Тем не менее наблюдения, показывающие, что эти времена корреляции увеличиваются с ростом степени сшивания смолы носителя и уменьшаются при возрастании степени набухания под действием используемого растворителя, значительно проясняют локальную подвижность связанных молекул.

Считают, что примером кинетического изолирования центров, возникающего вследствие относительно медленных конформационных вращений основной цепи носителя, служит торможение димеризации связанных со смолой бензиновых групп [306]. Бензин в газовой фазе димеризуется по реакции второго порядка. Константа скорости процесса составляет $\sim 7 \cdot 10^8 \text{ л}/(\text{моль} \cdot \text{с})$ [307], в то время как, по оценкам, время жизни частиц присоединенных к макросетчатой смоле, при использовании в качестве растворителя 1,2-дихлорэтана составляет $\sim 50 \text{ с}$, а в слабосшитых гелеобразных смолах $\sim 10 \text{ с}$ [306]. Химия процесса дезактивации неизвестна, но, несомненно, это не простая димеризация. Поэтому гипотетическое время жизни по отношению к димеризации и, следовательно, к взаимодействию центров должно быть даже больше, чем эти значения. Кооперативное сегментальное движение основной цепи полистирола в хорошем растворителе, таком, как 1,2-дихлорэтан, осуществляется очень быстро даже в концентрированных растворах [175], причем наличие небольшого количества

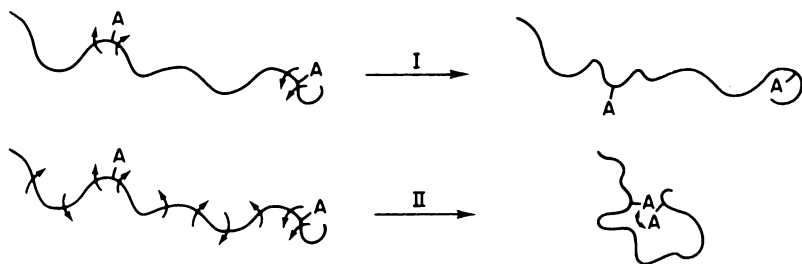


Рис. 14. Движения макромолекул.

I — локальные вращения; II — кооперативные сегментальные вращения, приводящие к смещениям на большие расстояния и способствующие таким образом взаимодействию активных центров.

постоянных точек сшивания, вероятно, не приводит к заметному изменению времени релаксации, связанного только с одним этим фактором, учитывая приведенные выше значения времени жизни как в случае гелеобразных смол, так и фактическую величину для макро-сетчатых частиц в этом растворителе. Следовательно, кажется более вероятным, что наблюдаемая стабильность связанного бензина обусловлена еще, по крайней мере частично, изолированием центров, являющимся результатом разбавления в трехмерной полимерной матрице, и поэтому фактически используемые степени замещения ($\sim 1 - 2\%$ ароматических групп) должны соответствовать этому требованию. В случае стеклообразного полистирола такие времена жизни можно было бы наиболее разумно связать лишь с исключительно медленными конформационными изменениями больших фрагментов, и это представляется очень хорошим объяснением влияния растворителя, наблюдаемого для описанных выше связанных с полимером комплексов кобальта [304]. Зависимость от природы растворителя, характерная для реакции образования четвертичных аммониевых солей из пиридиновых групп на полимере, также хорошо согласуется с этими представлениями [91].

Ясно, что необходимо дальнейшее количественное изучение этих внутриполимерных эффектов, включая анализ всех зависящих от времени свойств. Эта целая область, которая, по-видимому, очень хорошо поддается теоретической обработке, причем в будущем на основе такого анализа можно будет делать обоснованные прогнозы и находить перспективные пути решения стоящих перед исследователем задач.

1.5. Заключение

В этой главе описаны отличительные особенности получения полимерных носителей, введения в них функциональных групп и изучения характеристик полученных частиц. Сравнение физических свойств может помочь выбрать носитель, пригодный для конкретного применения с учетом подходящей среды, в которой проводят реакцию, и способа осуществления реакции (смешение или непрерывный). При выборе необходимо принимать во внимание различные эффекты, связанные с влиянием микроскопического окружения, которые в общих чертах были рассмотрены выше. Обычно в тех случаях, когда требуются полимерные реагенты, содержащие большие (стехиометрические) количества связанных частиц, для реакции, проводимой путем смешения реагентов, по-видимому, лучше всего выбирать слабосшитые гелеобраз-

ные смолы с высокой концентрацией функциональных групп. В другом крайнем случае, когда необходимы каталитические количества молекул на носителях при непрерывной работе, вероятно, более пригодны твердые макросетчатые смолы или неорганические носители. Если же основным требованием является изолированность активных центров, по-видимому, нет четких преимуществ при использовании вместо гелеобразных смол сильноносшитых макросетчатых носителей и, вероятно, более важно ограничить содержание функциональных групп на уровне $\sim 0,5$ ммоль/г, но использовать все возможные кинетические факторы для повышения достигнутого уровня изолирования активных центров. Для многих применений целесообразно экспериментально подыскать условия проведения реакции и особенно выбрать растворитель, так как оптимальных результатов можно достичь лишь при условиях, отличающихся от рекомендованных для аналогичных гомогенных реакций. При использовании частиц на носителях прежде всего необходимо приготовиться к неожиданностям.

Литература

1. *Merrifield R.B.*, J.Amer.Chem.Soc., **85**, 2149 (1963).
2. *Gisin B.F.*, *Merrifield R.B.*, J.Amer.Chem.Soc., **94**, 6165 (1972).
3. *Allum K.G.*, *Hancock R.D.*, *Howell I.V.*, *McKenzie S.*, *Pitkethly R.C.*, *Robinson P.J.*, J.Organometallic Chem., **87**, 203 (1975).
4. *Tundo P.*, Chem.Comm., **1977**, 641.
5. *Greig J.A.*, Ph.D.Thesis, University of Strathclyde, 1978.
6. Kinetics and Mechanism of Polymerization, ed. by Solomon D.H., Vol.3, Step-Growth Polymerization, Dekker, New York, 1972.
7. Реакционная способность, механизмы реакций и структура в химии полимеров./Под ред. Дженкинса А., Ледвиса А. Пер. с англ. — М.: Мир, 1977.
8. *Szwarc M.*, in: "Carbanions, Living Polymers and Electron Transfer Processes", John Wiley and Sons, New York, 1968, Chapter II, p.27.
9. *Billmeyer F.W.*, Jr., in: "Textbook of Polymer Science", 1st ed., John Wiley, New York, 1962, Chapter 9, p.272 — 280.
10. Polymer Handbook, ed. by Brandrup J., Immergut E.H., 2nd ed., John Wiley, New York, 1975.
11. *Hohenstein W.P.*, *Mark H.*, J.Polymer Sci., **1**, 127 (1946).
12. *Winslow F.H.*, *Matreyek W.*, Ind.Eng.Chem., **43**, 1108 (1951).
13. *Wolf F.*, *Eckert S.*, Plaste Kautschuk, **18**, 580, 650, 725, 727, 890, 891 (1971).
14. См. ссылку [9], Chapter 2, pp.27 — 39.

15. *Porath J.*, in: "Chromatography of Synthetic and Biological Polymers", vol.1, ed. by Epton R., Ellis Horwood, Chichester, England, 1978, Chapter 1.
16. *Goldman R., Goldstein L., Katchalski E.*, in: "Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports", ed. by Stark G.R., Academic Press, New York, 1971, p.4.
17. Chromatography of Synthetic and Biological Polymers, ed. by Epton R., vol.2, Ellis Horwood, Chichester, England, 1978.
18. *Suckling C.J.*, Chem.Soc.Rev., **6**, 215 (1977).
19. *Epton R., Holding S.R., McLaren J.V.*, Polymer, **17**, 843 (1976).
20. *Coupek J., Krivakova M., Pakorny S.*, J.Polymer Sci., Polymer Symposia, **42**, 185 (1973).
21. *Saunders K.J.*, Organic Polymer Chemistry, Chapman and Hall, London, 1973.
22. *Whitehouse A.A.K., Pritchett E.G.K., Barnett G.*, Phenolic Resins, Iliffe, London, 1967.
23. *Staudinger H., Husemann E.*, Ber., **68B**, 1618 (1935).
24. *Amos J.L., Rubens L.C., Hornbacher H.G.*, in: "Styrene", ed. by Boundy R.H., Boyer R.F., Reinhold Pub.Corp., New York, 1952, Chapter 16, p.729.
25. *Immergut E.H.*, Makromol.Chem., **10**, 93 (1953).
26. *Breitenbach J.W.*, Adv.Macromol. Chem., **1**, 139 (1968).
27. *Kharasch M.S., Nudenberg W., Jensen E., Fischer P., Mayfield D.*, Ind.Eng.Chem., **35**, 830 (1947).
28. *Welch L.M., Swaney M.W., Gleason A.H., Beckwith F.K.*, Ind.Eng. Chem., **35**, 826 (1947).
29. *Britton E.C., Coleman G.H., Zemba J.W.*, пат. США 2331263 (1943).
30. *Britton E.C., Marshall H.B., Le Fevre W.J.*, пат. США 2341175 (1944).
31. *Brietenbach J.W., Preussler H., Karlingen H.*, Monatsh., **80**, 150 (1950).
32. *Letsinger R.L., Hamilton S.B.*, J.Amer.Chem.Soc., **81**, 3009 (1959).
33. *Shambhu M., Theodorakis M.C., Digenis G.A.*, J.Polymer Sci. Chem., **15**, 525 (1977).
34. *Zupan M.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **42**, 266 (1977).
35. *Letsinger R.L., Kornet M.J.*, J.Amer.Chem.Soc., **85**, 3045 (1963).
36. *Letsinger R.L., Mahadevan V.*, J.Amer.Chem.Soc., **87**, 3526 (1965); **88**, 5319 (1966).
37. *Letsinger R.L., Carruthers M.H., Jerina D.M.*, Biochemistry, **6**, 1379 (1967).
38. *Excoffier G., Gagnaire D., Uille J.P., Vignon M.*, Tetrahedron Lett., **1972**, 5065.
39. *Shambu M.B., Digenis G.A.*, Tetrahedron Lett., **1973**, 1627.

40. *Shambu M.B., Digenis G.A.*, Chem.Comm., **1974**, 619.
41. *Letsinger R.L., Kornet M.J., Mahadevan V., Jerina D.M.*, J.Amer. Chem. Soc., **86**, 5163 (1964).
42. *Zupan M., Pollak A.*, Chem.Comm., **1975**, 715.
43. *Koster H., Heidemann W.*, Ang. Chem., Int.Ed., **15**, 546, 547 (1976).
44. *Heitz W., Winau H.*, Makromol.Chem., **131**, 75 (1970).
45. *Heitz W., Platt K.L.*, Makromol.Chem., **127**, 113 (1969).
46. *Atherton E., Clive D.L.J., Sheppard R.C.*, J.Amer.Chem.Soc., **97**, 6584 (1975).
47. *Hild G., Herz J.E., Rempp P.*, Polymer Preprints, **14**, 601 (1973).
48. *Davankov V.A., Ropozhin S.V., Tsyurupta M.P.*, J.Polymer Sci., Polymer Symposia, **47**, 95 (1974).
49. *Davankov V.A., Tsyurupta M.P., Rogozhin S.V.*, Angew.Makromol. Chem., **53**, 19 (1976).
50. *Tundo P.*, Synthesis, **4**, 315 (1978).
51. См. ссылку [9], Chapter 22, pp.533 – 541.
52. *Greig J.A., MacKenzie W.M., Sherrington D.C.*, Polymer, **18**, 1291 (1977).
53. *Uriel J.*, Bull.Soc.Chem.Biol., **48**, 969 (1966).
54. *Uriel J., Berges J., Boschetti E., Tixier R.*, Comptes Rendus Acad. Sci., **273**, 2358 (1971).
55. *Crighton T.J., Peaker F.W.*, in: "Chromatography of Synthetic and Biological Polymers", Vol.1, ed.by Epton R., Ellis Horwood, Chichester, England, 1978, Chapter 8.
56. *Flannigan E., Marshall G.R.*, Tetrahedron Lett., **1970**, 2403.
57. *Wieland T., Birr C.*, Ang.Chem., Int.Ed., **5**, 310 (1966).
58. The Theory and Practice of Ion Exchange, Proceedings of an International Conference, ed. by Roubinek L., Smith D.G., Cambridge, July 1976, Society of Chemical Industry, London, 1976.
59. *Natta G., Danusso F., Sianesi D.*, Makromol.Chem., **30**, 238 (1959).
60. *Sianesi D., Pajaro G., Danusso F.*, Chim.Ind.(Milan), **41**, 1176 (1959).
61. *Wiley R.H., Sale E.E.*, J.Polymer Sci., **42**, 491 (1960).
62. *Wiley R.H., Davis B.*, J.Polymer Sci., **B1**, 463 (1963).
63. *Wiley R.H., Mayberry G.L.*, J.Polymer Sci., **A1**, 217 (1963).
64. *Wiley R.H., Matthews W.K., O'Driscoll K.F.*, J.Macromol.Sci., Chem. A, **1**, 503 (1967).
65. *Wiley R.H., Ahn T.O.*, J.Polymer Sci.A1, **6**, 1293 (1968).
66. *Malinsky J., Klaban J., Dusek K.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **34**, 711 (1969).
67. *Malinsky J., Klaban K., Dusek K.*, J.Macromol.Sci.Chem.A, **5**, 1071 (1971).

68. *Kun K.A., Kunin R.*, J.Polymer Sci., **A1, 7**, 2689 (1968).
69. *Seidl J., Malinsky J., Dusek K., Heitz W.*, Adv.Polymer Sci., **5**, 113 (1967).
70. *Sederel W.L., De Jong G.J.*, J.Appl.Polymer Sci., **17**, 2835 (1973).
71. *Millar J.R., Smith D.G., Marr W.E., Kressman T.R.E.*, J.Chem.Soc., **1963**, 218.
72. *Moore J.C.*, J.Polymer Sci., **A2**, 835 (1964).
73. *Тевлин А.С., Садова С.Ф.*, ЖПХ, **38**, 1965, с. 1643.
74. *Dusek K.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **27**, 2841 (1962).
75. *Millar J.R., Smith D.G., Kressman T.R.E.*, J.Chem.Soc., **1965**, 304.
76. *Bortel E.*, Przemyl Chem., **44**, 255 (1965).
77. *Heitz W.*, Adv.Polymer Sci., **23**, 1 (1977).
78. *Mitchell S.A.*, Chem. and Ind., **1966**, 924.
79. *Unger K.*, Ang.Chem., Int.Ed., **11**, 267 (1972).
80. Франц. пат. 1473240 и 1475929 (1967).
81. *Haller W.*, J.Chem.Phys., **42**, 686 (1965).
82. *Brunauer S.*, Physical Adsorption, Vol.1, Princeton University Press, Princeton, N.J., 1943.
83. *Brunauer S., Emmet P.H., Teller E.*, J.Amer.Chem.Soc., **60**, 309 (1938).
84. *Innes W.B.*, in: "Experimental Methods in Catalytic Research", Academic Press, New York, 1968, Chapter 2, p.44.
85. *Frevel L.K., Kressley L.J.*, Anal. Chem., **35**, 1492 (1963).
86. *Fitter H.L., Drake L.C.*, Ind.Eng.Chem., Anal.Ed., **17**, 782 (1945).
87. *Barnett E.P., Joyner L.C., Halenda P.P.*, J.Amer.Chem.Soc., **73**, 373 (1951).
88. *Everett D.H., Stone F.S.*, in: "The Structure and Properties of Porous Materials", Butterworths, London, 1958, p.382.
89. *Ritter H.L., Erich L.C.*, Anal.Chem., **20**, 665 (1948).
90. *Longman G.W., Wignall G.D., Hemming M., Dawkins J.V.*, Colloid Polymer Sci., **252**, 298 (1974).
91. *Greig J.A., Sherrington D.C.*, Polymer, **19**, 163 (1978).
92. *Pepper K.W., Reichenberg D., Hale D.K.*, J.Chem.Soc., **1952**, 3129.
93. *Treloar L.R.G.*, The Physics of Rubber Elasticity, 3rd ed., Oxford University Press, London, 1975, p.129.
94. *Delides C.G., Shepherd I.W.*, Radiat.Phys.Chem., **10**, 379 (1977).
95. *Davankov V.A., Tsyurupta M.P., Rogozhin S.V.*, Angew.Makromol. Chem., **53**, 19 (1976).
96. *Miller J.R.*, J.Chem.Soc., **1960**, 1311.
97. *Pepper K.W.*, J.Appl.Chem., **1**, 124 (1951).

98. *Frechet J.M.J., Farrall M.J.*, in: "The Chemistry and Properties of Crosslinked Polymers", ed. by Labana S.S., Academic Press, New York, 1977, p.59.
99. *Bonds W.D., Brubaker C.H., Chandrasekaran E.S., Gibbons C., Grubbs R.H., Kroll L.C.*, J.Amer.Chem.Soc., **97**, 2128 (1975).
100. *Grubbs R.H., Lau C.P., Cukier R., Brubaker C., Jr.*, J.Amer.Chem.Soc., **99**, 4517 (1977).
101. *Gubitosa G., Boldt M., Brintzinger H.H.*, J.Amer.Chem.Soc., **99**, 5174 (1977).
102. *Gubitosa G., Brintzinger H.H.*, J.Organometallic Chem., **140**, 187 (1977).
103. *Wild F.R.W.P., Gubitosa G., Brintzinger H.H.*, J.Organometallic Chem., **148**, 73 (1978).
104. *Pittman C.U., Ng Q.*, J.Organometallic Chem., **153**, 85 (1978).
105. *Leznoff C.C., Wong J.Y.*, Canad.J.Chem., **50**, 2892 (1972).
106. *Yong J.W., Leznoff C.C.*, Canad.J.Chem., **51**, 2452 (1973).
107. *Fyles T.M., Leznoff C.C.*, Canad.J.Chem., **54**, 935 (1976).
108. *Leznoff C., Dixit D.M.*, Canad.J.Chem., **55**, 3351 (1977).
109. *Leznoff C.C., Wong J.Y.*, Canad.J.Chem., **51**, 3756 (1973).
110. *Leznoff C.C., Greenberg S.*, Canad.J.Chem., **54**, 3824 (1976).
111. *Leznoff C.C., Goldwasser J.M.*, Tetrahedron Lett., **1977**, 1875.
112. *Dixit D.M., Leznoff C.C.*, Chem.Comm., **1977**, 798.
113. *Frechet J.M.J., Pelle G.*, Chem.Comm., **1975**, 225.
114. *Frechet J.M.J., Haque K.E.*, Tetrahedron Lett., **1975**, 3055.
115. *Seymour E., Frechet J.M.J.*, Tetrahedron Lett., **1976**, 1149.
116. *Frechet J.M.J., Nuyens L.J.*, Canad.J.Chem., **54**, 926 (1976).
117. *Leznoff C.C., Goldwasser J.M.*, Canad.J.Chem., **56**, 1567 (1978).
118. *Amos J.L., Everson J.W.*, in: "Styrene", ed. by Boundy R.H., Boyer R.F., Reinhold Publishing Corp., New York, 1952, Chapter 17, p.736.
119. *Rabinowitz R., Marcus R.*, J.Org.Chem., **25**, 4157 (1961).
120. *Leebrick J.R., Ramsden H.E.*, J.Org.Chem., **23**, 935 (1958).
121. *Senear A.N., Wirth J., Neville R.*, J.Org.Chem., **25**, 807 (1960).
122. *Saunders W.H., Williams R.A.*, J.Amer.Chem.Soc., **79**, 3712 (1957).
123. *Inskeep G.E., Deanin R.*, J.Amer.Chem.Soc., **69**, 2237 (1947).
124. *Foreman E.L., McElvain S.M.*, J.Amer.Chem.Soc., **62**, 1435 (1940).
125. *Bailey D., Tirrell D., Vogl O.*, J.Polymer Sci., Chem., **14**, 2725 (1976).
126. *Arshady R., Kenner G.W., Ledwith A.*, J.Polymer Sci., Chem., **12**, 2017 (1974).

127. *Corson B.B., Hentzelman W.G., Schwartzman L.H., Tiepenenthal H.E., Lokken R.J., Nickel J.E., Atwood G.R., Pavlick F.J.*, J.Org.Chem., **23**, 544 (1958).
128. *Hallensleben M.L.*, Angew. Makromol.Chem., **31**, 147 (1973).
129. *Petit J., Lumbroso R.*, Comptes Rendus Acad.Sci., **248**, 1541 (1959).
130. *Tanimoto S., Miyake T., Okano M.*, Synth.Comm., **4**, 193 (1974).
131. *Arshady R., Ledwith A.*, Makromol.Chem., **179**, 819 (1978).
132. *Arshady R., Kenner G.W., Ledwith A.*, Makromol.Chem., **177**, 2911 (1976).
133. *Kennedy J.F., Barber S.A., Epton J., Kennedy G.R.*, J.Chem. Soc., Perkin I, **5**, 488 (1973).
134. *Tsuchida E., Tomono T., Honda K.*, J.Polymer Sci., Chem., **4**, 853 (1973).
135. *Eigel A., Bunemann H., Dattagupta N.*, Makromol.Chem., **175**, 1847 (1974).
136. *Epton R., McLaren J.V., Thomas T.H.*, Polymer, **15**, 564 (1974).
137. *Akashi M., Inaki Y., Takemoto K.*, Makromol.Chem., **178**, 353 and 365 (1977).
138. *Batz H.G., Franzmann G., Ringsdorf H.*, Angew.Chem., Int.Ed., **11**, 1103 (1972).
139. *Bullock A.T., Cameron G.G., Elsom J.M.*, Polymer, **18**, 930 (1977).
140. *Kunitake T., Okahata Y.*, Adv.Polymer Sci., **20**, 159 (1976).
141. *Sherrington D.C., Craig D.J., Dalglish J., Domin G., Taylor J., Meehan G.V.*, Europ.Polymer J., **13**, 73 (1977).
142. *McKinley S.V., Rakshys J.W.*, Chem.Comm., **1972**, 134.
143. *Camps F., Castells J., Font J., Vela F.*, Tetrahedron Lett., **1971**, 1715.
144. *Hallensleben M.L.*, J.Polymer Sci., Polymer Symposia, **47**, 1 (1974).
145. *Frechet J.M.J., Farrall M.J., Nujens L.J.*, J.Macromol.Sci.A, **11**, 507 (1977).
146. *Melby L.R., Strobach D.R.*, J.Amer.Chem.Soc., **89**, 450 (1967).
147. См. ссылку [9], Chapter 11, pp.319 – 325.
148. *Ham G.E.*, in: "High Polymers", Vol.XVIII, Interscience Publishers, New York, 1964, Chapter 1, p.1.
149. *Rabinowitz R., Marcus R., Pellon J.*, J.Polymer Sci., **A2**, 1241 (1964).
150. *Fuoss R.M., Cathers G.I.*, J.Polymer Sci., **4**, 97 (1949).
151. *Tamikado T.*, J.Polymer Sci., **43**, 489 (1960).
152. *Flory P.J.*, in: "Principles of Polymer Chemistry", Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1953, Chapter 3.

153. *Dehmlow E.V.*, *Angew.Chem., Int.Ed.*, **16**, 493 (1977).
154. *Вебер В., Гокель Г.* Межфазный катализ в органическом синтезе, Пер. с англ. — М.: Мир, 1980.
155. *N'Guyen T.D., Deffieux A., Boileau S.*, *Polymer*, **19**, 423 (1978).
156. *Jones G.D.*, *Ind.Eng.Chem.*, **1952**, 44.
157. *Freeman S.K.*, *J.Org.Chem.*, **26**, 212 (1960).
158. *Alah G.A., Beal D.A., Olah J.A.*, *J.Org.Chem.*, **41**, 1627 (1976).
159. *Altare T., Jr., Wyman D.P., Allen V.R., Meyersen K.*, *J.Polymer Sci.*, **A3**, 4131 (1965).
160. *Green B., Carson L.R.*, *J.Chem. Soc. (C)*, **1969**, 401.
161. *Candau F., Rempp P.*, *Makromol.Chem.*, **122**, 15 (1969).
162. *Овчинников Ю.А., Кирюшкин А.А., Кожевникова И.В.*, *ЖОХ*, **38**, 1968, с.2546.
163. *Andreatta R.H., Rink H.*, *Helv.Chim.Acta*, **56**, 1205 (1973).
164. *Jones G.D.*, in: "Styrene", ed. by Boundy R.H., Bayer R.F., Reinhold Publishing Corp., New York, 1952, Chapter 14, p.674.
165. *Ghalk A.J.*, *J.Polymer Sci., Polymer Lett.*, **1968**, 649.
166. *Evans D.C., George M.H., Barrie J.A.*, *J.Polymer Sci., Chem.*, **12**, 247 (1974).
167. *Plate N., Jampolskaya M.A., Davydova S.L., Kargin V.A.*, *J.Polymer Sci.*, **C22**, 547 (1969).
168. *Bullock A.T., Cameron G.G., Smith P.M.*, *Polymer*, **14**, 525 (1973).
169. *Braun D.*, *Makromol.Chem.*, **30**, 85 (1959); **33**, 181 (1959); **44**, 269 (1961).
170. *Leavitt F.C., Malternas L.H.*, *J.Polymer Sci.*, **45**, 249 (1960).
171. *Benkeser R.A., Trevillyn A.E., Hooz J.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **84**, 4971 (1962).
172. *Benkeser R.A., Hooz J., Liston T.V., Trevillyn A.E.*, *J.Amer. Chem.Soc.*, **85**, 3984 (1963).
173. *Broadus C.D.*, *J.Org.Chem.*, **35**, 10 (1970).
174. *Chalk A.J., Hoogeboom T.J.*, *J.Organometal.Chem.*, **11**, 615 (1968).
175. *North A.M.*, in: "Molecular Behavior and the Development of Polymeric Materials", ed. by Ledwith A., North A.M., Chapman and Hall, London, 1974, Chapter 11, p.368.
176. *Evans D.C., Phillips L., Barrie J.A., George M.H.*, *J.Polymer Sci., Polymer Lett.*, **12**, 199 (1974).
177. *Pannell J.*, *Polymer*, **17**, 351 (1976).
178. *Bullock A.T., Cameron G.G., Smith P.M.*, *Polymer*, **13**, 89 (1972).
179. *Norman R.O.C., Taylor R.*, in: Electrophilic Substitution in

- Benzenoid Compounds, Elsevier Publishing Co., London, 1965, pp.119 – 134.
180. McKillop A., Bromley D., Tetrahedron Lett., **1969**, 1623.
181. Hoffmann R.W., in: "Dehydrobenzene and Cycloalkynes", Academic Press, New York, 1967.
182. Franzen V., Joschek H.I., Angew.Chem., **72**, 564 (1960).
183. High Polymers, ed. by Fettes E.M., vol.XIX, Interscience Publishers, New York, 1964, Chapters I, II and III.
184. Bauman W.C., пат. США 2466675 (1949).
185. Wiley R.H., Kim K.S., Rao S.P., J.Polymer Sci., **A1**, **9**, 805 (1971).
186. См. ссылку [21], pp.113 – 115.
187. Frechet J.M.J., Farrall M.J., In: "The Chemistry and Properties of Crosslinked Polymers", ed. by Labana S.S., Academic Press, New York, 1977, p.59.
188. Millar J.R., Smith D.G., Marr W.E., Kressman T.R.E., J.Chem.Soc., **1963**, 218.
189. Wheaton R.W., Harrington D.F., Ind.Eng.Chem., **44**, 1796 (1952).
190. Regen S.L., Lee D.P., J.Amer.Chem.Soc., **96**, 294 (1974).
191. Greig J.A., Sherrington D.C., Europ.Polymer J., **15**, 867 (1979).
192. Pepper K.W., Paisley H.M., Young M.A., J.Chem.Soc., **1953**, 4097.
193. Feinberg R.S., Merrifield R.B., Tetrahedron, **30**, 3209 (1974).
194. Sparrow J.T., Tetrahedron Lett., **1975**, 4637.
195. Crosby G.A., Synthesis, **1974**, 560.
196. Frechet J.M.J., Haque K.E., Macromolecules, **8**, 130 (1975).
197. Ayres J.T., Mann C.K., J.Polymer Sci., Polymer Lett., **3**, 505 (1965).
198. Harrison C.R., Hodge P., Chem.Comm., **1974**, 1009.
199. Harrison C.R., Hodge P., J.Chem.Soc., Perkin I, **1976**, 605.
200. Manecke G., Bahr C., Reich C., Angew.Chem., **71**, 646 (1959).
201. Crosby G.A., пат. США 3928293 [Chem.Abs., **84**, 106499u (1976)].
202. MacKenzie W.M., Sherrington D.C., Chem.Comm., **1978**, 541.
203. Grubbs R.H., Kroll L.C., J.Amer.Chem.Soc., **73**, 3062 (1971).
204. Capka N., Svoboda P., Cerny M., Hetfleje J., Tetrahedron Lett., **1971**, 4787.
205. Grubbs R.H., Su S.C.H., J.Organometallic Chem., **122**, 151 (1976).
206. Farrall M.J., Frechet J.M.J., J.Org.Chem., **41**, 3877 (1976).
207. Crosby G.A., Wienshenker N.M., Uh H.S., J.Amer.Chem.Soc., **97**, 2232 (1975).
208. Heitz W., Michels P., Makromol.Chem., **148**, 9 (1971).
209. Wienshenker N.M., Crosby G.A., Wong J.Y., J.Org.Chem., **40**, 1966 (1975).

210. *Hallensleben M.L.*, *Angew.Makromol.Chem.*, **27**, 223 (1972).
211. *Seymour E.*, *Frechet J.M.J.*, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1149.
212. *Camps F.*, *Castells J.*, *Ferrando M.*, *Font J.*, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1713.
213. *Scott L.T.*, *Rebek J.*, *Ovsyanko L.*, *Sims C.L.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **99**, 625 (1977).
214. *Daly G.*, *Sherrington D.C.*, Unpublished results (Strathclyde University, Glasgow, Scotland).
215. *Crosby G.A.*, *Kato M.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **99**, 278 (1977).
216. *Collman J.P.*, *Hegedus L.S.*, *Cooke M.P.*, *Norton J.R.*, *Dolcetti G.*, *Marquardt D.N.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **94**, 1789 (1972).
217. *Moreto J.*, *Albaiges J.*, *Camps F.*, *Ann.Quim.*, **70**, 638 (1974).
218. *Letsinger R.L.*, *Ferina D.M.*, *J.Polymer Sci.*, **A1**, 1977 (1967).
219. *Bourgoin M.*, *Wong K.H.*, *Hui J.Y.*, *Smid J.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **97**, 3462 (1975).
220. *Harrison C.R.*, *Hodge P.*, *Kemp J.*, *Perry G.M.*, *Makromol.Chem.*, **176**, 267 (1975).
221. *Kalir R.*, *Fridkin M.*, *Patchornik A.*, *Europ.J.Biochem.*, **42**, 151 (1974).
222. *Warszawsky A.*, *Kalir R.*, *Patchornik A.*, *J.Org.Chem.*, **43**, 3151 (1978).
223. *Locke D.C.*, *J.Chromatographic Sci.*, **11**, 120 (1973).
224. *Regen S.L.*, *Lee D.P.*, *J.Org.Chem.*, **40**, 1669 (1975).
225. *Pittman C.U.*, *Hanes R.M.*, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, **239**, 76 (1974).
226. *Hodge P.*, *Richardson G.*, *Chem.Comm.*, **1975**, 622.
227. *Heitz W.*, *Michels R.*, *Ang.Chem.Int.Edn*, **11**, 298 (1972).
228. *Bullen N.*, *Hodge P.*, *Thorpe F.G.*, Unpublished results (University of Lancaster, Lancaster, England).
229. *Kirkland J.J.*, *Destefano J.J.*, *J.Chromatographic Sci.*, **8**, 309 (1970).
230. *Brust O.E.*, *Sebastian I.*, *Halasz I.*, *J.Chromatography*, **83**, 15 (1973).
231. *Locke D.C.*, *Schmermu J.T.*, *Banner B.*, *Anal.Chem.*, **60**, 329 (1971).
232. *Hastings C.R.*, *Aue W.A.*, *Larsen F.N.*, *J.Chromatography*, **60**, 329 (1971).
233. *Kaas R.L.*, *Kardos J.L.*, *Polymer Eng. Sci.*, **11**, 11 (1971).
234. *Cameron G.M.*, *Marsden J.G.*, *Chem.Brit.*, **8**, 381 (1972).
235. *Weetall H.H.*, *Hersch L.S.*, *Biochem. Biophys.Acta*, **206**, 54 (1970).
236. *Davydov V.Y.*, *Kiselev A.V.*, *Zhuralev L.I.*, *Trans.Faraday Soc.*, **60**, 2254 (1964).
237. *Koelling J.G.*, *Kobb K.E.*, *Chem.Comm.*, **1965**, 6.

238. *Duffy J.V.*, *J.Appl.Chem.*, **17**, 35 (1967).
239. *Armistead C.G.*, *Hockey J.A.*, *Trans.Faraday Soc.*, **63**, 2549 (1967).
240. *Eakins W.J.*, *Ind.Eng.Chem.Proc.Res.Develop.*, **7**, 39 (1968).
241. *Hertl W.*, *J.Phys.Chem.*, **72**, 1248 and 3993 (1968).
242. *Stark F.O.*, *Johannson O.K.*, *Vogel G.E.*, *Chaffee R.G.*, *Lacefield R.M.*, *J.Phys.Chem.*, **72**, 2750 (1968).
243. *Main M.L.*, *Hertl W.*, *J.Phys.Chem.*, **73**, 2372 (1969).
244. *Herzberg W.J.*, *Erwin W.R.*, *J.Colloid Interface Sci.*, **33**, 172 (1970).
245. *Unger K.*, *Berg K.*, *Gallei E.*, *Erdel G.*, *Forschr.Kolloide Polym.*, **55**, 34 (1971).
246. *Wild F.R.W.P.*, *Gubitosa G.*, *Brintzunger H.H.*, *J.Organometallic Chem.*, **148**, 73 (1978).
247. *Regen S.L.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **96**, 5275 (1974).
248. *Regen S.L.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **97**, 3108 (1975).
249. *Lagerorantz C.*, *Setaka M.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **96**, 5652 (1974).
250. *Sternlicht H.*, *Kenyon G.L.*, *Packer E.L.*, *Sinclair J.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **93**, 199 (1971).
251. *Regen S.L.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **19**, 3838 (1977).
252. *Cazes J.*, *J.Chem.Educ.*, **47**, A505 and A461 (1970).
253. См ссылку [84], Chapter 3, pp.59 – 72.
254. *Stewart J.M.*, *Young J.D.*, in: "Solid Phase Synthesis", *W.H.Freeman*, San Francisco, 1969, p.55.
255. *Merrifield R.B.*, *Littau V.*, in: "Peptids", ed. by *Bricas E.*, North Holland, Amsterdam, 1968, p.179.
256. *Grubbs R.H.*, *Sweet E.M.*, *Macromolecules*, **8**, 241 (1975).
257. *Regen S.L.*, *Nigam A.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **100**, 7773 (1978).
258. *Grubbs R.H.*, *Kroll L.C.*, *Sweet E.M.S.*, *J.Macromol.Sci.Chem.* **A7**, 1047 (1973).
259. *Gupta V.P.*, *Douglas W.J.M.*, *Amer.Inst.Chem.Eng.J.*, **13**, 883 (1967).
260. *Wheeler A.*, in: "Catalysis", Vol.2, ed. by *Emmett P.H.*, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, p.105.
261. *Thiele E.W.*, *Ind.Eng.Chem.*, **31**, 916 (1939).
262. *Helferich F.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **76**, 5567 (1954).
263. *Fulman R.W.*, *J.Org.Chem.*, **27**, 4115 (1962).
264. *Helferich F.*, in: "Ion Exchange", *McGraw-Hill*, New York, 1969, Chapter 11, p.527.
265. *Noller H.*, *Hassler A.*, *J.Chem.Phys.*, **55**, 255 (1958).
266. *Saldadze K.M.*, *Kopzlova V.D.*, *Kargman V.A.*, *Galitskaya N.B.*, *J.Polymer Sci., Polymer Symposia*, **47**, 309 (1974).
267. *Lagos A.E.*, *Kitchener J.A.*, *Trans.Faraday Soc.*, **56**, 1245 (1960).

268. *Fuoss R.M., Coleman B.D.*, J.Amer.Chem.Soc., **77**, 5472 (1955).
269. *Sauvage J.M., Loucheux C.*, Makromol.Chem., **176**, 315 (1975).
270. *Sherrington D.C., Tinney J.*, Unpublished results (Strathclyde University, Glasgow, Scotland).
271. *Brydson J.A.*, in: "Polymer Science", Vol.1, ed. by Jenkins A.D., North Holland, Amsterdam, 1972, Chapter 3, p.193.
272. *Kelley F.N., Beuche F.*, J.Polymer Sci., **50**, 549 (1961).
273. *Kishimoto A., Fujita H.*, J.Polymer Sci., **28**, 547 (1958).
274. *Kishimoto A., Fujita H.*, J.Phys.Chem., **34**, 393 (1961).
275. *Frisch H.L., Wang T.T., Kwei T.K.*, J.Polymer Sci., **A2, 7**, 879 (1969).
276. *Vrentas J.S., Duda J.L.*, J.Polymer Sci., Polymer Phys., **15**, 417 (1977).
277. *Oth A., Dotys P.*, J.Phys.Chem., **56**, 43 (1952).
278. *Pals D.T.F., Hermans J.J.*, Rec.Trav. Chem., **71**, 513 (1952).
279. *Kotliar A.M., Morawetz H.*, J.Amer.Chem.Soc., **77**, 3692 (1955).
280. *Gold V., Liddiard C.J., Martin J.L.*, J.Chem.Soc., Faraday I, **73**, 1119 (1977).
281. *Scheraga H.A.*, Biochim.Biophys.Acta, **23**, 196 (1957).
282. *Arcus C.L.*, J.Chem.Soc., **1949**, 2732.
283. См. ссылку [183], H.Morawetz, Chapter 1B, pp.24 – 34.
284. *Bender M.L., Neveu M.C.*, J.Amer.Chem.Soc., **80**, 5388 (1958).
285. *Ladenheim H., Loebl E.M., Morawetz H.*, J.Amer.Chem.Soc., **81**, 20 (1959).
286. *Overberger C.G., Bonsignore P.V.*, J.Amer.Chem.Soc., **80**, 5431 (1958).
287. *Fuoss R.M., Watanabe M., Coleman B.D.*, J.Polymer Sci., **48**, 5 (1960).
288. *Flory P.J.*, J.Amer.Chem.Soc., **61**, 1518 (1939).
289. *Chang S.Y., Morawetz H.*, J.Phys.Chem., **60**, 782 (1956).
290. *Worsfold D.J.*, J.Polymer Sci., Chem., **12**, 337 (1974).
291. *Teyssie P., Smets G.*, J.Polymer Sci., **20**, 351 (1956).
292. *Teyssie P., Smets G.*, J.Polymer Sci., **27**, 441 (1958).
293. *Overberger C.G., Moore J.A.*, Adv.Polymer Sci., **7**, 113 (1970).
294. *Jones J.F.*, J.Polymer Sci., **33**, 15 (1958).
295. *Cranshaw A., Butler G.B.*, J.Amer.Chem.Soc., **80**, 5464 (1958).
296. *Mercier J., Smets G.*, J.Polymer Sci., **A1**, 1491 (1963).
297. *Crowley J.I., Harvey T.B., Rapoport H.*, J.Macromol.Sci.Chem., **A7**, 1117 (1973).
298. *Scott L.T., Rebek J., Ovsyanko L., Sims C.L.*, J.Amer.Chem.Soc., **99**, 625 (1977).

299. *Crowley J.I., Rapoport H.*, J.Amer.Chem.Soc., **92**, 6363 (1970).
300. *Patchornik A., Kraus M.A.*, J.Amer.Chem.Soc., **92**, 7587 (1970).
301. *Kraus M.A., Patchornik A.*, J.Polymer Sci., **47**, 11 (1974).
302. *Collman J.P., Hegedus L.S., Cooke M.P., Norton J.R., Dolcetti G., Marquardt D.N.*, J.Amer.Chem.Soc., **94**, 1789 (1972).
303. *Collman J.P., Reed C.A.*, J.Amer.Chem.Soc., **95**, 2048 (1973).
304. *Regen S.L., Lee D.P.*, Macromolecules, **10**, 1418 (1977).
305. *Regen S.L.*, Macromolecules, **8**, 689 (1975).
306. *Jayalekshmy P., Mazur S.*, J.Amer.Chem.Soc., **98**, 6710 (1976).
307. *Schafer M.E., Berry R.S.*, J.Amer.Chem.Soc., **87**, 4497 (1965).
308. *Relles H.M., Schluez F.W.*, J.Amer.Chem.Soc., **96**, 6469 (1974).
309. *Evans G.O., Pittman C.U., McMillan R., Beach R.T., Jones R.*, J.Organometallic Chem., **67**, 295 (1974).
310. *Mueller H.*, пат. ГДР 24439 (1962).
311. *Permutit Co.Ltd.*, англ. пат. 895977 (1960).

2

Реагенты на полимерных носителях

Сокращения

АИБН	азо-бис-(изобутиронитрил)
БСИ	N-бромсукцинимид
ДАБКО	1,4-дiazобицикло-[2.2.2]-октан
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
к.т.	комнатная температура
ТГФ	тетрагидрофуран
ХСИ	N-хлорсукцинимид
NADP ⁺	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NADPH	восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
R	алкильная группа
Z	бензилоксикарбонил

2.1. Введение

Цель этой главы — кратко обсудить представляющие наибольший интерес особенности реагентов на полимерных носителях и затем более или менее всесторонне рассмотреть успехи, достигнутые в этой области на сегодняшний день.

Глава разделена на две части, в которых обсуждены соответственно реакции с использованием ионно или ковалентно связанных с полимерными носителями реагентов. Эти части состоят в свою очередь из разделов, в каждом из которых рассмотрены различные реагенты, применяемые для осуществления данного химического превращения. Поэтому некоторые реагенты упоминаются не в одном, а в нескольких разделах.

Для того чтобы облегчить сравнение с аналогичными реагентами на полимерных носителях, рассмотрены также некоторые реагенты, нанесенные на силикагель.

2.2. Особенности реагентов на полимерных носителях

Наиболее интересные с точки зрения органического синтеза особенности *реакций* на полимерных носителях были довольно подробно обсуждены во введении, поэтому здесь необходимо лишь кратко рассмотреть особенности реагентов на полимерных носителях.

Как отмечено ранее, разделение продуктов особенно легко осуществить в тех случаях, когда используют сшитый полимер, так как для этого необходимо только отфильтровать его. Легкость отделения частиц, нанесенных на полимерный носитель, от других частиц, присутствующих в реакционной смеси, приводит к следующим преимуществам:

1. Избыток реагента или отработанный реагент после проведения реакции легко удалить из реакционной смеси. Тем самым упрощается завершающая стадия.

2. Если, используя избыток реагента, можно достигнуть более высокого выхода реакции, то этот избыток можно применять, причем не возникает проблем, связанных с разделением смеси.

3. Легкость выделения полимера позволяет регенерировать и повторно использовать реагент. Это очень важно с точки зрения экономики, так как реагенты на полимерных подложках обычно будут более дорогими, чем аналогичные низкомолекулярные. Если реагент применяют многократно, он становится очень похожим на катализатор. В таком случае может стать целесообразным получение сложных реагентов, которые, например, можно было бы использовать для проведения асимметрического синтеза.

4. Для применения и регенерации реагента удастся использовать колонку с полимером, очень похожую на ту, которую применяют в процессах с участием ионообменных смол.

5. В благоприятных случаях завершение реакции будет заключаться только в отделении полимера от продукта(ов) в растворе с помощью фильтрования. В этих условиях завершающую стадию можно было бы автоматизировать.

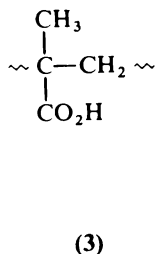
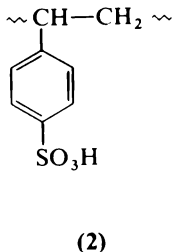
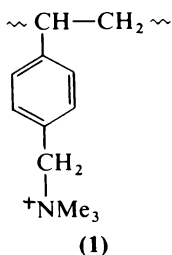
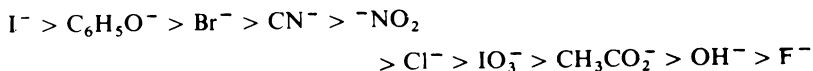
Другие преимущества обусловлены нерастворимостью и нелетучестью полимера. Поэтому реагенты на полимерных носителях нетоксичны и не имеют запаха. Это важное обстоятельство с точки зрения влияния на окружающую среду.

Наконец, необходимо отметить, что микроскопическое окружение вблизи полимерных цепей может отличаться от окружения при проведении соответствующих реакций в растворе, и это может приводить к увеличению скорости и некоторым специфическим эффектам. Одна из возможностей состоит в том, что микроскопическое окружение вблизи цепей полимера будет более благоприятным для осуществления реакции. Другая связана с различием в полярности полимера и растворителя, используемого для проведения реакции. Это может вызвать концентрирование субстрата в полимере, тем самым приводя к увеличению скорости реакции.

2.3. Ионные реагенты на полимерных носителях

Эти реагенты рассмотрены первыми, так как их легко получить из выпускаемых промышленностью ионообменных смол, и некоторые из них известны уже много лет.

Большинство обычных сильноосновных анионообменных смол представляют собой шитые полистиролы, содержащие четвертичные аммониевые группы (1). Нужные анионы можно связать с этими полимерами, либо замещая относительно слабо связанный анион, либо обрабатывая гидроксидную форму смолы кислотой, соответствующей аниону. Последний метод обычно выбирают в тех случаях, когда вво-



димый анион слабо связан со смолой. Сродство к носителю оценивают для некоторых сильноосновных анионообменных смол так, как показано на стр. 114 [1].

Обычные катионообменные смолы содержат либо группы бензолсульфокислоты (2) (сильнокислые смолы), либо группы алифатических карбоновых кислот (3) (слабокислые смолы). Необходимый катион можно связать с ними как путем обработки кислой формы смолы соответствующим гидроксидом металла, так и путем замещения слабо связанного катиона. Для некоторых катионообменных смол сродство к катионам меняется в следующем ряду [1]:

Сильнокислые: $\text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Ag}^+ > \text{Na}^+ > \text{H}^+$

Слабокислые: $\text{H}^+ \gg \text{Ag}^+ > \text{Na}^+$

Недавнее возрождение интереса к реакциям анионов на полимерных носителях произошло частично потому, что при использовании макропористых ионообменных смол часто оказывается возможным проводить реакции в апротонных растворителях, таких, как толуол или метиленхлорид. Поэтому анионы на полимерных носителях представляют собой один из видов катализаторов процессов межфазного переноса [2]. Хотя обычные промышленные анионообменные смолы являются плохими катализаторами межфазного переноса (гл. 3), эти смолы часто можно использовать как хорошие реагенты, так как их можно брать в эквимольных количествах и применять в отсутствие воды.

2.3.1. Окисление

Окисление спиртов. Для окисления спиртов использованы два ионных реагента на носителях. Один из них – аналог хлорхромата пиридиния, полученный обработкой сшитого поли-4-винилпиридина триоксидом хрома в соляной кислоте [3]. Сам хлорхромат пиридиния обычно используют в метиленхлориде [4], но для полимерных систем предпочтительнее оказываются циклогексан и бензол. В табл. 1 включены некоторые примеры реакций окисления, осуществленных с этим полимерным реагентом. В тех случаях, когда применяли эквимольные количества реагента, реакции первоначально протекали быстро, но останавливались при глубине превращения ~ 50%. По-видимому, это обусловлено блокированием активных частиц окисленным веществом.

Таблица 1

Окисление спиртов с помощью хлорхромата или кислого хромата на полимерном носителе

Субстрат	Реагент ^а	Количество реагента, экв	Условия реакции			Продукт реакции	Выход %
			раствори- тель	темпера- тура, °C	время, ч		
1-Бутанол	X	4,5	Циклогексан	75	4,5	Бутаналь	95
1-Октанол	K	13,3	Бензол	78	3	Октаналь	94
2-Ундеканол	K	13,3	Гексан	69	3	2-Ундеканон	73
1-Фенилэтанол	X	4,5	Циклогексан	80	3,5	Ацетофенон	96
Циклогексанол	K	13,5	Гексан	69	3	Циклогексанон	77
Бензиловый спирт	X	4,5	Циклогексан	80	24	"	94
Кориичный спирт	K	3	Бензол	78	2	Бензальдегид	98
	X	4,5	Циклогексан	80	0,25	"	95
	K	3	ТГФ	65	2	Кориичный альдегид	92
	K	13,5	Хлороформ	60	1	То же	96
	X	4,5	Циклогексан	80	0,6	"	100
Гераниол	K	3	Бензол	78	2	Гераниаль/нераль ^б	90
Ментол	K	4,6	"	78	2	Ментон	91

а) Используются сокращения: K — нанесенный на полимер кислый хромат, приблизительно 3,8 ммоль реагента на 1 г полимера, X — нанесенный на полимер хлорхромат, приблизительно 3,5 — 3,9 ммоль реагента на 1 г полимера.

б) Протекает Z — E-изомеризация.

Поэтому для того, чтобы получить высокие выходы продуктов реакций, использовали значительный избыток реагента. Выделенный полимер можно было успешно регенерировать.

Второй реагент получен обработкой хлоридной формы макропористой смолы (1) водным раствором триоксида хрома [5]. Полагают, что этот реагент содержит кислые хромат-анионы. В гексане, бензоле, хлороформе или тетрагидрофуране он реагирует со спиртами, давая альдегиды или кетоны. Характерные примеры таких реакций приведены в табл. 1.

Тесно связан с описанным выше реагент, получаемый при выпаривании досуха тестообразной смеси силикагеля и водного раствора триоксида хрома [6]. При встряхивании растворов первичных или вторичных спиртов в эфире с этим реагентом при комнатной температуре происходит быстрое окисление до альдегидов или кетонов, получаемых с прекрасными выходами. Реагент, нанесенный на силикагель, более реакционноспособен, чем реагент на полимерном носителе, но обладает меньшей емкостью на единицу массы (приблизительно в 3 раза) и теряет активность при хранении.

Таблица 2

Окисление аллил- и бензилгалогенидов с использованием кислого хромата на полимерном носителе

Субстрат	Время реакции, ^a ч	Продукт реакции	Выход, %
Геранилбромид	2	Гераналь	95
Этил-4-бром-3-метил-2-бутеноат	2	Этил-3-формил-3-метил-2-бутеноат ^b	95
Бензилхлорид	1,25	Бензальдегид	95
Бензилбромид	1,25	"	98
Дифенилметилбромид	1	Бензофенон	95
9-Бромфлуорен	2	Флуоренон	97

^a Реакцию проводили в бензоле с 2 молями реагента на 1 моль субстрата при температуре кипения растворителя.

^b Выделена смесь Е- и Z-изомеров в том же самом соотношении, что и у исходного вещества.

Окисление аллил- и бензилгалогенидов. Рассмотренный выше кислый хромат на полимерном носителе реагирует также в бензоле с аллил- и бензилгалогенидами, давая альдегиды и кетоны (табл. 2) [7].

Окисление пирокатехинов и гидрохинонов. Обработка хлоридной формы смолы (1) водным раствором периодата натрия с последующим высушиванием приводит к нанесенному на полимер периодату. Этот реагент в безводном метилхлориде или хлороформе гладко окисляет пирокатехины и гидрохиноны соответственно в *о*- или *п*-хиноны [8]. Аналогичную реакцию можно осуществить с помощью нанесенного на полимер иодата, но скорость окисления в этом случае су-

Таблица 3

Окисление пирокатехинов и гидрохинонов нанесенными на полимер периодатом и иодатом

Субстрат	Реагент ^а	Условия реакции ^б		Продукт реакции	Выход, %
		растворитель	время, ч		
4- трет- Бутилпирокатехин	IO_4^-	CH_2Cl_2	2	<i>о</i> -Хинон	99
3,5-Ди-трет-бутилпирака- техин	IO_4^-	CHCl_3	0,75	"	~ 100
	IO_3^-	CHCl_3	1	"	~ 100
1,4-Диокси-2-метилнафталин	IO_4^-	CHCl_3	2	"	99
	IO_3^-	CHCl_3	2	"	100
Гидрохинон	IO_4^-	CH_2Cl_2	1	<i>п</i> -Хинон	92
	IO_3^-	CH_2Cl_2	2	"	31
2-Хлоргидрохинон	IO_4^-	CHCl_3	1	"	96
2-Метоксигидрохинон	IO_4^-	CHCl_3	1	"	93
2-(4-Метилбензолсуль- фенил)-гидрохинон	IO_4^-	CH_2Cl_2	0,5	"	95
	IO_3^-	CH_2Cl_2	1	"	94

^а Периодат на полимерном носителе имел активность приблизительно 1,6 ммоль/г. иодат — приблизительно 1,3 ммоль/г.

^б В реакциях использовали 1,1 экв реагента и проводили их при комнатной температуре.


шественно ниже. Подборка полученных результатов приведена в табл. 3.

Окисление сульфидов. Периодат на полимерном носителе окисляет также сульфиды, в то время как иодат на эти соединения не действует [8]. Обычно приемлемые скорости реакции получают лишь в том случае, когда в качестве растворителя используют метанол, воду или их смеси с другими растворителями. Хорошие выходы сульфоксидов можно получить, если количество реагента составляет 1,0 – 1,1 экв окисляемого вещества. Некоторые результаты суммированы в табл. 4.

Расщепление 1,2-диолов. Многие 1,2-диола расщепляются водной периодной кислотой или метапериодатом натрия, но этот метод не всегда приводит к удовлетворительным результатам для нерастворимых в воде соединений [9]. Нанесенный на полимер периодат можно использовать и в апротонных растворителях, хотя скорости реакций в этом случае значительно меньше, чем скорости обычных реакций, проводимых в воде (табл. 5). Это дает возможность проводить расщепление селективно.

Таблица 4



Окисление сульфидов до сульфоксидов с помощью периодата на полимерном носителе

Субстрат	Условия реакции ^а			Выход сульфоксида, %
	растворитель	температура, °C	время, ч	
$(C_6H_5CH_2)_2S$	Метанол	40	16	99
	Хлороформ	40	16	33
$C_6H_5CH_2SCH_3$	Бензол	78	6	52
	Метанол	40	16	100
$C_6H_5SCH_3$	"	40	16	81
Метилпенициллин V	"	40	18	89

^аИспользовали 1,0 – 1,1 экв реагента. Периодат на полимерном носителе имел активность около 1,6 ммоль/г.

Таблица 5

Расщепление 1,2-диолов периодатом на полимерном носителе

Субстрат	Условия реакции ^а			Продукт реакции	Выход, %
	растворитель	температура, °C	время, ч		
транс-1,2-Циклогександиол <div style="text-align: center;">  </div>	Метиленхлорид	20	2	Адипальдегид	70
	Бензол	20	2	"	65
	Эфир	20	2	"	50
	Этанол	20	2	"	52
	Метиленхлорид	20	2	"	84
цис-1,2-Циклогександиол <div style="text-align: center;">  </div>	"	20	16	л-Метоксибензоил-оксиацетальдегид	76
1,2-Дифенил-1,2-этиандиол	"	20	2	Бензальдегид	27

^а Реагент (2,09 ммоль/г) получен из амбарлиста А-26.

2.3.2. Восстановление

В работе [10] описано получение в качестве восстановителя боргидрида на полимерном носителе и его применение для превращения бензальдегида в бензиловый спирт в этаноле. Однако реакция протекала значительно медленнее, чем при использовании боргидрида натрия.

Несколько простых органических субстратов было восстановлено при пропускании водных или этанольных растворов через колонки, заполненные титан- или хромсодержащей катионообменной смолой или дитионитовой формой анионообменной смолы (табл. 6) [11, 12]. Смолы, содержащие ионы переходных металлов, можно рассматривать как окислительно-восстановительные агенты, так как почти всегда с их помощью можно провести как окисление, так и восстановление.

2.3.3. Реакции замещения

Замещение галогеном. Для того чтобы превратить метансульфохлорид и некоторые арилсульфохлориды в соответствующие фториды (табл. 7), их раствор в ацетонитриле пропускали через колонку с фторидной формой смолы (1) [13].

С помощью того же самого реагента в пентане, гексане или эфире фториды были получены из хлоридов, бромидов и эфиров метан- или толуолсульфокислоты (табл. 8) [14]. Хорошие выходы получены только с первичными галогенидами. С вторичными преобладало отщепление, а с циклогексидхлоридом оно было единственной реакцией. Алкилсульфонаты менее склонны к отщеплению, чем соответствующие галогениды, и как было показано экспериментально, замещение преобладает даже для вторичных субстратов.

Нанесенные на полимер хлорид, бромид и иодид в апротонных растворах также участвуют в реакциях обмена галогена, но хорошие выходы продуктов были получены только в тех случаях, когда использовали большой избыток реагента (табл. 8) [14]. Можно предположить, что эти реакции обратимы. Тогда положение равновесия будет частично определяться сродством анионообменной смолы к двум данным анионам.

Замещение цианидом. Обработкой соответствующих бензилгалоген-

Таблица 6

Восстановление с помощью ионов на полимерных носителях

Субстрат	Ион на носителе	Условия реакции ^а		Продукт реакции	Выход, %	Литература
		растворитель	температура, °C			
л-Нитроанилин	Ti ³⁺	Этанол, содержащий аммиак	40	л-фенилендиамин	100	11
л-Бензохинон	Ti ³⁺	Вода	40	Гидрохинон	90	11, 12
1,4-Нафтохинон	Ti ³⁺	Этанол	60	1,4-Диоксинафталин	89	12
Азобензол	Ti ³⁺	"	20	Гидразобензол	65	12
Фурил	Ti ³⁺	"	60	Фуруин	85	12
Бензил	Ti ³⁺	"	60	Бензоин	97	12
	Cr ³⁺	"	60	Дезоксибензоин	88	12
Трифенилпиразолийхлорид	S ₂ O ₄ ²⁻	Вода	20	Трифенилформазан	85	12

^а Раствор субстрата пропускали через колонку с реагентом.

Таблица 7

Синтез сульфогторидов с использованием фторида на полимерном носителе^а

Субстрат	Выход фторида, %	Субстрат	Выход фторида, %
Метансульфохлорид	71	<i>m</i> -Нитробензолсуль- фохлорид	86
<i>n</i> -Толуолсульфохлорид	86	<i>n</i> -Нитробензолсульфо- хлорид	89
<i>n</i> -Бромбензолсульфо- хлорид	92	2,4-Динитробензолсуль- фохлорид	91
<i>n</i> -Хлорбензолсульфо- хлорид	82	1,4-Бензолдисульфохлорид	94

^а Раствор субстрата в ацетонитриле пропускали через колонку реагента при комнатной температуре.

нидов в горячем этансие цианидной формой макропористой смолы (1) получен ряд производных фенилацетонитрила [15]. При использовании в качестве растворителей бензола или толуола при температуре их кипения удалось расширить ряд субстратов и осуществить превращение алифатических галогенидов и ацилхлоридов [8]. Подборка результатов, иллюстрирующих возможности метода, дана в табл. 9.

Замещение тиоцианатом и изотиоцианатом. Тиоцианатные формы макропористых ионообменных смол взаимодействуют с рядом галогенидов в бензоле или толуоле при температуре кипения этих растворителей, давая тиоцианаты или изотиоцианаты (табл. 10) [8]. Бензилхлорид превращается первоначально в тиоцианат, но при увеличении времени реакции некоторая часть тиоцианата перегруппировывается в изотиоцианат. В случае бромангидрида коричной кислоты тиоцианата и изотиоцианат можно получить как главные продукты только при тщательно подобранных условиях реакции.

Реакции с нитритом на полимерном носителе. По видимому, первые исследования нитрита на полимерном носителе в качестве реагента были выполнены на примере взаимодействия ряда алкилгалогенидов с нитритной формой макропористой анионообменной смолы [17].

Таблица 8

Алкилгалогениды, полученные с использованием нанесенных на полимеры фторидов, хлоридов, бромидов или иодидов

Субстрат	Реагент на полимерном носителе	Условия реакции ^а			Выход галогенида, %	Выход алкена, %
		количество галогенида, экв	растворитель	время, ч		
1-Бромоктан	F ⁻	1,5	Гексан	20	82	12
1-Хлороктан	F ⁻	3	"	24	87	13
1-Октилмезилат	F ⁻	2	Пентан	30	92	2
1-Бромгексадекан	F ⁻	4	Гексан	20	77	17
Бензилхлорид	F ⁻	4	Пентан	24	100	—
Этилбромацетат	F ⁻	3	"	48 ^б	65	—
Фенацилбромид	F ⁻	3	"	2	98	—
2-Бромоктан	F ⁻	5	"	30	20	73
2-Октилмезилат	F ⁻	4	"	20	70	25
2-Октилтозилат	F ⁻	4	"	20	62	25
Циклогексилхлорид	F ⁻	4	Эфир	30	—	50
1-Бромоктан	I ⁻	10	ТГФ	24	80	—
1-Бромоктан	Cl ⁻	10	Гексан	24	100	—
1-Хлороктан	Br ⁻	4	Бензол	20	95	—

^а При кипячении, если не указано иначе.

^б При комнатной температуре.

Реакции галогенидов с цианидом на полимерном носителе^а

Субстрат	Количество реагента, экв	Условия реакции			Выход нитрила, %	Литература
		растворитель	температура, °C	время, ч		
Бензилхлорид	1,2	Бензол	78	3	95	8
	1,5	Этанол	65–75	3	62	15
	1,0	Вода	70–75	3	53	15 ^а
п-Бромбензилбромид	1,0	Бензол	65–75	2,5	31	15
	1,0	Этанол	65–75	2	98	15
м-Хлорбензилбромид	1,2	"	65–75	3	68	15
α, α'-Дибром-о-ксилол	2,0	"	65–75	2	83	15
Аллилбромид	1,0	"	65–75	1,5	23	15
1-Хлороктан	1,2	Бензол	78	6	54	8
1-Бромоктан	1,2	"	78	6	90	8
1-Иодоктан	1,2	"	78	6	92	8
1,12-Дибромдodeкан	3,6	Толуол	111	20	100	8
2-Октилмезилат	2,0	Бензол	78	20	53	8
Бензоилхлорид	1,2	"	78	4	82	8
Анизоилхлорид	1,6	"	78	5	55	8

^а Эксперимент описан в работе [16].

Таблица 10

Реакции галогенидов с тиоцианатами на полимерных носителях

Субстрат	Условия реакции			Продукт реакции	Выход, %
	растворитель	температура, °C	время, ч		
Бензилхлорид	Бензол	78	2	Тиоцианат	89
1-Иодгексадекан	Толуол	111	4	"	82
5β-Холанилиодид	"	111	6	"	93
Бромангидрид коричной кислоты	Бензол	78	1	"	84 ^a
	Толуол	111	6	Изотиоцианат	82 ^b
Бензоилхлорид	Бензол	73	4	"	87
Бензолсульфохлорид	"	78	2	"	57

^a С выходом 14% получен также изотиоцианат.^b С выходом 11% получен также тиоцианат.

Реакции проводили в запаянных трубках при 40 – 120°C в отсутствие растворителя и при большом избытке галогенида. Основными продуктами были нитроалканы, побочными – алкильные эфиры азотистой кислоты. Автор работы [17] пришел к выводу, что реакционная способность галогенидов уменьшается в рядах алкилиодиды > алкилхлориды и метил > этил > *n*-пропил > *n*-бутил > *n*-амил > *n*-октил.

Более традиционный подход был использован для изучения реакций ряда галогенидов с избытком нанесенного на полимер нитрита в бензоле (табл. 11) [18]. Вероятно, реакция протекает по механизму S_N2, так как разветвления у активного центра снижают реакционную способность. В соответствии с этим предположением обнаружено, что этил-*R*-2-бромпропионат реагирует с инверсией. Некоторые реакции могут успешно заменить реакции иодидов с нитритами серебра или натрия, особенно в тех случаях, когда метод межфазного переноса не приводит к удовлетворительным результатам [19].

Алкилирование карбоксилатных групп на полимерных носителях.
Показано, что взаимодействие карбоновых кислот с гидроксидной

Таблица 11

Реакции с участием нитрилов на полимерных носителях

Субстрат	Условия реакции		Выход нитросоединения, %
	температура, °C	время, ч	
1-Бромпропан	25	15	47
2-Бромпропан	25	24	29
Бензилбромид	25	4	87
Этил-2-бромпропионат	25	2	95
Этил-3-бромпропионат	50	24	100
Этил-2-хлор-2-метилпропионат	50	24	10
Этил-2-бром-2-метилпропионат	50	24	60

^a Реакции проводили в бензоле с 2 экв реагента.

Таблица 12

Алкилирование карбоксилатов на полимерных носителях с образованием эфиров

Кислота, прореагировавшая со смолой	Алкилгалогенид ^a	Условия реакции			Выход, %
		растворитель	температура, °C	время, ч	
Бензойная	CH ₃ I	Гексан	к.т.	2	90
	CH ₃ OTs	"	к.т.	17	91
	изо-PrBr	"	50	13	60
	изо-BuBr	"	50	5	Следы
Додекановая	CH ₃ I	Эфир	к.т.	4	93
	изо-PrBr	Гексан	50	6	52
	изо-BuBr	"	к.т.	200	Следы
Коричная	CH ₃ I	"	к.т.	21	97
	изо-PrBr	"	50	14	59
Циклогексан-карбоновая	CH ₃ I	Эфир	к.т.	16	76
	изо-PrBr	Гексан	50	14	28

^a Применяли приблизительно 4 экв.

формой макросетчатой смолы (1) приводит к нанесенным на полимер карбоксилатам, которые можно алкилировать, обрабатывая их алкил-галогенидами в гексане или эфире [20]. Некоторые полученные результаты суммированы в табл. 12. Из данных этой таблицы очевидно, что первичные галогениды удовлетворительно реагируют при комнатной температуре, вторичные — при 50°C, а третичные почти совсем не реакционноспособны.

Алкилирование арилоксидов на полимерных носителях. Алкилирование арилоксидов на полимерных носителях изучено несколькими группами исследователей. Еще в 1958 г. опубликован синтез бензиловых эфиров фенолов [21]. С этой целью гидроксидную форму макропористой смолы (1) обрабатывали фенолом в воде и после промывания этанолом прибавляли избыток бензилхлорида в этаноле. Реакцию проводили при комнатной температуре, применяя как методику, основанную на смешении реагентов, так и метод, связанный с использованием колонки. Как видно из данных, приведенных в табл. 13, наиболее

Таблица 13

Получение фенолбензиловых эфиров^а

Субстрат	Выход, %		Субстрат	Выход, %	
	при смешивании реагентов	на колонке		при смешивании реагентов	на колонке
Фенол	62	57	<i>п</i> -Нитрофенол	23	20
Хлортимол	83	74	α -Нафтол	52	52
Тимол	81	90	β -Нафтол	53	43
Пирокатехин	63	66	Гидрохинон моно	14	9
			ди	27	10
Эвгенол	79	72	Резорцин моно	0	—
<i>п</i> -Бромфенол	38	55	ди	16	—

^а Условия проведения реакций указаны в тексте. Время реакции при использовании методики, связанной со смешиванием реагентов, составляло 72 ч, а при проведении реакции на колонке — около 7 ч.

удовлетворительные результаты при использовании данного подхода получены для монофенолов.

Изучено также О-алкилирование арилоксидов на полимерном носителе алкилгалогенидами и алкильными эфирами метансульфокислоты [18]. Подборка результатов приведена в табл. 14. Характер изменения реакционной способности дает возможность предположить, что реакция протекает по обычному механизму типа S_N2 . В соответствии с этим было найдено, что S-2-октилмезилат дает R-2-феноксиктан.

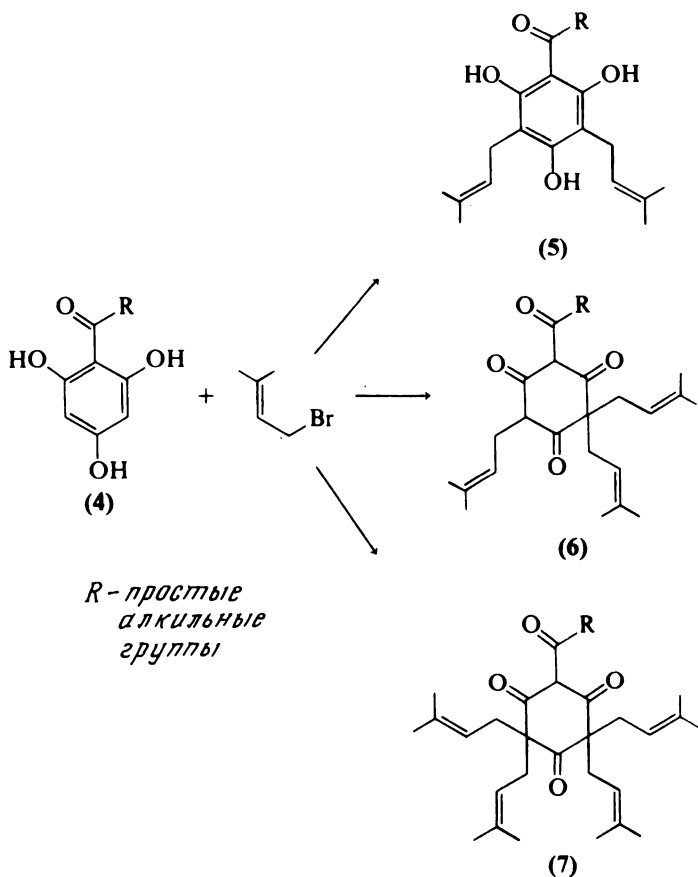
При С-алкенилировании некоторых ацилфлороглюцинов (4) в зависимости от условий образуются дезоксихумулоны (5), несимметричные β -кислоты (6) или лупоны (7) [22]. В тех случаях, когда субстраты

Таблица 14

О-Алкилирование арилоксидов на полимерных носителях

Субстрат	Алкилирующий агент ^а	Условия реакции			Выход О-алкил-фенола, %
		растворитель	температура, °C	время, ч	
Фенолят	Метилиодид	Бензол	25	10	95
		Этанол	25	3	63
	Аллилбромид	Бензол	25	1	100
		Этанол	25	3	92
	Бензилхлорид	Бензол	50	1,5	100
	n-Бутилиодид	"	50	2	100
	n-Бутилбромид	"	50	6	100
	n-Бутилхлорид	"	50	6	15
	n-Бутилмезилат	"	50	4	98
	2-Бромоктан	"	50	24	40
	2-Октилмезилат	"	40	4	53
	трет-Бутилбромид	"	50	22	0
β -Нафтолят	Метилиодид	Этанол	25	20	60
p-Нитрофенолят	"	Бензол	25	20	95

^а На 1 моль субстрата использовали 3 моля алкилирующего агента.



ты (4) нагревали в кипящем бензоле с избытком гидроксидной формы слабоосновной ионообменной смолы в присутствии диметилаллилбромида (3 экв), протекало в основном диалкилирование, приводящее к образованию дезоксихумулona (5) с выходом ~ 10%. С 4 экв бромида с выходом 2 – 5% получена несимметричная β-кислота (6). Введение четырех алкеновых групп удалось осуществить только при обработке субстратов (4) в кипящем бензоле гидроксидной формой сильноосновной ионообменной смолы и избытком диметилаллилбромида. Выход лупонов (7) составил 30 – 40%. В качестве агентов для алкенилирования использовали также другие аллил- и бензилбромиды. Хотя выходы синтезируемых продуктов и не высоки, они тем не менее сравнимы или

Таблица 15

Алкилирование диэтилмалоната, этилцианацетата, цианацетамида и ряда замещенных цианацетамидов^а

Субстрат	Алкилирующий агент	Растворитель	Выход, %		
			моноалкилированный	диалкилированный	исходное вещество
$\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	Этилиодид	Этанол	72	—	7
	Аллилбромид	"	61	12	14
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	Этилиодид	"	51	19	12
	Аллилбромид	"	31	29	23
	n-Бутилиодид	Водный этанол	20	—	—
$\begin{array}{c} \text{Et}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	Аллилбромид	То же	82	—	—
$\begin{array}{c} \text{изо-Pr}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	Этилиодид	" "	48	—	—
$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	Аллилбромид	" "	65	—	—

^а Во всех реакциях использовали эквивалентные количества реагентов в этаноле или в водном этаноле (50 : 50) при комнатной температуре.

даже лучше выходов, полученных другими методами. Кроме того, проще методика выделения продуктов.

Алкилирование на полимерных носителях анионов, полученных из активных метиленовых соединений. В одной из первых работ в этой области изучено алкилирование диэтилмалоната, этилцианацетата, цианацетамида и ряда замещенных цианацетамидов [23]. Для того чтобы получить соответствующий карбониевый анион непосредственно в сосуде, в котором проводят синтез, использовали гидроксидную форму смолы (1). Процесс осуществляли в этаноле или водном этаноле. Некоторые полученные результаты суммированы в табл. 15. Показано, что карбанион, полученный на полимерном носителе из цианацетамида, можно выделить в сухом состоянии.

Таблица 16

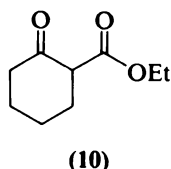
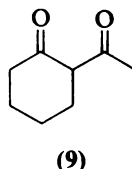
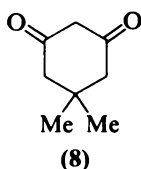
Алкилирование β -дикарбонильных соединений метилиодидом^а

Субстрат	Условия реакции		Выход, %		
	растворитель	время, ч	моно-С-алкилирование	ди-С-алкилирование	О-алкилирование
(8)	Гексан	0,5	27	40	32
(8)	Толуол	0,5	35	42	23
(8)	Этанол	0,5	80	10	0
(9)	Гексан	3	95	—	0
(9)	Толуол	3	95	—	0
(9)	Этанол	5	95	—	0
(10)	Гексан	5	60	—	40 ^б
(10)	Толуол	5	60	—	40 ^б
(10)	Этанол	10	90	—	5 ^б

^а Карбанион на носителе обрабатывали в растворе 2 экв метилиодида при комнатной температуре.

^б О-Алкилирование протекает по атому кислорода кетона.

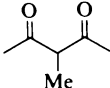
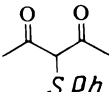
Совсем недавно описано метилирование β -дикетонов (8) и (9) и кетозфира (10) [18]. Нанесенные на полимер карбанионы каждого из этих соединений получены в отдельной стадии путем обработки гидро-



ксидной формы смолы (1) раствором β -дикарбонильного соединения в водном этаноле. Карбанион на носителе обрабатывали затем метилиодидом в гексане, толуоле или этаноле. Результаты экспериментов приведены в табл. 16. Когда аналогичные опыты проводят, используя катализ межфазного переноса [2] или биполярные растворители [24], реакции протекают преимущественно с образованием продуктов С-алкилирования.

Таблица 17

Реакции с использованием фторида на полимерном носителе, протекающие с образованием водородной связи

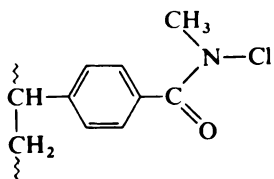
Реагенты	Продукт реакции	Условия реакции			Выход, %
		растворитель	температура, °C	время, ч	
Ацетилацетон, метилиодид		ДМФА	60	48	70
		ТГФ	20	24	60
Фенол, метилиодид	Анизол	ДМФА	60	24	50
<i>p</i> -Нитрофенол, метилиодид	<i>p</i> -Нитроанизол	ДМФА	60	24	50
Ацетилацетон, тио-фенол, воздух		ДМФА	60	24	75
Тиофенол, метилвинилкетон	$\text{PhSCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$	ТГФ	20	24	80

Реакции с использованием фторида на полимерном носителе, протекающие с образованием водородной связи. На некоторые реакции, которые обычно осуществляют посредством катализа основаниями, можно воздействовать также, используя вместо основания фториды тетраалкиламмония или щелочных металлов. Фторид образует прочные водородные связи с протонами кислотного характера, давая частицы, которые ведут себя таким же образом, как и соответствующие анионы. Лучшие результаты получены при использовании эквимольных количеств субстрата и фторида. Несколько реакций этого типа удалось провести и с помощью фторида на полимерном носителе [25]. В табл. 17 приведены примеры С- и О-алкилирования, сульфенилирования и присоединения по Михаэлю. Активные частицы получены путем обработки нанесенного на полимер фторида взятым в небольшом недостатке (немного меньше 1 экв) субстратом и последующим высушиванием.

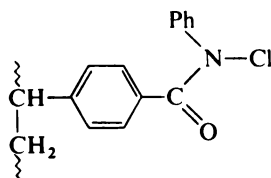
2.4. Реагенты, ковалентно присоединенные к полимерному носителю

Эта часть, как и предыдущая, подразделена в соответствии с осуществляемыми превращениями. В тех случаях, когда реагент может

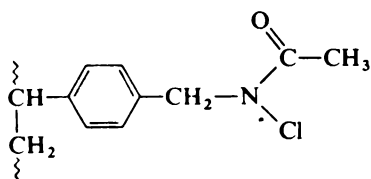
окисляется до коричневого альдегида.



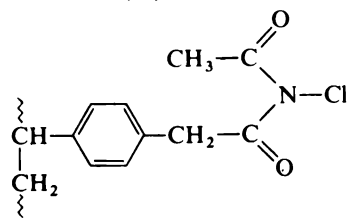
(15)



(16)



(17)



(18)

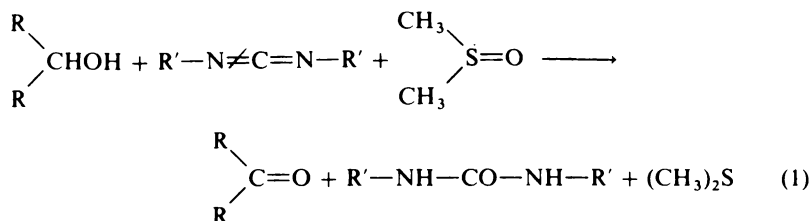
Окисление по Моффэту (карбодимид, ДМСО, катализатор H^+) [реакция (1)] представляет собой полезный метод «мягкого окисления» спиртов, однако иногда встречаются трудности, связанные с отделением продуктов от замещенной мочевины, образующейся в качестве

Таблица 18

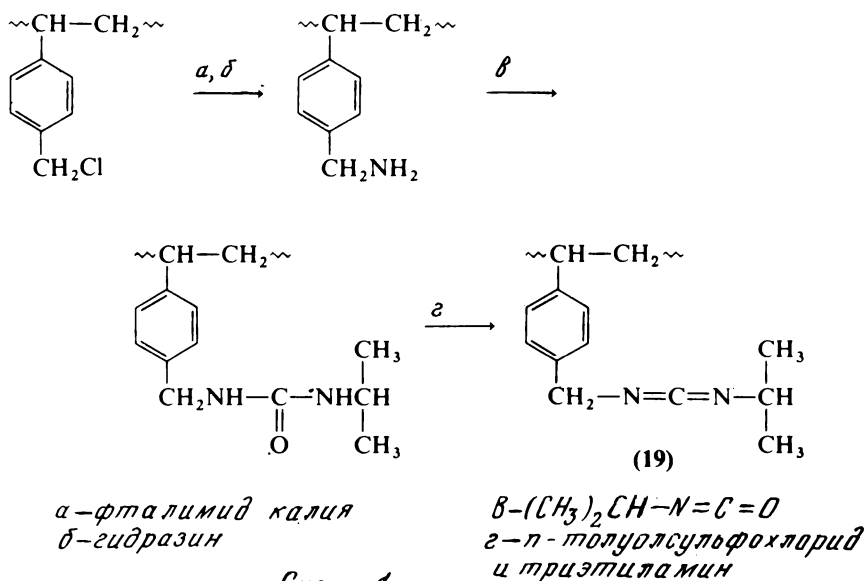
Окисление спиртов N-хлорнайлоном-6,6 в бензоле при 35°C в присутствии пиридина

Субстрат	Время реакции, ч	Продукт реакции	Выход, %
1-Октанол	48	Октилоктаноат	80
		Октаналь	5
1-Бутанол	48	Бутилбутират	75
		Бутираль	5
Бензиловый спирт	24	Бензальдегид	95
Коричный спирт	48	Коричный альдегид	10
Борнеол	24	Камфора	97
Циклогексанол	24	Циклогексанон	82
1-Метил-2-фенилэтанол	24	Бензилметилкетон	90
Дибензилкарбиол	93	Дибензилкетон	62

побочного продукта [30]. Хотя появление растворимого в воде карбодиимида частично решило эту проблему [31], трудности еще могут возникать при выделении продуктов, растворимых в воде.



Универсальным решением проблемы является использование карбодиимида на полимерном носителе (19), который можно получить с активностью ~ 2 ммоль/г из хлорметилированного сшитого полистирола, как показано на схеме 1 [32]. В табл. 19 приведены некоторые резуль-



таты, полученные при использовании карбодиимида (19) в смеси бензола и ДМСО, содержащей в качестве катализатора ортофосфорную кислоту [33]. Использование в качестве растворителя одного лишь ДМСО приводит к снижению скорости реакций, так как полимер в достаточ-

Таблица 19

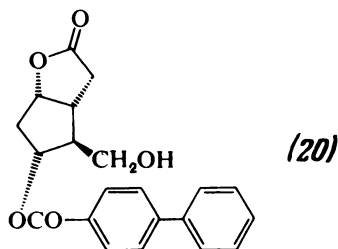
Окисление спиртов с использованием карбодимимида (19) и ДМСО^а

Субстрат	Время реакции, ч	Выход, %
Циклогексанол	3 — 5	85
Гептиловый спирт	2 — 3	97
Бензиловый спирт	2	95
Гераниол	3	63
4-Фенилциклогексанол	5	67
	16 ^б	67
Простагландин (20)	3	91
	7	89

^а Реакцию проводили при комнатной температуре, используя в качестве катализатора 16 мкл H_3PO_4 , а в качестве растворителя — смесь бензола и ДМСО в соотношении 2 : 1. Карбодимимид (19) был взят в соотношении ≥ 2 ммоль на 1 ммоль спирта.

^б В качестве растворителя применяли чистый ДМСО.

ной мере не набухает, Примером окисляемого вещества служит также простагландин (20):



Известно, что спирты можно легко окислить, обрабатывая их сначала тиоанизолом и хлором, а затем триэтиламиноом [34]. Предложена аналогичная реакция с использованием вместо тиоанизола сшитого полимера (21) (3,56 ммоль связанной серы на 1 г) [35]. Полимер (21) получен путем обработки диметилдисульфидом макропористого литий-содержащего полимера (22). Главными преимуществами применения полимера являются легкость завершения синтеза, отсутствие запаха у

Таблица 20

Окисление спиртов с помощью нанесенного на полимер тиоанизола и хлора^а

Субстрат	Количество тиоанизола, экв	Время реакции для стадии 2 ^б , ч	Выход, %
1-Октанол	3,56	3	98
4-Фенилциклогексанол	3,56	4	90
Бензиловый спирт	3,30	5	67
3-(<i>п</i> -Метоксифенил)-1-пропанол	5,0	4	94
Простагландин (20)	5,3	4	100

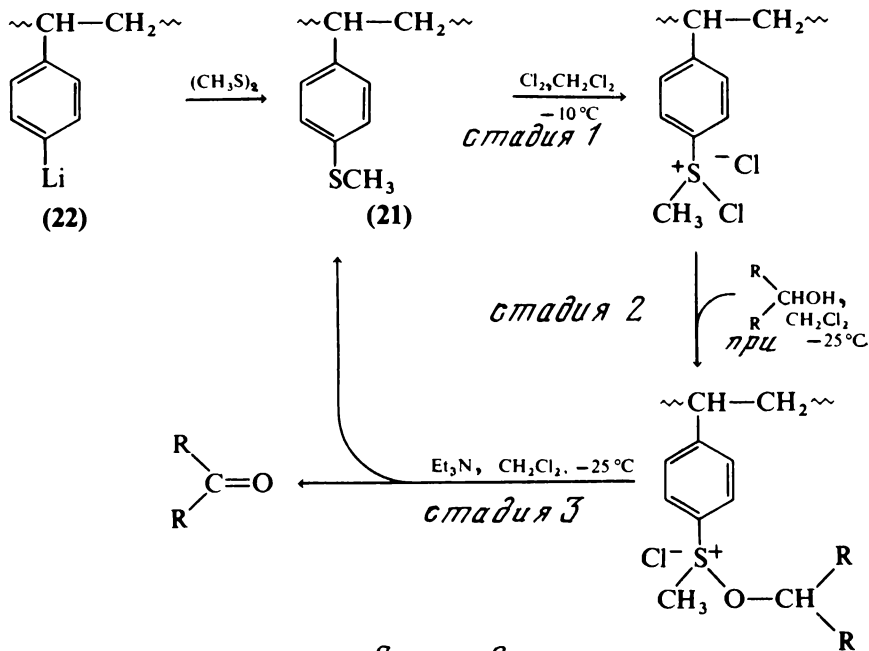
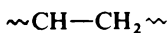
^а Метод в общих чертах описан на схеме 2.^б Хлор реагирует с полимером (21) сразу же после прибавления. Время проведения заключительной стадии реакции около 20 мин.

Схема 2.

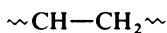
полимера и возможность повторного использования полимера (схема 2). Выходы продуктов окисления (табл. 20) ряда спиртов почти такие же, как и выходы, получаемые при использовании низкомолекулярных реагентов, однако для осуществления реакций необходимо большее время.

Для 1,7-гептандиола [35, 36] можно было бы ожидать окисление по одной концевой группе, так как субстрат присоединяется к полимеру в стадии 2 (схема 2) и его связывание по двум концевым группам могло бы быть неблагоприятным. Однако полученные при изучении окисления этого субстрата результаты свидетельствуют о том, что хотя полимер (21) был макросетчатым, реакции между цепями смолы происходили даже при средних степенях замещения (1,13 ммоль/г). Наилучшие результаты (соотношение оксиальдегида к диальдегиду 10 : 1) получены при степени замещения 0,66 ммоль/г, но, к сожалению, выход оксиальдегида составил в этом случае лишь 51%.

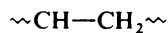
Эпоксидирование олефинов. Получение надкислот и их использование для эпоксидирования олефинов являются двумя наиболее изученными областями химии реагентов на полимерных носителях. На сегодняшний день наибольшее применение среди надкислот на носителях нашли сшитые полистиролы, содержащие группы ароматических надкислот (23) [37]. Их можно получить, обрабатывая 1) смолы, содержащие группы карбоновых кислот (24) 85%-ной H_2O_2 в метансульфоновой кислоте [37] или 70%-ной H_2O_2 в смеси *n*-толуолсульфокислоты и ТГФ [38], 2) смолу, содержащую альдегидные группы (25), озонном [38] или 85%-ной H_2O_2 в метансульфокислоте [37] или 3) смолу, содержащую хлорангидридные группы (26), раствором Na_2O_2 и 70%-ной H_2O_2 в ТГФ [38]. Таким образом получены смолы с активностью вплоть до 3,5 – 4,0 ммоль/г, которые можно хранить в холодильнике в течение нескольких месяцев без значительной потери активности [37]. При эпоксидировании олефинов смолами с надкислотными группами вновь образуются карбоксильные группы, и, как показано в одном из случаев, прореагировавшую смолу можно регенерировать по меньшей мере 12 раз [38].



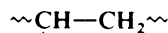
(23)



(24)



(25)



(26)

При изучении влияния различных факторов на эффективность взаимодействия надкислот (**23**) с олефинами было показано, что реагенты, полученные из полистирола, содержащего 1% сшивок, обычно дают лучшие выходы, чем реагенты, полученные из полистирола со степенью сшивания 2% [37]. Для низкомолекулярных надкислот в качестве растворителя часто выбирают хлороформ и метиленхлорид, однако с полимерными реагентами в этих растворителях получены плохие выходы [39]. За исключением случаев, когда использовали смолу макропористого типа, лучшим среди ряда изученных растворителей оказался ТГФ. По мере увеличения количества вводимой в реакцию полимерной надкислоты выход эпоксида возрастал, достигая предела приблизительно при 3 экв этого реагента. При дальнейшем повышении количества надкислоты выход снижался, возможно, отчасти вследствие затруднений, связанных с выделением продукта из относительно большого количества смолы. Оптимальное время реакции при температуре 40°C составило 4 ч.

Как видно на основании данных, приведенных в табл. 21 для ряда олефинов, для большинства три- и дизамещенных олефинов выходы эпоксидов составляют свыше 50%, однако для монозамещенных олефинов выходы были меньше [37]. Использование полимера упрощает процедуру завершения реакции, позволяя легко отделить от синтезируемого вещества избыток исходного реагента и продукт его превращения. Это особенно полезно в тех случаях, когда субстрат является кислотой. Также удаляются и образовавшиеся в побочной реакции оксифиры (см. схему 3).

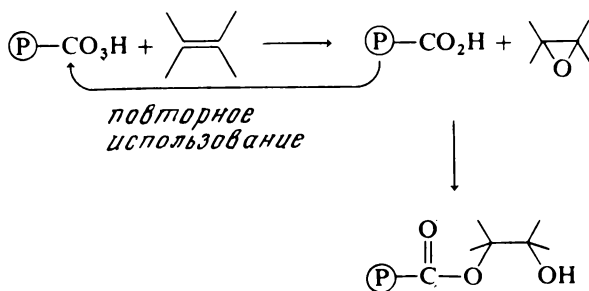


Схема 3.

Некоторые перечисленные в табл. 21 олефины реагируют с обра-

Таблица 21

Эпоксидирование олефинов надкислотой (23)^а

Олефин	Количество реагента, экв	Выход эпоксида, %	Олефин	Количество реагента, экв	Выход эпоксида, %
Метилциклогексен	2	65 ^б	Циклооктен	2	95
			Циклододецен	3	82
Холестерилацетат	3	42	4-Карбоксицикло-	3	35 ^г
Е-2-Октен	3	76	гексен		
			3-Оксициклогек-	3	28
З-2-Октен	2	50	сен		
Элаидиновая	3	53	Норборнен	2	54 ^г
кислота			Стирол	2	7
Е-β-Метилстирол	3	62	Метил-10-ундеценат	2	1
Циклогексен	1,5	84 ^б			

^а За исключением тех случаев, когда указано иначе, субстрат реагировал в ТГФ в течение 4 ч при 40°C с надкислотой, полученной из полистирола со степенью сшивания 1%. См. работу [37].

^б Эпоксид в условиях реакции перегруппировывался в 2-метилциклогексанон.

^в Растворителем служил диоксан. См. работу [38].

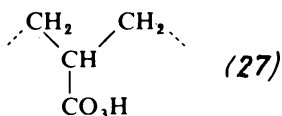
^г Реагент получен из полистирола со степенью сшивания 2%.

зованием смеси стереоизомерных эпоксидов. Во всех случаях соотношение изомеров было в основном тем же самым, что и соотношение, получаемое при использовании низкомолекулярных надкислот [40]. Это указывает на отсутствие существенного стерического или иного взаимодействия между полимерной цепью и субстратом сверх того, которое проявляется для низкомолекулярных реагентов.

На первый взгляд более привлекательным кажется получение надкислот на полимере алифатического, а не ароматического типа, таких, как надкислоты (23). Таким образом можно было бы получить полимерные надкислоты с более высокой активностью на единицу массы,

чем это возможно с надкислотой (23). Кроме того, полимеры, полученные из этилакрилата или метилметакрилата, легко доступны и при гидролизе образуют полимеры с "алифатическими" карбоксильными группами. И действительно, многочисленные полимеры такого типа выпускаются промышленностью в качестве ионообменных смол. Надкислоты на полимерных носителях получены при обработке таких смол H_2O_2 в метансульфокислоте [41], *n*-толуолсульфокислоте [41] или серной кислоте [42], а также обработке полималеинангидрида H_2O_2 [43]. К сожалению, большинство, если не все полученные до сих пор полимерные надкислоты алифатического типа, имеющие достаточную активность на единицу массы, очень легко взрывается в сухом или почти сухом состоянии [39, 42 – 44]. Поэтому они почти не имеют практического значения, хотя некоторые из них легко эпоксидируют олефины [41, 44].

Несмотря на то что полимерные надкислоты алифатического типа взрывчаты, со сшитыми надкислотами (27) был проведен ряд исследований, которые прояснили некоторые интересные особенности реакций на полимерных носителях [44]. Так, при измерении скорости эпоксиди-



рования циклогексена в различных растворителях обнаружено, что, несмотря на гетерогенную природу системы, процесс протекает в соответствии с кинетическим уравнением реакции второго порядка. В табл. 22 приведены константы скорости процессов с участием этого полимера, а также значения констант, полученных для реакций с участием надбензойной кислоты. Возникает интересная проблема, заключающаяся в том, что, в то время как скорость эпоксидирования надбензойной кислотой, как показано другими исследователями, *уменьшается* при возрастании полярности растворителя, скорость эпоксидирования полимером (27) *увеличивается*. Это можно объяснить влиянием распределения, которое заключается в том, что неполярное растворенное вещество будет в большей мере стремиться проникать в полимер в тех случаях, когда используют более полярный растворитель. В соответствии с этим выход эпоксида был незначительным, когда растворитель был менее полярным, чем смолы.

Таблица 22

Влияние растворителя на скорость реакции эпексидирования циклогексена смолой (27) и надбензойной кислотой

Растворитель	$k \cdot 10^3$ при 20°C, л/(моль · мин)	
	со смолы (27)	с надбензойной кислотой
Бензол	—	765
Четыреххлористый углерод	—	466
Диоксан	152	72
трет-Бутиловый спирт	160	37
Изопропанол	137	—
Этанол	501	58
Метанол	675	—

Определены также скорости эпексидирования семейства концевых олефинов с прямой цепью (табл. 23) [44]. В этом случае интересная проблема состоит в том, что скорость реакции достигает максимального значения для 1-октена. Четкого объяснения этого нет.

Таблица 23

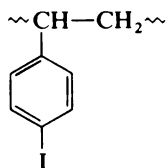
Константы скорости реакции второго порядка^а для эпексидирования концевых олефинов смолой (27) в трет-бутиловом спирте при 25°C

число атомов углерода в олефине	$k \cdot 10^3$, л/(моль · мин)	число атомов углерода в олефине	$k \cdot 10^3$, л/(моль · мин)
5	1,55	9	4,71
6	2,46	10	2,85
7	6,07	12	0,38
8	6,90	16	0,19

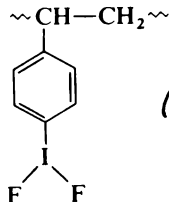
^а Эффективные кинетические параметры, рассчитанные в предположении, что система является гомогенной. Начальные концентрации кислоты 0,971 мэкв/мл, олефинов 0,469 — 0,586 мэкв/мл.

Гидроксילирование олефинов. Один из первых полимеров, содержащих группы надкислот, был получен из сульфированного сополимера стирола, этилакрилата и дивинилбензола [45]. Так как смола наряду с карбонильными группами содержала фрагменты сульфокислоты, карбоксильные группы можно было перевести в надкислотные просто путем обработки 45 %-ным пероксидом водорода. Так получают реагент (2,0 мэкв/г), который при взаимодействии с избытком циклогексана в диоксане при 45°C в течение 4 ч дает циклогександиол с выходом 75 % в расчете на реагент. По-видимому, фрагменты сульфокислоты катализируют реакцию между первоначально образовавшимся эпокси-дом и следами воды. Аналогично этому 2-бутен-1,4-диол в воде превращается в 1,2,3,4-тетраоксибутан.

Галогенирование олефинов и кетонов. При обработке иодированного сшитого полистирола (28) дифторидом ксенона и фтористым водородом в метиленхлориде получен реагент, содержащий фрагменты

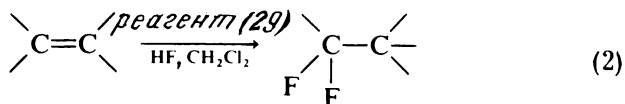


(28)



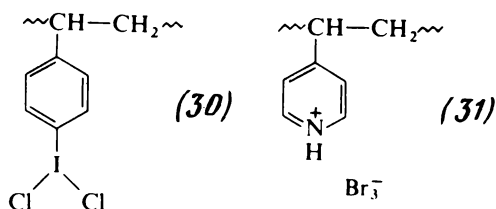
(29)

арилиоддифторида (29) (2,2 ммоль фтора на 1 г) [46]. При действии этого реагента и безводного фтористого водорода в метиленхлориде при 25°C на ряд производных стирола с высокими выходами получены *gem*-дифториды [реакция (2)]. Данные по выходам продуктов реакций приведены в табл. 24. Применение полимера позволяет избежать трудностей, связанных с отделением иодбензола от дифторидов. Прореагировавший полимерный реагент можно использовать повторно.



При действии хлора на иодированный полистирол со степенью сшивания 2 % (28) получен хлорсодержащий аналог полимера (29) [47]. Пропуская через колонку с этой смолой (30) при 36°C раствор циклогексана в хлороформе, получили *транс*-дихлорциклогексан с выходом

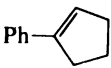
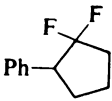
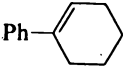
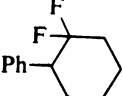
84 %. Прореагировавший реагент можно регенерировать непосредственно в колонке.



Недавно описан реагент, позволяющий осуществлять бромирование олефинов и кетонов [48]. Он представляет собой полимер с пиридинийпербромидными группами (31), получаемый при обработке сшитого поли-4-винилпиридина сначала бромистым водородом, а затем бромом. Полимер (31) содержал 2,62 мэкв функциональных групп на

Таблица 24

Получение гем-дифторидов с помощью реагента (28)^a

Олефин	Продукт реакции	Выход, %
$\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{PhCF}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	96
$\text{Ph}_2\text{C}=\text{CHMe}$	PhCF_2CHMe	95
	 Ph	
$\text{PhCH}=\text{CH}_2$	$\text{PhCH}_2\text{CHF}_2$	86
$\text{E-PhCH}=\text{CHCH}_3$	$\text{PhCH}-\text{CHF}_2$	90
	 Me	
		91
		85

^a Субстрат обрабатывали безводным HF (1,0 экв) и реагентом (28) (1,1 экв) в метилехлориде при 25°C.

Таблица 25

Реакции реагента (31)^а

Субстрат	Время реакции, ч	Продукт реакции	Выход, %
Z-Стильбен	1	<i>d, l</i> -Дибромстильбен	98
Циклогексен	1,5	1,2-Дибромциклогексан	88
Стирол	2,3	1-Фенил-1,2-дибромэтан	99
1,7-Октадиен	1,5	1,2,7,8-Тетрабромоктан	87
Коричный спирт	0,25	3-Фенил-2,3-дибромпропанол	55
Коричная кислота	1,5 ^б	3-Фенил-2,3-дибромпропионовая кислота	89
Циклогексанон	3,5	2-Бромциклогексанон	100
Ацетофенон	3,5	Фенацилбромид	99
Пропиофенон	0,7 ^б	2-Бромпропиофенон	100
Бензилметилкетон	1	1-Бром-1-фенилацетон	64

^а Реакции проводили в метаноле при комнатной температуре (если не оговорено особо), используя избыток реагента (10 — 40 %).

^б Реакция в метаноле при температуре кипения.

грамм. Этот полимер гладко реагирует в метаноле при комнатной температуре с олефинами и кетонами (но не в хлороформе или четыреххлористом углероде), давая соответственно дибромиды или α -бромкетоны (табл. 25). Интересно, что при взаимодействии с Z-стильбеном образуется *d, l*-дистильбен с выходом 98 %. В противоположность этому реакция Z-стильбена с бромом дает смесь *мезо*- и *d, l*-дибромидов при более низком общем выходе [49]. Прореагировавший реагент можно регенерировать и использовать повторно.

Введение α , β -ненасыщенности в карбонильные соединения. Это превращение осуществляли двумя способами [50], используя в качестве реагентов соединения селена на полимерном носителе. Помимо обычного упрощения завершения реакции эти реагенты имеют то преим-

мушество, что в отличие от низкомолекулярных реагентов на основе селена они не обладают запахом и нетоксичны.

В качестве первого примера рассмотрим применение нанесенного на полимер фенилселенилхлорида (**32**), который был получен, как показано в общих чертах на схеме 4 [50]. Взаимодействие селенилхлорида (**32**) с избытком 4-метилциклогексанона приводит к полимеру (**33**). После отмывания этого полимера от избытка исходного вещества он был окислен пероксидом водорода с образованием 4-метил-2-циклогексенона (выход 91 %).

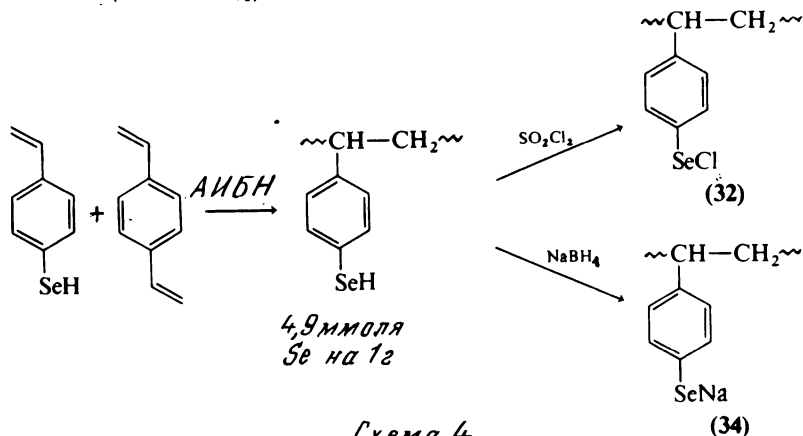
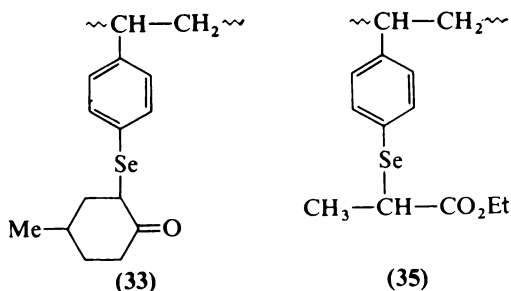


Схема 4.

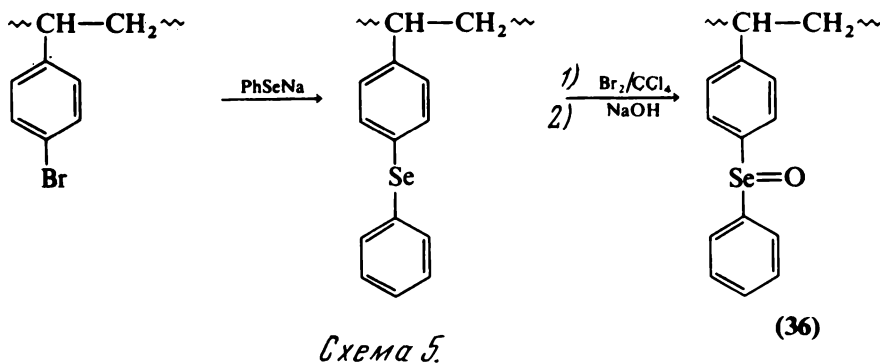
Второй пример связан с использованием полимера (**34**). Обработка этого полимера избытком этил-2-бромпропионата приводит к полимеру (**35**), который после взаимодействия с пероксидом водорода дает этилакрилат (выход 82 %) [50].



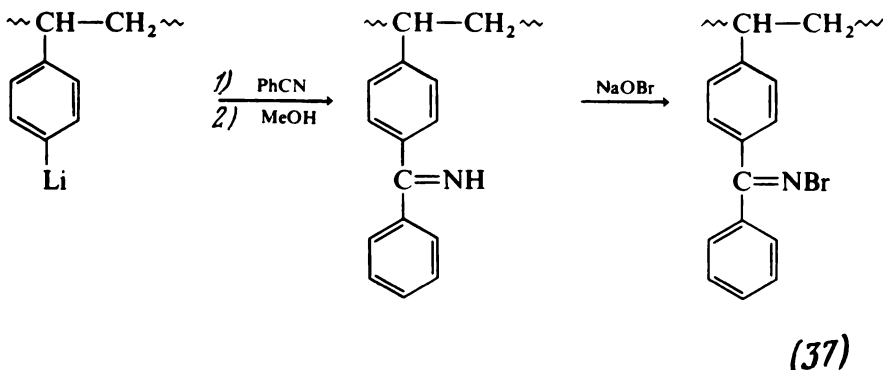
Окисление и бромирование в аллильное и бензильное положения.

Показано, что если раствор β -метилнафталина в ТГФ. обработать

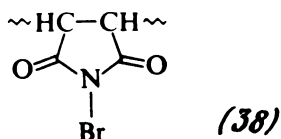
двумя эквивалентами сшитого полимера (36), он окисляется с выходом 62 % до β-нафталальдегида [50]. Полимер (36) получают, как показано на схеме 5:



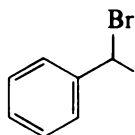
Бромирование циклогексена в аллильное положение осуществили с помощью N-бромимида (37), синтез которого показан ниже, однако выходы были посредственными [51]. Бромирование в бензильное положение толуола, n-хлортолуола, дифенилметана и трифенилметана при использовании того же самого реагента (37) [51], N-бромамида, модифицированного сшиванием полимера (12), или N-бромамидов линейных полимеров (11) и (12) [26] также протекает со средними выходами.



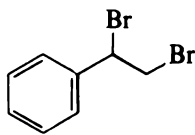
Неожиданные результаты получены при изучении реакций сшитого N-бромамида (38) с некоторыми производными алкилбензолов [52]. Так, хотя БСИ взаимодействует с этилбензолом в присутствии пероксида бензоила, давая с высоким выходом α-бромпроизводное (39), с



полимерным реагентом со значительным выходом получен также ди-бромид (40). Кумол реагирует с БСИ при аналогичных условиях, давая

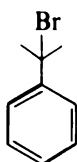


(39)

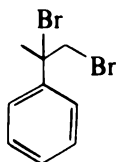


(40)

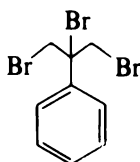
с высоким выходом в зависимости от количества используемого реагента бромид (41) или дибромид (42). В противоположность этому в тех случаях, когда используют 2,3 экв полимерного реагента, образуется смесь трибромида (43) (48 %), монобромида (44) (15 %) и монобромида (45) (13 %), а при применении 3,7 экв полимерного реагента получается трибромид (43) с выходом 85 %. Аналогично ведут себя *n*-кумол



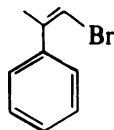
(41)



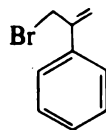
(42)



(43)



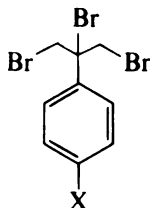
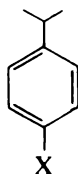
(44)



(45)

(46) и *n*-бромкумол (47), которые дают трибромиды (48) и (49). Предполагают, что различие между БСИ и полимерным реагентом обусловлено тем, что окружение в непосредственной близости к полимерной цепи полярно, и это ускоряет дегидробромирование первичного продукта. Так, кумол мог бы давать α -метилстирол, который затем реагировал бы с бромом, образующимся при взаимодействии бромистого водорода с *N*-брозамидом, давая дибромид (42). Это соединение путем

(46), X=Me
(47), X=Br



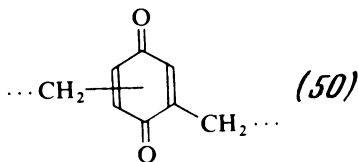
(48), X=Me
(49), X=Br

дальнейшего дегидробромирования и последующего бромирования могло бы затем превратиться в другие продукты. В соответствии с этой гипотезой было обнаружено, что взаимодействие дибромидов (42) со шпигулом полималеинимидом приводит к бромидам (44) и (45), а БСИ реагирует в ацетонитриле (более полярном растворителе, чем четыреххлористый углерод) с кумолом, давая с высоким выходом трибромид (43), а с этилбензолом — монобромид (39) и дибромид (40).

Как БСИ, так и полимер (38) реагировали с α -метилстиролом при 160 — 170°C, давая аллилбромид (45), однако и в этом случае с циклогексеном они вели себя по-разному: с БСИ получен аллилбромид, в то время как с полимером — 1,2-дибромциклогексан.

N-Хлорсодержащий аналог полимера (38) также вел себя необычно в том смысле, что он реагировал с различными алкилбензолами с образованием главным образом продуктов, замещенных в кольцо (см. ниже), в то время как БСИ с таким же успехом давал продукты замещения в боковой цепи [53].

Дегидрирование. Получено много полимеров, которые содержат функциональные группы, способные участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, однако лишь некоторые из них нашли применение в качестве реагентов в органической химии [54 — 57]. Одним из таких полимеров является хинон (50), полученный окислением сополимера фенола, формальдегида и гидрохинона. Полимер (50) исполь-



зован для дегидрирования некоторых соединений (табл. 26), но реакции протекали очень медленно [58].

Окисление тиоспиртов и тиоэфиров. Полимер (50) использовали также для того, чтобы в уксусной кислоте окислить цистеин до цистина, однако, как и в случае рассмотренной выше реакции дегидрирования, процесс протекал медленно [58].

Для окисления тиоэфиров также применяли рассмотренные выше N-хлорнайлон-6,6 (14) и полимерную надкислоту (23) [59, 60]. Последний реагент, однако, был не очень селективным, и даже в тех случаях, когда его применяли в эквивалентных соотношениях, образовывались значительные количества сульфона [60]. Тем не менее полимерная надкислота успешно использована для селективного окисления пенициллинов (51) и дезацетоксицефалоспоринов (52) до соответствующих сульфоксидов [60]. Полученные результаты суммированы в табл. 27. В принципе при окислении могут получаться два стереоизо-

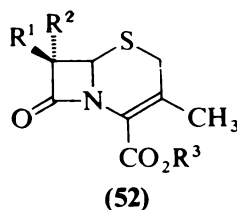
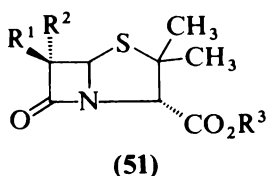
Таблица 26

Реакции дегидрирования с использованием хинона (50)^a

Субстрат	Время реакции, ч	Продукт реакции	Выход, %
Тетралин	113	Нафталин	9
1,4-Дигидронафталин	70	"	25
9,10-Дигидроантрацен	—	Антрацен	100
1,4-Дигидрокарбазол	120	Карбазол	74
1,2,3,4-Тетрагидрокарбазол	120	"	83

^a Реакцию осуществляли в ксилоле при 137°C.

мерных сульфоксида. Однако во всех изученных случаях, включая и



те, в которых получали смесь стереоизомеров, в основном результаты были такими же, как и при использовании низкомолекулярных надкислот. Следовательно, здесь, как и при эпексидировании, осуществляемом этим реагентом, то обстоятельство, что фрагменты надкислоты присоединены к полимеру, не имеет значения для стереоселективности реагента. Так, при пропускании раствора пенициллина G (51) ($R^1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$) в ацетоне через колонку с полимерной надкислотой при 40°C получен с выходом 87% S-сульфоксид.

Окисление аминов. При обработке сшитого полимера (29¹) надкусной кислотой получен полимер, содержащий фрагменты диацетата иодбензола (53) [47]. После выдерживания раствора анилина в бензоле в колонке с этим полимером при 45°C в течение 6 ч колонку промывали и выделяли азобензол с выходом 87 %. Реагент можно регенерировать непосредственно в колонке.

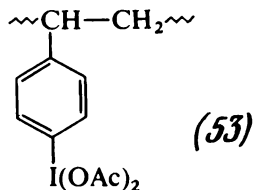


Таблица 27

Окисление пенициллинов и дезацетоксицефалоспоринов полимерной надкислотой (23)

Субстрат			Растворитель ^a	Время реакции, г	Конфигурация сульфоксида	Выход, %
R ¹	R ²	R ³				
Пенициллины (51)						
PhOCH ₂ CONH	H	H	ДМФА	0,5	S	99
PhOCH ₂ CONH	H	H	ТГФ	1	S	100
PhOCH ₂ CONH	H	Me	ТГФ	2	S	81
PhCH ₂ CONH	H	H	Ацетон	2	S	86
PhCH ₂ CONH	H	Me	"	2	S	91
Фталимидо	H	H	"	4	R	96
Фталимидо	H	Me	"	2	R	78
Br	Br	H	ТГФ	1	R, S	69
H	Cl	Me	ТГФ	1	R, S	90
Дезацетоксицефалоспорины (52)						
PhCH ₂ CONH	H	H	ДМФА	4	S	100
PhCH ₂ CONH	H	Ph	ДМФА	2	R, S	90
PhOCH ₂ CONH	H	Me	ДМФА	2	S	Высокий

^a Реакции проводили при 20°C, используя 1,1 — 1,3 экв реагента.

Азобензол получен также при обработке гидразобензола в этаноле полимерным хиноном (50) [58].

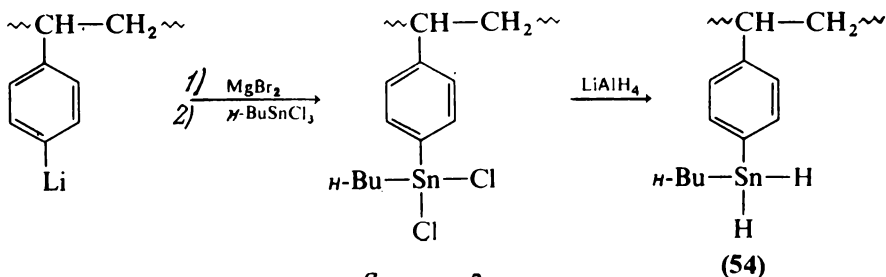
Другие реакции окисления. Для осуществления некоторых процессов окисления, отличающихся от рассмотренных выше, использован уже упоминавшийся полимерный хинон (50). Так, NADPH можно окислить до NADP^+ [58], циклогептатриен — до катиона тропилия [61], а витамин С — до дегидроаскорбиновой кислоты [58]. И наконец, этот реагент взаимодействует с аланином, давая ацетальдегид (55 %) [61]. Этот процесс представляет собой пример реакции Штеккера.

Полимер, содержащий фрагмент надкислоты, был использован для того, чтобы превратить уксусную кислоту в надуксусную (выходы 60 – 80 %, в расчете на реагент) [45].

2.4.2. Восстановление

Восстанавливающих реагентов на полимерных носителях описано значительно меньше, чем окисляющих.

Восстановление альдегидов и кетонов. Наиболее широко изученным реагентом для проведения таких превращений является нанесенный на полимер гидрид олова (54). Он был получен из сшитого макропористого полистирола с помощью реакций, показанных на схеме 6.



Реагент имел активность 2,0 – 2,5 ммоль гидридных групп на 1 г смолы. При хранении при 20°C он терял половину своей активности приблизительно за 2 месяца. Преимуществом полимерного реагента по сравнению с низкомолекулярными гидридами олова является отсутствие запаха и нетоксичность. При восстановлении этим реагентом альдегидов и кетонов выходы обычно были хорошими (табл. 28), однако для осуществления реакций требовалось больше времени. На примере восстановления 4-фенилциклогексанона показано, что реакцию катализирует тет-

Таблица 28

Восстановление альдегидов и кетонов полимерным гидридом олова (54)^a

Субстрат	Время реакции, ч.	Выход, %	Субстрат	Время реакции, ч.	Выход, %
Ацетофенон	45	92	Бензофенон	44	54
трет-Бутилметил- кетон	41	91	4-Фенилцикло-гексанон	42	61
Бензальдегид	40	91	4-Фенилцикло-гексанон	46	> 50
Гептаналь	38	86			

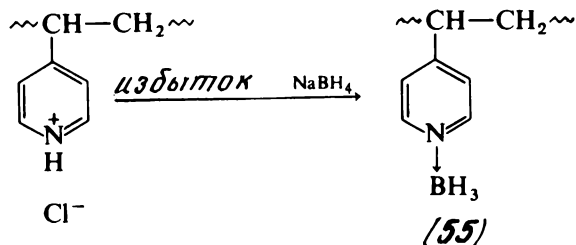
^a Если не указано иначе, реакцию проводили в кипящем толуоле, используя 3 экв реагента. По окончании реакции алкоголь олова гидролизовали соляной кислотой.

^b Реакцию проводили в ТГФ при комнатной температуре в присутствии 5 мол. % $PtCl_4$.

рахлорид платины. Это позволяет значительно сократить время проведения реакции. Попытки регенерировать израсходованный реагент были малоуспешными.

При восстановлении избытка терефталевого альдегида полимерным гидридом олова (54) с высокими выходами (рассчитанными на реагент) получены оксиальдегид и диол в молярном соотношении 6 : 1 [62]. Это увеличение селективности, благоприятствующее восстановлению только одной карбонильной группы, приписывают тому обстоятельству, что субстрат первоначально присоединяется к полимеру. Ограниченная подвижность полимера препятствует присоединению субстрата одновременно двумя группами и их последующему восстановлению.

Для восстановления альдегидов и кетонов использованы также комплексы борана на полимерном носителе (55) [63], полученные, как показано ниже. Изучение этой реакции позволило установить, что при использовании в качестве восстанавливающего реагента линейной модификации полимера (55) в сухом бензоле спирты образуются со средними выходами. Как видно из данных, приведенных в табл. 29, аналогичные результаты получены и со сшитой модификацией полимера (55), который применяли в качестве наполнителя ко-



лонки. Раствор субстрата в бензоле пропускали через колонку при 70°C. Так как первоначальным продуктом реакции был эфир бора [реакция (3)], колонку перед разложением эфира кислотой можно было отмыть от исходного вещества.

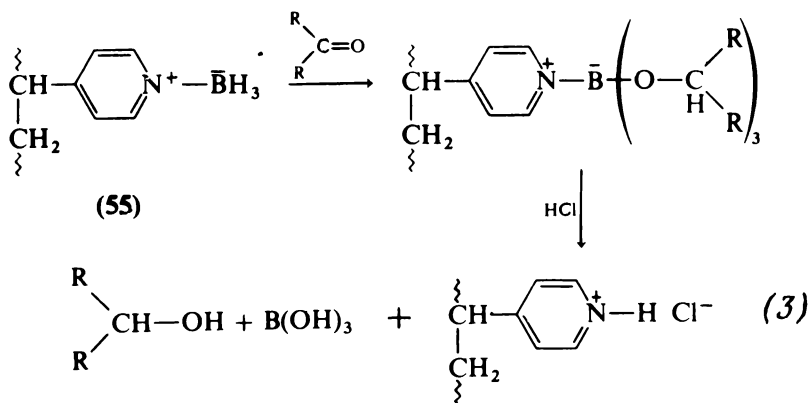


Таблица 29

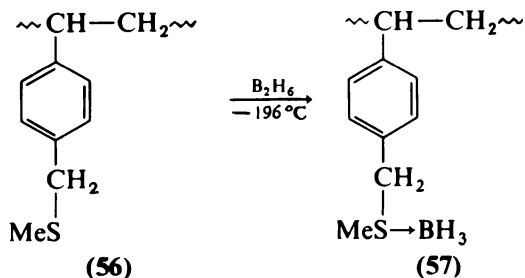
Восстановление альдегидов и кетонов полимером (55)

Субстрат	Время реакции, ч	Выход, %	
		линейный полимер ^а	сшитый полимер ^б
Бензальдегид	4	14	19
п-Нитробензальдегид	0,5	74	—
п-Хлорбензальдегид	1,5	51	66
Циклопентанон	2,5	40	42
Бензофенон	2,5	12	14

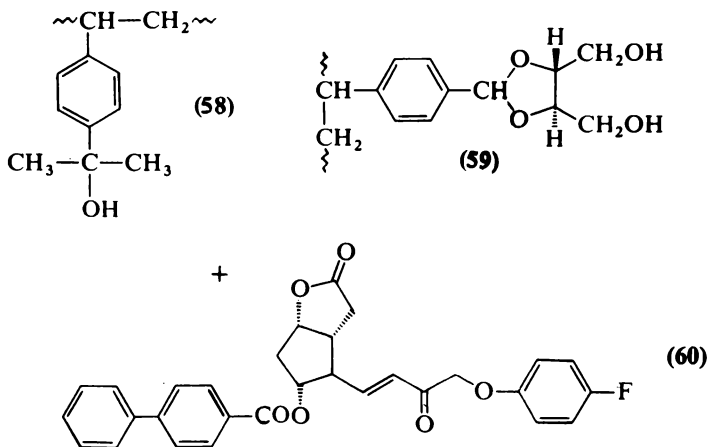
^а Реакцию проводили в бензоле при температуре кипения.

^б Реакцию проводили на колонке в бензоле при 70°C.

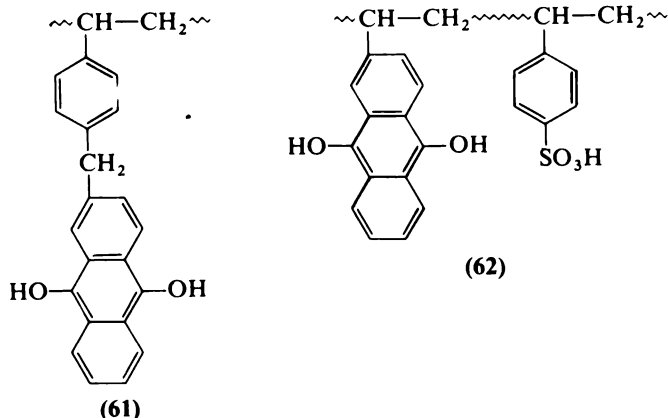
В опубликованном недавно патенте описан до некоторой степени похожий реагент (57) [64]. Он получен при действии избытка борана на сшитый полимер (56) и представляет собой не имеющую запаха и удобную в работе модификацию $\text{Me}_2\text{S} : \text{BH}_3$. Этот полимер использован для количественного восстановления ацетофенона.



И наконец, в этом разделе кратко упомянем две модификации нанесенного на полимер алкоксиалюминийгидрида. Первая модификация получена путем обработки в эфире сшитого полимера, содержащего группу (58), избытком литийалюминийгидрида [65]. Анализ показал, что в среднем полимер содержал 2,5 алкоксильные группы на 1 атом алюминия. Реагент можно использовать для восстановления циклогексанона до циклогексанола. Вторая модификация алкоксиалюминийгидрида получена при обработке сшитого полимера, содержащего фрагменты оптически активного диола (59) также литийалюминийгидридом в эфире [66]. Этот реагент применен для восстановления кетонной группы в простагландине (60). Продукт получен с хорошим выходом, однако он состоит из равных количеств двух стереоизомерных спиртов.

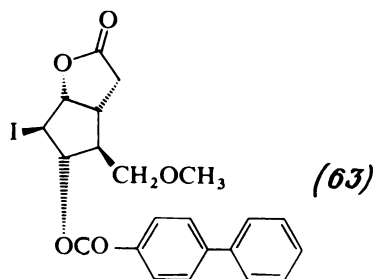


Восстановление хинонов до гидрохинонов. Для защиты карбоксильных групп путем образования эфиров в качестве спирта предложено использовать 2-оксиметилантрахинон [67]. Защитная группа легко удаляется при восстановлении фрагмента антрахинона до соответствующего гидроантрахинона. Это удобно осуществить, обрабатывая эфир сшитым полимером, содержащим хинольную группу (61). Полимер (61) получен по реакции Фриделя — Крафтса между 2-бромметилантрахиноном и сшитым полистиролом с последующим восстановлением боргидридом натрия.



Полимер очень близкого строения (62) синтезирован путем сульфирования сополимера 2-винилантрахинона, стирола и дивинилбензола и последующего восстановления антрахиноновых фрагментов до гидроантрахиноновых [68]. Этот реагент применяли для восстановления на колонке *n*-бензохинона до гидрохинона.

Восстановление галогенидов. Рассмотренный выше гидрид олова на полимерном носителе (54) использовали также для замещения иода и брома на водород [62]. Обычно выходы были высокими (табл. 30), и после удаления смолы по окончании реакции остается практически чистый продукт.



Восстановление дисульфидов до тиоспиртов. Для восстановления дисульфидных мостиков в пептидах и белках, таких, как окисленные формы глутатиона и цистина, использовали полимеры (64), полученные при восстановлении боргидридом натрия дисульфидной группы липоевой кислоты, связанной с помощью карбоксильной группы с различными гидрофильными полимерами [69]. Восстановление больших пептидов, например дисульфида окситоцина, успешно проводили на колонке, заполненной нанесенным на полимер реагентом (64).



Десульфирование полисульфидов и родственных соединений. Для удаления серы из различных соединений общего строения (65) применяют такие реагенты, как *трис*-(диэтиламино)фосфины или соответствующие метилпроизводные. Однако образующиеся в качестве побочных продуктов сульфиды фосфина являются жидкостями, поэтому

Таблица 30

Восстановление галогенидов с использованием гидрида олова (54)^a

Субстрат	Условия реакции			Выход, %
	растворитель	температура, °C	время, ч	
1-Иодоктан	ТГФ	к.т.	1,5	98
1-Бромоктан	Бензол	78	30	94
1-Бромадамантан	"	78	18	93
Фенацилбромид	"	78	2	90
9-Бромантрацен	Толуол	111	51	80
Бензилбромид	Бензол	80	6	98
2-Бромэтилбензол	"	80	17	99
3-Бромкамфора	"	80	6	84
Простагландин (63)	ТГФ	к.т.	80	86

^a Применяли 1,25 — 3,75 экв реагента.

их присутствие может вызывать затруднения при выделении продукта.

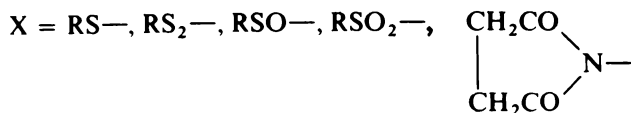
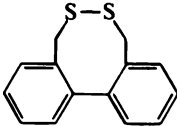
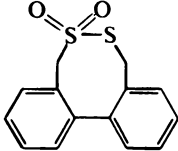
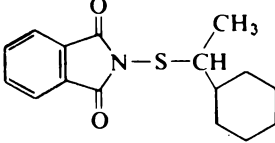
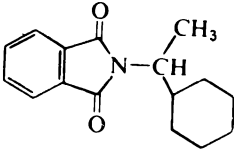


Таблица 31

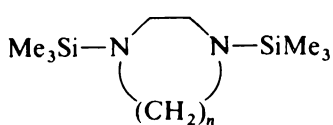
Реакции десульфирования с использованием полимеров (66) и (67)

Субстрат	Полимер	Время реакции, ^a ч	Продукт реакции	Выход, %
$(PhCH_2S)_2$	(67)	24	-S-	88
$(CH_3OCOCH_2S)_2$	(67)	24	-S-	99
	(67)	48 ^b	-S-	58
$(PhCH_2S)_2S$	(67)	72	-S-S-	90
	(66)	120	-SO2-	82
	(66)	3		70
	(67)	3		71

^a Реакции проводили с 2 экв реагента в бензоле при комнатной температуре.

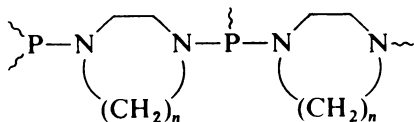
^b Реакцию проводили при температуре кипения.

Для упрощения разделения предложено проводить синтез с нерастворимыми полимерами (66) и (67), которые были получены при взаимодействии соединений (68) и (69) с трихлоридом фосфора. Показано, что эти полимеры можно успешно применять для десульфирования. Некоторые результаты соответствующих экспериментов приведены в табл. 31 [70].



(68), $n = 2$

(69), $n = 3$



(66), $n = 2$

(67), $n = 3$

2.4.3. Реакции замещения

Превращение спиртов в алкилхлориды. С помощью системы трифенилфосфин — четыреххлористый углерод в мягких условиях осуществляют много ценных превращений [71]. Одно из них — превращение первичных и вторичных спиртов в хлориды. Однако, если алкилхлорид нелетуч или если реакцию проводят в небольшом масштабе, отделение алкилхлорида от побочных фосфорсодержащих продуктов может вызвать затруднения. По-видимому, эти затруднения можно преодолеть, используя вместо трифенилфосфина сшитый полимер, содержащий фрагменты трифенилфосфина (70). Результаты, полученные при подробном изучении этой реакции, дали ценные сведения об общих особенностях реакций на полимерных носителях.

В табл. 32 дана подборка результатов, полученных при обработке первичных и вторичных спиртов полистиролами со степенью сшивки 1 или 2 %, содержащих фосфиновые группы (70). Видно, что для большинства веществ получены высокие выходы хлоридов, однако в случае циклогексанола основной побочной реакцией было отщепление. Отметим, что удовлетворительно реагируют и субстраты большого объема, такие, как 4,4,4-трифенилбутанол и 5β-холанол (71). Действительно, в тех случаях, когда эквимольную смесь 1-октанола и 4,4,4-трифенилбутанола обрабатывали взятым в недостатке полимерным реагентом, выходы двух хлоридов были очень близки. Это свидетельствует о том, что в данной реакции диффузия субстрата в набухший полимер не является лимитирующим фактором [8].

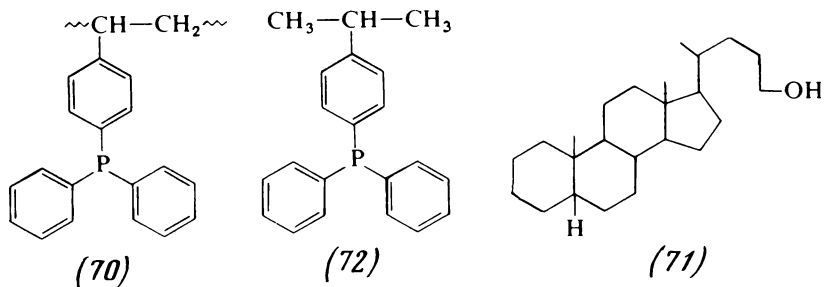


Таблица 32

Превращение спиртов в алкилхлориды при обработке полимером с фосфиновыми группами (70) и четыреххлористым углеродом

Субстрат	Степень сшивания полимера, %	Условия реакции		Выход хлорида, %	Количество выделенного спирта, %	Литература
		температура, °C	время, ч			
1-Октанол	1	78	1,5	98	0	72
1-Ундеканол	2	~78	2	80	—	73
1-Гексадеканол	1	78	2	98	—	72
4,4,4-Трифенилбутанол	1	78	3	94	—	72
2,2-Диметил-1-пропанол	1	78	3	84	—	72
5β-Холанол (71)	1	78	2,5	98 ^a	—	72
Бензиловый спирт	2	~78	2	99	—	73
4-Оксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксалан	1	78	6	78	5	72
Циклогексанол	1	78	5	40 ^b	0	72
Циклопентанол	2	~78	2	92	—	73

^a После перекристаллизации выход 78 %.

^b Образуется также циклогексен (50 %).

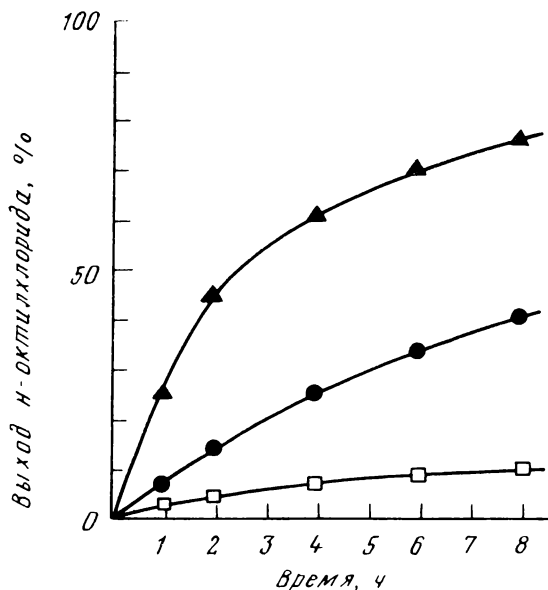


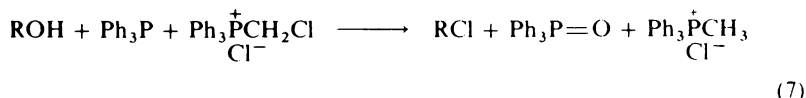
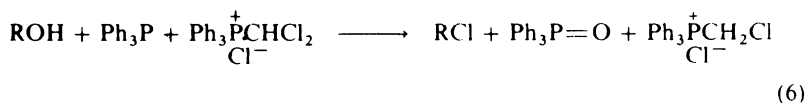
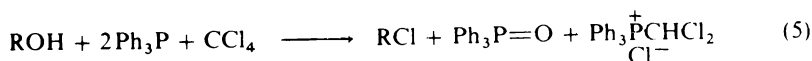
Рис. 1. Взаимодействие *n*-октанола (1,0 ммоль) с фосфинами (2,0 ммоль) в CCl_4 (10 мл) при 60°C (перепечатано из работы [74] с разрешения The Chemical Society)

Δ реакция с использованием полимера (70); ○ реакция с использованием фосфина (72); □ реакция с использованием трифенилфосфина. Выход *n*-октилхлорида определяли методом газожидкостной хроматографии. Регистрируемые количества хлорида и спирта составляли $> 90\%$ исходного вещества.

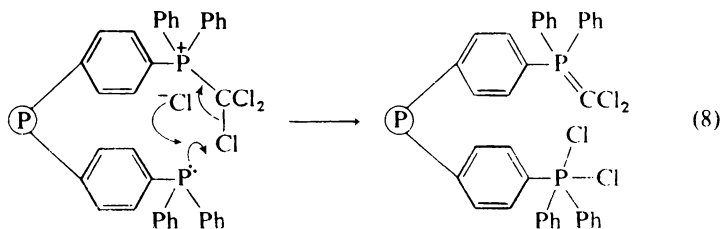
Обнаружено, что рассмотренные выше реакции на полимерных носителях обычно протекают быстрее, чем при использовании трифенилфосфина при аналогичных условиях [74]. Это стимулировало исследование механизма реакции. На рис. 1 показаны некоторые типичные результаты, полученные при использовании в качестве субстрата 1-октанола (*n*-октанола). Начальная скорость реакции с полимерным реагентом была приблизительно в 13 раз больше, чем с трифенилфосфином, и приблизительно в 3,5 раза больше, чем с фосфином (72). Ясно, что фосфин (72) представляет собой более хорошую модель полимера, чем трифенилфосфин, и поэтому в некоторой степени реакции на полимерном носителе протекают быстрее потому, что фрагмент фосфина на носителе содержит алкильный заместитель. Общая скорость реакции, по-видимому, определяется главным образом скоростью реакции между фосфином и четыреххлористым углеродом, так как в тех случаях, когда полимерный фосфин (70) и трифенилфосфин перед до-

бавлением 1-октанола отдельно были обработаны четыреххлористым углеродом при -78°C в течение 3 ч, 1-хлороктан образовывался быстрее (выходы 57 и 63 % соответственно через 2 ч при 60°C), чем в реакции с одновременной загрузкой всех реагентов.

Считают, что алкилгалогениды образуются при взаимодействии спиртов с трифенилфосфином и четыреххлористым углеродом по двум направлениям [реакции (4) и (5)] [71, 75]. За реакцией (5) могут следовать реакции (6) и (7):



Относительные вклады этих путей превращения можно оценить, определяя количество образовавшегося хлороформа и число групп фосфина, необходимого для получения каждого моля алкилхлорида. Результаты, полученные с полимером (70), свидетельствуют о том, что основной путь образования галогенидов — реакция с участием полимера, аналогичная реакции (5). Для этого требуется, чтобы две фосфорсодержащие группы реагировали друг с другом, по-видимому, как это показано ниже [реакция (8)*]:



*Реакция (8) перепечатана из работы [74] с разрешения The Chemical Society.

Таблица 33.

Влияние структуры полимера на взаимодействие фосфина (70) и четыреххлористого углерода с 1-октанолом и 1-октадеканолом^а

Степень сшивания полимера ^б , %	Соотношение толуол : мономер при сополимеризации	Выход октилхлорида из 1-октанола, %	Выход октадецилхлорида из 1-октадеканола, %.
15	0 : 1	~ 100	~ 100
25	0 : 1	50	30
37	0 : 1	0	~ 4
37	1 : 2	4	57
37	1 : 1	55	73
37	2 : 1	72	60

^а Реакции проводили в четыреххлористом углероде при температуре кипения в течение 9 ч, используя 2 ммоль фосфина на 1 ммоль спирта.

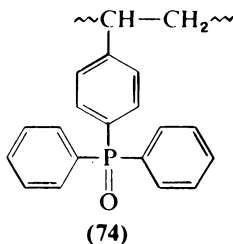
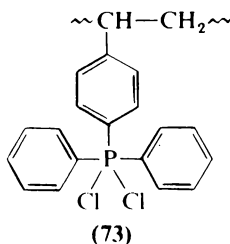
^б Содержание функциональных групп 11,7 %.

Известно, что в реакции этого типа небольшая часть групп не будет участвовать по статистическим причинам [76]. В данном случае изолированные группы, не принявшие участие в реакции (5), могут взаимодействовать с субстратом посредством реакций (4) или (6) и (7). Данные, свидетельствующие в пользу того, что главный вклад вносит реакция (5), были получены при изучении взаимодействия полимера (70) и четыреххлористого углерода с бензальдегидом. В этой реакции получены β , β -дихлорстирол с выходом, составляющим 60 % максимально ожидаемого в том случае, если бы процесс осуществлялся исключительно по реакции (8), а также безилиденхлорид выходом 81 %. Аналогичная реакция с бензофеноном давала 1,1-дихлор-2,2-дифенилэтилен (44 %). Ясно, что по крайней мере 60 % фосфиновых групп полимера могут взаимодействовать друг с другом. Реакция на полимерном носителе, по-видимому, протекает быстрее, чем обычная, частично потому, что концентрация групп фосфина в набухшем полимере значительно выше, чем трифенилфосфина в растворителе, используемом для проведения реакции.

Влияние структуры полимера на выходы алкилхлоридов в рассмотренной выше реакции было изучено с помощью ряда полимерных фосфи-

нов (70), синтезированных путем сополимеризации [77]. Некоторые полученные при этом результаты приведены в табл. 33. Их наиболее легко объяснить, предположив, что основным путем образования алкилхлорида является реакция с участием полимера, аналогичная реакции (5). Даже в тех случаях, когда степень сшивания полимера составляла 15 %, в основном получены количественные выходы алкилхлоридов. Однако, когда степень сшивания увеличивали до 25 %, выходы алкилхлоридов значительно снизились, а при степени сшивания 37 % они практически были равны нулю. Если степень сшивания сохраняли на уровне 37 %, но структуру полимера делали более гибкой путем использования при сополимеризации в качестве разбавителя толуола, выход алкилхлоридов снова возрастал.

Хлорированием частиц, используемых в рассмотренных выше реакциях, можно получить нанесенные на полимер группы дихлортрифенилфосфина (73). На практике этот реагент был получен путем обработки фосгеном сшитого полимера, содержащего фрагменты окситрифенилфосфина (74) [78]. Как и ожидали, полимер (73) быстро реагировал с бензиловым спиртом, давая с высоким выходом бензилхлорид.



Превращение кислот в хлорангидриды. Полимерный фосфин (70) и четыреххлористый углерод были использованы также для того, чтобы превратить карбоновые кислоты в хлорангидриды [72]. Полученные результаты суммированы в табл. 34. Так как применение трифенилфосфина и четыреххлористого углерода в реакциях с небольшими количествами веществ приводит к образованию некоторого количества ангидрида, это объясняет, почему после обработки продукта реакции спиртом или амином снова регенерируется немного кислоты. Эти полимерные реакции, как и рассмотренные выше, обычно также протекают быстрее, чем аналогичные реакции с трифенилфосфином [8].

Путем обработки растворов фенилуксусной, *n*-толуиловой, терефталевой или изотерефталевой кислоты в метиленхлориде или ацетонитриле смолами, содержащими дихлорфосфичные группы (73) и (75), эти кислоты с высоким выходом превращены в соответствующие хлор-

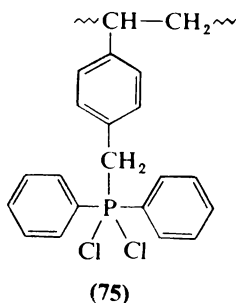
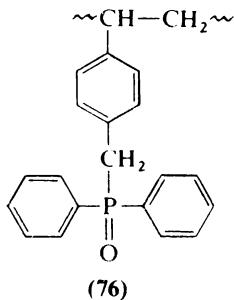
Таблица 34

Превращение кислот в хлорангидриды при обработке фосфином (70) (2 экв) в кипящем четыреххлористом углеороде в течение 4 ч

Кислота	Выход производного, %	Производное	Количество вновь регенерированной кислоты, %
<i>n</i> -Октановая	63	Амид	7
Феноксиуксусная	50	Анирид	5
Стериновая	82	Амид	13
Ацетат литохоловой кислоты	82 ^б	Метилловый эфир	13
Коричная	77	<i>p</i> -Толуидид	5
Бензойная	90	"	3
α -Фуранкарбоновая	82	"	8
β -Нафтойная	87	Метилловый эфир	11

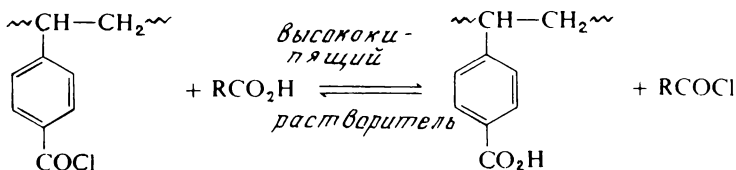
^а Использовали 3 экв фосфина.

ангидриды [78]. Смолы (73) и (75) получали при взаимодействии фосфиноксидов (74) и (76) с фосгеном. Так как при реакции с кислотой вновь образуется полимер, содержащий группы оксида фосфина, дихлорид фосфина можно регенерировать непосредственно в реакционной смеси, и, следовательно, полимеры (74) и (76) можно использовать как катализаторы. Хотя кислоты реагируют с фосгеном и в отсутст-



ние полимеров (74) и (76), скорость этой реакции значительно меньше, чем в присутствии полимера.

Для того чтобы превратить в хлорангидриды уксусную, капроновую, акриловую и бензойную кислоты, применяли и совершенно иной подход, основанный на следующей реакции с использованием линейного или сшитого полимера [79]:

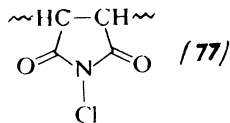


Реакции проводили в горячем силиконовом масле, и образующиеся хлорангидриды отделяли от полимера отгонкой.

Превращение вторичных амидов в имидоилхлориды. Путем обработки сшитым полимером (70) и четыреххлористым углеродом N-фенил- и N-циклогексилбензамиды можно превратить в соответствующие имидоилхлориды [80]. Упрощение методики завершения реакции особенно ценно, так как большинство имидоилхлоридов чувствительно к воде и высоким температурам при перегонке и, кроме того, неустойчиво при хроматографическом разделении на колонке [81].

Хлорирование и нитрование ароматических соединений. Известны очень немногие реакции ароматического замещения, на которые действуют полимерные реагенты. Возможно, это обусловлено тем, что из полистирола, который сам является ароматическим соединением, нельзя получить подходящие реагенты.

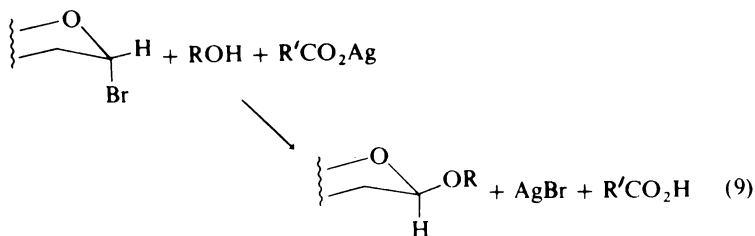
Одним из немногих таких реагентов служит сшитый полимер, содержащий N-хлорсукцинимидные группы (77) [53]. Этот полимер



реагирует с толуолом, этилбензолом, изопропилбензолом, *трет*-бутилбензолом и хлорбензолом при довольно жестких условиях, давая продукты хлорирования в ароматическое кольцо. В противоположность этому сам ХСН реагирует с алкилбензолами, давая также продукты хлорирования в боковую цепь. Как и в случае рассмотренного выше N-бромамида (38), различия связаны с относительной полярностью микроскопического окружения около полимерных цепей.

Группа японских исследователей [83] изучила нитрование толуола с помощью реагентов на полимерных носителях и определила соотношения *орто*- и *пара*-изомеров. При использовании в качестве реагентов азотной кислоты и сшитого полистирола, содержащего группы сульфокислоты, получено отношение выходов этих изомеров, равное 0,55, в то время как с обычными реагентами получали отношение 1,45. При нитровании поливинилнитратом или нитроцеллюлозой и серной кислотой соотношение составляло только 0,91, а реагентами, которые образуются, например, при обработке полималеинангидрида азотной кислотой, — до 1,16. Различия были отнесены за счет больших стерических затруднений полимерных реагентов по сравнению с обычными.

Синтез гликозидов. Синтез гликозидов по Кеннигсу — Кнорру представляет собой замещение атома брома у аномерного атома углерода спиртовой группой:

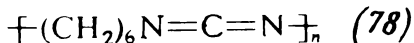


Для того чтобы ускорить протекание реакции, используют серебряные соли 1,4-дикарбоновых или γ -оксикарбоновых кислот. Показано, что вместо них можно применять серебряную соль сополимера малеиновой кислоты и 1,4-бис-(винилокси)бутана [84]. Преимущество данного способа в том, что исчезает необходимость удалять в отдельной стадии 1,4-дикарбоновую или γ -оксикарбоновую кислоту. Полимер можно быстро и количественно отделить, а после регенерации использовать его повторно. Фильтрованием также удаляют и побочные продукты, такие, как 1-О-ацилгликозиды, поскольку они связаны с полимером.

2.4 1. Реагенты для конденсации

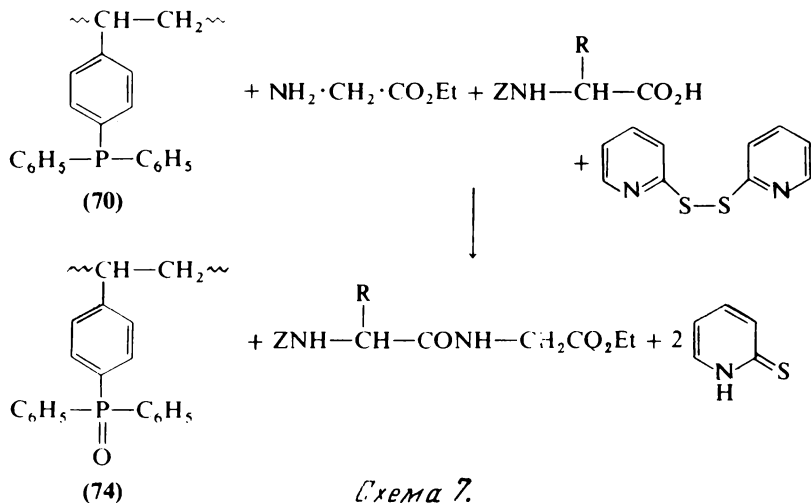
Одной из наиболее применяемых групп реагентов для осуществления конденсации являются карбодиимиды. Однако при их использовании иногда возникает проблема отделения желаемого продукта от N, N'-диалкилуретанов, образующихся в качестве побочных продуктов. Этим трудностям, по-видимому, можно избежать, применяя полимерные карбодиимиды. Действительно, описанный выше карбоди-

имид (19) был использован для того, чтобы превратить глутаровую и стеариновую кислоты в их ангидриды [32], а карбодиимид (78) успешно применен для образования пептидных связей [84].



Показано, что смесь полимерного фосфина (70) и четыреххлористого углерода можно использовать в качестве реагента для конденсации кислот и аминов с образованием амидов [72]. Так, например, получены феноксиацетамид и бенз-*n*-толуидид с выходами 57 и 94 % соответственно. Преимущество полимера заключается в легкости удаления фосфорсодержащего побочного продукта. Впоследствии метод был использован для синтеза дипептидов. С полимером (70), имеющим степень сшивания 2 %, получены выходы 70 – 76 % [85]. Несколько более высокие выходы (84 – 95 %) получены при использовании линейного полимера (70) [86]. Линейный полимер растворим в реакционной смеси, поэтому в конце реакции он был отделен осаждением. В обеих системах в некоторой степени происходит рацемизация фрагментов аминокислот, но ее можно было значительно снизить добавлением к реакционной смеси 1-оксибензотриазола.

Опубликован также аналогичный метод пептидного синтеза, в общем виде представленный на схеме 7 [87]. Выходы получаемых таким способом пептидов составили 67 – 88 %. Полимер, содержащий группы фосфиноксида (74), можно было регенерировать и успешно использовать повторно.



имеет тенденцию действовать как эмульгирующий агент. В-третьих, несмотря на пространственные затруднения, имеет место некоторое сульфирование спирта. Установлено, что эти затруднения можно преодолеть, используя в качестве соответствующего реагента сшитый полимерный сульфохлорид (82), полученный, как показано ниже [89]:

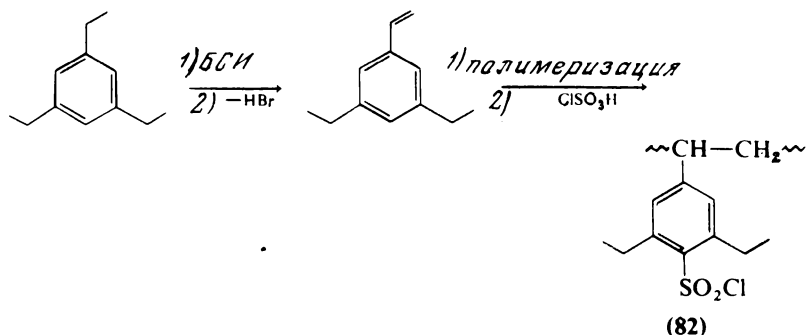


Таблица 35

Реакции *p*-амидов и бензальдоксима с фосфином (70) и четыреххлористым углеродом

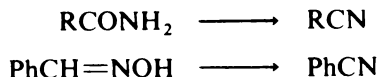
Субстрат	Условия реакции ^а		Продукт реакции	Выход, %
	растворитель ^б	время, ч		
<i>n</i> -C ₁₇ H ₃₅ CONH ₂	ДХЭ	4	<i>n</i> -C ₁₇ H ₃₅ CN	100
C ₆ H ₅ CH ₂ CONH ₂	ДХЭ	4	C ₆ H ₅ CH ₂ CN	87
5β-Холанамид	ДХЭ	4	5β-Холанонитрил	100
C ₆ H ₅ CONH ₂	ДХЭ	4	C ₆ H ₅ CN	95
β-Нафтамид	CCl ₄	3	β-Цианнафталин	86

^а Все реакции проводили при температуре кипения с использованием 2,1 экв фосфина.

^б ДХЭ — смесь 1,2-дихлорэтана (90 %) и четыреххлористого углерода (10 %).

2.4.5. Реагенты для дегидратации

Смесь полимера, содержащего фосфиновые группы (70), и четыреххлористого углерода, некоторые свойства которой уже были рассмотрены выше, применили также для того, чтобы превратить первичные амиды и бензальдоксим в нитрилы [80]:



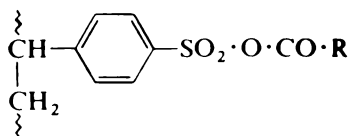
Некоторые типичные результаты приведены в табл. 35. Во многих случаях после удаления полимера в конце реакции фильтрованием остается раствор, который в основном содержит лишь нитрил. Дегидратацию бензамида до бензонитрила осуществляли также с помощью полимерного дихлорфосфина (73) [78].

2.4.6. Ацилирующие агенты

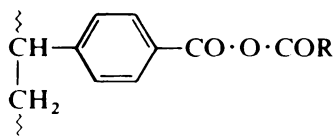
На схеме 9 приведен ряд реагентов на полимерных носителях, которые используют для ацилирования аминов и спиртов. Там же даны ссылки на работы, в которых они были получены. RCO— представляет собой переносимую ацильную группу. За исключением отмеченных ниже реагентов, все они получены из сшитых полистиролов. Большинство реагентов можно отнести к одному из следующих классов:

1. *Смешанные ангидриды*. Реагенты этого типа получены из сульфокислот (83) [90], карбоновых кислот (84) [91] и угольной кислоты (85) [92]. Попытки использовать в качестве ацилирующего агента полимер (86) были безуспешными, так как реакция протекает в значительной мере, если не полностью, по карбонильной группе, отмеченной звездочкой [91].

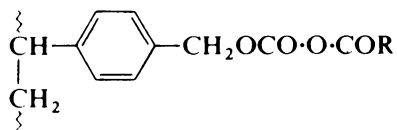
2. *Активированные ароматические эфиры*. Примеры реагентов этого типа представлены формулами (87) – (93). Можно отметить несколько качественных особенностей. Во-первых, в реагенте (90) активная часть связана с полимером ионной связью. Во-вторых, реагенты (91) и (92) получены путем присоединения предварительно синтезированного подходящего нитрофенола к полистиролу или хлорметилированному полистиролу соответственно. Этот способ получения реагентов на полимерных носителях имеет то преимущество, что синтез их из полистирола осуществляется только в одну или две стадии. Недостаток способа состоит в том, что максимальная активность на единицу массы полимера меньше, чем для полимера, получаемого



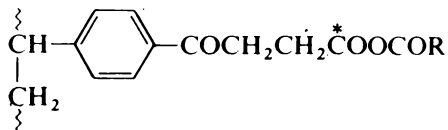
(83) [90]



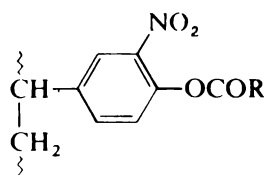
(84) [91]



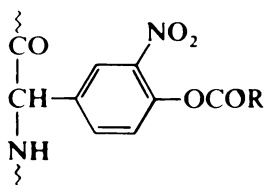
(85) [92]



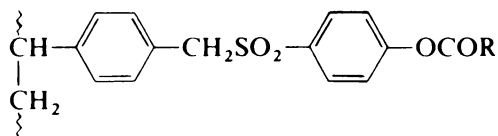
(86)



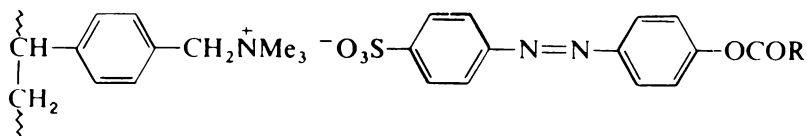
(87) [93]



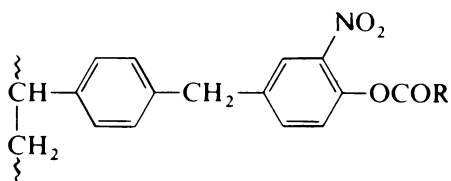
(88) [94]



(89) [95]

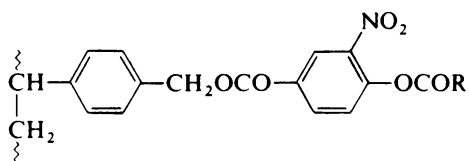


(90) [97]

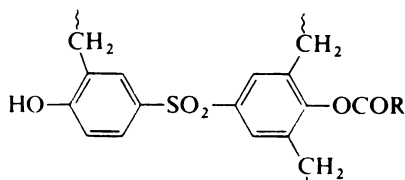


(91) [98]

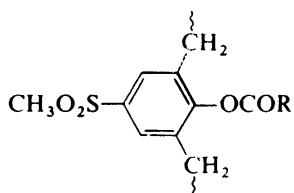
Схема 9.



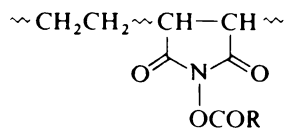
(92) [99]



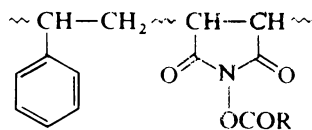
(93) [100]



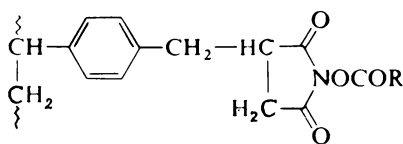
(94) [95]



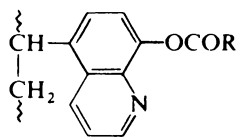
(95) [101]



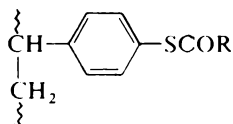
(96) [102]



(97) [98]



(98) [103]



(99) [8, 104]

Схема 9 (продолжение).

более принятым способом, например реагента (87). Из двух реагентов, (91) и (92), по-видимому, предпочтительнее первый, так как эфирная связь в полимере (92) склонна к гидролизу. Наконец, необходимо отметить, что реагенты (93) и (94) получены из фенолформальдегидных смол, а реагент (88) — модификацией сополимера D,L-лизина и L-тирозина.

3. *Эфиры N-оксисукцинимиды*. Примерами реагентов этого типа являются полимеры (95) и (96), которые получены методом сополимеризации как в сшитой, так и в несшитой форме. Реагент (97) синтезирован модификацией полистирола. Другие реагенты представляют собой эфиры хинальдина (98) и тиозфиры (99).

В большинстве случаев рассмотренные выше реагенты получены с целью использования в пептидном синтезе. Для этого ацильная группа RCO— может иметь структуру соответствующего производного аминокислоты или пептида со свободной аминогруппой. Данный метод пептидного синтеза в корне отличается от метода, разработанного Меррифилдом (гл. 6), так как образующийся пептид является единственным продуктом, не связанным с полимерным носителем, в то время как по Меррифилду пептид — единственный продукт, находящийся на полимерном носителе.

Некоторые из приведенных выше реагентов использовали очень широко. Одним из них является полимер (87). Он успешно применен для синтеза состоящего из девяти аминокислот брадикинина [105], а также циклических пептидов. В последнем случае к полимерам (87) или (88) присоединяли пептид с защищенной аминогруппой (приблизительно 0,8 ммоль/г). После удаления защитной группы свободный амин реагировал внутримолекулярно, как показано на схеме 10,

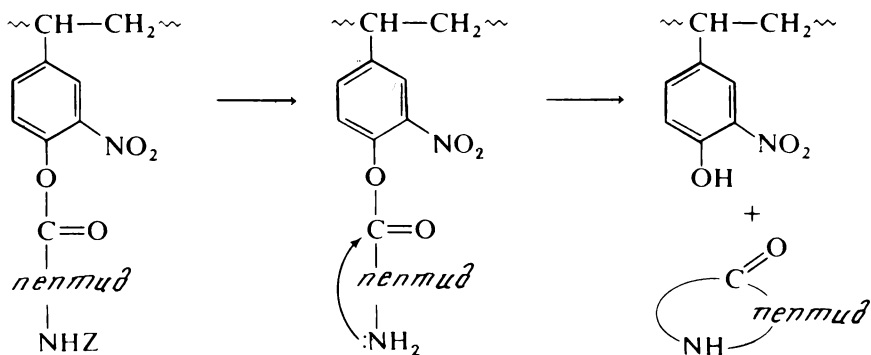
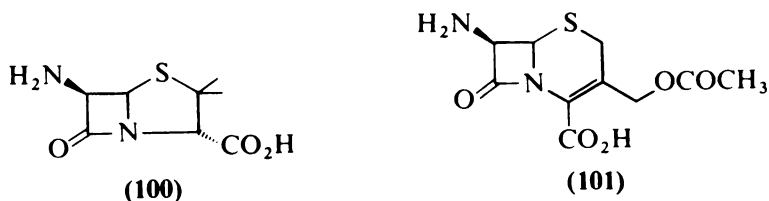


Схема 10.

давая циклический пептид. Получаемые выходы (50 – 70 %) были лучше, чем при использовании обычных методов синтеза в растворе. Это дает возможность предположить, что использование полимера приводит к увеличению степени изоляции групп.

Ряд реагентов типа (87) использовали также для ацилирования 6-аминопенициллановой кислоты (100) и 7-аминоцефалоспоровановой кислоты (101). Продукты представляют собой соответственно пенициллины и цефалоспорины [106].



2.4.7. Реакции с использованием ипидов на полимерных носителях

Илиды фосфора. Для синтеза олефинов используют реакцию Виттига и многие исследователи изучали соответствующие реакции на полимерных носителях [107 – 114]. Рассматриваемые реакции приведены на схеме 11. Одна из привлекательных особенностей модификации синтеза с использованием полимерного носителя состоит в том, что при удалении полимера по окончании реакции отделяются и все фосфорсодержащие частицы. В обычной реакции Виттига отделение олефина от фосфиноксида часто требует тщательного хроматографирования смеси. Это особенно нежелательно в том случае, если продукты неустойчивы или если реакцию проводят в небольшом масштабе.

В большинстве случаев при проведении реакции Виттига с участием полимеров использовали полистирол со степенью сшивания 1 или 2 %, содержащий 1,0 – 3,2 ммоль/г фосфиновых групп (70), однако применяли и полимер со степенью сшивания 0,5 %, а также линейные полимеры. При обработке необходимым галогенидом как чистого полимера, так и полимера в присутствии растворителя получены соли фосфония (102). Некоторые характерные примеры таких синтезов со ссылками на литературу даны в табл. 36. В качестве растворителя рекомендован ДМСО, так как в нем сильно набухают сшитые полимеры [114]. Однако в тех случаях, когда реакцию проводили продолжи-

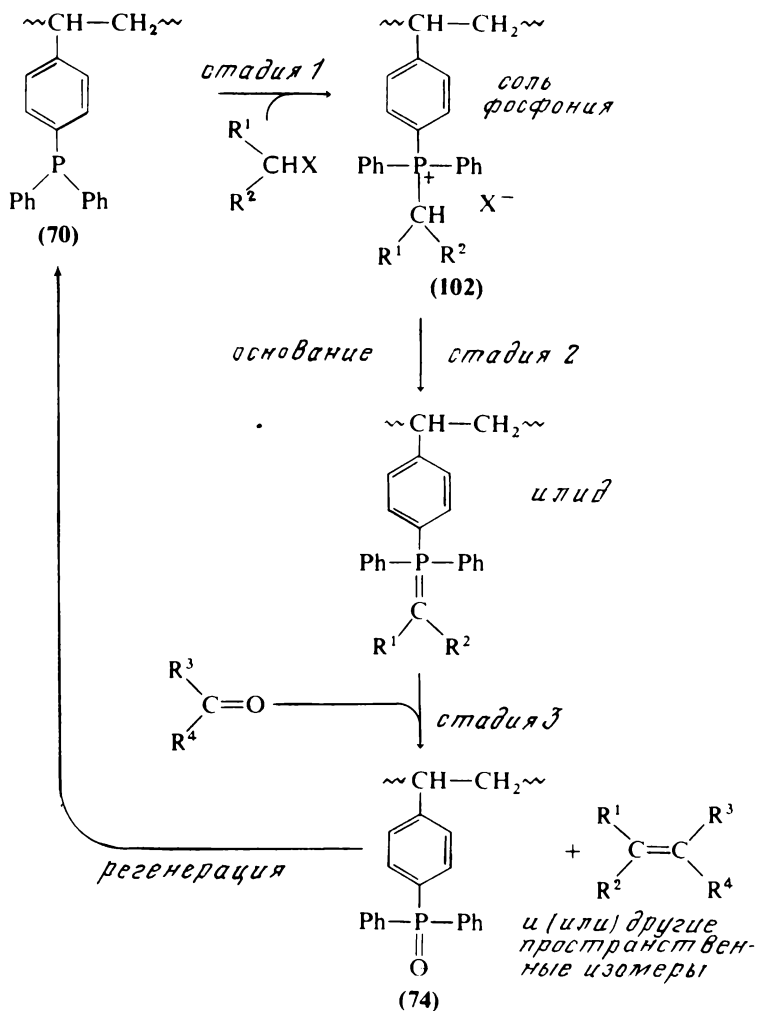


Схема 11.

тельное время, в ИК-спектре поглощения полимерной соли фосфония обнаружены довольно интенсивные полосы, которые можно отнести к фрагментам фосфинооксида **(74)** [112]. В табл. 37 приведены результаты, полученные при осуществлении большей части известных в настоящее время реакций Виттига на полимерных носителях. В качестве оснований для получения илидов (стадия 2, схема 11) чаще всего применяют *n*-бутиллитий в ТГФ или диоксане и димилнатрий в

Таблица 36

Получение солей фосфония (102) при взаимодействии полимерных фосфинов (70) с алкилгалогенидами (стадия 1, схема 11)

Тип полистирола, используемого для получения фосфина (70)	Содержание фосфора, мэкв/г	Галогенид	Условия реакции			Выход, %	Литература
			растворитель	температура	время, ч		
Степень сшивания 1 %	3,33	<i>n</i> -Гексилбромид	Отсутствует	88	2	80	112
	3,33	5-Бромвалериановая кислота	Хлорбензол	88	14	86	112
Степень сшивания 2 %	1,79	Бензилбромид	Бензол	78	16	100	109
	1,27	Бензилхлорид	Отсутствует	90	5	81	109
	1,79	Метилбромат	Бензол	20	7	74	109
	2,35	<i>n</i> -Бутилбромид	ТГФ	56	24	93	110
	2,26	<i>n</i> -Гексилбромид	Отсутствует	88	21	66	112
Макропористый ^б							
Линейный ^в	2,31	Бензилхлорид	Этанол	78	2	90	113

^а По увеличению массы и (или) по данным анализа на содержание галогена и фосфора.

^б Амберлит ХЕ-305.

^в Молекулярная масса 100 000.

Таблица 37

Реакции Виттига на полимерных носителях (стадии 2 и 3, схема 11)

Тип применяемого полимера ^а	Алкилгалогенид, использованный для синтеза соли фосфония	Основание для получения илида ^б	Карбонильное соединение	Выход олефина ^в , %	Литература
2	Метилиодид	ДН/ТГФ	<i>n</i> -Гексальдегид	56	114
2	"	ДН/ТГФ	Бензальдегид	50	114
2	"	ДН/ТГФ	Циклогексанон	63	114
2	"	ДН/ТГФ	Ацетофенон	14	114
2	"	ДН/ТГФ	Бензофенон	72	114
0,5	Этилбромид	БЛ/диоксан	9-Формилантрацен	66	110
2	Этилиодид	ДН/ТГФ	Циклогексанон	50	114
2	"	ДН/ТГФ	Бензофенон	24	114
2	Изопропилбромид	БЛ/диоксан	9-Формилантрацен	10	110
2	<i>n</i> -Бутилбромид	БЛ/диоксан	Ацетофенон	97	110
1	<i>n</i> -Гексилбромид	ДН/ТГФ	Бензальдегид	40	112
М	"	БЛ/ТГФ	"	57	112
М	"	БЛ/ТГФ	9-Формилантрацен	80	112
1	"	ДН/ТГФ	Лактол (103)	Следы	112
М	"	ДН/ТГФ	"	62	112
1	5-Бромвалериановая кислота	ДН/ТГФ	Бензальдегид	56	112
М	То же	ДН/ТГФ	Бензальдегид	Следы	112
0,5	Геранилбромид	БЛ/диоксан	<i>n</i> -Хлорбензальдегид	48	110
2	"	ОЭ/диоксан	"	11	110

Продолжение таблицы 37

Тип при- меняемого полимера ^а	Алкилгалоге- нид, использо- ванный для син- теза соли фосф- фония	Основание для полу- чения или- да ^б	Карбонильное соединение	Выход олефи- на ^в , %	Лите- рату- ра
2	Метилбромацетат	ОЭ/бен- зол ^г	Тетрафталальде- гид	55	109
2	"	ОЭ/бен- зол ^д	"	63	109
2	"	ОЭ/ТГФ ^е	"	80	108
0,5	4-Бензоилбутил- бромид	БЛ/диок- сан	Карбонильная группа в илиде	26	110
2	"	БЛ/диок- сан		32	110
1	Бензилхлорид	ДН/ТГФ	Бензальдегид	~75	112
1	"	ДН/ТГФ	9-формил- антрацен	96	112
2	"	ГН/ТГФ	Бензальдегид	52 — 60	107, 108
2	"	БК/ТГФ	"	40	107
2	"	ОЭ/бен- зол	Терефталальде- гид	49	109
М	"	БЛ/ТГФ	9-формилантрацен	75	112
Л	"	БК/ТГФ	"	60	113
2	Бензилбромид	ДН/ТГФ	Бензальдегид	35	114
2	"	БЛ/ТГФ	Тетрафтал- альдегид	83	109
2	"	ОЭ/бен- зол	"	54	109
2	"	ОЭ/бен- зол	Изотерефтал- альдегид	62	109
0,5	Флуоренил- бромид	БЛ/диок- сан	Бензальдегид	86	110

Продолжение таблицы 37

2	флуоренил- бромид	БЛ/диок- сан	Бензальдегид	68	110
---	----------------------	-----------------	--------------	----	-----

^а Использованы следующие сокращения: 0,5, 1 и 2 — степени сшивания полистирола 0,5, 1 и 2 % соответственно, М — макропористый полистирол (амберлит ХЕ-305), Л — линейный полистирол с молекулярной массой 100 000.

^б Соли фосфония обычно обрабатывали основанием в течение 0,5 — 1,5 ч при 20°C. Применены следующие сокращения: ДН — диметилнатрий, БЛ — *n*-бутиллитий, ОЭ — оксид этилена, ГН — гидрид натрия, БН — трет-бутилат натрия.

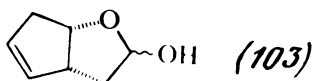
^в Время проведения реакции обычно составляло 2 — 16 ч при 20°C или 8 ч при 60°C.

^г Выход в расчете на карбонильное соединение.

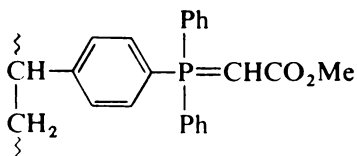
^д Илид получен в присутствии карбонильного соединения.

^е Смесь фосфина, галогенида и карбонильного соединения обрабатывали этиленоксидом.

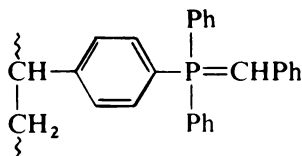
смеси ТГФ с ДМСО, однако привлекательным вариантом является также использование этиленоксида. Перед прибавлением карбонильных соединений полимерный илид обычно отмывают от оснований. Несмотря на то что влияние различных реакционных параметров (таких, как степень сшивания, растворитель, время реакции и использование избытка илида) на выход олефинов, по-видимому, систематически не изучено, из данных табл. 37 можно видеть, что выходы олефинов в общем сравнимы с выходами, получаемыми в обычных реакциях. Реакцию, в которой применяли линейный полимер, останавливали, выливая реакционную смесь в эфир [113]. Это приводило к осаждению практически всего полимера, и после фильтрования из фильтрата выделяли олефин. Сообщают, что выделенный спитый полимер, содержащий группы фосфиноксида (74), можно регенерировать путем обработки трихлорсиланом и триэтиламиноом [111]. Необходимо отметить, что выше уже были рассмотрены две реакции с участием ди-хлорметиленилида на полимерном носителе.



При изучении реакций полимерных илидов (104) и (105) с терефталевым и изофталевым альдегидом и в различных условиях было установлено, что обычно единственным или главным продуктом даже при использовании избытка илида является моноолефин [109]. Однако не ясно, связано ли это в какой-либо степени с изоляцией активных центров.



(104)



(105)

Очевидный интерес представляет вопрос о соотношении количеств Z- и E-олефинов, образующихся при проведении реакции Виттига на полимерном носителе. Однако это соотношение было определено лишь для нескольких из перечисленных в табл. 37 продуктов [108, 112, 114]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эти соотношения незначительно отличаются от тех, которые найдены в обычных реакциях Виттига.

Соотношение Z- и E-олефинов, образующихся в реакции Виттига, может значительно изменяться в присутствии галогенидов металлов. Одна из особенностей реакции на полимерном носителе заключается в возможности получения илида, из которого путем промывки растворителем удалены все галогениды металлов (например, LiI), образующиеся в результате взаимодействия соли фосфония с основанием. Результаты, полученные при проведении на полимерных носителях некоторых реакций Виттига в таких условиях (т.е. в отсутствие солей), суммированы в табл. 38 [111]. Видно, что в этих реакциях проявляется тенденция к образованию больших количеств Z-олефинов, чем в обычных реакциях на полимерах, но их доля необязательно та же самая, которую получают в низкомолекулярных реакциях. Была также предпринята попытка увеличить долю E-олефина, используя метод Шлоссера (т.е. прибавляя карбонильное соединение к илиду при низкой температуре, когда они до распада с выделением олефина находятся в равновесии с бетаинами) [111]. Обнаружено, что выход E-олефинов (см. табл. 38) стал таким же или выше выхода, получаемого в обычных реакциях на полимерных носителях, но причина этих различий неясна.

Илиды серы. Впервые илиды серы на полимерных носителях бы-

Таблица 38

Сравнение выходов Z- и E-олефинов, образующихся в различных реакциях Виттинга на полимерных носителях^а

Галогенид и карбонильное соединение	Образующийся олефин	Доля Z-изомера в олефиновой фракции ^б , %				
		обычная реакция	селективная по Z-изомеру		селективная по E-изомеру	
			на полимере	с низкомолекулярными реагентами	на полимере	с низкомолекулярными реагентами
n-Гексилбромид, пропиональдегид	3-Нонен	60	75	96 ^в	30	1 ^г
Этилиодид, бензальдегид	1-Фенил-1-пропен	70	92	96 ^д	3	3 ^д
Бензилбромид, ацетальдегид	1-Фенил-1-пропен	60	60	44 ^д	60	—
n-Бутилбромид, ацетофенон	2-Фенил-2-гексен	59	97,5	—	14	—

^а В реакциях использовали фосфин (70), полученный из полистирола со степенью сшивания 2 %, а в качестве основания — n-бутиллитий.

^б Остальную часть олефиновой фракции составлял E-изомер.

^в Работа [115].

^г Работа [116].

^д Работа [117].

Таблица 39

Взаимодействие полимерных фторсульфонатов сульфония с карбонильными соединениями в системе с межфазным переносом^а

Алкилфторсульфонат, использованный для получения соли сульфония	Карбонильное соединение	Продукт реакции	Время реакции, ч	Выход, %
Метил	Бензальдегид	Оксид стирола	3	97
Этил	"	Оксид β-метил-стирола	2	86
Метил	Ацетофенон	Оксид α-метил-стирола	1	94
	Бензофенон	Оксид 1,1-дифенил-этилена	1	86
Этил	"	Оксид 1,1'-дифенил-2-метилэтилена	0,8	89

^а Методика в общих чертах описана в тексте.

ли получены из сшитых сополимеров (56) и (21) [118, 119]. Для этого сначала, обрабатывая полимер (56) метилиодидом, а полимер (21) — диметилсульфатом, получали соответствующие соли сульфония. При действии на соли раствора *трет*-бутилата калия в ДМСО в присутствии бензальдегида получены эпоксиды стирола с выходами 65 и 76 % соответственно. Однако метод был недостаточно хорошим, так как ни один из полимеров не удавалось использовать повторно. Кроме того, соль сульфония, получаемая из полимера (56), содержит в α-положении к атому серы протоны двух разных типов.

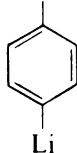
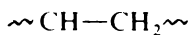
Недавно появилось сообщение о более удовлетворительном методе синтеза и проведения реакции с использованием илida серы с альдегидами и кетонами [120]. В соответствии с этим методом, например, путем модификации сшитого полистирола был получен полимер (21), который затем после реакции с метил- или этилфторсульфонатом превращается в нужную соль сульфония. Ирид получали и превращали в олефин

в трехфазной системе, состоящей из полимерной соли сульфония, раствора карбонильного соединения в дихлорметане и водного раствора гидроксида натрия, содержащего катализатор межфазного переноса. Результаты синтезов приведены в табл. 39. Необходимо отметить, что таким образом получены более высокие выходы, чем в методах, использованных ранее. Кроме того, полимер (21) можно было успешно регенерировать без потери активности по крайней мере 5 раз. В данном случае преимущество реакций на полимерных носителях состоит не только в том, что их легче провести, но и в том, что содержащий серу полимер не имеет запаха. Почти нет сомнения, что будут найдены и другие реакции, которые сочетают наиболее ценные качества реакций катализированного межфазного переноса и реакций на полимерных носителях.

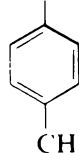
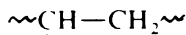
2.4.8. Реакции с использованием металлоорганических реагентов на полимерных носителях

Этот раздел посвящен использованию полимерных металлоорганических соединений в качестве реагентов, а не синтезу этих реагентов, так как этот вопрос рассмотрен в гл. 1.

В одной из наиболее ранних работ в этой области был получен реагент, который можно рассматривать как полимерный аналог фениллития (22) [121]. Синтез осуществляли путем обработки иодированного полистирола избытком бутиллития в бензоле. Содержащий литий полимер использовали для введения металла в ряд соединений как посредством обмена водорода, так и посредством обмена галогена на литий. В качестве растворителя применяли эфир. В большинстве случаев степень замещения оценивали по образованию карбоновых кислот при обработке продуктов диоксидом углерода. Подборка полученных результатов приведена в табл. 40. Обычно более высокие выходы получали при использовании линейного полистирола (106) в ТГФ [122]. Этот полимер синтезирован путем обработки соответствующего бромидов в бензоле *n*-бутиллитием. Его можно рассматривать как полимерный аналог *n*-бутиллития.



(22)



(106)

Таблица 40

Получение металлоорганических соединений с помощью полимерных реагентов (22) и (106)

Субстрат	Реакции с использованием реагента (22) ^а		Реакции с использованием реагента (106) ^б	
	время реакции, ч	выход кислоты, %	время реакции, ч	выход кислоты, %

Обмен водорода на литий

Флуорен	3	77	1	81
9,10-Дигидроантрацен	18	38	1	52
1,3-Диметоксибензол	22	48	—	—
1,4-Диметоксибензол	44	6	—	—
4-Иоданизол	48,5	22	1	30
Фуран	6	38	—	—
Бензофуран	3	15	1	26

Обмен галогена на литий

<i>n</i> -Бутилбромид	—	—	1	97
1-Бромнафталин	18	29	1	75
2-Бромтиофен	4	66	—	—
Иодбензол	40	8	1	94

^а Реакцию проводили в эфире при комнатной температуре, используя приблизительно 1 экв реагента (22).

^б Реакцию проводили в ТГФ при комнатной температуре, используя 2,5 экв реагента (106).

Метод получения полимерного аналога тритиллития (107) в общих чертах показан на схеме 12 [123]. Полимер (107) успешно применили для ацелирования ацетофенона метилиодидом и бензилбромидом, 2-

метилпропионитрила бензилбромидом и фенилацетиленом метилиодидом. В тех случаях, когда аналогичные реакции осуществляют с использованием тритиллития, иногда бывает нужно хроматографически отделять синтезированные продукты от трифенилметана. В этом, очевидно, нет необходимости при использовании полимера (107).

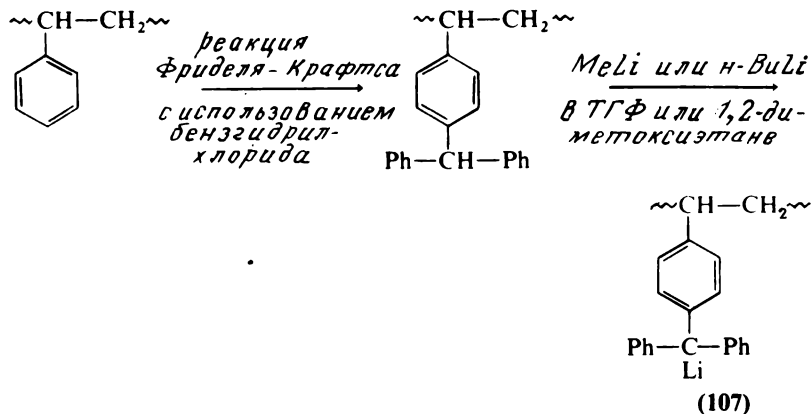


Схема 12.

Нанесенный на полимер тритиллитий (107) использован также вместе с рассмотренным выше полимерным реагентом (87) ($R = \text{Ph}$) для осуществления ряда реакций алкилирования [123]. Обработка ацетофенона смесью полимеров (107) и (87) ($R = \text{Ph}$) приводила к дибензилметану, выход которого составлял 96 %. Аналогично этому фенилацетонитрил давал 2-бензоилацетонитрил с выходом 94 %, а этилфенилацетат — этилбензоилфенилацетат с выходом 98 %. Аналогичные реакции без использования полимерных носителей приводили к выходам продуктов меньше 50 %. То обстоятельство, что литийорганический и ацилирующий агенты присоединены к различным шитым полимерам, означает, что эти реакционноспособные группы не могут реагировать друг с другом. Это снижает вероятность побочных реакций и делает практически возможным использование избытка литийорганического соединения.

Применение нанесенного на полимер фенилтиометиллития (108), полученного из полимера (21), дает возможность получать гомологи алкилиодидов [36]. Реакция протекает, как показано на схеме 13 на примере синтеза гомолога *n*-октилодида. При изучении этой реакции авторы работы [36] основное внимание обращали на получение гомологов 1,4-диiodбутана, так как при взаимодействии этого субстрата с полимером (108)

на основании данных о выходах 1,5-диодпентана и 1,6-диодгексана можно судить о степени образования связей субстрата с полимером с участием одновременно двух концевых групп. Оказалось, что даже в тех случаях, когда полимер был макропористым и содержание функциональных групп составляло лишь $\sim 10\%$, а реакцию проводили при низких температурах (-70°C), образование связей по двум группам протекало достаточно интенсивно, так как количество 1,6-диодгексана было фактически больше, чем то, которое получали в аналогичных реакциях без полимерных носителей.

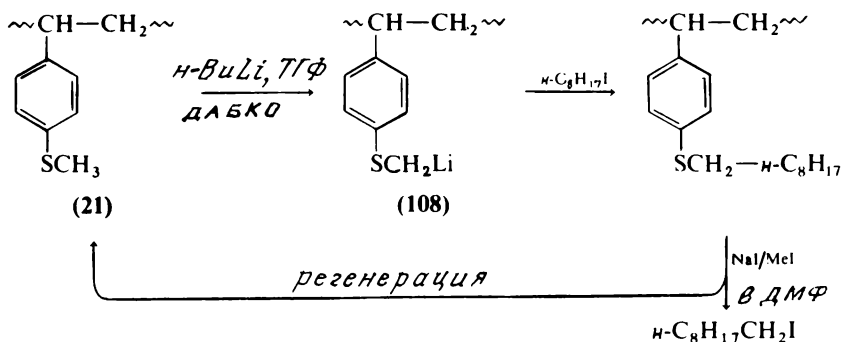


Схема 13.

При обработке *бис*-(трифенилфосфин)хлоркарбонилродия (I) (109) литийорганическим соединением при -78°C получены комплексы (110). Эти комплексы реагируют с хлорангидридами кислот, давая кетоны и исходный комплекс (109) (схема 14). Преимущество этого метода синтеза кетонов состоит в том, что его можно применять

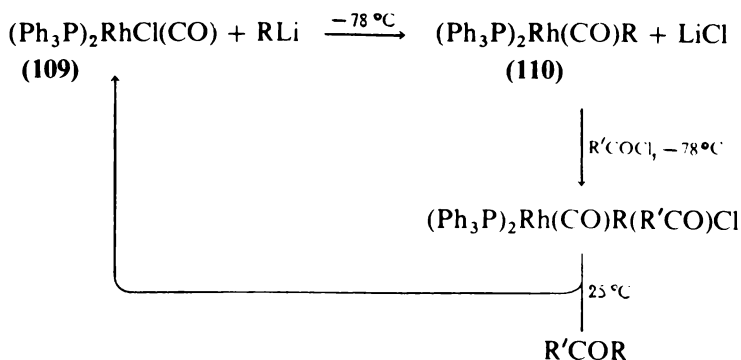
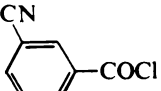
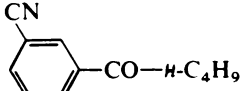
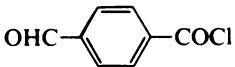
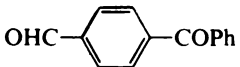
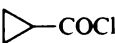
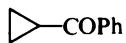
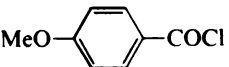



Схема 14.

Таблица 41

Синтез кетонов с использованием комплекса (109), нанесенного на полимер (70)^a

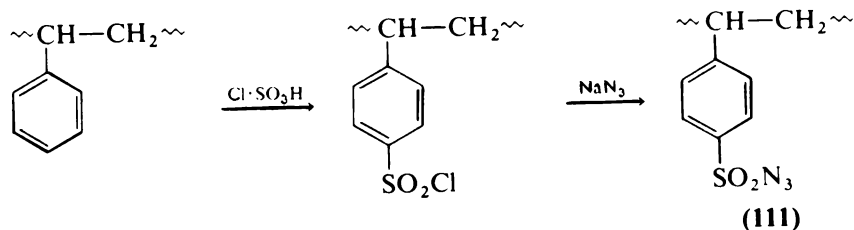
Литийорганический реагент	Хлорангидрид	Кетон	Выход, %
<i>n</i> -Бутиллитий	 $n = C_{11}H_{23}COCl$	 $n = C_{11}H_{23}COC_4H_9$	60
Фениллитий	PhGOCl	PhCOPh	58
	MeO ₂ C-(CH ₂) ₄ -COCl	MeO ₂ C-(CH ₂) ₄ -COPh	82
			56
			32
			71
			—

^a Реакцию проводили в соответствии со схемой 14.

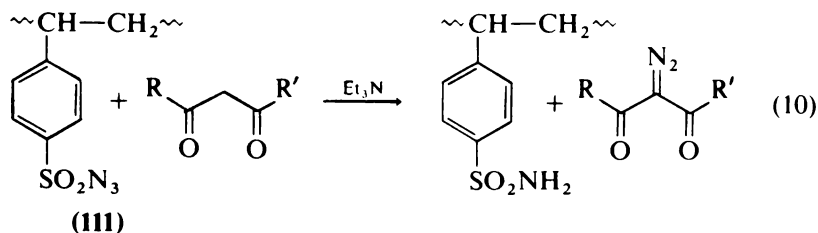
при наличии нитрильных, альдегидных и эфирных групп. Используя нанесенный на сшитый полимер (70) комплекс (109), удалось провести таким образом синтезы некоторых кетонов, перечисленных в табл. 41 [124]. Применение полимера облегчает выделение и повторное использование очень дорогого комплекса родия (109).

2.4.9. Другие реакции с использованием реагентов на полимерных носителях

Из сшитого полистирола по методу, схематически показанному ниже, получен полимер (111) [125]:



Этот полимер можно считать полимерным аналогом тозилазида, и, как и тозилазид, его можно использовать в реакциях переноса диазо-группы. Однако в отличие от низкомолекулярного реагента полимер (111) не взрывается под действием ударов и, по-видимому, неограниченно стабилен при комнатной температуре. В табл. 42 суммированы данные, полученные при изучении переноса диазогруппы в реакциях полимера (111) β-дикетонами (реакция 10).



Другими реакциями, которые нелегко включить в предшествующие разделы, являются процессы, в которых нанесенные на полимеры основания используют в качестве акцепторов кислот. Такими реагентами могут служить, например, сшитые поли-4-винилпиридин [126] и поли-N,N-диметил-4-винилбензиламин [127]. Необходимо отметить, что такие полимеры представляют собой более слабые

Таблица 42

Реакции переноса диазогруппы с участием β-дикарбонильных соединений и полимера (111)^a

Субстрат		Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
R	R'			
Ph	Ph	Этанол	7	97

Продолжение таблицы 42

Субстрат		Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
R	R'			
Ph	Me	"	3,5	96
Me	Me	"	3	73
EtO	Me	Ацетонитрил	2,5	96
EtO	EtO	Этанол	42	91
EtO	CH ₂ CO ₂ Et	"	2	90

^aРеакции протекают по схеме 10.

основания, чем их низкомолекулярные аналоги, так как протонированная форма содержит большое количество положительно заряженных центров в относительно малом объеме.

2.5. Заключение

На основании рассмотренных в этой главе работ видно, что к настоящему времени получено и успешно использовано для синтетических целей очень большое число реагентов на полимерных носителях, причем как ионных, так и ковалентных. Такие реагенты обычно будут относительно дорогими, и поэтому важно, что полимеры можно использовать повторно. Однако пределы, в которых различные полимеры могут быть регенерированы, установлены, в общем, в недостаточной мере. Тем не менее почти нет сомнений в том, что реагенты на полимерных носителях будут значительно лучше изучены в будущем, так как органические реагенты становятся более тонкими и сложными и все более важной оказывается возможность легко выделять их и использовать повторно.

Литература

1. Inczedy J., Analytical Applications of Ion Exchangers, Pergamon Press, Oxford, 1966, pp. 27 and 28; Bio-rad Laboratories Catalogue, Richmond, California.

2. Вебер В., Гохель Г. Межфазный катализ в органическом синтезе. Пер. с англ. — М.: Мир, 1980.
3. Fréchet J.M.J., Warock J., Farrall M.J., J. Org. Chem., **43**, 2618 (1978).
4. Corey E.J., Suggs J.W., Tetrahedron Lett., **1975**, 2647.
5. Cainelli G., Cardillo G., Orena M., Sandri S., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 6737 (1976).
6. Santaniello E., Ponti F., Manzoocchi A., Synthesis, **1978**, 534.
7. Cardillo G., Orena M., Sandri S., Tetrahedron Lett., **1976**, 3985.
8. Harrison C.R., Hodge P., unpublished work.
9. House H.O., Modern Synthetic Reactions, 2nd ed, Benjamin, Menlo Park, Calif., 1972, p. 353.
10. Gibson H.W., Bailey F.C., J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1977**, 815.
11. Inczedy J., Acta Chim. Acad. Hung., **27**, 185 (1971) [Chem. Abs., **55**, 23157h (1971)].
12. Dalibor H., Chem. Ber., **91**, 1955 (1958).
13. Borders C.L., MacDonell D.L., Chambers J.L., J. Org. Chem., **37**, 3549 (1972).
14. Cainelli G., Manescalchi F., Synthesis, **1976**, 472.
15. Gordon M., DePamphilis M.L., Griffin C.E., J. Org. Chem., **28**, 698 (1963).
16. Sugimoto N., Fujita T., Shigematsu N., Ayada A., Chem. Pharm. Bull., **20**, 427 (1962).
17. Yamada R., Mem.Def. Acad. Math. Phys. Chem. Eng., Yokosuka, **1969**, 667 [Chem. Abs., **73**, 13813 z (1970)]; *ibid.*, **1973**, 13 [Chem. Abs., **81**, 3281 a (1974)].
18. Gelbard G., Colonna S., Synthesis, **1977**, 113.
19. Brandstrom A., цитируется в работе [18].
20. Cainelli G., Maneschalchi F., Synthesis, **1975**, 723.
21. Rowe E.J., Kaufman K.L., Piantadosi C., J. Org. Chem., **23**, 1622 (1958).
22. Collins M., Laws D.R.J., J. Chem. Soc., Perkin I, **1973**, 2013.
23. Shimo K., Wakamatsu S., J. Org. Chem., **28**, 504 (1963).
24. Rhoads S.J., Holder R.W., Tetrahedron, **25**, 5443 (1969).
25. Miller J.M., So K.-H., J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1978**, 466.
26. Yaganisawa Y., Akiyama M.A., Okawara M., Kogyo Kagaku Zasshi, **72**, 1399 (1969) [Chem. Abs., **71**, 113410t (1969)].
27. Schuttenberg H., Klump G., Kaczmar U., Turner S.R., Schulz R.C., J. Macromol. Sci., Chem. A, **7**, 1085 (1973).
28. Mosher W.A., Priess D.M., J. Amer. Chem. Soc., **75**, 5605 (1953).
29. Fréchet J.M.J., Unpublished work.

30. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. В 5-ти томах. Т. 1. Пер. с англ. — М.: Мир, 1970, с. 304.
31. Ссылка [30], p. 274.
32. Weinshenker N.M., Shen C.-M., Tetrahedron Lett., **1972**, 3281.
33. Weinshenker N.M., Shen C.-M., Tetrahedron Lett., **1972**, 3285.
34. Corey E.J., Kim C.U., J. Amer. Chem. Soc., **94**, 7586 (1972); J. Org. Chem. **38**, 1233 (1973).
35. Crosby G.A., Weinshenker N.M., Uh H.-S., J. Amer. Chem. Soc., **97**, 2232 (1975).
36. Crosby G.A., Kato M., J. Amer. Chem. Soc., **99**, 278 (1977).
37. Harrison C.R., Hodge P., J. Chem. Soc., Perkin I, **1976**, 605.
38. Fréchet J.M.J., Haqye K.E., Macromolecules, **8**, 130 (1975).
39. Harrison C.R., Hodge P., Perry G.M., unpublished work.
40. См. также: Davies S.G., Whitham G.H., J. Chem. Soc., Perkin I, **1977**, 572.
41. Takagi T., J. Polymer Sci. Polymer Lett., **5**, 1031 (1967).
42. Takagi T., J. Polymer Sci., Polymer Lett., **12**, 681 (1974).
43. Tauchert K., Dissertation, University of Mainz, 1974.
44. Takagi T., J. Appl. Polymer Sci., **19**, 1649 (1975).
45. Helfferich F., Luten D.B., J. Appl. Polymer Sci., **8**, 2899 (1964).
46. Zupan M., Pollak A., J. Chem., Soc., Chem. Comm., **1975**, 715.
47. Hallensleben M.L., Angew. Makromol. Sci., **27**, 223 (1972).
48. Fréchet J.M.J., Farrall M.J., Nuyens L.J., J. Macromol. Sci., Chem. A, **11**, 507 (1977).
49. Strauss F., Justus Liebig's Ann. Chem., **342**, 262 (1905).
50. Michels R., Kato M., Heits W., Makromol. Chem., **177**, 2311 (1976).
51. Manecke G., Stärk M., Makromol. Chem., **176**, 285 (1975).
52. Yaroslavsky C., Patchornik A., Katchalski E., Tetrahedron Lett., **1970**, 3629.
53. Yaroslavsky C., Katchalski E., Tetrahedron Lett., **1972**, 5173.
54. Cassidy H.G., J. Polymer Sci., **D6**, 1 (1972).
55. Manecke G., Angew. Macromol. Chem., **4/5**, 26 (1968).
56. Manecke G., Pure Appl. Chem., **38**, 181 (1974).
57. Cassidy H.G., Kun K.A., in: "Encyclopaedia of Polymer Science and Technology", ed. by Mark H.F., Gaylor N.G., Bikales N.M., Interscience, New York, 1966, Vol. 5, p. 693.
58. Manecke G., Bahr C., Reich C., Angew. Chem., **71**, 646 (1959).
59. Sato Y., Kunieda N., Kinoshita M., Chem. Lett., **1972**, 1023.
60. Harrison C.R., Hodge P., J. Chem. Soc., Perkin I, **1976**, 2252.
61. Manecke G., Kossmehl G., Gawlik R., Hartwich G., Angew. Makromol. Chem., **6**, 89 (1969).

62. *Weinshenker N.M., Crosby G.A., Wong J.Y.*, J. Org. Chem., **40**, 1966 (1975).
63. *Hallensleben M.L.*, J. Polym. Sci., Polymer Symposia, **47**, 1 (1974).
64. *Crosby G.A.*, пат. США 3928293 (1976).
65. *Hodge P., Perry G.M.*, unpublished work.
66. *Hutton J.*, private communication.
67. *Kemp D.S., Reczek J.*, Tetrahedron Lett., **1977**, 1031.
68. *Manecke G., Kossmehl G., Hartwich G., Gawlik R.*, Angew. Makromol. Chem., **2**, 86 (1968).
69. *Gorecki M., Patchornick A.*, Biochem. Biophys. Acta, **303**, 36 (1973).
70. *Harpp D.J., Adams J., Gleason J.G., Mullins D., Steliou K.*, Tetrahedron Lett., **1978**, 3989.
71. *Appel R.*, Angew. Chem., Int. Ed., **14**, 801 (1975).
72. *Hodge P., Richardson G.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1975**, 622.
73. *Regen S.L., Lee D.P.*, J. Org. Chem., **40**, 1669 (1975).
74. *Harrison C.R., Hodge P.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1978**, 813.
75. *Tomoskazi I., Gruber L., Radics L.*, Tetrahedron Lett., **1975**, 2473.
76. *Flory P.J.*, J. Amer. Chem. Soc., **61**, 1518 (1939); **64**, 177 (1942).
77. *Sherrington D.C., Craig D.J., Dagleish J., Domin G., Taylor J., Meehan G.V.*, Europ. Polymer J., **13**, 73 (1977).
78. *Relles H.M., Schlunz R.W.*, J. Amer. Chem. Soc., **96**, 6469 (1974).
79. *Hallensleben M.L.*, Angew. Makromol. Chem., **31**, 143 (1973).
80. *Harrison C.R., Hodge P., Rogers W.J.*, Synthesis, **1977**, 41.
81. Ссылка [71], p. 806.
82. *Nishino J., Kondo S., Yura T., Tamaki K. Sakaguchi Y.*, Kobunshi Ronbunshu, **31**, 244 (1974). [Chem. Abs., **81**, 120123m (1974)].
83. *Eschenfelder V., Brossmer R., Wachter M.*, Angew. Chem., Int. Ed., **14**, 715 (1975).
84. *Wohlman Y., Kivity S., Frankel M.*, Chem. Comm., **1967**, 629.
85. *Appel R., Struver W., Willms L.*, Tetrahedron Lett., **1976**, 905.
86. *Appel R., Willms L.*, J. Chem. Res. (S), **1977**, 84.
87. *Horiki K.*, Tetrahedron Lett., **1976**, 4103.
88. *Moore J.A., Kennedy J.J.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1978**, 1079.
89. *Rubenstein M., Patchornik A.*, Tetrahedron Lett., **1972**, 2881.
90. *Ang T.L., Harwood H.J.*, J. Macromol. Sci., Chem. A, **7**, 1079 (1973).
91. *Shambhu M.B., Digenis G.A.*, Tetrahedron Lett., **1973**, 1627.
92. *Shambhu M.B., Digenis G.A.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1974**, 619; *Martin G.E., Shambhu M.B., Shakhshir S.R., Digenis G.A.*, J. Org. Chem., **43**, 4571 (1978).
93. *Fridkin M., Patchornik A., Katchalski E.*, J. Amer. Chem. Soc., **88**, 3164 (1966); Israel J. Chem., **3**, 698 (1965).

94. *Fridkin M., Patchornik A., Katchalski E.*, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 4646 (1965).
95. *Marshall D.L., Liener I.E.*, J. Org. Chem., **35**, 867 (1970).
96. *Flanigan E., Marshall G.R.*, Tetrahedron Lett., **1970**, 2403.
97. *Wieland T., Birr C.*, Chimia, **21**, 581 (1967).
98. *Kalir R., Fridkin M., Patchornik A.*, Europ. J. Biochem., **42**, 151 (1974).
99. *Panse G.T., Laufer D.A.*, Tetrahedron Lett., **1970**, 4181.
100. *Wieland T., Birr C.*, Angew. Chem., Int. Ed., **5**, 310 (1966).
101. *Laufer D.A., Chapman T.M., Marlborough D.I., Vaidya V.M., Blout E.R.*, J. Amer. Chem. Soc., **90**, 2696 (1968).
102. *Akiyama M., Narita M., Okawara M.*, J. Polymer Sci. A1, **7**, 1299 (1967); *Akiyama M., Yanagisana Y., Okawara N.*, J. Polymer Sci. A1, **7**, 1905 (1967); *Akiyama M., Shimizu K., Narita M.*, Tetrahedron Lett., **1976**, 1015.
103. *Manecke G., Haake E.*, Naturwissenschaften, **55**, 343 (1968).
104. *Patchornik A., Fridkin M., Katchalski E.*, Proc. 8th Europ. Peptides Symp., 91 (1966).
105. *Fridkin M., Patchornik A., Katchalski E.*, J. Amer. Chem. Soc., **90**, 2953 (1968).
106. *Patchornik A., Fridkin M., Katchalski E.*, пат. ФРГ 1913486 [Chem. Abs., **72**, 66932y (1970)].
107. *Camps F., Castells J., Font J., Vela F.*, Tetrahedron Lett., **1971**, 1715.
108. *Camps F., Castells J., Vela F.*, Ann. Quim., **70**, 374 (1974).
109. *Castells J., Font J., Virgili A.*, J. Chem. Soc., Perkin I, **1979**, 1.
110. *Heitz W., Michels R.*, Angew. Chem., Int. Ed., **11**, 298 (1972).
111. *Heitz W., Michels R.*, Justus Liebig's Ann. Chem., **1973**, 227.
112. *Clarke S.D., Hodge P.*, unpublished results.
113. *Clarke S.D., Harrison C.R., Hodge P.*, unpublished results.
114. *McKinley S.V., Rakshys J.W.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1972**, 134.
115. *Schlosser M.*, Topics Stereochem., **5**, 1; (1970).
116. *Schlosser M., Christmann K.F., Piskala A.*, Chem. Ber., **103**, 2814 (1970).
117. *Schlosser M., Christman K.F.*, Justus Liebig' Ann. Chem., **708**, 1 (1967).
118. *Tanimoto S., Horikawa J., Oda R.*, Kogyo Kagaku Zasshi, **70**, 1269 (1967). [Chem. Abs., **68**, 69406h (1968)].
119. *Tanimoto S., Horikawa J., Oda R.*, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi., **1969**, 27 [Chem. Abs., **72**, 32306g (1970)].

120. *Farrall M.J., Durst T., Fréchet J.M.J.*, Tetrahedron Lett., **1979**, 203.
121. *Braun D., Seelig E.*, Chem. Ber., **97**, 3098 (1964).
122. *Hallensleben M.L.*, Angew. Macromol. Chem., **31**, 147 (1973).
123. *Cohen B.J., Kraus M.A., Patchornik A.*, J. Amer. Chem. Soc., **99**, 4165 (1977).
124. *Pittman C.U., Hanes R.M.*, J. Org. Chem., **42**, 1194 (1977).
125. *Roush W.R., Feitler D., Rebek J.*, Tetrahedron Lett., **1974**, 1391.
126. *Hallensleben M.L., Wurm H.*, Angew. Chem., Int. Ed., **15**, 163 (1976).
127. *Carpino L.A., Williams J.R., Lapusinski A.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1978**, 450.

3

Катализ ионообменными смолами и родственными материалами

3.1. Введение

Первоначально ряд таких продуктов был разработан для использования в ионообменных процессах и особенно для удаления примесных ионов из водных растворов путем замещения их ионами водорода H^+ или гидроксила OH^- . Фактически все эти материалы представляют собой нанесенные на полимеры кислоты и основания. И не удивительно, что их использованию в качестве кислотных и основных реагентов в синтетической органической химии было посвящено значительное число исследований. Совсем недавно были изучены такие их формы, в которых ионы H^+ или OH^- замещены другими ионами, обладающими собственной реакционной способностью. Такие смолы уже были рассмотрены в гл. 2.

Катализ ионообменными смолами является, возможно, одним из наиболее ранних примеров использования частиц на полимерных носителях. В этой главе будут описаны некоторые задачи органической химии, которые можно решить с помощью таких материалов, а также, где это возможно, обсуждены молекулярные механизмы, лежащие в основе используемых реакций. Реакции с участием ионообменных смол, по-видимому, более широко изучены, чем другие реакции на полимерных носителях, поэтому не удивительно, что имеется значительно больше данных и гипотез об их механизме, чем о механизме многих других реакций. Так как многие из этих представлений имеют также прямое отношение и к другим системам, небольшой раздел посвящен описанию некоторых моделей, разработанных для этих реакций.

Поскольку это удобно на практике, ионообменные смолы получа-

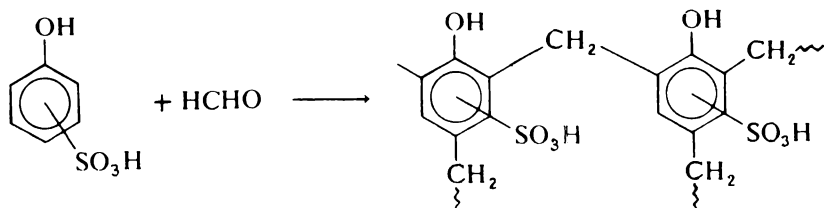
ют в такой форме, чтобы они были практически нерастворимы в обрабатываемых ими растворах. Поэтому обычно они представляют собой сшитые полимерные сетки. Однако имеются и родственные им линейные молекулярно растворимые полиэлектролиты, каталитическое действие которых в различных процессах также достаточно изучено. Детальное описание действия линейных нейтральных полимерных оснований дано в гл. 4. В данной главе будет кратко упомянуто только об использовании линейных полиэлектролитов, в частности поликислот.

Совсем недавно обычные анионообменные смолы были использованы в качестве катализаторов межфазного переноса и специально, принимая во внимание эту каталитическую функцию, были получены новые аналоги солей фосфония на полимерных носителях. Такие же реакции с межфазным переносом реагентов катализируют и нанесенные на полимеры краун-эфиры, криптанды и линейные полиэфиры. Поэтому будут рассмотрены также все эти системы.

3.2. Катализ кислотными и основными ионообменными смолами

3.2.1. Синтез и структура смол

Несмотря на то что самые первые ионообменные материалы представляли собой природные цеолиты [1], после применения таких органических материалов, как продукты модифицирования целлюлозы и сульфирования каменного угля, были постепенно оценены многочисленные потенциальные преимущества, связанные с возможным использованием сшитых полимерных сеток. Первой идентифицированной смолой был, по-видимому, фенолформальдегидный конденсат, сообщение о синтезе которого появилось в 1935 г. [2]. Поэтому большинство первых продуктов основано фактически на конденсационных полимерах. Например, при конденсации сульфированных фенолов с формальдегидом легко получали сильнокислые смолы [3]:



Хотя такие продукты обычно образуются в форме массивных комков, требующих перед использованием механического перемалыва-

вания при значительных усилиях, последние разработки, связанные с диспергированием полярных реагентов в неполярной жидкости, дают возможность успешно получать сферические частицы, требующие минимальной последующей обработки [4]. Этот процесс очень похож на описанный в гл. 1, разд. 1.2.1, процесс свободнорадикальной суспензионной полимеризации, используемый для получения полимеризационных пластических масс из винильных мономеров. Фактически широкое применение ионообменных смол обусловлено разработкой в конце сороковых – начале пятидесятих годов способов получения сополимеров стирола и дивинилбензола в форме бусинок, что привело к значительному изменению в номенклатуре выпускаемых промышленностью продуктов. Однако до сих пор еще используют и несколько материалов, основанных на конденсационных пластических массах.

Наиболее важные имеющиеся в настоящее время смолы представляют собой продукты химической модификации гелеобразного полученного в форме бусинок полистирола, номинальная степень сшивания которого изменяется от ~ 2 до $\sim 10\%$, а также аналогичных модификаций макропористых полистирольных смол (гл. 1, разд. 1.2.4). В продаже имеется также некоторое количество сильнопористых ионообменников, полученных из препаратов целлюлозы. Они специально рассчитаны для использования при работе с белками и олигонуклеотидами.

Сильноосновные ионообменники получают при обработке хлорметилированных смол третичными аминами [5, 6], такими, как триметиламин и диметил-2-оксиэтиламин (схема 1). Аналогичные слабоосновные продукты синтезируют, используя вместо третичных аминов аммиак, а также первичные, вторичные и полиамины. В случае полиаминов могут возникать дополнительные осложнения, связанные с взаимодействием одной молекулы амина более чем с одной хлорметильной группой [7], что приводит к образованию менее хорошо определенного продукта.

Сильнокислые смолы получают сульфированием полистирольных смол [8]. Использование органических реагентов, вызывающих набухание смолы, позволяет осуществлять реакцию быстро и при мягких условиях, когда образуются чистые и более однородные продукты [9]. В отсутствие растворителей для осуществления проникновения сульфурющей смеси в гидрофобную смолу требуются высокие температуры. Полярность смолы значительно изменяется по мере протекания реакции, поэтому проникновение реагента несколько облегчается.

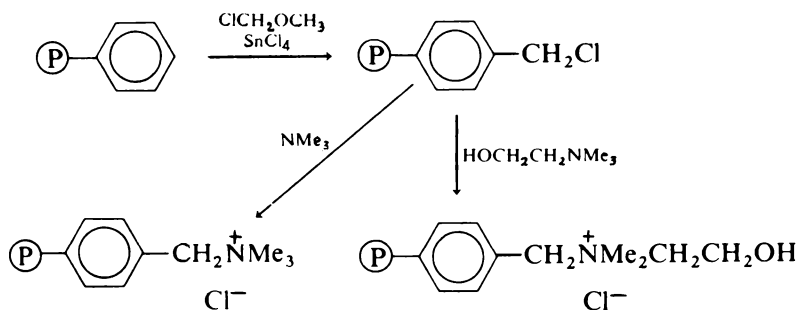
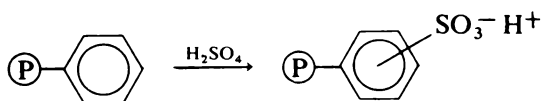
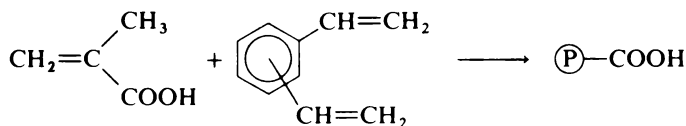


Схема 1.

Для таких превращений, следовательно, может быть характерно быстрое увеличение скорости.



Слабокислые смолы обычно состоят из сшитой полиметакриловой кислоты, получаемой непосредственно путем соответствующей суспензионной полимеризации [10]:



Детальное описание получения смол не является целью данной главы. При необходимости дополнительные подробности можно найти в исчерпывающем обзоре [11].

3.2.2. Условия функционирования

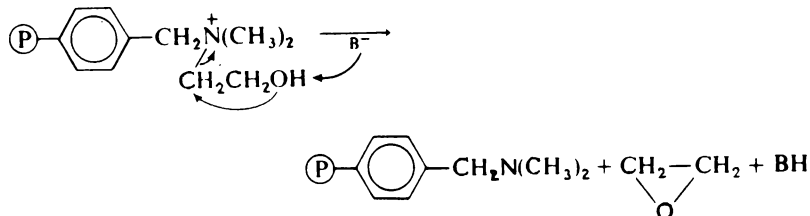
Одно из главных преимуществ использования ионообменных смол при катализе состоит в том, что они легко доступны, хотя и были первоначально разработаны для совершенно другого применения. Однако они, естественно, более дорогие в пересчете на моль, чем соответствующие кислоты и основания. Если не требуются необычные кислотные или основные функциональные группы, нет необходимости в специальном синтезе катализатора на носителе. Типичные имеющие-

ся в продаже гелеобразные смолы содержат $\sim 3,5 - 5$ мэкв кислоты или основания на 1 г материала, что очень приблизительно соответствует замещению боковых фенильных групп на 60 – 100 %. В случае слабокислых смол на основе полученных суспензионной полимеризацией сополимеров акриловых кислот и эфиров активность может быть значительно выше, $\sim 9 - 10$ мэкв/г. Это соответствует полимеру, в котором $\sim 100\%$ боковых групп являются кислотными. Для макропористых смол активность обычно ниже, так как функциональные группы преимущественно находятся за внутренней поверхностью пор. Для применений, в которых необходимы значительно более низкие активности, можно относительно просто частично нейтрализовать группы непосредственно титрованием кислотой или основанием.

Природа частиц и эластичность пор смол позволяют использовать их как в газо-, так и в жидкофазных реакциях, а также в отсутствие воды, причем время работы в принципе может быть большим. Как и в случае большинства других реагентов на полимерных носителях, их можно легко удалить из реакционных смесей. При работе на колонке в принципе наиболее полезны твердые макропористые материалы, которые относительно мало изменяют свой объем при изменении растворителя, так как позволяют получать высокие скорости потока при относительно низких давлениях и использовать для проведения реакции растворители, сильно различающиеся по полярности. В противоположность этому гелеобразные смолы сильно расширяются при использовании полярных растворителей, особенно содержащих гидроксильные группы, но сжимаются до соприкосновения цепей в случае неполярных растворителей. Фактически слабосшитые материалы могут значительно повреждаться механически в результате быстрых и резких изменений природы сольватирующей среды.

Кислотные смолы удобно хранить в форме, содержащей протоны H^+ или ионы щелочных металлов, например Na^+ . Так как гидроксидные формы сильноосновных смол, содержащие ионы OH^- , имеют тенденцию поглощать из атмосферы диоксид углерода и терять вследствие этого свою активность, их более удобно хранить в форме, содержащей ионы хлора Cl^- . При необходимости содержащую ионы Na^+ форму кислотной смолы или содержащую ионы Cl^- форму основной смолы можно легко превратить в соответствующие активные модификации, содержащие ионы H^+ или OH^- , путем обработки гомогенной кислотой или основанием. Таким же образом можно регенерировать катализаторы, которые потеряли свою активность после продолжительного использования.

Обычно максимальная рабочая температура для кислотных смол составляет $\sim 125^\circ \text{C}$. При $\sim 180^\circ \text{C}$ происходит значительная дезактивация, а при $\sim 200^\circ \text{C}$ активность обычно теряется полностью. Это естественно ограничивает область применения этих материалов в промышленных масштабах, так как многие катализируемые кислотами процессы проводят при температурах, значительно превышающих эту. Тем не менее в практически приемлемом диапазоне еще остается значительная сфера для полезных приложений. Основные смолы менее стабильны, и их можно использовать без потери активности только вплоть до $\sim 60^\circ \text{C}$. Это особенно верно для смол, содержащих четвертичные ионы аммония, полученные из диметиламиноэтанола, так как они могут подвергаться депротонированию по β -гидроксильной группе, за которым легко протекает замещение соседней группы с образованием этиленоксида:



Смола этого типа была разработана первоначально для того, чтобы решить проблему высокой селективности Cl^- по сравнению с OH^- , проявляемой к более простым ионам типа иона бензилтриметиламмония, которая обуславливает досадную неэффективность процесса регенерации.

Другое огромное преимущество кислотных смол по сравнению с их гомогенными аналогами, конечно, состоит в том, что кислотные группы эффективно инкапсулированы, так что фактически нет контакта кислоты со стенками содержащего ее сосуда. Следовательно, сведены к минимуму проблемы, связанные с коррозией аппаратов и оборудования. Кроме того, общий реакционный объем не загрязняется кислотами, основаниями или образующимися из них частицами.

3.2.3. Применения в синтезе

С использованием в качестве катализаторов кислотных и основных форм ионообменных смол выполнен целый ряд органических синтезов. Впервые этот вопрос был рассмотрен в обзоре [12], а позднее – в исчерпывающих обзорах [13–15]. Фактически все те превращения органических соединений, которые катализируют гомогенные

кислоты и основания, осуществили также и в присутствии соответствующих ионообменных смол. Основными группами реакций являются следующие: образование ацеталей и кеталей, алкилирование, конденсация, цианэтилирование, дегидратация, эпексидирование, образование простых и сложных эфиров, гидратация, гидролиз, циклизация, изомеризация и полимеризация [14]. Значительная часть литературы состоит просто из сообщений "рецептурного типа" и сотен патентов, описывающих конкретные применения, хотя в настоящее время смолы почти не используют в качестве катализаторов в промышленных процессах.

Несмотря на то что исчерпывающий обзор литературы в этой области не является целью данной главы, в ней будут приведены некоторые примеры использования смол для синтеза, особенно те случаи, когда их применение приводит к дополнительным преимуществам.

Для осуществления синтезов простых эфиров, катализируемых смолами, содержащими группы сульфокислот, особенно привлекательным кажется использование свежевысушенных (при 100° С) смол в сочетании с осушителями, такими, как сульфат кальция (в свою очередь высушенным при 180° С) [16]. Даже при комнатной температуре были получены высокие выходы, а оба каталитических компонента легко удаляли фильтрованием. Эту смесь применили также для синтезов ацеталей и кеталей [17]. Используя триэтилортоформиат и кислотную смолу, можно получить как кетали, так и эфиры енолов [18] (схема 2):

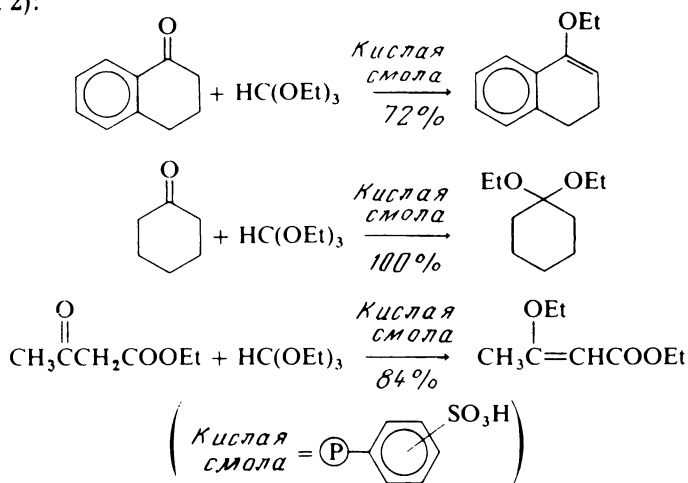


Схема 2.

С помощью катализатора на основе сильноокислой смолы успешно провели в очень мягких условиях также и аналогичное превращение более сложной молекулы — метилового эфира оротицина (1) [19]. В этом случае в суспензию эфира и смолы в ацетоне в качестве акцептора воды был добавлен 2,2-диметоксипропан. Образование ацетонида полностью заканчивается через 3 ч при комнатной температуре (схема 3):

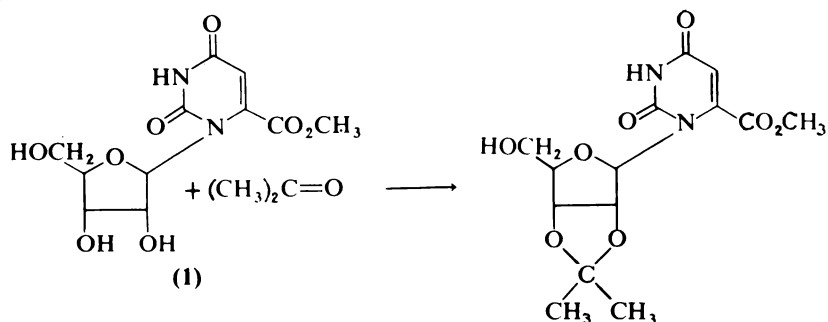
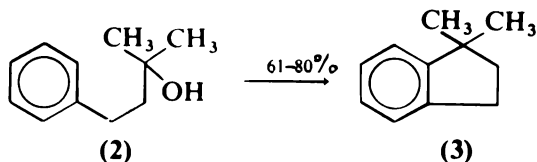


Схема 3.

При катализе ионообменниками, по-видимому, также гладко протекают реакции циклизации. Сообщают [20], что со смолами, содержащими группы сульфокислоты, циклодегидратация 2-метил-4-фенил-2-бутанола (2) с образованием 1,1-диметилиндана (3) протекает более удовлетворительно, чем со смолами, содержащими фрагменты серной или муравьиной кислоты:



Аналогичные реакции циклодегидратации 2,5-гександиона и 1,5-пентандиола с образованием соответственно 2,5-диметилфурана и тетра-

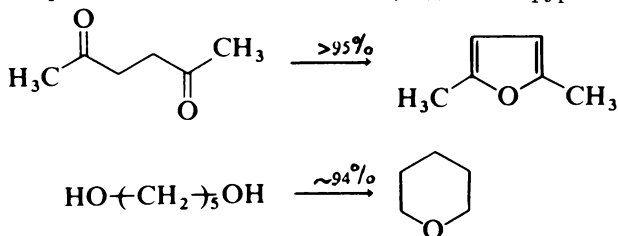


Схема 4.

гидропирана успешно проводят путем перегонки в присутствии небольших количеств смол, содержащих группы сульфокислоты [21] (схема 4).

Кислотные смолы могут также катализировать циклизацию полиенов, протекающую аналогично биологическим процессам. Например, метил-*транс*, *транс*-фарнезат (4) образует таким образом три циклических продукта [22] (схема 5):

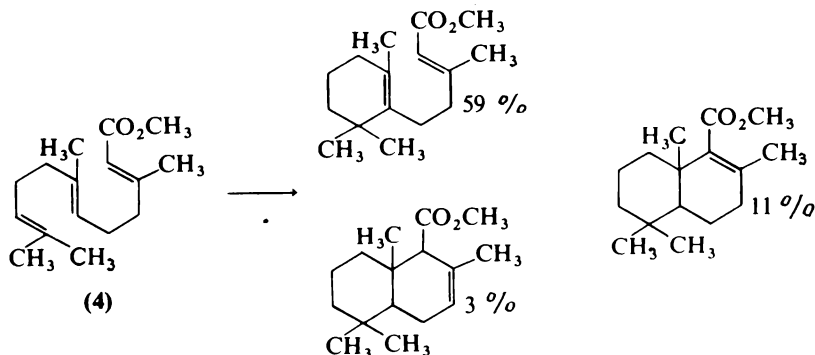
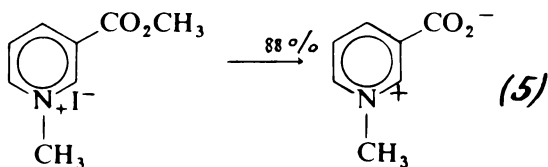
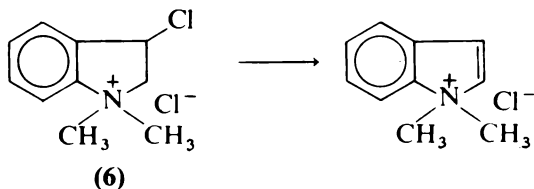


Схема 5.

Ряд полезных синтезов успешно осуществлен также с помощью основных ионообменных смол, причем иногда применяют удивительно простые методики. Так, 1-метил-3-карбометоксипиридиниййодид гидролизуется до чистого бетаина (5) при пропускании водного раствора через колонку, заполненную сильноосновной смолой [23] :



Дегидрогалогенирование 3-хлор-1,1-диметилиндолийхлорида (6) протекает очень чисто, когда вместо аммиака или триэтиламина используют ионообменную смолу, в то время как триэтиламин вызывает осложнения, связанные с отщеплением метильной группы.



3.2.4. Селективность смол как катализаторов

Очень часто отмечают, что каталитические процессы с участием ионообменных смол приводят к более чистым продуктам с меньшим вкладом побочных реакций, чем аналогичные процессы с участием гомогенных кислот и оснований. Однако утверждение, что по селективности, проявляемой смолами как катализаторами, они находятся "приблизительно посередине между неселективными растворенными электролитами и чрезвычайно селективными ферментами" [24], по-видимому, несколько оптимистично. Тем не менее катализаторы на основе ионообменных смол способны различать, например, большие и маленькие молекулы [25], особенно в тех случаях, когда различие в размерах достаточно велико [26]. На практике влияние размера обменивающегося иона на кинетику ионного обмена само по себе очень реально и широко изучено [27]. Хотя эти конкретные результаты лежат вне задач данной главы, отметим, что эффекты молекулярных сит при использовании реагентов на полимерных носителях в общем виде были обсуждены в гл. 1, разд. 1.4.2, а вопрос о влиянии диффузии при катализе будет рассмотрен в разд. 3.2.6.

Однако многие проявления селективности нельзя просто описать, исходя из относительных размеров молекул, участвующих в процессе субстратов. Например, катализируемая основаниями конденсация фурфурола с альдегидами в гомогенных растворах сопровождается значительной кротоновой конденсацией альдегидов [28], в то время как применение подходящей смолы позволяет провести конденсацию этих двух молекул очень чисто. Аналогично этому катализируемое кислотами образование простых эфиров 2-фуранкарбинола протекает чисто при использовании в качестве катализатора кислотной смолы, но со свободными протонными кислотами получается сложная смолообразная смесь [29]. Гидролиз нитрила никотиновой кислоты прекращается на стадии образования амида в тех случаях, когда в качестве катализатора применяют сильноосновную смолу, однако продолжается до кислоты, если используют раствор щелочи в воде [30].

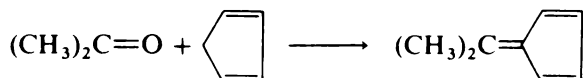
Наблюдения такого рода трудно объяснить подробно на молекулярном уровне. Однако можно видеть, что значительную роль играет изменение термодинамических характеристик сорбции и распределения реагентов и продуктов. Так, если промежуточный продукт катализируемой кислотой реакции сам может вступать в дальнейшие химические превращения, также катализируемые кислотой, то в гомогенном растворе свободной протонной кислоты фактически неизбеж-

но образуется смесь продуктов. Однако при использовании в качестве катализатора смолы в том случае, если первый продукт относительно плохо совместим со смолой, он быстро уходит из полимерной фазы и, следовательно, удаляется от каталитических центров. Поэтому значительно снижается вероятность того, что он вступит в дальнейшие реакции. Конечно, противоположная ситуация может в принципе возникнуть при таком распределении первоначально образующегося продукта между смолой и общим объемом, когда он сильно сорбируется смолой, так как это фактически значительно увеличит его локальную концентрацию вблизи кислоты и таким образом будет способствовать протеканию дальнейших катализируемых кислотой превращений.

В случае, например, реакций производных фурфурола, когда один реагент вступает в катализируемую реакцию непосредственно, конкурируя с другим реагентом при осуществлении нужного процесса, снова можно видеть, что термодинамические факторы могут менять локальные концентрации внутри смолы. Это приводит к совершенно другому распределению продуктов по сравнению с тем, которое наблюдают при использовании аналогичных гомогенных катализаторов.

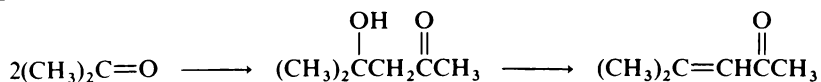
В принципе существует также возможность специфического пространственного взаимодействия субстрата с матрицей носителя, приводящее к каталитическим процессам, в которых получаются совершенно другие продукты, а не только другое соотношение продуктов. Доказательства наличия взаимодействия этой природы, изменяющих скорость реакции (разд. 3.2.6), действительно имеются, однако нет сведений о совершенно новых продуктах, образование которых обусловлено эффектом данного типа.

Тем не менее смолы дают ценную возможность удобно изменять время контакта между катализатором и субстратом, что позволяет осуществлять последовательные реакции, ни одна из которых никаким способом не может быть проведена просто с гомогенными кислотами или основаниями. В случае сложных реакций конденсации между карбонильными соединениями и диенами контроль за образованием продуктов можно осуществлять, регулируя время контакта с катализатором. Таким образом ацетон и циклопентадиен можно превратить с выходом приблизительно 50% в производное фульвена [31]:



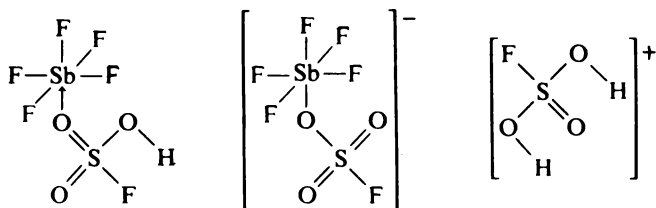
Удобный способ ограничить время контакта заключается в использовании аппарата Сокслета для экстракции. При кипячении ацетона в таком аппарате, муфта которого содержала маннит и сильноокислую смолу в качестве катализатора, было обнаружено, что основным продуктом является производное моноизопропилидена [32]. Наряду с ним в меньших количествах образуется соответствующий диацетонид. Образование триацетонида почти полностью подавлено. Предполагают, что конденсация с первой молекулой ацетона приводит к образованию частиц, которые более растворимы в этом растворителе и таким образом отделяются от частиц катализатора, переходя в нижний резервуар аппарата Сокслета.

Так как кислотные и основные группы находятся преимущественно во внутренних областях сшитых полимерных частиц, это препятствует их взаимной нейтрализации при смешивании двух таких смол, и в принципе обе эти группы могут существовать внутри одного и того же реакционного сосуда. Поэтому можно проводить последовательные каталитические реакции. Хотя в литературе не было сообщений об экспериментах точно такого рода, имеется описание [33] осуществления изящной последовательной реакции, в которой ацетон отгоняли в насадку аппарата Сокслета, содержащую сильноосновную смолу, таким образом получая диацетоновый спирт, который затем вместе с непрореагировавшим ацетоном сливается обычным образом в нижний резервуар. В этом сосуде находилась сильноокислая смола, которая катализирует дегидратацию спирта до окиси мезитила. В целом реакция, следовательно, представляет собой очень удобный двухстадийный последовательный процесс превращения ацетона в окись мезитила [33]:

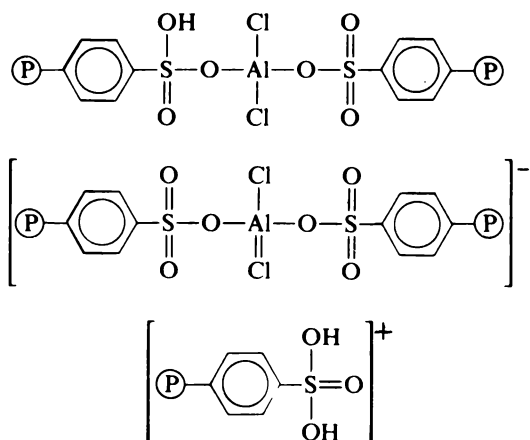


3.2.5. Смолы, содержащие "сверхкислоты" и кислоты Льюиса

Так называемые "сверхкислоты" представляют собой смеси кислот Льюиса и протонных кислот, образующие частицы с чрезвычайно сильными протонодонорными свойствами [34]. Одной из таких систем является смесь пентафторида сурьмы и фторсульфокислоты, для активных частиц которой установлены следующие структуры [35, 36]:



В принципе аналогичные сверхкислоты могут быть получены с использованием в качестве одного из компонентов протонной кислоты на носителе. В настоящее время опубликован ряд сообщений о системах такого типа. Так, для алкилирования олефинов изопарафинами применяли смесь трифторида бора и смолы, содержащей группы сульфокислоты [37, 38], причем трифторид бора, выделяющийся в ходе реакции, повторно использовался в системе. Позднее в качестве катализатора изомеризации и крекинга углеводородов при температуре 100° С была применена сверхкислота на полимерном носителе, полученная путем сублимации хлорида алюминия на макропористую смолу, содержащую группы сульфокислоты [39 – 41]. При образовании катализатора выделяется хлористый водород, а продукт обычно содержит элементы S, Al и Cl в соотношении 2 : 1 : 2. Получающийся полимер, по-видимому, способен протонировать парафины, и по аналогии с гомогенными сверхкислотами полагают, что в нем присутствуют приведенные ниже структуры:



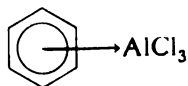
Однако, к сожалению, катализатор, по-видимому, довольно нестабилен и при использовании теряет хлор.

Для получения "твердых" сверхкислот была сделана попытка применить имеющийся в продаже перфторированный сополимер, содержащий группы перфторалкансульфоокислоты в сочетании с галогенидами алюминия [42 — 45]. Эта система, по-видимому, значительно более стабильна и способна катализировать перенос этильной группы от диэтилбензола к бензолу [42], а также дегидрирование спиртов. Анизолы и метиланизолы перегруппировываются при 205° С и атмосферном давлении в присутствии катализатора, давая анизол, моно- и диметиланизолы, фенол, крезолы и ксиленолы [44]. Аналогично этому фенол в мягких условиях легко метилируется метанолом, давая смесь продуктов О- и С-метилирования. Процесс протекает в две стадии: за быстрым первоначальным О- метилированием следует изомеризация, которая протекает неселективно и в отличие от основного катализа, например смесью ZnO и Fe_2O_3 [46], дает смесь *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров — продуктов С-алкилирования. В газовой фазе тот же самый катализатор индуцирует метилирование бензола и метилбензола метанолом [45]. Реакция протекает чисто и быстро, а побочный продукт — вода, по-видимому, не тормозит процесс.



Физическое нанесение хлорида алюминия на не содержащие функциональных групп стиролдивинилбензольные смолы также приводит к образованию кислот Льюиса на полимерном носителе [47]. Это можно просто осуществить путем использования подходящего растворителя, например сероуглерода, способного растворять хлорид алюминия, и пропитывая смолу этим раствором. Последующее удаление растворителя приводит к эффективно инкапсулированному продукту. В этой форме кислота Льюиса значительно менее чувствительна к дезактивации путем гидролиза, благодаря чему время жизни кислоты в этой форме, как сообщают, фактически превышает год, даже если не были предприняты специальные предосторожности для того, чтобы снизить абсорбцию воды. В растворителе, вызывающем набухание смолы, кислота Льюиса становится легко доступной для реагентов, и с помощью этого катализатора, например, дициклопропилкарбинол конденсируется с высоким выходом в ди(дициклопропилкарбиноловый) эфир. Кроме того, полимерная сетка, по-видимому, служит посредни-

ком в реакции, так как фактически исключает сложные реакции конденсации, приводящие к побочным высокомолекулярным продуктам. Аналогичные наблюдения описаны в разд. 3.2.4. при обсуждении применения в качестве катализаторов ионообменных смол. Реакционная способность захваченного хлорида алюминия одновременно несколько снижается, возможно, вследствие образования структур типа



Описано также применение этого "защищенного полимером" реагента при получении ацеталей [48] и сложных эфиров [49].

Показано, что очень похожий пренарат является эффективным инициатором катионной полимеризации винильных мономеров, например стирола [50]. Сообщают, однако, что в этом случае скорость реакции ниже, чем при использовании свободного хлорида алюминия, хотя молекулярные массы образующихся полимеров оказываются близки.

3.2.6. Теоретические модели

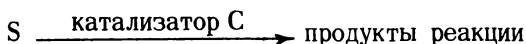
Процессы, которые могут определять скорость при катализе ионообменными смолами, и кинетические уравнения для реакций, протекающих при смешивании реагентов со смолой или при использовании колонки, уже описаны в прекрасном обзоре [24]. В принципе можно рассматривать ряд ситуаций. Простейшей является та из них, в которой полимерная сетка не играет значительной роли, за исключением того, что она определяет объем, в котором находится катализатор, и, не считая этого, система ведет себя как гомогенная. Возможны также более сложные случаи, в которых значительную роль играет диффузия внутри частицы, и в зависимости от относительных скоростей химической реакции и диффузии, а также структуры пор смолы, если они вообще имеются, в результате диффузии перенос вещества осуществляется в основном через всю частицу смолы или через тонкий поверхностный слой.

Существует также возможность того, что характеристическая константа скорости химического превращения будет изменяться, например, в результате специфического взаимодействия переходного состояния с матрицей смолы. В этих условиях, даже при учете влияния распределения и диффузии, будут оставаться количественные раз-

личия между скоростями гомогенно катализируемых реакций и аналогичных процессов, катализируемых кислотами и основаниями на полимерных носителях.

Псевдогомогенные системы. В тех случаях, когда размеры частиц смолы и пористость (контролируемая по соотношению шшивок) не влияют на скорость реакции и доказана простая зависимость скорости от содержания катализатора, соответствующая реакции первого порядка, целесообразно предположить, что матрица подложки не накладывает диффузионных ограничений [51, 52]. В этих условиях жидкость пор набухшей в растворителе смолы можно считать "гомогенной" фазой, в которой осуществляется катализ и где реагенты и продукты распределены термодинамически равновесно по отношению к окружающему раствору [53 – 55]. Этот раствор можно рассматривать как инертный резервуар, который действует только как система, подающая реагент(ы) и сохраняющая продукт(ы).

Для простой каталитической реакции первого порядка



выражения для скоростей гомогенного и катализируемого ионообменной смолой процесса можно записать в следующем виде:

$$-(d[S]/dt)_r = k_r [C]_r [S]_r$$

$$-(d[S]/dt)_c = k_c [C]_c [S]_c$$

где $-(d[S]/dt)_r$ и $-(d[S]/dt)_c$ – скорости расходования субстрата, а $[C]_r$, $[S]_r$, $[C]_c$ и $[S]_c$ – концентрации катализатора и субстрата в гомогенной реакции и в катализируемом смолой процессе соответственно. Если характеристическая константа скорости химической реакции для свободного катализатора и катализатора на носителе имеет одну и ту же величину, то отношение скоростей (или "эффективность катализатора") q имеет вид

$$q = \left(\frac{d[S]}{dt} \right)_c / \left(\frac{d[S]}{dt} \right)_r = \frac{[C]_c [S]_c}{[C]_r [S]_r}$$

Кроме того, если локальная концентрация катализатора на подложке равна концентрации катализатора в гомогенной реакции, то $q = [S]_c / [S]_r = \lambda$, где λ – термодинамический коэффициент распределения между общим объемом раствора и полимерной фазой.

Эти простые представления чрезвычайно важны, так как показывают, что скорости реакций могут значительно отличаться от их зна-

чений в гомогенном растворе просто в результате изменений действующих локальных концентраций субстрата и катализатора, а не вследствие изменения характеристической скорости химического превращения.

Хотя большинство исследователей в области ионообменного катализа учитывает это, некоторые недавно опубликованные работы по другим системам на полимерных носителях, несомненно, свидетельствуют о недооценке этих эффектов распределения.

Рассмотренная модель, по-видимому, довольно хорошо соответствует реакциям с участием слабосшитых сильнокислых гелеобразных смол, особенно в разбавленных водных растворах, где специфический кислотный катализ осуществляется, вероятно, с участием сольватированного протона [54, 56]. Опубликованные экспериментальные данные по использованию макропористых смол в спиртовых растворителях также согласуются с этими представлениями [57]. Это было показано для реакций, катализируемых слабокислыми смолами, содержащими карбоксильные группы, причем как для специфического [58], так и общего кислотного катализа [59].

При осторожном изменении некоторым образом термодинамического коэффициента распределения субстрата можно было бы ожидать соответствующего изменения скорости катализируемой смолой реакции. Это, по-видимому, по крайней мере частично, является причиной изменения скоростей гидролиза алифатических эфиров, катализируемого сильнокислыми гелеобразными смолами при постепенном замещении ионов водорода алифатическими аммониевыми ионами с большой длиной цепи заместителей. Независимые измерения коэффициентов распределения подтвердили увеличение сорбции алифатических эфиров, хотя в случае замещения протонов ароматическими аммониевыми ионами получен противоположный эффект [60].

Если субстрат специфически связать с полимерным катализатором до осуществления определенных химических изменений, то и в этом случае, исходя из более эффективной локальной концентрации, можно ожидать более быстрого протекания каталитического процесса. Этот эффект был продемонстрирован при сравнении скоростей гидролиза ненасыщенных и соответствующих насыщенных эфиров в присутствии смол с кислотными группами, на которые нанесены постепенно увеличивающиеся концентрации ионов серебра [61]. Известно, что между ионами серебра и олефинами при благоприятных условиях могут образовываться сильные связи [62]. Поэтому не удивительно, что для ненасыщенного ацетата скорость проходит через максимум, соответствующий $\sim 50\%$ замещения протонов ионами сереб-

ра, в то время как для соответствующего насыщенного ацетата скорость линейно падает до нуля по мере того, как протоны полностью замещаются ионами серебра.

Диффузионноконтролируемые системы. Хотя довольно часто условия эксперимента подготавливают таким образом, чтобы свести к минимуму влияния матрицы полимерной подложки и осушить катализ как псевдогомогенный процесс, на практике это не всегда возможно. В большом числе сообщений как в газо-, так и в жидкофазных реакциях [63], катализируемых сильноокислыми смолами, указывают на значительное влияние размеров субстрата [63] и частиц смолы [59, 64 – 67], а также степени сшивания [60, 63, 64, 66, 68 – 71]. В большинстве случаев это отражает диффузионные ограничения, обуславливаемые влиянием матрицы подложки, хотя их степень значительно изменяется при переходе от одной системы к другой в зависимости от природы субстрата, относительных скоростей диффузии и химической реакции и, что наиболее важно, от морфологии самой подложки (гл. 1, разд. 1.4.2). Например, казалось бы, противоречивые результаты, относящиеся к влиянию степени сшивания, могут быть получены в тех случаях, когда сравнивают гелеобразные и макропористые смолы [58, 63, 64, 68].

Разработан специальный метод анализа процессов, включающих одновременно диффузию и химическую реакцию в пористом катализаторе [72, 73]. Первоначально вычисления были выполнены для газообразных субстратов, однако полученные математические выражения в равной мере применимы и к жидкофазным реакциям [54]. В используемой модели предполагают, что диффузию субстрата можно охарактеризовать эффективным коэффициентом диффузии D , который одинаков во всей частице катализатора, и что химическая реакция может быть представлена истинно химической константой скорости k_c , также одинаковой во всей частице смолы. Если реакция первого порядка вида

$S \xrightarrow{\text{катализатор } C} \text{продукты реакции}$

протекает с участием частиц смолы радиусом R , то скорость реакции равна $-(d[S]/dt)_c = k_c [C]_c [S]_c \eta$, где $-(d[S]/dt)_c$, $[C]_c$ и $[S]_c$ имеют тот же смысл, что и ранее, причем $[S]_c$ связана с общей концентрацией $[S]_{\text{общ}}$ через коэффициент распределения λ , а η — "фактор эффективности", или "степень использования катализатора". Его определяют как отношение наблюдаемой скорости реакции к скорости, которая получалась бы, если бы диффузия была настолько быстрой, чтобы не влияла на общую скорость. В этом случае можно показать,

что $\eta = (3/\phi) [1/\tanh \phi - 1/\phi]$ и $\phi = R(k_c/D)^{1/2}$, где ϕ — безразмерный параметр, называемый модулем Тиле.

Эта модель была успешно применена для анализа экспериментальных данных по гидратации изобутилена, катализируемой сильноокислыми смолами [74]. Достаточно хорошо соответствуют также этой модели кинетические данные по катализируемой подобным же образом инверсии сахарозы [65].

В случае гелеобразных смол можно было бы ожидать хорошего согласия с этим уравнениями, так как диффузию субстрата можно описать как процесс, протекающий от внешней геометрической поверхности бусинок по направлению к внутренней области, и низкая "степень использования катализатора" могла бы быть связана с неэффективным использованием каталитических групп, расположенных внутри частиц смолы. Однако для макропористых смол должна была бы наблюдаться плохая корреляция вследствие трудности определения реального значения радиуса частицы R и общего расстояния, на которое может происходить диффузионный перенос. Для этих смол большие поры распределены по всей бусинке, что позволяет молекулам субстрата легко проникать во внутренние области частиц. Следовательно, диффузия может осуществляться от внутренних поверхностей к более сильно запутанным участкам, а низкие значения η , вероятно, связаны с наличием кислотных групп, расположенных за внутренней поверхностью.

В некоторых случаях возникают дополнительные сложности, связанные с тем, что как λ , так и D изменяются при протекании реакции. Это, весьма вероятно, может осуществляться в жидкофазных реакциях, когда полярность реакционной смеси значительно изменяется в течение реакции. Так, в катализируемом смолой процессе дегидратации, в котором одним из продуктов является вода, частицы катализатора могут постепенно набухать по сравнению с их первоначальным состоянием. Эта проблема была впервые выявлена и изящно рассмотрена в работе [66] на примере дегидратации *трет*-бутилового спирта, катализируемой смолой, содержащей группы сульфокислоты. В более раннем исследовании данной системы [51] эти затруднения не были оценены, а результаты проанализированы в соответствии с трактовкой Лэнгмюра — Хиншельвуда [75, 76]. Авторы работы [66] устранили необходимость считать D и λ функциями степени превращения, приняв модель "сокращающихся ядер" или "движущихся границ". Они предположили, что первоначально образование изобутилена и воды происходит на поверхности бусинок катализатора и что вода распределяется между общим объемом раствора и смолой. На частицах

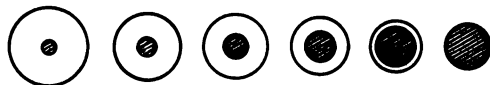


Рис. 1. Модель "сжимающихся ядер", применяемая для описания дегидратации трет-бутилового спирта при катализе смолой, содержащей группы сульфокислоты [66].

смолы постепенно образуется набухшая оболочка геля, причем предполагают, что существует точно определенная граница между ней и ненабухшим стеклообразным ядром. Катализ осуществляется в фазе геля и на границе, и по мере протекания реакции граница движется внутрь и сферические ядра сокращаются (сжимаются) (рис. 1). Математические уравнения, получаемые на основании этих представлений, хорошо соответствуют экспериментальным данным. При этой трактовке авторы работы [66] учитывали также торможение, вызываемое конкуренцией за кислотные центры между продуктом реакции (водой) и реагентом (трет-бутиловым спиртом). Этот фактор уже был обнаружен ранее [51] (разд. 3.2.7).

Газофазные реакции. Каталитическое действие ионообменных смол в газофазных реакциях изучено в ряде работ [63, 69 – 71, 77 – 79]. В этих условиях, по-видимому, наилучшее соответствие обеспечивает истинно гетерогенная модель, поэтому довольно успешно была применена обработка экспериментальных данных, предложенная Лэнгмюром [75] и Хиншельвудом [76] (см. [71, 77, 78, 80 – 82]).

В модели этого типа принимают, что катализ осуществляется на поверхности ионообменной смолы, где адсорбируются молекулы субстрата. Бимолекулярные реакции могут осуществляться между двумя адсорбированными молекулами [83] или адсорбированной молекулой и молекулой, еще находящейся в существенно неконденсированной форме, в то время как мономолекулярные реакции могут протекать путем распада единственной адсорбированной молекулы. Во всех случаях скорость реакции определяется степенью заполнения поверхности. Для того чтобы связать заполнение поверхности с давлением адсорбируемого реагента, необходимо использовать какую-либо подходящую изотерму, например изотерму Лэнгмюра [75]. Так, при взаимодействии газообразной молекулы В с адсорбированной молекулой А, катализируемом кислотной смолой, скорость расходования В можно выразить в виде $-dp_B/dt = k_p p_B \theta_A$, где p_B — давление В, k_p — константа скорости реакции на поверхности, а θ_A — доля каталитических центров на поверхности, занимаемых А. Если адсорбция А соответ-

ствуется изотерме Лэнгмюра, то $\theta_A = Kp_A / (1 + Kp_A)$, где p_A — давление А, а K — отношение констант скорости адсорбции и десорбции соответственно (т.е. $K = k_{\text{адсорбции}}/k_{\text{десорбции}}$).

Аналогично этому для реакции между двумя адсорбированными молекулами А и В — $dp_A/dt = -dp_B/dt = k_p\theta_A\theta_B$, где θ_A и θ_B имеют значение, аналогичное значению θ_A в рассмотренном выше случае мономолекулярной реакции. Для реакций, протекающих в соответствии с этой моделью, характерен эффект насыщения, наблюдаемый при полном заполнении поверхностных центров.

В некоторых случаях для того, чтобы получить хорошее соответствие с экспериментальными данными, оказывается необходимым изменить выражение изотермы, а также вводить представления о неактивных или недоступных центрах [71], аналогичных тем, которые используют в модели "сжимающихся ядер" для описания жидкофазных реакций [66].

Изменение характеристической реакционной способности.

Можно показать, что после внесения надлежащих поправок, учитывающих влияние диффузии и распределения, характеристическая константа скорости данного химического превращения должна совпадать с константой той же реакции, катализируемой гомогенной кислотой или основанием. Особенно это должно быть справедливо по отношению к жидкофазным реакциям, катализируемым ионообменными смолами, и в некоторых случаях, по-видимому, это действительно так [84]. Однако если на переходное состояние реакции некоторым образом влияет полимерная матрица, то можно ожидать изменения соответствующих параметров активации и, следовательно, характеристической константы скорости.

Гаммет [85] предположил, что взаимодействие субстрата с ионной группой, присоединенной к относительно жесткой матрице, должно приводить к большей потере внутренних степеней свободы при образовании переходного состояния реакции, чем то, которое имеет место для реакций с участием свободной кислоты или основания. Характеристическая константа скорости, измеряемая для реакции, следовательно, может быть меньше в процессе, катализируемом смолой. Так как для молекул реагентов с большим числом внутренних степеней свободы потери энтропии больше, то для них можно было бы наблюдать самые большие эффекты.

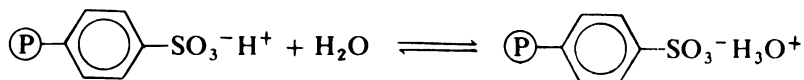
Ряд результатов Гаммета количественно согласуется с этими аргументами [85 — 87]. В случае гидролиза циклических и линейных алифатических эфиров, катализируемого сильнокислыми смолами,

оказывается, что, хотя циклические эфиры хуже сорбируются смолой, они гидролизуются более эффективно [88]. Авторы работы [88] утверждают, что это находится в соответствии с теорией Гаммета, так как энтропия циклических алифатических эфиров меньше, чем аналогичных линейных, и, следовательно, потери степеней свободы в переходном состоянии в полимерной матрице будут больше у линейных алифатических эфиров.

Об изменении характеристической реакционной способности субстратов сообщали также при изучении гидролиза других эфиров [60] и реакций этерификации [89, 90]. Показано, что имеет место как увеличение, так и уменьшение характеристических констант скорости. В первом случае можно полагать, что благоприятная специфическая адсорбция субстрата настолько снижает энергию активации реакции, что этот эффект оказывается сильнее влияния снижения энтропии, описанного Гамметом. Несомненно, что в случае газофазного катализа твердыми веществами константы скорости часто увеличиваются вследствие благоприятной хемосорбции молекул и ослабления связей в адсорбированном состоянии.

3.2.7. Природа кислотных центров в смолах, содержащих сульфогруппы

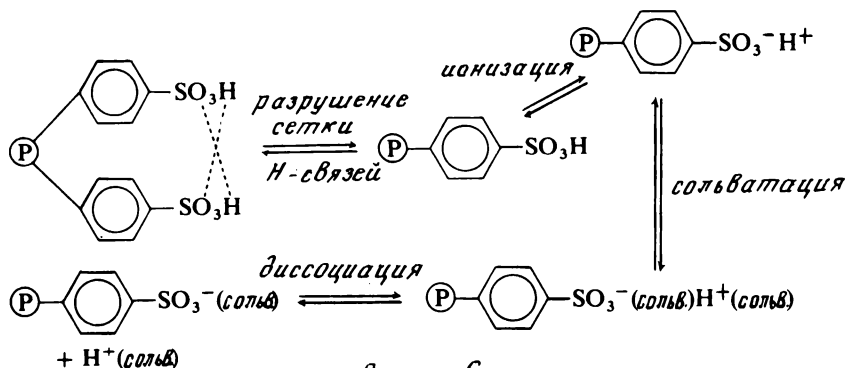
В некоторых первых исследованиях дегидратации спиртов, катализируемой кислыми смолами, часто обнаруживали ингибирующее действие воды, усиливающееся по мере протекания реакции [51, 66]. В работах [79, 91] было отмечено, что это является отражением равновесия между изолированным протоном и соответствующим гидроксониевым ионом H_3O^+ или сольватированными частицами:



Не удивительно, что эти две формы кислоты обладают совершенно различной каталитической активностью, зависящей от конкретных условий применения. Спирты также могут участвовать в аналогичном равновесии. Следовательно, катализ общего кислотного типа с участием связанной группы сульфокислоты переходит в специфический кислотный катализ, осуществляемый ионом гидроксония.

Методом ИК-спектроскопии показано существование сетки, образованной водородными связями групп сульфокислоты в безводной

смоле, не содержащей акцепторов ионов водорода [79, 92]. Соответствующие полярные молекулы имеют тенденцию разрушать эти структуры, первоначально ограничиваясь сетками водородных связей, но в конце концов, по мере того как растет их концентрация, вызывая сольватацию и отщепление протонов [79,92,93]. Следовательно, кислые смолы можно представить в виде набора находящихся в равновесии форм, причем в определенных условиях каждая конкретная форма частиц кислот может давать вклад в осуществление реакции (схема 6). Обычно эти равновесия сдвигаются в сторону образования сольватированных и диссоциированных частиц при уменьшении локальной концентрации кислотных групп, при увеличении сольватирующей способности используемого растворителя (и его способности вызывать диссоциацию групп), а также при повышении температуры. Влияние температуры обусловлено увеличением диэлектрической проницаемости любого растворителя с ростом температуры.



Довольно часто скорости катализируемых смолой реакций в полярных растворителях, особенно в воде, линейно зависят от концентрации кислоты. По-видимому, это соответствует катализу гидроксониевым ионом, образующимся при частичной диссоциации в полимерной фазе. В жидкофазных реакциях в отсутствие воды, а также в газофазных системах кинетическая зависимость оказывается более сложной [78]. При добавлении жидких спиртов к олефинам зависимость от концентрации кислоты соответствует уравнению реакции третьего порядка [57], а при дегидратации спиртов она соответствует уравнению первого порядка при низких концентрациях кислоты, но достигает приблизительно четвертого или пятого порядка при высоких

концентрациях [94 – 96]. О таких сильных зависимостях сообщали также при изучении катализируемого смолами алкилирования ароматических соединений олефинами [97, 98].

Полагают, что при осуществлении дегидратации спиртов при небольших концентрациях кислот действует простой механизм, включающий образование карбониевых ионов при участии изолированных групп сульфокислоты (схема 7):

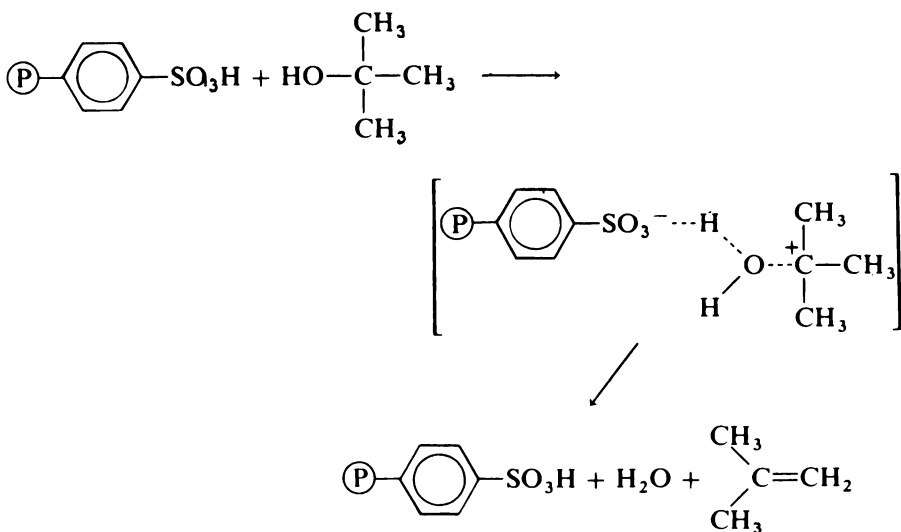


Схема 7.

Подходящими основаниями для отрыва протона от *трет*-бутилкарбониевого иона на заключительной стадии являются кислородные атомы группы —SO_3^- (как показано на схеме 7), воды и реагента (спирта). При более высоких концентрациях более вероятным кажется сложный согласованный механизм с участием образованной водородными связями сетки из групп сульфокислоты (рис. 2). Аналогичный механизм предлагали для дегидратации спиртов, катализируемой оксидом алюминия [99]. Такие же кооперативные эффекты могли бы проявляться в процессах алкилирования ароматических соединений, катализируемых смолами.

При взаимодействии спиртов с олефинами концентрации спиртов достаточно велики для того, чтобы не принимать в расчет механизм с участием сетки водородных связей, образуемых кислотными групп-

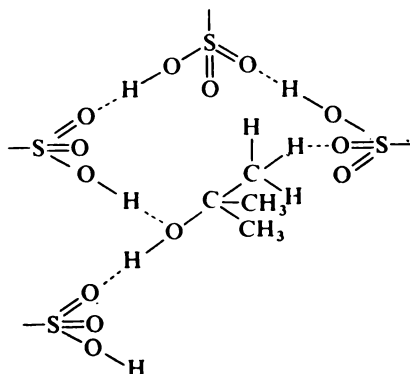


Рис. 2. Согласованный механизм дегидратации *трет*-бутилового спирта, катализируемого смолой, содержащей группы сульфокислоты.

пами. Кроме того, другие экспериментальные данные свидетельствуют о псевдогомогенной ситуации. Типичная локальная концентрация кислоты в полимерной фазе составляет около 3 моль/л, поэтому авторы работы [57] предположили, что при таких уровнях концентраций значения скоростей реакций должны коррелировать не с молярными концентрациями кислоты, а с соответствующими значениями функции кислотности Гаммета, которая более точно, чем концентрации, отражает эффективную силу кислот в данной среде. Так как эти функции сами увеличиваются в соответствии со степенной зависимостью от концентрации кислоты с показателем > 1 , гипотеза объясняет нелинейную зависимость скорости от концентрации кислоты.

В случае газофазных реакций протоны будут более прочно связаны со своим противоионом, а неоднородное распределение центров кислотности данного вида можно легко объяснить, учитывая взаимодействие групп с каркасом смолы [78]. Так как при определении зависимости скорости от концентрации кислоты обычно смолу постепенно нейтрализуют, центры, обладающие наиболее сильно кислыми свойствами, исчезают первыми. Из-за этого также может возникать нелинейная зависимость от концентрации кислоты.

3.2.8. Линейные поликислоты

Полиэлектролиты представляют собой полимеры, содержащие функциональные группы, способные диссоциировать на ионы. Линейные поликислоты и полиоснования можно рассматривать как подгруппы внутри этого класса. Каталитические свойства этих макромолекул

могут быть обусловлены их кислотными и основными свойствами или их полиионным характером, а также совместным действием этих двух факторов.

Линейные полиоснования широко используют в качестве нуклеофильных частиц. Изящные работы, связанные с этим конкретным применением данных катализаторов, подробно описаны в гл. 4. Чисто кислотные свойства линейных поликислот в такой степени не изучены [100 – 102], вероятно, вследствие большого интереса к кислотным ионообменным смолам. Почти неизбежно кислотный катализ связан с кооперативным эффектом, обусловленным полиионным характером этих молекул, хотя имеются примеры, когда это последнее свойство используют изолированно от кислотных свойств, в частности при применении соответствующих полисолей ионов щелочных металлов. Это целая область, которая исчерпывающе рассмотрена в обзорах [103 – 105].

Наиболее широко изученные системы основаны на производных различных сульфокислот, структура которых весьма близка структуре кислых смол. Можно выделить две различные группы, одна из которых обладает сильноионным характером, а вторая, кроме того, и различной степенью гидрофобности [106] (схема 8).

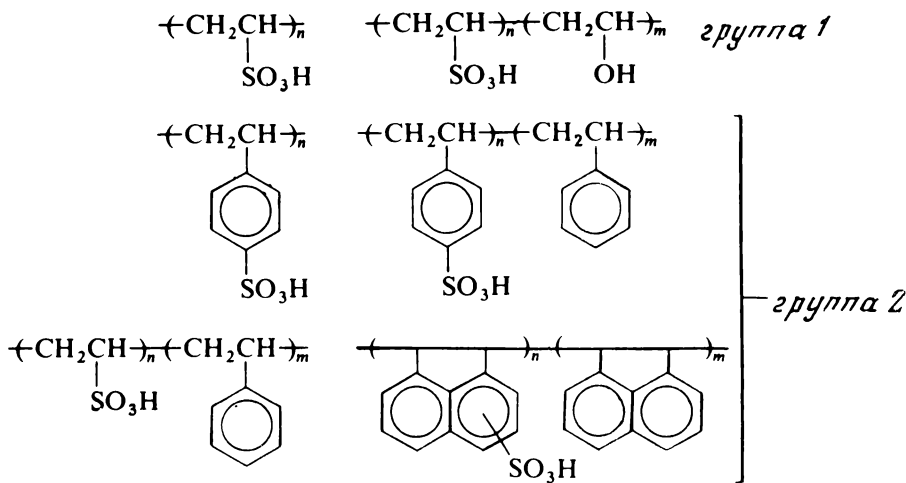


Схема 8.

В некоторых случаях используют также ионизированные полиакриловые и полиметакриловые кислоты [107].

Главное отличие линейных поликислот от структурно родственных ионообменных смол, конечно, в том, что линейные поликислоты могут растворяться в подходящем растворителе, образуя истинно молекулярные растворы. При таком окружении отсутствуют постоянные стереохимические ограничения на конформационные изменения больших участков основной цепи, которые имеются в матрице сшитой смолы, и макромолекулы в принципе могут принимать широкий набор предельных конфигураций, начиная от сильно расширенных форм и кончая частями в виде плотных клубков.

Вообще говоря, в качестве катализаторов используют разбавленные растворы поликислот, поэтому в таких растворах полиионы хорошо отделены друг от друга. Следовательно, каждый полимерный клубок представляет собой область с очень высоким электростатическим потенциалом по сравнению с находящимся между ними пространством растворителя. Исходя из самых простых представлений, можно было бы ожидать, что ионы, заряженные противоположно ионам, связанным с основной цепью полимера, будут относительно больше концентрироваться в области полимерного клубка. в то время как ионы с таким же зарядом будут иметь тенденцию выталкиваться в окружающий растворитель. На основании этих представлений можно предсказать, следовательно, что скорости бимолекулярных реакций между ионами одного и того же заряда, противоположного по знаку заряду связан-

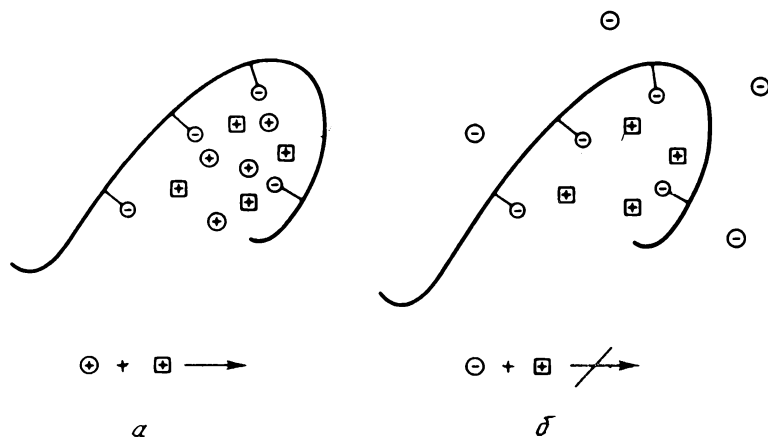


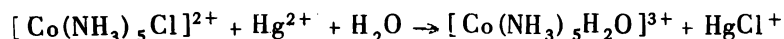
Рис. 3. Увеличение локальных концентраций и скорости реакции при взаимодействии одинаково заряженных ионов, знак заряда которых противоположен знаку заряда связанного с макромолекулой иона полиэлектrolита (а), и разделение реагирующих ионов, знак заряда которых противоположен знаку заряда полиэлектrolита (б).

ного иона, могут относительно увеличиваться вследствие влияния локального концентрирования, в то время как влияние на реакции с участием двух ионов противоположного заряда может быть неблагоприятным, так как полимер удерживает их на значительном расстоянии друг от друга (рис. 3).

Этот эффект был продемонстрирован при изучении гидролиза феноливых эфиров с четвертичными аммониевыми группами (т.е. являющихся положительно заряженными субстратами), катализируемого гидроксильными ионами. Показано, что процесс значительно тормозится в присутствии ионизированной полиакриловой или полиметакриловой кислоты [107]. В противоположность этому скорость катализируемого кислотой процесса перегруппировки гидразобензола, который в качестве лимитирующей стадии включает взаимодействие двух положительно заряженных частиц в присутствии ионизированной полистиролсульфокислоты, приблизительно в 120 раз больше, чем скорость процесса при катализе бензолсульфокислотой [108]. Сходное ускорение реакции было продемонстрировано также в катализируемом кислотой сольволизе пептидов [109] и положительно заряженных сложных эфиров [106, 110] в присутствии поликислот. Аналогичные электростатические явления обнаружены в экспериментах с макромолекулами, несущими вдоль основной цепи положительно заряженные группы [111, 112].

В случае катализируемого кислотами расщепления положительно заряженных сложных эфиров показано, что ускоряющее влияние катализатора возникает не только вследствие электростатического эффекта концентрирования как протонов, так и заряженного субстрата в областях, занимаемых поликислотами, но также и вследствие гидрофобных сил. Поликислоты со значительно гидрофобным характером более эффективны, чем имеющие чисто ионную природу, и на практике они проявляют повышенную по сравнению со свободными кислотами активность даже по отношению к незаряженным эфирам. Кроме того, при изучении гомологов алкильных эфиров возрастание скорости процесса наблюдали в том же ряду, в котором усиливаются гидрофобные взаимодействия [106, 110].

Вклад гидрофобных взаимодействий можно не принимать во внимание в реакциях компактных неорганических ионов [113, 114], например:



В этом случае введение ряда полианионов — производных сульфокис-

лоты (см. схему 8) в концентрациях до $\sim 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л приводит к увеличению скорости более чем в $\sim 10^5$ раз, и, как можно было предсказать, добавление простых электролитов резко снижает каталитический эффект [113]. Кроме того, при увеличении концентрации полианиона скорость проходит через максимум. Это согласуется с представлениями о том, что в конце концов доля полианионов становится столь высокой, что все реагирующие катионы будут связаны внутри полимерных областей, и поэтому при дальнейшем увеличении концентрации полимера неизбежно происходит снижение действующей локальной концентрации реагента.

3.3. Катализаторы межфазного переноса на носителях

3.3.1. Катализ с межфазным переносом

Когда два реагента находятся преимущественно в разных фазах, например в двух несмешивающихся жидкостях или в жидкости и в твердом теле, реакция между ними обычно протекает очень медленно, а в некоторых случаях не обнаруживается вообще [115]. Очень часто один реагент представляет собой неорганическую соль в виде твердого вещества или водного раствора, а другой – органическое вещество в жидком состоянии или растворенное в органическом растворителе. В некоторых случаях проблему можно решить с помощью таких растворителей, как спирты, ацетон, диоксан и тетрагидрофуран, в то время как в других необходимо использовать значительно более сильно сольватирующие катионы среды, например диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил и гексаметилфосфорамид. Преимущество сольватирующих катионов растворителей заключается в том, что сопряженные анионы остаются по существу несольватированными. К сожалению, эти растворители относительно дороги, их трудно очистить и высушить и часто невозможно после окончания экспериментов полностью отделить от продуктов.

Удобное решение этих проблем, предложенное в последние годы, связано с использованием так называемых катализаторов межфазного переноса [116, 117]. Они представляют собой ониеые соли, обычно четвертичные аммониевые или фосфониевые, краун-эфиры, криптанды или линейные полиэфиры. Предполагают, что механизм катализа в некоторой степени изменяется в зависимости от типа рассматриваемой системы [116], но в простейшем случае представляет собой реакцию замещения типа S_N2 , которая характерна для взаимодействия находящегося в водном растворе нуклеофила Y^- с алкилгалогенидом

RX в органической фазе [115] (схема 9)·

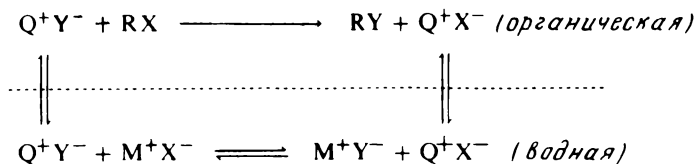


Схема 9.

где M^+Y^- — соль щелочного металла, нуклеофила, а Q^+X^- — ониевая соль катализатора. Ониева соль в водной фазе находится в равновесии с ионной парой Q^+Y^- , и вследствие относительно гидрофобного характера Q^+ анион Y^- эффективно переходит в органическую фазу. Здесь они находятся в тесном контакте с алкилгалогенидом, поэтому легко протекает замещение. В заключение замещаемый анион X^- в виде ионной пары Q^+X^- переходит обратно в водную фазу и цикл превращений заканчивается.

Полагают, что с другими, нейтральными катализаторами действует сходный механизм. Отличие состоит в том, что ион щелочного металла M^+ сам становится более гидрофобным в результате специфически сольватации или комплексообразования с катализатором. Эта частица затем участвует в превращениях, аналогичных превращениям ониевого иона.

Показано, что наиболее-эффективны четвертичные аммониевые ионы, которые содержат четыре относительно больших алкильных заместителя, а не те из них, которые содержат один особенно длинный заместитель. Так как для ионов, которые содержат четыре относительно больших алкильных заместителя, и других нейтральных катализаторов в водных растворах не наблюдают критических явлений мицеллообразования, этот тип катализа совершенно отличается от мицеллярных процессов [118]. Кроме того, скорости реакций, как правило, линейно зависят от концентрации катализатора, причем катализатор можно применять в концентрациях в сотни раз меньше, чем те, которые используют в мицеллярных системах.

Во многих случаях не только осуществляются процессы межфазного переноса, но одновременно также и активация нуклеофила Y^- . Вероятно, это происходит потому, что нуклеофил в органической фазе практически не сольватирован и существует в виде свободной ионной пары со своим гидрофобным противоионом. Роль воды в этой системе еще не понята надлежащим образом, так как в некоторых случаях

ее присутствие вредно влияло на химическую реакцию. Некоторые катализируемые путем межфазного переноса реакции между твердым телом и жидкостью происходят с большими скоростями и с высокими степенями превращения, поэтому особенно необходимо дальнейшее изучение таких систем.

3.3.2. Катализаторы межфазного переноса на полимерных носителях

Один из недостатков катализа с межфазным переносом состоит в том, что он связан с добавлением в реакционную смесь вещества, которое необходимо в свою очередь удалять на одной из последующих стадий. Кроме того, некоторые из особенно часто применяемых катализаторов, например краун-эфиры, криптанды и оптически активные ониеовые соли (разд. 3.3.4), дороги и, несомненно, заслуживают того, чтобы затратить некоторые усилия на их регенерацию. Следовательно, присоединение этих частиц к носителю из сшитого полимера очень привлекательно, так как в большой мере будут проявляться все обычные преимущества сохранения, выделения и регенерации катализатора.

Вероятно, первое успешное применение катализатора межфазного переноса на полимерном носителе осуществлено в работе [119] со связанной солью бензилтриалкиламмония, хотя впоследствии сразу же после него были опубликованы результаты, относящиеся к этим же частицам [120], а также к солям фосфония, краун-эфиром и криптандам на носителях [121]. Так как сшитый полимер можно рассматривать как третью отличающуюся фазу, был предложен термин "трехфазный" катализ [119, 122 – 124]. Хотя это выражение может быть не очень точно в свете появляющихся экспериментальных результатов, тем не менее оно дает полезные качественные представления о составе смеси и поэтому приобретает все большую популярность [125, 126].

Если в системе на носителе действует механизм, аналогичный тому, который предполагают для несвязанных катализаторов, то необходимо допустить существование границы между фазами возле каталитических центров, как это показано на схеме 10. Процесс переноса

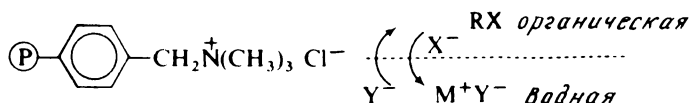
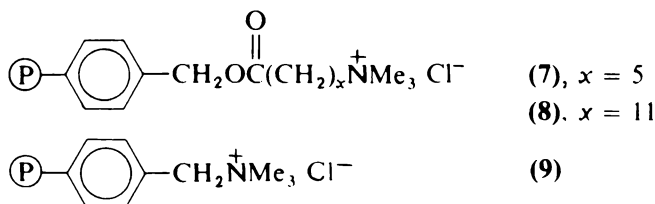
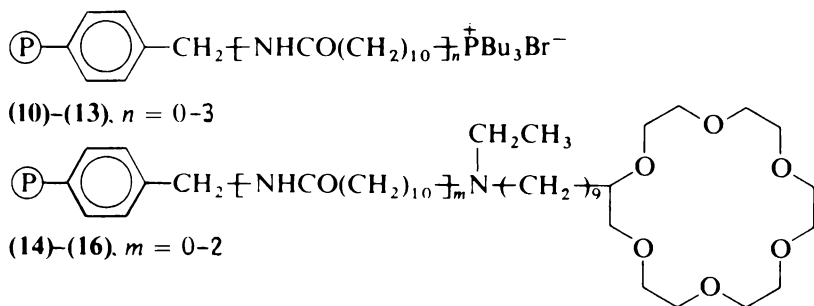


Схема 10.

анионов через границу и обратно может осуществляться путем локальных движений основной цепи и боковой группы носителя. На основании этой модели можно предсказать, что эффективность катализа легко улучшить при увеличении длины и, следовательно, гибкости связи между катализатором и основной цепью полимера путем введения "промежуточной рукоятки", и это, по-видимому, на практике действительно так [120, 127 – 129]. При изучении каталитического действия трех связанных аммониевых солей (7), (8) и (9) при алкилировании 2-нафтола обнаружено, что "промежуточная рукоятка" приводит к значительному увеличению активности [120]:



Аналогично этому при исследовании катализаторов (10) – (16) процессов замещения брома в 1-бромоктане иодидом и ионом тиофенолята показано, что в этом случае время осуществления реакции на 50% снижается приблизительно в 10 раз при увеличении длины "промежуточной рукоятки" [127]. В других работах продемонстрировано каталитическое действие связанных краун-эфиров в реакциях замещения [130], а также эффективность пиридиновых групп на носителях [125]. Роль подвижности связанного катализатора еще выше при использовании носителей "макросетчатого" типа [129] (гл. 1, разд. 1.3.1), которые получены путем сшивания линейных полимерных частиц и обычно представляют собой очень гибкие сетки, способные поглощать большие объемы растворителя.



По-видимому, обычно связанные соли фосфония, краун-эфиры и

криптандалы являются более хорошими катализаторами межфазного переноса, чем нанесенные на полимеры соли аммония [121], и обладают более высокой термической стабильностью [121, 131]. Это соответствует известным свойствам несвязанных частиц [117]. Хотя почти нет подробных сведений о кинетике реакций в таких системах, скорости, по-видимому, линейно зависят как от концентраций субстратов [122, 127, 128], так и от количества используемого катализатора [122, 128]. Влияние концентраций функциональных групп на носителях или частоты расположения каталитических центров вдоль полимерного каркаса в настоящее время не выяснено [120 – 122]. Оказывается, что, в то время как одна система функционирует со значительной эффективностью в тех случаях, когда основная цепь практически полностью замещена [120], активность родственной системы резко падает при увеличении содержания функциональных групп от ~20% до 46 – 76% [122]. Различие можно объяснить тем, что во втором случае катализатор межфазного переноса близко прикреплен к основной цепи макромолекулы носителя, в то время как первый связан с применением "промежуточной рукоятки". Обычно общее количество используемого катализатора может меняться в широких пределах вплоть до 100 мол. % в расчете на субстрат. Однако эффективны бывают и количества ~1 мол. %. Это очень хорошо показывает преимущества связанных частиц, так как даже при таких больших количествах добавок не возникает проблем, связанных с дополнительным разделением и очисткой, в связи с тем, что связанные частицы легко отделить фильтрованием и промыть.

Довольно часто катализаторы на носителях выгодно отличаются от их несвязанных аналогов, хотя в некоторых случаях их активность несколько ниже. Большинство работ проводят, используя в качестве носителей стиролдивинилбензолные смолы гелеобразного типа (степень сшивания 1 – 4%), а в случае связанных аммониевых солей удобным источником оказываются промышленные ионообменные смолы. Успешно применяют также макропористые смолы [120, 122, 130], полимеры типа "воздушных зерен" [122] и кремнезем [128]. Однако недостатком последнего из упомянутых материалов является растворимость в сильнощелочной среде.

В работах [132, 133] довольно подробно изучена способность линейных поливинилбензокраун-эфиров связывать катионы, а также их эффективность как катализаторов процессов декарбоксилирования. Хотя они и не играют в этом случае роли катализаторов межфазного переноса, совершенно ясно близкое соответствие этих двух областей

систему вода — метиленхлорид, а в качестве катализатора — нанесенные на полимер аммониевые соли, то почти исключительно образуются продукты алкилирования по атому кислорода (схема 11). Это подтверждает, что происходит перенос аниона в биполярный органический растворитель с удалением специфической сольватной оболочки у нафтолят-иона.

Описан также ряд синтезов, связанных с взаимодействием ди-хлоркарбенов как с олефинами [123, 136], так и с альдегидами [136] в присутствии катализаторов межфазного переноса. Органической фазой в этом случае является хлороформ, который под воздействием сильного основания является и источником карбена (схема 12). В реакциях получены практически количественные выходы [123].

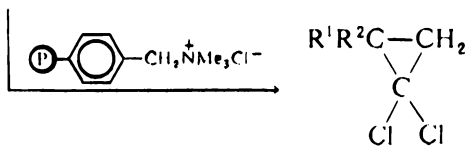
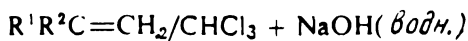


Схема 12.

Внимание ряда исследователей привлекло также C-алкилирование нитрилов [126, 136, 137] (схема 13). Органическая фаза в этом случае состоит только из реагентов, и хотя в некоторых реакциях получены высокие выходы [136], в других не удалось получить устойчивых результатов [126]. В последнем случае, возможно, возникали диффузионные ограничения, так как в качестве катализаторов использовали промышленные ионообменные смолы со степенью сшивания преимущественно около 8% (гл. 1, разд. 1.4.2).

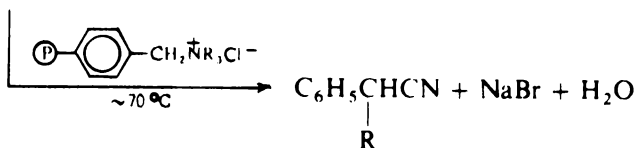


Схема 13.

Нанесенные на полимеры частицы, участвующие в межфазном переносе, успешно используют и для катализа других превращений, включая дегалогенирование вицинальных дибромидов смесью иодида

и тиосульфата натрия с образованием алкенов [123], окисление спиртов до альдегидов с помощью гипохлорита натрия [123], хлорирование спиртов дихлоркарбеном [123] и протекающие в присутствии сильных оснований реакции карбонильных соединений с алкилгалогенидами [129], хлорметил-*n*-толилсульфонами или хлорфенилацетонитрилом [138], приводящие соответственно к замещенным кетонам [129] и оксиранам [138] (схема 14):

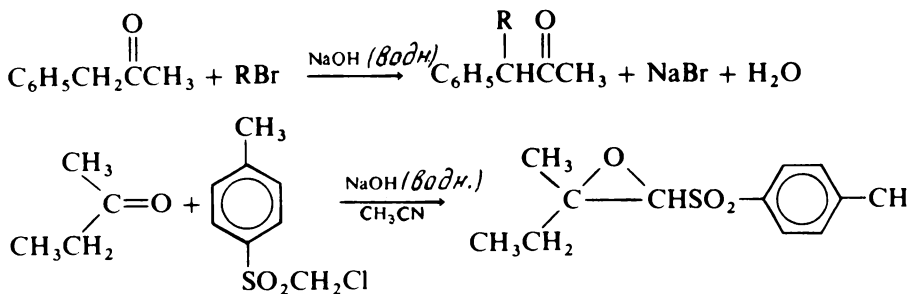
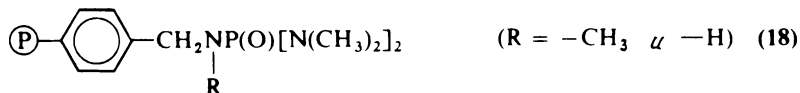
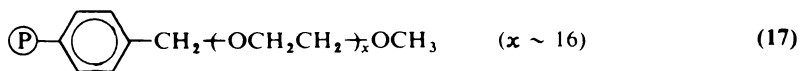


Схема 14.

3.3.4. "Растворители" и "соразтворители" на полимерных носителях

Как было отмечено в разд. 3.3.1, одно из простейших решений проблемы, возникающей вследствие того, что реагенты оказываются разделены фазовой границей, заключается в устранении этой границы путем использования одного растворителя или смеси растворителей, которые растворяют оба реагента. В принципе нанесенные на полимеры аналоги таких растворителей или соразтворителей при добавлении в гетерофазную систему могут эффективно действовать как реагенты межфазного переноса при условии, что связанные частицы обладают достаточной молекулярной подвижностью, чтобы оказывать то же влияние, что и в несвязанном состоянии.

Впервые выражение "соразтворители" на полимерном носителе было предложено для описания связанных со смолой линейных олигомеров этиленоксида (17) [139, 140], хотя ранее уже было опубликовано сообщение о синтезе связанного с полимерным носителем — линейным полистиролом — аналога гексаметилфосфорамиды (18) [141].



Известно, что биполярные апротонные растворители, подобные гексаметилфосфорамиду, эффективно сольватируют ионы щелочных металлов и, следовательно, способствуют более легкому осуществлению нуклеофильного замещения [142, 143] и реакций с образованием карбоанионов [142]. Не удивительно поэтому, что связанный фосфорамид (18) ($\text{R} = \text{CH}_3$) действительно обладает функциями катализатора межфазного переноса в реакциях замещения, осуществляемых с использованием водных растворов ионов иодида или ацетата и раствора *n*-октилбромид в толуоле [141], вероятно, действуя путем специфического сольватирования их противоиона K^+ и увеличивая его гидрофобность. Кроме того, линейные макромолекулярные частицы, по-видимому, более активны, чем их низкомолекулярные модельные соединения, причем авторы работы [141] приписывают этот эффект кооперативному взаимодействию соседних групп, расположенных вдоль основной цепи полимера.

Получен также структурно идентичный, но связанный уже со смолой фосфорамид, причем в качестве носителя использовали полистирол со степенью сшивания 1% [144]. Его успешно применяли как катализатор замещения ионами цианида, хлорида и гидроксид атомов галогена в алкилгалогенидах. При использовании двух связанных катализаторов, один из которых имел более высокое содержание фосфорамида, чем другой ($\sim 92\%$ замещенных ядер по сравнению с $\sim 17\%$), катализатор с более высоким содержанием фосфорамида оказался эффективнее. При проведении реакций с солями щелочных металлов в отсутствие воды (разд. 3.3.5) в качестве сокатализатора применяли 18-краун-6. Совсем недавно описан аналог пентаметилфосфорамида (18) ($\text{R} = \text{H}$) на полимерном носителе [172]. Его возможности как катализатора межфазного переноса в реакциях различных неорганических солей с органическими субстратами превосходят возможности производного гексаметилфосфорамида (18) ($\text{R} = \text{CH}_3$). Авторы работы [172] приписали это наличию аминогруппы атома водорода, способного участвовать в образовании водородных связей с анионами солей, в то время как сама фосфорамидная группа одновременно вступает в координационную связь

с ионами металла. Можно ожидать, что это дополнительное взаимодействие ускорит процесс межфазного переноса, хотя одновременно оно может понизить нуклеофильность аниона.

Олигомеры этиленоксида также довольно широко используют в качестве соразтворителей, причем известно, что они могут активировать заряженные нуклеофилы путем специфического взаимодействия с их противоионами — ионами щелочных металлов, действуя в этом отношении как "неспецифические краун-эфиры". Следовательно, не удивительно, что нанесенные на смолы моноэфиры олигоэтиленгликолей (17) катализируют реакции замещения в алкилгалогенидах при действии водных растворов фенолята или гидроксида натрия [139, 173]. Кроме того, эти катализаторы обладают некоторой селективностью по отношению к субстратам, возникающей в результате различий в растворимости алкилгалогенидов в фазе органического растворителя и полимера, определяющихся термодинамикой систем [174]. Однако в присутствии отдельной водной фазы скорости реакций обычно довольно малы, и это, по-видимому, не слишком удивительно, так как, несмотря на то, что диметилловые эфиры олигоэтиленгликолей будут увеличивать растворимость соли калия в органических растворителях, их способность экстрагировать эти соли из водных растворов значительно ниже, чем краун-эфиров [146]. На практике нанесенные на полимеры линейные полиэфиры являются значительно более эффективными катализаторами межфазного переноса в процессах с участием твердых солей щелочных металлов (разд. 3.3.5). Такие полиэфиры легко поглощают как воду, так и органические растворители, и эксперименты с нитроксильными радикалами, используемыми в качестве спиновых зондов, ясно показали, что в пределах полимерного носителя одновременно существуют относительно жидкие полярные и неполярные зоны [140].

3.3.5. Межфазный перенос в системе твердое тело — жидкость

Резкое увеличение растворимости твердых солей щелочных металлов в органической среде при использовании краун-эфиров [117], четвертичных аммониевых солей [147, 148] и линейных полиэфиров [117, 146, 149] позволило осуществить ряд интересных синтезов в отсутствие воды. Однако мысль о том, что частицы на твердом носителе могут катализировать реакцию между твердым телом и жидкостью, на первый взгляд кажется невероятной. Тем не менее этот

казалось бы, неправдоподобный катализ действительно имеет место, причем его эффективность довольно значительна [128, 145]. В первом кратком сообщении, относящемся к этой системе, рассмотрены нанесенные на кремнезем соли фосфония, используемые в качестве катализатора реакции фталимида калия с бензилхлоридом и *n*-гексильным эфиром *n*-толуолсульфокислоты [128]. Выход соответствующих фталимидов составлял ~95 и 50%. В случае реакций твердых солей с алкилгалогенидами, катализируемых связанным фосфорамидом [144], для увеличения растворимости соли был добавлен 18-краун-6, и поэтому неясно, является ли катализатор посредником между твердым телом и жидкостью или между реагентами, находящимися в растворе.

При осуществлении процессов замещения галогена в *n*-бутилбромиде, проводимых в толуоле твердыми фенолятами щелочных металлов и катализируемых моноэфирами олигоэтиленгликолей, нанесенными на смолу (17), дополнительный катализатор не использовали [145], и, по крайней мере на первый взгляд, твердое тело является посредником между твердым телом и жидкостью. В присутствии воды связанный катализатор приводит обычно к увеличению скорости приблизительно в 2 раза, в то время как в отсутствие отдельной водной фазы реакция протекает в 12 – 100 раз быстрее, чем без катализатора. Влияние катализатора усиливается при увеличении длины связанного полиэфира при заданном молярном количестве эфирных звеньев, причем наиболее эффективной из изученных является смола, содержащая полиэфирные цепи с ~30 звеньями этиленоксида. Как и можно было предположить, фенолят калия реагирует лучше, чем натриевая соль. Кинетические эксперименты указывают на участие всех связанных молекул полиэфиров, а не только тех, которые находятся на внешней стороне бусинок смолы. На основе этого можно предположить, что фенолят щелочного металла проникает в смолу. Это могло бы осуществляться тремя способами. Во-первых, соль могла бы быть достаточно растворима в органическом растворителе для того, чтобы проникнуть в смолу в виде молекулярного раствора. Во-вторых, следы примесей несвязанного полиэфира могли бы действовать как "паром", переносящий соль внутри бусинок. В-третьих, физическое соприкосновение частиц смолы и соли могло бы давать возможность сначала образовываться комплексам ионов металлов с полиэфирными цепями поверхности, за которым следует быстрое "перепрыгивание" или процесс переноса между полиэфирными молекулами, способствующий переносу соли внутри смолы. В реакциях с участием иодида натрия в бензоле соль

достаточно растворима в этом растворителе для того, чтобы считать приемлемым первое объяснение [175, 176], однако в случае фенолята калия и толуола, по-видимому, более вероятен третий механизм [177].

3.3.6. Оптически активные катализаторы

Известно, что оптически активные амины индуцируют круговой дихроизм в ароматических карбоновых кислотах при их взаимодействии с этими молекулами [150], поэтому был предпринят ряд попыток использовать оптически активные катализаторы межфазного переноса для получения оптически активных соединений. С переменным успехом были применены оптически чистые четвертичные аммониевые производные на основе эфедрина (19) [151 – 156]. Одна из проблем при использовании этих катализаторов заключается в том, что под действием сильных оснований из самого фрагмента эфедрина может образовываться оптически активный эпоксид, что приводит к затруднениям при оценке выходов оптических изомеров (схема 15):

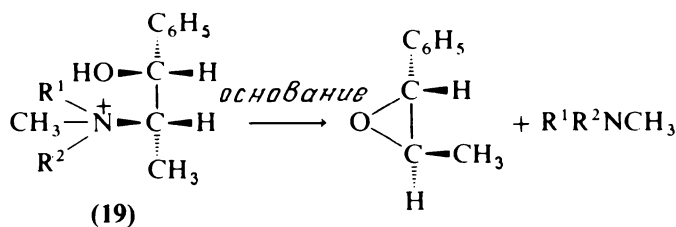
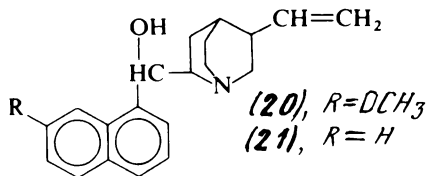


Схема 15.

Образование оптически активных эпоксидов при взаимодействии пероксида водорода с халконами, в котором в качестве катализатора межфазного переноса используют бензольную соль хинина (20), по-видимому, представляет собой случай явного асимметрического влияния оптически активного катализатора, причем сообщают о весьма значительных оптических выходах, вплоть до 25% [157, 158].

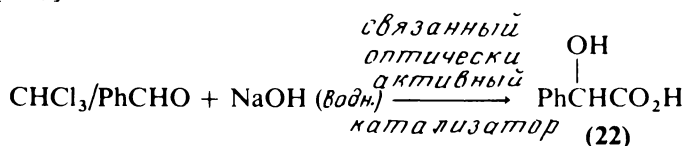


Недавно с тем же катализатором межфазного переноса при восстановлении фенол-трет-бутилкетона боргидридом натрия [159] были

получены оптические выходы около 32%, в то время как структурно очень близкие оптические активные аммониевые соли на основе хинина (21) в реакциях (\pm)-2-бромалканоатов и фталимида калия, протекающих в условиях катализа межфазного переноса в системе твердое тело — жидкость, давали оптические выходы вплоть до 20% [160]. Катализатор на основе хинона (21) является относительно жестким конформационно, и это может быть важным фактором того, что он влияет на асимметрию продуктов. В случае реакций карбонильных соединений, по-видимому, существенным для такого влияния является наличие гидроксильной группы в β -положении к аммонийной [138, 159].

Недавно также были изучены оптически активные катализаторы на полимерных носителях. Исключительно в качестве основных катализаторов в различных гомогенных реакциях использован ряд оптически активных линейных третичных аминов [161 — 164], и, хотя это выходит за пределы данного раздела, уместно о них упомянуть, так как некоторые из применяемых для этого оптически активных аминогрупп уже были рассмотрены ранее.

Что касается катализаторов межфазного переноса, то необходимо отметить, что линейный поли-4-винилпиридин, частично переведенный в четвертичные аммониевые соли с помощью оптически активных алкилбромидов, обеспечивает высокий химический выход этилирования фенилацетонитрила [137]. К сожалению, избыток одного из энантиомеров при этом незначителен. Однако авторы той же работы [137] получили оптически активные катализаторы межфазного переноса при взаимодействии линейного поли-4-хлорметилстирола с оптически активными аминами. С этими катализаторами в двухфазном процессе взаимодействия дихлоркарбена с бензальдегидом получена миндальная кислота (22), причем достигнуты оптические выходы вплоть до 10% [136]:



Еще более обнадеживающие результаты получены при осуществлении реакции Дарзана [138] (схема 14). В реакциях карбонильных соединений с хлорметил-*n*-толилсульфоном или хлорфенилацетонитрилом в двухфазной системе в присутствии в качестве катализатора оптически активных аммониевых солей, и в этом случае полученных на основе галогенидов *N*-алкил-*N*-метилэфедрина, образуются оксираны,

которые обычно имеют избыток энантиомера, составляющий 0 – 2,5%. Однако когда оптически активный катализатор находится на подложке из сополимера стирола и дивинилбензола со степенью сшивания 1%, то оптический выход возрастает до 20 – 25%. И снова наличие гидроксильной группы в β -положении к аммонийной является необходимым условием для заметного влияния на асимметрию продуктов. По-видимому, это связано со способностью таких катализаторов с помощью данного заместителя взаимодействовать с карбонильной группой реагента. Однако еще остается без объяснения эффект увеличения активности катализатора в результате связывания с носителем.

Несколько исследовательских групп занимались синтезом оптически активных краун-эфиров, способных специфически выбирать один энантиомер из смеси оптических изомеров первичных аммониевых солей [165 – 168]. На практике они были присоединены как к носителям из кремнезема [169, 170], так и из смолы [171]. С помощью таких катализаторов осуществлено полное хроматографическое разделение солей α -аминокислот и эфиров. Хотя это применение катализаторов не связано с межфазным переносом, следует отметить, что между данными областями существует близкое соответствие.

3.4. Заключение

Ионообменные смолы находят применение в качестве катализаторов уже довольно значительное время. Описано большое число полезных приложений. В проводимых исследованиях, вероятно, наиболее успешно по сравнению с другими системами удастся понять механизм действия носителя, и это служит основой для объяснения результатов, получаемых с другими системами.

Необходимо еще более глубокое понимание реальной структуры сильнокислых смол в безводной среде, так как именно с помощью таких систем возможны новые достижения.

Относительно новый класс веществ представляют собой катализаторы межфазного переноса на носителях, родственные по структуре низкомолекулярным аналогам. Уже сейчас появилось много интересных результатов, и несомненно, что дальнейшие усилия исследователей позволят найти еще более перспективные приложения. В частности, по-видимому, главным шагом вперед является использо-

вание оптически активных катализаторов на носителях для синтеза многих ценных веществ. Кроме того, осуществляемые с их помощью процессы служат примерами химических превращений, успешно проводимых сегодня во многих исследовательских лабораториях.

Литература

1. *Sherry H.S.*, in: "Ion Exchange", ed. by Marinsky J.A., Vol. 2, Marcel Dekker, New York, 1969, Chapter 3.
2. *Adams B.A., Holmes E.L.*, J.Soc.Chem.Ind., **54**, 1T (1935).
3. *Bauman W.C.*, Ind.Eng.Chem., **38**, 46 (1946).
4. *Bauman W.C.*, пат. США 2466675 (1949).
5. *Mueller H.*, пат. ГДР 24439 (1962).
6. Permutit Co.Ltd., англ. пат. 895977 (1960).
7. *Pepper K.W., Paisley H.M., Young M.A.*, J.Chem.Soc., **1953**, 4097.
8. *Millar J.R., Smith D.G., Marr W.E., Kressman T.R.E.*, J.Chem. Soc., **1963**, 218.
9. *Wheaton R.M., Harrington D.F.*, Ind.Eng.Chem., **44**, 1796 (1952).
10. *Hale D.K., Reichenberg D.*, Discuss.Faraday Soc., **7**, 79 (1949).
11. *Wheaton R.M., Hatch M.J.*, in: "Ion Exchange", ed. by Marinsky J.A., Vol.2, Marcel Dekker, New York, 1969, Chapter 6.
12. *Astle M.J.*, in: "Ion Exchangers in Organic and Biochemistry", ed. by Calman C., Kressman T.R.E., Interscience, New York, 1957, Chapter 36, p. 658.
13. *Полянский Н.Г.*, Усп. хим., **31**, 1962, с. 1046.
14. *Полянский Н.Г.*, Усп. хим., **39**, 1970, с. 504.
15. *Sugihara M.*, Sci. and Ind., **37**, 334 (1963).
16. *Vesley G.F., Stenberg V.I.*, J.Org.Chem., **36**, 2548 (1971).
17. *Stenberg V.I., Vesley G.F., Kubik D.*, J.Org.Chem., **36**, 2550 (1971); **39**, 2815 (1974).
18. *Patwardham S.A., Dev S.*, Synthesis, **1974**, 348.
19. *Moffatt J.G.*, J.Amer.Chem.Soc., **85**, 1118 (1963).
20. *Harms W.M., Eisenbraun E.J.*, Org.Prep.Proc.Int., **3**, 239 (1971).
21. *Scott L.T., Naples J.O.*, Synthesis, **1973**, 209.
22. *Moriyama H., Sugihara Y., Nakanishi K.*, Tetrahedron Lett., **1968**, 2851.
23. *Kosower E.W., Patton P.W.*, J.Org.Chem., **26**, 1318 (1961).
24. *Helferich F.*, in: "Ion Exchange", McGraw-Hill, New York, 1962, Chapter 11.
25. *Bernhard S.A., Hammett L.P.*, J.Amer.Chem.Soc., **75**, 5834 (1953).
26. *Deuel H., Solms J., Anyas-Weisz L., Huber G.*, Helv.Chim.Acta, **34**, 1849 (1951).

27. *Lagos A.S., Kitchener J.A.*, Trans.Faraday Soc., **56**, 1245 (1960).
28. *Mastagli P., Floc'h A., Durr G.*, Comptes Rendus, **235**, 1402 (1952).
29. *Sussman S.*, Ind.Eng.Chem., **38**, 1228 (1946).
30. *Bobbitt J.M., Doolittle R.E.*, J.Org.Chem., **29**, 2298 (1964).
31. *McCain G.H.*, J.Org.Chem., **23**, 632 (1958).
32. *Wadman W.H.*, J.Chem.Soc., **1952**, 3051.
33. *Astle M.J., Zaslowsky J.A.*, Ind.Eng.Chem., **44**, 2871 (1952).
34. *Olah G.A., White A.M., O'Brien D.H.*, in: "Carbonium Ions", ed. by Olah G.A., von Schleyer P., Vol.IV, Wiley Interscience, New York, 1973, Chapter 31, p. 1702.
35. *Gillespie R.J., Pez G.P.*, Inorg.Chem., **8**, 1233 (1969).
36. *Commeyras A., Olah G.A.*, J.Amer.Chem.Soc., **91**, 2929 (1969).
37. *Kelly J.T.*, пат. США 2843642 (1958).
38. *Huang T.J., Yurchak S.*, пат. США 3855343 (1974).
39. *Magnotta V.L., Gates B.S., Schuit G.C.A.*, Chem.Comm., **1976**, 342.
40. *Magnotta V.L., Gates B.C.*, J.Pol.Sci.Chem., **15**, 1341 (1977).
41. *Magnotta V.L., Gates B.C.*, J.Catalysis, **46**, 266 (1977).
42. *Olah G.A., Kaspi J., Bukala J.*, J.Org.Chem., **42**, 4187 (1977).
43. *Olah G.A., Meider D.*, Synthesis, **1978**, 358.
44. *Kaspi J., Olah G.A.*, J.Org.Chem., **43**, 3142 (1978).
45. *Kaspi J., Montgomery D.D., Olah G.A.*, J.Org.Chem., **43**, 3147 (1978).
46. *Kotanigawa J.*, Bull.Chem.Soc.Japan., **47**, 950 and 2466 (1974).
47. *Neckers N.C., Kooistra D.A., Green G.W.*, J.Amer.Chem.Soc., **94**, 9284 (1972).
48. *Blossey E.C., Turner L.M., Neckers D.C.*, J.Org.Chem., **40**, 959 (1975).
49. *Blossey E.C., Turner L.M., Neckers D.C.*, Tetrahedron Lett., **1973**, 1823.
50. *Naik K.M., Sivaram S.*, in: "Proceedings of the IUPAC International Symposium on Macromolecules", Dublin, July 1977, Vol.2, p. 479.
51. *Frilette V.J., Mower E.B., Rubin M.K.*, J.Catalysis, **3**, 25 (1964).
52. *Bochner M.B., Gerber S.M., Vieth W.R., Rodger A.J.*, Ind.Eng.Chem. Fund., **4**, 314 (1965).
53. *Davies C.W., Thomas G.G.*, J.Chem.Soc., **1952**, 1607.
54. *Helfferich F.*, J.Amer.Chem.Soc., **76**, 5567 (1954).
55. *Thomas G.G., Davies C.W.*, Nature, **159**, 372 (1947).
56. *Tartarelli R., Nencetti C., Bacaredda M., Cagnianelli S.*, Ann. Chim. (Rome), **1966**, 1108.
57. *Ancillotti F., Marcello M.M., Pescarollo E.*, J.Catalysis, **46**, 49 (1977).

58. *Gold V., Liddiard C.J.*, J.Chem.Soc., Faraday I, **73**, 1119 (1977).
59. *Gold V., Liddiard C.J.*, J.Chem.Soc., Faraday I, **73**, 1128 (1977).
60. *Tartarelli R., Lucchesi A., Stoppato B.*, J.Catalysis, **19**, 310 (1970).
61. *Affrossman S., Murray J.P.*, J.Chem.Soc. (B), **1966**, 1015.
62. *Hefner F.R., Trueblood K.N., Lucas H.J.*, J.Amer.Chem.Soc., **74**, 1333 (1952).
63. *Setinek K.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **42**, 979 (1977).
64. *Fulmer R.W.*, J.Org.Chem., **27**, 4115 (1962).
65. *Gilliland E.R., Bixler H.J., O'Connell J.*, Ind.Eng.Chem.Fund., **10**, 185 (1971).
66. *Heath H.W., Gates B.C.*, Amer.Inst.Chem.Eng.J., **18**, 321 (1972).
67. *Noller H., Hassler A.*, J.Chem.Phys., **55**, 255 (1958).
68. *Sevcik S., Stamberg J., Prochazka M.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **33**, 1327 (1968).
69. *Jerabek K.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **42**, 805 (1977).
70. *Prokop Z., Setinek K.*, Coll.Czech.Chem.Comm., **42**, 3123 (1977).
71. *Martinec A., Setinek K., Beranek L.*, J.Catalysis, **51**, 86 (1978).
72. *Wheeler A.*, in: "Catalysis", ed. by Emmett P.H., Vol.2, Reinold Publishing Corp., New York, 1955, p 105.
73. *Thiele E.W.*, Ind.Eng.Chem., **31**, 916 (1939).
74. *Gupta V.P., Douglas W.J.M.*, Amer.Inst.Chem.Eng.J., **13**, 883 (1967).
75. *Langmuir I.*, Trans.Faraday Soc., **17**, 621 (1922).
76. *Hinshelwood C.N.*, in: "The kinetics of Chemical Change", Oxford University Press, New York, 1970.
77. *Kabel R.L., Johanson L.N.*, Amer.Inst.Chem.Eng.J., **8**, 621 (1962).
78. *Uematsu T.*, Bull.Chem.Soc.Jap., **45**, 3329 (1972).
79. *Thornton R., Gates B.C.*, J.Catalysis, **34**, 275 (1974).
80. *Ehreich I.E., Metzner A.E.*, Amer.Inst.Chem.Eng.J., **2**, 496 (1959).
81. *De Mourges L., Peyron F., Trambouze Y., Prette M.*, J.Catalysis, **7**, 117 (1967).
82. *Jeramian A.A., Gottifredi J.C., Cunningham R.E.*, J.Catalysis, **12**, 245 and 247 (1968).
83. *Gates B.C., Johanson L.N.*, Amer.Inst.Chem.Eng.J., **17**, 981 (1971).
84. *Teshima H., Sumi T., Morita N.*, Nippon Kagaku Kaishi, **4**, 711 (1972).
85. *Bernhard S.A., Hammett L.P.*, J.Amer.Chem.Soc., **75**, 1798 (1953).
86. *Bernhard S.A., Garfield E., Hammett L.P.*, J.Amer.Chem.Soc., **76**, 991 (1954).
87. *Riesz P., Hammett L.P.*, J.Amer.Chem.Soc., **76**, 992 (1954).
88. *Affrossman S., Murray J.P.*, J.Chem.Soc., (B), **1968**, 579.

89. *Davini P., Tartarelli R.*, *Chim.Ind.(Milan)*, **53**, 1119 (1971); **54**, 1133 (1972).
90. *Davini P., Tartarelli R.*, *Ann.Chim.(Rome)*, **62**, 444 (1972).
91. *Gates B.C., Rodriguez W.*, *J.Catalysis*, **31**, 27 (1973).
92. *Knozinger E., Noller H.*, *Z.Phys.Chem.(Frankfurt)*, **55**, 59 (1967); **79**, 130 (1972).
93. *Kampschulte-Schewing I., Zundel G.*, *J.Phys.Chem.*, **74**, 2364 (1970).
94. *Gates B.C., Johanson L.N.*, *J.Catalysis*, **14**, 69 (1969).
95. *Gates B.C., Schwab G.M.*, *J.Catalysis*, **15**, 430 (1969).
96. *Gates B.C., Wisnouskas J.S., Heath H.W., Jr.*, *J.Catalysis*, **24**, 320 (1972).
97. *Wesley R.B., Gates B.C.*, *J.Catalysis*, **34**, 288 (1974).
98. *Klein J., Widdecke H.*, in: "Proceedings of the IUPAC International Symposium on Macromolecules", Dublin, 1977, Vol.2, p.111.
99. *Pines H., Manassen J.*, *Adv.Catalysis*, **16**, 49 (1966).
100. *Arai K., Ogiwara Y.*, *Polymer J.*, **10**, 105 (1978).
101. *Arai K., Ise N.*, *Makromol.Chem.*, **176**, 37 (1975).
102. *Kern W., Scherlag B.*, *Makromol.Chem.*, **20**, 209 (1958).
103. *Ise N.*, *Adv.Polymer Sci.*, **7**, 536 (1971).
104. *Morawetz H.*, *Macromolecules in Solution*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1975.
105. *Okubo T., Ise N.*, *Adv.Polymer Sci.*, **25**, 136 (1977).
106. *Sakurada I., Sakaguchi Y., Ono T., Ueda T.*, *Makromol.Chem.*, **91**, 243 (1966).
107. *Morawetz H., Shafer J.A.*, *J.Phys.Chem.*, **67**, 1293 (1963).
108. *Arcus C.L., Howard T.L., South D.S.*, *Chem.and Ind.(London)*, **1964**, 1756.
109. *Kern W., Herold H., Scherlag B.*, *Makromol.Chem.*, **17**, 231 (1956).
110. *Yashikawa S., Kim O.K.*, *Bull.Chem.Soc.Jap.*, **39**, 1729 (1966).
111. *Arcus C.L., Gonzales C.G., Linneer D.F.C.*, *Chem.Comm.*, **1969**, 1377.
112. *Fernandez-Prini R., Baumgartner F.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **96**, 4489, (1974).
113. *Morawetz H., Vogel B.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **91**, 563 (1969).
114. *Morawetz H., Gordimer G.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **92**, 7532 (1970).
115. *Starks C.M.*, *J.Amer.Chem.Soc.*, **93**, 195 (1971).
116. *Dehmlow E.V.*, *Angew.Chem., Int.Ed.*, **16**, 493 (1977).
117. *Вебер В., Гокель Г.* Межфазный катализ в органическом синтезе. Пер. с англ. — М.: Мир, 1980.
118. *Fendler J., Fendler E.E.*, in: "Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems", Academic Press, New York, 1975.

119. *Regen S.L.*, J.Amer.Chem.Soc., **97**, 5956 (1975).
120. *Brown J.M., Jenkins J.A.*, Chem.Comm., **1976**, 458.
121. *Cinquini M., Colonna S., Montanari F., Tundo P.*, Chem.Comm., **1976**, 392.
122. *Regen S.L.*, J.Amer.Chem.Soc., **98**, 6270 (1976).
123. *Regen S.L.*, J.Org.Chem., **42**, 875 (1977).
124. *Regen S.L.*, in: "Catalysis in Organic Synthesis", ed. by Smith, Academic Press, New York, 1977, p. 119.
125. *Serita H., Ohtani N., Kimura C.*, Kobunshi Ronbunshu, **35**, 203 (1978).
126. *Komeili-Zadeh H., Dou H.J.M., Metzger J.*, J.Org.Chem., **43**, 156 (1978).
127. *Molinari H., Montanari F., Tundo P.*, Chem.Comm., **1977**, 639.
128. *Tundo P.*, Chem.Comm., **1977**, 641.
129. *Tundo P.*, Synthesis, **1978**, 315.
130. *Tomoi M., Abe O., Ikeda M., Kihara K., Kakiuchi H.*, Tetrahedron Lett., **1978**, 3031.
131. *Dou H.J.M., Gallo R., Hassanaly P., Metzger J.*, J.Org.Chem., **42**, 4275 (1977).
132. *Smid J., Shah S., Wong L., Hurley J.*, J.Amer.Chem.Soc., **97**, 5932 (1975).
133. *Shah S., Smid J.*, J.Amer.Chem.Soc., **100**, 1426 (1978).
134. *Blasius E., Maurer P.G.*, Makromol.Chem., **178**, 649 (1977).
135. *Kornblum N., Seltzer R., Haberfield P.*, J.Amer.Chem.Soc., **85**, 1148 (1963).
136. *Chiellini E., Saloro R.*, Chem.Comm., **1977**, 231.
137. *Chiellini E., Solaro R., D'Antone S.*, Makromol.Chem., **178**, 3165 (1977).
138. *Colonna S., Fornasier R., Pfeiffer U.*, J.Chem.Soc., Perkin I, **1978**, 8.
139. *Regen S.L., Dulak L.*, J.Amer.Chem.Soc., **99**, 623 (1977).
140. *Regen S.L.*, J.Amer.Chem.Soc., **99**, 3838 (1977).
141. *Tomoi M., Takubo T., Ikeda M., Kakiuchi H.*, Chem.Lett., **1976**, 473.
142. *Normant H.*, Angew.Chem., Int.Ed., **6**, 1046 (1967).
143. *Shaw J.E., Hsia D.Y., Parries G.S., Sawyer T.K.*, J.Org.Chem., **43**, 1017 (1978).
144. *Regen S.J., Nigan A., Besse J.J.*, Tetrahedron Lett., **1978**, 2757.
145. *McKenzie W.M., Sherrington D.C.*, Chem.Comm., **1978**, 541.
146. *Lee D.G., Chang V.S.*, J.Org.Chem., **43**, 1532 (1978).
147. *Hutchins R.O., Natale N.R., Cook N.J.*, Tetrahedron Lett., **1977**, 4167.
148. *Jonczyk A., Ludwikow M., Makosza M.*, Angew.Chem., Int.Ed., **17**, 72 (1978).
149. *Yanagida S., Noki Y., Okahara M.*, Tetrahedron Lett., **1977**, 2893.

150. Takenaka S., Ako M., Kotani T., Matsubara A., Tokura N., J.Chem. Soc., Perkin II, **1978**, 95.
151. Hiyama T., Mishima T., Sawada H., Nozaki H., J.Amer.Chem.Soc., **97**, 1626 (1975).
152. Hiyama T., Mishima T., Sawada H., Nozaki H., J.Amer.Chem.Soc., **98**, 641 (1976).
153. Colonna S., Fornasier R., Synthesis, **1975**, 531.
154. Balcells J., Colonna S., Fornasier R., Synthesis, **1976**, 266.
155. Masse J.P., Parayre E.R., Chem.Comm., **1976**, 438.
156. Fiaud J.C., Tetrahedron Lett., **1975**, 3495.
157. Helder R., Hummelen J.C., Laane R.W.P.M., Wiering J.S., Wynberg H., Tetrahedron Lett., **1976**, 1831.
158. Wynberg H., Chimia, **30**, 445 (1976).
159. Colonna S., Fornasier R., J.Chem.Soc., Perkin I, **1978**, 371.
160. Julia S., Ginebreda A., Guixer J., Chem.Comm., **1978**, 742.
161. Yamashita T., Yasueda H., Nakatani N., Nakamura N., Bull.Chem. Soc.Japan., **51**, 1183 (1978).
162. Yamashita T., Yasueda H., Nakamura N., Bull.Chem.Soc.Japan., **51**, 1247 (1978).
163. Ohashi S., Inoue S., Macromol.Chem., **150**, 105(1971); **160**, 69 (1972).
164. Inoue S., Ohashi S., Unno Y., Polymer J., **3**, 611 (1972).
165. Kyba E.P., Gokel G.W., De Jong F., Koga K., Sousa L.S., Siegel M.G., Kaplan L., Sogah G.D.Y., Cram D.J., J.Org.Chem., **42**, 4173 (1977).
166. Curtis W.D., King R.M., Stoddart J.F., Jones G.H., Chem.Comm., **1976**, 284.
167. Behr J.P., Lehn J.M., Vierling P., Chem.Comm., **1976**, 621.
168. Curtis W.D., Laidler D.A., Stoddart J.F., Jones G.H., J.Chem.Soc., Perkin II, **1977**, 1756.
169. Sogah G.D.Y., Cram D.J., J.Amer.Chem.Soc., **97**, 1259 (1975).
170. Sousa L.R., Sogah G.D.Y., Hoffman D.H., Cram D.J., J.Amer.Chem.Soc., **100**, 4569 (1978).
171. Sogah G.D.Y., Cram D.J., J.Amer.Chem.Soc., **98**, 3038 (1976).
172. Tomoi M., Ikeda M., Kakiuchi H., Tetrahedron Lett., **1978**, 3757.
173. Regen S.L., Besse J.J., McLich J., J.Amer.Chem.Soc., **101**, 116(1979).
174. Regen S.L., Nigam A., J.Amer.Chem. Soc., **100**, 7773 (1978).
175. Yanagida S., Takahashi K., Okahara M., Yukagaku, **28**, 14 (1979).
176. Yanagida S., Takahashi K., Okahara M., J.Org.Chem., **44**, 1099(1979).
177. MacKenzie W.M., Sherrington D.C., paper presented at IUPAC 26th International Symposium on Macromolecules, Mainz, September 1979.

4

Ферментоподобный катализ синтетическими линейными полимерами

Примечания

1. Значения молярностей относятся к концентрации мономерных звеньев, а не самого полимера.
2. Способ, использованный для изображения структуры сополимеров, не означает, что они являются блок-сополимерами.

Сокращения

АА	полимерные звенья, образованные акриламидом
АГК	анион гидроксамовой кислоты
АЛГК	анион N-лаурилбензогидроксамовой кислоты
АНДБ	анион 3-нитро-4-додеканоилоксибензойной кислоты
БЦТ	бромистый цетилтриметиламмоний
ВИ	полимерные звенья, полученные из винилимидазола
ВП	полимерные звенья, полученные из винилпиридина
ГК	глутаминовая кислота
ГТ	глутатион
И	имидазол
ИАФТ	иодид 3-ацетоксифенилтриметиламмония
ИНОТ	иодид 3-нонаноилоксифенилтриметиламмония
ЛГК	N-лаурилимидазолиагидроксамовая кислота
МГК	полимерные звенья, полученные из N-метилакрилоилгидроксамовой кислоты
НАБ	3-нитро-4-ацетоксибензоат
НАБС	3-нитро-4-ацетоксибензолсульфат
НФА	n-нитрофенилацетат
НФГ	n-нитрофенилгексаоат

ПВИ	пропивирилимидазол
ПЭИ	полиэтиленимин (этот полимер содержит первичные, вторичные и третичные аминогруппы)
NADP ⁺	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NADPH	восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат

4.1. Введение

Цель данной главы – суммировать последние достижения в катализе ферментоподобными полимерами. Эта ветвь химии полимеров привлекла значительное внимание исследователей в последнее десятилетие главным образом благодаря революционным достижениям в химии ферментов. Пионерские исследования, выполненные рядом ученых в начале 60-х годов, были посвящены модельным системам, способным осуществлять гидролиз сложных эфиров фенолов, так как впервые детально был объяснен молекулярный механизм действия именно гидролитических ферментов, таких, как α -химотрипсин. Недавно, однако, модельные исследования были распространены и на ферменты других типов, особенно те, которые действуют с участием коферментов.

Для того чтобы впоследствии показать, какие особенности синтетических полимеров объединяют их с ферментами, в следующем разделе кратко будут рассмотрены общие особенности ферментативного катализа. Затем будут обсуждены различные примеры ферментоподобного катализа полимерами расщепления сложных эфиров и реакций других типов. Основой этих особенностей являются влияние микроскопического окружения и многофункциональный катализ.

Важные результаты получены при изучении каталитических свойств шитых полимеров и имеющих к ним отношение других особенностей таких систем, однако в этом разделе они не рассмотрены.

Несколько лет назад автором был написан довольно подробный обзор по гидролизу, катализируемому синтетическими полимерами [1]. Поэтому в этом разделе не затронуты ранние работы, если это только не является важным по отношению к обсуждаемым вопросам. Так как объем данного обзора больше, чем предыдущего, в нем кроме гидролиза рассмотрены и другие реакции.

4.2. Ферменты и ферментоподобные полимеры

4.2.1. Общие особенности ферментов

Ферменты представляют собой глобулярные белки, которые состоят главным образом из полипептидных цепей. Их общие особенности будут рассмотрены на примере α -химотрипсина, так как этот фермент изучен наиболее подробно [2]. α -Химотрипсин содержит три полипептидные цепи, а общее число аминокислотных остатков составляет 241. Полипептидные цепи сложены нерегулярно, но точно, и образуют компактный эллипсоид размером $51 \times 40 \times 40 \text{ \AA}$. Пептидный каркас α -химотрипсина показан на рис. 1. Большинство полярных аминокислотных остатков при контакте с растворителем – водой – локализовано на поверхности, а гидрофобные группы преимущественно скрыты внутри молекулы. Трехмерную структуру помогают стабилизировать несколько дисульфидных мостиков. Катализ осуществляется на довольно малом участке, называемом "активным центром". Обычно он находится на гидрофобной расщелине или ямке на поверхности фермента. В случае α -химотрипсина непосредственно включенными в каталитический процесс оказываются три остатка аминокислот: серин, гистидил и аспарагил. Они образуют соединенную водородными связями цепь функциональных групп, показанную на рис. 2. Это так называемая "система эстафетной передачи заряда".

Молекула субстрата до начала химического превращения образует с активным центром нековалентную специфическую связь. Образование комплексов фермент – субстрат (комплексов Михаэлиса) приводит к следующей кинетической схеме Михаэлиса – Ментен:



где E – фермент, S – субстрат, ES – комплекс Михаэлиса, P – продукт. Если субстрат находится в избытке по отношению к ферменту, скорость каталитического процесса равна

$$v = \frac{k_{\text{кат}}[E][S]}{K_m + [S]} \quad (2)$$

Скорость каталитического процесса достигает постоянного значения, когда концентрация субстрата значительно превышает константу диссоциации комплекса Михаэлиса K_m .

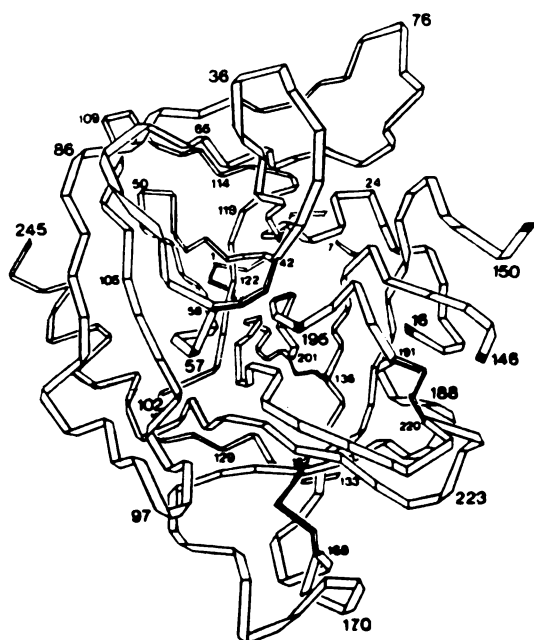


Рис. 1. Третичная структура α -химотрипсина. Обозначены положения α -атома углерода (перепечатано из работы [2] с разрешения Academic Press, Inc. и Dr. C.M. Blow).

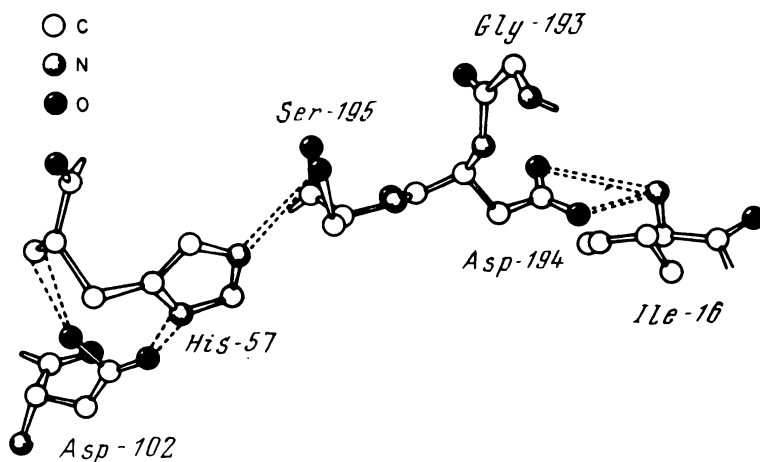


Рис. 2. Система "эстафетной передачи заряда" у активного центра α -химотрипсина (перепечатано из работы [2] с разрешения Academic Press, Inc. и Dr. C.M. Blow).

4.2.2. Ферментоподобные полимеры

Полимерная природа молекул ферментов необходима для сохранения их трехмерной структуры и каталитической активности. Следовательно, можно ожидать, что синтетические полимеры, которые обладают некоторыми особенностями ферментов, могут проявлять интересные каталитические свойства.

Самый первый и до сих пор наиболее широко используемый подход к синтезу ферментоподобных полимеров состоит во введении в полимеры каталитических групп такого типа, который был обнаружен в ферментах. Его можно назвать подходом на основе использования каталитических групп. В табл. 1 перечислены остатки аминокислот, содержащих функциональные группы, обычно непосредственно участвующие в ферментативном катализе. В каталитический центр наряду с пептидными связями могут входить и другие остатки, такие, как треонил, триптофанил и метионил. Число различных функциональных групп удивительно мало, если принять во внимание большое разнообразие в строении ферментов и типов осуществляемых реакций. Благодаря использованию этих функциональных групп индивидуально или в сочетании друг с другом получено большое число полимеров, моделирующих ферменты.

В ферментативном катализе иногда участвуют ионы металлов и коферменты. Известно, что в каталитических процессах, осуществляемых ферментами, непосредственно участвуют ионы железа, ме-

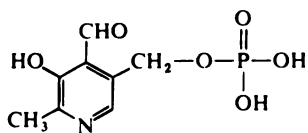
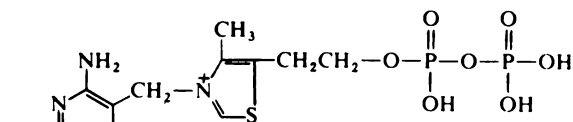
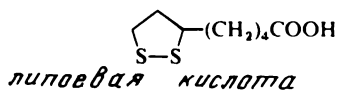
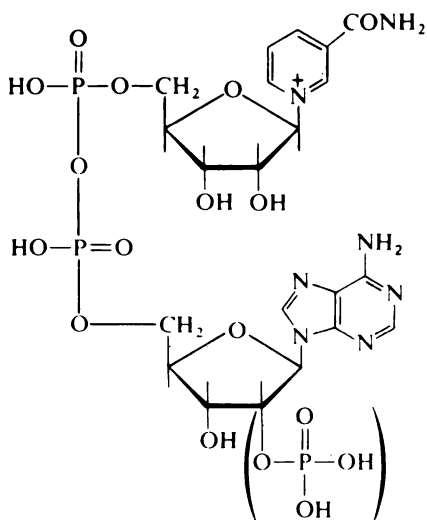
Таблица 1

Остатки аминокислот, действующие как катализаторы

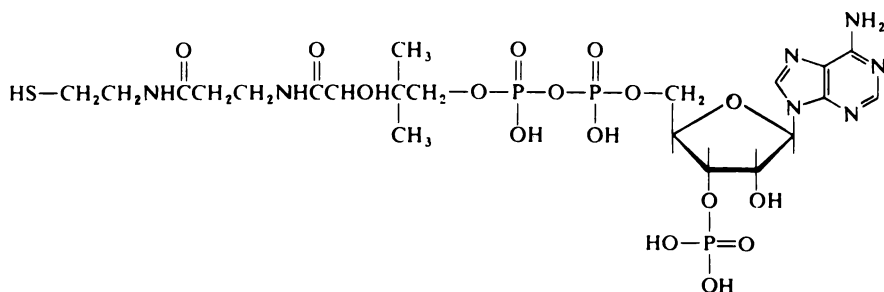
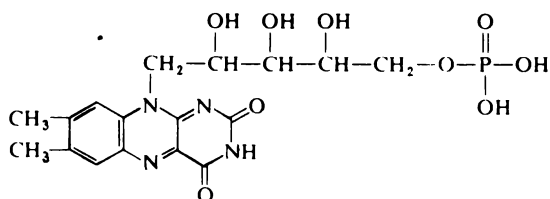
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>серил</i></p>	$\begin{array}{c} \text{SH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>цистеинил</i></p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>глутамил</i></p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>аспарагил</i></p>
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>лизил</i></p>	$\begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad / \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>гистидил</i></p>	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{—NHCHCO—} \end{array}$ <p><i>тирозил</i></p>	

Таблица 2

Примеры коферментов

*пиридоксаль-5-фосфат**тиаминдифосфат**липовая кислота**глутатион**NADP⁺*

Продолжение табл. 2

*кофермент А**флавиномонуклеотид*

ди, цинка, марганца, молибдена и кобальта. Однако в этой главе катализ содержащими металлы полимерами не рассмотрен.

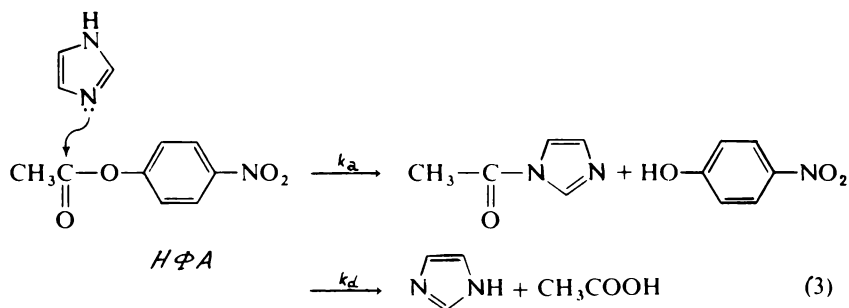
Коферменты проявляют свою собственную активность в тех случаях, когда присоединены к белкам "хозяина" (апоферментам). Несколько коферментов показано в табл. 2. Липоевая кислота присоединена к своему апоферменту посредством амидной связи с ϵ -аминной группой остатка лизина, в то время как другие коферменты нековалентно связаны со своими апоферментами. Таким образом, ферментоподобные полимеры можно получить, вводя в синтетические полимеры фрагменты этих коферментов или их целиком. Реакции таких содержащих коферменты полимеров рассмотрены в разд. 4.6.

Второй подход к получению ферментоподобных полимеров не связан с применением специфических каталитических групп. Этот подход состоит в использовании некоторых общих особенностей ферментов в приложении к полимерам и может быть назван подходом, учитывающим общую особенность. Введение специфически связанных центров можно осуществить путем присоединения к полимерам циклодекстринов или краун-эфиров, а также при использовании матричных реакций.

Гидрофобные области в водорастворимых полимерах можно получить путем соответствующего сочетания гидрофильных и гидрофобных мономерных звеньев. Типичным примером являются полимблы, которые в воде обладают довольно компактной конформацией. В тех случаях, когда молекулы субстрата гидрофобны, наблюдают их неспецифическое связывание с этими полимерами, причем в некоторых случаях кинетика процессов описывается схемой Михаэлиса – Ментен. Гидрофобная природа центра, связывающего субстрат, имеет также важное значение для создания соответствующего микроскопического окружения, благоприятного для осуществления катализа.

4.3. Ферментоподобное расщепление эфиров

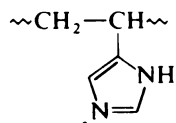
Каталитическое действие многих гидролитических ферментов связано с наличием имидазольной группы остатка гистидина. Сам имидазол может действовать как основной катализатор различных реакций. Поэтому в типичном подходе на основе использования каталитических групп в качестве модели гидролитических ферментов широко использовали производные имидазола. Так как слабоосновные имидазольные группы не могут непосредственно замещать более основные алкоксид-ионы, большинство исследований по катализу было посвящено гидролизу активных эфиров, таких, как сложные эфиры фенолов и тиоспиртов.



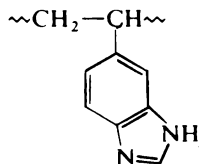
Необходимо отметить, однако, что при каталитическом действии сериновой протеазы имидазол играет лишь второстепенную роль (см. рис. 2).

Так как первое сообщение относилось к расщеплению эфиров, катализируемому содержащими имидазольную группу винильными по-

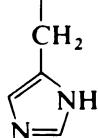
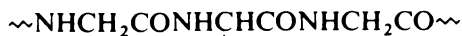
лимерами [4], этой теме посвящено большое число публикаций. Результаты этих исследований несколько раз были обобщены в обзорах [5 – 8]. В отсутствие дополнительных факторов реакционная способность поли-4-винилимидазола (1) и поли-5-винилбензимидазола (2) мало отличается от реакционной способности незамещенного имидазола и бензимидазола соответственно. Это было подтверждено недавними исследованиями, выполненными с полимерами (3) – (6) [9 – 12]. Относительно небольшие увеличения, полученные в некоторых случаях, были приписаны гидрофобным взаимодействиям с субстратом.



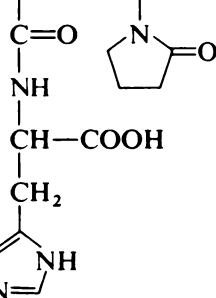
поли-4-винилими-
дазол (1)



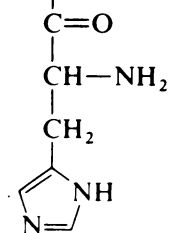
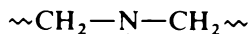
поли-5-винил-
бензимидазол (2)



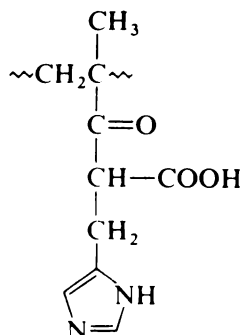
(3) [9]



(4) [10]



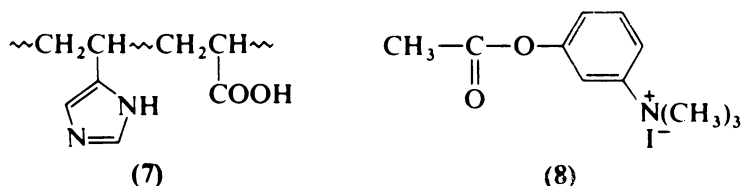
(5) [11]



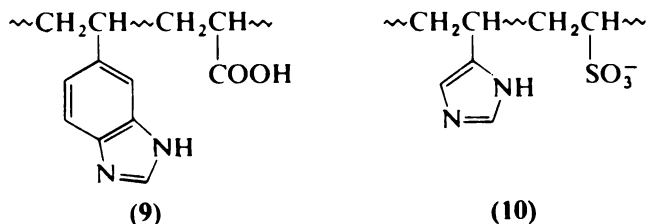
(6) [12]

Зависимость скорости реакции от рН свидетельствует о том, что при расщеплении отрицательно заряженных фениловых эфиров частично протонированным поливинилимидазолом электростатическое взаимодействие увеличивает эффективность катализатора [13]. Максимальную скорость реакции наблюдали в тех опытах, где доля нейтральных фрагментов имидазола составляла 75 %. Аналогичный вывод был сделан ранее при изучении сольволиза некоторых отрицательно заряженных эфиров в смеси этанол – вода (50 %), катализируемого поли-4-винилпиридином [14].

С другой стороны, сополимеры винилимидазола с акриловой кислотой (7) селективно реагируют с положительно заряженным субстратом (8) [15, 16]. Сходные результаты получены для сополимеров

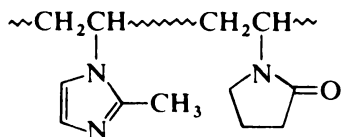


винилбензимидазола и акриловой кислоты (9) [17], однако сополимер винилимидазола и винилсульфоната (10) обладал очень низкой реакционной способностью [17]. При проведении сольволиза положительно заряженного субстрата (8), катализируемого сополимером (7) в чисто водном растворе, было обнаружено, что поведение системы описывается кинетической схемой Михаэлиса – Ментен [18], а не соответствует кинетике реакции второго порядка, наблюдавшейся в смеси этанола (28,5 %) с водой [16].

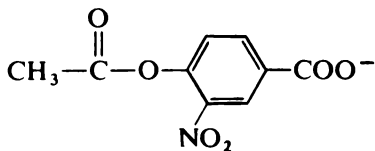


Усиление электростатического взаимодействия между положительно заряженным полимерным катализатором и отрицательно заряженным полимерным субстратом может приводить к насыщению субстратом [19].

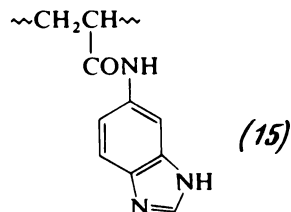
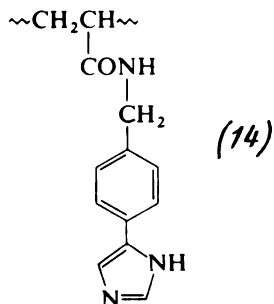
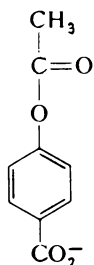
Гидрофобные силы являются одним из наиболее важных видов сил, связывающих субстрат с ферментным катализатором. В тех случаях, когда гидрофобные силы вносили свой вклад, несомненно установлено, что кинетика катализируемого полимером процесса описывается схемой Михаэлиса – Ментен. Для того чтобы каталитическое действие имидазола сочеталось со способностью поливинилпирролидона связывать субстрат [21], были получены водорастворимые сополимеры винилимидазола и винилпирролидона (11) [20]. Этот полимер катализирует гидролиз 3-нитро-4-ацетоксибензоата (12) в соответствии с кинетикой Михаэлиса – Ментен. Константа Михаэлиса K_m при 30°C и рН 8 составляла около 0,01 моль/л. Полагают, что связывание субстрата обусловлено гидрофобным взаимодействием. Эта гипотеза подтверждена экспериментами по ингибированию процесса [22], а недавно и исследованиями с использованием высоких давлений [23].



(11)

НАБ
(12)

Кинетической схеме Михаэлиса – Ментен соответствует также сольволиз *n*-ацетоксибензоата (13), катализируемый водорастворимыми полимерами, содержащими фенилимидазольные (14) и бензимидазольные (15) группы [24]. Мономерные аналоги (14) и (15) при тех же условиях субстрат в заметной мере не связывают [25]. Заключение о природе каталитического центра можно сделать на основании значений термодинамических параметров, приведенных в табл. 3. Процесс связывания субстрата сопровождается большим увеличением энтропии. Это согласуется с предположением, что связывание субстрата вызвано гидрофобными взаимодействиями. В противоположность этому в реакции, протекающей в таком комплексе [$k_{\text{кат}}$ процесса в уравнении (1)], обнаружено чрезвычайно большое отрицательное изменение энтропии активации. Эти величины противоречат обычному представлению о том, что реакции внутри комплекса могли бы быть благоприятными с точки зрения изменения энтропии.



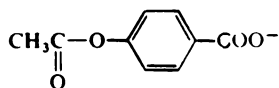
Скорость реакции внутри комплекса могла бы определяться: а) нуклеофильностью имидазольной группы и б) микроскопическим окружением каталитического центра. Первый фактор можно оценить, используя соотношение между логарифмом константы скорости реакции второго порядка (мерой нуклеофильности) и pK_a , приведенное в работе

Таблица 3

Параметры реакции ферментоподобного катализа^а [24]

Полимерный катализатор	Связывание субстрата		Реакция внутри комплекса	
	ΔH , кДж/моль	ΔS^b , Дж/(моль × × град)	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль · град)
Фенилимидазол — акриламид	22,6	138	17,4	251
Фенилимидазол — винилпирролидон	5,02	82,8	22,0	242

^а Условия реакции: pH 8,0,15 — 40°C, 0,1 М водный KCl. Субстрат



^б Единичное изменение энтропии.

[26]. В этом случае исправленное изменение энергии активации $\Delta G_{\text{исп}}^{\neq}$ будет отражать главным образом влияние микроскопического окружения. Если для соответствующего полимерного катализатора построить зависимость $\Delta G_{\text{исп}}^{\neq}$ от $\Delta G_{\text{ед}}$ (единичного изменения свободной энергии при связывании субстрата), то можно получить, как показано на рис. 3, довольно хорошую линейную зависимость. Эту зависимость можно выразить уравнением

$$\Delta G_{\text{исп}}^{\neq} = -0,82 \Delta G_{\text{ед}} + 18,9 \quad (4)$$

Так как связывание субстрата относят главным образом за счет гидрофобных взаимодействий, уравнение (4) означает, что стабильность полярного переходного состояния реакции внутри комплекса падает при увеличении гидрофобных взаимодействий субстрата и каталитического центра. Поэтому благоприятное связывание субстрата не всегда приводит к возрастанию общей эффективности катализа. Энергетический профиль компенсационного эффекта показан на рис. 3 б.

На основании данных о вискозиметрическом, потенциометрическом и каталитическом поведении этих полимерных катализаторов конформацию каталитического центра, содержащего или не содержащего связанную молекулу субстрата, можно изобразить, как это показано схематически на рис. 4. Выделяют три вида каталитических центров в зависимости от того, состоит ли боковая цепь из умеренно гидрофобных групп (тип I), сочетания сильно и умеренно гидрофобных групп (тип II) или сочетания сильно и слабо гидрофобных групп (тип III). В полимере типа I связывающий центр образован петлей сегмента полимера, как, например, в поливинилпирролидоне или сополимерах винилпирролидона и винилимидазола [20]. Соплимеры, содержащие звенья с группами фенилимидазола (14) или бензимидазола (15) и звенья акриламида, относятся к типу III. Их гидрофобные группы могут образовывать агрегаты и в отсутствие субстрата, и даже в тех случаях, когда они находятся на полимерной цепи довольно далеко друг от друга. Тип II представляет собой промежуточный случай между типами I и III.

Компенсационный эффект, изображенный на рис. 3, можно превратить в синергический путем модификации микроскопического окружения каталитического центра. Исходя из этого, были получены сополимеры (16) и (17), которые содержат гидрофобные каталитические группы и гидрофильные карбоксилатные группы [27]. При гидролизе в присут-

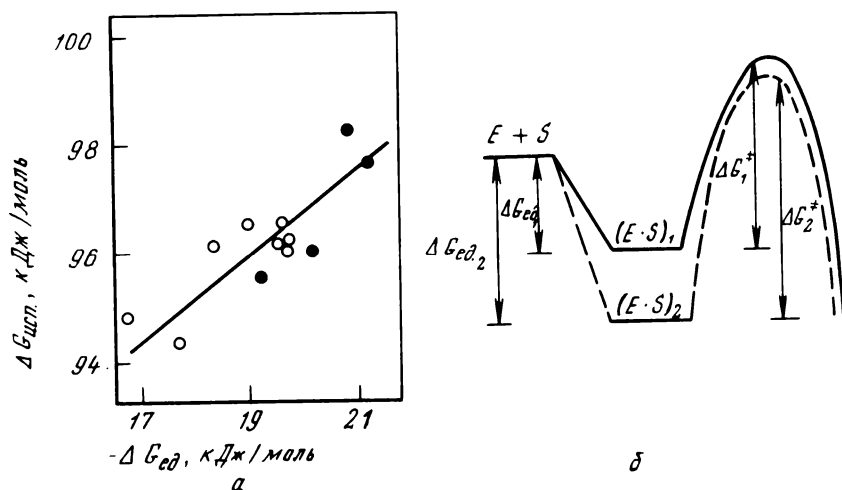


Рис. 3. Соотношение между изменением свободной энергии связывания и активации (перепечатано из работы [24] с разрешения The American Chemical Society).

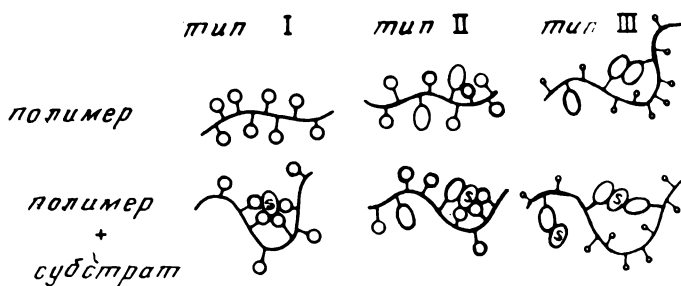
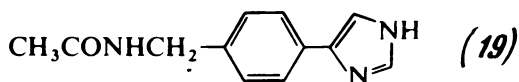
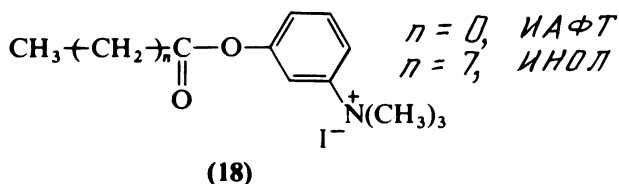
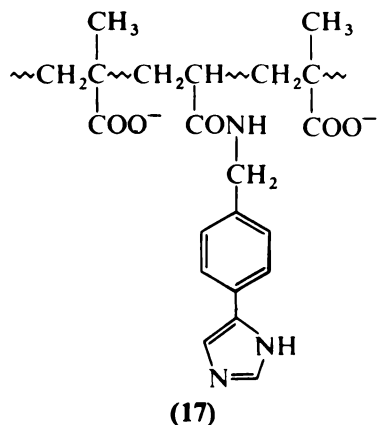
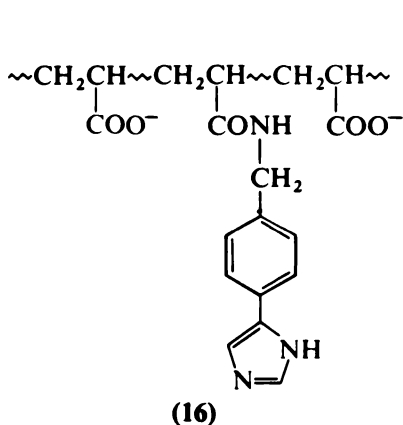


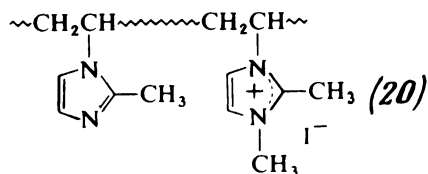
Рис. 4. Схематические изображения видов агрегированных боковых цепей и связывания субстрата (перепечатано из работы [24] с разрешения The American Chemical Society).

вии этих полимеров, содержащих анионные группы, положительно заряженных субстратов ИАФТ и ИНОТ (18) было отмечено, что кинетика процесса описывается схемой Михаэлиса – Ментен. В отличие от компенсационного эффекта, наблюдаемого для незаряженного полимерного катализатора (см. рис. 3), при увеличении гидрофобности полимеров (16) и (17) одновременно возрастала и способность связывать субстрат, и эффективность каталитического процесса внутри комплекса. Максимальная общая эффективность катализатора приблизительно в

100 раз больше, чем для соединения (19), представляющего собой низкомолекулярный аналог звена, содержащего фенилимидазольную группу. Тенденция к комплексообразованию усиливалась при использовании субстрата с более длинной цепью ИНОТ. Различие в изменении свободной энергии связывания ИАФТ и ИНОТ при увеличении гидрофобности полимера превышало 4 – 12 кДж/моль.



Аналогичный синергический эффект был обнаружен при использовании положительно заряженного катализатора (20) для гидролиза отрицательно заряженного субстрата НАБ (12) [28]:



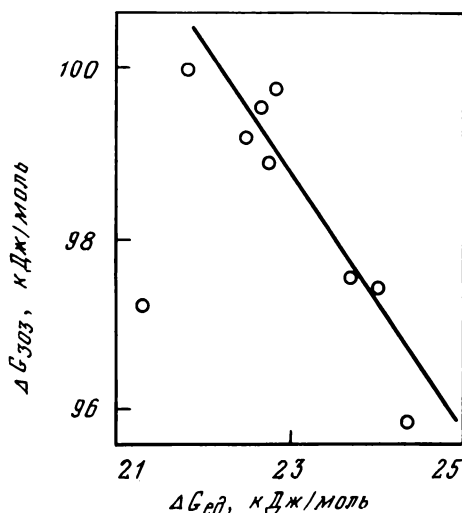


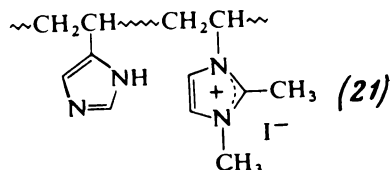
Рис. 5. Соотношение между изменением свободной энергии связывания и активации для полимера (20) (перепечатано из работы [28] с разрешения The Society of Polymer Science, Japan).

Гидролиз НАБ, катализируемый поливинилметилимидазолом, часть групп которого переведена в четвертичные аммониевые соли (20) (степень превращения варьировали), подчиняется схеме Михаэлиса – Ментен с параметрами $K_m = 4 - 10$ ммоль/л и $k_{кат} = 10^{-5} - 10^{-6}$ с $^{-1}$ при 30°C и pH 8. На рис. 5 показана корреляция между $\Delta G_{‡}$ и $\Delta G_{ед}$. За несколькими исключениями, экспериментальные данные свидетельствуют о наличии линейной зависимости. Это указывает на более легкое протекание реакции при усилении связи полимера с субстратом вследствие возрастания гидрофобного взаимодействия.

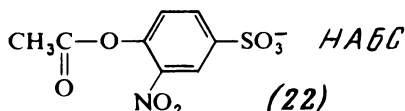
Из этих результатов можно сделать вывод о том, что сильно гидрофобное микроскопическое окружение каталитического центра полимера не ускоряет реакцию, которая происходит с участием переходного состояния с делокализованным зарядом, т.е. путем нуклеофильного взаимодействия с нейтральными частицами имидазола. С другой стороны, для реакций этого типа выгодно сочетание ионного и гидрофобного окружения.

При использовании полимерного катализатора (21) для проведения сольволиза нейтральных и отрицательно заряженных фениловых эфиров в водном этаноле, содержащем от 20 до 60 % воды, было показано [29], что реакция протекает в соответствии с кинетическим урав-

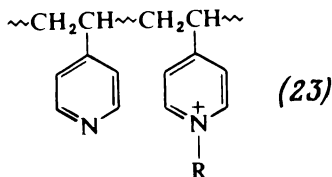
нением реакции второго порядка, причем эффективность катализатора по отношению к аниону ниже, чем поли-4-винилимидазола. То, что субстрат не был связан в комплекс, можно отнести за счет использования в качестве реакционной среды смеси этанола с водой, а также низких концентраций субстрата.



Иногда наблюдаемое соответствие кинетики катализируемого полимером процесса схеме Михаэлиса — Ментен может вводить в заблуждение. Так, показано, что образование комплекса между макромолекулой и субстратом, в свое время предполагавшееся для системы поливинилимидазол — НАБС (22) [30], было ошибкой, вызванной медленным отщеплением ацетильной группы [31]. Аналогично этому



сообщали, что по сравнению с низкомолекулярным аналогом — этилпиридином — частично алкилированный поливинилпиридин (23) проявляет исключительно высокую активность в реакции гидролиза феноловых эфиров по схеме Михаэлиса — Ментен [32]. Однако те же самые авторы позднее установили, что эта активность обусловлена приме-



сями, которые предположительно образовывались при получении четвертичных аммониевых солей в ацетонитриле [33]. Повторная оценка показала, что каталитическая активность свободной пиридиновой

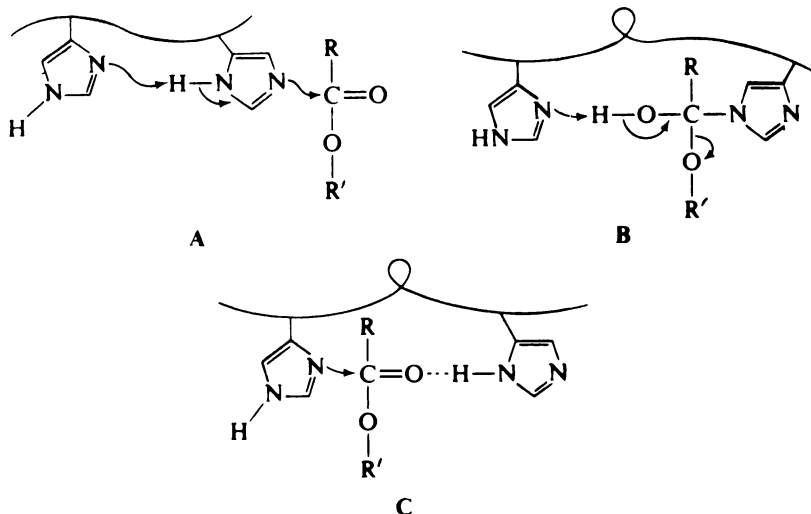
группы в частично переведенном в четвертичные аммониевые основания поливинилпиридине такая же или ниже, чем активность *n*-этилпиридина при сольволизе *n*-нитрофенилацетата [34].

4.4. Многофункциональный катализ

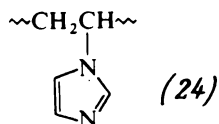
Даже без использования коферментов и ионов металлов при сочетании ограниченного числа каталитических аминокислотных остатков, приведенных в табл. 1 образуется очень много специфических активных центров. Аналогично этому новые каталитические центры можно получить и в синтетических полимерах при использовании сочетаний подходящих каталитических групп, вводимых при сополимеризации или путем модификации полимеров. В этом разделе главным образом на примере расщепления эфиров будут обсуждены кооперативные полимерные катализаторы. Рассмотрен также катализ реакции изотопного обмена водорода. Многофункциональный катализ при расщеплении сложных эфиров кратко проанализирован ранее в связи с обсуждением влияния микроскопического окружения [35].

4.4.1. Расщепление эфиров

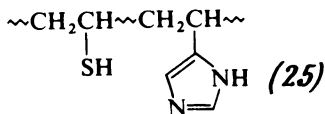
При осуществлении катализируемого гидролиза *n*-нитрофенилацетата было обнаружено, что поливинилимидазол (1) в несколько раз эффективнее, чем имидазол [36]. Авторы работы [36] предложили три возможных механизма кооперативного катализа, схематически показанных ниже:



Механизмы **A** и **B** представляют собой общий основной катализ, осуществляемый при взаимодействии нуклеофильной имидазольной группы с молекулой субстрата, в то время как механизм **C** является разновидностью общего кислотного катализа, обусловленного нуклеофильной атакой имидазола. Однако последний механизм не считают важным, так как полимерный катализатор менее активен в области более низких pH, где общий кислотный катализ должен быть более эффективным. Многофункциональная природа катализа была подтверждена, в соответствии с мнением авторов работы [36], значительно меньшим значением ΔF^\ddagger для полимерного катализатора, чем для имидазола (15,5 кДж/моль в отличие от 29,4 кДж/моль для имидазола). Необходимо отметить, однако, что поливинилимидазол (**1**) в результате изменения полярности растворителя значительно меняет свою конформацию, и это обеспечивает в его сжатой форме благоприятное микроскопическое окружение для катализа. Следовательно, увеличение эффективности катализатора, наблюдаемое при высоких значениях pH, можно объяснить влиянием микроскопического окружения, которое является результатом сжатия полимерного клубка, обусловленного уменьшением электростатического отталкивания. Интересно, что каталитическая активность поли-N-винилимидазола (**24**) не возрастает в средах с высоким pH [36]

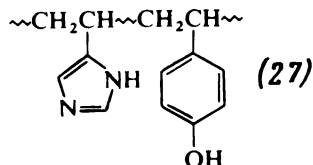
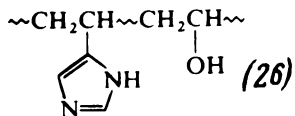


Более перспективно для получения многофункциональных катализаторов использовать тщательно подобранные сочетания различных каталитических групп. Известно, что протеолитический фермент папаин осуществляет катализ путем кооперативного взаимодействия гистидильной и цистеинильной групп. Поэтому для гидролиза фениловых эфиров использовали ряд низкомолекулярных катализаторов, содержащих тиоспиртовые и имидазольные группы, однако без большого успеха. Подобным же образом для осуществления гидролиза *p*-нитрофенилацетата применяли водорастворимые полимеры (**25**), но общая эффективность их как нуклеофилов была лишь немного больше, чем ожидаемая, являющаяся простой суммой реакционных способностей двух каталитических групп [37].

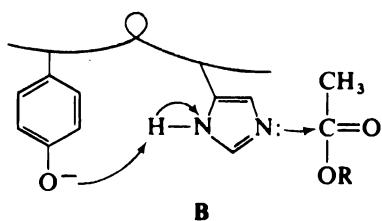
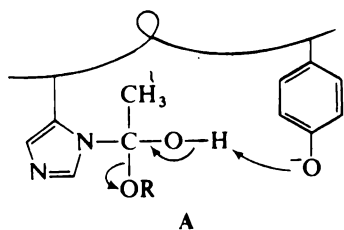


Недавно было изучено расщепление эфиров, катализируемое рядом олигопептидов, имеющих различное окружение остатков цистеина и гистидина [38]. Схема реакций в общем виде представлена на рис. 6. При использовании в качестве субстратов замещенных фенол-ацетатов не наблюдали кооперативных эффектов, связанных с влиянием имидазола гистидильной группы на ацилирование остатка цистеина пентапептида (k_a для процесса, показанного на рис. 6). Остаток гистидина внутри той же молекулы в свою очередь мало или совсем не влияет на расщепление *S*-ацилированных пептидов. Однако в присутствии специфических реагентов на тиоспирты — 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислоты) (реактива Элмана) и *N*-этилмалеимида — скорости образования свободного тиола из *S*-ацилированных пептидов были значительно больше, чем скорости дезацилирования, наблюдаемые в отсутствие этих реагентов. Так, для *N*-Ac—Gly—Arg—Phe—Cys (Ac)—Phe—His—Gly—COOH скорости различались в 100 раз. Влияние ловушек не наблюдали для пептида, содержащего цистеин в отсутствие гистидина, а также для смесей *N*, *S*-диацетилцистеина и свободного имидазола в растворе. Эти наблюдения указывают на существование быстрого обратимого внутримолекулярного переноса ацильной группы между остатками цистеина и гистидина. Захватывание осуществляется при взаимодействии с образующимся в качестве промежуточного продукта ацетилгистидином. Однако нуклеофильный путь дезацилирования (процессы с константами k_1 и k_2) не эффективен по сравнению с дезацилированием, катализируемым гидроксид-ионом (k_{OH^-}) вследствие малой концентрации промежуточного соединения — ацетилгистидина ($k_1 \ll k_{-1}$).

Аналогично этому было показано, что кооперативный катализ отсутствует и в случае винильных полимеров, которые содержат имидазольные и гидроксильные (26) или имидазольные и карбоксилатные группы (7) [15, 16]. В последнем примере карбоксилатные группы увеличивают скорость реакции, так как в результате электростатического взаимодействия притягивают положительно заряженный фенольный эфир.



Более интересные результаты получены для сополимеров винил-имидазола и винилфенола (27) [39]. В области высоких pH эти сополимеры лучше катализируют процессы с участием нейтральных, положительно и отрицательно заряженных субстратов — фениловых эфиров, чем любой из их низкомолекулярных аналогов. Например при pH 9,1 скорость сольволиза ИАФТ (8) в присутствии этого сополимера приблизительно в 63 раза больше, чем с имидазолом. Помимо электростатического взаимодействия между отрицательно заряженным полимером и положительно заряженным субстратом увеличение скорости может быть вызвано бифункциональным взаимодействием с участием имидазола и фенолят-иона. Имидазольная группа может действовать как нуклеофил, а на образующееся промежуточное соединение тетраэдральной формы как неспецифическое основание действует фенолят-ион (механизм А). В противоположность этому фенолят-ион может способствовать нуклеофильной атаке нейтральной имидазольной группы (механизм В).



Согласованный механизм каталитического действия однозначно установлен для водорастворимых сополимеров, которые содержат гидроксаматные и имидазольные функциональные группы [40]. Авторы работы [40] получили водорастворимый бифункциональный сополимер (28) и сравнили его каталитические свойства с монофункциональным сополимером (29).

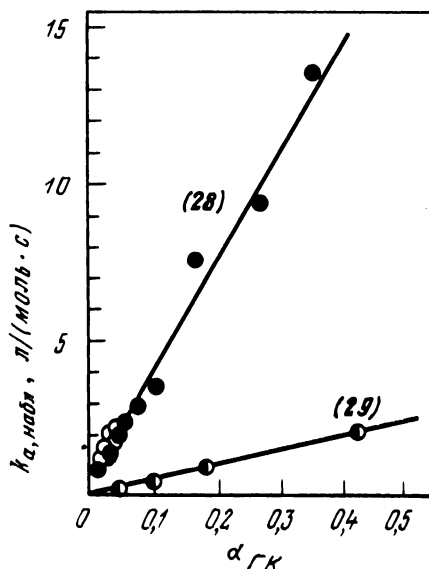
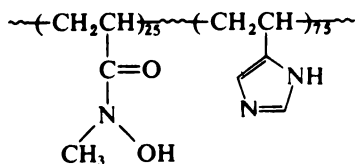
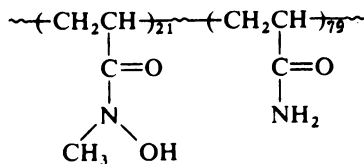


Рис. 7. Зависимость кажущейся константы скорости от степени диссоциации групп гидроксамовой кислоты для сополимеров N-метилакрилоилгидроксамовой кислоты с винилимидазолом (28) или акриламидом (29) (перепечатано из работы [40] с разрешения The American Chemical Society).



МГК - ВИ (28)

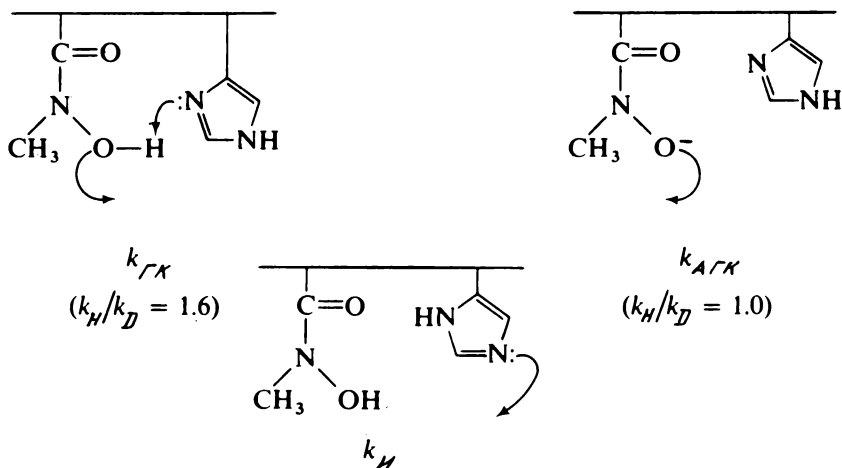


МГК - АА (29)

На рис. 7 показана зависимость кажущейся константы скорости ацилирования $k_{a,набл}$ группы N-метилгидроксамата от степени диссоциации $\alpha_{ГК}$. В отличие от зависимости для аналогичного монофункционального полимера прямая для бифункционального полимера не проходит через начало координат. Наличие положительного отсечения указывает на то, что недиссоциированная гидроксамовая кислота обладает нуклеофильными свойствами. Наблюдаемый в дейтерированном растворителе изотопный эффект ($k_H/k_D \approx 1,6$) свидетельствует об

активации недиссоциированной гидроксамовой кислоты благодаря общему основному катализу имидазольной группы. Изотопный эффект не обнаружен при нуклеофильном взаимодействии гидроксаматного аниона. В отсутствие же имидазольных групп нуклеофильные свойства проявляет только гидроксаматный анион. Это первый пример участия в межмолекулярных реакциях гидроксильной группы, нуклеофильно активированной соседней основной группой. Очень хорошо заметно сходство механизмов этого явления и эстафетной передачи заряда. В той же лаборатории найден также низкомолекулярный аналог, в котором активацию гидроксамовой кислоты осуществляет соседняя карбоксилатная группа [41]. Об активации гидроксильной группы при *внутримолекулярном катализе* сообщали в работах [42, 43].

Ацилирование *n*-нитрофенилацетатом сополимера (28), содержащего *N*-метилгидроксаматные и имидазольные группы, происходит путем взаимодействий следующих трех типов:



Константа скорости реакции по согласованному механизму $k_{ГК}$ составляет лишь 1,5 % величины константы скорости простой нуклеофильной атаки гидроксамат-анионом $k_{АК}$. Однако при pH 8, когда доля гидроксамат-аниона мала вследствие его высокого значения $pK(10,5)$, 80 % ацильных групп переходят на гидроксаматные по согласованному механизму. Заметим также, что прямая нуклеофильная атака имидазольной группой осуществляется менее эффективно, чем нейтральной гидроксамовой кислотой, которой содействует общий основной катализ этой группы, т.е. $k_{И} < k_{ГК}$.

Таблица 4

Константы скорости ацилирования^а (перепечатано из работы
[35] с разрешения Academic Press, Inc.)

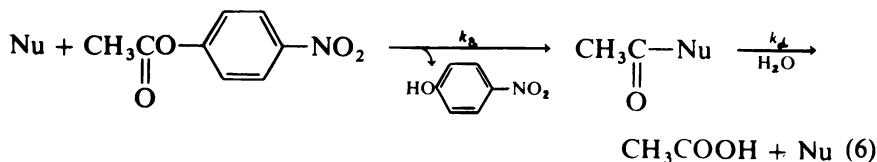
Субстрат	Катализатор	k_{AGK} , л/(моль · с)	$k_{ГК}$, л/(моль · с)	$k_{И}$, л/(моль · с)
<i>п</i> -Нитрофенил- ацетат	МГК—ВИ (28)	36	0,50	0,10
	МГК—АА(29)	4,8	0	—
<i>п</i> -Нитрофенил- гексаноат	МГК—ВИ(28)	13	1,2	0,04
	МГК—АА(29)	1,6	0	—
3-Нитро-4-аце- токсibenзоат	МГК—ВИ(28)	15	1,3	0,10
	МГК—АА(29)	5,9	0	—

^а Условия реакции: 30°C, смесь этанола (28,9 % по объему) и воды, $\mu = 0,1$.

Аналогичные результаты, как показано в табл. 4, получены с другими субстратами — НФГ и НАБ.

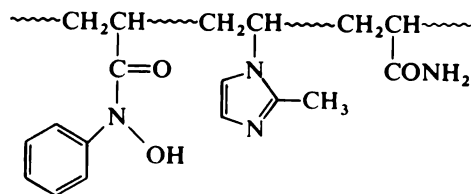
Нуклеофильный катализ гидролиза эфиров включает процессы ацилирования и дезацилирования. До сих пор в этом разделе (разд. 4.4.1) обсуждали лишь процесс ацилирования (перенос ацильной группы на нуклеофил). Кажущаяся скорость каталитического цикла (т.е. общая каталитическая активность), однако, определяется оптимальным соотношением двух процессов:

$$k_{\text{цикла}} = \frac{k_a k_d [\text{субстрат}]}{k_a [\text{субстрат}] + k_d} \quad (5)$$

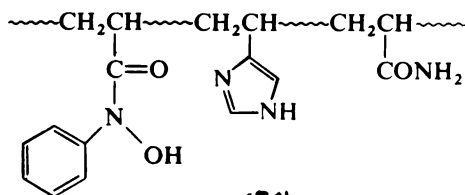


Для имидазольных катализаторов, которые применяют при обычных условиях, лимитирующей стадией, как правило, является ацилирова-

ние, в то время как для многих анионных нуклеофилов, таких, как меркаптит, оксимат и гидроксамат, скорость процесса лимитирует стадия отщепления ацетильного остатка. Высокоэффективный каталитический цикл можно осуществить при благоприятном сочетании двух групп катализатора. С этой целью были синтезированы водорастворимые бифункциональные полимеры (30) и (31) [44, 45]. При изучении их влияния на гидролиз *n*-нитрофенилацетата было установлено,

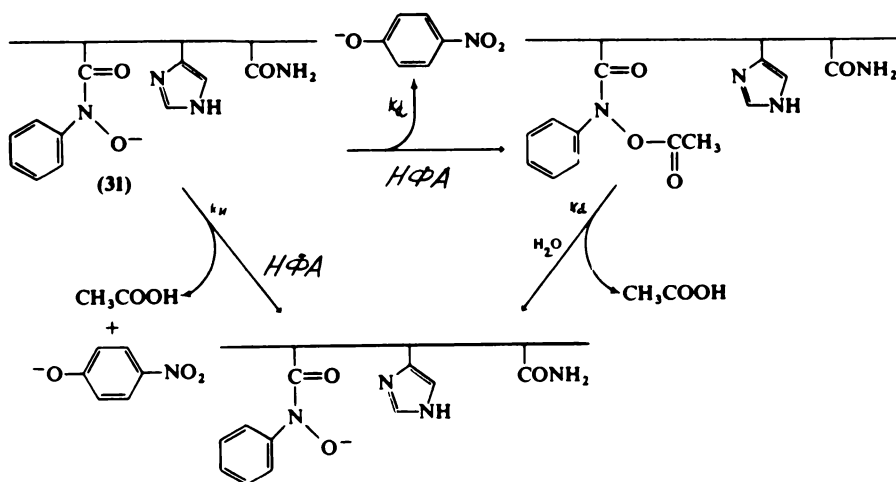


(30)

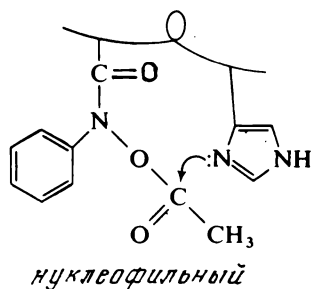
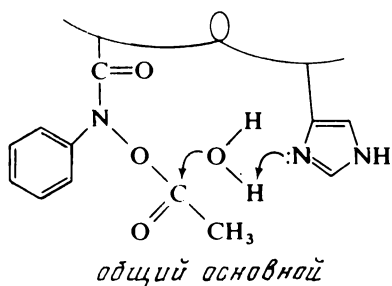


(31)

что каталитический цикл для полимера (31) можно представить следующей схемой:



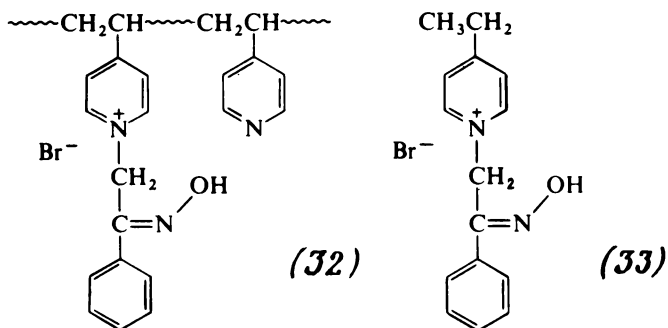
На первой стадии перенос ацильной группы от субстрата — фенолового эфира — протекает главным образом по гидроксаматному центру. В отличие от аналогичного бифункционального полимера (28) недиссоциированная гидроксamatовая кислота нереакционноспособна. Имидазольная группа в заметной мере не влияет на скорость ацилирования гидроксаматной группы. Однако имидазольная группа способна катализировать разложение образующейся в качестве промежуточного соединения ацетилгидроксаматной группы. Процесс дезацилирования может включать общий основной или нуклеофильный катализ. В последнем механизме образующийся путем переноса ацильной группы промежуточный продукт — ацетилимидазол — гидролизруется под действием гидроксильного или гидроксаматного иона. По-видимому, предпочтительнее механизм общего основного катализа, так как при использовании дейтерированного растворителя для дезацилирования родственных полимеру (28) систем обнаружен изотопный эффект. Общий основной катализ соседней имидазольной группой предполагают также для отщепления ацильной группы от ацилированного поливинилимидазола [46].



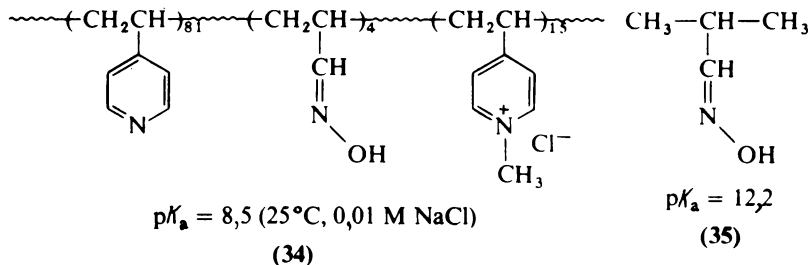
В рассмотренной выше схеме катализа непосредственный гидролиз под действием имидазольного звена (имидазольный катализ) протекает менее эффективно, чем процесс с участием гидроксамат-иона. Это происходит потому, что 1) гидроксамат является значительно более хорошим нуклеофилом, чем имидазол, и 2) образующийся в качестве промежуточного продукта ацетилгидроксамат быстро гидролизруется под действием находящейся в той же макромолекуле имидазольной группы (увеличение скорости в 100 – 1000 раз).

Сообщают, что оксимная группа, связанная с поливинилпиридином посредством образования четвертичных аммониевых солей (32), имела значительно более низкую величину pK_a , однако сохраняла высокую нуклеофильность [47]. Значение pK_a обычных оксимных

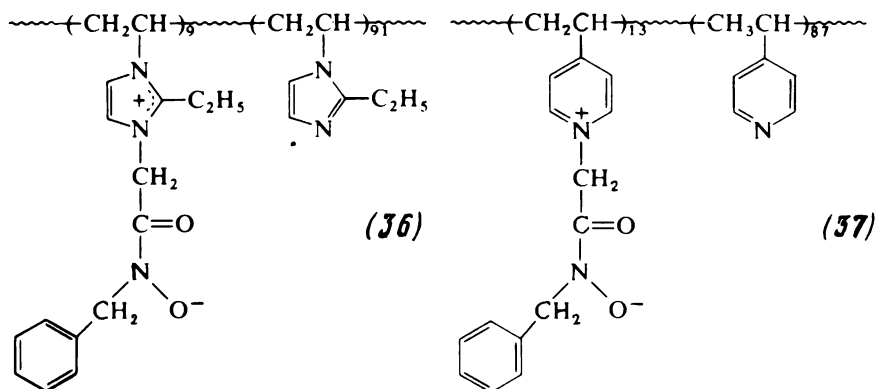
групп составляет приблизительно 12, в то время как pK_a связанного с полимером оксима равно 8,5 (25°C, $\mu = 0,01$). Соответствующий низкомолекулярный оксим (33) имеет значение $pK_a = 9,6$. Величина pK_a полимера (32) не зависит от степени превращения его звеньев в четвертичные аммониевые соли. Кривая зависимости скорости переноса ацильной группы между полимером (32) и *n*-нитрофенилацетатом от pH свидетельствует о том, что нуклеофильной частицей является оксимат-анион. Константа скорости реакции уменьшается при увеличении содержания четвертичных аммониевых солей в макромолекулах, несмотря на постоянное значение pK_a . Показано, что максимальная реакционная способность (константа скорости реакции второго порядка равна 1000 л/(моль · с)) соответствовала содержанию четвертичных аммониевых групп, равному 12 мол. %. Следовательно, микроскопическое окружение в полимере различным образом влияет на сродство к протону (pK_a) и углероду (нуклеофильная реакционная способность).



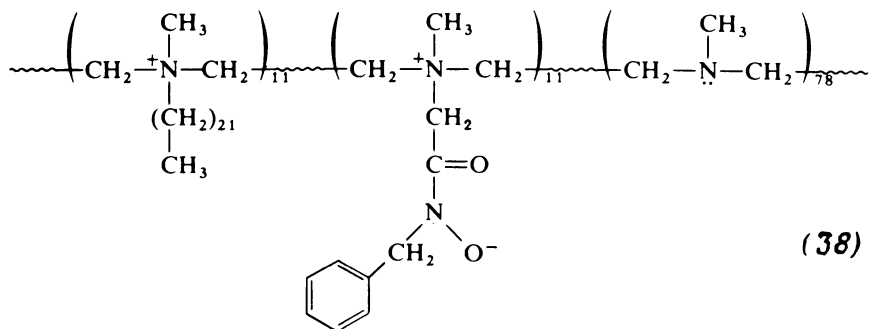
Аналогичный результат получен для переведенного в четвертичные аммониевые соли сополимера акролеиноксима и винилпиридина (34) [48]. Величина pK_a связанного с полимером оксима на 3,7 единицы ниже, чем низкомолекулярного аналога (35). Нуклеофильная



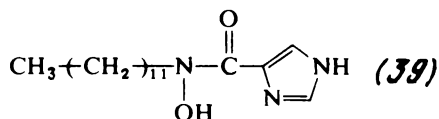
реакционная способность полимера приблизительно в 1000 раз больше, чем реакционная способность соединения (35). Однако гидролиз образующегося ацетилоксимата протекает очень медленно, и эти полимеры не участвуют в цикле как катализаторы. В противоположность этому, когда оксимат заменяют гидроксаматом, как это осуществлено в полимерах (36) и (37), высокая нуклеофильность сохраняется, но ацетилированное промежуточное соединение эффективно гидролизуется под действием находящихся в той же молекуле имидазольных или пиридиновых звеньев [49]. Аналогично этому водорастворимый полиэтилен-



имин (38), который содержит цвиттер-ионные гидроксаматные, докозилные (11 мол. %) и третичные аминогруппы, очень эффективно осуществляет гидролиз *n*-нитрофениловых эфиров [50]. Катализ включает связывание субстрата посредством гидрофобных взаимодействий (константа связывания при образовании ассоциатов с *n*-нитрофенилацетатом больше, чем константа для химотрипсина, приблизительно в 400 раз) и легко протекающее ацилирование и дезацилирование гидроксаматного центра. На стадии отщепления ацильной группы действует общий основной катализ третичными аминогруппами.



Бифункциональный полимерный катализатор можно получить путем адсорбции на подходящем полимере бифункционального низкомолекулярного реагента. Исходя из этого, было синтезировано бифункциональное поверхностноактивное вещество **(39)** и изучены его каталитические свойства по отношению к эфирам в присутствии положительно заряженных мицелл [51] и катионогенных полимил [52] (см. разд. 4.5). Катализ соответствует той же схеме, которая была приведена выше для бифункциональных полимеров **(30)** и **(31)**. Однако как ацилирование, так и отщепление ацильной группы протекали быстрее вследствие благоприятного микроскопического окружения в мицелле.



При гидролизе О-ацетилсалициальдегида гидрат альдегида действует как нуклеофильный катализатор, причем образующийся полуацеталь уксусной кислоты и альдегида быстро отщепляет ацетат-ион в соответствии со следующим уравнением [53]:

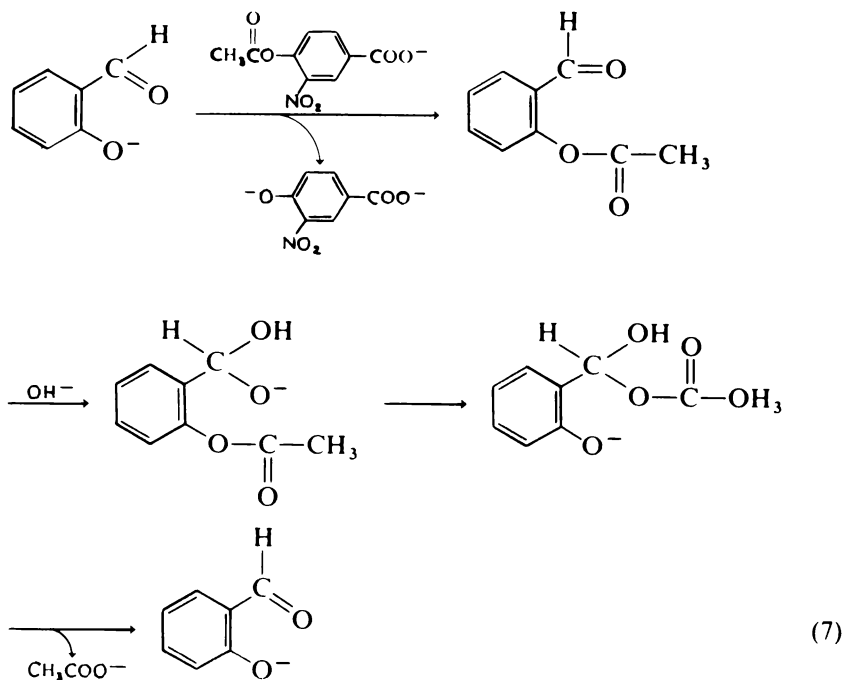


Таблица 5.

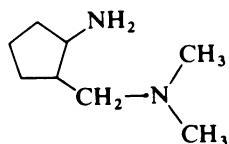
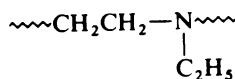
Эффективность катализаторов при гидролизе НФА^а

Катализатор	k_a , набл, л/(моль · с)	k_d , набл · 10 ⁴ , с ⁻¹	$k_{\text{цикла}} \times$ $\times 10^4$, с ⁻¹
α -Химотрипсин ^б	400 ^в	250	160
Модифицированный ПЭИГ	45	40	21
ПВПОД (32), ($\beta = 12$)	200	—	—
ПГК—ВИ—АА (31)	0,79	96	0,78
ЭИ ⁺ —ГК ^в (36)	23	87	18
ПВП ⁺ —ГКЖ (37)	13	130	12
ПЭИ ⁺ —С ₂₂ —ГК (38)	490 ^в	450	230
ЛГК (39) — БЦТ ($\mu = 0,01$)	930	650	380
Имидазол	0,33	3,0	0,32

^а Условия: pH 8,0, [НФА] = $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 30°C, $\mu = 0,01$.^б Условия: 25°C, смесь изопропанол (20 % по объему) — вода.^в k_a , набл = $k_{\text{кат}} / (K_m + [\text{НФА}])$.^г ПЭИ, содержащий 10 % додецильных групп и 15 % имидазольных групп [57].^д Поливинилпиридин, 12 % звеньев которого переведены в четвертичные аммониевые основания и содержат оксимные группы.^е Поли-N-винил-2-этилимидазол, 9 % звеньев которого переведены в четвертичные аммониевые основания и содержат гидроксаматные группы.^ж Поливинилпиридин, 13 % звеньев которого переведены в четвертичные аммониевые основания и содержат гидроксаматные группы.

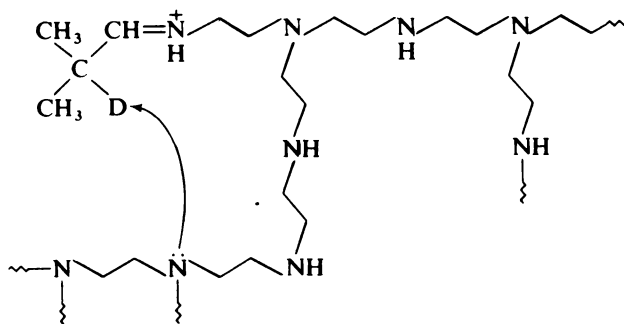
При изучении гидролиза 3-нитро-4-ацетоксibenзоата, катализируемого *o*-оксibenзальдегидом в присутствии частично переведенного с помощью лаурилгалогенида в четвертичные аммониевые соли полиэтиленimina, было установлено, что фенолят-ион (pK_a в полимере уменьшается на 0,9) действует как первичный нуклеофил, а ближайшая гидратированная формильная группа — как вторичный нуклеофил, разлагая ацилсодержащее промежуточное соединение [54]. Константа скорости реакции второго порядка была в 160 раз больше, чем значение, полученное в отсутствие полимера.

В частности, циклопентильные производные **(40)** в 10 – 100 раз более эффективны, чем можно было бы ожидать из соотношения Брэнстеда для H – D-обмена ацетона-d₆ [57, 58]. В качестве бифункционального катализатора используют полиэтиленимин, так как он содержит первичные, вторичные и третичные аминогруппы. При обмене атома водорода в α-положении изобутиральдегида при pH 8,5 ПЭИ в 12 – 36 раз более эффективен, чем производные этилендиамина [59, 60]. Поли-N-этилазиридин **(41)**, который не обладал первичной аминогруппой, оказался гораздо менее эффективным. Усиление гидрофобного окружения

**(40)****(41)**

ПЭИ путем введения додецильных групп не приводит к увеличению активности катализатора. Эти данные указывают на то, что для эффективного катализа важно одновременное присутствие первичных и вторичных аминогрупп.

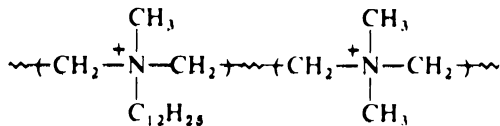
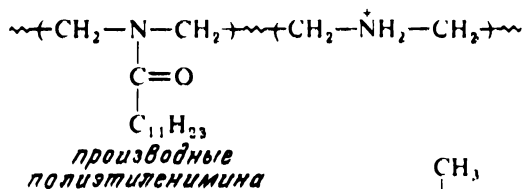
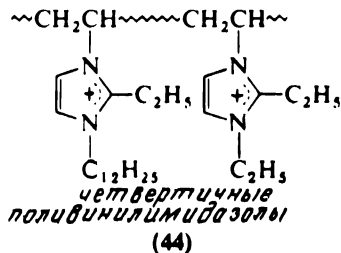
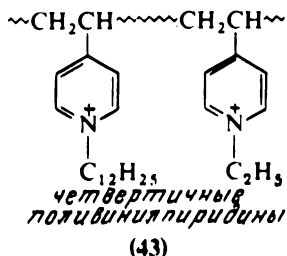
Как видно на примере полимера **(42)**, отрыву дейтерия от основания Шиффа благоприятствует разветвленная структура ПЭИ:

**(42)**

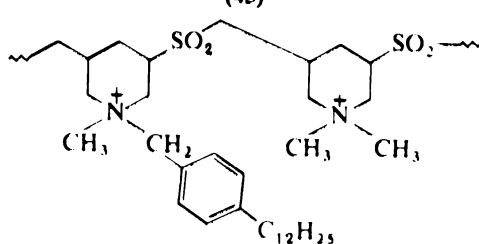
4.5. Катализ полимылами и родственными полимерами

Если полимерные амины путем взаимодействия с алкилгалогенидами с длинной цепью перевести в четвертичные аммониевые соли, то образующиеся полимеры будут содержать мономерные звенья,

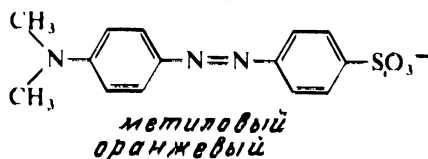
состоящие из заряженной группы и длинного алкильного хвоста. Поэтому эти полимеры называют полимылами или высокомолекулярными поверхностноактивными веществами. Заряженные полимыла сочетают в одной молекуле структурные особенности обычных мицелл и полиэлектролитов. Предполагают, что в водных средах они принимают почти глобулярную конформацию, причем гидрофобная область находится внутри нее, а заряженные группы снаружи. Таким образом, заряженные полимыла могут служить хорошими моделями объемного строения ферментов. Примерами полимыл служат полимеры (43) – (46):



(45)



(46)



Известно, что максимум поглощения ($\lambda_{\text{макс}}$) метилового оранжевого при увеличении полярности окружающей среды сдвигается в длинноволновую область. Поэтому молекулу этого красителя часто используют для оценки полярности связывающего центра. В табл. 6 приведены значения $\lambda_{\text{макс}}$ в различных средах. Видно, что гидрофобная природа водного раствора поливинилпирролидона еще не отражается на величине $\lambda_{\text{макс}}$, однако полимыла с более длинными боковыми заместителями создают сильно гидрофобное микроскопическое окружение. Следовательно, связывающие центры ряда полимыл имеют почти ту же природу, что и аналогичные центры некоторых белков.

4.5.1. Декарбоксилирование

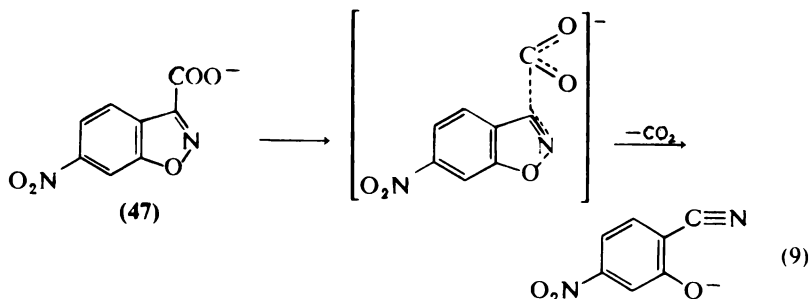
Обычно подходящими зондами для оценки микроскопического окружения в полимерах являются мономолекулярные реакции, так как для них минимальны кинетические осложнения. Декарбоксилирование карбоновых кислот обычно протекает в отсутствие кислотного и основного катализа, а константа скорости чрезвычайно сильно зависит от растворителя. Следовательно, эта реакция обладает рядом преимуществ при использовании в качестве зонда микроскопического ок-

Таблица 6

Влияние микроскопического окружения в водных растворах полимыл на максимум поглощения связанного с ними красителя — метилового оранжевого [61 — 63]

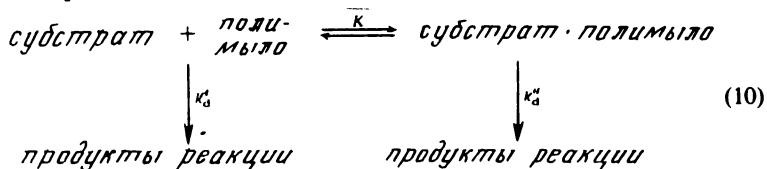
Среда	Максимум поглощения, нм
Вода	464
Органические растворители (бензол, этанол, ацетамид и др.)	420 — 430
Белки (бычья сыворотка, альбумин, β -лактоглобулин)	420 — 435
Поливинилпирролидон, полилизин	470
ПЭИ, содержащий 8,4 % додецильных групп	420
(48)	437
(43), 33 % $C_{12}H_{25}$	421
(44), 29 % $C_{12}H_{25}$	417

ружения при мицелярном и полимерном катализе. Особенно подробно изучено декарбоксилирование 6-нитробензоксазол-3-карбоксилата (47) в водных системах:



Эта реакция протекает медленнее всего в водном растворе и ускоряется в апротонных и (или) биполярных средах. В биполярных апротонных растворителях, таких, как диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид, достигают увеличения скорости в $10^6 - 10^8$ раз [64, 65]. Сообщают также, что катализ в присутствии мицелл гексадецилтриметиламмонийбромида приводит к возрастанию скорости реакции приблизительно в 160 раз [66].

Полимыла являются еще более эффективными. Обычно в присутствии полимыла зависимость скорости реакции от концентрации описывается кривой с за пределами, а общая скорость представляет собой сумму скоростей процессов с участием свободного и связанного с полимером субстрата.



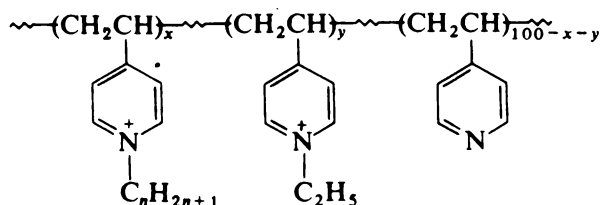
При использовании полностью переведенных в четвертичные аммониевые соли ПЭИ, содержащих додецильные заместители, было обнаружено, что k_d приблизительно в 1300 раз больше, чем константа самопроизвольной реакции в воде в отсутствие полимера [67]. Подробное изучение соотношения между структурой полимыла и скоростью декарбоксилирования показало, что скорость реакции хорошо коррелирует с изменениями гидрофобности макроскопического окружения, оцениваемыми с помощью спектральных зондов (испускание флуоресценции 1-анилинонафталин-8-сульфоната и максимум поглощения метилового оранжевого). В случае четвертичных аммониевых солей поли-4-винилпиридинов, содержащих додецильные и этильные группы, значительное увеличение скоростей становится заметным, начиная с со-

держания додецильных заместителей около 15 %, что четко соответствует переходу от полиэлектролитов к полимерным мицеллам. Анализ графической зависимости $\lg k_d''$ от волнового числа максимума поглощения метилового оранжевого ν_{MO} приводит к следующему линейному соотношению:

$$\lg k_d'' = 1,0 \cdot 10^{-3} \nu_{MO} - 26,8 \quad (11)$$

Это уравнение указывает на то, что каталитические свойства полимыл связаны с образованием гидрофобных областей.

Совсем недавно для полимыл на основе поливинилпиридина общей структуры



по уравнению

$$\bar{C}_n = \frac{nx + 2y}{100} \quad (12)$$

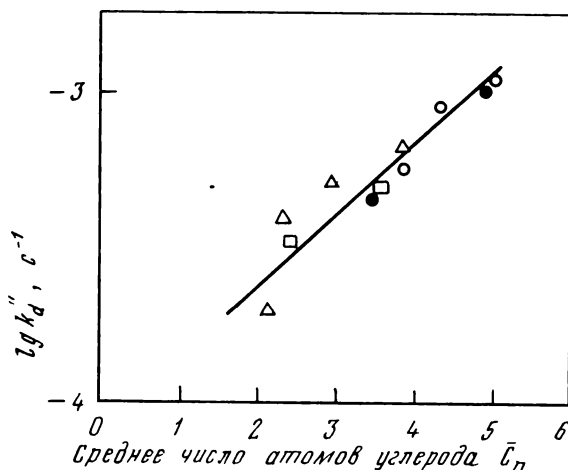
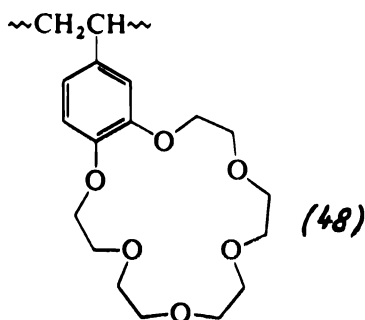


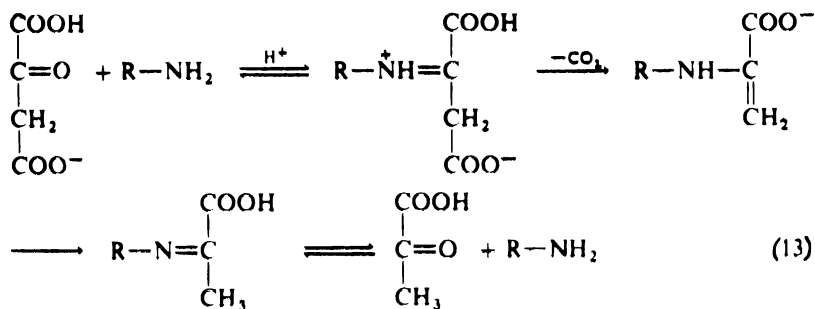
Рис. 8. Зависимость скорости декарбоксилирования от среднего числа атомов углерода.

было рассчитано среднее число атомов углерода \bar{C}_n и установлено, что с этой величиной коррелирует скорость декарбоксилирования (рис. 8). Это свидетельствует о том, что гидрофобность микроскопического окружения для полимыла является функцией средней длины алкильной цепи. Интересно, что наиболее гидрофобный, но еще растворимый в воде полимер можно получить, вводя максимальное число алкильных групп средней длины ($C_8 - C_{10}$) вместо меньшего числа более длинных алкильных цепей.

Поливинилбензо-18-краун-6 (48) также действует в воде как эффективный катализатор. Связанные с краун-эфиром соли щелочных металлов субстрата (47) разлагаются в 2300 раз быстрее, чем в воде [68].



Изучено влияние полимыл и на другие реакции декарбоксилирования, включая превращение циануксусной [67] и щавелевоуксусной [69] кислот. В частности, неполностью переведенный в четвертичные аммониевые соли ПЭИ, в котором 10 % групп сохраняется в виде первичных аминов, катализирует декарбоксилирование щавелевоуксусной кислоты по механизму, включающему образование основания Шиффа:

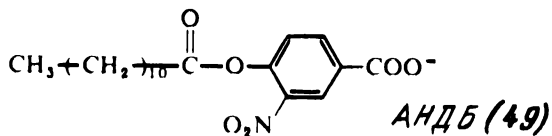


Протонированное основание Шиффа и гидрофобное окружение облег-

чают отщепление CO_2 . Константа скорости реакции второго порядка в присутствии полимера приблизительно в 10^5 раз больше, чем с низкомолекулярными аминами.

4.5.2. Сольволиз субстратов с длинной цепью под действием поливинилимидазола

Поливинилимидазол (1) катализирует гидролиз *n*-нитрофенилацетата лишь в несколько раз более эффективно, чем имидазол. Однако в тех случаях, когда используют субстраты с длинной цепью, поведение полимера при катализе полностью отличается от поведения имидазола. При катализируемом поливинилимидазолом (1) гидролизе аниона 3-нитро-4-додеканоилоксобензойной кислоты (АНДБ) (49) кинетика процесса в водных растворах при содержании этанола меньше 40 % соответствует схеме Михаэлиса – Ментен, однако, когда содержание этанола составляло 60 % или превышало эту величину, выделение *n*-нитрофенола описывалось кинетическим уравнением реакции второго порядка [70]



При сравнении в виде периодов полупревращения скорость реакции в 20 %-ном водном этаноле была в 4000 раз больше, чем в 60 %-ном. Эффективность полимера как катализатора по сравнению с эффективностью имидазола возрастала в 60 %-ном водном этаноле в 4 раза, а в 20 %-ном водном этаноле – в 1600 раз. В противоположность этому относительная эффективность гидролиза *n*-нитрофенилацетата изменялась лишь в 1 – 2 раза. Вискозиметрические исследования показали, что необычайно большое увеличение скорости для субстратов с длинной цепью связано с сжатием полимерных цепей [71]. В средах с высоким содержанием воды наличие плотного полимерного клубка может приводить не только к высокой локальной концентрации имидазольных групп, но и к образованию гидрофобной каталитической области. Схематически эти конформационные изменения показаны на рис. 9. Сжатие полимерной цепи при низких и высоких концентрациях этанола относят соответственно за счет усиления гидрофобного взаимодействия и взаимодействия путем образования водородных связей.

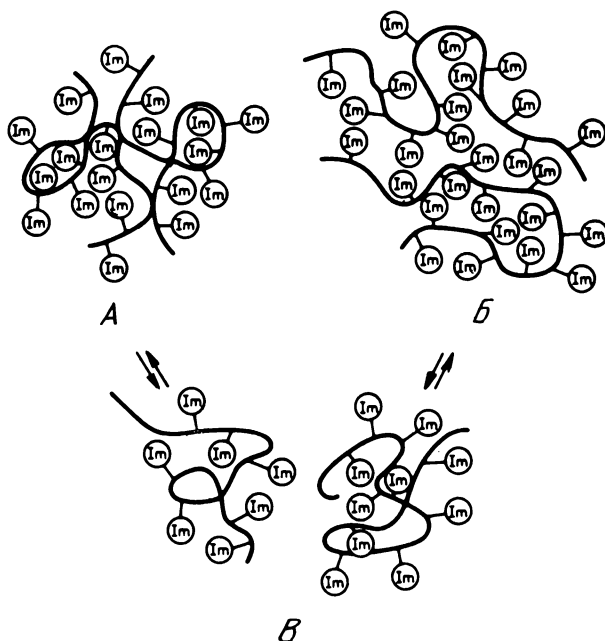
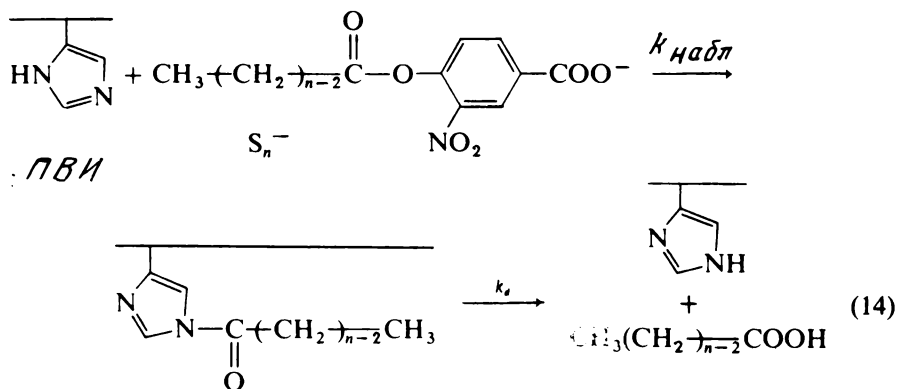
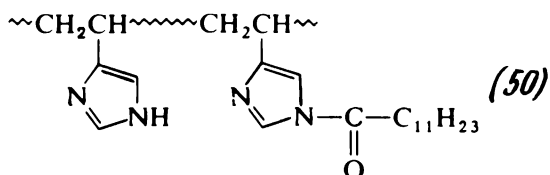


Рис. 9. Конформационные изменения поливинилимидазола (перепечатано из работы [71] с разрешения The American Chemical Society).

При изучении влияния длины ацильной цепи субстрата и состава среды, в которой проводят реакцию (соотношение этанола и воды), на скорость сольволиза ряда 3-нитро-4-ацилоксибензоатов (S_n^-) показано,



что самое большое соотношение относительных кажущихся констант скорости реакции $k_{\text{ПВИ}}/k_{\text{И}} = 390$ наблюдают для систем, где его и можно было бы ожидать максимальным, т.е. для субстратов с длинными цепями ацильных групп в среде с низким содержанием этанола [72]. Изменение кинетики от реакции псевдопервого порядка до процесса, описываемого схемой Михаэлиса — Ментен, также соответствует усилению гидрофобного взаимодействия. С этими кинетическими изменениями согласуется ускорение процесса переноса ацильной группы на полимер, наблюдаемое при условии $[\text{АНДБ}] < [\text{ПВИ}]$. Его объяснили увеличением гидрофобного взаимодействия между субстратом с длинной цепью и частично ацилированным полимером. Задержка переноса ацильной группы на полимер, которая была обнаружена при условии $[\text{АНДБ}] > [\text{ПВИ}]$, объяснена накоплением промежуточного соединения, содержащего ацильную группу. Эта интерпретация подтверждена при изучении отдельно процессов ацилирования и отщепления ацильной группы с использованием частично ацилированного полимерного катализатора (50), который был выделен методом гель-проникающей хроматографии [46].



Полученные результаты суммированы в табл. 7. Кажущаяся константа скорости отщепления ацильной группы k_d больше, чем $k_{\text{набл}}$, для субстратов S_2^- и S_7^- . Это указывает на то, что лимитирующей является стадия ацилирования. С другой стороны, $k_{\text{набл}}$ больше, чем k_d , для субстратов с длинными цепями (S_{12}^- и S_{18}^-), что приводит к накоплению промежуточных соединений с ацильной группой.

Впоследствии аналогичные исследования были выполнены с поли-5-винилбензимидазолом (2), используемым в качестве катализатора в 40 %-ном водном пропанол. Максимальная скорость была в 6 — 7 раз больше, чем в присутствии бензимидазола [73].

4.5.3. Нуклеофильный и родственный ему катализ винильными полимимидами

За последние несколько лет стало ясно, что многие отрицательно заряженные реагенты чрезвычайно сильно активируются в присутс-

Таблица 7

Кажущиеся константы скорости реакций первого порядка ацилирования ($k_{\text{набл}}$) и дезацилирования (k_d^a) (перепечатано из работы [72] с разрешения The American Chemical Society)

Субстрат (S_n^-)	$k_{\text{набл}} \cdot 10^{3b}, \text{с}^{-1}$	Промежуточное соединение	$k_d \cdot 10^{3b}, \text{с}^{-1}$
S_2^-	0,37	ПВИ—Ac ₂	4,17
S_7^-	0,22	ПВИ—Ac ₇	4,38
S_{12}^-	1,50 ^д	ПВИ—Ac ₁₂	0,68
S_{18}^-	8,33 ^д	ПВИ—Ac ₁₈	0,10

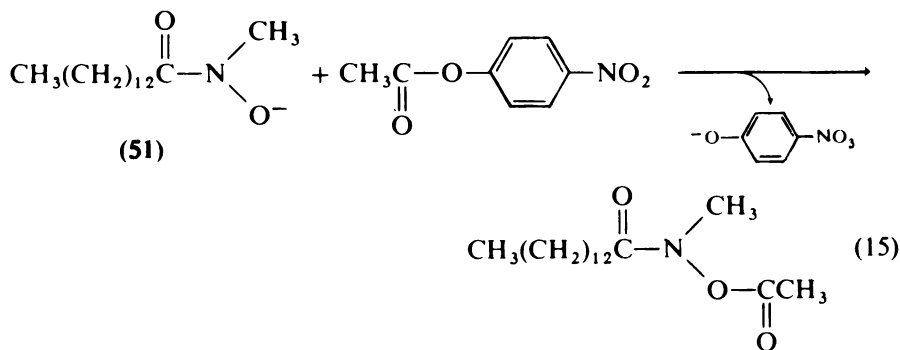
^а Смесь этанола (40 % по объему) и воды, $\mu = 0,2$, концентрация трис-(оксиметиламинометана) 0,02 моль/л, pH 8,0, 26°C.

^б [ПВИ] = $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $[S_n^-] = 5,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

^в Определено при степени дезацилирования > 90 % на образцах, выделенных с помощью гель-проникающей хроматографии на сефадексе.

^г Наблюдали ускорение процесса.

твии катионных мицелл [74, 75]. Это довольно общее явление, которое можно объяснить, исходя из представления об образовании гидрофобных ионных пар [76, 77]. Для тех же целей вместо катионных мицелл можно использовать полимыла. Так, при изучении реакции N-метилмиристингидроксамата (51) с *n*-нитрофенилацетатом в присутствии переведенных в четвертичные аммониевые соли поливинилпиридинов



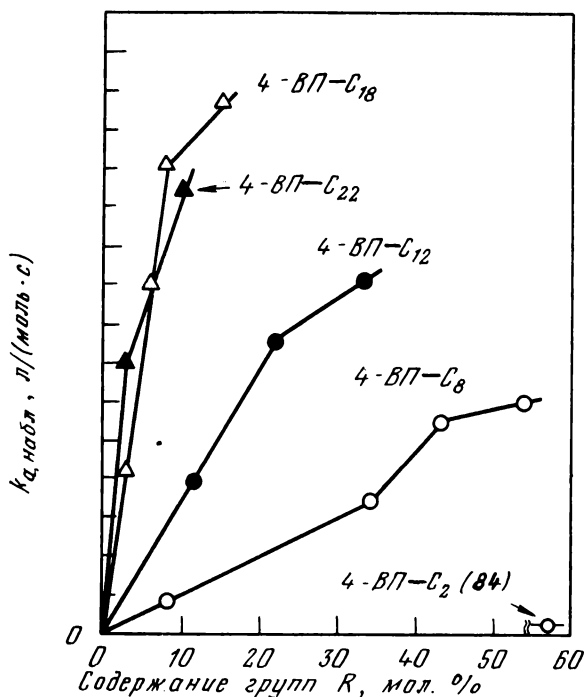
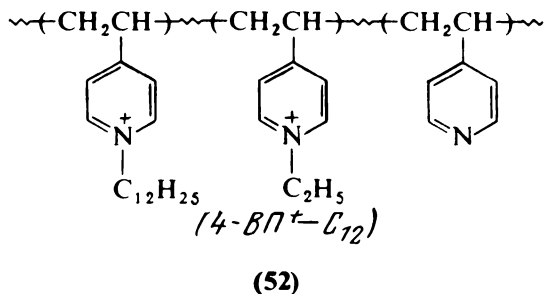


Рис. 10. Зависимость константы скорости ацилирования от длины алкильной цепи в полимерах на основе поливинилпиридина.

установлено, что константы скорости при добавлении (52) и (53) при 30°C и pH 9,0 составляли 34 000 и 11 400 л/(моль · с) соответственно [78]. Эти значения в 500 – 1000 раз больше, чем величины, наблюдаемые в отсутствие полимеров. Полностью этилированный поливинилпиридин оказался неэффективным. В последующем систематическом исследовании, выполненном при использовании в качестве нуклео-



присутствии гидроксильного иона, несмотря на значительно более высокое значение pK_a в последнем случае.

Аналогичным образом полимыла могут активировать выступающий в качестве нуклеофила меркаптид. Додекантиол, связанный с этими полимылами, реагировал с *n*-нитрофенилацетатом приблизительно в 150 раз быстрее, чем в отсутствие полимера [81].

4.5.4. Катализ модифицированными полиэтиленiminaми

В предыдущих разделах описаны процессы декарбоксилирования, катализируемые полимылами на основе ПЭИ, и бифункциональный катализ производными ПЭИ. В этом разделе будет рассмотрен простой нуклеофильный катализ и родственные процессы, осуществляемые модифицированными полиэтиленiminaми. В присутствии этих полимеров изучено расщепление *n*-нитрофенилфосфата [82], аспирина [83] и пирофосфата [84].

Как отмечено выше, модифицированные полиэтиленiminaми, содержащие алифатические ацильные группы, способны сильно связывать анионы типа метилового оранжевого. Следовательно, в одной молекуле сочетаются функции связывания и катализа. Эти свойства, характерные для ферментоподобных систем, были использованы для осуществления сольволиза фениловых эфиров [85 – 87], а также и других реакций.

Перенос ацильной группы от *n*-нитрофениловых эфиров на первичные аминогруппы ПЭИ значительно ускоряется при введении в полимер лауроильных групп. ПЭИ, содержащий 10 % лауроильных групп, приблизительно в 15 раз более реакционноспособен по отношению к *n*-нитрофенилацетату, чем немодифицированный. Различие в скорости еще больше для субстратов с более длинными ацильными цепями. В табл. 8 приведены константы скорости реакций переноса ацильной группы от *n*-нитрофенилкапроата к некоторым производным ПЭИ. Видно, что реакционная способность аминогрупп при введении 10 % лауроильных групп увеличивается в 50 раз. Реакционная способность групп SH в ПЭИ с лауроильными группами (Л—ПЭИ—SH) приблизительно в 100 раз больше, чем реакционная способность низкомолекулярных тиолов (RSH).

В качестве катализаторов гидролиза *n*-нитрофениловых эфиров использовали также линейные и разветвленные ПЭИ, содержащие бензильные группы (55) [88]. Считают, что каталитическим центром является бензилсодержащая аминогруппа, причем эта третичная амино-

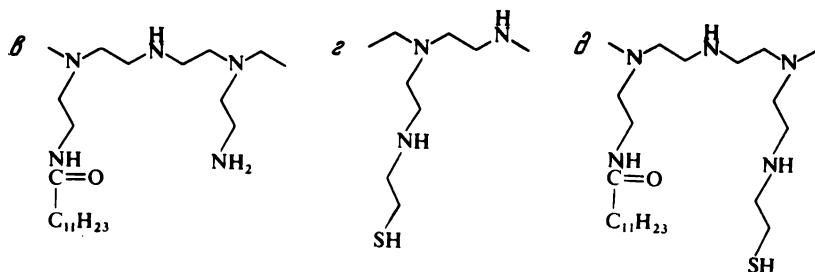
Таблица 8

Взаимодействие *p*-нитрофенилкарбата с производными полиэтилен-имина^а (перепечатано из работы [1] с разрешения Springer-Verlag)

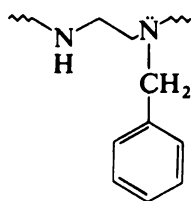
Полимер	Нуклеофил	k^b , л/(моль · с)
ПЭИ	$-\text{NH}_2$	0,48
Л(5 %) — ПЭИ ^в	$-\text{NH}_2$	12,7
Л(10 %) — ПЭИ ^в	$-\text{NH}_2$	22,2
ПЭИ—SH (2,5 %)Г	$-\text{SH}$	120
Л(10 %) — ПЭИ—SH (2,5 %)Д	$-\text{SH}$	287
RSH	$-\text{SH}$	~1,7 — 5

^а рН 9, 0,02 моль/л трис-(оксиметиламинометана), смесь ацетонитрила (5 % по объему) и воды.

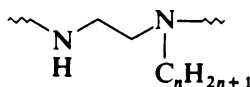
^б Вычислено исходя из имеющейся концентрации групп $-\text{NH}_2$ или $-\text{SH}$.



группа катализирует гидролиз по общему основному механизму. Об этом свидетельствует отсутствие содержащего ацильную группу промежуточного соединения, а также изотопный эффект ($k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1,8 - 2,8$). По отношению к *p*-нитрофенилкарбату, применяемому в качестве субстрата, полимер был в 10^5 раз более эффективен, чем низкомолекулярный аналог — диметилбензиламин. Увеличение скорости преимущественно отнесено за счет благоприятного связывания. Любопытно, что на основании анализа кинетических данных лимитирующей стадией является десорбция продукта.



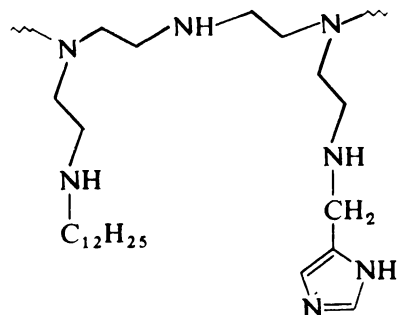
(55)



(56)

Совсем недавно та же группа исследователей провела систематическое изучение катализа алкилзамещенными линейными ПЭИ (56). По-видимому, очень высокую реакционную способность (увеличение в 10^4 раз по сравнению с низкомолекулярным аналогом) можно объяснить связыванием субстрата за счет гидрофобных взаимодействий, а также понижением pK_a [89]. Величины коэффициентов седиментации и характеристической вязкости свидетельствуют о том, что линейные ПЭИ с алкильными заместителями C_{12} – C_{18} образуют в воде плотно уложенные глобулярные структуры, сходные со структурами глобулярных белков. Методом спинного эха показано замедление в таких растворах внутримолекулярных движений [90].

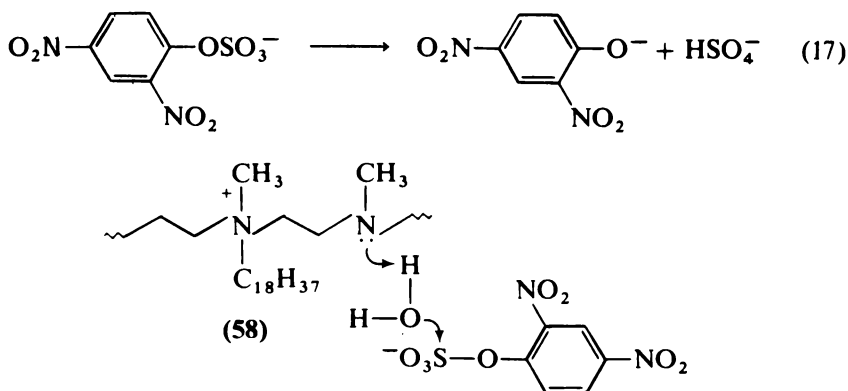
В разд. 4.3 было отмечено, что для гистидина, привитого на ПЭИ, не замечено увеличение реакционной способности [11]. Однако обнаружено, что модификация 25% первичных аминогрупп (остальные являются вторичными и третичными) в разветвленных ПЭИ метиленимидазольными (15 %) и додецильными (10 %) группами позволяет получить эффективный катализатор расщепления сложных эфиров [91]. Константа скорости реакции второго порядка для процесса расщепления *n*-нитрофенилацетата полимером (57) при pH 7,3 и 25°C в расчете на метиленимидазольную группу составляла 45 л/(моль · с). Эта величина в 100 раз больше, чем для имидазола. Механизм катализа, как это подтверждено методом УФ-спектроскопии, включает образование и распад ацетилимидазольной группы, выступающей в качестве промежуточного соединения [92].



(57)

В соответствии с данными работы [93] этот полимер обладал очень высокой каталитической активностью при гидролизе 4-нитрокатехинсульфата. Реакция соответствует типичной взрывной кинетике, являющейся разновидностью схемы Михаэлиса – Ментен. Кажущаяся константа скорости реакции второго порядка составляла $18 \text{ л}/(\text{моль} \cdot \text{с})$, что в $3,6 \cdot 10^{12}$ раз больше, чем константа в присутствии имидазола. Однако, к сожалению, это не имеющее прецедента увеличение скорости не удалось воспроизвести в нашей лаборатории [94]. Расщепление 4-нитрокатехинсульфата не удалось обнаружить в присутствии различных производных ПЭИ, включая и полимер (57). Результаты, полученные при использовании в качестве субстрата 2,4-динитрофенилсульфата, указывают на то, что полимер (57) и ПЭИ, содержащий гидроксаматные группы, обладают реакционной способностью, сходной с реакционной способностью алкилированного ПЭИ. Следовательно, имидазольные и гидроксаматные группы в этих ПЭИ не участвуют в катализе.

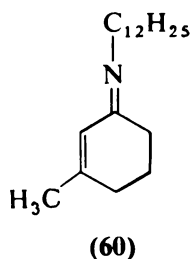
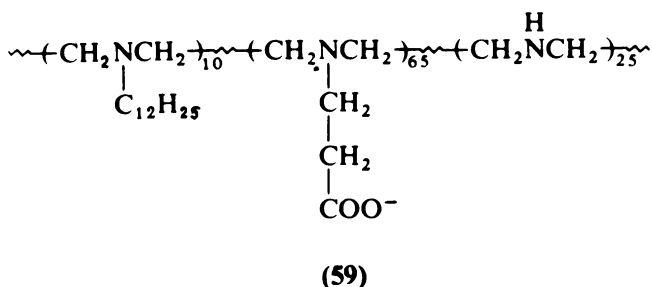
Простой перенос сульфатных групп наблюдали в случае алкилированного ПЭИ, который содержит первичные и вторичные аминогруппы, однако в случае ПЭИ, содержащего четвертичные аммониевые соли (58), был возможен катализируемый гидролиз, протекающий в соответствии с кинетической схемой Михаэлиса – Ментен. Среди изученных производных ПЭИ этот полимер был лучшим катализатором: каталитический процесс протекал в 10^7 раз быстрее, чем самопроизвольный гидролиз.



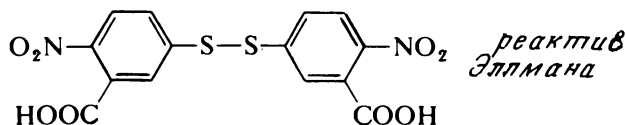
При изучении реакционной способности ПЭИ со свободными первичными, но полностью переведенными в четвертичные аммониевые

соли вторичными и третичными аминогруппами было показано, что первичные аминогруппы быстро реагируют с *n*-нитрофенилкапроатом, причем значение pK_a было близким к аналогичным величинам для низкомолекулярных соединений, у которых первичная аминогруппа находится рядом с заряженной аминоэтильной группой [95].

Еще одной модификацией является карбоксилсодержащий ПЭИ (59), который использовали в качестве катализатора гидролиза основания Шиффа (60) [96]. Вследствие активации связанным с полимером карбоксилат-ионом взаимодействие с водой сопряженной кислоты соединения (60) протекало приблизительно в 100 раз быстрее, чем в объеме растворителя.

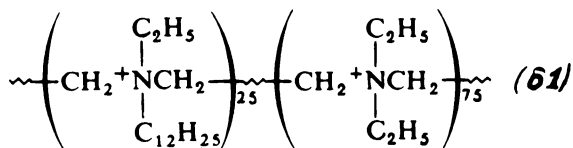


Содержащий 10 % бензильных групп ПЭИ применили для расщепления дисульфидной связи реактива Элмана [97]. При проведении этой реакции заметна стадия присоединения субстрата, за которой следует стадия образования связи между азотом и серой. Лишь одна или две аминогруппы молекулы полимера из 800 (молекулярная масса 240 000) быстро сульфенилируются субстратом. Формально это соответствует тому, что приблизительно 1 – 2 % бензильных групп образуют связывающие центры вблизи реакционноспособных аминогрупп. По сравнению с соответствующей эффективностью как нуклеофила простого амина с близким значением pK_a полимер увеличивает скорость реакции в 10^6 раз.

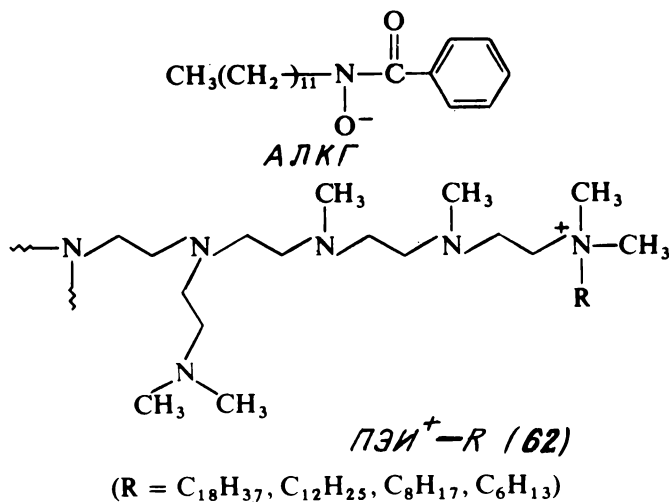


Как отмечено выше, адсорбированные катионогенными полимерами анионные реагенты значительно активированы благодаря гидрофобному микроскопическому окружению. Недавно было изучено

применение переведенных в четвертичные аммониевые соли ПЭИ в качестве полимыл при катализе. Сообщают, что связанных с полностью переведенным в четвертичные аммониевые соли ПЭИ (61) азид-ион был в $10^5 - 10^6$ раз более реакционноспособен по отношению к 4-хлор-3,5-динитробензоату, чем в объеме растворителя (воды) [98].



При систематическом исследовании влияния переведенных в четвертичные аммониевые соли полиэтилениминов на взаимодействие анионов гидроксамата с *n*-нитрофенилацетатом было показано, что скорость реакции аниона *N*-лаурилбензогидроксамовой кислоты (АЛБК) сильнее всего возрастала в присутствии полимеров (ПЭИ⁺-C₁₈) (62) и (ТЭИ⁺-C₁₈) (63) [99]. Менее эффективны были ПЭИ, у которых лишь часть аминогрупп переведена в четвертичные аммониевые соли,



содержащие додецильные группы, а также полностью переведенные в четвертичные аммониевые соли ПЭИ, содержащие группы C₁₈H₃₇ и CH₃ (64). В присутствии этих полимеров логарифм константы скорости линейно зависит от величины λ_{макс} метилового оранжевого. Следовательно, можно сделать вывод о том, что увеличение скорости вызвано, как обычно, гидрофобным микроскопическим окружением

Таблица 9

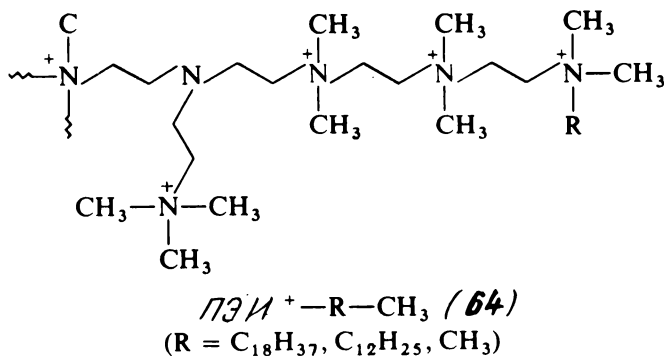
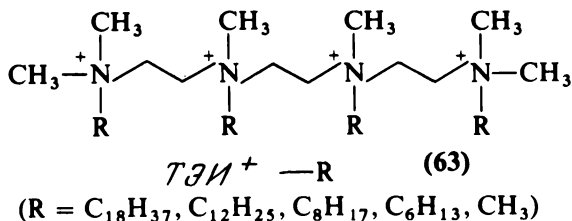
Константы скорости диссоциации и ацилирования аниона АЛГК
в катионных гидрофобных агрегатах^а(перепечатано из работы
[99] с разрешения John Wiley & Sons, Inc.)

Катионные гидрофобные агрегаты	$pK_{\text{каж}}$	k_a , л/(моль · с)
Вода	9,55	19,5
БЦТ ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л)	8,41	2560
ТЭИ ⁺ —C ₁₈ ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л звеньев) ^б	8,67	2200
ПЭИ—C ₁₈ ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л звеньев)	8,71	4200

^а30°C, смесь этанола (3 % по объему) и воды, $\mu = 0,1$ (KCl).

^бчетвертичное аммониевое основание на основе тетраэтиленамина.

полимера и не зависит от его конкретной структуры. Данные табл. 9 показывают, что увеличение скорости в мицеллярных системах и в присутствии полимыл связано со снижением pK_a и активированием аниона.



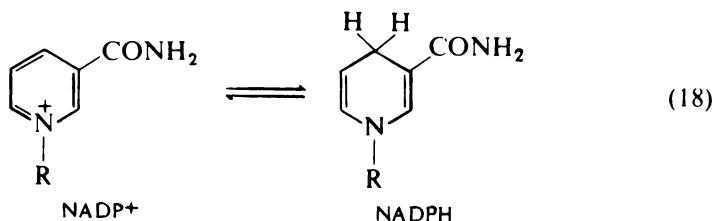
4.6. Реакции связанных с полимером коферментов

Выполнено довольно много работ, в которых ряд коферментов был ковалентно присоединен к полимерам. Однако в этих случаях о заметном увеличении реакционной способности не сообщали. Коферменты, которые нековалентно связаны с апоферментами, обладают отрицательно заряженными фосфатными и карбоксилатными группами (см. табл. 2). Следовательно, можно ожидать, что эти коферменты хорошо связываются с катионогенными полималами.

Показано, что нуклеофильная реакционная способность тиольных групп глутатиона и кофермента А сильно увеличивается в присутствии катионогенных полимал [100]. Константы ассоциации кофермента А и глутатиона с полималами, содержащими 12 % боковых додецильных групп, по кинетическим оценкам равны 1000 – 2300 и 170 – 500 л/моль соответственно. Заслуживает внимания то обстоятельство, что эти величины близки к значениям, полученным для связывания этих коферментов с их специфическими апоферментами. Например, $K = 6200$ л/моль для ацетоацетил-Со А-тиолазы [101] и 330 л/моль для глутатионпероксидазы [102]. Реакционная способность тиольных групп связанных с полимером коферментов увеличивается в 20 – 340 раз (по сравнению с реакционной способностью в отсутствие полимера) и коррелирует с гидрофобными свойствами полимал.

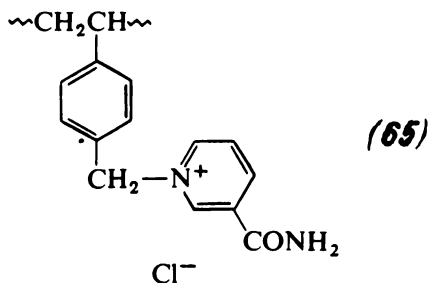
Авторы работы [103] нанесли глутатион на агаровый гель и изучили его взаимодействие с *п*-нитрофенилацетатом. Интересно, что в этом случае меркаптидная функциональная группа действует как циклический катализатор, хотя его активность составляет лишь 1 % активности системы стеблевой бромелаин – тиолпротеаза.

Коферменты – производные никотинамида – участвуют в биологических окислительно-восстановительных реакциях

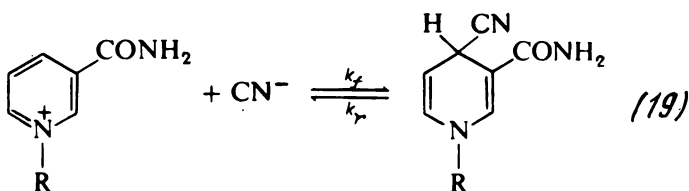


Поэтому были предприняты попытки ввести в полимеры никотинамидную группу путем химической модификации предварительно синтезированных полимеров и изучить ее окислительно-восстановительные свойства

тва [104]. Однако часто оказывается сложно получить надежные характеристики таких полимеров. Для того чтобы избежать этих затруднений, была осуществлена полимеризация мономеров, содержащих никотинамидную группу [105]. Полученный таким образом полимер (65) значительно легче, чем низкомолекулярный аналог, образует комплексы переноса заряда с такими донорами, как дигидроникотинамид, индол и индолуксусная кислота. Образование комплекса переноса заряда может быть важным для осуществления окислительно-восстановительных процессов в биологических системах.



В качестве модельных реакций гидридного переноса изучено нуклеофильное присоединение анионов CN^- и SO_3^{2-} к никотинамидным фрагментам. В частности, известно, что присоединение CN^- наиболее эффективно ускоряется в катионных мицеллах [106].

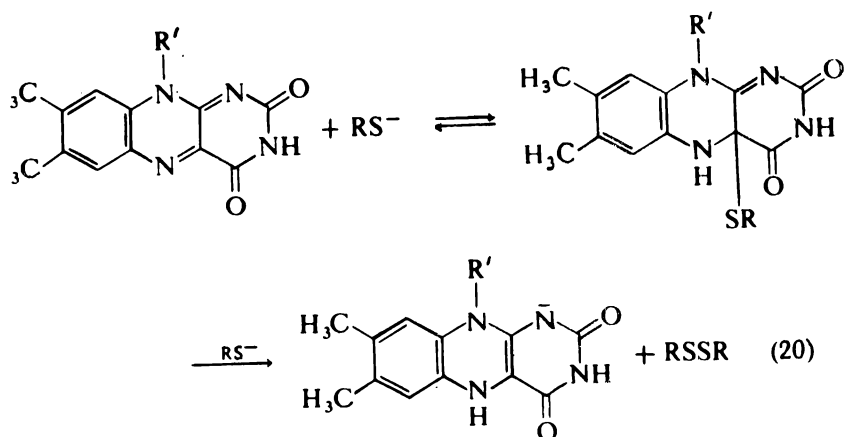


Величина k_f для полимерного никотинамида (65) более чем в 100 раз больше, чем значение этой константы для N-бензилникотинамида. Константа равновесия $K = k_f/k_r$ также больше (в 200 раз). По-видимому, высокая плотность положительного заряда на полимере приводит к связыванию CN^- и активации никотинамидной группы [107]. Аналогичные выводы сделаны о реакции присоединения SO_3^{2-} [108].

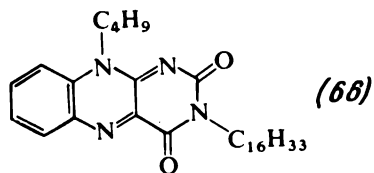
На скорость присоединения CN^- значительно влияет микроскопическое окружение в частицах катионных полимыл. Как величина k_f , так и K увеличивались в присутствии гидрофобных полимыл, однако в случае менее гидрофобного мыла k_f уменьшалась [109]. В работе

[110] получен ряд соединений, которые содержат никотинамидные группы и фрагменты оснований нуклеиновых кислот, и изучено действие полиэлектролитов. Показано, что в этих случаях гидрофобный эффект был незначительным.

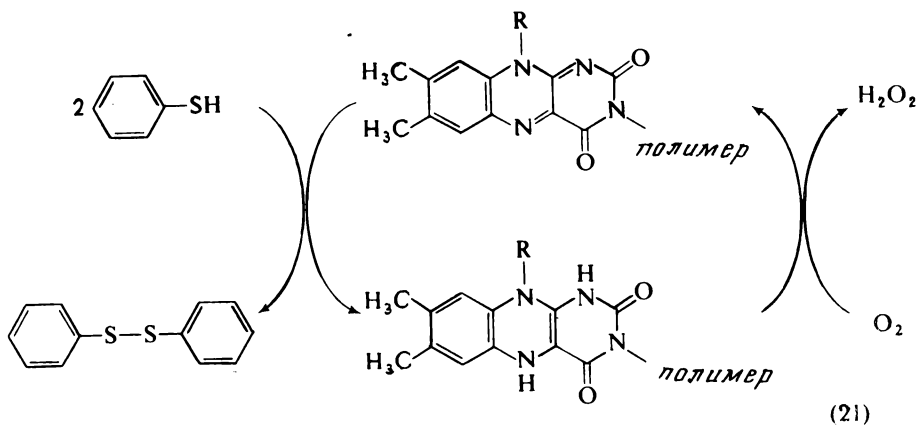
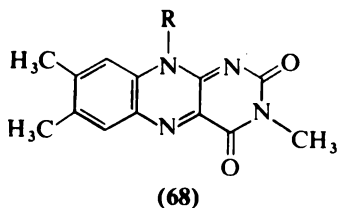
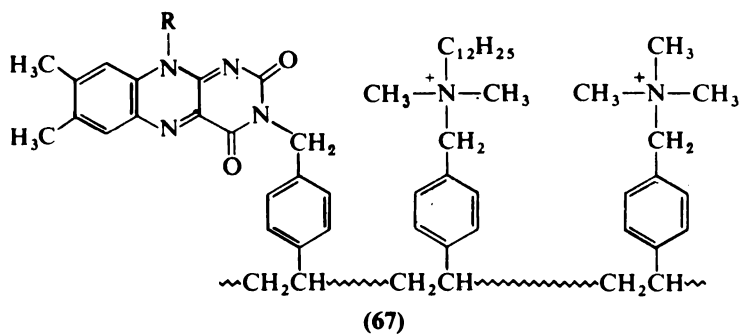
К другой группе коферментов, которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в биологических системах, принадлежат флавины. Превращение тиолов в дисульфиды в сочетании с восстановлением флавина включает в качестве определяющей скорость стадии нуклеофильную атаку меркаптит-иона [111, 112]. Как можно ожидать на основании значительных изменений реакционной способности меркаптит-иона в системах, включающих полимыло, на реакцию должно значительно влиять гидрофобное микроскопическое окружение.



Гидрофобный аналог флавина — 3-гексадецил-10-бутилизоаллоксазин (66), связанный с катионными мицеллами или полимылами, легко окисляет 2-меркаптоэтанол, 1,4-бутандиол и тиофенол [113, 114]. В отсутствие мицелл и воздуха тиофенол не окисляется, если только не используют изоаллоксазин с очень сильными электроноакцепторными свойствами. Наблюдающееся увеличение легкости окисления соответствует возрастанию скорости процесса по крайней мере в 10^4 раз. Это объясняют активацией тиофенолат-иона путем образования в гидрофобной области ионной пары с аммониевой группой.

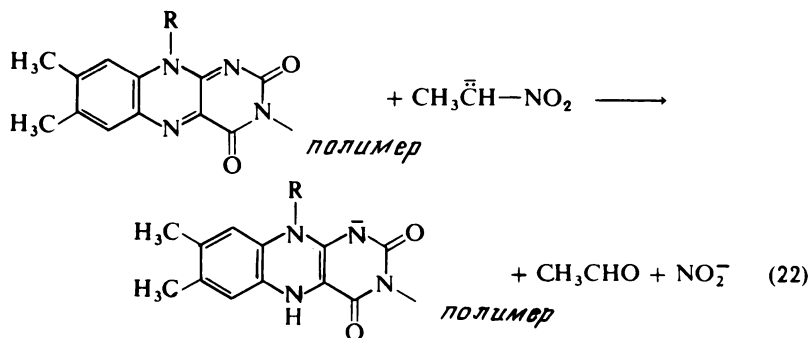


Иммобилизация флавина в катионогенном полимале (67) также облегчает реакцию окисления с участием флавина. Например, окисление тиофенола полимером (67) протекает более чем в 5000 раз быстрее, чем окисление 3-метилфлавином (68) [115]. Так как восстановленный



флаavin быстро превращается в первоначальную форму благодаря окислению воздухом, оказывается, что связанный с полимером флавин катализирует окисление тиофенола кислородом [схема (21)]. Скорости окисления N-бензилникотинамида этими полимерами находились в согласии со значениями, оцениваемыми по потенциалу поларографической-полувольты флавинов, причем не обнаружено специфического влияния микроскопического окружения. С другой стороны, кофермент NADPH более эффективно окислялся связанным с полимером флавином (67) в соответствии с кинетической схемой Михаэлиса — Ментен [116]. Комплекс Михаэлиса образовывался благодаря электростатическому взаимодействию между полианионным NADPH и поликатионным полимером, содержащим фрагменты флавина. О легком окислении NADPH полиэтиленимином, содержащим флавин, сообщали также в работе [117].

Окисление флавином карбанионов представляет собой ключевую стадию некоторых реакций, протекающих с участием ферментов, содержащих флавин, например аминокислотной оксидазы, лактатоксидазы и др. Окисление флавином карбаниона нитроэтана, которое не могло быть осуществлено в отсутствие фермента, протекало под действием флавина (66) в мицелле БЦТ [118]. Реакция еще больше облегчалась при использовании связанного с полимером флавина (67) [119]. Так, константа скорости реакции второго порядка в присутствии полимера (67) при 30°C и pH 8,6 более чем в 10^6 раз превосходит константу скорости для флавина (68) в отсутствие полимера.



Сообщали также о полимерных катализаторах, содержащих другие фрагменты коферментов. Так, в работе [120] получены полимеры, содержащие тиазол. Эти полимеры использованы в качестве катали-

затов ацилоиновой конденсации. Однако полимерный кофермент был не особенно эффективным. Более информативным должно быть изучение реакций тиаминов в системах с добавками полимил, так как сообщали, что мицеллы поверхностноактивных веществ на основе алкилтиазолиния были очень хорошими катализаторами ацилоиновой конденсации [121].

На основании проведенного выше обсуждения ясно, что правильно выбранные полимеры могут значительно повысить реакционную способность коферментов благодаря имитации микроскопического окружения апоферментов.

4.7. Заключение

Как было показано выше, используя некоторые общие представления ферментативного катализа, можно получить эффективные полимерные катализаторы. И действительно, некоторые полимерные катализаторы ускоряют гидролиз *n*-нитрофенилацетата более эффективно, чем α -химотрипсин. Однако обычно их используют для осуществления простых органических процессов типа нуклеофильного переноса ацильной группы. При этом селективность и заметные эффекты кооперативного катализа отсутствуют, так как каталитический центр этого полимера не имеет определенной пространственной ориентации. Вполне возможно, что важные успехи в полимерном катализе в будущем будут связаны именно со специфическим катализом.

Автор очень признателен д-ру Ю. Оката и мисс Т. Акита за помощь при написании этой главы.

Литература

1. Kunitake T., Okahata Y., Adv. Polym. Sci., **20**, 159 (1976).
2. The Enzymes, ed. by Boyer P. D., 3rd ed., Vol. 3, Academic Press, New York, 1971, Chapter 5, 6 and 7.
3. Blow D.M., Accounts Chem. Res., **9**, 145 (1976).
4. Overberger C.G., Pierre T. St., Vorchheimer N., Yaroslavsky S., J. Amer. Chem. Soc., **85**, 3513 (1963).
5. Overberger C.G., Salamone J.C., Yaroslavsky S., Pure & Appl. Chem., **15**, 453 (1967).
6. Overberger C.G., Salamone J.C., Accounts Chem. Res., **2**, 217 (1969).
7. Overberger C.G., Smith T.W., in: "Reactions on Polymers", ed. by

- Moor J.A., Reidel, Dordrecht-Boston, 1973, p. 1.
8. *Overberger C.G., Smith T.W., Dixon K.W.*, J. Polym. Sci. Sym., No. 5, 1 (1975).
 9. *Photaki I., Sakarello-Dailiotou M.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1976, 589.
 10. *Imanishi Y., Amimoto Y., Sugiwaru T., Higashimura T.*, Makromol. Chem., **177**, 1401 (1976).
 11. *Overberger C.G., Dixon K.W.*, J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., **15**, 1863 (1977).
 12. *Okamoto Y.*, Nippon Kagaku Kaishi, **1978**, 870.
 13. *Overberger C.G., Pierre T.St., Vorchheimer N., Lee J., Yaroslavsky S.*, J. Chem. Soc., **1965**, 296.
 14. *Letsinger R.L., Savereide T.J.*, J. Amer. Chem. Soc., **84**, 114, 3122 (1962).
 15. *Overberger C.G., Sitoramaiah R., Pierre T.St., Yaroslavsky S.*, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 3270 (1965).
 16. *Overberger C.G., Maki H.*, Macromolecules, **3**, 214, 220 (1970).
 17. *Overberger C.G., Podsiody J.C.*, Bioorg. Chem., **3**, 35 (1974).
 18. *Shimidzu T., Furuta A., Nakamoto Y.*, Macromolecules, **2**, 160 (1974).
 19. *Letsinger R.L., Klaus I.S.*, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 3380 (1965).
 20. *Kunitake T., Shimada F., Aso C.*, J. Amer. Chem. Soc., **91**, 2716 (1969); J. Polym. Sci., **86**, 467 (1968).
 21. *Molyneux P., Frank H.P.*, J. Amer. Chem. Soc., **83**, 3169, 3175 (1961).
 22. *Kunitake T., Shimada F., Aso C.*, Makromol. Chem. **126**, 276 (1969).
 23. *Taniguchi Y., Shimokawa K., Hisatome H., Tanamachi S., Suzuki K.*, Macromolecules, **19**, 829 (1976).
 24. *Kunitake T., Shinkai S.*, J. Amer. Chem. Soc., **93**, 4247, 4256 (1971).
 25. *Kunitake T., Shinkai S., Aso C.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **43**, 1109, 2581 (1970).
 26. *Bruice T.C., Schmir G.L.*, J. Amer. Chem. Soc., **80**, 148 (1958).
 27. *Kunitake T., Shinkai S.*, Makromol. Chem., **151**, 127 (1972).
 28. *Shinkai S., Kunitake T.*, Polymer J., **4**, 253 (1973).
 29. *Overberger C.G., Pacansky J.*, J. Polym. Sci. Symp., **45**, 39 (1974).
 30. *Overberger C.G., Corett R., Salamone J.C., Yaroslavsky S.*, Macromolecules, **1**, 331 (1968).
 31. *Okamoto Y., Overberger C.G.*, J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., **10**, 3387 (1972).
 32. *Куриш Ю.Э., Кабанов В.А., Каргин В.А.* Высокомолек. соед., **A10**, 1968, с. 349.

33. Кабанов В.А., Курш Ю.Э., Паписов И.М., Торчилин В.П. Высокомолек. соед., **Б14**, 1972, с. 405.
34. Starodubtzev S.G., Kirsh Y.E., Kabanov V.A., Eur. Polym. J., **10**, 739 (1974).
35. Kunitake T., in: "Bioorganic Chemistry", Vol. 1, ed. by van Tamelen E., Academic Press, New York, 1977, p. 153.
36. Overberger C.G., Pierre T.St., Yaroslavsky S., J. Amer. Chem. Soc., **88**, 1184 (1966).
37. Overberger C.G., Pacansky I.J., Pierre T.St., Yaroslavsky S., J. Polym. Sci. Symp., **46**, 209 (1974).
38. Heller M.J., Walder J.A., Klotz I.M., J. Amer. Chem. Soc., **99**, 2780 (1977).
39. Overberger C.G., Salamone J.C., Yaroslavsky S., J. Amer. Chem. Soc., **89**, 6231 (1967).
40. Kunitake T., Okahata Y., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 7793 (1976).
41. Kunitake T., Okahata Y., Ando R., Hirotsu S., Bull. Chem. Soc. Japan, **49**, 2547 (1976).
42. Belke C.J., Su S.C., Shafer J.A., J. Amer. Chem. Soc., **93**, 4552 (1971).
43. Kirby A.J., Lloyd C.L., J. Chem. Soc., Perkin Trans. II **1974**, 637.
44. Kunitake T., Okahata Y., Ando R., Macromolecules, **7**, 140 (1974).
45. Kunitake T., Okahata Y., Chem. Lett., **1974**, 1057; Macromolecules, **9**, 15, (1976).
46. Overberger C.G., Glowacki R. C., J. Amer. Chem. Soc., **95**, 6014 (1973).
47. Kirsh Y.E., Rahnanskaya A.A., Lukovkin G.M., Kabanov V.A., Eur. Polym. J., **10**, 393 (1974).
48. Kirsh Y.E., Lebedeva T.A., Kabanov V.A., J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed., **13**, 207 (1975).
49. Okahata Y., Kunitake T., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., **15**, 2571 (1977).
50. Okahata Y., Kunitake T., J. Mol. Cat., **6**, 163 (1979).
51. Kunitake T., Okahata Y., Sakamoto T., Chem. Lett., **1975**, 459; J. Amer. Chem. Soc., **98**, 7799 (1976).
52. Kunitake T., Sakamoto T., Polymer J., **11**, 871 (1979).
53. Walder J.A., Johnson R.S., Klotz J.M., J. Amer. Chem. Soc., **100**, 5156 (1978).

54. Johnson R.S., Walder J.A., Klotz I.M., J. Amer. Chem. Soc., **100**, 5159 (1978).
55. См., например, Snell E.S., Di Maro S.J., in: "The Enzymes", Vol. 2, 3rd ed., ed. by Boyer P.D., Academic Press, New York, 1970, p. 335.
56. Hine J., Accounts Chem. Res., **11**, 1 (1978).
57. Hine J., Cholod M.S., Jensen J.H., J. Amer. Chem. Soc., **93**, 2322 (1971).
58. Hine J., Cholod M.S., King R.A., J. Amer. Chem. Soc., **96**, 835 (1974).
59. Hine J., Rogers F.E., Notori R.E., J. Amer. Chem. Soc., **90**, 3279 (1968).
60. Hine J., Glod E.F., Notari R.E., Rogers F.E., Schmalstieg F.C., J. Am. Chem. USA, **69**, 2155 (1972).
61. Klotz I.M., Roger G.V., Sloniewsky A.R., Biochemistry, **8**, 4752 (1969).
62. Takagishi T., Nakata Y., Kuroki N., J. Polym. Sci., Polym.Chem Ed., **12**, 807 (1974).
63. Kunitake T., Shinkai S., Hirotsu S., J. Org. Chem., **42**, 306 (1977); Shinkai S., Hirakawa S., Kunitake T., manuscript in preparation.
64. Kemp D.S., Paul K.G., J. Am. Chem. Soc., **97**, 7305 (1975).
65. Kemp D.S., Cox D.D., Paul K.G., J. Amer. Chem. Soc., **97**, 7312 (1975).
66. Bunton C.A., Minch M.J., Sepulveda L., J. Phys. Chem., **75**, 2707 (1975).
67. Suh J., Scarpa I.S., Klotz I.M., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 7060 (1976).
68. Shah S.C., Smid J., J. Amer. Chem. Soc., **100**, 1426 (1978).
69. Spetnagel W.J., Klotz I.M., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 8199 (1976).
70. Overberger C.G., Morimoto M., Cho I., Salamone J.C., Macromolecules, **2**, 553 (1969); J. Amer. Chem. Soc., **93**, 3228 (1971).
71. Overberger C.G., Morimoto M., J. Amer. Chem. Soc., **93**, 3222 (1971).
72. Overberger C.G., Glowaky R.C., Vandeweyer P.H., J. Amer. Chem Soc., **95**, 6008 (1973).
73. Overberger C.G., Podsiodly C.J., Bioorg. Chem., **3**, 16 (1974).
74. Tagaki W., Amada T., Yamashita Y., Yano Y., Chem. Commun., **1972**, 1131.
75. Tabushi I., Kuroda Y., Kita S., Tetrahedron Lett., **1974**, 643, 3613.
76. Kunitake T., Shinkai S., Okahata Y., Bull. Chem. Soc. Japan, **49**, 540 (1976).
77. Shinkai S., Kunitake T., J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, **1974**, 980.

78. Kunitake T., Shinkai S., Hirotzu S., J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed., **13**, 377 (1975); Biopolymers, **15**, 1143 (1976).
79. Kunitake T., Okahata Y., Hirakawa S., Shinkai S., manuscript in preparation.
80. Shinkai S., Kunitake T., Polymer J., **9**, 423 (1977).
81. Shinkai S., Kunitake T., Makromol. Chem., **178**, 1613 (1977).
82. Fernández-Prini R., Turyn D., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1972**, 1013.
83. Fernández-Prini R., Turyn D., J. Chem. Soc., Faraday II, **1973**, 1326.
84. Turyn D., Baumgartner E., Fernández-Prini R., Biophys. Chem., **2**, 269 (1974).
85. Klotz I.M., Stryker V.H., J. Amer. Chem. Soc., **90**, 2717 (1968).
86. Royer G.P., Klotz I.M., J. Amer. Chem. Soc., **91**, 5885 (1969).
87. Birk Y., Klotz I.M., Bioorg. Chem., **1**, 275 (1971).
88. Pshezhetskii V.S., Murtazaeva G.A., Kabanov V.A., Eur. Polym. J., **10**, 571 (1974).
89. Pshezhetskii V.S., Lukyanova A.P., Kabanov V.A., J. Mol. Cat., **2**, 49 (1977).
90. Pshezhetskii V.S., Nikolaev G.M., Lukyanova A.P., Eur. Polymer J., **13**, 423 (1977).
91. Klotz I.M., Roger G.P., Scarpa I.S., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **68**, 263 (1971).
92. Johnson T.W., Klotz I.M., Macromolecules, **6**, 788 (1973).
93. Kiefer H.C., Congdon W.I., Scarpa I.S., Klotz I.M., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **69**, 2155 (1972).
94. Kunitake T., Sakamoto T., Bull. Chem. Soc. Japan, **52**, 831 (1979).
95. Spetnagel W.J., Klotz I.M., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., **15**, 621 (1977).
96. Suh J., Klotz I.M., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., **16**, 1943 (1978).
97. Weatherhead R.H., Stacey K.A., Williams A., J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, **1978**, 800.
98. Suh J., Klotz I.M., Bioorg. Chem., **1**, 165 (1977).
99. Okahata Y., Kunitake T., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., **16**, 1865 (1978).
100. Shinkai S., Kunitake T., Biopolymers, **16**, 2393 (1977).
101. Kornblatt J.A., Rudney H., J. Biol. Chem., **246**, 4417 (1971).
102. O'Brien P.J., J. Biol. Chem., **245**, 3632 (1970).
103. Murachi T., Okura K., J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed., **14**, 361 (1976).
104. Kurusu Y., Nakashima K., Okawara M., Kogyo Kagaku Zasshi, **71**, 934 (1968).

105. *Shinkai S., Tamaki K., Kunitake T.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **48**, 1918 (1975).
106. *Baumrucker J. et al.*, J. Amer. Chem. Soc., **94**, 8164 (1972).
107. *Shinkai S., Tamaki T., Kunitake T.*, J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed., **14**, 1 (1976); Makromol. Chem., **178**, 133 (1977).
108. *Shinkai S., Kunitake T.*, Makromol. Chem., **178**, 145 (1977).
109. *Shinkai S., Kunitake T.*, Biopolymers, **15**, 1129 (1976).
110. *Okubo T., Ise N.*, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 4031 (1974).
111. *Loechler E.L., Hollocher T.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 3236 (1975).
112. *Yokoe I., Bruice T.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 450 (1975).
113. *Shinkai S., Ando R., Kunitake T.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, **1978**, 1271.
114. *Shinkai S., Kunitake T.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **50**, 2400 (1977).
115. *Shinkai S., Yamada S., Kunitake T.*, J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed., **16**, 137 (1978).
116. *Shinkai S., Yamada S., Kunitake T.*, Macromolecules, **11**, 65 (1978).
117. *Spetnagel W.J., Klotz I.M.*, Biopolymers, **17**, 1657 (1978).
118. *Shinkai S., Sakuma Y., Yoneda F.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1976**, 986.
119. *Shinkai S., Ando R., Kunitake T.*, Biopolymers, **17**, 2757 (1978).
120. *Schilling C.L., Jr., Mulvaney J.E.*, Macromolecules, **1**, 452 (1968).
121. *Tagaki W., Hara H.*, Chem. Commun., **1973**, 891.

5

Катализ комплексами переходных металлов, нанесенными на полимеры

Сокращения

асас	ацетилацетонат
ДИОФ	2,3-0-изопропилиден-2,3-диокси-1,4-бис- (дифенилфосфино) бутан
НБД	норборнадиен
СФ	содержание фосфина (процент ароматических колец в стиролдивинил-бензольной смоле, замещенных фосфином)
СЧСЖ	среднечасовая скорость потока жидкости
ТФП	тетрафенилпорфирины
ЦОА	циклооктан
ЦОЕ	циклооктен
ЦОД	циклооктадиен
ЦПД	циклопентадиенил
g	g -фактор (он равен 2,00319 для свободного электрона и представляет собой безразмерную константу, которая является физическим свойством электрона)

5.1. Введение

Нанесение гомогенных катализаторов — соединений переходных металлов — на органические полимеры привлекает все больший интерес исследователей. Если в первом обзоре на эту тему, написанном в 1971 г. [1], было лишь три ссылки, то в последующих обзорах 1973 [2], 1974 [3] и 1977 гг. [4] рассмотрено 37, 82 и 77 работ соответственно. В наиболее исчерпывающем анализе этой области, опубликованном в 1977 г. [5], подробно рассмотрены результаты 364 работ. Это свидетельствует о чрезвычайно быстром развитии данной облас-

ти. Опубликовано также несколько других аналитических работ обзорного типа [6 – 13]. Поэтому целью этой главы не являлось исчерпывающее рассмотрение исследований по закрепленным на полимерах гомогенным катализаторам. Вместо этого усилия сосредоточены на анализе влияния полимерной матрицы на функционирование гомогенных катализаторов – производных переходных металлов.

Приблизительно с 1967 г. имел место и соответствующий рост интереса к превращению гомогенных катализаторов в гетерогенные путем закрепления их на твердых неорганических носителях, таких, как оксид кремния, оксид алюминия и других, осуществляемого с помощью последовательности реакций, которые сохраняют структуру (и предположительно механизм действия) гомогенного комплекса. Так как опубликованы прекрасные обзоры этой области [13 – 16], данный аспект здесь не затрагивается.

Преимущества гомогенных катализаторов часто заключаются в высокой селективности при мягких условиях работы [17, 18]. Кроме того, их активность и селективность можно регулировать путем изменения присоединенных к металлам лигандов, при этом каждая молекула катализатора доступна реагентам. Эти преимущества уже привели к разработке более чем 20 промышленных процессов, и это число растет [19]. Гетерогенные катализаторы, такие, как поверхности металлов и оксиды металлов, часто менее селективны и менее активны, так как в катализ вносят свой вклад только те атомы, которые находятся на каталитических центрах поверхности. Однако гетерогенные катализаторы часто служат очень долго и их легко отделить от реагентов и продуктов реакций. Их можно использовать в фиксированных слоях в контактных реакторах газ – твердое тело и жидкость – твердое тело. Было бы идеальным, если бы удалось сочетать преимущества и одновременно избежать недостатков катализаторов каждого класса. Это целесообразно сделать, присоединяя гомогенные катализаторы к органическим полимерам (или к неорганическим носителям) таким способом, чтобы координационная сфера металла существенно не изменялась, и смешивая присоединенный комплекс с растворителем и реагентами. Получающийся таким образом закрепленный на гетерогенном носителе гомогенный катализатор должен действовать по тому же механизму, как если бы он находился в растворе, однако одновременно он представляет собой отдельную неподвижную фазу. Для веществ, действующих в соответствии с этими представлениями, используют термин "межфазный катализатор" [4].

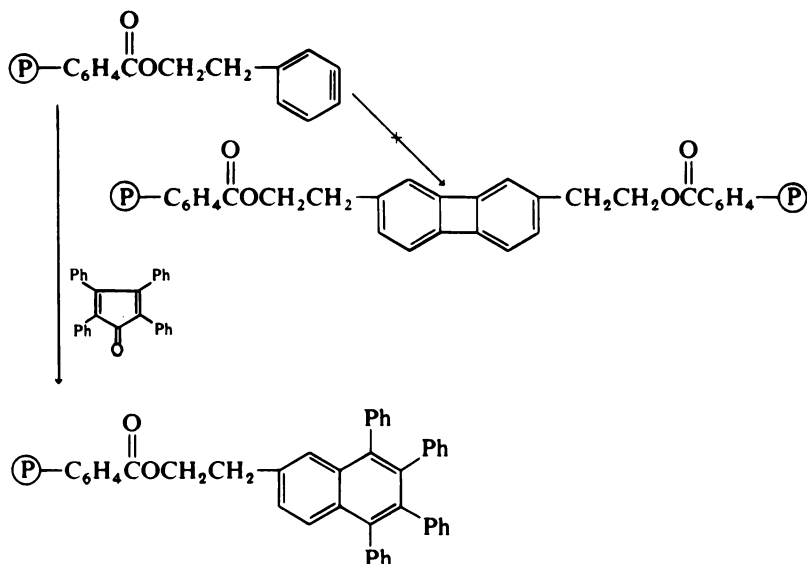
На практике нашли применение полимерные носители трех основных классов (см. гл. 1). Первый класс составляют сильно сшитые бусинки смолы с большой площадью поверхности (макросетчатые и макропористые смолы) [20]. Например, часто используют стиролдивинилбензолные смолы с содержанием дивинилбензола (ДВБ) 20, 40 и 60%, полученные в средах на основе смесей растворителя и нерастворителя. Присоединенные каталитические центры расположены преимущественно в тонком слое на внутренней поверхности, где они смачиваются растворителем. Высокая плотность сшивок препятствует быстрой диффузии внутрь ядра частицы. Как правило, поверхностная область не так сильно сшита и не такая твердая, как ядро [20]. Примером полимеров этого класса служат обычные ионообменные смолы. Второй класс образуют набухающие слабосшитые микропористые смолы гелеобразного типа. Так как эти смолы набухают в растворителях и поэтому весь их внутренний объем доступен для растворителя и реагентов, то, следовательно, во весь объем можно вводить каталитические центры. Тем самым их преимуществом является большая емкость. Однако в отличие от макросетчатых смол их необходимо использовать вместе с растворителями, в которых они набухают, чтобы был доступен их внутренний объем. В качестве примера можно привести стирольные смолы, сшитые 1 или 2% ДВБ. Резкого различия между макросетчатыми и микропористыми смолами нет. Между крайними представителями полимеров этих классов имеется целый ряд материалов с промежуточными свойствами. И наконец, в качестве носителей можно использовать растворимые полимеры. Продукты реакций отделяют от катализатора, нанесенного на такие полимеры, либо непрерывно, путем фильтрации через мембрану [21, 22], либо при добавлении нерастворителя, который осаждает полимер [23].

Синтез и свойства полимерных носителей рассмотрены в гл. 1, и поэтому связанные с этим вопросы здесь повторно не обсуждаются. Вместо этого сделана попытка описать методы достижения матричной изоляции реакционноспособных гомогенных каталитических центров на носителях. Особенно подчеркнуто влияние изоляции центров на реакционную способность и продолжительность срока службы, а также влияние матрицы смолы на селективность. Приведены доказательства того, что использование полимерных носителей способствует ненасыщенности координационной сферы или, наоборот, увеличивает концентрацию лигандов у активного центра. Обсуждается также применение полимерных носителей в многостадийных каталитических процессах и асим-

метричном катализе. В заключение описаны некоторые примеры выщелачивания и дезактивации каталитических центров.

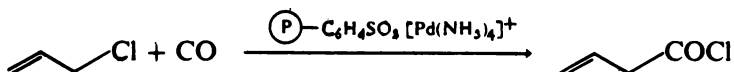
5.2. Матричная изоляция каталитических центров

При увеличении плотности сшивок смолы в среднем уменьшается подвижность сегментов цепи или присоединенных к макромолекуле каталитических центров. Благодаря этому в тех случаях, когда реакция, которая приводит к гибели промежуточного соединения, связана с димеризацией или другими двухцентровыми взаимодействиями, время жизни высокореакционноспособных промежуточных соединений может увеличиваться из-за фиксации матрицей. В частности, показано, что время жизни присоединенного к полимеру бензина составляет на микропористой (2% ДВБ) стирольной смоле 60 с, а на макросетчатой — еще больше [24], в то время как свободный бензин в газовой фазе или в растворе димеризуется практически с диффузионно контролируруемыми скоростями. Фактически закрепленный бензин живет достаточно долго для того, чтобы его мог захватить тетрафенилциклопентадиенон, добавленный к полимеру через несколько минут после генерирования бензина (гл. 1, разд. 1.4.4):



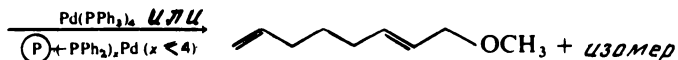
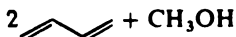
Эти общие представления использованы для того, чтобы предотвратить дезактивацию реакционноспособных каталитических частиц

путем димеризации или агломерации. Классическим примером является карбонилирование аллилхлорида, катализируемое палладием:



$[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^+$ прикрепляли к катионообменной смоле [25, 26]. В опытах, проводимых при 100°C и давлении CO около 6,9 МПа, как катализатор на носителе, так и его гомогенный аналог давали высокие выходы и высокую селективность. При низких концентрациях гомогенный и нанесенный на полимер катализатор имели одинаковую активность (в молях продукта, получаемого за минуту на грамм катализатора). Это показывает, что каждый атом палладия в полимере доступен и настолько каталитически активен, насколько активны гомогенные частицы. По мере увеличения концентрации катализатора гомогенный катализатор становится менее эффективным, в то время как нанесенный на полимер катализатор сохранял постоянную удельную активность. Это обусловлено тем, что гомогенный катализатор при повышенных концентрациях агрегирует с образованием неактивного комплекса неопределенного состава. Однако жесткость матрицы смолы препятствует агрегации катализатора на носителе. Таким образом, использование полимерного носителя позволяет преодолеть ограничения, связанные с растворимостью катализатора. Это важный принцип, так как многие комплексы переходных металлов имеют ограниченную растворимость в тех растворителях, в которых планируют проводить реакцию.

При изучении димеризации бутадиена, сопровождающейся одновременным метоксилированием до 1-метокси-2,7-октадиена, катализируемым частицами палладия (0), было показано, что для того, чтобы задержать агломерацию катализатора, достаточно использовать для сшивания смолы 1% ДВБ [27].



Катализатор наносили на полимер путем взаимодействия $(\text{P})-\text{C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2$ с $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Была высказана гипотеза о том, что матрица могла бы активировать палладий, способствуя более высокой степени ненасыщенности координационной сферы, и одновременно замедлять агрегирование палладия,

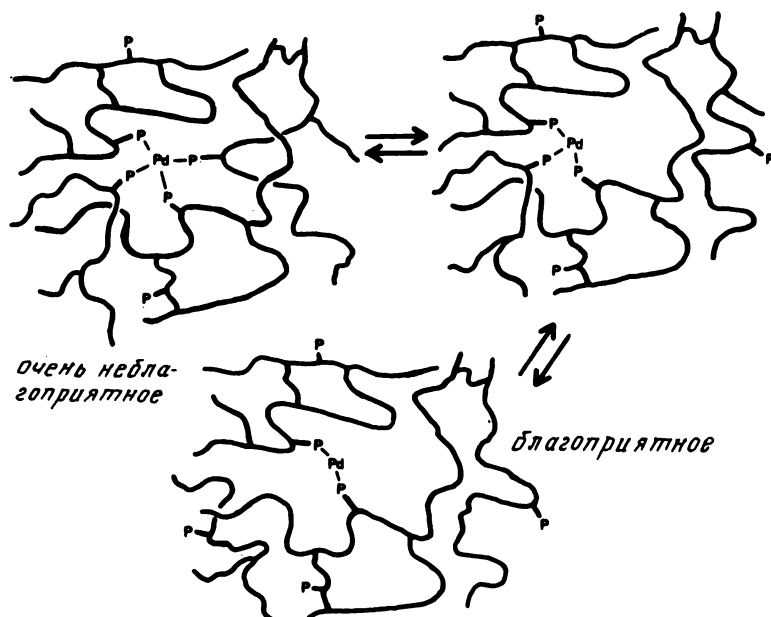
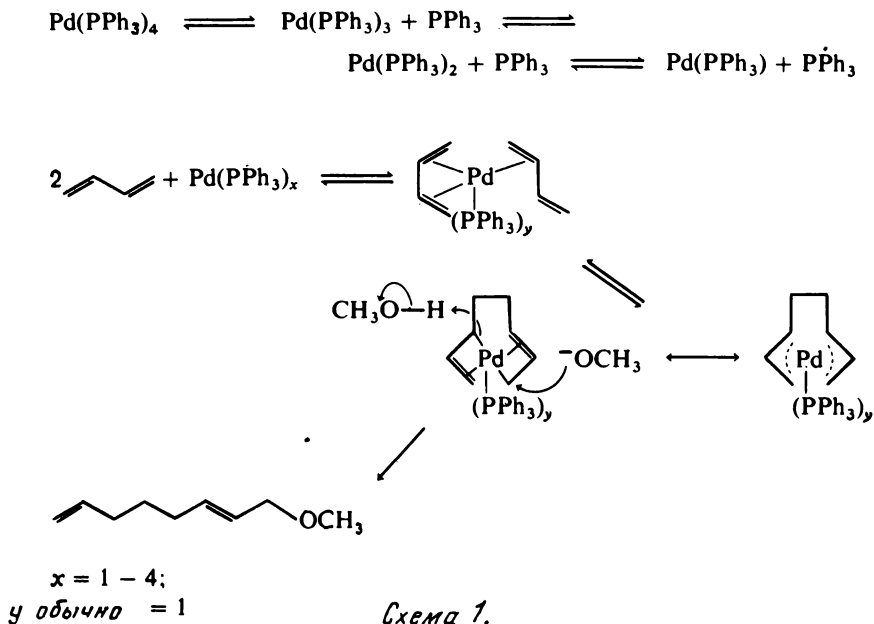


Рис. 1. Возможное влияние пространственной близости функциональных групп и неблагоприятных конформаций цепей полимерной матрицы на равновесие фосфин — палладий.

как это показано на рис. 1. Если в полимерной матрице равновесие смещено по направлению к образованию комплекса с более низким содержанием фосфина (по сравнению с тем же процессом в гомогенном растворе), то катализатор должен был бы стать *более активным*. Этот вывод непосредственно следует из рассмотрения хорошо изученного гомогенного механизма (схема 1) [28 — 32]. Механизм процесса включает стадию равновесного отщепления фосфина, причем бутadiен конкурирует с фосфином, участвуя в образовании связей с *неполностью* замещенными координационными центрами. При снижении доступности фосфина образующий более слабые связи бутadiен может более эффективно конкурировать за координационные центры. Подтверждением этого служит известный факт увеличения скорости гомогенного процесса при более низких соотношениях $P:Pd$ [32], однако каталитическая система становится нестабильной и катализатор выпадает в осадок в виде черного неактивного остатка.



Эта гипотеза была подтверждена данными, представленными на рис. 2. Активность как гомогенного, так и нанесенного на полимер катализатора увеличивается при уменьшении соотношения P:Pd. Однако при увеличении количества катализатора скорость гомогенной реакции быстро достигала предельного значения, и дальнейшее добавление катализатора не приводило к увеличению скорости. В отличие от этого при добавлении больших количеств катализатора, нанесенного на смолу, скорость процесса продолжала возрастать. Кроме того, необходимо иметь в виду, что концентрация катализатора внутри набухшей полимерной матрицы (занимающей менее 10% объема раствора, в котором проводят реакцию) выше, чем гомогенная концентрация, нанесенная на ось абсцисс рис. 2, в 10 – 100 раз. Таким образом, увеличение скорости, достигаемое при закреплении катализатора, происходит еще резче, чем это показано на рис. 2. Различия в скоростях, рассчитываемых на атом палладия, особенно велики, когда катализатор на носителе сравнивают с гомогенным при одинаковых концентрациях палладия и фосфина (гомогенные концентрации равны концентрациям внутри набухшей матрицы смолы). Таким образом, данная система представляет собой пример изолирования каталитического центра и усиления координационной ненасыщенности матрицей.

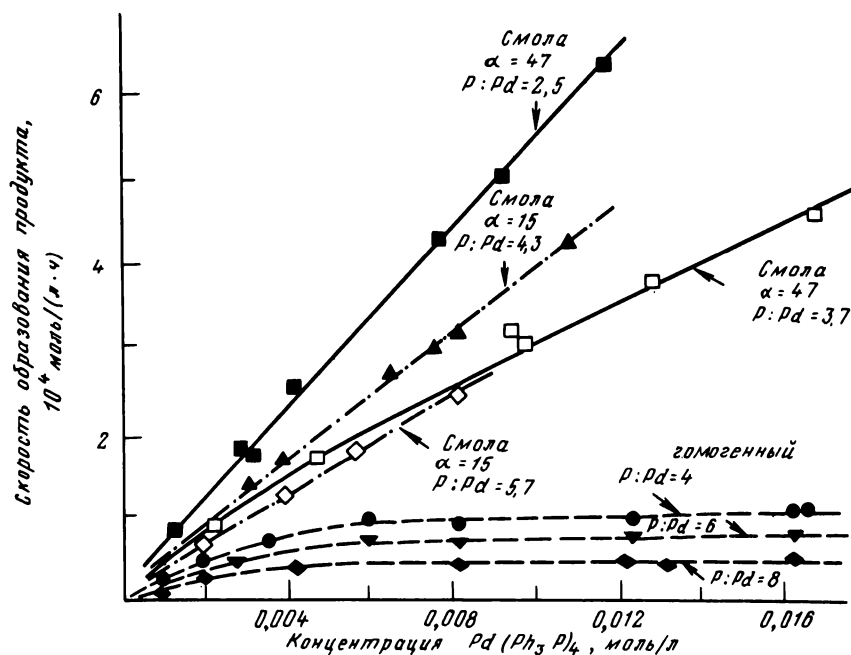


Рис. 2. Изменение скорости димеризации и одновременного метоксилирования бутадиена при 100°C по мере изменения концентрации катализатора. Сравнение гомогенного и связанного с полимером палладийсодержащего катализатора [α — степень замещения (%) фенильных колец полистирола группами $-\text{PPh}_2$].

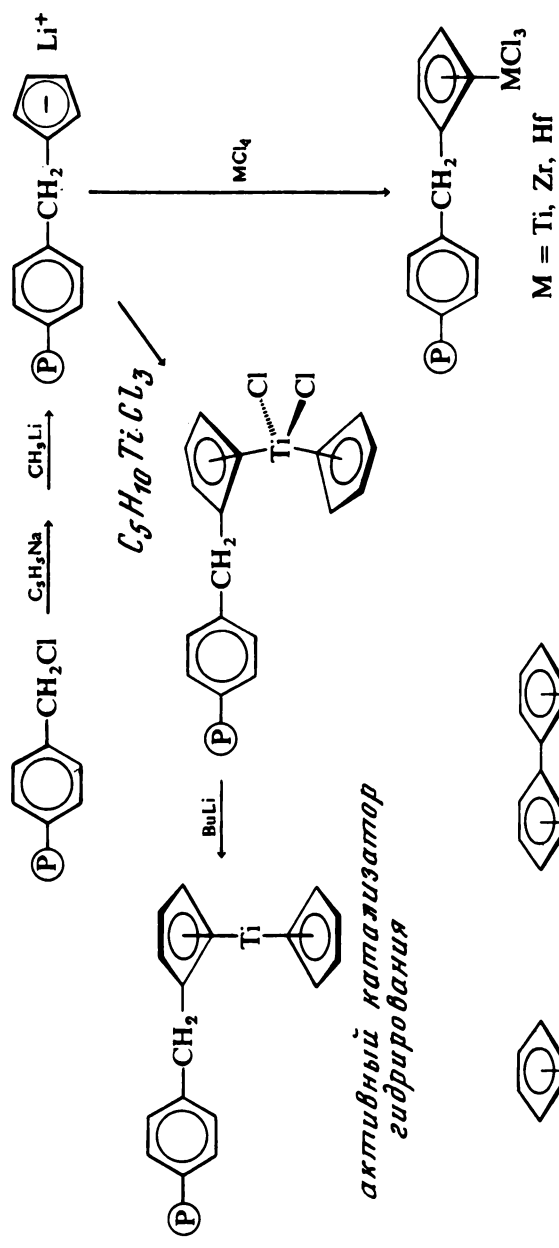
В работах [33, 34] дан еще один прекрасный пример стабилизации в полимере реакционноспособных координационно ненасыщенных центров на основе производных металлов. Катализатор получен присоединением дихлортитаноцена к полистиролу со степенью сшивания 20%. Восстановление производных титаноцена приводит к реакционноспособным "титаноценовым" частицам, которые, как известно, быстро димеризуются с образованием неактивных частиц. Нанесенные на полимер "титаноценовые" катализаторы в 25 – 120 раз более активны по отношению к гидрированию олефинов, чем гомогенные. Аналогичные результаты получены при использовании трихлорида циклопентадиенилтитана на носителе [35], причем для этого катализатора при изучении рентгеновской флуоресценции микропроб было показано, что титан равномерно распределен вдоль радиуса бусинок. Более высокая активность титаноцена на носителях приписана "изолированию

центров" на полимере, благодаря чему в нем сохраняется некоторая часть "титаноценовых" центров. Попытки восстановить азот путем использования титаноцена на носителе привели к выходу аммиака лишь 3%. В тех же условиях частицы, генерированные в гомогенном растворе, позволили получить выход 34%. Так как при восстановлении промежуточным соединением является комплекс, образованный двумя частицами титаноцена и двумя молекулами азота [36], прикрепление к полимеру должно затруднять образование таких димерных частиц. На полимере необходимые комплексы могут возникнуть лишь с участием соседних "титаноценовых" центров. Именно это является причиной 3%-ного выхода.

Гипотеза об изолировании центров была в дальнейшем подтверждена при сравнении скоростей гидрирования для ряда смол, содержание "титаноцена" в которых отличается от того, которого можно было бы ожидать на основе модели статистических центров (схема 2) [36]. В этой модели принимают, что поверхность смолы условно разделена на участки, за которые катализатор не может мигрировать вследствие ограничений, налагаемых матрицей. Предполагают, что соседние центры способны реагировать (димеризоваться), тем самым дезактивируя каталитические центры, поэтому сохраняются только частицы "титаноцена" у центров, не имеющих соседей. Полагают также, что участки поверхности заняты по закону случая. При низких концентрациях почти все занятые центры не имеют соседей, однако при увеличении содержания катализатора все больше центров может димеризоваться. Таким образом, по мере увеличения концентрации катализатора число изолированных центров возрастает, проходит через максимум, а затем уменьшается. Это можно выразить следующим образом:

$$\text{число изолированных центров} = k\rho(1 - \rho)^n$$

где k — константа скорости, ρ — доля занятых центров, n — фактор формы (4 для квадратных, 6 для круглых центров). Так как скорость R пропорциональна числу активных центров, можно рассчитать форму зависимости скорости от содержания катализатора. Для $n = 4$ максимальное значение R/k теория дает при $\rho = 0,2$. Экспериментальные величины скоростей гидрирования, полученные при содержании титана от 0,04 до 0,27 ммоль на грамм бусинок, очень хорошо соответствуют расчетной кривой и дают максимум R/k при $\rho \approx 0,2$ в соответствии с моделью изоляции центров.



активный катализатор гидрирования

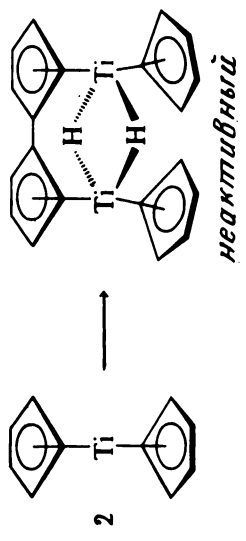
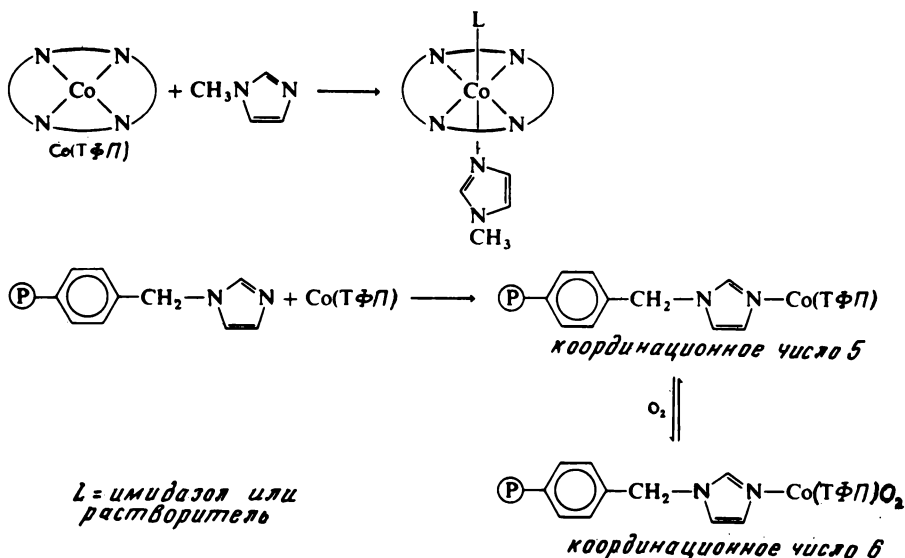


Схема 2.

5.3. Стимулирование координационной ненасыщенности

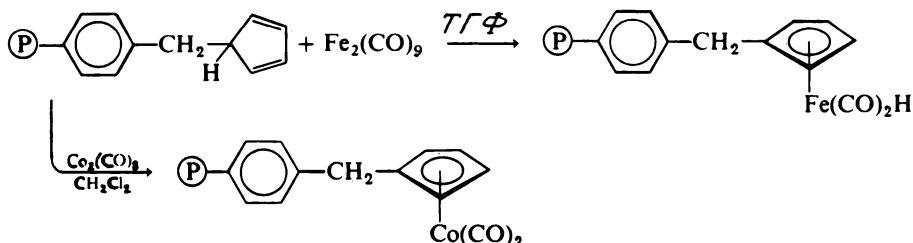
В принципе можно было бы задержать образование центров с атомами металла, имеющих полностью насыщенную координационную сферу, ограничивая подвижность нанесенных на полимер лигандов. Это осуществляется, во-первых, если достаточное число лигандов на носителе просто не может достигать данной частицы присоединенного металла или, во-вторых, даже если достаточное число лигандов может приблизиться к металлу, ограничения объема вблизи центра сегментами цепи делают неблагоприятным образование комплекса с высоким координационным числом. Интересный пример использования полимерной матрицы с целью получения центров с незаполненной координационной сферой приведен в работе [37], выполненной с порфиринами двухвалентного кобальта, используемыми в качестве обратимых переносчиков кислорода. Известно, что замещение Fe (II) на Co (II) в гемоглобине дает белки, способные переносить кислород [38]. Для того чтобы прояснить роль белка, были предприняты модельные исследования [37]. Оказалось, что простые Co (II)-тетрафенилпорфирины (КТФП) не проявляют тенденции связывать кислород, если только в состав координационной сферы не включали одну молекулу имидазола. Это приводило к образованию комплекса кобальта с координационным числом 5, где кислород мог теперь обратимо занимать шес-



той координационный центр. Однако в тех случаях, когда на $\text{Co}(\text{II})$ -порфирин действовали 1-метилимидазолом, образовывался комплекс с координационным числом 6, в котором шестой центр занимал растворитель или имидазол. Для того чтобы предотвратить образование координационной связи по этому центру, КТФП обработан имидазолом, связанным с полистиролом. Это позволило получить нанесенный на полимер комплекс, спектр ЭПР которого имеет максимум при $g = 2,30$. При экспонировании на воздухе при 25°C присоединенный комплекс с координационным числом 5 превращается в комплекс с кислородом, имеющий новый сигнал ЭПР при $g = 2,03$. Следовательно, иммобилизация имидазольного лиганда способствовала координационной насыщенности у атома кобальта.

При сольватации полимерных матриц подвижность в них значительно возрастает, однако они способны еще осуществлять матричную изоляцию реакционноспособных частиц. Кроме того, при увеличении плотности сшивок подвижность уменьшается. Ниже рассмотрено несколько примеров сочетания таких, казалось бы, противоположных свойств.

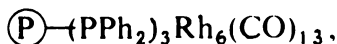
В отличие от КТФП, при взаимодействии его железосодержащего аналога со связанным со смолой имидазолом получен содержащий две имидазольные группы комплекс с координационным числом 6 [39]. Следовательно, атома железа достигают две имидазольные группы и матричную изоляцию осуществить не удастся. Хорошо известно, что комплекс $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})_2\text{H}$ очень нестабилен и быстро теряет H_2 , давая двухядерный комплекс $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Fe}_2(\text{CO})_4$ [40,41]. Однако синтезирован присоединенный к сшитому 18%-ми ДВБ полистиролу $\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})_2\text{H}$, который остается стабильным при комнатной температуре в течение месяцев [42]. Аналогично этому показано, что при облучении нефилтрованным светом Hg - или Xe -лампы среднего давления связанного с полимером $(\text{C}_5\text{H}_5)_3\text{Co}(\text{CO})_2$ в виде суспензий в петролейном эфире не образуются двух- или трехядерные кластеры [42]. В противоположность этому фотолиз гомогенных растворов $(\text{C}_5\text{H}_5)_3\text{Co}(\text{CO})_2$ при комнатной температуре дает $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Co}_2(\text{CO})_3$ и $(\text{C}_5\text{H}_5)_3\text{Co}_3(\text{CO})_3$ [43].



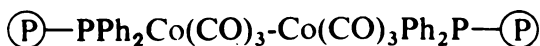
Таким образом, и в этом случае достигнута матричная изоляция.

Подвижность матрицы неоднократно продемонстрирована в реакциях обмена лигандов, проводимых внутри смолы с участием нанесенных на полимер комплексов металлов. В частности, сшитые 1- или 2%-ми ДВБ стирольные смолы давали нанесенные комплексы, которые в среднем имели большее число полимерных лигандов у металла, чем более сильно сшитые смолы (если сравнивать их при равных концентрациях лигандов и соотношениях лиганд : металл). В работе [33] провели сравнительное исследование реакций нанесенного на полимер фосфина с димером $[\text{Rh}(\text{ЦОД})\text{Cl}]_2$, используя смолы со степенью сшивания 2 и 20%. Оказалось, что на моль поглощенного родия в смоле со степенью сшивания 2% выделилось 2 моля циклооктадиена, в то время как в смоле со степенью сшивания 20% — только 1,4 моля. Таким образом, полимер со степенью сшивания 20% значительно меньше участвует в образовании хелатов.

Показано [44], что при выдерживании при 25°C в бензоле $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ образует с содержащими фосфиновые группы мембранами на основе стиролдивинилбензольной смолы комплексы, имеющие строение



т.е. исходное соединение присоединяется к полимеру тремя лигандами фосфина. Инфракрасные спектры этих частиц на носителе имеют в карбонильной области полосы при 2078 и 2008 см^{-1} , почти идентичные полосам, ранее отнесенным к кластеру, содержащему три фосфиновых заместителя. Установлено [46], что при нагревании $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ со стиролдивинилбензольными смолами (1% ДВБ) образуется



Аналогично этому обмен лиганда с $\text{Fe}(\text{CO})_5$ давал неизменно смесь $\text{P}-\text{PPh}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ и $\text{P}-(\text{PPh}_2)_2\text{Fe}(\text{CO})_3$. В тех случаях,

когда применяли стиролдивинилбензолные (1% ДВБ) смолы с содержанием фосфиновых групп более 15% (от числа ароматических колец полимера), все фосфины гомогенных комплексов $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ могли быть заменены на присоединенные к полимеру фосфины [46 – 49]. Необходимо подчеркнуть, что, как и ожидали, подвижность лигандов близка к той, с которой сталкиваются при использовании обычных гомогенных комплексов. Так, при обработке линейного содержащего фосфин полимера комплексом $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ получили связанный с полимером гомогенный катализатор гидрирования [23]. Его каталитическая активность изменялась в зависимости от соотношения $\text{P}:\text{Rh}$ таким же образом, как и гомогенного комплекса $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Этот комплекс дезактивируется при соотношении $\text{P}:\text{Rh} = 4$ [23]. В противоположность этому аналогичный катализатор, присоединенный к макросетчатой смоле, одинаково активен при соотношении $\text{P}:\text{Rh}$, равном 2 или 10.

Влияние ограничения подвижности цепи в матрице на координационную ненасыщенность и связанное с этим изменение ключевой стадии реакции ясно видно при изучении гидрирования, катализированного связанным с полимером комплексом Вaska. Известно, что комплекс $\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2$ селективно катализирует восстановление диенов до олефинов. Механизм этого процесса хорошо изучен. В общих чертах он приведен на схеме 3 [50, 51]. На первой стадии олефин входит в координационную сферу комплекса, образуя частицу с координационным числом 5 (1). Эта частица обратимо отщепляет фосфин, давая монофосфин с координационным числом 4 (2), который в свою очередь окислительно присоединяет водород. Последняя стадия является лимитирующей. Конечно, в присутствии фосфина скорость снижается, так как равновесие реакции смещается в сторону образования комплекса (1) (alk – алкил, olf – олефин).

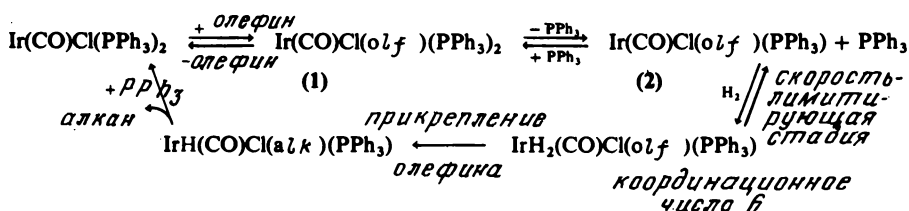


Схема 3.

Для того чтобы выяснить, как полимерная матрица влияет на эту каталитическую систему, получено несколько содержащих фосфиновые группы стиролдивинилбензолных смол (1% ДВБ) с различным содержанием катализатора и различными соотношениями $P : Ir$, которые были использованы для проведения гидрирования 1,5-циклооктадиена в бензоле при $170^{\circ}C$ и $1 MPa H_2$ [52, 53]. Во всех случаях селективность по циклооктену была высокой. Поразительно, что при низких соотношениях $P : Ir$ катализаторы на носителях были *значительно более активны* [52, 53]. Например, при соотношении $P : Ir$, равном 3 или 4, с катализатором на носителе уже через 15 мин степень гидрирования была выше, чем через 33 или 48 ч при использовании гомогенной системы (табл. 1). В противоположность этому, когда соотношение $P : Ir$ составляло 22, скорости в гомогенной и гетерогенной системах были приблизительно одинаковы. Это легко объяснить на основе механизма гомогенной реакции. При низких соотношениях $P : Ir$ каждый атом иридия до некоторой степени изолирован матрицей от фосфиновых групп, так как в конечном счете вследствие сшивания подвижность ограничена даже в сильно набухающих смолах со степенью сшивания 1%. Влияние сетки приводит к сдвигу равновесия между (1) и (2) в сторону комплекса (2) с координационным числом 4. Следо-

Таблица 1

Гидрирование 1,5-циклооктадиена, катализируемое гомогенным или присоединенным к полимеру комплексом $IrCl(CO)(PPh_3)_2$

Катализатор ^a	$P : Ir$	Содержание фосфиновых групп в полимере %	Время, ч	Выход, %	
				циклооктен	циклооктан
Г	3	—	33	37	3
Н	3	4,02	0,25	57	4
Г	4	—	48	44	3
Н	4	10,28	0,25	69	5
Г	22	—	72	15	0
Н	22	4,02	93	18	2

^a Г — гомогенный катализатор, Н — катализатор на носителе.

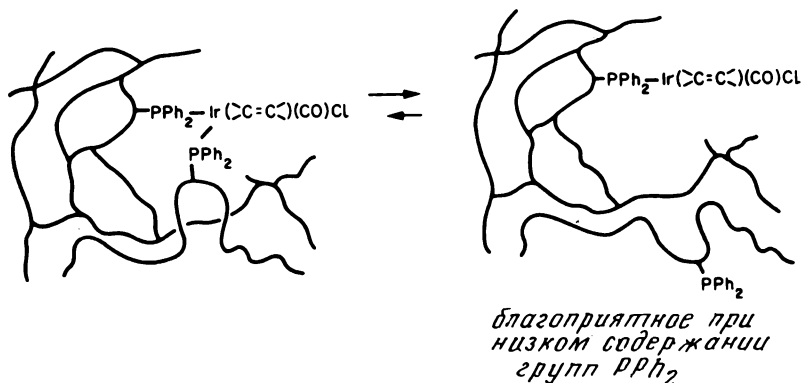


Рис. 3. Влияние содержания групп PPh_2 на равновесие диссоциации связи фосфин — иридий присоединенного к полимеру комплекса с олефином (комплекса Вaska).

вательно, концентрация (2) возрастает (по сравнению с аналогичными гомогенными реакциями) и при этом растет также скорость, поскольку лимитирующей стадией является окислительное присоединение водорода комплексом (2). Для частиц, связанных с матрицей, это схематически показано на рис. 3. При высоких соотношениях $P : Ir$ атомам иридия доступно больше фосфиновых групп, и когда соотношение $P : Ir$ превышает 10, матрица больше не сдвигает равновесие (1) \rightleftharpoons (2) по сравнению с гомогенными реакциями.

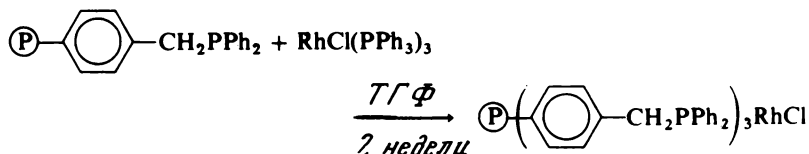
Интересной особенностью является влияние температуры на активность связанного иридиевого катализатора [50, 51]. При измерении активности катализаторов, содержащих от 1,91 до 10,28% фосфорсодержащих групп, при 170 и 80°C оказалось, что соотношение активностей меняется от 0,8 до 5,0. То же самое соотношение, измеряемое для гомогенного катализатора, никогда не падает ниже 8 – 10. Эти факты также объясняют исходя из равновесия диссоциации, показанного на рис. 3. Если предположить, что вращения вокруг связей в полимере замедляют скорость повторной ассоциации и что энтропия такой рекомбинации неблагоприятна по сравнению с аналогичным процессом в гомогенной фазе, то можно объяснить и другие экспериментальные наблюдения. В частности, при более высоких температурах выше подвижность цепей и поэтому также больше вероятность рекомбинации. В результате этого равновесие сдвигается в неблагоприятном для катализа направлении.

5.4. Изменения селективности, обусловленные влиянием матрицы

Во многих случаях полимерный носитель вызывает определенные изменения селективности катализатора. Рассмотрим несколько характерных примеров.

5.4.1. Селективность по отношению к размерам и полярности

С помощью полимерной матрицы можно управлять селективностью катализатора по отношению к молекулам различных размеров. При гидрировании олефинов различных размеров с использованием содержащих фосфиновые группы бусинок сшитого полистирола (1,8% ДВБ), к которым присоединен родий,



было показано, что скорости восстановления приблизительно в 16 раз меньше, чем для гомогенной системы, однако их величины зависели от размеров олефина. По мере увеличения размера скорость восстановления уменьшалась (табл. 2). Например, при использовании полимерного катализатора циклогексен восстанавливался в 32 раза быстрее, чем Δ^2 -холестен, в то время как с комплексом $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ в растворе скорости различались лишь в 1,4 раза. Для обоих катализаторов справедливо одно и то же выражение для скорости процесса. Средний размер канала в данном полимерном катализаторе, оцененный из графика зависимости скорости от размеров, составляет 7 Å. По-видимому, для молекул с большими размерами внутри матрицы действуют более жесткие диффузионные ограничения, особенно в области с большей концентрацией активных центров, где атомы родия служат в качестве связывающих центров, таким образом еще более увеличивая плотность полимерных цепей в этих областях.

Те же самые полимеры могут также влиять на селективность превращения полярных частиц в каталитических реакциях. Так, микропористые носители из полистирола меньше набухают в полярных растворителях, например в этаноле, чем в бензоле. Таким образом, этанол уменьшает размер пор и увеличивает диффузионные ограничения.

Таблица 2

Селективность по отношению к размерам частиц при гидрировании олефинов

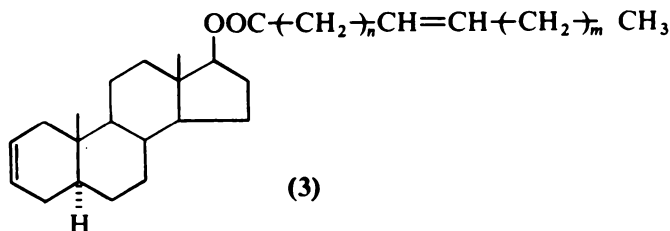
Субстрат	Относительная скорость (по сравнению с циклогексеном)	
	$\text{P}(\text{CH}_2\text{PPh}_2)_x\text{RhCl}$ ($x \sim 3$)	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)$
1-Гексен	2,5	1,4
Циклогексен	1	1
Циклододецен	0,22	0,67
Δ^2 -Холестен	0,031	0,71

Экспериментально показано, что скорость восстановления циклогексена увеличивается в 2,4 раза (после исправления скоростей на различия, связанные с отличиями в гомогенных концентрациях) при замене используемого в качестве растворителя бензола на смесь бензола и этанола в соотношении 1 : 1 [56]. Таким образом, несмотря на снижение степени набухания при использовании этанола, возникает градиент полярности, благоприятствующий более высокой концентрации олефина внутри смолы. Противоположную тенденцию наблюдали при гидрировании аллилового спирта. С катализатором на носителе реакция протекала в 4,3 раза медленнее в смеси этанола с бензолом (1 : 1), чем в чистом бензоле. В этом случае градиент полярности благоприятствует более низкой концентрации аллилового спирта в смоле по сравнению с системой, в которой растворителем является чистый бензол. Аналогичную ситуацию наблюдали при гидрировании цикlopентена и акрилонитрила в *n*-гептане и в этаноле [23].

5.4.2. Стереоселективность.

Кроме селективности по отношению к размерам и полярности полимерная матрица может изменять и стереоселективность гомогенного катализатора гидрирования. В качестве примера сопоставим еще раз процессы гидрирования, катализируемые $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ и его полимерным аналогом на смолах из сополимеров стирола и 2% ДВБ [57]. Для того чтобы можно было не учитывать эффект, связанный с диффузией мо-

лекул, изучено соединение, имеющее две разные двойные связи в одной и той же молекуле. Модельные соединения имели структуру общей формулы (3).



Эти соединения гидрировали при 25°C и 0,1 МПа H_2 . Каждый раз реакцию заканчивали после поглощения 1 экв водорода. Затем эфир омыляли, стероиды и кислоты разделяли и определяли степень восстановления каждой двойной связи. Те же самые операции проводили с использованием гомогенного катализатора $RhCl(PPh_3)_3$. Соотношение выходов продуктов гидрирования в боковую цепь и в кольцо для катализатора в виде смолы было разделено на то же самое соотношение, полученное для гомогенного катализатора. Определенные таким образом факторы селективности приведены в табл. 3. Из полученных данных следует, что полимерная матрица увеличивает селективность катализатора по отношению к различным участкам молекулы в бензоле в 2 – 4 раза. В растворителе, в котором смола набухает хуже (в смеси бензола с этанолом в соотношении 1 : 1), для эфиров додекановой кислоты, имеющих относительно большую длину молекулы, фактор селективности составляет уже 8,2. Это в общем соответствует усилению стерических затруднений у активных центров по мере возрастания размеров молекул субстрата.

Еще один пример увеличения селективности связан с аминированием в аллильное положение [58]. Известно, что взаимодействие как *цис*-, так и *транс*-3-ацетокси-5-карбометокси-1-циклогексена с диэтиламин, катализируемое $Pd(PPh_3)_4$, приводит к смесям *цис*- и *транс*-диэтиламино-5-карбометокси-1-циклогексена.

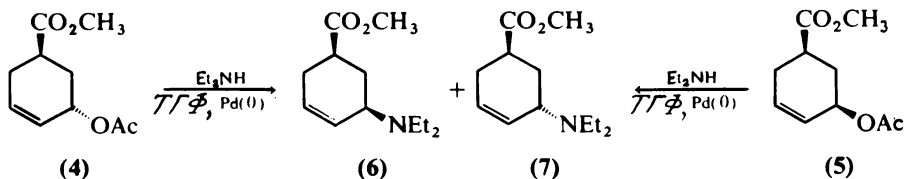


Таблица 3

Селективности гидрирования боковой цепи субстрата (3) по сравнению с гидрированием цикла под действием нанесенного на сополимер стирола и дивинилбензола (2%) родиевого катализатора

n	m	Факторы селективности ^a	
		в бензоле	в смеси бензол — изопропанол (1 : 1)
1	0	3,3	
2	0	3,8	2,7
3	0	3,6	
8	0	3,4	8,2
7	8 транс	2,1	
11	8 цис	1,9	

^a Фактор селективности рассчитан по отношению $(a/b)_{\text{гетеро}} / (a/b)_{\text{гомо}}$ где a и b — степени гидрирования двойных связей боковой цепи и цикла (в %) соответственно.

Однако в тех случаях, когда в качестве катализатора использовали нанесенный на полистирольную смолу (сшитую 2%-ми ДВБ) бензилдифенилфосфинпалладий, реакции были полностью стереоспецифичны! Полученные данные суммированы в табл. 4.

Существуют также другие примеры влияния полимерного носителя на селективность. Так, в отличие от палладия, нанесенного на уголь [59], стереоселективность катализированного палладием гидрирования холестенона (8) и тестостерона в соответствующие α - и β -стероиды различна, если палладий адсорбирован на сульфированной (дауэкс 50) или аминированной (дауэкс 1) смоле. Примеры таких различий даны в табл. 5.

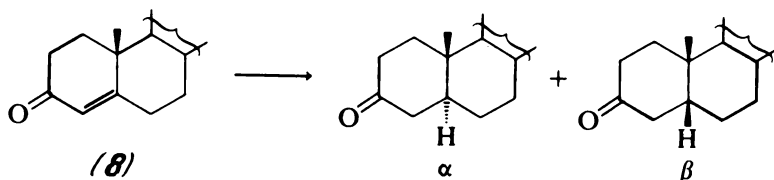


Таблица 4

Селективность аминирования в аллильное положение, катализируемого $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и его нанесенным на полимер аналогом

Субстрат	Катализатор	Выход изомеров, %		Общий выход, %
		(6)	(7)	
(5)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	67	33	85
(5)	$\text{P}-(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{PPh}_2)_x\text{Pd}^a$	100	0	83
(4)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	35	65	60
(4)	$\text{P}-(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{PPh}_2)_x\text{Pd}^a$	0	100	80

^a $x \approx 1 - 4$.

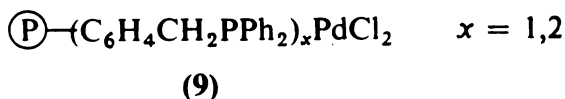
Таблица 5

Селективность гидрирования холестерина в метаноле, катализируемого палладием на носителе [59]

Катализатор	β/α
Pd на угле	8,0
Pd на смоле дауэкс 1	3,8
Pd на смоле дауэкс 50	0,8

Осуществление селективного гидрирования полиенов до моноолефинов является важной проблемой с точки зрения частичного гидрирования соевого масла. Обычно омыленное соевое масло содержит 8% линоленовой кислоты. Линоленаты (триены) неприятны вследствие их горького вкуса. Испробован целый ряд палладиевых и платиновых катализаторов, однако все они оказались неактивными при восстановлении сопряженных диенов и иногда дезактивируются ими. При этом важно учитывать и то, что в ходе восстановления образуются диены. В работах [60, 61] было обнаружено, что комплексы полимерного дифенилбензилфосфина с хлоридом палладия (9) более активны, чем

гомогенные частицы. Кроме того, в отличие от гомогенных аналогов,



катализируемое ими восстановление сопряженных диенов протекает быстрее, чем восстановление несопряженных диенов. В дополнение к этому оказалось, что хлорид олова, который активирует гомогенный катализатор, отравляет катализатор на носителе. Спирты активируют гомогенную систему, но не влияют на полимерный катализатор. Растворитель значительно изменяет селективность и скорость гидрирования. Очень низкую активность наблюдали в CCl_4 и CHCl_3 . В алканах же была низкая селективность. По-видимому, лучшим растворителем является CH_2Cl_2 (табл. 6).

При изучении модификации смолы (9), полученной из полистирола с небольшой молекулярной массой путем обмена лигандов и имеющей соотношение $\text{P} : \text{Pd} \approx 1$ в соответствии с данными более ранних работ, было обнаружено, что ее каталитическая активность уменьшается в ряду сопряженные диены > несопряженные диены > концевые

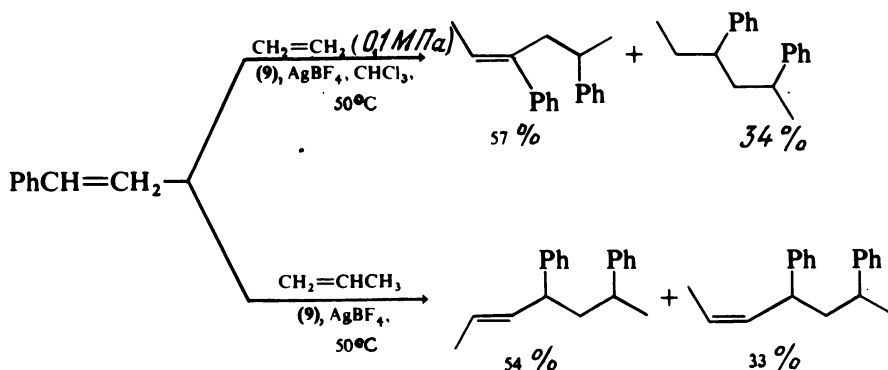
Таблица 6

Гидрирование метилового эфира соевого масла в присутствии палладиевых катализаторов на носителях [61]

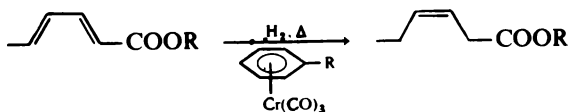
Растворитель	Состав продуктов ^а , %			
	триен	диен	моноолефин	насыщенный
CH_2Cl_2	—	17,7	68,9	13,6
CHCl_3	4,5	47,9	30,8	16,8
CCl_4	6,8	55,4	23,3	14,0
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$	4,4	38,0	36,9	20,7
C_5H_{12}	—	6,2	60,4	33,2
CH_3OH	—	—	7,0	92,9

^а Исходный состав масла: триен (эфир линоленовой кислоты) — 7%, диен (эфир линолевой кислоты) — 56,2%, моноолефин (эфир олеиновой кислоты) — 22,3%, насыщенный (эфир стеариновой кислоты) — 14,2%.

олефины > неконцевые олефины [62]. Этот катализатор отличается от рассмотренного выше [60, 61] тем, что он 1) приблизительно в 10 раз более активен, 2) исключительно активен в растворах, содержащих кислород, 3) вызывают очень быструю изомеризацию несопряженных диенов и неконцевых олефинов. Этот катализатор также активен при гидрировании ацетилена [63]. В отличие от его гомогенного аналога полимер (9) в тех случаях, когда он активирован AgBF_4 , катализирует образование тримеров стирола и этилена (или пропилена) [64].



В качестве катализаторов гидрирования полиненасыщенных растительных масел изучены также производные арентрикарбонилхрома, так как эти комплексы стереоселективно превращают полиены в *цис*-олефины без образования насыщенных продуктов [65, 66]. Предложен механизм этого процесса, в соответствии с которым арен остается связанным с хромом на всем протяжении превращения [67]:



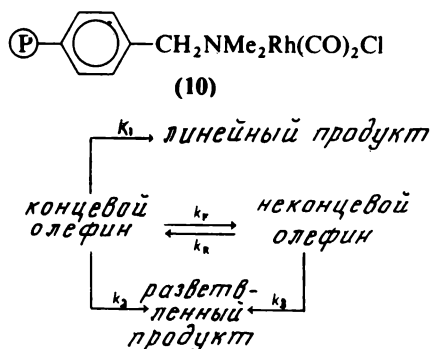
$R = \text{полимер или заместитель}$

Это побудило синтезировать нанесенные на полимеры комплексы двумя способами: путем сополимеризации η^6 -{стирил}трикарбонилхрома [68] и посредством взаимодействия стирольной смолы с $\text{Cr}(\text{CO})_6$ [69]. Комплекс на носителе катализировал гидрирование метилсорбата до метил-(Z)-3-гексаноата, и его можно было использовать повторно [69]. Однако хром в конце концов терялся после нескольких

синтезов [69]. В последующих исследованиях были получены убедительные доказательства того, что механизм реакции включает стадию отщепления фрагмента $\text{Cr}(\text{CO})_3$ от ароматического кольца [70]. Таким образом, потерю хрома смолой можно ожидать даже в том случае, если ароматические кольца в ходе процесса обратимо вновь захватывают фрагменты $\text{Cr}(\text{CO})_3$.

5.4.3: Селективность при гидроформилировании

Главная цель многих детальных исследований нанесенных на полимеры катализаторов состояла в том, чтобы улучшить катализаторы гидроформилирования [2, 4, 5, 14, 16, 46, 47, 49, 70 – 75], так как они очень важны для промышленности. Недавно в ряде работ было ясно показано, что с использованием катализаторов на носителях можно достигнуть селективности, сравнимой с селективностью их гомогенных аналогов. Присоединенные к макросетчатым аминным смолам родиевые катализаторы, например полимер (10), при гидроформилировании олефинов смесью H_2 и CO в соотношении 1 : 1 под давлением 6,8 МПа и при температуре около 100°C имеют селективность даже существенно более высокую, чем гомогенные аналоги, содержащие диметилбензиламин [76, 77]. В качестве носителя родия использовали несколько различных присоединенных к полимеру лигандов, включая

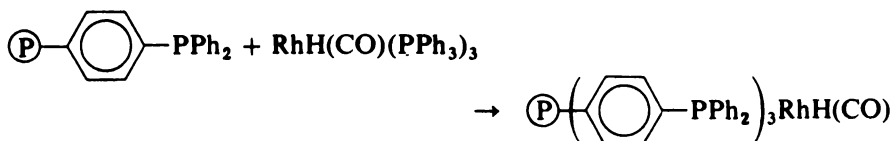


$-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{P}^i\text{Bu}_2$, $-\text{P}^i\text{Ph}_2$ и $-\text{P}(\text{OMe})_2$. Оказалось, что селективность, определяемая по соотношению линейного и разветвленного продукта, нечувствительна к природе лиганда в присутствии как смолы, так и гомогенного катализатора. Селективность изомеризации,

за меру которой принято отношение $S_1 = [k_F / (k_1 + k_2 + k_F)] \cdot 100$, значительно зависит от природы лигандов.

Содержащие фосфиновые группы смолы были использованы в процессах с непрерывным потоком. Характерным примером служит образование альдегидов C_9 из 1-октена, осуществляемое при $128^\circ C$, давлении смеси CO и H_2 10 МПа и СЧСЖ, равной 2,5, со степенью превращения 90% и селективностью по альдегидам 98,5%. С подходящими полимерными аминными лигандами 1-октен удалось превратить в проточной системе при $104^\circ C$, давлении смеси CO и H_2 13,5 МПа и при СЧСЖ, равной 1, в нониловые спирты, причем степень конверсии составила 83,4%, а селективность по спиртам — более 98%. Полученный при присоединении $Rh(CO)_2(асас)$ к модифицированному фосфином сополимеру стирола и ДВБ катализатор на носителе оказался активным при гидроформилировании 1-гексена [78, 79]. На пилотной промышленной установке при $80^\circ C$ и давлении смеси CO и H_2 в соотношении 1 : 1 около 4 МПа степень превращения составила 97%, а селективность по альдегидам — 95%. Продукты имели соотношение линейных и разветвленных изомеров (2 — 2,5) : 1, что свидетельствует о присутствии фосфиновых групп в координационной сфере родия.

Жесткость матрицы может быть главным фактором, влияющим на соотношение линейных и разветвленных продуктов при гидроформилировании, катализируемом присоединенным к содержащим фосфиновые группы стиролдвинилбензольным смолам родием:



Широкие исследования микропористых смол показали, что все факторы — содержание фосфиновых групп в полимере, соотношение $P : Rh$ и плотность шивок — влияют на равновесие лиганд — металл внутри бусинок смолы [80]. Эти исследования поясняют также влияние матрицы на равновесие и посредством этого на селективность процесса. В любой смоле содержание фосфина (лиганда) можно сделать высоким или низким. Кроме того, контролируя стехиометрическое соотношение введенного металла, удается получить полимеры как с высокими, так и с низкими соотношениями $P : Rh$. Эти крайние случаи схематически изображены на рис. 4. Внутри набухшей смолы, так же как и в раство-

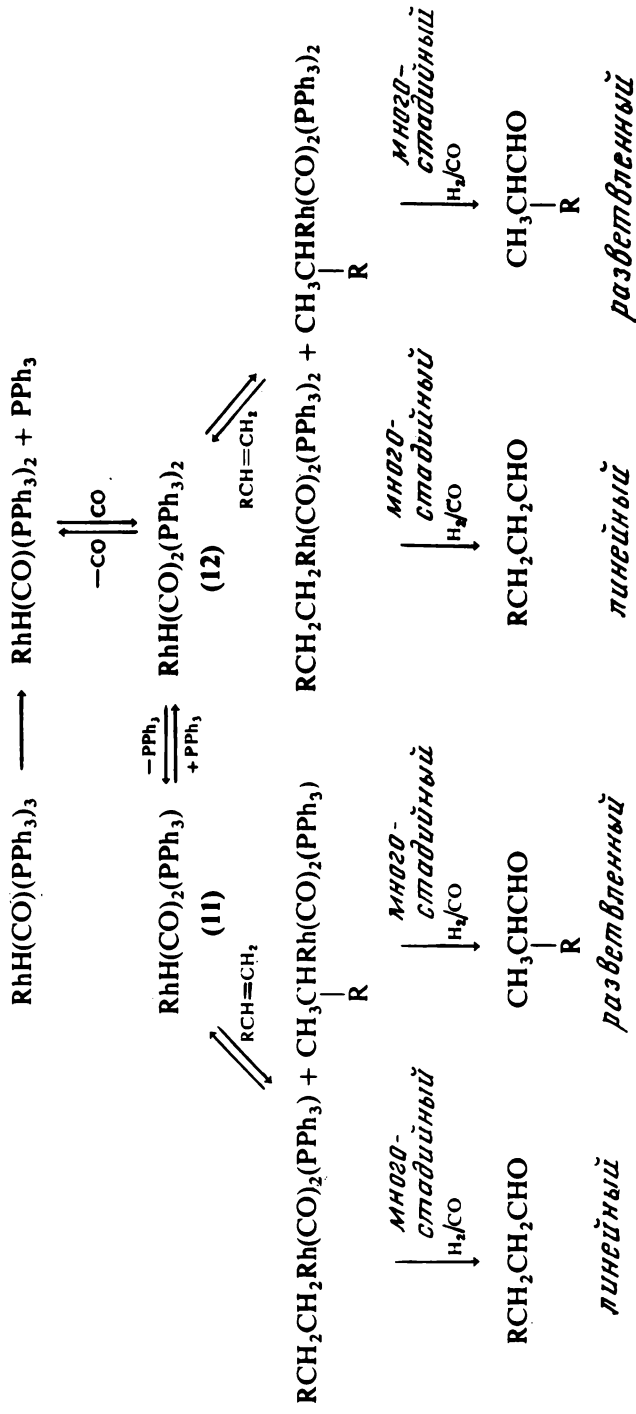


Схема 4.

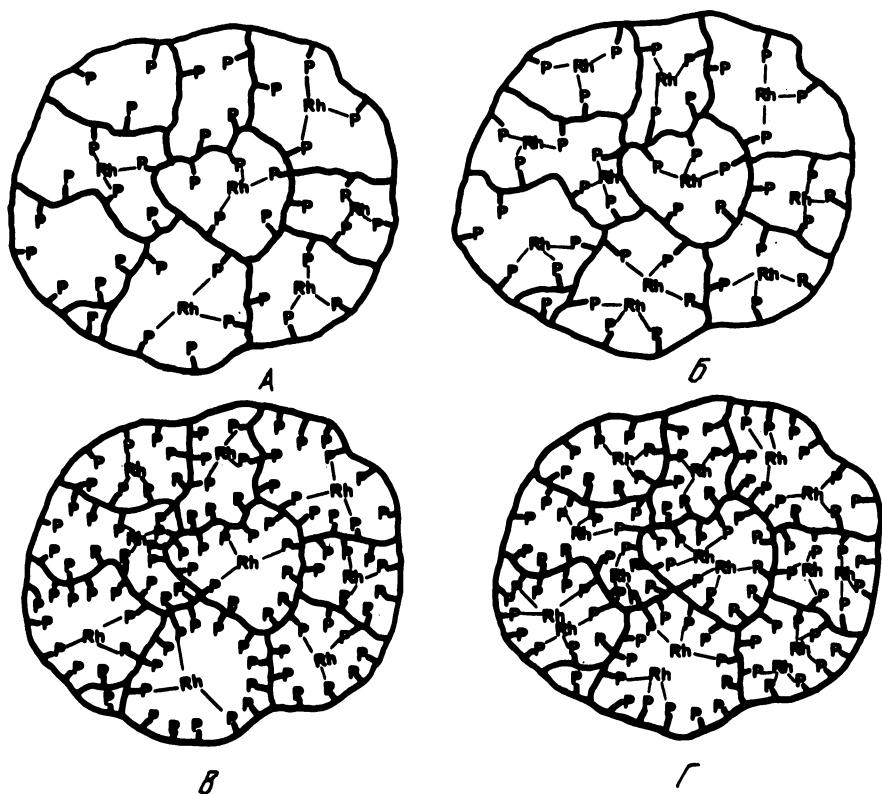


Рис. 4. Доступность фосфиновых групп в набухших сетчатых смолах. Примеры низкого и высокого содержания фосфиновых групп как при низких, так и при высоких соотношениях $P:Rh$.

α — степень замещения (%) фенильных колец полистирола группами $-PPh_2$.
 А — низкое α , высокое $P:Rh$; Б — низкое α , низкое $P:Rh$; В — высокое α , высокое $P:Rh$; Г — высокое α , низкое $P:Rh$.

ре, и концентрация фосфина, и соотношение $P:Rh$ влияют на равновесие комплекса с лигандом, однако в смоле необходимо учитывать еще и возмущающее влияние полимерной матрицы.

В присутствии избытка фосфина гомогенное гидроформилирование приводит к более высокой селективности по отношению к линейным, чем к разветвленным продуктам. В работах [82 — 85] это объяснено в соответствии с механизмом, показанным на схеме 4. Ключевым

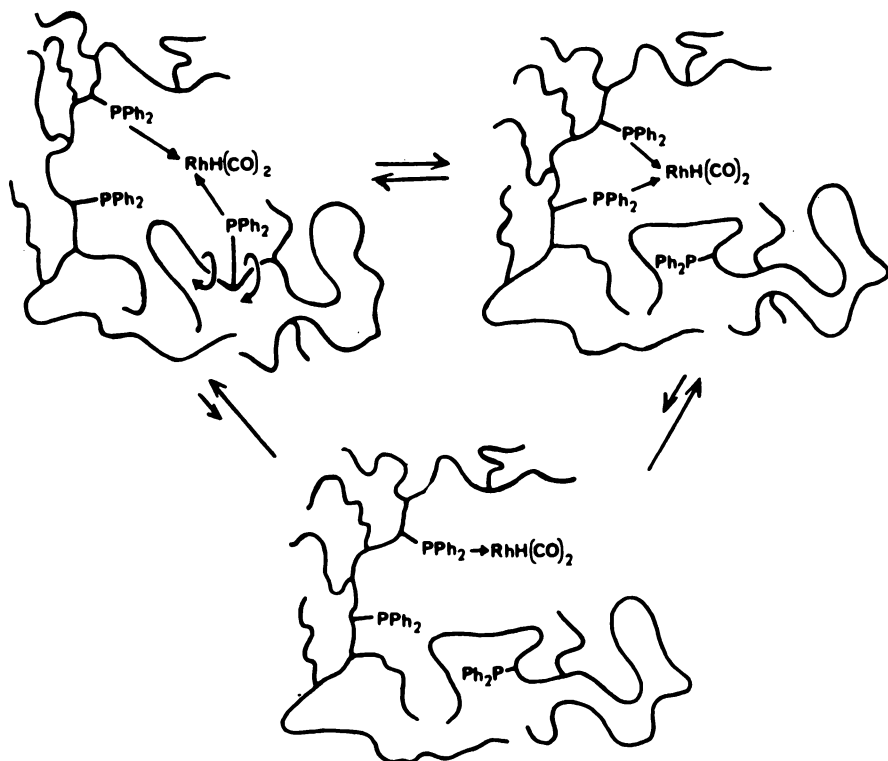
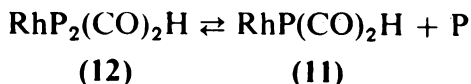


Рис. 5. Равновесие диссоциации комплекса с фосфиновыми группами в процессе гидроформилирования с использованием полимерного катализатора. При высоких концентрациях групп $-\text{PPh}_2$ положение равновесия процесса $(-\text{PPh}_2)_2\text{RhH}(\text{CO})_2 \rightleftharpoons (-\text{PPh}_2)_2\text{Rh}(\text{CO})_2\text{H} + -\text{PPh}_2$ сдвинуто влево вследствие тесной близости соседних фосфиновых групп в смоле.

является равновесие между соединениями (11) и (12). Как по стерическим, так и по электронным причинам присоединение бисфосфиноридийгидрида (12) крестообразно к олефину по концевому положению происходит более избирательно, чем соответствующая реакция с монофосфином (11). Таким образом, добавление избытка фосфина, который сдвигает равновесие между соединениями (11) и (12), по направлению к (12), в итоге приводит к более высокому выходу линейного продукта.

Рассмотрим, какую роль при этом играет полимерная матрица. На рис. 5 изображено равновесие



внутри матрицы. Здесь Р означает присоединенную группу $-\text{PPh}_2$. При высоких содержаниях фосфина и высоких соотношениях $\text{P} : \text{Rh}$ в смолах преобладают бисфосфиновые частицы. Таким образом, можно предсказать, что при использовании смолы этого типа селективность по линейному продукту должна быть высокой. В противоположность этому в смолах с низкими содержаниями фосфиновых групп и низкими соотношениями $\text{P} : \text{Rh}$ более благоприятным должно быть образование монофосфиновых частиц. Ограничения, налагаемые сшивками, приводят к тому, что некоторые фосфиновые группы не могут сталкиваться с образованием родиевых центров. Это ограничение в подвижности становится более сильным при более высоких плотностях сшивок. Следовательно, смолы с низкой концентрацией лигандов, низкими соотношениями $\text{P} : \text{Rh}$ и более высокой плотностью сшивок должны были бы обладать более низкой селективностью по отношению к линейному продукту.

Иногда проявляются и другие эффекты. При высоких содержаниях фосфина, когда частота соударений фосфин — родий велика, может существовать эффект близости, который обусловлен либо благоприятным конформационным расположением различных цепей, либо стереохимией в пределах одной цепи. Как показано на рис. 6, этот прогноз по селективности реализуется при гидроформилировании 1-пентена смесью CO и H_2 в соотношении $1 : 1$ [80, 81]. Отношение выходов линейных и разветвленных продуктов было существенно выше ($10 - 12,5$ в температурном интервале от 60 до 140°C) для полимера, который имел $\alpha = 40$ (α — процент замещенных группами $-\text{PPh}_2$ фенильных колец в стиролдивинилбензолных смолах) и соотношение $\text{P} : \text{Rh} = 19$. При более низкой концентрации лиганда ($\alpha = 8,5$) и соотношение $\text{P} : \text{Rh} = 3,6$ селективность в том же самом температурном интервале была значительно ниже (отношение выходов линейных и разветвленных продуктов составляло $4,4 - 3,6$).

Эти значения селективности для смол можно сопоставить со значениями, полученными в аналогичных гомогенных реакциях. На рис. 7 видно, что смолы с $\alpha = 40$ и соотношением $\text{P} : \text{Rh} = 19$ обладают значительно более высокой селективностью, чем соответствующие гомо-

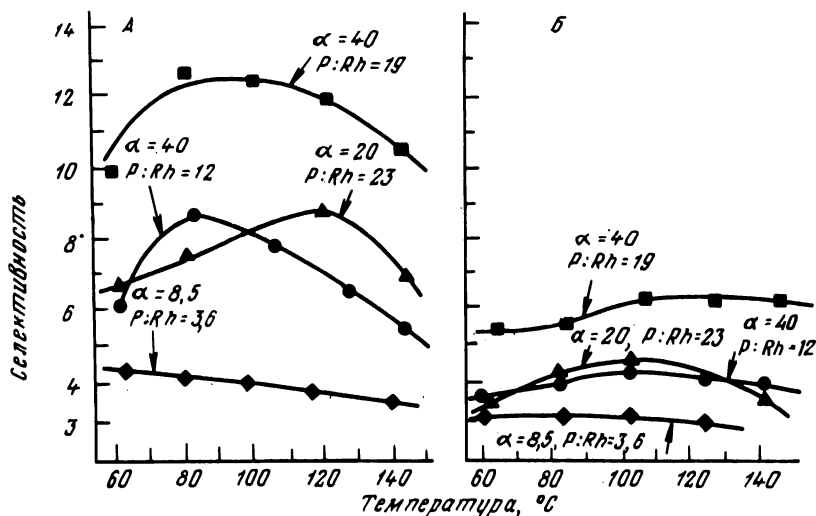


Рис. 8. Селективность по отношению выходов линейных и разветвленных продуктов реакции для присоединенных к полимеру родийсодержащих катализаторов в процессах гидроформилирования 1-пентена. Влияние содержания фосфина (α , %) и соотношения $P:Rh$.

А — при 0,69 МПа; Б — при 2,7 МПа.

генные катализаторы [81]. Таким образом, истинно матричный эффект влияет на равновесие, изображенное на рис. 5. Кроме того, доказано, что смолы с низкими соотношениями $P:Rh$ имеют более низкие селективности, чем аналогичные гомогенные катализаторы [81]. Это показывает, что сшивки препятствуют движениям фосфиновых групп (по сравнению с гомогенным раствором) и благоприятствует образованию в смоле при низких концентрациях фосфиновых групп монофосфиновых частиц (рис. 5).

5.5. Многостадийные каталитические реакции

Одно из наиболее интересных достижений при использовании нанесенных на полимеры гомогенных катализаторов связано с осуществлением многостадийных каталитических реакций [86, 87]. Добавление более чем одного гомогенного катализатора и соответствующих им лигандов в тот же самый раствор, в котором проводят реакцию, вызывает много вопросов. Главные среди них связаны с проблемой

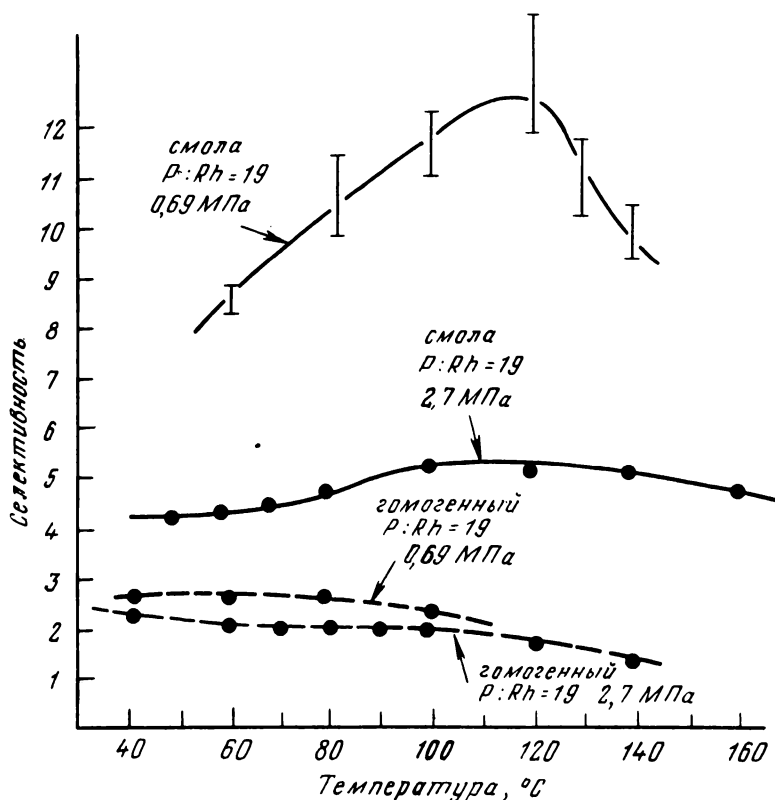
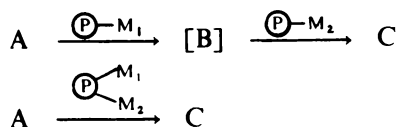


Рис. 7. Более высокая селективность по соотношению выходов линейных и разветвленных продуктов реакции при катализируемом присоединенным к полимеру $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ гидроформилировании 1-пентена по сравнению с гомогенной реакцией.

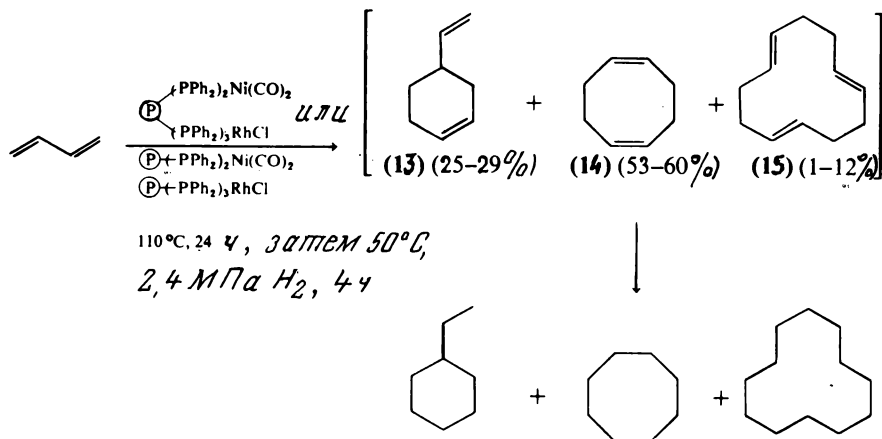
В этом случае смола имела высокое содержание фосфиновых групп ($\alpha = 40\%$) и соотношение P: Rh, равное 19. Опыты проводили при $\text{H}_2 : \text{CO} = 1 : 1$ и $[\text{Rh}] = 4,6 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

влияния лигандов, необходимых для одного катализатора, на функционирование второго и влияния промежуточных частиц, образующихся из одного катализатора, на действие промежуточных частиц второго. По-видимому, можно избежать этих проблем, присоединяя различные катализаторы к подходящим носителям, как это показано ниже. Например, для этого надо нанести на один и тот же полимер два или несколько катализаторов либо использовать несколько различных поли-

мерных носителей в одном и том же реакционном сосуде.



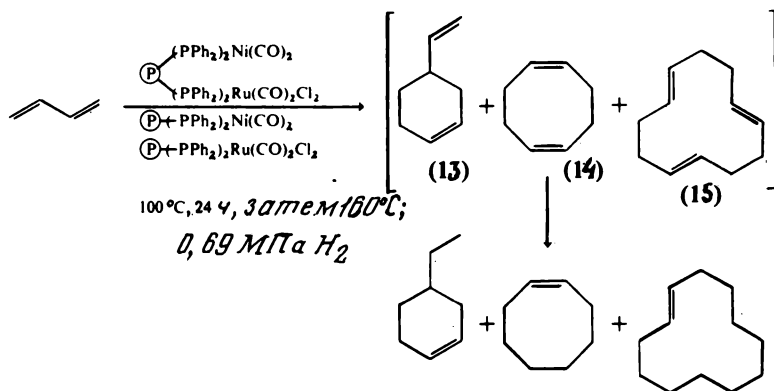
В настоящее время появилось несколько примеров успешного применения этой идеи. Осуществлены циклоолигомеризация бутадиена и последующее гидрирование полученных циклических олигомеров. Каталитическую систему составляли нанесенные на полимеры комплексы никеля $\textcircled{P}-(\text{PPh}_2)_2\text{Ni}(\text{CO})_2$ и родия $\textcircled{P}-(\text{PPh}_2)_3\text{RhCl}$, причем они были присоединены либо к тому же самому полимеру, либо к бусинкам смол различного вида [49, 86 – 88]. Сначала бутадиен почти количественно превращали в циклические олигомеры: винилциклогексен (**13**) (25 – 29%), 1,5-циклооктадиен (**14**) (53 – 60%) и 1,5,9-циклодodeкатриен (**15**) (8 – 12%). Затем каждый из циклических олигомеров (**13**) – (**15**) количественно гидрировали водородом под давлением 2,4 МПа при 50°C в присутствии родийсодержащего катализатора:



Каталитическую систему можно было использовать многократно, однако она в конце концов теряет активность после циклического превращения приблизительно 1100 молей бутадиена на моль никеля. Это ограничение свойственно самому никелевому катализатору, так как те же самые явления наблюдали в тех случаях, когда для катализа циклоолигомеризации бутадиена использовали гомогенный раствор

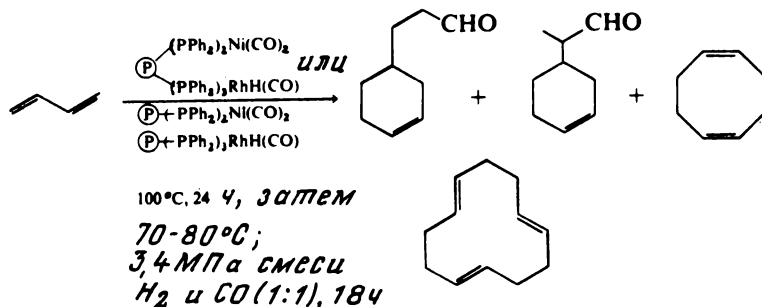
$\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ в отсутствие других катализаторов. Таким образом, ни никель, ни родий не препятствуют каталитическому действию друг друга.

Циклоолигомеризацию бутадиена впоследствии совместили с селективным гидрированием циклических олигомеров до моноолефинов, катализируемым $(\text{P})-(\text{PPh}_2)_2\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$, и селективным гидроформилированием концевой двойной связи, катализируемым $(\text{P})-(\text{PPh}_2)_3\text{RhH}(\text{CO})$. [86, 88]. При использовании как никелевого, так и рутениевого катализатора образовывалась смесь этилциклогексена, циклооктена и циклододецена. Катализатор наносили на одну и ту же смолу или на две различные смолы. Во второй стадии, если содержание фосфина и соотношение $\text{P} : \text{Rh}$ в смоле были достаточно велики, циклические олигомеры (13) – (15) можно было гидрировать с выходом $> 95\%$ и высокой селективностью в моноолефины. Следовательно, селективность по моноолефинам таким же образом зависит от концентрации фосфиновых групп в катализаторе на носителе [49, 86 – 88], как это было установлено при использовании гомогенных катализаторов, для которых селективность по моноолефинам была высокой только при соотношении $\text{P} : \text{Rh}$ выше 8. В настоящее время проводятся исследования, призванные выяснить влияние подвижности в матрице на селективность реакций восстановления этого типа [90].

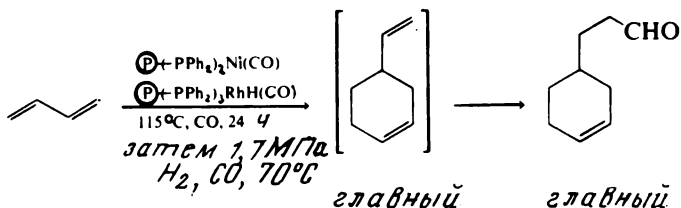


При последовательном осуществлении циклоолигомеризации и гидроформилирования бутадиена в реакцию гидроформилирования вступает лишь концевая двойная связь винилциклогексена [86 – 88]. Этот

процесс представляет поэтому по существу последовательную многостадийную реакцию, в которой один из продуктов первой стадии "выживает" селективной реакцией второй стадии, что позволяет легко отделять этот продукт реакции (альдегиды) от остальных продуктов первой стадии.

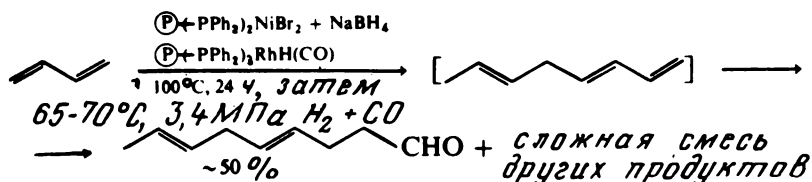


Для того чтобы подбирать селективности последовательных процессов, обычно лучше иметь металлы, присоединенные к разным полимерным бусинкам. Благодаря этому соотношение концентраций лиганда и металла, а также природу лигандов удастся изменять независимо. Описанный выше присоединенный к смоле комплекс никеля очень селективен по отношению к винилциклогексену, но только в том случае, если СО подают при низких давлениях [91]. При последовательном осуществлении циклоолигомеризации и гидроформилирования высоких селективностей по конечным альдегидам можно достигнуть также, если использовать родиевый катализатор на носителе с высоким содержанием фосфиновых групп (высокое соотношение P : Rh).

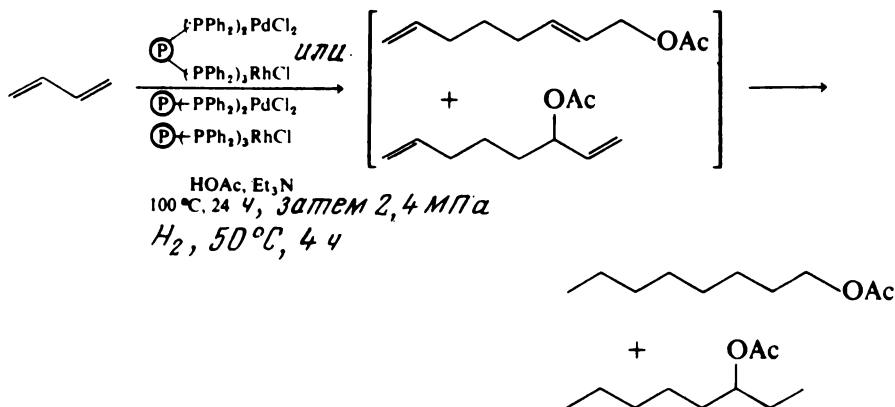


Так как бутadiен при использовании в качестве катализатора восстановленного с помощью NaBH₄ нанесенного на полимер брома никеля с высокой селективностью превращен в (Е,Е)-1,3,7-окта триен [48], предприняты попытки гидроформилировать затем этот триен с помощью дополнительно введенной смолы с фосфиновыми груп-

пами, на которую нанесен родий [86, 87]. В присутствии этих двух катализаторов получены концевые альдегиды C_9 с выходом около 50%:

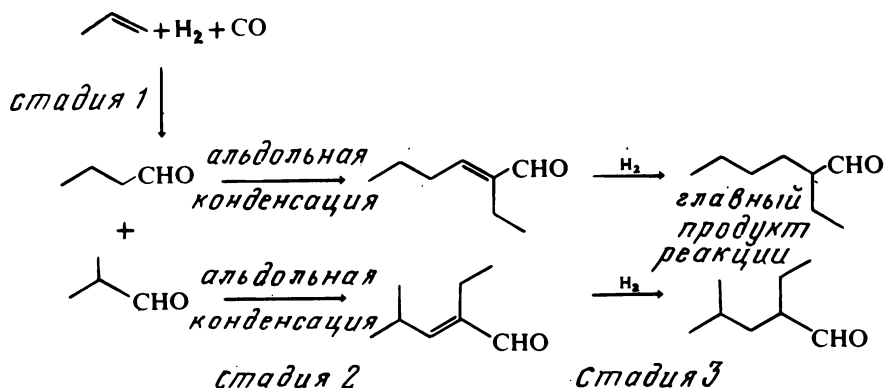


В качестве еще одного примера можно рассмотреть последовательный процесс линейной олигомеризации, ацетилирования и гидрирования бутадиена [92]. Для катализа олигомеризации и ацетилирования использовали PdCl_2 , присоединенный к смоле с фосфиновыми группами, в то время как гидрирование осуществляли при помощи катализатора Уилкинсона на носителе.

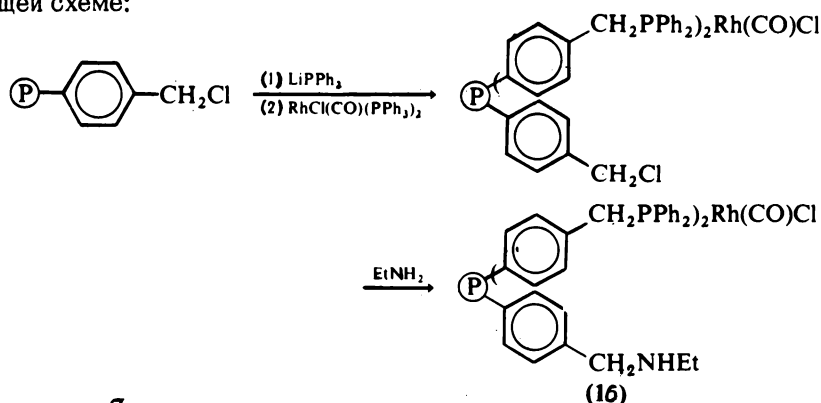


Все эти реакции легко осуществить, проводя процесс "в одном сосуде".

Примером трехстадийного последовательного процесса, который был завершен при заданных с самого начала условиях реакции, является превращение пропилена в 2-этилгексаналь [93]. Первая стадия представляет собой катализируемое родием гидроформилирование. За ней следует катализируемая амином альдольная конденсация альдегидов, образующихся в первой стадии. Получившиеся ненасыщенные альдольные продукты гидрируются в третьей стадии, где в качестве катализатора опять служит комплекс родия:



На всей стадиях катализ осуществляет единственный нанесенный на полимер бифункциональный катализатор (16), получаемый по следующей схеме:



Получение катализатора

В отсутствие амина вторая стадия не осуществляется. Кроме того, родий, по-видимому остается связанным с фосфином по крайней мере при осуществлении основной последовательности катализируемого превращения, так как в начальной стадии не получают спирты [93], которые, как известно, образуются при использовании родиевых катализаторов, нанесенных на полиамины [25, 26]. Как и ожидали, более высокие скорости получены при низких отношениях $\text{P} : \text{Rh}$. Основная проблема при использовании этого бифункционального катализатора заключалась в его склонности терять родий. Даже при соотношениях $\text{P} : \text{Rh}$, равных 10 : 1, родий терялся со значительной скоростью. В отсутствие аминных функциональных групп потери родия резко снижались. По-видимому, амины обратимо связывают родий и способствуют

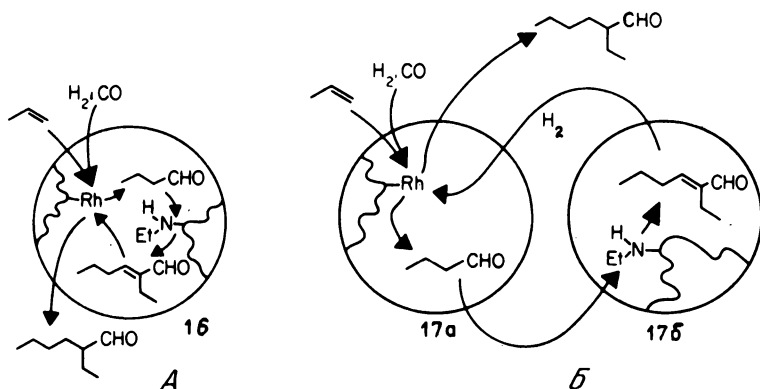


Рис. 8. Сравнение диффузионных ограничений при использовании бифункциональных и двух монофункциональных смол.

А — бифункциональная смола (один диффузионный градиент); Б — две монофункциональные смолы (три диффузионных градиента).

таким образом его выделению из смолы. Для того, чтобы уменьшить потери родия, процесс проводили со смесью катализаторов, один из которых содержал присоединенный к бусинкам смолы родий (17а), а другой — амин (17б). Однако скорости процесса при использовании одного катализатора (16) были значительно больше, чем при использовании смол двух видов. Эта ситуация изображена на рис. 8. Измерения констант скорости показали, что различие в скоростях на первой стадии было в 5, на второй — в 15, а на стадии гидрирования — в 30 раз. Вероятно, аминогруппа увеличивает полярность внутри бифункциональных бусинок, таким образом ускоряя гидроформилирование (стадия 1). Увеличение скорости на второй и третьей стадиях является результатом наличия резких концентрационных градиентов, которые должны возникать при использовании смол двух видов. Медленной стадией процесса является альдольная конденсация.

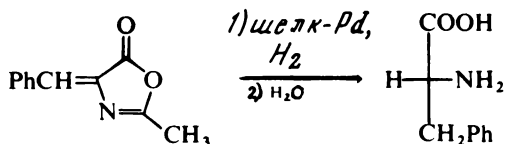
5.6. Асимметрические катализаторы на носителе

Существуют асимметрические катализаторы на носителях двух основных классов. В первый класс входят полимеры, которые обладают собственной оптической активностью, обусловленной их вторичной структурой. Этот класс включает природные и синтетические полипептиды [94 — 102], целлюлозу [103, 104] и оптически активные

стереорегулярные полимеры [105]. Второй класс образуют оптически активные гомогенные комплексы, которые специфически присоединены к неактивному полимерному носителю [107 – 114]. Кроме того, специфические неактивные гомогенные комплексы можно ввести в оптически активное окружение ферментов [106].

5.6.1. Оптически активные носители

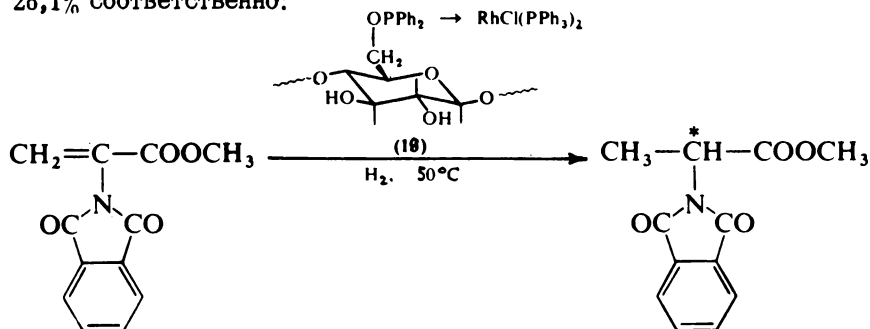
Впервые гетерогенное энантиоселективное гидрирование связей $C=N$ и $C=C$ осуществили, используя присоединенный к фиброинам шелка металлический палладий [96 – 98]. В одном из примеров 4-бензилиден-2-метил-5-оксазолон с оптическим выходом 30 – 70% был превращен в R-фенилаланин. Шелк, полученный от дикого тутового шелкопряда, давал большие избытки энантиомеров, чем шелк от культурных форм. По-видимому, это обусловлено тем, что в отличие от диких разновидностей, черви культурных форм вводят в выделяемое волокно большее число неактивных остатков глицина.



В качестве носителей для процессов гидрирования, катализируемых палладием, использовали также синтетические полипептиды, например, поли-S-лейцин [99, 100]. Однако для превращения α -ацетамидокоричной кислоты в фенилаланин в присутствии этого катализатора получены небольшие оптические выходы. По-видимому, оптический выход определяется вторичными (спиральными) превращениями, а не оптической активностью, непосредственно обусловленной асимметрическим атомом углерода аминокислоты, с которым связан палладий. Показано, что поли- α -аминокислоты с β -спиралью всегда дают правовращающие продукты [99, 100]. Использованы также носители в виде водорастворимых пептидов. Для асимметрического гидрирования метилацетата и окиси мезитила применяли поли-L-метиленимин, к которому был присоединен RuCl_3 [101, 102]. Однако в этой реакции получены низкие оптические выходы ($< 6\%$).

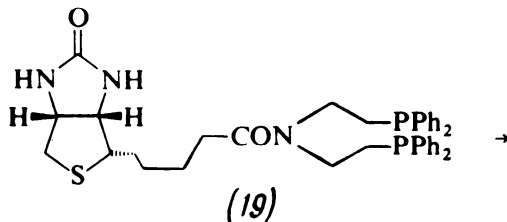
Целлюлоза, модифицированная дифенилфосфиновыми группами, при взаимодействии с $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ также давала катализатор асимметрического гидрирования (18) [104]. Осуществляемое при 50°C и дав-

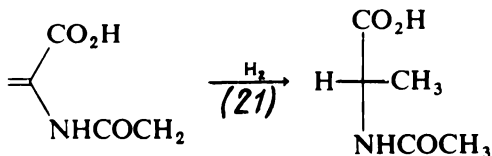
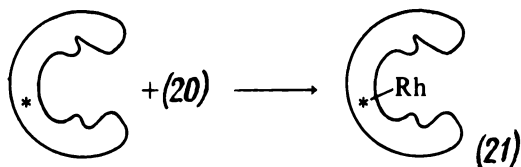
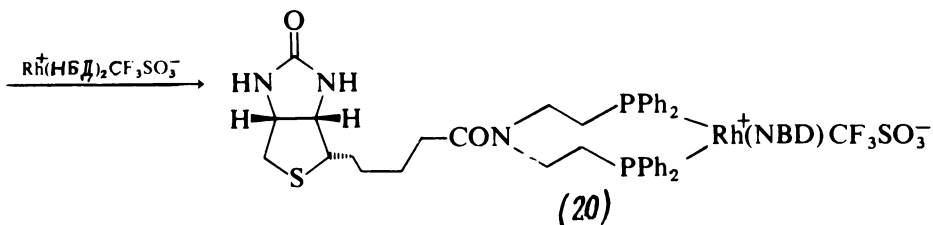
лении H_2 0,1 МПа гидрирование α -фталимидоакриловой кислоты позволило достигнуть в толуоле и диоксане оптических выходов 16,3 и 28,1% соответственно:



Получены также синтетические сополимеры стирола с (S)-4-метил-1-гексенем или (S)-3,7-диметил-1-октенем, содержащие дифенилфосфиновые группы [105]. После присоединения родия эти полимеры использованы для катализа гидросилилирования прохиральных кетонов, например ацетофенона. Во всех случаях оптические выходы были низкими.

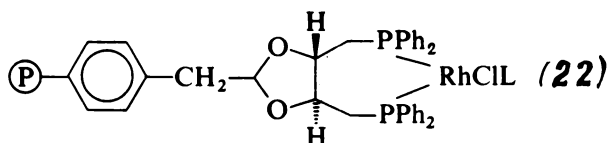
Так как связывающие центры ферментов находятся в оптически активном окружении, то, присоединяя к ним гомогенный катализатор, его можно сделать стереоселективным. Недавно это было остроумно выполнено в работе [106]. В качестве фермента выбран авидин, который имеет связывающий биотин центр, причем константа связывания составляет $10^{-12} \sim 10^{-15}$ (т.е. связывание по существу происходит необратимо). Поэтому биотин сначала химически модифицировали хелатообразующим лигандом, содержащим фосфиновые группы. Получаемое таким образом соединение (19) в свою очередь после обработки солью $[Rh^+(HBD)_2]CF_3SO_3^-$ превращали в продукт (20). В равновесной смеси соединения (20) с авидином биотин поглощается биотиновым связывающим центром (*), при этом родий также попадает в оптически активную расщелину. Этот комплекс использован для того, чтобы осуществить катализируемое гидрирование α -ацетамидоакриловой кислоты до N-ацетилаланина. Избыток S-энантиомера составил 33 – 44%.



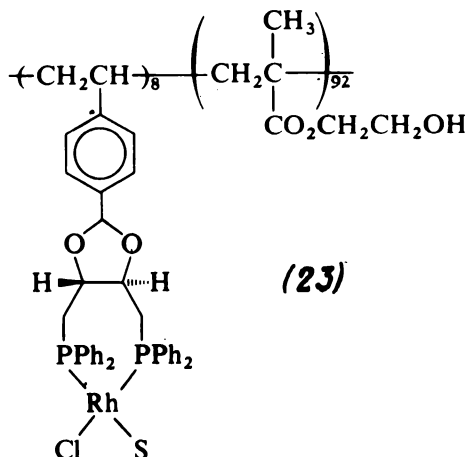


5.6.2. Оптически активные комплексы, присоединенные к неактивным носителям

Первым специфическим оптически активным катализатором, присоединенным к нерастворимому полимерному носителю, был комплекс родия с 2,3-О-изопропилиден-2,3-диокси-1,4-бис-(дифенилфосфино)бутаном (далее этот лиганд будем обозначать ДИОФ) [107 – 109]. Основой для этого катализатора послужили стиролдивинилбензолные смолы (2% ДВБ) (22), содержащие 0,5 мэкв (–)-ДИОФ на грамм смолы [107 – 109]. При использовании этого комплекса с соотношением ДИОФ : Rh, равном 1, для асимметрического гидрирования α-этилстирола и метилатропата скорости и оптические выходы продуктов были ниже, чем при применении соответствующих гомогенных катализаторов. Однако потенциальные возможности катализатора на носителе еще не известны, так как не было попыток получить соотношение ДИОФ : Rh > 1, а в качестве растворителя использовали лишь бензол. В противоположность этому катализатор (22) очень эффективен при асимметрическом гидросилилировании кетонов. Для данного кетона оптический выход сильно зависел от природы используемого силана, но не от соотношения ДИОФ : Rh при его изменении вплоть до 2 : 1. Во всех случаях катализатор (22) легко отфильтровывали и использовали повторно.



Комплекс (–)-ДИОФ – родий наносили также на слабосшитый сополимер оксизтилированного метакрилата и *n*-стирил-ДИОФ в молярном соотношении 92:8 [см. структуру (23)]. Так как этот полимер представляет собой в основном оксизтилированный полиметакрилатный гель, он легко набухал в растворителях, содержащих воду, а

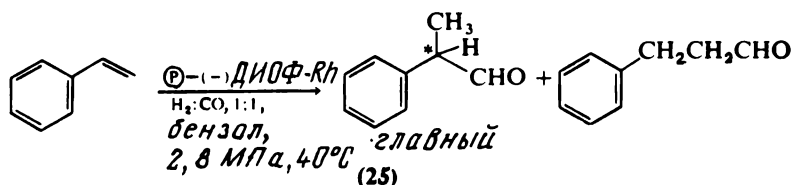


также в спиртах. Следовательно, его легко использовать для асимметрического гидрирования α -ацетамидоакриловых кислот, которые нерастворимы в бензоле и аналогичных неполярных растворителях, вызывающих набухание полистирольных смол. Гидрирование в этаноле с помощью катализатора (23) прохиральных предшественников производных аминокислот приводило к тем же самым оптическим выходам и тем же абсолютным конфигурациям продуктов реакции, которые получали с использованием гомогенных комплексов родия с (–)-ДИОФ. Например, α -ацетамидоакриловую и α -ацетамидокоричную кислоты гидрировали при 25 – 30°C с оптическими выходами 60 и 80% соответственно. Катализатор можно было использовать многократно, однако повторяющееся экспонирование на воздухе в процессе фильтрования приводило к снижению оптических выходов.

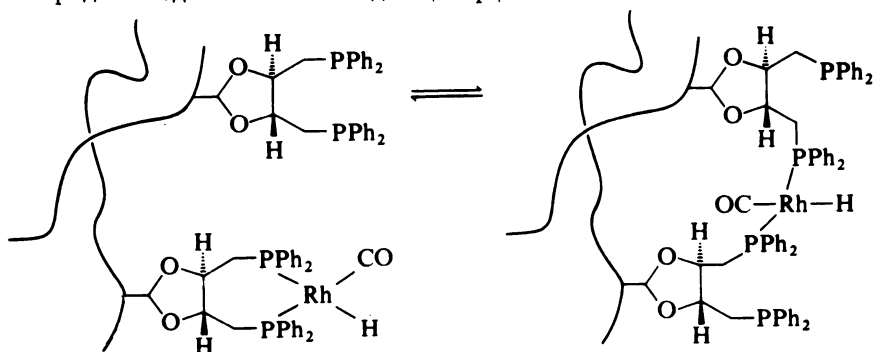
Для того чтобы выяснить, может ли вспомогательный асимметричный центр, введенный в смолу в дополнение к комплексу (–)-ДИОФ – Rh,

выходах (16%), полученных при использовании катализатора (24), содержащего спиртовые центры с противоположной и той же самой активностью. В тех случаях, когда в качестве растворителя используют спирт, он резко снижает ожидаемый сольватирующий эффект боковой спиртовой группы на этой стадии процесса.

При гидроформилировании стирола до альдегида гидратроповой кислоты (25) использовали полистирольные смолы, содержащие функциональные группы $(-)$ -ДИОФ – Rh [113].

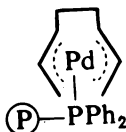


Однако о заметных оптических выводах не сообщали. Впоследствии аналогичные эксперименты при переменных концентрациях ДИОФ и соотношении ДИОФ : Rh в полистирольных смолах, сшитых 1 или 2% ДВБ, попытались провести в работе [114]. Оказалось, что оптические выходы сильно зависят от этих факторов, причем они возрастали как при увеличении соотношения ДИОФ : Rh, так и содержания ДИОФ. Так, при концентрации ДИОФ 18% и соотношении ДИОФ : Rh = 13 оптический выход (25) составлял 6%, а при концентрации ДИОФ 60% и соотношении ДИОФ : Rh = 17 — превышал 30%. Эти наблюдения являются веским подтверждением того, что комплекс ДИОФ – Rh не всегда имеет неподвижно закрепленную хелатную структуру. Так как ДИОФ – Rh образует семичленный цикл, может устанавливаться равновесие с состоянием, в котором в координационную сферу данного атома родия входит более чем один центр ДИОФ:

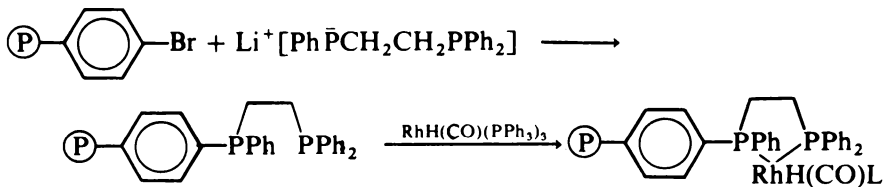


5.7. Выщелачивание и дезактивация катализатора

Решающим фактором, который определяет возможность длительного использования катализаторов на полимерных носителях в непрерывных процессах с неподвижным слоем, является сохранение в нем комплекса металла. Выщелачивание может стать серьезной проблемой, если комплексы металла с лигандами, связывающими его с полимером, обратимо диссоциируют в условиях, при которых осуществляется каталитический процесс. Одним из примеров служит реакция бутадиена с уксусной кислотой с образованием ацетоксиоктадиенов и 1,3,5-октатриена, катализируемая присоединенными к стиролдивинилбензолным смолам (1% ДВБ) PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [115]. Поскольку в растворе присутствуют такие координирующие агенты, как амины или уксусная кислота, при каждой реакции, осуществляемой при смешении реагентов, имела место значительная потеря палладия. Аналогичную потерю палладия из ряда полимеров наблюдали в реакциях триметилсиланола с бутадиеном, которые приводили к триметилсилилоктадиенам [116]. В этих реакциях катализатор поэтому нельзя было использовать повторно. Механизм реакции включает равновесную диссоциацию комплекса и образование бис- π -аллильного промежуточного соединения, в котором в лучшем случае только одна фосфиновая группа может присоединять металл:



Потери металла можно снизить 1) путем увеличения концентрации лиганда в полимере, 2) используя вместо макросетчатых бусинок, в которых функциональные группы расположены на поверхности, микропористые смолы, в которых функциональные группы распределены равномерно, 3) избегая применения образующих координационные связи растворителей и 4) путем использования хелатообразующих лигандов. Примером использования хелатообразующих лигандов является гидроформилирование 1-пентена [117] или стирола [118] в присутствии присоединенного родия:



В этом полимере каждый присоединенный центр может образовывать хелаты с родием. Это позволяет вводить большие количества металла без соответствующего увеличения плотности сшивок, которое вызывают лиганды, образующие лишь одну координационную связь. Однако так же, как и в гомогенных растворах, хелатообразующие лиганды часто вызывают резкие изменения как реакционной способности, так и селективности катализатора. Например, при гидроформилировании α -олефинов получены более низкие соотношения линейных и разветвленных продуктов реакции, причем отмечена высокая активность катализатора по отношению к изомеризации [117].

В настоящее время проведены также детальные исследования потери родия из смол, содержащих амино- или фосфиновые группы в реакциях гидроформилирования, осуществляемых в проточных системах [119, 120]. Показано, что при использовании макросетчатых смол, содержащих как амино-, так и фосфиновые группы, металл мигрирует вниз по течению растворителя, что приводит к его потерям [119]. Установлено наличие равновесия между родием, находящимся в растворе и в смоле. Хотя концентрация родия в растворе была слишком малой для того, чтобы давать заметный вклад в скорость каталитического превращения, этот процесс важно учитывать. В табл. 7 показано, как константа равновесия, определяемая в виде отношения концентрации родия в растворе к его процентному содержанию в смоле, зависит от температуры и давления, при которых проводят процесс. Видно, что константа возрастает по мере увеличения давления CO и понижения температуры [119].

На основании данных об относительных величинах констант ассоциации родийсодержащих частиц с CO и фосфиновыми группами можно сделать вывод, что более высокие температуры всегда способствуют связыванию родия фосфиновыми группами. По мере того, как концентрация альдегида в протекающей через колонку реакционной смеси увеличивается, возрастает и скорость вымывания родия [119]. В тех случаях, когда в поток, подающий реагенты, добавляют кислород, скорость потери родия увеличивается [120]. Это, по-видимому, обусловлено окислением фосфина до оксида фосфина и снижением вследствие этого содержания фосфиновых групп и соотношения $P : Rh$.

Для присоединения родия к макросетчатым бусинкам использовали и циклопентадиенильные лиганды. Установлено, что полученные

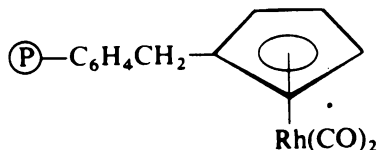
Таблица 7

Влияние давления и температуры на распределение родия^а

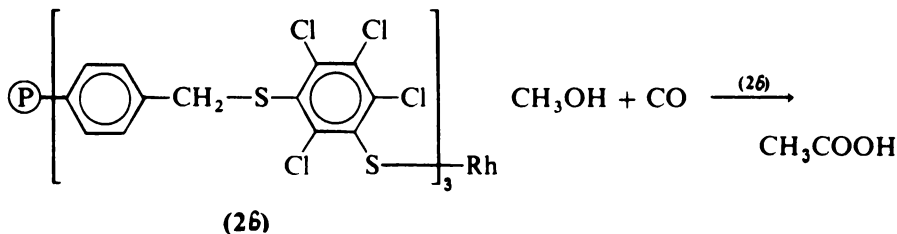
Температура, °С	CO, МПа	H ₂ , МПа	K ^б
120	5,2	5,2	7,4 · 10 ⁻⁵
120	1,7	1,7	5,7 · 10 ⁻⁵
120	1,4	5,2	1,3 · 10 ⁻⁵
120	1,7	6,9	2,0 · 10 ⁻⁵
85	1,7	6,9	5,0 · 10 ⁻⁵
50	1,7	6,9	20 · 10 ⁻⁵
50	5,2	3,2	39 · 10 ⁻⁵

^а 10% 1-октена и 10% метанола в гексане.^б В молях на литр по отношению к содержанию катализатора в смоле (в %).

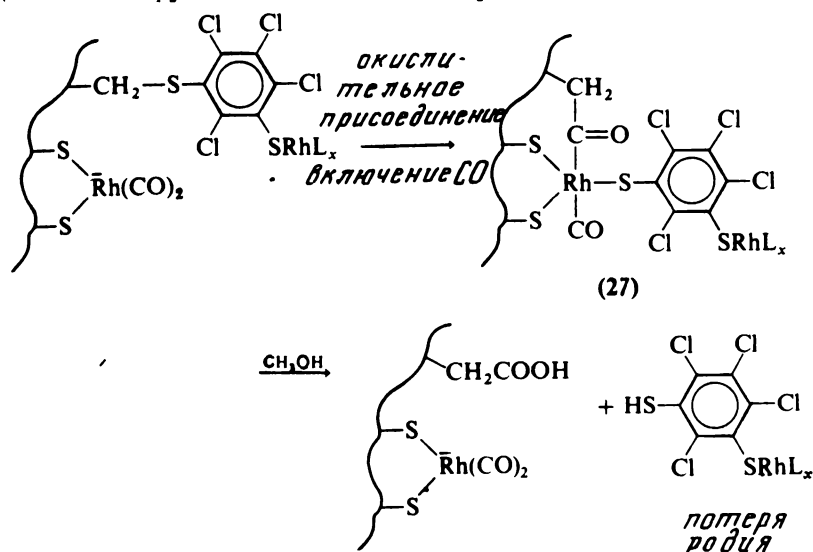
катализаторы активны при гидроформилировании, а также при диспропорционировании и гидрировании олефинов [121]. Интересно было бы сравнить вымывание родия из этих смол и из полимеров с фосфиновыми группами.



В работе [122] предложен связанный с полимером бифункциональный катализатор, предназначенный для того, чтобы активировать процесс карбонилирования метанола до уксусной кислоты. С этой целью в стирольную смолу вводили тетрахлортиофенольные функциональные группы, так как они, как и иод, могут активировать родийсодержащие катализаторы. После введения родия полимерный катализатор имеет структуру (26). Однако многократное использование катализатора

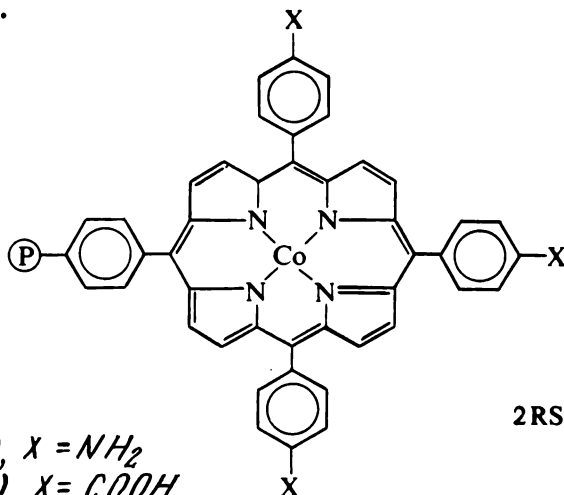


сопровождается потерей и родия, и серы. Это обусловлено присоединением к родию другой находящейся очень близко функциональной активирующей группы, образующейся в результате окислительного расщепления связи между атомами серы и углерода [см. структуру (27)] Таким образом в данном примере активирующая функциональная группа связана со смолой эвэзью, которая не инертна по отношению к протекающим в системе реакциям. Это приводит к потере функциональных групп и связанного с ними родия.



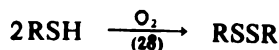
Данные, полученные при изучении окисления тиоспиртов до дисульфидов с помощью бифункциональных связанных с пористыми полимерами порфиринов, содержащих кобальт (28 а) и (28 б), подтвердили предположение о том, что окисляющим центром является кобальт [123]. Как кобальт, так и основание действуют в качестве катализаторов, поэтому форма (28 б), содержащая ионы $-\text{COO}^-$, так же активна, как и комплекс (28 а), в то время как форма (28 б), имеющая группу $-\text{COOH}$, неактивна. В проточной системе с СЧСЖ, равной 1,6, бутантиол превращался в соответствующий дисульфид с выходом 63%, однако катализатор необратимо старел, хотя это и происходило только во время окисления тиола. Кроме того, порфириновые комплексы, которые были неактивны по отношению к окислению тиола, не разлагались при добавлении к окисляющейся системе. Время до разрушения полимерных катализаторов в процессе работы наполовину составляло 40 – 150 мин. При изучении нанесенных на полимеры с аминогруппами аналогичных бифункциональных кобальтсодержащих фталоцианинов

было показано, что в этом случае в дезактивации участвует H_2O_2 [124].



(28a), $\text{X} = \text{NH}_2$

(28б), $\text{X} = \text{COOH}$



При выдерживании в среде восстановителя или при повышенных температурах комплексы металлов могут разлагаться до частиц металлов. Этот процесс наблюдали на практике многократно. Так, при изучении влияния "структуры" смолы на разложение родийсодержащих центров в $(\text{P})-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{PPh}_2$, обработанной $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$, было обнаружено, что нагревание макропористой смолы этого типа в атмосфере водорода при температуре от 130 до 225°C в конце концов приводит к ее почернению и образованию частиц металла. По мере образования металлического родия наблюдается соответствующее увеличение активности продукта в процессе гидрирования бензола. Известно, что бензол не гидрируется в присутствии моноядерных комплексов родия с фосфином, однако металлический родий представляет собой очень активный катализатор этой реакции. Как правило, образование металлического родия происходит значительно медленнее в микропористых смолах, где каталитические центры находятся внутри, а не на поверхности. Разложение также замедляется по мере увеличения содержания фосфиновых групп и соотношения $\text{P} : \text{Rh}$. Как и можно было ожидать, основываясь на учете подвижности, рост соотношения $\text{P} : \text{Rh}$ в меньшей степени влияет на стабильность моноядерных комплексов в макропористых смолах при высоких плотностях сшивок. К этим же выводам пришли в работе [126].

По-видимому, разложение кластеров металлов, присоединенных к полимерам с фосфиновыми группами, происходит легче, чем моно-

ядерных комплексов [44, 127, 128]. Так, при нагревании в бензоле катализатор $(P)(PPh_2)_3Rh_6(CO)_{13}$ уже при $50^\circ C$ распадается с образованием черных кристаллитов [44]. И по мере того как образовывались кристаллиты родия, медленно изменялись кинетические закономерности процесса гидрирования олефинов с участием этого катализатора: порядок реакции по олефину переходил из второго в первый. Эти данные соответствовали изменениям в инфракрасных спектрах (уменьшение полос CO) и результатам, полученным при изучении полимера методом электронной сканирующей микроскопии (наблюдение частиц металла). Кислород ускоряет процесс распада, так как снижает концентрацию доступных частиц фосфина вследствие окисления фосфиновых групп до $(P)PPh_2O$. Отметим, что при высоких соотношениях $P:Rh$ (40) кристаллиты не образуются даже при нагревании катализатора в течение нескольких дней при $125^\circ C$ на воздухе. Для того чтобы присоединить кластеры иридия, в работе [127] использованы полимеры, которые содержали связанные группы ДИОФ. Полученные системы представляют собой активные и стабильные катализаторы гидрирования при $80^\circ C$, однако при $100^\circ C$ они начинают разлагаться с образованием кристаллитов.

В заключение отметим, что нанесение на полимеры гомогенные катализаторы, по-видимому, можно использовать во многих синтетических приложениях. Однако каждую систему надо изучать и оптимизировать отдельно. Необходимо также тщательно учитывать потери металла в результате выщелачивания или химических реакций в системе.

Литература

1. *Manassen C.* Platinum Met.Rev., **15**, 142 (1971).
2. *Pittman C.U., Jr., Evans G.O.*, Chem.Tech., **1973**, 560.
3. *Bailar J.C.*, Catalysis Rev., **10**, 17 (1974).
4. *Grubbs R.H.*, Chem.Tech., **1977**, 512.
5. *Chauvin Y., Commereuc D., Dawans F.*, Prog.Polymer Sci., **5**, 95 (1977)
6. *Heinemann H.*, Chem.Tech., **1971**, 286.
7. *Michalska Z.M., Webster D.E.*, Platinum Met.Rev., **18**, 65 (1974).
8. *Hodge P.*, Chem.in Brit., **14**, 237 (1978).
9. *Neckers D.C.*, Chem.Tech., **1978**, 108.
10. *Leznoff C.C.*, Acc.Chem.Res., **11**, 327 (1978).

11. *Robinson A.L.*, Science, **194**, 1261 (1976).
12. Special Issue, J.Mol.Catal., **3** (1~3), 1 – 220 (1977).
13. Catalysis: Heterogeneous and Homogeneous, ed. by Delmon B., Jannes G., Elsevier, Amsterdam, 1975.
14. *Murrell L.L.*, in: "Advanced Materials in Catalysis", ed. by Burton J.J., Garten R.L., Academic Press, New York, 1977, Chapter 8.
15. *Candin J.P., Thomas H.*, in: "Homogeneous Catalysis", ed. by D.Forster, Roth J.F., Vol. II, American Chemical Society, Washington, D. C., 1974, pp. 212 – 239.
16. *Allum K.G., Hancock R.D., Howell I.V., McKenzie S., Pitkethly R.C., Robinson P.J.*, J.Organomet.Chem., **87**, 203 (1975); *Commereuc D., Martino G.*, Rev.Inst.Fr.Petrol., **30**, 89 (1975).
17. *Collman J.P.*, Acc.Chem.Res., **1**, 136 (1968).
18. *Ugo R.*, Aspects of Homogeneous Catalysis, Vol. 2, Reidel Publishing Co., Boston, 1974.
19. *Parshall G.W.*, J.Mol.Cat., **4**, 248 (1978).
20. *Heitz W.*, Adv.Polymer Sci., **23**, 1 (1977).
21. *Bayer E., Schurig V.*, Chem.Tech., **1976**, 212.
22. *Bayer E., Schurig V.*, Angew. Chem., Int. Ed., **14**, 493 (1975).
23. *Bernard G., Chauvin Y.*, Commereuc D., Bull.Soc.Chim., **1976**, 1163, 1168.
24. *Jayalekshmy P., Mazur S.*, J.Amer.Chem.Soc., **98**, 6710 (1976).
25. *Haag W.O., Whitehurst D.D.*, Abstracts of the Second North American Meeting of the Catalysis Society, Feb. 24 – 26, 1971, Houston, Texas, pp. 16 – 18.
26. *Haag W.O., Whitehurst D.D.*, in: "Catalysis", ed. by Hightower J.W., Vol. 1, American Chemical Society, 1973, p. 465.
27. *Pittman C.U., Ng O.*, J.Organometal.Chem., **153**, 85 (1978).
28. *Smutny E.H.*, Ann.N.Y. Acad.Sci., **214**, 125 (1973).
29. *Takahashi S., Shibano T., Tagihara N.*, Bull.Chem.Soc. Japan, **46**, 600 (1973).
30. *Tsuji J., Hara M., Mori Y.*, Tetrahedron, **29**, 3721 (1972).
31. *Shields T.C., Walker W.E.*, J.Chem.Soc.Chem.Comm., **1971**, 193.
32. *Berger V.J., Reichel H.*, J.Prakt.Chem., **315**, 1067 (1968).
33. *Grubbs R.H., Gibbons C., Kroll L.C., Bonds W.D., Jr., Brubaker C.H.*, J.Amer.Chem.Soc., **95**, 2374 (1973).
34. *Bonds W.D., Jr., Brubaker C.H., Jr., Chandrasekaran E.S., Gubbons C., Grubbs R.H., Kroll L.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 2128 (1975).
35. *Chandrasekaran E.S., Grubbs R.H., Brubaker C.H., Jr.*, J.Organometal. Chem., **120**, 49 (1976).

36. *Grubbs R.H., Lau C.P., Cukier R., Brubaker C.H., Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., **99**, 4517 (1977).
37. *Collman J.P., Gagne R.R., Kouba J., Ljusberg-Wahren H.*, J. Amer. Chem. Soc., **96**, 6800 (1974).
38. *Hsu G.C., Spilburg C.A., Bull C., Hoffman B.M.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **69**, 2122 (1972).
39. *Collman J.P., Reed C.A.*, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 2048 (1973).
40. *Kochhar R.K., Petit R.*, J. Organometal. Chem., **6**, 272 (1966).
41. *Green M.L.H., Nagy P.L.I.*, J. Chem. Soc., **1963**, 189.
42. *Gubitosa G., Boldt M., Brintzinger H.H.*, J. Amer. Chem. Soc., **99**, 5174 (1977).
43. *Vollhardt K.P.C., Bercaw J.E., Bergman R.G.*, J. Organometal. Chem., **97**, 283 (1975).
44. *Jarrell M.S., Gates B.C., Nicholson E.D.*, J. Amer. Chem. Soc., **100**, 5727 (1978).
45. *Iwatate K., Dasgupta S.R., Schneider R.L., Smith G.C., Watters K.L.*, Inorg. Chim. Acta., **15**, 191 (1975).
46. *Evans G.O., Pittman C.U., Jr., McMillan R., Beach R.T., Jones R.*, J. Organometal. Chem., **67**, 295 (1974).
47. *Pittman C.U., Jr., Hanes R.M.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., **239**, 76 (1974).
48. *Pittman C.U., Jr., Smith L.R.*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 341 (1975).
49. *Pittman C.U., Jr., Smith L.R., Hanes R.M.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 1742 (1975).
50. *Strohmeier W., Onada T.*, Z. Naturforsch., **B24**, 1493 (1969).
51. *Burnett M.G., Morrison R.J., Stregnell C.J.*, J. Chem. Soc. Dalton Trans., **1973**, 701.
52. *Pittman C.U., Jr., Jacobson S.E., Hiramoto H.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 4774 (1975).
53. *Jacobson S.E., Clements W., Hiramoto H., Pittman C.U., Jr.*, J. Mol. Catal., **1**, 73 (1975).
54. *Grubbs R.H., Kroll L.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **93**, 3062 (1971).
55. *Grubbs R.H., Kroll L.C., Sweet E.M.*, Polymer Preprints, **13**, 828 (1972).
56. *Grubbs R.H., Kroll L.C., Sweet E.M.*, J. Macromol. Sci. Chem., **A7**, 1047 (1973).
57. *Grubbs R.H., Sweet E.M., Phisanbut S.*, in: "Catalysis in Organic Synthesis", ed. by Rylander P., Greenfield H., Academic Press, New York, 1976, p.153.
58. *Trost B.M., Kanan E.*, J. Amer. Chem. Soc., **100**, 7780 (1978).

59. McQuillin J.F., Ord W.O., Simpson P.L., J.Chem.Soc., **1963**, 5996.
60. Bruner H.S., Bailor J.C., J.Amer.Oil Chem.Soc., **49**, 533 (1972).
61. Bruner H.S., Bailor J.C., Inorg.Chem., **12**, 1465 (1973).
62. Terasawa M., Kaneda K., Imanaka T., Teranishi S., J.Catal., **51**, 406 (1978).
63. Kaneda R., Terasawa M., Imanaka T., Teranishi S., Chem.Lett. Japan, **1975**, 1005.
64. Kaneda K., Terasawa M., Imanaka T., Teranishi S., Tetrahedron Lett., **1977**, 2957.
65. Frankel E.N., пат. США 3542821 (1970); Frankel E.N., J.Amer. Oil.Chem.Soc., **47**, 11 (1970).
66. Cais M., Rejoan A., Inorg.Chim.Acta., **4**, 509 (1970).
67. Pittman C.U., Jr., Grube P.L., Ayers O.E., McManus S.P., Rausch M.D., Moser G.A., J.Polymer.Sci.Chem.Ed., **10**, 379 (1972).
68. Pittman C.U., Jr., Kim B.T., Douglas W.M., J.Org.Chem., **40**, 590 (1975).
69. Frankel E.N., Aul R.A., Fredrich J.P., Seventh Conference on Catalysis in Organic Synthesis, Chicago, **11**, June, 5-7, 1978.
70. Allum K.G., Hancock R.D., Lawrenson M.J., англ. пат. 1318881 (1973).
71. Allum K.G., Hancock R.D., англ. пат. 1291237 (1972); 1295673 (1972); 1277737 (1972).
72. Haag W.O., Whitehurst D.D., пат. США 4098727 (1978).
73. Allen J.D., пат. США 3998887 (1976).
74. Hughes O.R., пат. США 4066705 (1978).
75. Tinker H.B., Morris D.E., пат. США 4052461 (1977).
76. Haag W.O., Whitehurst D.D., in: "Proceedings of the Fifth International Congress on Catalysis", Palm Beach, Florida, North Holland Publishing Co., Amsterdam, paper 30-1.
77. Jurewicz A.T., Rollmann L.D., Whitehurst D.D., in: "Homogeneous Catalysis", Vol. II, Advances on Chemistry Series No. 132, American Chemical Society, Washington, D.C., 1974, p.240.
78. Allum K.G., Hancock R.D., Preprint 31, Fifth International Congress on Catalysis, Miami, Florida (1972).
79. Allum K.G., Hancock R.D., Howell I.V., Pitkethly R.C., Robinson P.J., J.Organometal Chem., **87**, 189 (1975).
80. Pittman C.U., Jr., Hanes R.M., J.Amer.Chem.Soc., **98**, 5402 (1976).
81. Pittman C.U., Jr., Hirao A., Jones C., Hanes R.M., Ng Q., Ann.N.Y. Acad.Sci., **295**, 15 (1977).

82. O Connor C.O., Wilkinson G., J.Chem.Soc. (A), **1968**, 2665.
83. Evans D., Osborn J.A., Wilkinson G., J.Chem.Soc. (A), **1968**, 3133.
84. Yagupsky M., Wilkinson G., J.Chem.Soc. (A), **1970**, 941.
85. Yagupsky G., Brown C.K., Wilkinson G., J.Chem.Soc. (A), **1970**, 1392.
86. Pittman C.U., Jr., Smith L.R., in: "Organotransition-metal Chemistry ed. by Ishii Y., Tsutsui M., Plenum Press, New York, 1975, p.143.
87. Pittman C.U., Jr., Smith L.R., Jacobson S.E., in: "Catalysis: Heterogeneous and Homogeneous" (B.Delmon and Janes G., eds.), Elsevier, Amsterdam, 1975, p.393.
88. Pittman C.U., Jr., Smith L.R., J.Am.Chem.Soc., **97**, 1749 (1975).
89. Fahey D.R., J.Org.Chem., **38**, 80, 3343 (1973).
90. Pittman C.U., Jr., Wilemon G., unpublished work.
91. Jacobson S.E., Pittman C.U., Jr., J.Chem.Soc.Chem.Comm., **1975**, 187.
92. Pittman C.U., Jr., Wu S.K., Jacobson S.E., J.Catal., **44**, 87 (1976).
93. Batchelder R.F., Bates B.C., Kuipers F.P.J., Preprint A 40, Sixth International Congress on Catalysis, London, 1976.
94. Inoue S., Adv.Polymer Sci., **21**, 77 (1976).
95. Izumi Y., Angew.Chem., Int.Ed., **10**, 871 (1971).
96. Akabori S., Izumi Y., Fujii Y., Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 886 (1957)
97. Akabori S., Izumi Y., Fujii Y., Sakurai S., Nippon Kagaku Zasshi, **77**, 1374 (1956).
98. Akabori S., Sakurai S., Izumi Y., Fujii Y., Nature, **178**, 323 (1956).
99. Beamer R.L., Belding R.H., Fickling C.S., J.Pharm.Sci., **58**, 1142 and 1419 (1969).
100. Beamer R.L., Fickling C.S., Ewing J.H., J.Pharm.Sci., **56**, 1029 (1967).
101. Hiai H., Furuta T., Polymer Lett., **9**, 459 (1971).
102. Hirai H., Furuta T., Polymer Lett., **9**, 729 (1971).
103. Harada K., Yoshida T., Naturwissenschaften, **57**, 131 (1970).
104. Pracejus H., Bursian M., пат. ГДР 92031.
105. Ciardelli F., Chiellini E., Carlini C., Nocchi R., Polymer Preprints, **17**, 188 (1976).
106. Wilson M.E., Whitesides G.M., J.Amer.Chem.Soc., **100**, 306 (1976).
107. Dumont W., Poulin J.C., Dang T.P., Kagan H.B., J.Amer.Chem.Soc., **95**, 8295 (1973).
108. Dang T.P., Kagan H.B., франц. пат. 2199756.
109. Poulin J.C., Dumont W., Dang T.P., Kagan H.B., Compt.Rend., Ser.C, **277**, 41 (1973).

110. *Takaishi N., Imai H., Bertelo C.A., Stille J.K.*, J.Amer.Chem.Soc., **98**, 5400 (1976).
111. *Takaishi N., Imai H., Bertelo C.A., Stille J.K.*, J.Amer.Chem.Soc., **100**, 264 (1978).
112. *Masuda T., Stille J.K.*, J.Amer.Chem.Soc., **100**, 268 (1978).
113. *Bayer E., Schurig V.*, Chem.Tech., **1976**, 212.
114. *Pittman C.U., Hirao A., Jr., Yang J.J., Ng Q., Hanes R., Lin C.C.*, Preprints of the Divitions of Petroleum Chemistry, **22**, 1196 (1977) and unpublished work.
115. *Pittman C.U., Jr., Wu S.K., Jacobson S.E.*, J.Catal., **44**, 87 (1976).
116. *Capka M., Svoboda P., Hetflejs J.*, Coll. Czech. Chem. Commun., **38**, 1242 (1973).
117. *Pittman C.U., Jr., Hirao A.*, J.Org.Chem., **43**, 640 (1978).
118. *Pittman C.U., Lin C.C., Jr.*, J.Org.Chem., **43**, 4928 (1978).
119. *Lang W.H., Jurewicz A.T., Haag W.A., Whitehurst D.D., Rollmann L.D.*, J.Organometal.Chem., **43**, 85 (1977).
120. *Allum K.G., Hancock R.D., Howell I.V., Pitkethly R.C., Robinson P.J.*, J.Catal., **43**, 322 (1976).
121. *Chang B.H., Grubbs R.H., Brubaker C.H.*, J.Organometal.Chem., **172**, 81 (1979).
122. *Webber K.M., Gates B.C., Drenth W.*, J.Mol.Catal., **3**, 1 (1977/78).
123. *Rollman L.D.*, J.Amer. Chem. Soc., **97**, 2132 (1975).
124. *Zwart J., Van der Weide H.C., Broker N., Rummens C., Schuit G.C.A., German A.L.*, J.Mol.Catal., **3**, 151 (1977/78).
125. *Guyot A., Graillat C., Bartholin M.*, J.Mol.Catal., **3**, 39 (1977/78).
126. *Strukul G., D'Olimpio P., Bonivento M., Pinna F., Graziani M.*, J.Mol.Catal., **3**, 179 (1977).
127. *Gates B.C.*, presented at the First International Symposium on Homogeneous Catalysis, Corpus Christi, TX, Nov.29 – Dec.1, 1978; see Abstracts, paper ISHC-30.
128. *Collman J.P., Hegedus L.S., Cooke M.P., Norton J.R., Dolcetti G., Marquart D.N.*, J.Amer.Chem.Soc., **94**, 1789 (1972).

6

Синтез с использованием защитных групп на полимерных носителях

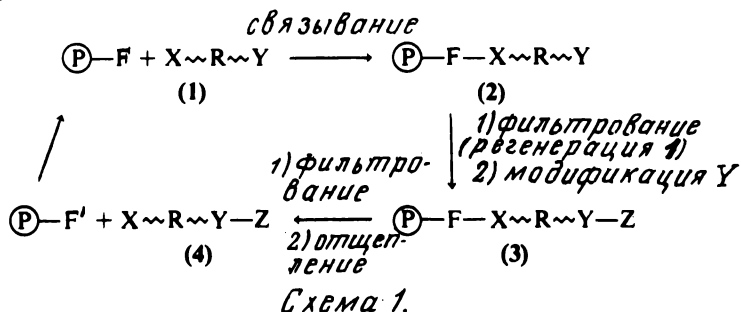
Сокращения

ДАЛ	диизопропиламидлитий
ДМФА	диметилформамид
ДЦК	дициклогексилкарбодиимид
СФ	степень замещения функциональными группами
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
<i>трет</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутилат калия
Bz	бензоил
Et	этил
HX	галогеноводород
Im	<i>N</i> -имидазолил
Me	метил
Ms	метансульфонил (месил)
Ⓟ	сшитая полистирольная смола
Ph	фенил
Tr	трифенилметил (тритил)

6.1. Введение

Исторически все первые применения полимеров в органическом синтезе в качестве защитных групп относились к последовательному синтезу больших молекул, таких, как полипептиды (гл. 7), олигосахариды (гл. 8) или олигонуклеотиды (гл. 9). Синтез низкомолекулярных соединений с использованием полимерных носителей и незащищенных многофункциональных молекул так широко не изучали. В соответствии с типичной методикой применения полимерных защитных групп для синтеза низкомолекулярных соединений полифункциональную молекулу (1) присоединяют к реакционноспособному полимеру, имеющему подходящую функциональную группу, с помощью специально подобранной

реакции и получают таким образом защищенное полимером вещество (2). Оставшиеся функциональные группы продукта (2) можно затем модифицировать в твердой фазе путем взаимодействия с подходящими реагентами в одну или несколько последовательных стадий. По окончании требуемой последовательности реакций связь между полимером и целевым продуктом (4) расщепляют, восстанавливая защищенную функциональную группу и переводя продукт (4) в жидкую фазу. С другой стороны, в процессе расщепления можно также видоизменить функциональную группу, которой соединение было связано с полимером.



Как это бывает во всех реакциях, которые протекают с участием содержащих функциональные группы нерастворимых полимеров, главное преимущество метода заключается в легкости очистки путем простого разделения фаз. Это означает, что для того, чтобы увеличить скорость реакции и выход продукта, можно использовать избыток растворенного реагента, так как его удаление после завершения желаемой реакции сводится лишь к фильтрованию и поэтому не будет неблагоприятно влиять на выделение синтезированного продукта. Например, более полному и быстрому присоединению полифункциональной молекулы к носителю по схеме 1 способствует использование избытка соединения (1). Затем этот избыток можно выделить, отфильтровав раствор, и использовать повторно. В ходе синтеза, для того чтобы удалить избытки всех растворимых реагентов и побочных продуктов, связанные с полимером молекулы на каждой стадии "очищают" фильтрованием и промыванием. Кроме того, на реакции с участием полимерных защитных групп иногда влияют такие факторы, как некоторая ограниченность поступательных движений связанных молекул в полимерной матрице. Это приводит к большему изолированию реакционно-

способных центров, чем при химических реакциях в растворе, или в других случаях к интенсивному взаимодействию этих центров вследствие их чрезвычайной близости. И наконец, можно ожидать, что пространственное влияние полимерных защитных групп будет таким, что в тех случаях, когда реакция могла бы осуществляться по нескольким направлениям, благоприятным окажется только один путь. Часто на ход реакции влияют также полярность и общее микроскопическое окружение внутри пор полимера.

В этой главе рассмотрены реакции, которые включают защиту одной или нескольких одинаковых функциональных групп в полифункциональной молекуле (селективно или неселективно), а также реакции, осуществляемые в несколько стадий, в которых при временном присоединении веществ к нерастворимой фазе добиваются облегчения очистки или в которых этот метод используют для решения специальных задач.

6.2. Конструирование, получение и использование защитных групп

Тщательный анализ различных стадий реакции, показанных на схеме 1, приводит к следующим критериям, которым должны соответствовать полимерные защитные группы, применяемые в органическом синтезе:

- а) Для того чтобы облегчить обработку и очистку, после каждой стадии полимер должен быть нерастворимым.
- б) Полимер, содержащий функциональные группы, должен легко получаться путем последовательности реакций, которые гарантировали бы, что он будет свободен от нежелательных функциональных групп.
- в) Для того чтобы можно было применять его в практических масштабах, полимер должен быть достаточно реакционноспособным и содержать достаточно доступные функциональные группы.
- г) Желательно, чтобы функциональные группы полимера обладали селективностью в реакциях с полифункциональными субстратами.
- д) Полимер должен быть таким, чтобы присоединение субстрата можно было осуществлять простым и легким способом посредством протекающей с высоким выходом реакции, в которой участвует большинство, если не все реакционноспособные группы полимера.
- е) Связь полимер — субстрат должна быть достаточно стабильной, чтобы сохраняться в тех условиях, в которых осуществляют реакции на твердом носителе.

ж) Наконец, необходимо, чтобы полимер после использования можно было бы регенерировать с помощью простой методики, восстанавливающей его первоначальную активность.

Очевидно, эти общие критерии применимы не ко всем синтезам с использованием полимерных защитных групп. При каждом конкретном применении может возникать много специальных требований, однако в большинстве случаев обычно можно ожидать, что синтез с использованием полимера, который удовлетворяет всем перечисленным выше критериям, будет удачным. Как правило, для каждого конкретного применения полимеры получают специально. Однако можно полагать, что если лучше будут поняты факторы, от которых зависит поведение полимерных защитных групп, удастся выбирать полимер почти таким же образом, как и в случае низкомолекулярных защитных групп. Например, так как хлорметилированный полистирол использовали, по-видимому, более широко, чем другие функциональные группы, его возможности, так же как и его недостатки, становятся все лучше известны.

В некоторых случаях более выгодно использовать растворимые полимеры, а не их сшитые аналоги. Главное их преимущество состоит в том, что можно легче и полнее узнать свойства связанных с полимером частиц. Однако при их применении на протекание процесса иногда неблагоприятно влияют такие факторы, как неполное осаждение или сшивание. Другим критерием, от которого, однако, можно отказаться в ряде очень специальных случаев, является способность полимера к регенерации. Тем не менее в общем нерегенируемые полимерные защитные группы будут находить небольшое применение вследствие их высокой стоимости. Конечно, реакции, используемые для регенерации полимера, должны быть очень простыми и включать по возможности очень мало стадий. В некоторых случаях удастся сочетать стадии расщепления и регенерации в едином процессе.

Обзор работ по получению и выбору полимеров с функциональными группами дан в гл. 1, поэтому здесь рассмотрено только несколько специфических аспектов выбора полимеров и условий реакции. При использовании полимеров в качестве защитных групп большое значение имеют как физическая природа полимера, так и реакционная способность функциональных групп. Например, микропористые бусинки полистирола, которые с тех пор, как Меррифилд [1] разработал твердофазный метод синтеза чаще всего использовали в качестве носителей, в зависимости от природы растворителя, в котором они

суспендированы, могут значительно набухать или сжиматься. Степень набухания в свою очередь влияет на доступность реакционноспособных центров. В результате скорости реакций и выходы изменяются в широких пределах в зависимости от размеров субстрата [2] или плотности шивок смолы [3]. Хотя иногда, для того чтобы снизить взаимодействие центров, желательна высокая степень сшивания [4], это ограничивает также доступность реакционноспособных центров. Проблему, связанную с набуханием, можно свести к минимуму путем использования макросетчатых смол, которые имеют хорошо определенные размеры пор и которые можно использовать в большом числе растворителей. Эти смолы идеально пригодны для применений, в которых предполагают использовать как неподвижные бусинки смолы, так и колонки. Однако макросетчатые смолы часто менее реакционноспособны, чем микропористые, и, кроме того, при их использовании иногда возникают трудности вследствие хрупкости бусинок смолы во время обработки.

Хотя обычно для того, чтобы снизить количества полимера и растворителя, которые необходимы в данной реакции, желательно иметь высокое содержание функциональных групп в полимере, иногда, для того чтобы достигнуть изолирования центров, применяют смолы с низким содержанием функциональных групп [5]. Возможность достижения изолирования центров в реакциях с участием полимерных защитных групп и полифункциональных молекул представляет собой еще один важный момент, который надо учитывать при планировании синтеза на полимерном носителе. Это было обсуждено ранее в гл. 1 и будет снова рассмотрено для ряда специальных приложений в разд. 6.3 и 6.4. Однако здесь необходимо подчеркнуть, что небольшие различия в природе полимеров, реакциях или условиях проведения реакций могут приводить к очень большим различиям в степени кажущейся изоляции центров на данном полимерном носителе. Например, в то время как в реакции хлорметилированного полистирола с тетраметилэтилендиамином заметного взаимодействия центров не наблюдали [6], аналогичная реакция между хлорметилированным полистиролом и этилендиамином в присутствии пиридина протекает со значительным взаимодействием центров, так как 80 % реакционноспособных центров участвовали в образовании двух связей с одной молекулой реагента [7]. Хотя смолы, которые использовали в этих реакциях, не были идентичными, их различное поведение скорее всего обусловлено главным образом образованием положительных зарядов на полимерной матрице в

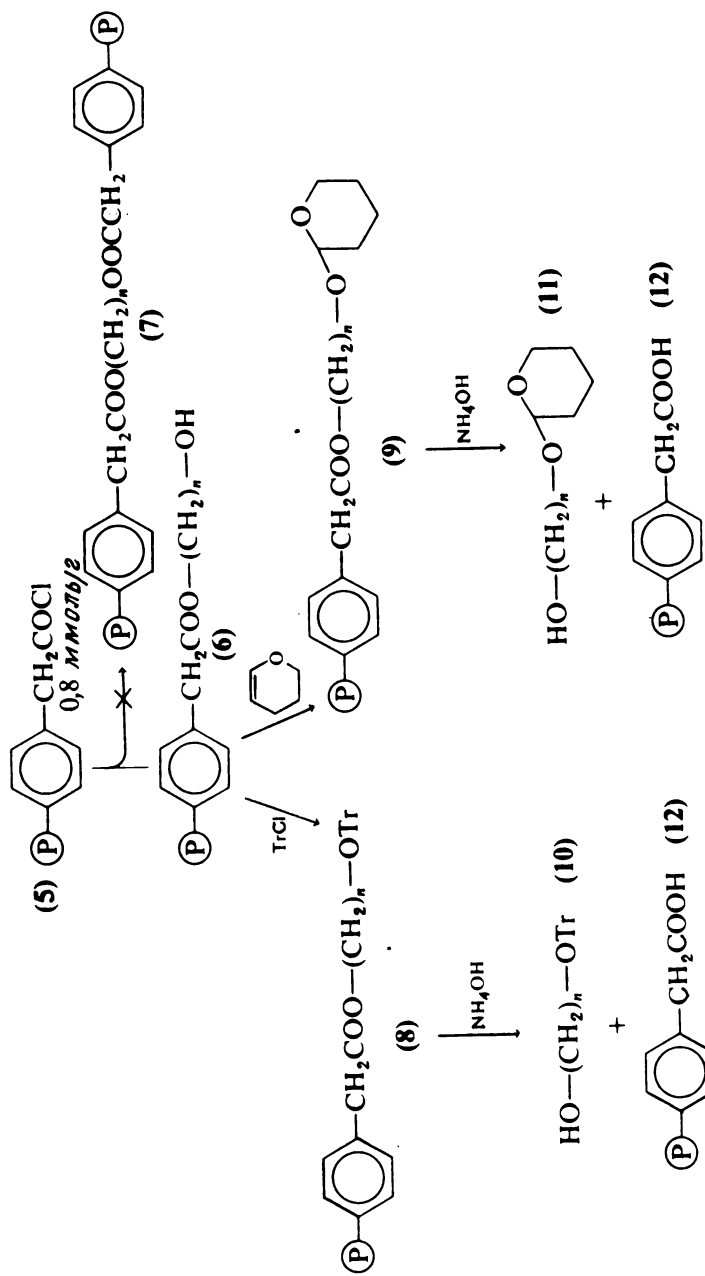
первой реакции. Важность условий реакции для достижения *кажущейся* изоляции центров иллюстрирует следующий пример. Было обнаружено, что взаимодействие хлорметилированного полистирола с 1,4-бутандиолом в присутствии основания в диметилформамиде приводит в значительной мере к его связыванию с полимерной матрицей с участием двух реакционноспособных групп [8]. В тех случаях, когда ту же самую реакцию с тем же полимером проводили в трехфазной системе в условиях катализа межфазного переноса, связывания субстрата по двум группам почти не наблюдали. Это свидетельствует о достижении *кажущейся* изоляции центров [8].

6.3. Защита простых функциональных групп

Свойства и применение низкомолекулярных защитных групп недавно были рассмотрены в обзоре [9].

6.3.1. Защита гидроксильных групп

Одно из первых применений полимерных защитных групп было связано с селективным блокированием одной или двух гидроксильных групп в симметричных диолах. Наиболее подробно изучено взаимодействие некоторых симметричных диолов с полимерами, содержащими хлорангидридные функциональные группы [10, 11]. Осуществляемая в присутствии избытка диола реакция давала продукт, в котором лишь один гидроксил молекулы диола был связан с полимером (схема 2). Взаимодействие оставшейся свободной гидроксильной группы защищенной полимером молекулы (6) с тритилхлоридом или дигидропираном приводило к полимерным эфирам, сочетающим в одной молекуле сложноэфирную и простую эфирные группы [(8) или (9)]. После очистки твердого продукта промывкой растворителем и его обработки гидроксидом аммония выделены моноэфиры симметричных диолов (10) и (11). Побочный полимерный продукт (12) после обработки SOCl_2 можно было использовать повторно, однако обнаружено, что после каждого цикла он теряет 50 % своей активности. Эта последовательность реакций представляет значительный интерес, так как убедительно показывает, что с использованием полимеров удастся осуществить защиту одной функциональной группы симметричных диолов. Однако основной недостаток метода заключается в недостаточной производительности полимерного носителя: в типичной реакции к 1 г полимера присоединяется лишь 0,2 ммоль диола. Кроме того, еще од-



$n = 2, 4, 6, 8, 10,$

Схема 2.

(теряется 50% активности)

ним важным препятствием является недостаточная способность полимера регенерироваться. Поэтому маловероятно, что полимер (5) найдет сколько-нибудь широкое применение.

Для твердофазного синтеза олигонуклеотидов разработана более полезная полимерная защитная группа, содержащая тритилхлоридные фрагменты [12]. Эта смола позднее была использована для селективного блокирования гидроксильной группы метил- α -D-глюкозопиранозиды в положении 6, причем остальные гидроксильные группы оставались доступными для последующего ацилирования в твердой фазе. Особенно заслуживает внимания относительно высокая емкость полимера (вплоть до 2,3 ммоль/г) в этом синтезе и то обстоятельство, что большинство его функциональных групп могло быть использовано в реакции. Полимерных тритилхлорид также легко регенерировали без потери активности.

С использованием этого полимера был значительно улучшен метод монофункциональной защиты симметричных диолов [14 – 16]. Для получения полимера с тритилхлоридными группами разработаны два основных метода (схема 3). В работах [13 – 15] использовали бензоилирование по Фриделю – Крафтсу сшитого полистирола, за которым следовала реакция продукта (13) с фенилмагнийбромидом, приводящая к образованию полимера с тритилспиртовыми группами (14а). Этот полимер в отличие от своего предшественника почти не набухает, что свидетельствует о значительном сшивании при ацилировании. В соответствии с другим методом проводили прямое замещение литием водорода в сшитом полистироле и после взаимодействия литийсодержащего полимера с бензофеноном, метилбензоатом или фосгеном получали соответственно смолы (14б), (17) и (18), которые содержали функциональные группы тритилового спирта. Полученные по этим методам четыре полимера с группами тритилового спирта значительно различались по своим характеристикам и обладали активностью от 2,3 [для (14а)] до 0,4 ммоль/г [для (18)]. Полимер (14б) сохранял способность своего предшественника набухать, в то время как дополнительные сшивки, которые образовывались в полимерах (17) и (18), приводили к снижению степени набухания. В инфракрасном спектре полимера (14а) ясно видны две большие полосы гидроксильных групп [15], в то время как спектр продукта (14б) был неинформативным [16]. Во всех случаях полимеры с группами тритилового спирта превращали в соответствующие полимеры с тритилхлоридными группами обработкой избытком ацетилхлорида.

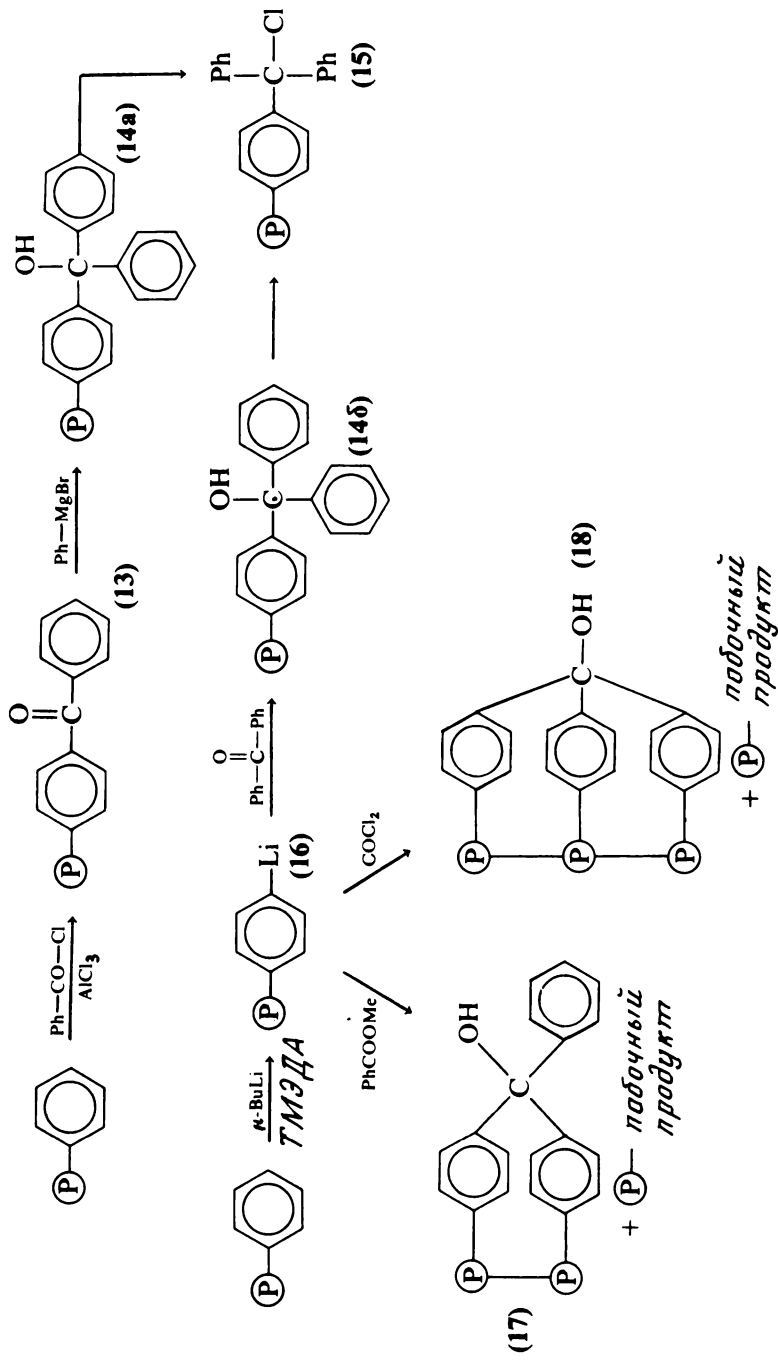


Схема 3.

На схеме 4 показано применение полимера (15), полученного из полимера (14a) для селективной защиты одной функциональной группы в симметричных диолах [14, 15]. Как это было в случае с метил- α -D-глюкопиранозидом [13, 14], наблюдали очень высокие выходы присоединения субстрата к полимеру. Это свидетельствует о том, что большинство связей с полимером осуществляется лишь по одному концу с образованием продукта (20), а не соединения (19). После бензоилирования остающейся гидроксильной группы в полимере (20) полностью защищенный диол (21) отщепляют от носителя путем обработки кислотой и получают таким образом целевой продукт – моноэфир диола (22). Полимер (15) использовали также для защиты одной функциональной группы в триолах и тетраолах [15]. В аналогичном исследовании [16], выполненном с полученным из полимера (14b) тритилхлоридом, наблюдали значительное присоединение диолов к смоле с участием двух функциональных групп, которое приводило к образованию заметных количеств полимера (19). Обычно последовательность рассмотренных реакций в случае 1,4-бутандиола давала продукт, который содержал 67 % моноэфира и 33 % диола. Это дает возможность предположить, что половина реакционноспособных центров полимера взаимодействует с образованием двух связей с одной молекулой субстрата. В противоположность этому в работе [15] при изучении превращения 1,4-бутандиола моноэфир получен в количествах, которые соответствуют блокированию 83% всех центров в исходном полимере. Следовательно, если бы все оставшиеся центры участвовали в образовании двух связей с одной молекулой и этот процесс остался незамеченным, в нем могло бы участвовать не более 17 % центров. Очевидно, эти результаты трудно сравнивать, так как применяли различные полимеры и реакции проводили в разных условиях. Возможно, уменьшение степени образования связей с двумя функциональными группами одной молекулы частично объясняется значительно большей степенью сшивания полимера (14a). В качестве альтернативы этому можно предположить, что часть из того большого количества диолов, которое выделено после отщепления продукта кислотой, получается вследствие неполного ацилирования диола на носителе или при разложении эфира в процессе его отщепления.

Из полимеров (17) и (18) также получены полимерные тритилхлориды [16], однако они обладали очень низкой активностью, что делало их непригодными для большинства практических целей. Следует отметить, однако, что эти полимеры, как оказалось, реагируют только с одной концевой группой диолов.

Недавно для защиты одной гидроксильной группы бифункциональных фенолов был использован полимер, содержащий фрагмент бензоилхлорида [17, 18]. К сожалению, моноэфиры диолов, выделенные после отщепления от твердого носителя, оказались сильно загрязнены исходными диолами. В этом случае полагают, что это обусловлено скорее всего неполным протеканием реакции алкилирования на твердом носителе, а не присоединением диола к полимеру двумя связями в исходной стадии [18]. Та же самая смола давала низкие выходы моноэфира 1,10-декандиола, загрязненного исходным диолом [19]. Сравнение этих результатов с данными, полученными для связанного с полимером фенолхлорида (5) ясно показывает, что из этих экспериментов нельзя делать выводы о причине присоединения диолов к полимерным носителям по двум функциональным группам, так как с близкими полимерами получены сильно отличающиеся результаты.

Оба рассмотренных выше полимера с хлорангидридными группами вряд ли можно использовать на практике вследствие их низкой емкости и потери активности при повторном применении. В отличие от них регенерируемый полимерный тритилхлорид уже применяют главным образом для синтеза половых аттрактантов насекомых [19 – 21] (разд. 6.4.5), и он, несомненно, должен найти и другие применения.

6.3.2. Защита диолов

Защита диольных группировок представляет собой проблему, которая интересует многих химиков, занимающихся природными соединениями. Разработка нанесенных на полимеры защитных групп представляет в этом случае особую ценность, так как стадия выделения промежуточных соединений часто составляет основную часть синтетической работы. Первая полимерная защитная группа для диолов была получена окислением хлорметилового полистирола и содержала бензальдегидные звенья (23) [22, 23]. Эту смолу независимо использовали две группы исследователей [24, 25] для селективного получения производных некоторых гликозидов (схема 5). В типичных условиях для осуществления реакции в качестве катализатора образования ацетала применяют *n*-толуолсульфокислоту. Полимерный ацеталь (24) ацилируют с образованием полностью защищенного связанного с полимером гликозида (25), который затем отщепляли от носителя, обрабатывая водной кислотой. Получены удовлетворительные выходы, причем полимер можно было использовать повторно, так как он *regene-*

нерировался в стадии отщепления продукта. Другие реакции, осуществляемые на полимерных ацеталях, аналогичных полимеру (24), включают сульфирование метансульфокислотой и нуклеофильное замещение метансульфоната азидом, а также фосфорилирование связанного нуклеотида [24].

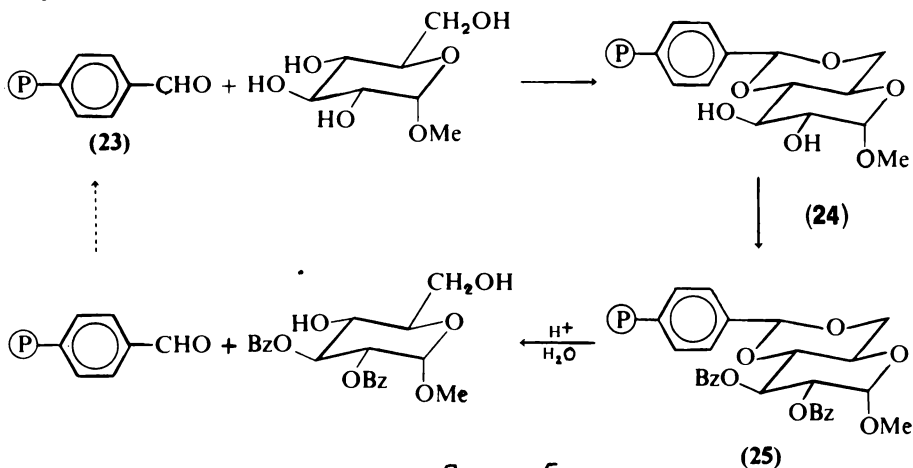


Схема 5.

Недавно разработана более интересная полимерная защитная группа — полистиролборная кислота (26), позволившая осуществить целый ряд превращений [26]. Полимер (26) получен взаимодействием с литием сшитого полистирола с последующей обработкой продукта триалкилборатом и гидролизом получающегося полимерного эфира борной кислоты. Смолы на основе полистиролборной кислоты широко использовали для получения селективно алкилированных производных углеводов [27, 28], частично ацилированных ациклических полиспиртов [29, 30] и хроматографического разделения смесей диолов [31, 32]. Типичное применение полимера (26) показано на схеме 6 на примере селективного 3-О-алкилирования метил- α -D-ксилопиранозид (27). Реакцию присоединения проводили в бензоле или пиридине при азеотропном удалении воды, которая получается при образовании эфира борной кислоты. После осуществления этой реакции несвязанный субстрат (27) выделяли, причем его можно было непосредственно использовать повторно, а оставшуюся гидроксильную группу продукта (28) количественно ацилировали. Полностью защищенный гликозид затем обрабатывали водой, отщепляя таким образом синтезируемый моноацелированный гликозид от полимера. Выход процесса

составлял 87 %, в то время как для той же последовательности реак-

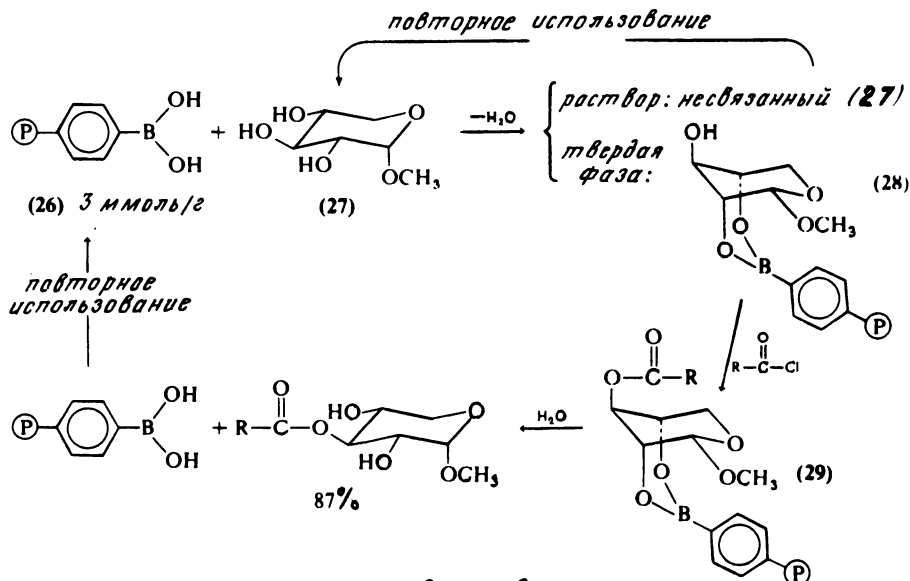


Схема 6.

ций с использованием фенолборной кислоты — лишь 53 % [33]. Необходимо подчеркнуть несколько интересных особенностей полистирол-борной кислоты. Во-первых, реакции присоединения и отщепления субстрата протекают в чрезвычайно мягких условиях, так как сводятся просто к удалению или добавлению воды, однако связь субстрата с полимером стабильна при условиях, в которых синтезируют простые и сложные эфиры [28]. Во-вторых, полимер проявляет уникальную селективность по отношению к *цис*-диолам, что делает его особенно привлекательным для селективной защиты производных углеводов. В-третьих, полимер имеет очень высокую активность (вплоть до 3,7 ммоль/г) [32] и обычно дает высокие выходы продуктов. И наконец, необходимо отметить, что он *регенерируется в стадии отщепления* продукта, причем не было замечено уменьшения активности даже после двенадцати реакционных циклов [28].

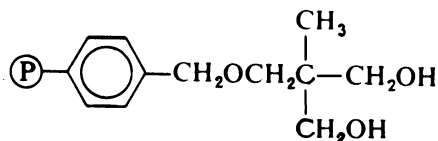
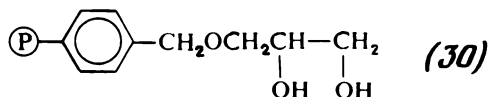
Диольные группировки, такие, как гидроксильные группы в положениях 2 и 4 D-глюкопиранозидов или D-рибопиранозидов, которые обычно не поддаются действию классических защитных групп, например изопропилиденовых или бензилиденовых групп, также можно селективно защитить с помощью полимера (26). В работах [29, 30] изучена возможность защиты ациклических триолов, таких, как глицерин,

1,2,4-бутантриол и 1,2,6-гексантриол, с помощью полимера (26). Показано, что у глицерина удается преимущественно защитить спиртовые группы в положениях 1 и 2 (97 %), в то время как с 1,2,4-бутантриолом реакция была менее селективна и протекала главным образом с образованием шестичленного циклического бората. Как и ожидали, в 1,2,6-гексантриоле с полимером (26) взаимодействуют лишь спиртовые группы в положениях 1 и 2, образуя борат (30).

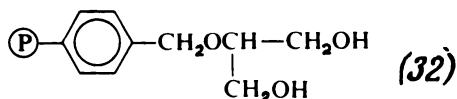
Из двух рассмотренных выше защитных групп для диолов полистиролборная кислота обладает наибольшими возможностями, и, по-видимому, она могла бы найти другие многочисленные применения, если бы ее начали выпускать в промышленном масштабе (см. также разд. 6.4.9 и 8.3.4).

6.3.3: Защита карбонильных групп

Для защиты одной из карбонильных групп в симметричных диальдегидах и diketонах получено несколько новых интересных полимерных защитных групп, содержащих фрагменты 1,2- или 1,3-диолов [34, 35]. Полимеры синтезированы путем нуклеофильного замещения хлора в хлорметилированном полистироле, проводимого с помощью натриевых солей 2,2-диметил-1,3-диоксалан-4-метанола, 2,2,5-триметил-м-диоксан-5-метанола или 1,3-О-бензилиденглицерина с образованием полимерных ацеталей, из которых получены соответственно диолы (30), (31) и (32). Оценка выхода введения функциональных групп при осуществлении этих реакций путем регистрации изменения массы свидетельствует о том, что в случае полимеров (31) и (32) максимальная степень превращения исходных хлорметильных центров составляла 50 %. Такую оценку нельзя сделать в случае полимера (30), для которого приведенное в литературе увеличение массы было больше, чем теоретическое значение.



(31)



Типичная последовательность реакций, включающая защиту одной функциональной группы симметричных ароматических диальдегидов с использованием полимера (30), показана на схеме 7. Аналогичные реакции осуществлены с полимерами (31) и (32). Реакцию присоединения субстрата проводили в присутствии безводного сульфата магния, который поглощал воду, выделяющуюся при образовании ацетала. В качестве катализатора добавляли сульфокислоту. Оказалось, что обычно полимеры имели активность 0,3 – 0,4 ммоль/г. Связанный с полимером ацеталь (33) путем взаимодействия с избытком гидрохлорида гидроксилamina можно было превратить в соответствующий оксид. После расщепления ацетала с использованием раствора HCl в водном диоксане с хорошим выходом получен монооксид терефталевого альдегида (34). Свободную альдегидную группу (33) можно было использовать для получения желаемых продуктов в реакциях Виттига и Гриньяра, а также в смешанной альдольной конденсации с ацетофеноном. Интересно, что в этих реакциях не получены продукты, образующиеся при связывании ароматических диальдегидов с носителями с участием двух функциональных групп. В то время как полимер (30) можно было повторно использовать непосредственно после отщепления продукта, полимер (31) полностью терял свою активность, и его нельзя было регенерировать. В случае полимера (32) наблюдали уменьшение активности на 50 % после осуществления первого цикла превращения.

Аналогичные реакции с алифатическими диальдегидами провести не удалось, так как они не присоединялись к полимеру. В случае diketонов получены чрезвычайно низкие выходы продуктов с одной защищенной группой.

Хотя эти результаты обнадеживают и показывают полезность метода, предложенного в работах [34, 35], для того чтобы распространить его на кетоны и неароматические альдегиды, необходимо разработать новые полимеры и усовершенствовать условия проведения реакций. Особое значение следует придавать созданию полностью регенерируемых полимеров с большими концентрациями функциональных групп (несколько миллимолей на грамм).

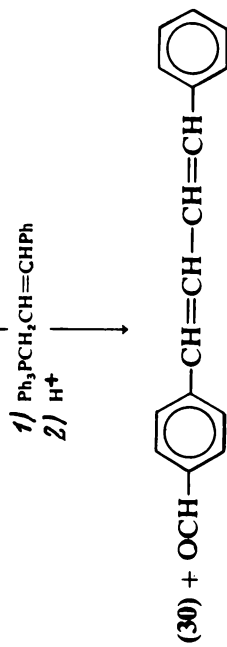
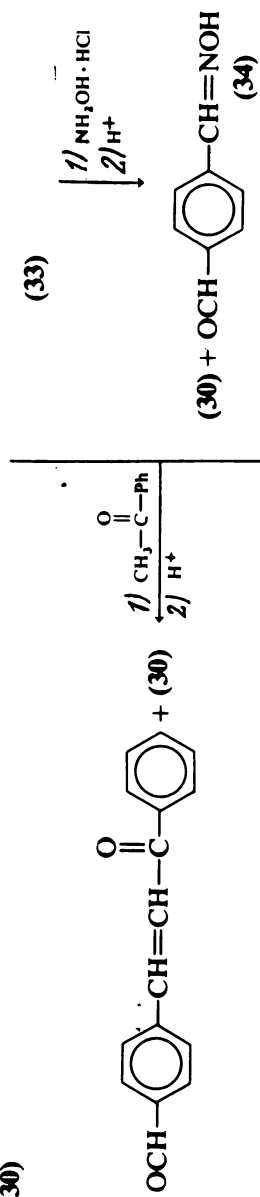
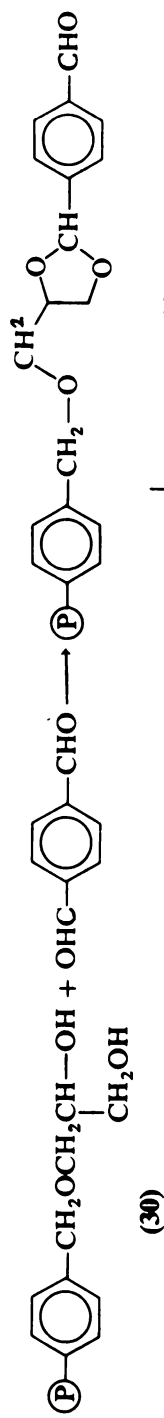
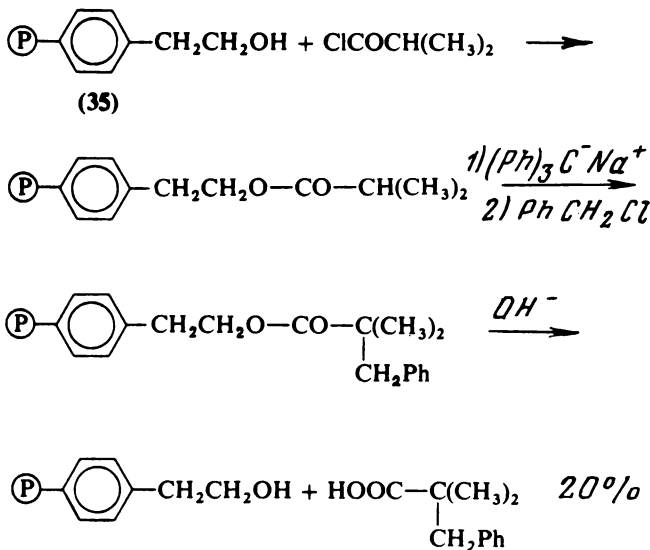


Схема 7.

6.3.4. Защита карбоновых кислот и их производных

Ряд содержащих функциональные группы полимеров, которые разработаны для твердофазного синтеза полипептидов, пригоден также и для защиты карбоновых кислот. Так как интересующиеся этим читатели могут ознакомиться с данным вопросом в гл. 7, эти системы здесь не рассмотрены. Некоторые органические синтетические реакции с участием присоединенных к полимеру карбоновых кислот, в том числе моноацилирование и моноалкилирование эфиров, конденсация Дикмана и другие процессы образования циклов внутри полимеров, обсуждены в разд. 6.4.10 и 6.4.11.

Первое применение шитого *n*-(2-оксиптил)полистирола для защиты карбоновых кислот описано в работе [36], где носитель использовали для осуществления алкилирования нанесенного на полимер эфира енола в соответствии со следующим уравнением:



Однако концентрация кислоты на полимерном носителе была низкой (см. также разд. 6.4.10), а конечный продукт, полученный после отщепления основанием, содержал в очень большом соотношении непрореагировавшую 2-метилпропионовую кислоту. Полимер, по-видимому, можно было использовать повторно. Тот же полимер применяли и для защиты карбоксильной группы при синтезе бензодиазепинона в соответствии со схемой 8. Исходная смола (35) имела активность 2,2 ммоль/г

при степени введения функциональных групп 0,25. После присоединения *трет*-бутилоксикарбонилглицина с использованием N, N'-карбонилдимидазола и гидролиза продукта под действием кислоты получали полимерный эфир гидрохлорида глицерина (36), содержащего как хлор, так и азот в количестве 1,3 ммоль/г при степени введения функциональных групп 0,165 (выход присоединения 65 %). Взаимодействие продукта (36) с избытком 2-аминобензофенона в пиридине приводило к бензодиазепинону с выходом 60 %. Полимер, который регенерировался на стадии расщепления, можно было использовать повторно без заметной потери эффективности. Критическая стадия в этом синтезе — циклизация нанесенного на полимер промежуточного соединения (36a). Ограниченная подвижность в полимере приводит к тому, что внутримолекулярная циклизация оказывается более благоприятной, чем любой процесс межмолекулярной димеризации, который мог бы осуществляться при взаимодействии активных центров.

В последующих сообщениях о защите одной функциональной группы в симметричных бифункциональных молекулах описано получение ряда моноэфиров, моноамидов и моноэфиров моноспиртов из симметричных хлорангидридов дикислот [38, 39] (схема 9). Реакцию присоединения осуществляли, используя большой избыток хлорангидридов дикислот по сравнению с полистирольной смолой, содержащей *n*-оксиметильные группы (37). Получены выходы продуктов присоединения вплоть до 53 %, причем смола содержала вплоть до 0,56 ммоль дикислоты на грамм. Обработка амином давала соответствующий амид (39), который при взаимодействии с основанием и последующей дезактивации диазометаном превращался в моноэфир моноамида (40), причем одновременно регенерировался полимер (37). Авторы работ [38, 39] не наблюдали связывания по двум активным центрам, когда использовали свежий полимер (37). Однако результаты, полученные с регенерированным полимером (37), были менее удовлетворительными, так как синтезированный моноэфир моноамида был загрязнен довольно большими количествами симметричных диэфиров. Хотя возможны и другие интерпретации, образование диэфира, по-видимому, обусловлено неполным превращением полимерного продукта (38) в продукт (39), а не присоединением субстрата к полимеру с участием двух функциональных групп, так как маловероятно, чтобы этот последний процесс не протекал со свежеполученным, а осуществлялся только с регенерированным полимером.

Аналогичный подход был применен в работе [40] для защиты одной

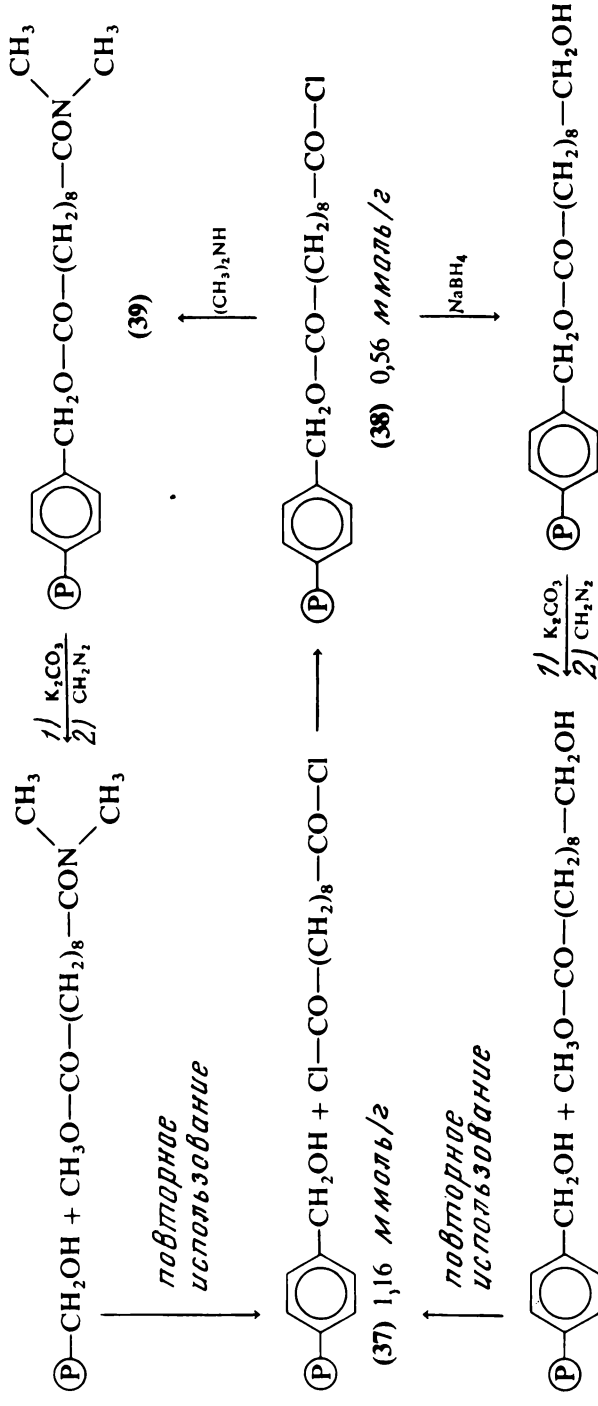
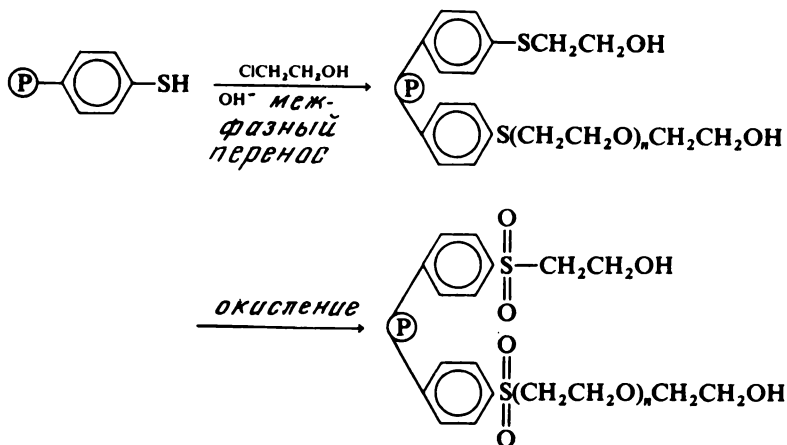
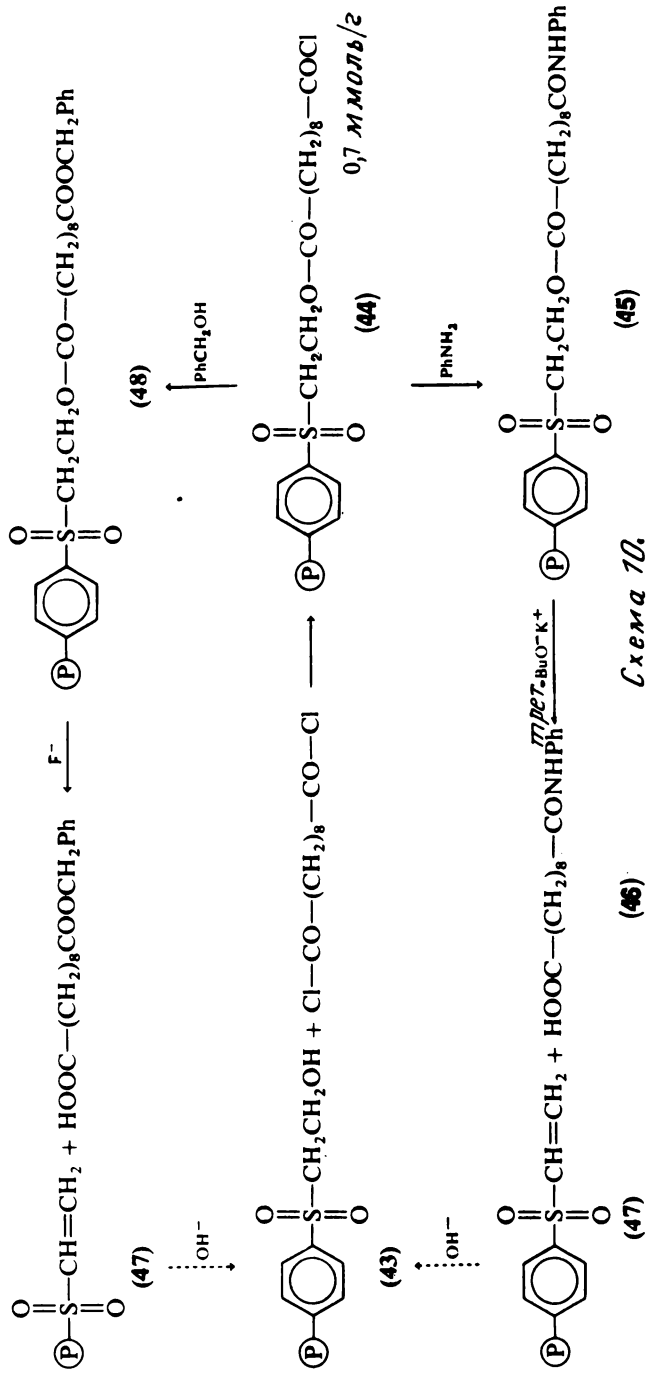


Схема 9.

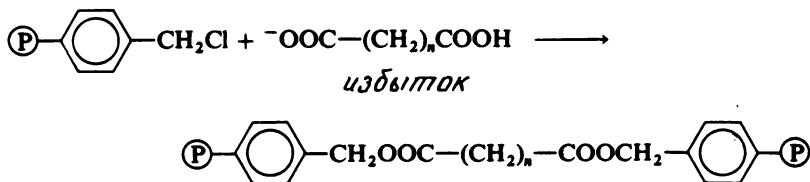
функциональной группы в хлорангидридах дикислот. С этой целью в качестве носителя использовали смолу, содержащую сульфозтанольные группы (43) (схема 10). Активность носителя, определяемая по продуктам расщепления полимера (44), составляла лишь 0,7 ммоль/г. После взаимодействия с избытком анилина связанный с полимером амид (45) отщепляли от носителя с помощью катализируемого *трет*-бутилатом калия β -элиминирования карбоксильной группы в сложном эфире. Однако удалось отщепить лишь приблизительно 65 % вещества, присоединенного к полимеру, получая таким образом моноамид дикислоты (46), в то время как полного расщепления достигали только омылением в присутствии карбоната натрия. Аналогично этому диэфир (48) можно расщепить с 50 %-ным выходом в процессе β -элиминирования, катализируемого безводным фторидом тетраметиламмония. При этом в качестве побочного продукта оставался полимер, который еще содержал эфирные группы, однако путем обработки щелочью из него можно было регенерировать полимер (43). Главное преимущество этой последовательности реакций заключается не в практических приложениях, так как полимер не обладает достаточно высокой активностью для того, чтобы его можно было применять на практике, а в том, что полимер (48) обладал уникальной особенностью, заключающейся в том, что имел две различные эфирные группы, одну из которых удается легко расщепить с помощью β -элиминирования, не трогая другую. Неполное расщепление, наблюдаемое при β -элиминировании связанных с полимером продуктов (45) и (48), обусловлено структурой самого полимера, который, вероятно, содержит функциональные группы двух типов, причем только сульфозтанол может давать эфир, способный к β -элиминированию. Получение полимера (43) схематически изображено ниже [41]. Очевидно, метод мог бы предста-



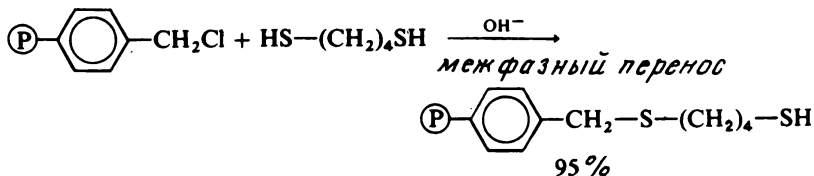


влять некоторый практический интерес, если бы был доступен полимер, содержащий необходимые функциональные группы.

Опубликованы очень краткие сообщения о попытках использовать хлорметилированные полистирольные смолы для защиты одной функциональной группы в симметричных дикислотах [38]. Однако при самых разных условиях реакции, даже в тех случаях, когда использовали большой избыток моносоли, образовывался главным образом продукт присоединения дикислоты двумя концевыми группами к двум функциональным группам полимера.



Недавно при изучении аналогичной реакции 1,4-бутандитиола с хлорметилированным полистиролом (разд. 6.2) удалось успешно ограничить количество субстрата, связанного по двум функциональным группам одновременно [8]. Этой реакции удалось почти полностью избежать путем осуществления процесса в трехфазной системе в присутствии катализатора межфазного переноса:

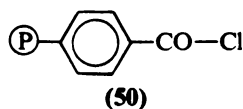
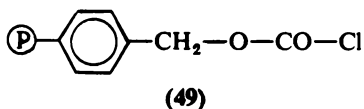


Этот подход необходимо применить к реакции хлорметилированного полистирола с симметричными дикислотами и таким образом разработать способ получения несимметричных производных с использованием кислот, а не их хлорангидридов.

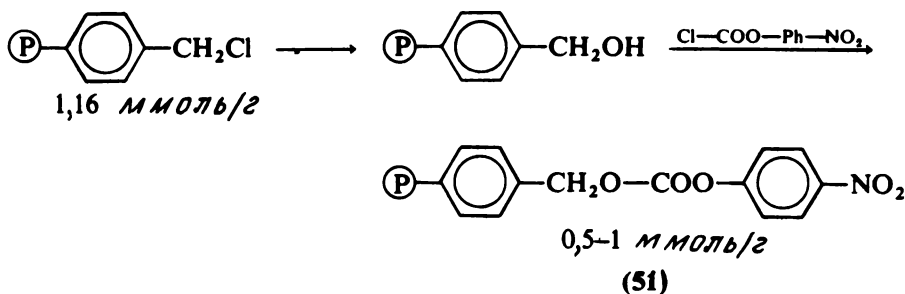
6.3.5. Защита аминов

Как было отмечено в разд. 6.3.4, в большей части работ, касающихся использования полимеров с функциональными группами для защиты аминов, речь идет о получении полипептидов или полинуклеотидов. Относящиеся к этой теме вопросы подробно обсуждены в гл. 7 и 9 и поэтому здесь не рассматриваются. Так как для защиты амина часто используют его превращение в амид, в качестве полимерных

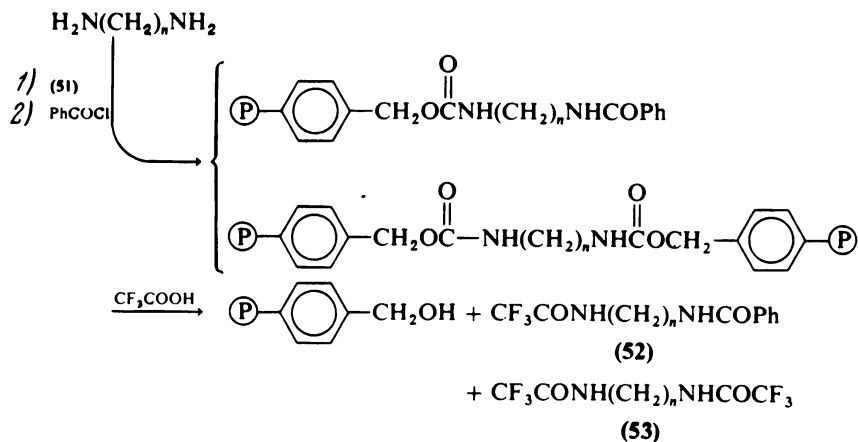
защитных групп должны оказаться полезными полимерные хлорангидриды кислот, такие, как полимеры (49) и (50). Оба они первоначально были получены для синтеза полипептидов [42] или полинуклеотидов [43].



Другим интересным полимером, который можно было эффективно использовать для защиты аминов, оказался полистирол с бензил-*n*-нитробензилкарбонатными группами (51). Он был получен из соответствующих хлорметилированных смол по следующей схеме [44, 45]:



Полимер (51) использовали для защиты одной функциональной группы в симметричных диаминах следующим образом:



Таким образом получали несимметричный диамид (52), содержащий в качестве примеси 20 % симметричного диамида (53). Для того

чтобы объяснить высокое содержание диамида (**53**) в выделенном продукте, необходимо принять, что 40 % реакционноспособных центров в полимерах участвуют в образовании двух связей с каждой молекулой диамина. В противоположность этому продукт (**53**) может возникать и вследствие неполного превращения в амид связанного с полимером амина. В типичных реакциях активность полимера (**51**) составляла приблизительно 0,5 – 1 ммоль/г, но она падает до половины первоначального значения при повторном его использовании и затем остается постоянной при осуществлении дальнейших циклов превращений.

6.4. Другие применения в органических синтезах

В предыдущих разделах рассмотрена главным образом защита простых функциональных групп в очень коротких последовательностях реакций, для которых преимущества полимерных носителей связаны почти исключительно с облегчением очистки и, возможно, в некоторой степени с изоляцией центров. В этом разделе будет охвачен ряд других приложений, в которых полимерные носители обеспечивают единственные в своем роде преимущества при решении ряда очень специальных задач. Среди них – решение проблемы "выуживания" второстепенного компонента из сложной реакционной смеси, осуществление многостадийного непоследовательного твердофазного синтеза, эффективное использование объема полимерного носителя для асимметрического синтеза и другие приложения. Полимеры с функциональными группами можно также использовать в качестве среды для иммобилизации реакционноспособных частиц, применяемых в низких концентрациях для активации внутримолекулярных реакций, например образования циклов, или при высоких концентрациях, для активации реакций между различными частицами, присоединенными к тому же самому носителю.

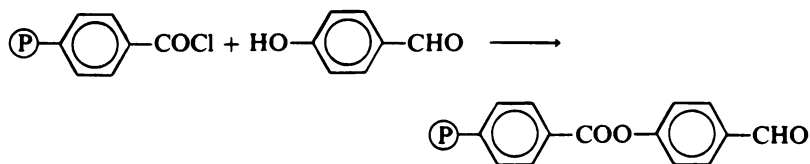
6.4.1. Топологический синтез

Это одно из самых ранних и наиболее впечатляющих применений полимерных носителей, в котором полимер используют для того, чтобы эффективно "выуживать" второстепенный компонент из сложной реакционной смеси. В классическом синтезе нанизанных макроциклов смесь макроцикла и линейной молекулы, например диола с длинной цепью, выдерживают при условиях, в которых на оба конца диола наносятся большие заместители, такие, как тритильные группы.

Эта реакция протекает таким образом, что превращается некоторая статистически небольшая часть линейных молекул диолов, которые проходят через макроциклы, и образуется продукт, в котором очень небольшое количество макроциклических молекул остается нанизанным на замещенный диол. Затем их можно отделить от других продуктов реакционной смеси, однако процесс очистки весьма трудоемкий. Синтез соединений, обладающих такой топологической связью, был значительно улучшен благодаря закреплению макроцикла на твердом носителе (схема 11) [46]. Связанный с полимером макроцикл (**54**) затем обрабатывали смесью 1,10-декандиола и тритилхлорида, что приводило к образованию небольшого количества нанизанного соединения (**55**), которое оставалось присоединенным к полимеру, в то время как все несвязанные молекулы можно было легко отделить от него промывкой. По мере многократного повторения реакции с тем же самым полимером количество нанизанного соединения, присоединенного к полимеру, непрерывно увеличивалось, причем для его выделения после каждой стадии требовалось лишь отфильтровать полимер от ненужных растворимых веществ. После 70 таких циклов реакции связь между макроциклом и полимером расщепляли основанием и получали 6 % нанизанного макроцикла (**56**). Очевидно, в этом синтезе полимер вносит ценный вклад, так как позволяет быстро повторять реакцию с очень низким выходом, "выуживая" необходимый продукт и накапливая его после каждого цикла.

6.4.2. Синтез несимметричных тетраалкилпорфиринов

Способность твердой фазы "выуживать" второстепенный компонент из реакционной смеси совсем недавно была использована также при синтезе несимметричных тетраалкилпорфиринов [47]. С этой целью к сшитой полистирольной смоле, содержащей бензоилхлоридные функциональные группы, путем этерификации присоединяли 4-оксибензальдегид:



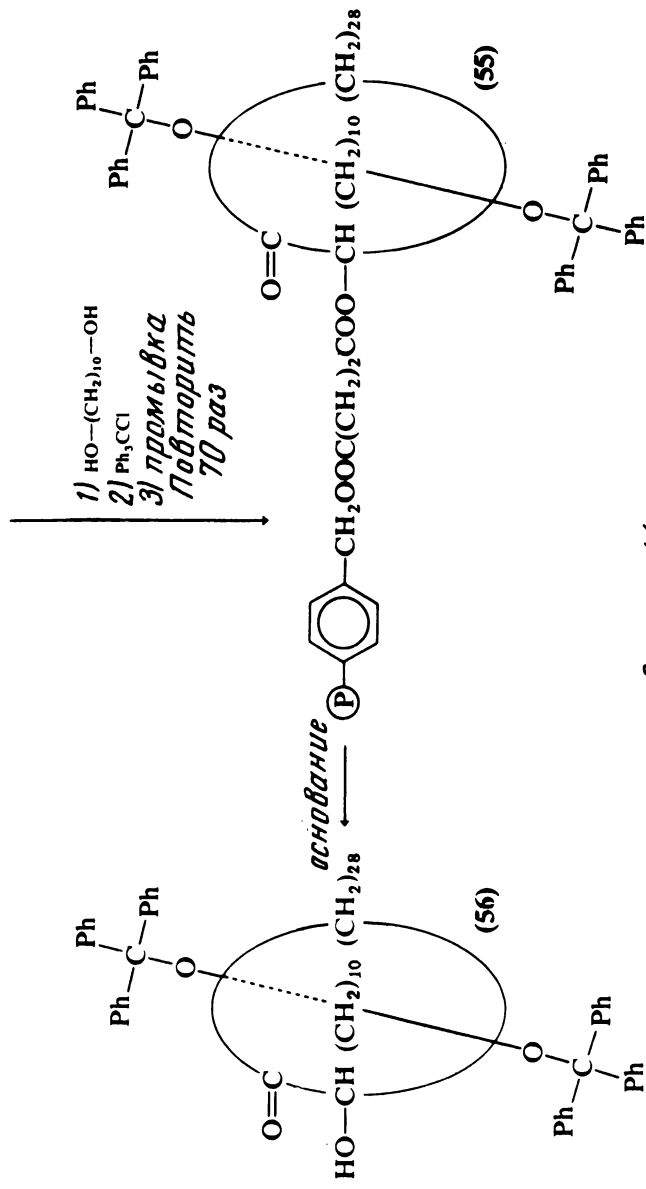
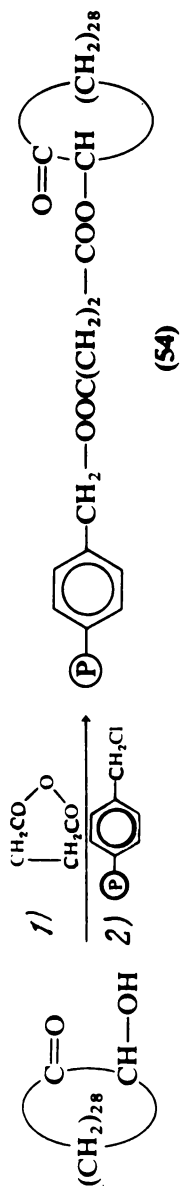


Схема 11.

Затем связанный с полимером альдегид обрабатывали избытком *n*-толилальдегида и пиррола в горячей пропионовой кислоте, получая смесь, богатую симметричным тетратолилпорфирином, но которая также содержала небольшое количество связанного с полимером несимметричного порфирина, получающегося при взаимодействии со связанным с полимером альдегидом. Симметричный тетратолилпорфирин можно было удалить посредством экстракции растворителем, в то время как несимметричный порфирин оставался присоединенным к полимеру. Расщепление карбонатом калия давало с выходом 4,5 % 5-(4-оксифенил)-10,14,20-трисиллпорфирин в виде пурпурных кристаллов. Несколько более низкий выход (2 %) соответствующего соединения с оксизаместителем в положении 3 получен с использованием связанного с полимером 3-оксибензальдегида. Классический метод синтеза этих продуктов дает те же выходы, однако требует большой работы на завершающей стадии для того, чтобы отделить несимметричный порфирин от основного компонента реакционной смеси.

6.4.3. Асимметрический синтез

В качестве примера использования носителя для асимметрического синтеза рассмотрим получение α -бискислот с помощью связанного с полимером сахара, содержащего только одну свободную гидроксильную группу (схема 12) [48]. Полимерный носитель (57), полученный путем взаимодействия полимерного тритилхлорида с 1,2-О-циклогексиден- α -D-ксилофуранозой, содержал приблизительно 0,9 ммоль сахара на грамм. Реакция полимера (57) с фенилглиоксильным хлоридом давала полностью защищенный сахар (58) с выходом около 90 %. После взаимодействия с метилмагниййодидом продукт, который, как было показано методом ИК-спектроскопии, не содержал кетонных групп, отщепляли от носителя в щелочных условиях. При подкислении фильтрата с 77 %-ным химическим и 65 %-ным оптическим выходом получена желаемая атролактовая кислота (59). Полимер, регенерированный после отщепления продукта, можно было использовать снова, однако во втором цикле он давал несколько более низкие выходы. Аналогичная последовательность реакций, проводимых в растворе с использованием в качестве носителя 1,2-О-циклогексиден-5-О-трисилл- α -D-ксилофуранозы, приводила к более низким химическим и оптическим выходам кислоты (59), чем те, которые были получены с полимером (57). Это свидетельствует о том, что конформационная жесткость связанного с полимером сахара способствовала усилению стереохимической селективности.

Разработан еще один интересный асимметрический синтез на твердом носителе, основанный на использовании связанного с полимером оптически активного первичного алкоксиамина (**60**) для асимметрического синтеза 2-алкилциклогексанонов [49]. Оптически активный полимер получен путем обработки хлорметилированного полистирола калиевой солью (S)-2-фталимидо-1-пропанола в бензоле, содержа-

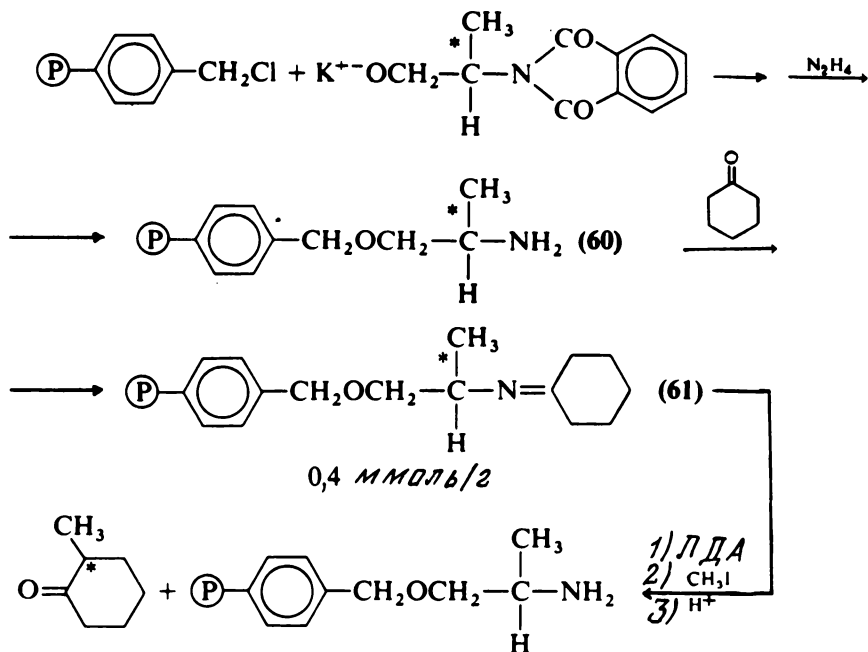


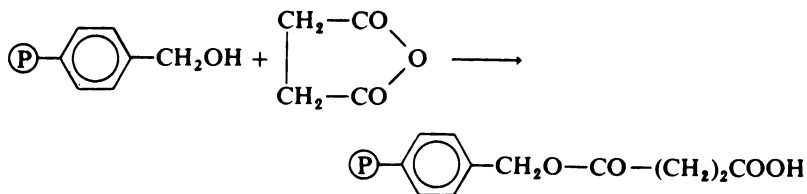
Схема 13.

шем каталитическое количество 18-краун-6 с последующим гидрази-
нолизом продукта (схема 13). Взаимодействие амина (**60**) с цикло-
гексаноном при удалении из системы воды давало оптически активный
алкоксимин (**61**). После алкилирования диизопропиламидом лития и
метилиодидом и последующего расщепления в присутствии кислот по-
лучали (S)-2-метилциклогексанон с оптическим выходом 95 %. В ана-
логичной реакции синтезирован также (S)-2-пропилциклогексанон с
оптическим выходом 60 %. Оптический выход, получаемый с исполь-
зованием полимера (**60**), был несущественно выше, чем в растворе
[50], однако использование твердофазного носителя создает некото-

рые преимущества и может иметь практическое значение, если доступны высокоактивные, полностью регенерируемые полимеры. В настоящее время получением оптически активных полимеров для использования в асимметрических синтезах занимаются несколько групп исследователей, включая и группу, руководимую автором данной главы. Эти методы не только облегчают очистку вследствие нерастворимости полимера, но и привлекательны тем, что можно ожидать определенного влияния стерических затруднений в объеме полимера. Кроме того, оптически активные полимеры могли бы повторно использоваться без потери активности. В будущем большое внимание должна также привлечь проблема создания жестких оптически активных полостей внутри твердых носителей (см. гл. 10).

6.4.4. Твердофазный синтез алкалоидов

Недавно путем образования связи при внутримолекулярном окислении нанесенного на полимер производного норбелладина осуществлен синтез каркаса алкалоида, аналогичного ликозамину [51, 52]. Хотя испытано несколько носителей, удовлетворительные результаты получены только с модифицированной сукциноильной смолой (62). Эту смолу синтезировали путем обработки сшитого оксиметилированного полистирола сукциновым ангидридом по следующей схеме:



Производное норбелладина (63) присоединяли к смоле амидной связью, используя на этой стадии ДПК (схема 14). Истинную активность смолы нельзя было определить по аналитическим данным достаточно точно, так как связанный с полимером продукт (64) содержал некоторое количество присоединенной О-ацелизомочевины или N-ацилмочевины, однако, несомненно, что она была ниже 0,3 ммоль/г. Окисление связанного с полимером производного норбелладина (64) большим избытком окситрихлорида ванадия при низкой температуре давало соединение (65), в котором осуществлялась внутримолекулярная связь между двумя орто-положениями двух фенильных колец. Образование связи этого необычного типа могло быть обусловлено как

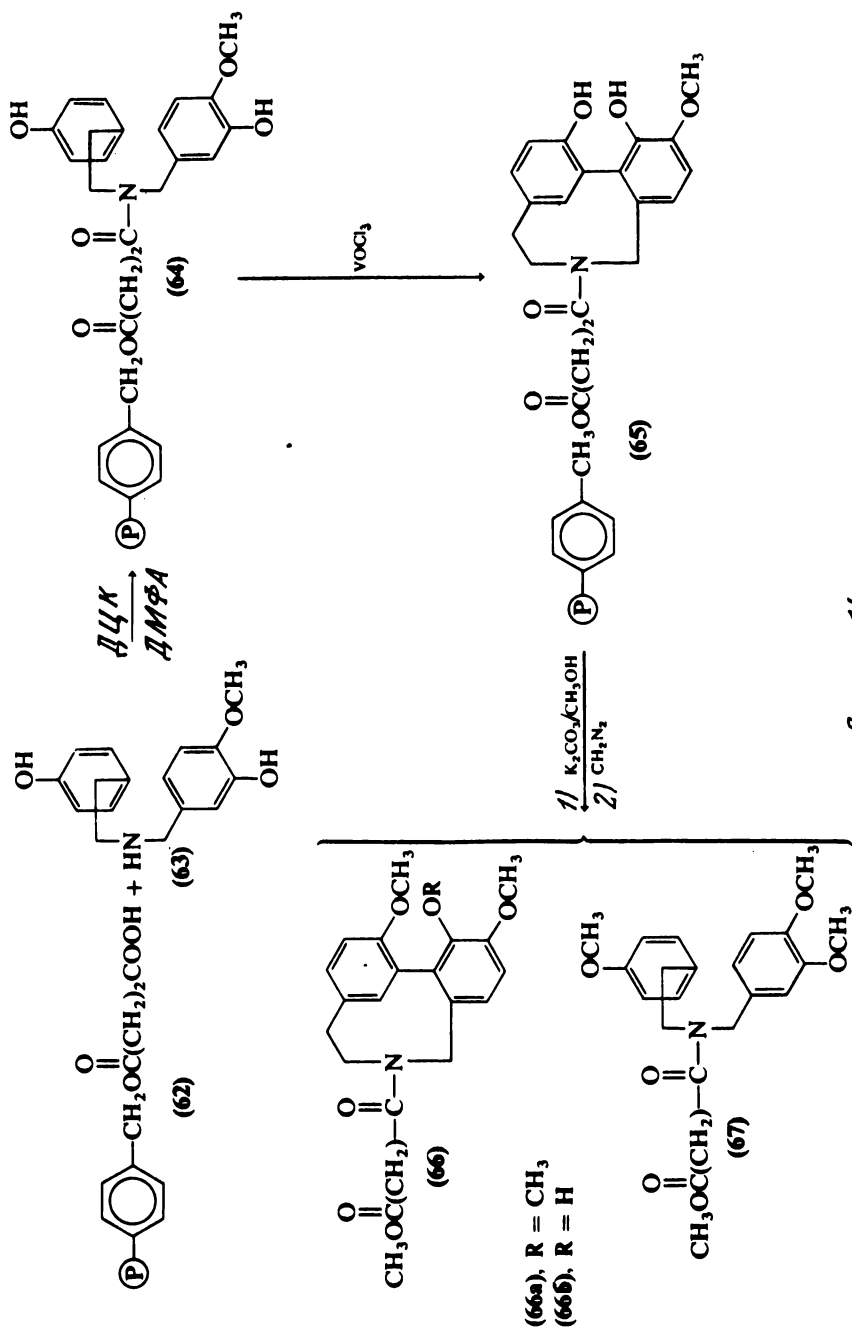
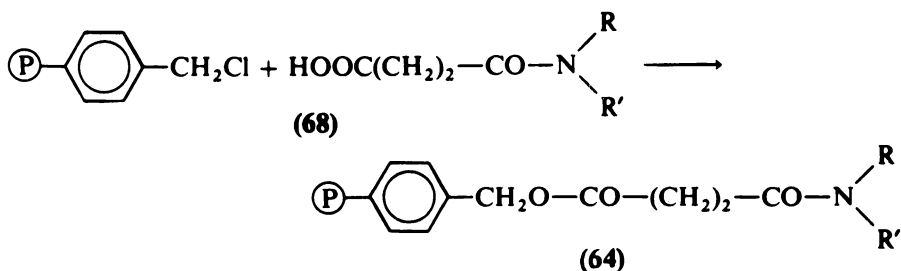


Схема 14.

взаимодействием с объемом полимерной матрицы, так и включением двух гидроксильных групп фенолов в координационную сферу иона ванадия (V). После отщепления от смолы и обработки избытком диазо-метана выделенный продукт содержал приблизительно 51 % (66a), 4 % (66b) и 45 % нециклического продукта (67), а также некоторое количество дициклогексилмочевины. Не наблюдали продуктов, которые могли бы получаться в результате образования межмолекулярной связи между присоединенными к полимеру фенольными субстратами.

Эта последовательность реакций интересна тем, что представляет собой первый пример внутримолекулярного образования связи между двумя *орто*-положениями фенольных групп в производном норбелладина. При этом возникает каркас алкалоидов нового класса. Очевидно, желательно улучшить реакцию связывания субстрата, так как общее количество соединений (66) и (67), полученное из 5 г смолы (64), составило менее 100 мг. Одно из таких усовершенствований предложено авторами работ [51, 52]. С этой целью к хлорметилированному полистиролу присоединяли сукциноиламид производного норбелладина (68) и получали таким образом полимер (64), имеющий более высокую активность и свободный от примесей, которые образуются при использовании ДЦК для синтеза этого полимера.



6.4.5. Синтез половых аттрактантов насекомых

Синтез половых аттрактантов насекомых на твердых носителях подробно изучен в работах [20, 21]. Исходной стадией для этих синтезов в большинстве случаев было присоединение симметричных диолов одним из концов к полимерному тритилхлориду (15) (см. разд. 6.3.1). Предложено несколько различных путей синтеза, которые позволили получить ряд половых аттрактантов насекомых. В одном из подходов [21] свободная гидроксильная группа связанного с полимером диола (68) (содержание диола 0,45 ммоль/г) была обработана метансульфо-

хлоридом, а эфир метансульфокислоты (65), в свою очередь — ацетиленом лития с образованием связанного с полимером алкина (70) (схема 15). После взаимодействия полимера (70) с *n*-бутиллитием и 1-бромбутаном получен полимер (71), содержащий 0,18 ммоль/г алкинола. С другой стороны, полимер (71) можно было синтезировать в одну стадию из полимера (69) путем обработки 1-литий-1'-гексином [20]. Селективное восстановление полимера (71) до *цис*-алкена (72) успешно осуществляли при действии диизоамилборана. Преимущество этого метода состояло в том, что для его осуществления не требовалось проводить дополнительное окисление, и оно было практически количественным. Расщепление тритилового эфира в кислой среде приводило к синтезируемому алкенолу, загрязненному эквимоллярным количеством исходного диола. Ацетилирование алкенола давало половой аттрактант (73) с выходом 40 %. Этот синтез особенно интересен, так как единственным продуктом реакции является *цис*-изомер. Выход реакции выше, чем при синтезе в растворе (30 %), и, несмотря на

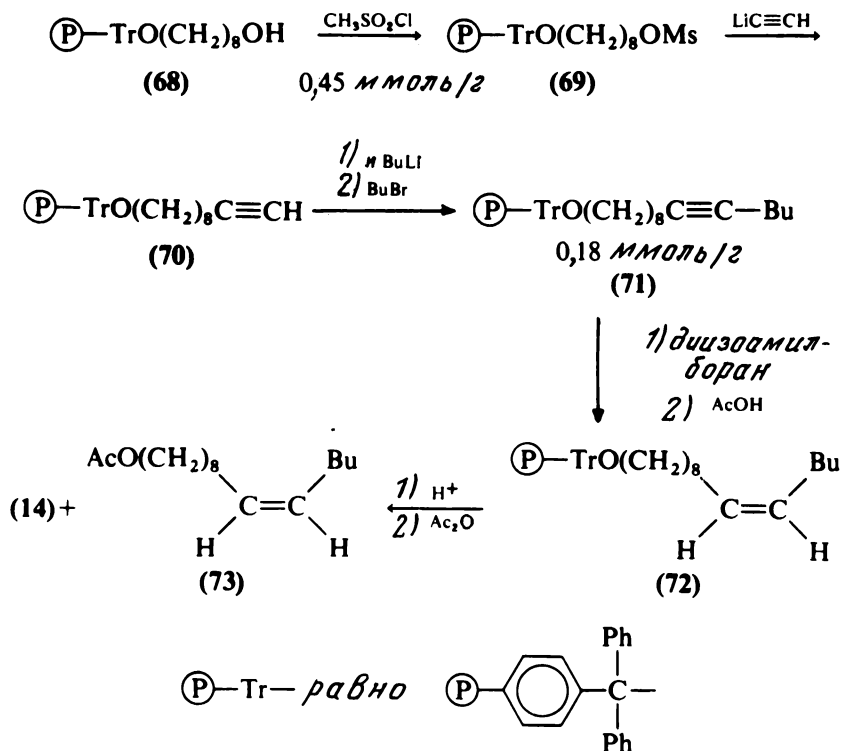


Схема 15.

то что активность полимера довольно мала, метод можно использовать для синтеза половых аттрактантов в количествах, составляющих несколько граммов. Полимерный носитель удастся эффективно регенерировать без заметного снижения активности. Однако тревожит тот факт, что при расщеплении под действием кислоты из полимера выделяются большие количества непрореагировавшего диола. За выделение диола могут быть ответственны по меньшей мере два процесса. Один из них состоит в образовании двух связей между молекулой диола и полимером (15), а другой связан либо с неполным превращением полимера (68) в эфир метансульфокислоты (69), либо с разложением этого эфира при промывке до его взаимодействия с литийалкином. В любом случае количество диола, выделившегося в этом многостадийном процессе, нельзя принять в качестве меры образования связей между полимером и диолом с участием двух групп диола (15).

На схеме 16 показаны два других метода твердофазного синтеза половых аттрактантов [20]. В этих методах ключевой стадией при образовании алкенолов является реакция Виттига. Возможны два различных варианта: либо с участием полимерного илида фосфония и растворимого алифатического альдегида, либо с использованием полимерного альдегида и растворимого илида фосфония. Оба этих варианта изучены в работе [20]. В первом из них связанный с полимером диол с длинной цепью превращают в моноэфир метансульфокислоты (74), который затем при взаимодействии с расплавленным трифенилфосфином при 100°C в инертной атмосфере переводят в соответствующую фосфониевую соль метансульфокислоты. После обработки *n*-бутиллитием полимерный илид дезактивируют при добавлении бутанала и получают полимер (75), который при расщеплении кислотой дает желаемый алкенол в основном в эквимолярной смеси с исходным декандиолом. Ацелирование алкенола приводило с выходом 33 % к продукту (76), который представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 9 : 1. Такое высокое содержание *цис*-изомера обусловлено, по-видимому, тем, что условия осуществления реакции Виттига близки к условиям, при которых реакция протекает путем взаимодействия "свободных солей", что связано, вероятно, с высокой растворимостью метансульфоната лития. Это может быть обусловлено также стерическим эффектом, свойственным твердому полимерному носителю. Во втором способе связанный с полимером диол (77) сначала окисляли до соответствующего альдегида (78), который затем обрабатывали производным илида, синтезированным из бромид *n*-бутил-

трифенилфосфония, и получали таким образом связанный с полимером алкен (75). После отщепления и ацетилирования конечный продукт (76) содержал как *цис*-, так и *транс*-изомеры в соотношении 7 : 3. Интересно, что это соотношение *цис*- и *транс*-форм близко к тому, которое было найдено для некоторых природных половых аттрактантов насекомых.

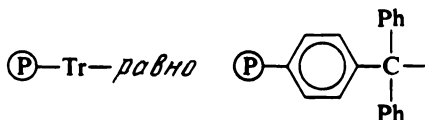
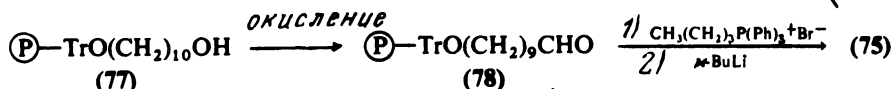
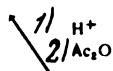
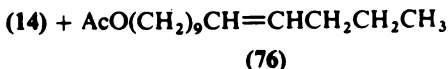
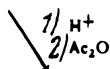
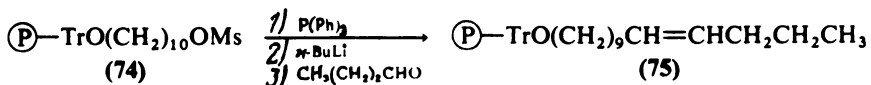


Схема 16.

Эти последовательности реакций интересны тем, что обеспечивают подход к получению ряда половых аттрактантов насекомых, но, хотя твердофазный метод синтеза обладает определенными преимуществами, для практического применения метода, по-видимому, требуется синтезировать полимеры с большей активностью. Большинство реакций, приводимых со связанными с полимером продуктами, уже оптимизировано в рассмотренных выше работах. В основном критической является первая стадия — присоединение диола к полимеру, и именно ее необходимо усовершенствовать.

Для того чтобы устранить постоянно существующую проблему возможного присоединения диолов к тритильным группам полимера с участием двух концевых групп, был использован такой метод получения смол, при котором можно было надеяться, что различные функциональные группы вводятся по соседним центрам смолы [19]. Напри-

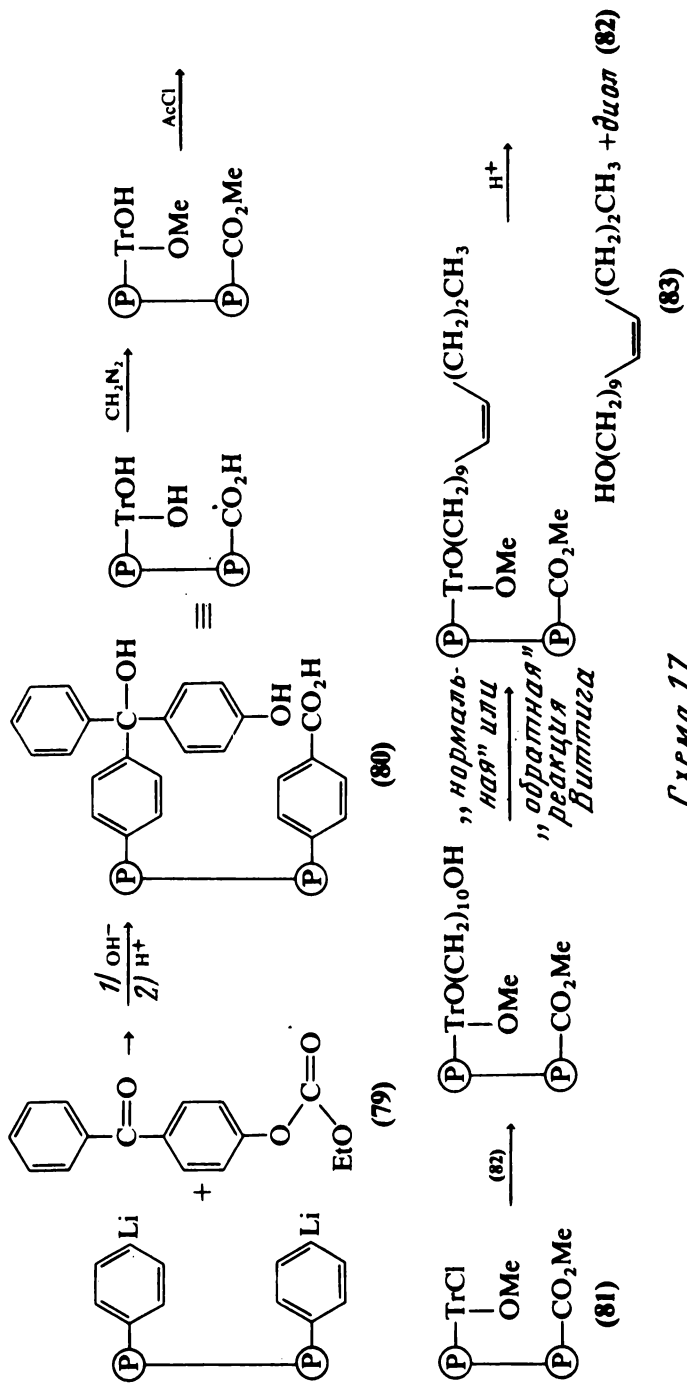
мер, дезактивация литийсодержащей смолы *n*-бензоилфенилэтилкарбонатом (79) приводила к смоле (80), содержащей локализованные по соседству карбоксильные и тритильные группы (схема 17*). После обработки диазومتаном должны оставаться реакционноспособные тритильные группы, причем в модифицированном таким образом полимере реакционноспособные центры должны быть относительно изолированы друг от друга. И действительно, показано, что полимер (81) пригоден для синтеза моноацетата 1,10-декандиола, который не загрязнен исходным диолом (82) [19]. Обычно в этой реакции полимер имел активность приблизительно 0,27 ммоль/г.

Когда же полимер (81) применили для получения полового аттрактанта, например, соединения (83), с использованием процессов, показанных на схеме 16, оказалось, что продукт, образующийся при отщеплении от смолы под действием кислоты, содержал как исходный 1,10-декандиол (82), так и синтезируемый алкенол (83). В зависимости от используемой последовательности реакций молярные соотношения продуктов изменялись от 0,4 : 1 до 0,6 : 1. На основании данных этого исследования можно сделать два вывода. Во-первых, эти эксперименты показывают, что для того чтобы ввести две различные функциональные группы в одну и ту же смолу, можно дезактивировать соседние центры реакционноспособных смол бифункциональным реагентом. Во-вторых, по нашему мнению, количество диола, которое выделяется в конце всех твердофазных синтезов половых аттрактантов насекомых, составляющее 40 – 80% общего количества диола, не имеет прямого отношения к количеству связей с участием двух функциональных групп субстрата со смолами. По крайней мере значительная часть этого неизменного диола получается в результате побочных реакций во время твердофазного синтеза.

6.4.6. Синтез несимметричных каротиноидов

Полимер (30) успешно применили для защиты одной концевой группы симметричного диальдегида, например Е,Е,-2,7-диметил-2,4,6-октатриен-1,8-диола, в то время как оставшуюся свободной альдегидную группу использовали для присоединения реагента Виттига C_{15} . Отщепление от смолы дало желаемый апокаротиналь, причем выходы менялись от средних до количественных (29 – 100%) [53]. Этот метод прост и привлекателен, однако имеет недостаток,

*Схема перепечатана из работы [19] с разрешения The National Research Council of Canada.



закрывающийся в очень низкой активности полимера (обычно 0,06 – 0,2 ммоль/г). Для большинства практических применений необходимо увеличить активность в 5 – 20 раз.

6.4.7. Имобилизованный пенициллин G и цефалоспорины

В кратком сообщении [54] описано получение новой полимерной защитной группы, содержащей диазометиленовые фрагменты (84) и ее использование для защиты карбоновых кислот (схема 18). Полимер синтезирован очень эффективным способом: путем бензоилирования по Фриделю – Крафтсу сшитого полистирола, за которым следует реакция с гидразином и окисление надкислотой в присутствии иода в качестве катализатора. Полученный полимер имеет большую активность и хорошо удовлетворяет требованиям, предъявляемым при использовании в практических масштабах. Связывание свободной карбоксильной группы 1(S)-оксида пенициллина G протекало по существу количественно. Нанесенный на полимер пенициллин (85) путем простой термической перегруппировки легко превращался в соответствующий цефалоспорин. Нанесенные на полимеры цефалоспорины, например цефалоспорин (86), также можно было модифицировать в твердой фазе с помощью таких реакций, как сульфокисление, нуклеофильное замещение или отщепление ациламидной группы в положении 7. Отщепление цефалоспорина от полимерного носителя осуществляли под действием трифторуксусной кислоты. Диазометиленовые группы полимера регенерировать можно, однако это удается сделать лишь в несколько стадий. Особенно заслуживают внимания относительная стабильность полимера при хранении в темноте при низкой температуре и его реакционная способность, которая позволяет получать очень высокие выходы связывания субстратов.

6.4.8. Твердофазный синтез металлоорганических соединений

Твердофазный метод синтеза использован также для получения металлоорганических соединений, например *бис*-(ди-*n*-бутилхлороолово)-тетракарбонилосмия (92). Для этого применяли методику (схема 19), включающую несколько последовательных стадий с участием симметричных бифункциональных реагентов [55]. В этом случае присоединение к полимеру предотвращает образование циклических металлоорганических продуктов, которые обычно получают, проводя синтез аналогичным методом в растворе. Взаимодействие литийсодержа-

шей сшитой (20 %) полистирольной смолы с избытком дихлорида ди-*n*-бутилолова давало продукт (87), к которому присоединяли дигидридтетракарбонилосмий, используя в качестве конденсирующего агента диэтиламин. Эта реакция могла бы предположительно давать две различные частицы (89) и (90) в зависимости от того, присоединяется ли производное осмия по одному или двум реакционноспособным центрам полимера. Взаимодействие продукта (89) с избытком дихлорида ди-*n*-бутилолова приводило к комплексу (91). Отщепление связанного с полимером материала с использованием безводной соляной кислоты давало комплекс (92) с выходом 35 %. Хотя данные спектроскопии свидетельствуют о том, что большая часть осмия присоединена к одному центру, как это показано в структуре (89), выбранная последовательность проведения стадий синтеза не позволяет измерить соотношение количеств осмия, присоединенного к одному и одновременно к двум центрам, так как при расщеплении и (90), и (91) образуется один и тот же продукт (92). Аналогичное последовательное присоединение производных осмия и олова к продукту (91) было использовано для получения пентаметаллида (93). Расщепление пентаметал-

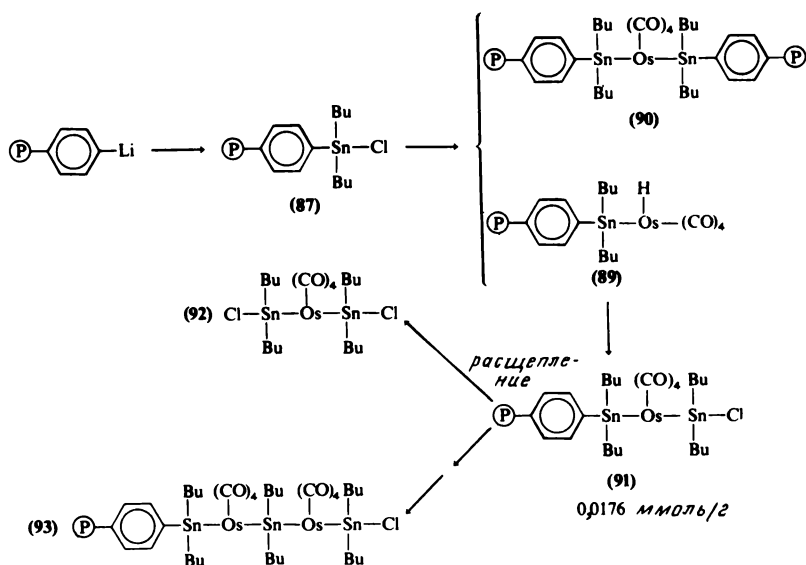


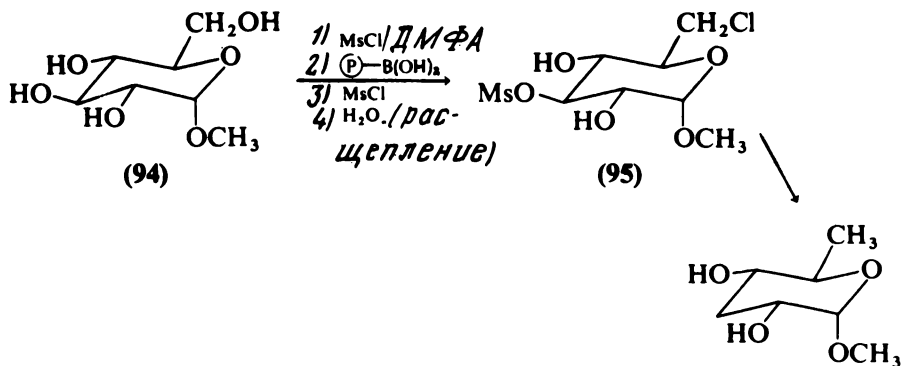
Схема 19.

лида (93) давало продукт, загрязненный триметаллидом (92). Это наблюдение еще раз позволяет сделать вывод о том, что на второй стадии синтеза присоединение может осуществляться с образованием

связей с двумя центрами смолы, приводя к продукту (90). Альтернативное объяснение могло бы состоять в том, что некоторая часть продукта (91) неактивна и не вступает в дальнейшую реакцию с производным осмия. Это предположение не кажется невероятным ввиду известной ограниченной доступности центров в сильносшитой смоле. Хотя в этой последовательности реакций синтетические цели были достигнуты, по-видимому, можно было бы получить более убедительные результаты, если бы использовали смолу с более доступными центрами. Прикрепление молекулы к носителю с участием двух связей влияет только на одну стадию реакции, поэтому, как представляется в настоящее время, образование продуктов (89) и (90) могло бы осуществляться на всем протяжении оставшихся стадий последовательного синтеза соединения типа (93). Если это необходимо, выход соединения (90) можно было бы измерить с помощью реакции продукта (89) с различными металлоорганическими реагентами. И наконец, необходимо отметить, что полимерный носитель нельзя регенерировать простым способом и, кроме того, в этом синтезе использованы смолы с очень низкой активностью.

6.4.9. Синтез дезоксисахаров, осуществляемый с помощью полимеров

Способность полистиролборной кислоты защищать *цис*-диольные группы производных сахаров использована для быстрого и эффективного синтеза некоторых имеющих биологическое значение дезокси-сахаров [56]. Один из таких синтезов схематически изображен ниже:



Исходным веществом для синтеза служил метил- α -D-глюкопиранозид (или его β -аномер). Критической стадией процесса была защита 2,4-диольной группировки с использованием полистиролборной кислоты.

Превращение сахара (94) в продукт (95) осуществляли в одном сосуде без выделения какого-либо из промежуточных продуктов, последовательным галогенированием гидроксильной группы в положении 6, "выуживанием" сахара путем образования нанесенного на полимер 2,4-борната в условиях удаления воды, взаимодействием гидроксильной группы в положении 3 с метансульфокислотой и отщеплением продукта (95) от носителя с выходом 80 %. Продукт (95) в одну стадию в классических условиях превращали в дидезоксисахар. Искользованный в этом синтезе полимер имел высокую концентрацию функциональных групп (2 – 3 ммоль/г), и его можно было полностью регенерировать без потери активности (разд. 6.3.2).

6.4.10. Моноацилирование и моноалкилирование эфиров

Полимерные носители эффективно использованы также в качестве изолирующих матриц для проведения моноацилирования и моноалкилирования эфиров (схема 20) [5, 57 – 59]. В этих реакциях связанный с полимером эфир, например (96), содержащий вплоть до 0,3 ммоль эфирных групп на 1 г полимера, превращали в соответствующие еноляты (97), которые затем ацилировали с образованием моноацилированного эфира (98). Отщепление от полимерного носителя приводило к единственному кетону (99) с выходом 40 – 43 % и исходной кислоте с выходом 40 – 55 % [5]. В противоположность этому аналогичная реакция, осуществляемая при *идентичных условиях*, но в растворе, позволяла получать синтезируемый продукт с выходом лишь 22 %, причем наряду с ним образовывалось и несколько нежелательных веществ. Аналогичным образом алкилирование енолята (97) с последующим отщеплением от полимерного носителя приводило к моноалкилированному продукту (100), причем выход был довольно хорошим [57].

Хотя обычно в рассмотренных выше реакциях на полимерных носителях самоконденсацию не наблюдают, сообщают, что в отсутствие электрофила в некоторой степени протекала самоконденсация енолята, что указывает на то, что, хотя в таких системах и имеет место взаимодействие центров, "полимерная сетка задерживает внутримолекулярные реакции присоединенных к ней групп более эффективно, чем низкомолекулярный растворитель" [58]. Этой кажущейся изоляции центров благоприятствует использование низкой концентрации активных групп на полимере, а также понижение температуры и уменьшение промежутка времени между образованием енолята и присоеди-

нием электрофила. Кажется удивительным, что полимеры в виде "воздушных зерен" и микропористые смолы давали лучшие результаты, чем более сильно сшитые макропористые смолы, в которых диффузия реагента более затруднена.

Эти результаты и их объяснение были подвергнуты острой критике в работе [60], авторы которой заявили, что вследствие легкости протекания реакции ацилирования по сравнению с конкурирующей конденсацией Клайзена двух эфиров, находящихся на разных центрах, эти данные нельзя использовать для обоснования гипотезы о иммобилизации центров. Эти аргументы отчасти верны, однако тем не менее не относятся к делу, так как в работе [58] ясно показано, что при работе на твердом носителе можно получить значительно лучшие выходы целевого продукта, чем в растворе. Хотя небольшая часть (5 – 17 %) кислоты, первоначально присоединенной к полимеру, не участвует в твердофазной реакции, контрольные эксперименты, проводимые в растворе при идентичных условиях, были обоснованными [5]. В заключение отметим, что, хотя на практике в отсутствие добавок электрофила в некоторой мере наблюдали взаимодействие центров, поскольку реакция твердофазного ацилирования приводила к желаемому продукту, это в известном смысле свидетельствует о том, что в действительности в системе существует некоторое дополнительное изолирование центров, независимо от того, является ли оно *реальным* или *кажущимся*.

Другой интересный эксперимент, осуществленный в работе [61], подтвердил точку зрения, в соответствии с которой с помощью полимерных носителей можно сконструировать системы для решения специальных задач, причем в них, как было показано выше, удастся достигать как *кажущейся* полной изоляции центров, так и значительного и продуктивного их взаимодействия. В этом эксперименте к обычному хлорметилированному полимерному носителю были присоединены две различные кислоты. Одна из них была алифатической кислотой $R-CH_2COOH$ и введена при низкой концентрации, а другая – ароматической кислотой $PhCOOH$, присоединенной в гораздо более высокой концентрации (молярное соотношение изменяли от 1 : 3 до 1 : 40). При обработке полимера (**101**) основанием протекала конденсация эфирных групп, и после расщепления продукта получен единственный кетон (**102**) вместе с непрореагировавшей кислотой $PhCOOH$. В этом случае наблюдали значительную зависимость выхода кетона от относительных концентраций двух связанных эфирных групп. Обычно при молярных соотношениях 1 : 3, 1 : 10 и 1 : 25 выход кетона (**102**) составлял 35, 85 и 95 % соответственно. Авторы работы [61] отнесли этот

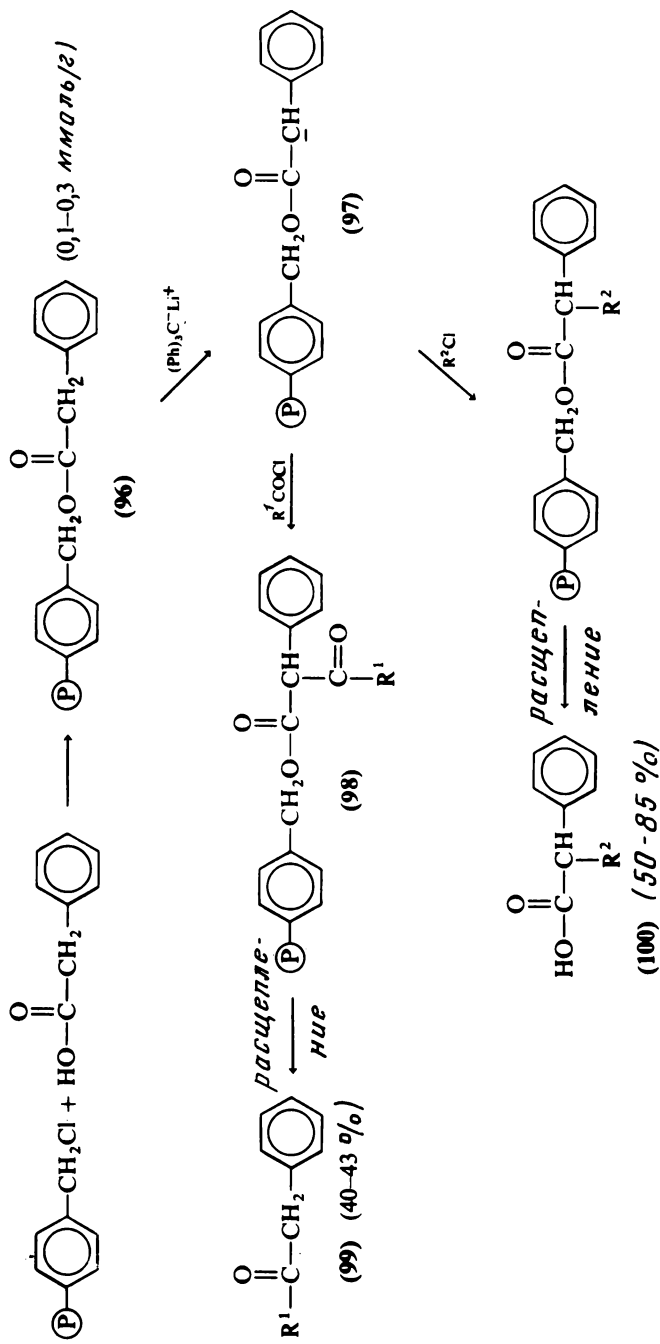
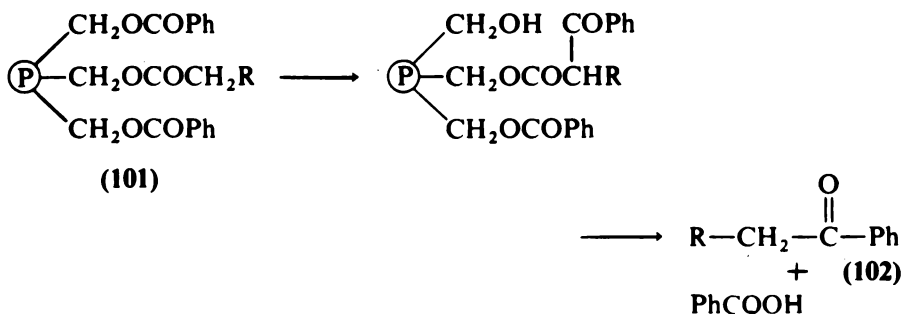


Схема 20.

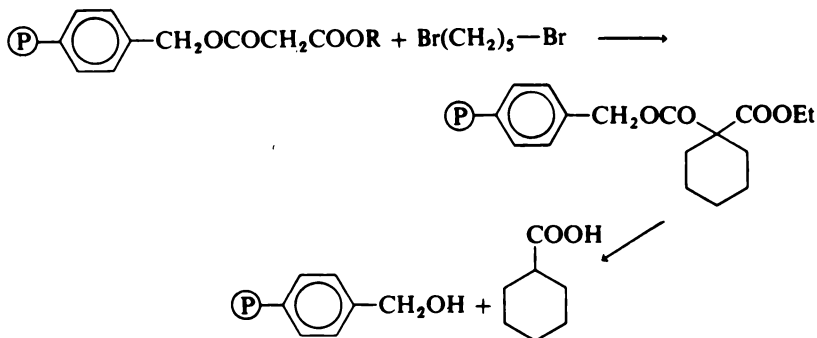
эффект за счет *частичного* изолирования реакционноспособных центров при низких концентрациях.



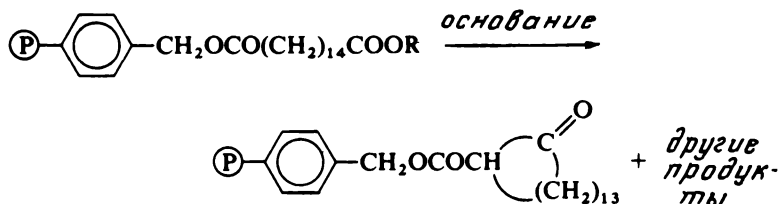
И снова целесообразно отметить, что в идентичных условиях (при одинаковых концентрациях, молярных соотношениях, временах реакции и температурах) эфиры *в растворе* дают сложные смеси продуктов. В этих реакциях не удается избежать самоконденсации алифатических эфиров, поэтому выход целевого продукта (102) не превышает 42 %. Полученные результаты демонстрируют способность полимерного носителя сильно сближать реакционноспособные частицы, которые присоединены к нему при хорошо определенных условиях.

6.4.11. Непосредственная конденсация Дикмана и другие реакции циклизации внутри смолы

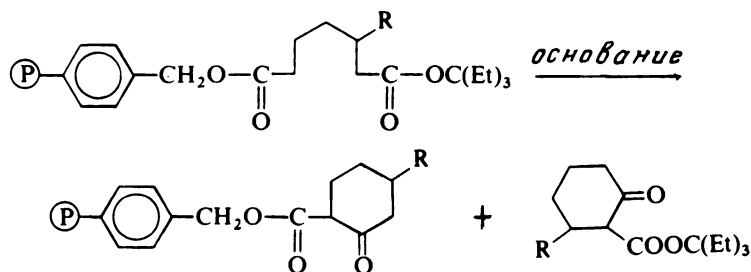
Изучен ряд внутримолекулярных реакций циклизации связанных с полимером молекул. Несколько таких реакций, приводящих к получению циклических пептидов, рассмотрено в гл. 7. В работах [5, 59] очень кратко описана реакция связанного с полимером малоната с α, ω -дибромалканами, которая давала с хорошими выходами карбоновые кислоты с пяти- и шестичленными циклами. В качестве примера можно рассмотреть следующий синтез:



Аналогично этому циклизация Дикмана нанесенных на полимер диэфиров C_{16} давала некоторое количество 15-членных циклических продуктов. Однако в этом случае выходы целевого продукта были очень низкими, и реакция сопровождалась выделением значительных количеств веществ, образующихся в результате взаимодействия центров внутри полимера.



Циклизация Дикмана на полимерном носителе была также подробно изучена в очень изящных работах [62, 63]. Полученные в них результаты недавно весьма подробно обсуждены в обзоре [60]. В то время как циклизация бензилтриэтилметиловых диэфиров по Дикману в растворе давала смесь триэтилметилового эфира и бензил- β -кетозфира, которые нельзя было разделить хроматографически, аналогичная реакция, осуществляемая на твердом носителе, приводила к двум продуктам, которые было чрезвычайно легко разделить, так как один из них оставался связанным с твердым носителем, а другой переходил в раствор. Эти исследования с единственным в своем роде меченым полимерным эфиром позволили убедительно показать, что в этом синтезе не достигается изоляция центров, и поэтому маловероятно, что ее можно осуществить со стиролдивинилбензольными смолами со степенью сшивания 2 % во всех других процессах, кроме кинети-



чески благоприятных реакций. Кроме того, что она открывает лучший путь получения определенным образом замещенных β -кетозэфиров, эта работа представляет собой прекрасную иллюстрацию использования радиоактивной метки и метода дифференциальной ИК-спектро-

фотометрии для контроля протекания реакций на полимерных носителях [63]. Несмотря на то что эти результаты ясно указывают на отсутствие в настоящее время смол с истинно сверхэнтропийной отдачей, имеются многочисленные системы, для которых твердые носители обеспечивают *кажущееся* изолирование центров таким способом, который обычно не осуществляется в химических реакциях в растворе.

6.5. Проблемы и тенденции в будущем

Несмотря на то что в разработке новых синтезов с участием полимерных защитных групп достигнуты значительные успехи, которые привели к появлению ряда впечатляющих примеров использования этих групп, еще остается несколько проблем, ограничивающих применение полимеров с функциональными группами в общем органическом синтезе. Возможно, наиболее фундаментальной является проблема контроля их качества, так как все реакции, осуществляемые на полимерных носителях, включая и те, которые используют для их получения, могут сопровождаться побочными реакциями. Нанесенные на полимеры частицы нельзя очистить обычными способами, и во многих случаях после того, как побочный продукт присоединился к носителю, он оставался там до конца синтеза [см., например, получение полимера (43)].

6.5.1. Аналитические проблемы

Возможности анализа связанных с полимером промежуточных соединений в реакциях на полимерных носителях обычно несколько ограничены из-за их нерастворимости. По-видимому, наибольшее применение в настоящее время получила инфракрасная спектроскопия, так как она пригодна для непосредственного изучения частиц на носителе. Однако полезность этого метода часто ограничена, так как его целесообразно применять лишь в случаях, когда в данной реакции появляются или исчезают группы с сильными полосами поглощения, поскольку слабые полосы часто скрыты спектром основной цепи полимера. Такие слабые полосы поглощения иногда удается наблюдать, используя дифференциальную спектроскопию, так как этот метод позволяет регистрировать лишь спектральные изменения, обусловленные протеканием данной реакции. Это осуществляют либо благодаря внутренней компенсации с помощью исходного материала, помещаемого в пучок сравнения спектрофотометра, либо посредством моделирования спектров на ЭВМ [60, 63].

Часто очень полезные данные дает элементный анализ, причем этот метод позволяет получить количественные характеристики реакций, в которых в полимер вводятся элементы помимо углерода и водорода. Очевидно, однако, что возможны и ошибки, так как в побочных реакциях иногда получаются нежелательные функциональные группы и, кроме того, полимеры могут содержать захваченные примеси. В некоторых синтезах ценную информацию можно также получить, используя радиоактивно меченные смолы [63]. В ряде случаев полезно использовать рамановскую спектроскопию, хотя часто проблемой является фон, обусловленный рассеянием сильно окрашенных материалов [41]. Можно применять и спектроскопию ЯМР ядер ^{13}C твердых смол, однако для того чтобы наблюдать сигналы для полимеров с относительно низкой концентрацией функциональных групп, которые обычно используют для проведения реакций на полимерных носителях, необходимы специальные методы [60].

Для того чтобы охарактеризовать молекулы на полимерных носителях или количественно описать реакцию, проводимую в твердой фазе, часто используют метод, заключающийся в отщеплении нанесенной на полимер молекулы с последующим анализом продукта, осуществляемым в растворе. И снова можно сказать, что этот метод весьма полезен, однако его точность сомнительна, так как он основан на дополнительной реакции — отщеплении продукта от полимера, которая иногда протекает не до конца или вызывает деструкцию либо связанного с полимером вещества, либо освобождающейся молекулы.

В частности, вызывают беспокойство данные, в соответствии с которыми за меру активности принимают количество синтезируемого продукта, освобождаемого полимером, пренебрегая заметными количествами "побочных продуктов", также образующихся в процессе отщепления. Метод, основанный на анализе отщепляющегося продукта, кроме того, отнимает время и, если его применять на каждой стадии реакции, проводимой на полимерном носителе, приводит к значительному снижению общего выхода. Хотя он, очевидно, чрезвычайно полезен как последняя стадия процесса, его вряд ли можно считать надежным и точным методом анализа нерастворимых связанных с полимером частиц.

Другим важным индикатором осуществления реакции на полимерном носителе являются гравиметрические данные. Значительное увеличение или снижение массы в ходе реакции помогает количественно охарактеризовать различные стадии, включая отщепление от полиме-

ра. Несмотря на то что применение этого метода может быть затруднено в результате влияния таких факторов, как, например, механические потери, связывание примесей или неполное промывание, он тем не менее чрезвычайно полезен, особенно в сочетании с другими аналитическими методиками.

6.5.2. Реакционная способность

Реакционная способность нанесенных на полимеры молекул часто очень отличается от реакционной способности низкомолекулярных частиц. Этот факт четко зафиксирован в многочисленных сообщениях, но особенно сильно она изменяется в случае полимерных реагентов [64 – 67] (см. также гл. 2), для которых характерно значительное влияние на реакционную способность функциональных групп их микроскопического окружения. Например, реакция, которая в растворах обычно протекает в полярных растворителях, при осуществлении на полимерах с функциональными группами может лучше идти в неполярной среде [66]. Следовательно, критическим фактором является поиск подходящих условий реакции для успешного ее проведения на полимерных носителях, и нельзя принимать, что условия, в которых успешно протекает реакция в растворе, будут в равной мере хорошими при использовании полимерных носителей.

Кажущаяся низкая активность некоторых полимеров с функциональными группами может быть связана с наличием примесей на поверхности полимерных бусинок [26, 68, 69]. Поэтому, вообще говоря, полимеры необходимо тщательно промывать перед введением функциональных групп для того, чтобы удалить эти и другие примеси, которые иначе могли бы мешать при анализе полимера. Иногда еще одной причиной кажущейся недостаточной реакционной способности полимеров с функциональными группами являются отличия структуры некоторых из этих функциональных групп от той, которую предполагают на основании представлений о последовательности приводящих к ней реакций и имеющегося ограниченного количества аналитических данных. Полимер также может содержать мешающие функциональные группы, которые вводятся в него при синтезе или модификации.

Кроме того, реакционная способность существенно зависит от концентрации функциональных групп в полимерном носителе (см. также разд. 6.4.10). Полимер с очень высокой концентрацией в ряде случаев вступает в реакцию лишь частично, что обусловлено недостаточной доступностью центров. Так как размеры молекул, которые присоединены к полимерной защитной группе, в ходе синтеза могут значи-

тельно увеличиваться, это приводит к другим изменениям (например, к увеличению полярности) которые становятся причиной ограниченной доступности связи полимер – субстрат, что в свою очередь приводит к неполному или более трудному отщеплению продукта после завершения синтеза. Обладающий более благоприятными свойствами полимер с очень низкой концентрацией функциональных групп нельзя, однако, использовать при проведении синтезов в практических масштабах.

6.5.3. Взаимодействия центров

В некоторых случаях при использовании защищенных полимером частиц (см., например, разд. 6.2, 6.3.1, 6.3.4 и 6.4.11) проблемой может стать взаимодействие реакционноспособных центров (см. также гл. 1). Однако необходимо подчеркнуть, что в ряде случаев удается достичь *кажущейся* изоляции центров. Иногда же при осуществлении специальных синтезов такие сильные взаимодействия между центрами оказываются чрезвычайно полезными (разд. 6.4.10).

6.5.4. Деструкция и регенерация

Как было показано в разд. 6.2, очень важным соображением является возможность регенерации полимерных защитных групп, так как лишь очень немногие нерегенерирующиеся полимерные защитные группы оказываются полезными на практике. Если необходимо, чтобы стадия регенерации отличалась от стадии отщепления, надо тщательно выбирать используемый реагент. Например, в работе [19] показано, что в тех случаях, когда регенерацию связанного с полимером тритилхлорида, такого, как соединение (15) из спирта (14), проводят с помощью тионилхлорида, иногда возникают затруднения, в то время как с ацетилхлоридом обычно получают очень хорошие результаты. Если полимерную защитную группу регенерируют на стадии отщепления продукта, необходимо обращать внимание на полное протекание отщепления, за исключением, конечно, случая, когда полимер снова используют для того же синтеза, и поэтому маловероятно, что связанные с полимером частицы будут мешать проведению синтеза.

Помимо химической деструкции или необратимых превращений полимерных носителей необходимо также принимать во внимание проблему механической деструкции. Повторяющаяся обработка бусинок полимера приводит к медленному механическому разрушению, которое ведет к образованию мелких частиц. Несмотря на их высокую реакционную способность, они могут несколько уменьшать эффектив-

ность синтеза на полимерном носителе, так как фильтрование становится все более трудным. Следовательно, важно учитывать механическую стабильность бусинок полимера.

6.5.5. Другие проблемы

Серьезным недостатком, ограничивающим применение полимеров в общем органическом синтезе, является то, что большинство полимеров, содержащих функциональные группы, не выпускается промышленностью. Даже наиболее удачный полимерный носитель — хлорметилированный полистирол Меррифилда — доступен лишь по удивительно высоким ценам и с такими степенями замещения, которые делают его непригодным для использования при получении полимеров с другими функциональными группами.

Другой недостаток, который может ограничить применение полимерных защитных групп в форме микропористых набухающих частиц в большом масштабе, заключается в том, что для осуществления различных реакций и проведения стадий очистки на полимерах требуются большие количества растворителей. Решению этой проблемы должна способствовать разработка высокореакционноспособных механически стабильных макросетчатых смол.

6.5.6. Тенденции в будущем

По мере того как будет увеличиваться интерес к полимерным защитным группам, следует ожидать, что некоторые описанные в этой главе полимеры, а также другие специально разработанные полимерные защитные группы найдут все большее применение для синтезов, в которых полимер обеспечивает уникальные преимущества, обычно не достижимые при проведении процесса в растворе. В будущем, наиболее вероятно, будут изучаться синтезы с участием лишь нескольких стадий, на которых не столь важна проблема неудачного проведения отдельных реакций. Усилия исследователей будут направлены на разработку макросетчатых смол лучшего качества, которые можно использовать для проведения процессов на колонках. Особое значение по-прежнему будут придавать регенерируемым полимерам. Наиболее существенных новых достижений следует ожидать в области разработки селективных полимерных защитных групп.

Литература

1. *Merrifield R.B.*, J. Amer. Chem. Soc., **85**, 2149 (1963).
2. *Grubbs R.H.*, *Kroll L.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **93**; 3061 (1971).

3. Heitz W., Michels R., Justus Liebig's Ann. Chem., **1973**, 227.
4. Scott L.T., Rebek J., Ovsyanko L., Sims C.L., J. Amer. Chem. Soc., **99**, 625 (1977).
5. Patchornik A., Kraus M.A., J. Amer. Chem. Soc., **92**, 7577 (1970).
6. Regen S.L., Lee D.P., J. Amer. Chem. Soc., **96**, 294 (1974).
7. Shambhu M.B., Theodorakis M.C., Digenis G.A., J. Polymer Sci., Chem. Ed., **15**, 525 (1977).
8. Farrall M.J., Fréchet M.J., J. Amer. Chem. Soc., **100**, 7998 (1978).
9. Защитные группы в органической химии. Пер. с англ./Под ред. Дж. МакОми. — М.: Мир, 1976.
10. Leznoff C.C., Wong J.Y., Canad. J. Chem., **50**, 2892 (1972).
11. Wong J.Y., Leznoff C.C., Canad. J. Chem., **51**, 2452 (1973).
12. Melby L.R., Strobach D.R., J. Amer. Chem. Soc., **89**, 450 (1967).
13. Fréchet J.M.J., Haque K.E., Tetrahedron Lett., **1975**, 3055.
14. Fréchet J.M.J., Polymer Preprints, **16**, 255 (1975).
15. Fréchet J.M.J., Nuyens L.J., Canad. J. Chem., **54**, 926 (1976).
16. Fyles T.M., Leznoff C.C., Canad. J. Chem., **54**, 935 (1976).
17. Fréchet J.M.J., Haque K.E., Macromolecules, **8**, 130 (1975).
18. Leznoff C.C., Dixit D.M., Canad. J. Chem., **55**, 3351 (1977).
19. Fyles T.M., Leznoff C.C., Weatherston J., Canad. J. Chem., **56**, 1031 (1978).
20. Leznoff C.C., Fyles T.M., Weatherston J., Canad. J. Chem., **55**, 1143 (1977).
21. Fyles T.M., Leznoff C.C., Weatherston J., Canad. J. Chem., **55**, 4135 (1977).
22. Ayres J.T., Mann C.K., Polymer Lett., **3**, 505 (1965).
23. Fréchet J.M.J., Schuerch C., J. Amer. Chem. Soc., **93**, 492 (1971).
24. Hanessian S., Ogawa T., Guindon Y., Kamennoff J.L., Roy R., Carbohydrate Res., **38**, C-15 (1974).
25. Fréchet J.M.J., Pellé G., Chem. Commun., **1975**, 225.
26. Farral M.J., Fréchet J.M.J., J. Org. Chem., **41**, 3877 (1976).
27. Seymour E., Fréchet J.M.J., Tetrahedron Lett., **1976**, 1149.
28. Fréchet J.M.J., Nuyens L.J., Seymour E., J. Amer. Chem. Soc., **101**, 432 (1979).
29. Fréchet J.M.J., Polymer Preprints, **17**, 515 (1976).
30. Frechet J.M.J., Seymour E., Israel J. Chem., **17**, 253 (1978).
31. Seymour E., Fréchet J.M.J., Tetrahedron Lett., **1976**, 3669.
32. Krohn K., Eberlein K., Gercken G., J. Chromatogr., **153**, 550 (1978).
33. Ferrier R.J., Prasad D., Rudowski A., Sengster I., J. Chem. Soc., **1964**, 3330.
34. Leznoff C.C., Wong J.Y., Canad. J. Chem., **51**, 3756 (1973).

35. *Leznoff C.C., Greenberg S.*, *Canad. J.Chem.*, **54**, 3824 (1976).
36. *Camps F., Castells J., Font J., Velà F.*, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1715.
37. *Camps F., Castells J., Pi J.*, *An. Quim.*, **70**, 848 (1974).
38. *Leznoff C.C., Goldwasser J.M.*, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1875.
39. *Goldwasser J.M., Leznoff C.C.*, *Canad. J. Chem.*, **56**, 1562 (1978).
40. *Fréchet J.M.J., Brazeau C.*, unpublished data.
41. *Fréchet J.M.J., de Smet M., Farrall M.J.*, unpublished data.
42. *Letsinger R.L., Kornet M.J.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 3045 (1963).
43. *Letsinger R.L., Mahadevan V.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 3526 (1965);
J. Amer. Chem. Soc., **88**, 5319 (1966).
44. *Dixit D.M., Leznoff C.C.*, *Chem. Commun.*, **1977**, 798.
45. *Dixit D.M., Leznoff C.C.*, *Israel J. Chem.*, **18**, 927 (1979).
46. *Harrison J.T., Harrison S.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 5723 (1967).
47. *Leznoff C.C., Svirskaya P.I.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **17**, 947 (1978).
48. *Kawana M., Emoto S.*, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4855.
49. *Worster P.M., McArthur C.R., Leznoff C.C.*, unpublished data.
50. *Meyers A.I., Williams D.R., Dryelinger M.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 3032 (1976); *Whitesell J.K., Whitesell M.A.*, *J. Org. Chem.*, **42**, 377 (1977).
51. *ApSimon J.W., Dixit D.M.*, Abstracts 59th C.I.C. Conference, London, Ontario (1976).
52. *Dixit D.M.*, Ph. D. Thesis, Carleton University, Ottawa, Ontario, Canada (1976); *Dixit D.M.*, *Diss. Abstr.*, **B37**, 6125 (1977).
53. *Leznoff C.C., Sywanyk W.*, *J. Org. Chem.*, **42**, 3203 (1977).
54. *Chapman P.H., Walker D.*, *Chem. Commun.*, **1975**, 690.
55. *Burlitch J.M., Winterton R.C.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 5605 (1975).
56. *Fréchet J.M.J., Nuyens L.J.*, unpublished data.
57. *Kraus M.A., Patchornik A.*, *Israel J. Chem.*, **9**, 269 (1971).
58. *Kraus M.A., Patchornik A.*, *J. Polymer Sci., Polymer Symp.*, **47**, 11 (1974).
59. *Patchornik A., Kraus M.A.*, in: "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Suppl. No. 1, John Wiley, New York, 1976, p. 484.
60. *Crowley J.I., Rapoport H.*, *Accounts Chem. Res.*, **9**, 135 (1976).
61. *Kraus M.A., Patchornik A.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 7325 (1971).
62. *Crowley J.I., Rapoport H.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 6363 (1970);
Crowley J. I., Harvey T.B., Rapoport H., *J. Macromol. Sci. Chem. A*, **7**, 1117 (1973).
63. *Crowley J.I.*, Ph. D. Thesis, University of California at Berkeley, Berkeley, Calif. (1971).

64. Yaroslavsky C., Patchornik A., Katchalski E., Tetrahedron Lett., **1970**, 3629.
65. Fréchet J.M.J., Nuyens L.J., Farrall M.J., J. Macromol. Sci., Chem. A, **11**, 507 (1977).
66. Fréchet J.M., Warnock J., Farrall M.J., J. Org. Chem., **43**, 2618 (1978).
67. Overberger C.G., Morimoto M., Choi I., Salamone J.C., Macromolecules, **2**, 553(1969).
68. Relles H.M., Schluez R.W., J. Amer. Chem. Soc., **96**, 6469 (1974).
69. Farrall M.J., Ph. D. Thesis, University of Ottawa, Ottawa, Canada (1980).

7

Синтез и деструкция пептидов на полимерных носителях

Сокращения

АТЗ	анилинотиазолин
БГА	бензгидриламин (смола)
ДИПА	диизопропилэтиламин
ДИТЦ	<i>l</i> -фенилендиизотиоцианат
ДМФА	диметилформамид
ДХМ	дихлорметан
ДЦГА	дициклогексиламин
ДЦК	дициклогексилкарбодиимид
ЖХВД	жидкостная хроматография высокого давления
МБГА	<i>l</i> -метилбензгидриламин (смола)
ОБТ	1-оксибензотриазол
ПТР	противоточное распределение
ПЭГ	полиэтиленгликоль
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТФОП	твердофазное определение последовательности пептидов
ТФСП	твердофазный синтез пептидов
ТФУК	трифторуксусная кислота
ТЭА	триэтиламин
ХЛФ	хлороформ
ФАМ	фенилацетамидометил
ЭДК	<i>N</i> -этил- <i>N</i> '-диметиламинопропилкарбодиимид
AcI	ацетилимидазол
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Aoc	<i>трет</i> -амилоксикарбонил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Broc	2-(4'-дифенилил)-2-пропилоксикарбонил
Brz	2-бромбензилоксикарбонил
But	<i>трет</i> -бутил

Clz	2-хлорбензилоксикарбонил
Dcb	2,6-дихлорбензил
Ddz	2-(3,5-диметоксифенил)-2-пропилоксикарбонил
Dnp	2,4-динитрофенил
EtOH	этанол
Fmoc	9-флуоренилметилоксикарбонил
Glu	пироглутамил
MeOH	метанол
Meb	<i>n</i> -метилбензил
Mob	<i>n</i> -метоксибензил
Moz	4-метоксибензилоксикарбонил
Nps	2-нитрофенилсульфенил
ONp	4-нитрофениловый эфир
Ppoc	2-фенил-2-пропилоксикарбонил
Ptc	фенилтиокарбамил
Pth	фенилтиогидантоин
Tfa	трифторацетил
Tmz	α -2,4,5-тетраметилбензилоксикарбонил
Toc	<i>n</i> -толуолсульфонил
Xan	9-ксантил
Z	бензилоксикарбонил (карбобензокс)

7.1. Введение

Химия пептидов, несомненно, получила наибольшую выгоду от использования нового метода проведения реакций на полимерных носителях. Работа в этой области начата с сообщения Меррифилда, опубликованного в 1963 г., о первом твердофазном синтезе пептида (ТФСП) [1], и с тех пор этот метод синтеза продолжает привлекать основное внимание исследователей. Для определения последовательности аминокислот в пептидах методика с использованием полимерного носителя впервые была применена в 1966 г. в работе [2]. Несмотря на то что реакции, о которых идет речь, строго говоря, происходят не на твердой поверхности, а скорее в гелеобразной сольватированной полимерной матрице, "твердофазная" терминология глубоко укоренилась в этой области и поэтому будет использована в данной главе. Применение методики синтеза на полимерном носителе в химии пептидов значительно облегчает и ускоряет лабораторные операции, особенно после разработки автоматических приборов, которые проводят последовательные операции в течение длительных периодов времени без контроля и вмешательства человека.

Принципы ТФСП и осуществление этого метода на практике так просты, что многие исследователи, которые не имели предваритель-

ного опыта работы, успешно проводили синтез целого ряда малых пептидов. Эта обезоруживающая простота в сочетании с некритическим энтузиазмом некоторой части исследователей привели к необоснованным утверждениям об эффектных синтезах в ранней литературе. Хотя такие случаи создали ТФСР плохую репутацию, многочисленные тщательно выполненные в течение последующих лет исследования привели к осознанию и решению многих проблем ТФСР, что к моменту времени написания этой главы позволило создать методики, которые приводят к очень хорошим результатам, особенно при синтезе малых пептидов и пептидов средних размеров. Прогресс при разработке твердофазных синтезов больших пептидов и белков также производит глубокое впечатление. Экспериментаторы, используя ТФСР, синтезировали целый ряд пептидов для физических, химических и биологических исследований. Несмотря на то что за прошедшие после введения ТФСР годы было выполнено много работ, наиболее впечатляющим достижением остается полный синтез фермента рибонуклеазы А, о котором сообщили в 1969 г. [3, 4].

Число статей по ТФСР росло очень быстро. Один из последних исчерпывающих обзоров, написанный в 1976 г. [5], содержит свыше 1100 ссылок, а следующий — еще больше [6]. Эти два обзора дают необходимый ключ к литературе, и к ним следует обращаться для получения подробных сведений. Цель данной главы состоит в том, чтобы познакомить исследователей, не работающих в этой области, с общими принципами, возможностями, методиками и проблемами ТФСР. Иногда сделанные выводы основаны на личном мнении автора. Одно из первых лабораторных руководств по ТФСР [7], хотя в настоящее время и несколько устаревшее, еще служит самым лучшим введением в практику ТФСР. Его можно использовать и для руководства при проведении экспериментов, если методы, описанные в нем, улучшить, как указано в более новых обзорах. В настоящее время опубликован новый вариант этого руководства [8]. В появившейся недавно небольшой монографии [9] изложены оригинальные взгляды автора на ТФСР и проведено глубокое обсуждение метода, а также даны некоторые полезные практические наставления. Основная часть этой главы посвящена системе ТФСР Меррифилда, в которой используют носитель из нерастворимого шитого полистирола, так как эта система находит самое большое применение. Несколько менее подробно обсужден синтез пептидов на растворимых полимерах, а также другие методы, имеющие отношение к ТФСР, а также твердофазному определению последовательности аминокислот.

Для успешного проведения синтеза пептидов необходимо прежде всего разработать подходящую систему селективно удаляемых блокирующих групп для реакционноспособных функциональных групп аминокислот, которые необходимо соединить. Так как все аминокислоты содержат аминную и карбоксильную группы, одну из них необходимо блокировать, в то время как другая вступает в реакцию. Например, можно успешно синтезировать блокированный дипептид, если заставить активированную карбоксильную группу блокированной по атому азота аминокислоты реагировать со свободной аминогруппой другой аминокислоты, блокированной по атому углерода. Для удлинения цепи до трипептида одну из блокирующих групп (обычно у аминогруппы) необходимо селективно удалить, не повредив ни блокирующую группу у карбоксила, ни пептидную связь между аминокислотами. После удаления защитной группы свободную аминогруппу этого дипептида можно использовать для реакции с активированной карбоксильной группой другой N-защищенной аминокислоты. Таким образом пептидную цепь можно увеличивать на одну аминокислоту до тех пор, пока не будет собрана нужная последовательность. В конце синтеза для того, чтобы удалить блокирующую группу у карбоксильного конца пептида, используют специальные реагенты. Многие аминокислоты содержат также функциональные группы и в боковых цепях. Если эти функциональные группы реакционноспособны и могут мешать успешному удлинению пептидной цепи, они должны быть блокированы подходящими группами, которые остаются на них на всем протяжении синтеза и должны удаляться на заключительной стадии наряду с группами, защищающими карбоксильные группы на С-конце пептида. В некоторых случаях, например для пептидов, содержащих цистеин, необходимы блокирующие группы еще одного, третьего вида для сульфгидрильных групп, если желательно держать эти SH-группы защищенными в процессе очистки пептида. После этого группы $-SH$ можно освободить. При этом получившемся чистом пептиде образуются дисульфидные мостики.

На практике для того, чтобы избежать рацемизации, пептиды обычно собирают по направлению от карбоксильной к аминогруппе. Активация концевой карбоксильной группы пептида, необходимая для проведения конденсации, часто вызывает заметную рацемизацию этого концевого остатка, в то время как активация отдельных аминокислот, аминогруппы которых защищены блокирующими группами уретанового типа (такими, как группа Woc или Z), обычно не вызывает рацемизации.

Для синтеза длинных пептидов применяли два общих подхода. В од-

ном из них, постадийном методе, к цепи, начиная у карбоксильного конца, присоединяют отдельные N-блокированные аминокислоты. В другом методе, основанном на конденсации фрагментов, синтезируют и очищают небольшие блокированные пептиды, а затем их соединяют вместе, собирая необходимую большую последовательность. Оба этих метода имеют преимущества и недостатки. В методе последовательных стадий обычно относительно легко достигнуть полного связывания каждой аминокислоты, так как можно использовать избыток отдельной аминокислоты, увеличив таким образом выход пептида. Этот подход позволяет сохранить более дорогой пептид за счет имеющихся в продаже доступных производных аминокислот. С другой стороны, добавление отдельного остатка аминокислоты к довольно длинной пептидной цепи может давать продукт, имеющий физические и химические свойства, весьма сходные со свойствами исходного материала, что затрудняет очистку. В случае подхода на основе конденсации фрагментов очистка продукта часто проще, так как прибавление блока аминокислот к пептиду будет обычно приводить к значительным изменениям свойств продукта. Так как для связывания фрагментов необходима активация карбоксильной группы пептида, для этого подхода серьезную проблему представляет рацемизация. Оба этих плана синтеза использовали для получения пептидов в растворе методами классической органической химии. И в том и в другом случае по мере удлинения пептидной цепи часто серьезной проблемой становится растворимость реагентов, что делает необходимым использование хороших растворителей, таких, как ДМФА. Очистка от относительно больших защищенных пептидов часто очень трудна, так как они обычно не кристаллизуются. Необходимо применять методы адсорбционной и распределительной хроматографии.

Твердофазный синтез в том виде, как его обычно применяют, можно рассматривать как специальный случай постадийного подхода. Нерастворимый полимерный носитель служит защитой концевой карбоксильной группой пептида в течение всего синтеза и, кроме того, обеспечивает легкое разделение целевого продукта и взятых в избытке реагентов и растворимых побочных продуктов. Общий метод синтеза показан на схеме 1. Все аминокислоты, используемые для синтеза, представляют собой производные типа (1), у которых α -аминогруппы блокированы легко отщепляющейся защитной группой L. Те аминокислоты, которые имеют функциональные группы в боковой цепи, должны также содержать стабильные защитные группы S, блокирующие эти функциональные группы. Для того чтобы связать концевой остаток

с нерастворимым носителем, полимер (2), содержащий подходящую функциональную группу, обрабатывают производным аминокислоты, предназначенным служить концевым остатком в пептиде, который необходимо синтезировать. Затем на следующей стадии можно селективно удалить лабильную защитную группу у аминокислотного полимера. После этого, используя подходящий реагент для активации карбоксильной группы вводимой аминокислоты, к аминокислотированному полимеру присоединяют следующую блокированную по атому азота аминокислоту. Этот цикл удаления защитной группы и конденсации можно повторить столько раз, сколько это необходимо, используя подходящие производные аминокислот для того, чтобы собрать на полимерном носителе желаемую пептидную последовательность (3). После завершения сборки пептида для того, чтобы расщепить связь между пептидом и полимером, применяют более активный реагент, причем пептид выделяется в раствор. Если правильно выбраны блокирующие группы для боковых цепей, данным реагентом можно также вдобавок отщепить и эти группы, таким образом получая полностью освобожденный от защитных групп растворимый пептид.

В ТФСП критическим условием для синтеза однородных пептидов является полное протекание реакций отщепления защитных групп и конденсации на каждой стадии. Практически это означает, что реагент, применяемый для удаления защитной группы, должен быть значительно более активным, чем тот, который обычно необходим для удаления той же самой блокирующей группы от аминокислоты в растворе, так как надо не только удалить последние следы блокирующей группы, но и провести реакцию с участием пептидов, которые во многих случаях, и особенно если они прикреплены к полимеру, значительно труднее освободить от защитной группы, чем отдельные аминокислоты. Для того чтобы довести реакцию конденсации до конца, на каждой стадии синтеза необходимо использовать большой избыток активированной аминокислоты.

При синтезе высокомолекулярных пептидов в растворе большую часть времени затрачивают на очистку промежуточных блокированных пептидов. Выше уже упоминали проблемы, связанные с плохой растворимостью этих веществ и трудностью их очистки. Тем не менее, если затратить достаточное время и обладать определенными навыками, для некоторых процессов их можно получить в чистом виде. В противоположность этому в ТФСП эти проблемы устранены (или по крайней мере перенесены на заключительные стадии). Желаемый продукт (растущая пептидная цепь) на каждой стадии синтеза проч-

но прикреплен к полимерному носителю, в то время как избыток реагентов и растворимые побочные продукты можно свободно отмыть. Таким образом, в ТФСР освобождение от очистки промежуточных соединений приводит к очень существенной экономии времени. Хотя справедливости ради следует отметить, что для синтеза пептидов в растворе разработаны некоторые методики, позволяющие быстро повторять синтез, обычно их можно применять лишь на нескольких стадиях, причем прежде пептидный продукт необходимо полностью очистить для того, чтобы изолировать от накопившихся примесей. Основное ограничение ТФСР состоит в том, что любые примеси и побочные продукты, которые образуются на полимере, нельзя удалить во время синтеза, и их надо отделять от желаемого продукта в конце процесса. Во многих случаях, особенно для малых пептидов, это не очень трудно. С другой стороны, иногда это становится чрезвычайно серьезной проблемой при синтезе больших пептидов или в тех случаях, когда синтез не протекает так, как планировали, так как некоторые побочные продукты могут иметь свойства, очень близкие к свойствам целевого продукта.

Исключение стадий очистки промежуточных соединений позволяет проводить ТФСР очень быстро. Для большинства обычно используемых систем синтез, как правило, протекает со скоростью присоединения одного аминокислотного остатка каждые 4 ч. Если синтез проводят вручную, то удобно удлинять цепи пептидов со скоростью три остатка в день, в то время как автоматические приборы проводят ТФСР со скоростью шесть остатков за 24 ч. Возможность создания таких приборов, которые могут автоматически выполнять все стадии синтеза, была важной составной частью первоначальной концепции ТФСР по Меррифилду. При наличии полимерного носителя, имеющего подходящие механические свойства, например получаемого из обычно используемых бусинок полистирола со степенью сшивания 1 %, можно сконструировать подходящий реакционный сосуд, рассчитанный на работу с ним, и предусмотреть добавление реагентов и растворителей, их смешивание с полимером и удаление растворителей и избытка реагентов после проведения реакции в течение нужного периода времени с помощью разряжения или избыточного давления. Бусинки смолы обычно удерживаются в реакционном сосуде благодаря пористому стеклянному диску. Поэтому в течение синтеза отсутствует перенос пептида, что снижает до минимума механические потери продукта. Это важный момент, характеризующий превосходство ТФСР над жидкофазными методами, где часто при очистке промежуточных соединений имеют место большие потери. Так как оказалось относительно

просто разработать автоматический прибор, выполняющий все перечисленные выше функции, а также осуществляющий выбор и изменение количеств подходящих растворителей и реагентов, последовательность и продолжительность всех операций, то уже через два года после сообщения об успешном твердофазном синтезе был описан первый автоматический прибор [10]. За прошедшее после этого время в продаже появилось несколько промышленных автоматических приборов для ТФСР, которые резко снизили затраты времени химиков, работающих в области синтеза пептидов, на рутинные операции.

На схеме 2 показана система, которую чаще всего используют для ТФСР. Полимерный носитель состоит из мелких бусинок (около 50 – 100 мкм в диаметре) полистирола, сшитого небольшими добавками дивинилбензола, которые получены суспензионной полимеризацией и отсортированы таким образом, чтобы размеры их были одинаковыми. Полимеры, полученные при содержании дивинилбензола 1 %, очень сильно набухают в таких растворителях, как, например, ДХМ, которые обычно используют для проведения синтеза. Поэтому реакции осуществляются в сильно сольватированном геле. Для того чтобы присоединить концевую аминокислоту к полимеру, в смолу необходимо сначала ввести функциональные группы. Это обычно осуществляют хлорметилированием (5). Вводимый таким образом хлор обладает свойствами бензильного атома галогена и поэтому легко замещается карбоксилатным ионом в типичной реакции нуклеофильного замещения. В процессе образования сложного эфира аминогруппу С-концевого остатка защищают группой Вос (4). Присоединение первой аминокислоты с группой Вос и анализ получающейся смолы обычно осуществляют до введения смолы в реакционный сосуд для ТФСР. Группу Вос затем удаляют путем обработки смолы (6) безводной кислотой. Чаще всего используют раствор ТФУК в ДХМ, хотя пригодна также и безводная HCl в диоксане. Получающуюся таким образом соль аминоацильной смолы в ТФУК или HCl нейтрализуют, обрабатывая органическим основанием, обычно триэтиламино. Выделяющуюся свободную аминогруппу затем связывают со следующей Вос-аминокислотой, карбоксильная группа которой обычно активирована дициклогексилкарбодимидом. В промежутках между всеми этими стадиями полимер многократно тщательно промывают ДХМ. Этот цикл удаления защитной группы, нейтрализации и конденсации повторяют для каждой новой Вос-аминокислоты, которую необходимо ввести в пептид. После того как на смоле собрана желаемая последовательность аминокислот, продукт обычно обрабатывают безводной жидкой

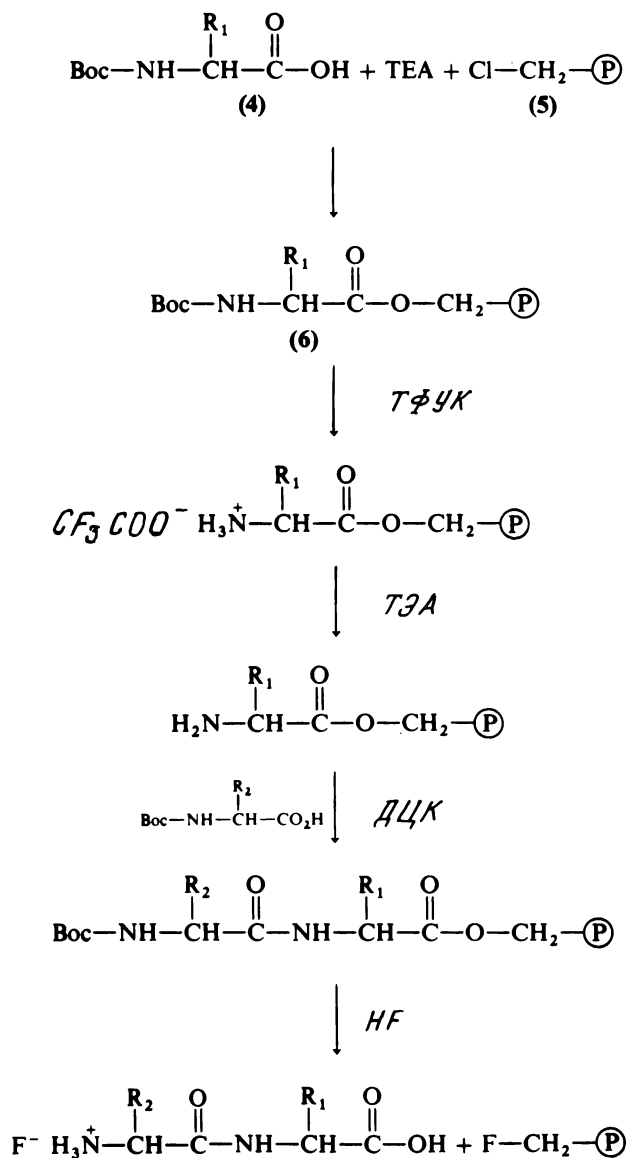


Схема 2.

HF для того, чтобы расщепить эфирную связь между пептидом и смолой. Эту последнюю стадию осуществляют с помощью вакуумной линии из пластических масс (HF кипит при 19°C и быстро растворяет стекло), и обычно для ее осуществления требуется менее 1 ч при температуре 0°C. HF – значительно более активный реагент, чем ТФУК, и легко расщепляет бензиловые эфиры. Поэтому одновременно с отщеплением пептида от смолы при обработке HF удаляют и соответствующие блокирующие группы боковых цепей, в основе которых функциональные группы бензильного типа. Таким образом в одну стадию из полимера получают желаемый пептид. После испарения HF пептид экстрагируют из смолы подходящим растворителем, очищают и определяют его свойства. Используя эту методологию, некоторые малые пептиды можно получить почти однородными непосредственно из смолы, и их выделение с высокой степенью чистоты не составляет значительного труда. Как будет показано ниже, эта система далеко не совершенна и оставляет желать много лучшего при синтезе белков (определяемых как пептидные цепи, содержащие более чем 100 аминокислотных остатков) и длинных пептидов. С тех пор как система была предложена, в нее внесено много улучшений. Основной недостаток этой схемы состоит в том, что связи всех защитных групп, включая связь пептид – смола, неустойчивы к действию кислот, и поэтому реагенты для удаления лабильных и стабильных блокирующих групп различаются лишь количественно, по силе кислоты. Существенным улучшением могла бы быть разработка системы, в которой для удаления лабильных и стабильных блокирующих групп используют качественно различающиеся реагенты. Некоторые такие системы уже применяли, и они будут рассмотрены ниже. Благодаря этим улучшениям можно надеяться, что метод ТФСП будет иметь еще большие перспективы, особенно при синтезе белков.

7.2. Твердофазный синтез пептидов по Меррифилду

7.2.1. Полимерный носитель

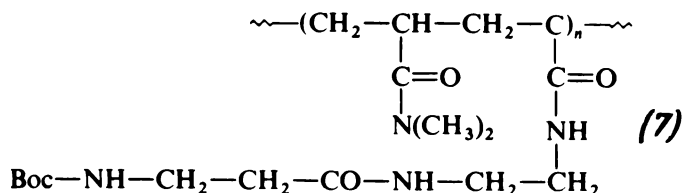
Стандартная полистирольная смола со степенью сшивания 1 %, используемая в качестве носителя в большинстве работ по ТФСП вплоть до настоящего времени, имеет многочисленные преимущества: механически стабильна, если ее не подвергать истиранию, очень сильно набухает в ДХМ, ХЛФ и ДМФА, которые обычно используют в качестве растворителей для проведения реакции, и в нее можно легко ввести функциональные группы для прикрепления первой аминокис-

лоты. Однако эта смола имеет также и много недостатков. Функциональные группы, вводимые хлорметилированием или с помощью другой реакции в полимер, распределены явно неравномерно. Аминокислоты, прикрепленные к этим функциональным группам, и пептидные цепи, растущие на них, несомненно, отличаются по реакционной способности. Часто некоторые из первоначально прикрепленных к смоле аминокислот никогда не вступают в реакцию пептидного синтеза. Кроме того, некоторые пептидные цепи перестают расти на определенных стадиях синтеза, особенно для длинных пептидов, и впоследствии никогда не участвуют в реакциях. Последнее явление приводит к загрязнению продукта, называемого "усеченные пептиды" или "усеченные последовательности". Возможно, еще хуже случай, когда цепь пептида может перестать расти на некоторое время, а затем, после того как добавлен один или несколько остатков к полимерным цепям, оставшаяся цепь может снова начать расти, приводя к образованию "вычеркнутых последовательностей" в продукте. Образование усеченных последовательностей представляет собой серьезную проблему при синтезе длинных пептидов, в то время как вычеркнутые последовательности до сих пор не были достаточно надежно охарактеризованы в качестве главных побочных продуктов, несмотря на то, что их часто рассматривают в качестве гипотетической причины ограничений, с которыми необходимо считаться при использовании методики ТФСР. Так как синтез пептидов происходит в полимерной матрице повсюду, не удивительно, что существует различие в скоростях реакций и в величине взаимодействий между пептидом и полимером.

Смола, первоначально использованная для ТФСР, содержала 2 % дивинилбензола. Однако уже в ранних работах были отмечены недостатки, связанные с применением этого полимера, и показано, что синтез улучшается при использовании смолы со степенью сшивания 1 %. Предполагают, что эта смола еще слишком сшита и что синтез можно еще более усовершенствовать путем применения полистирола со степенью сшивания 0,5 % [9]. Этот материал, однако, чрезвычайно сильно набухает и не обладает достаточной механической прочностью, позволяющей использовать их в реакционных сосудах, которые применяют для ручного и автоматического ТФСР. В работе [9] для этой слабосшитой смолы сконструирован центрифугируемый реактор, и установлено, что при использовании этого реактора получаются прекрасные результаты.

Полагают также, что основная проблема при использовании носи-

теля на основе полистирольной смолы для ТФСР состоит в том, что смола имеет лиотропные свойства, в корне отличающиеся от свойств пептидной цепи, растущей внутри ее [11]. В то время как полимерная матрица абсолютно гидрофобна, основная цепь пептида существенно гидрофильна. Это различие в характере не является столь резким, как можно было бы предполагать, благодаря наличию ароматических блокирующих групп у функциональных групп боковой цепи аминокислот. В то время как полистирольная матрица сильно набухает в таких неполярных растворителях, как ДХМ и ХЛФ, основная цепь пептида существенно не сольватирована в этих растворителях. Она должна значительно сильнее сольватироваться в таких полярных растворителях, как спирты и уксусная кислота, которые сжимают полимерную матрицу. Промежуточное положение, по-видимому, занимает такой растворитель, как ДМФА, который имеет высокое сродство к пептиду, но еще сольватирует полистирол, набухающий в этом растворителе. Было высказано предположение, что решение этого парадокса могло бы заключаться в использовании полимерной матрицы, более похожей на пептидную цепь. Подкрепляя слова делами, в работе [12] путем сополимеризации N, N-диметилакриламида и N-Вос-β-аланил-N'-акрилэтилендиамин в присутствии этилен-бис-акриламида в качестве сшивающего агента синтезирован "полиамидный" носитель для ТФСР. Вос-β-аланин, введенный в полимерную матрицу в концентрации 0,3 ммоль/г, обеспечивает центр присоединения "несущей связи" для пептидного синтеза. Смола этого типа (7) использована для синтеза нескольких пептидов, а совсем недавно с помощью ее получен даже β-эндорфин, который содержит 31 аминокислоту. В качестве потенции-



альных носителей для ТФСР изучены также другие полимеры. Среди них были макропористый, сильносшитый полистирол, сшитый полидекстран (сефадекс) и пористое стекло. Исследователи, пытаясь ограничить синтез пептидов поверхностью или областью вблизи поверхности частиц полимерного носителя, изучили линейный полистирол, радиационнопривитый на смолу Kel-F, полистирол в виде тонких пленок на стеклянных бусинках, а также полистирол в виде слабосшитой оболочки на ядре из сильносшитого полистирола. Предполагают, что идеаль-

ный носитель для ТФСР должен содержать плотное сильносшитое непроницаемое ядро с длинными линейными полимерными цепями, отходящими от него [13]. Синтез пептида желательно инициировать в подходящей точке вдоль этих линейных цепей. В этом случае пептид был бы полностью доступен для реагентов, используемых при синтезе. Основой линейных полимерных цепей мог бы быть либо полистирол, либо полиамид, если желательно сделать их более похожими на цепь пептида, как предложено в работе [11].

Ни один из носителей, используемых до сих пор, не является идеальным. По-видимому, наиболее быстрый прогресс в разработке идеального носителя можно ожидать в результате сотрудничества между химиками, работающими в области получения и модификации полимеров и синтеза пептидов.

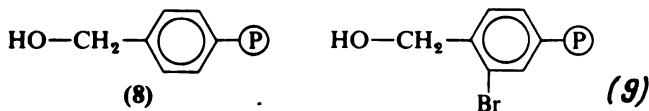
7.2.2. Связь между пептидом и смолой

Для успешного осуществления ТФСР критическим фактором является выбор надлежащей эфирной связи для присоединения концевых аминокислотного остатка к полимерному носителю. Эта пептидная связь теоретически должна быть полностью устойчива в течение всех операций сборки необходимой пептидной последовательности на полимере, а затем полностью расщепляться после окончания синтеза в достаточно мягких условиях, чтобы сам пептид не повреждался. Решающим моментом является различие в реакционной способности связи между пептидом и смолой и связи с пептидом лабильной блокирующей группы в α -положении аминокислот, которую необходимо удалить на каждой стадии синтеза. Теоретически эти группы должны удаляться под действием реагентов качественно разных типов, так чтобы связь между пептидом и смолой и все группы, блокирующие боковые цепи, были совершенно устойчивы по отношению к реагентам, применяемым для удаления защитных групп в α -положении. Однако в стандартной системе ТФСР (схема 2) это не так. Все обычно используемые блокирующие группы неустойчивы по отношению к кислотам, и успех зависит от того, существует ли очень большое различие в скоростях расщепления групп этих двух видов под действием кислот. К сожалению, со стандартной системой это различие в скорости недостаточно велико для того, чтобы надежно полностью удалить группы Вос без потери при этом смолой некоторой части пептида. В синтезе рибонуклеазы А, о котором речь шла выше [3], в течение 123 циклов удаления защитных групп смола теряет око-

ло 85 % пептида. В то время как при синтезе небольших пептидов медленное отщепление от смолы не являлось серьезной проблемой, оно может быть очень опасным при синтезе больших пептидов или белков. Дело не только в том, что будет потеряна большая часть синтезированного пептида, но и в том, что вновь открывающиеся гидроксильные группы смолы будут центрами для присоединения аминокислот и будут инициировать таким образом новые цепи, приводя к возможности загрязнения продукта более короткими пептидами, у которых не хватает ряда аминокислотных остатков.

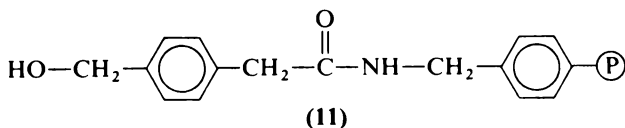
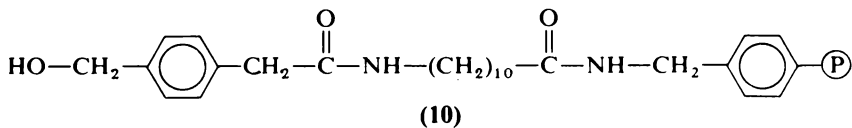
В рамках селективного расщепления эфиров кислотами систему можно улучшить путем увеличения стабильности связи пептида со смолой или применяя более лабильные блокирующие группы в α -положении. Оба этих подхода уже применяли в ТФСР. Если используют более лабильные блокирующие группы в α -положении, такие, как Ppos, Bros, Tmz, Ddz или Nps, удаление защитных групп можно осуществить при обработке кислотой в достаточно мягких условиях, когда связь между пептидом и смолой еще не будет в заметной мере расщепляться. Однако при использовании большинства из этих блокирующих групп возникают определенные проблемы (разд. 7.2.3), и поэтому до настоящего времени они не нашли широкого применения.

Изучен также альтернативный подход, связанный с усилением связи между пептидом и смолой. Меррифилд в своей первой статье по ТФСР [1] показал, что нитрование или бромирование хлорметилированного полимера значительно увеличивает стабильность связи пептида со смолой по отношению к расщеплению под действием кислоты. Недавно бромированную смолу (9) использовали для осуществле-

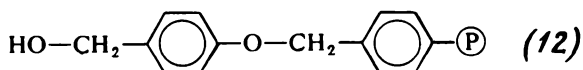


ния весьма впечатляющего синтеза β -липотропина, состоящего из 91 остатка [14], однако в других случаях это не улучшало синтез по сравнению со стандартным методом. Несколько исследователей избрали более гибкий подход. Они вставили между концевой аминокислотой и смолой промежуточный мостик (или "рукоятку"). Эти мостики были предназначены не только для того, чтобы изменить стабильность связи пептида со смолой, но также и для того, чтобы отодвинуть растущую пептидную цепь от полимерной матрицы и свести таким образом к минимуму взаимодействие между пептидом и смолой, увеличив в результате однородность и реакционную способность

растущих концов пептидной цепи. В работах [15, 16] мостики были введены с помощью фенилацетамидометильной группы (ФАМ). Смола (10) содержала, кроме того, дополнительную 11-членную метиленовую цепь для отделения пептида от матрицы смолы, в то время как в смоле (11) группа ФАМ была присоединена к полимеру непосредственно.

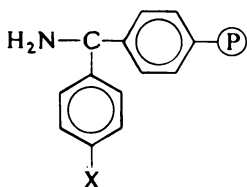


Реакционная способность аминокислотных полимеров, так же как и реакционная способность обычных боковых защитных групп бензильного типа, по отношению к расщеплению под действием кислот определяется по крайней мере двумя факторами. Одним из них является природа С-концевого аминокислотного остатка, причем в значительной мере дело в стерических затруднениях, обусловленных влиянием боковой группы аминокислоты. Например, пептиды, имеющие С-концевые остатки глицина, пролина и гистидина, будут легко отщепляться от смолы, поэтому в этих случаях при синтезе длинных пептидов могут иметь место значительные потери. В отличие от них пептиды, имеющие в качестве С-концевого остатка валин, изолейцин и фенилаланин, значительно более стабильны. Другим фактором является электронная плотность на атоме кислорода эфирной группы, связывающей пептид со смолой. В стандартной смоле Меррифилда, полученной из хлорметилированного полистирола (5), связь аналогична той, которая существует в *n*-алкилбензильном эфире. Как отмечено выше, она слишком лабильна для синтеза длинных пептидов с использованием α-Вос-групп. Введение электронодонорных заместителей, как это показано, например, в полимерах (9), (10) и (11), позволяет получить значительно более стабильные эфирные связи между пептидом и смолой. Установлено, что связь со смолой, содержащей группу ФАМ (11), в 100 раз более стабильна, чем со стандартной смолой Меррифилда (8). И наоборот, при использовании в системах, основанных на более лабильных α-блокирующих группах (разд. 7.2.3), пригодны такие смолы, как, например, (12) [17].



В этом случае заместитель в *пара*-положении фенильного кольца связывающей группы делает эфирную связь с пептидом чрезвычайно лабильной и пептид можно удалить при обработке безводной ТФУК.

Так как многие пептидные гормоны существуют в виде амидов, особенно интересно синтезировать именно такие соединения. Поэтому было разработано несколько смол, предназначенных для получения амидов непосредственно при расщеплении НФ. Первой среди них была смола с бензгидриламинными группами (БГА) (13) [18]. Если получить стандартную аминометильную смолу, аналогичную той, которая разработана Меррифилдом, и ацилировать ее аминокислотой, то образующаяся N-C-связь очень устойчива в безводной НФ. Так, например, дело обстоит в случае связи ФАМ—аминополистирол в смоле (11). Введение второго фенильного кольца, как это сделано, например, в полимере (13), увеличивает стабильность карбониевого иона, образующегося в качестве промежуточного продукта в процессе расщепления связи, и обработка аминокислотной или пептидной смолы с БГА-группами дает пептидный амид, особенно в тех случаях, когда C-концевая аминокислота пептида относится к тому типу, который облегчает расщепление связи. Если же синтезированный пептидный амид содержит C-концевой аланин или другой остаток, который увеличивает стабильность связи N-C, то обработка НФ при обычных условиях (0°C, 30 мин) не приводит к отщеплению пептидного амида от смолы. Лабильность связи N-C в смолах с группами БГА можно увеличить путем введения электронодонорных заместителей в *пара*-положение ароматических колец [например, получая полимеры (14) и (15)]. Синтезированный с этой целью *p*-метокси-БГА (15) оказался слишком неустойчив для синтеза C-концевых глицинамидов, в то время как *p*-метил-БГА (14), по-видимому, имеет стабильность, близкую к той, которая необходима при использовании в общем синтезе пептидных амидов [19].



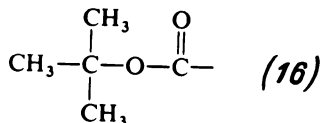
(13) X = —H

(14) X = —CH₃

(15) X = —OCH₃

7.2.3. Защитные группы и их удаление

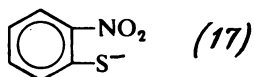
α -Блокирующие группы. Многие пептиды синтезированы с помощью "стандартной системы" ТФСР, в которой использована α -Вос-аминокислота. Вос-группу (16) удаляют обработкой 1 М НСl в ледяной ук-



сусной кислоте, 4 М НСl в диоксане или, наиболее часто, безводной ТФУК в дихлорметане или в хлороформе. ТФУК, по-видимому, несколько более агрессивна, чем НСl, и поэтому отщепляет несколько больше пептида от смолы. ТФУК в дихлорметане — приблизительно в два раза более мощное средство для удаления Вос и родственных уретановых блокирующих групп, чем в хлороформе при той же концентрации. Скорость отщепления кислотой групп Вос зависит от положения Вос-аминокислоты в пептидной цепи, от природы полимерного носителя и от степени набухания полимера в используемом растворителе. Под действием 4 М раствора НСl в диоксане Вос-группы растворенного пептида удаляются приблизительно с той же скоростью, что и в 1 М растворе НСl в уксусной кислоте. Более высокая концентрация НСl в диоксане, вероятно, необходима потому, что большая часть кислоты связана в виде соли оксония. При использовании смолы Меррифила да раствор НСl в диоксане, наоборот, был значительно эффективнее, чем НСl в уксусной кислоте, так как полистирол очень сильно набухает в диоксане и очень мало — в уксусной кислоте. Во всех реакциях ТФСР матрица смолы должна быть сильно сольватирована для того, чтобы реагенты и растворители легко проникали в бусинки. Для удаления Вос-групп использовали растворы с различными концентрациями ТФУК в дихлорметане, но наиболее часто применяют концентрации 25 или 50 % (по объему). Использовали также и чистую ТФУК, особенно с БГА-смолами, однако вследствие того, что смолы не набухают в ней достаточно хорошо, нельзя рекомендовать ее широкое применение. В одном из случаев, для того, чтобы быть уверенным в полном удалении Вос-групп, применяли двойную обработку смол с БГА-группами сначала чистой ТФУК, а затем ее 25 %-ным раствором [21].

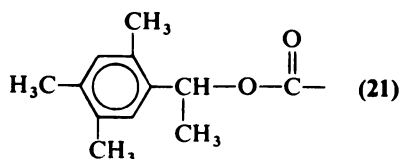
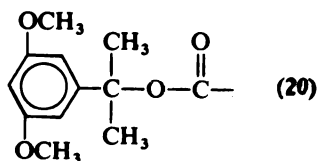
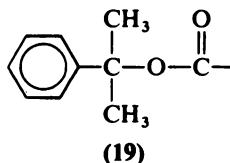
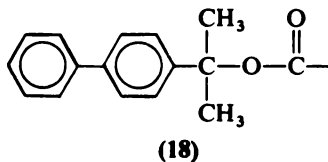
Отщепление пептидов от смолы в ходе повторяющегося удаления защитных групп под действием кислоты и их повреждение, вызывае-

мое сильными кислотами, послужили стимулом к применению для ТФСР более лабильных α -блокирующих групп. Рассмотрим структуру некоторых из этих групп. Первой среди них нашла применение при ТФСР *o*-нитрофенилсульфенильная группа (17), с помощью кото-



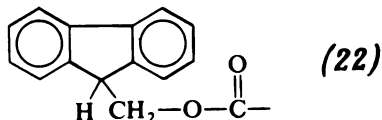
рой синтезировали октадекапептид 'брадикинилбрадикинин [22]. Однако с тех пор ее использовали очень редко. Из-за чрезвычайно высокой лабильности этой блокирующей группы необходимо, чтобы производные аминокислот находились в виде солей, иначе карбоксильные группы будут медленно отщеплять группу Nrs . Это также является проблемой в случае других чрезвычайно лабильных групп, таких, как $Wros$. Так как кислоту необходимо регенерировать из соли сразу же после того, как ее использовали в реакции конденсации, это приводит к затратам дополнительных усилий и очень неудобно, особенно при автоматизации ТФСР. Группы Nrs можно удалить очень разбавленным раствором HCl в хлороформе или нейтральным нуклеофилом, таким, как тиацетамид. В случае пептидов, содержащих триптофан, необходимо использовать тиацетамид или нейтральный тиол. Группа $Wros$ (18) приблизительно в $1,3 \cdot 10^6$ раз более реакционно-способна по отношению к ТФУК, чем группа Wos [23], поэтому ее также можно отщепить от пептидов под действием чрезвычайно разбавленных безводных растворов кислот. Тщательное сравнение ряда пептидов, синтезированных с помощью $Wros$ - и Wos -аминокислот, свидетельствует о том, что применение $Wros$ -аминокислот, по-видимому, дает более чистый продукт.

Промежуточное положение по стабильности между Wos - и $Wros$ -группами занимают три уретановые блокирующие группы: $Pror$ (19), Ddz (20) и Tmz (21). Эти группы соответственно приблизительно в



6,10 и 30 раз более устойчивы по отношению к ТФУК, чем группа Врос. Группа Tmz в свою очередь в 4000 раз более чувствительна к ТФУК, чем группа Вос. Все эти группы в ограниченной степени использовали при ТФСП, и все они имели определенные преимущества, поскольку позволяли получить производные, которые устойчивы в свободных кислотах, что устраняет необходимость регенерации свободной кислоты непосредственно перед использованием. Группа Tmz вносит дополнительное преимущество, так как соответствующее производное потенциально менее дорого, чем другие соединения, позволяющие вводить очень лабильные группы. Более того, так как группа Tmz оптически активна, она обеспечивает дополнительное потенциальное преимущество, помогая обеспечивать оптическую чистоту производных аминокислот, используемых при синтезе. Применение оптически чистых реагентов будет приводить к диастереомерным производным D, L-аминокислот, которые можно разделить кристаллизацией. Иногда оптические изомеры реагента могут вступать в реакцию конденсации с различной скоростью. В этом случае это могло бы благоприятствовать введению в пептид желаемого оптического изомера аминокислоты.

Использование флуоренилметоксикарбонильных групп [Fmoc, (22)]

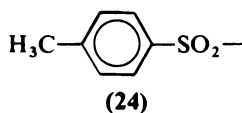
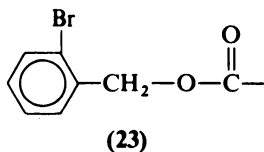


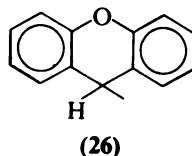
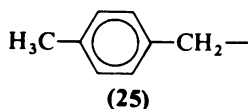
дает возможность избежать проблем, связанных с селективным расщеплением кислотой для удаления временных защитных групп, поскольку она устойчива по отношению к кислотам, но отщепляется от аминокислот при обработке в безводной среде вторичным амином, например пиперидином. В работе [12] эта группа недавно была использована в весьма впечатляющем синтезе, причем ее использовали в сочетании с предложенной в той же работе полиамидной смолой. В этом случае удаление защитных групп проводят при обработке 20 %-ным пиперидином в ДМФА в течение 20 мин. Эту группу необходимо более тщательно количественно определять в ТФСП на полистирольной смоле, так как использованию высоких концентраций вторичных аминов может мешать недостаточная стабильность связи между пептидом и смолой в стандартной системе Меррифилда. Частично успехи, достигнутые в работе [12], возможно, обусловлены тем фактом, что авторы применяли для присоединения пептида к полимеру связь эфирного типа, аналогичную (12), с целью добиться возможности отщепления пептида от

смолы на последней стадии путем обработки ТФУК. Однако эта модификация приводила к увеличению скорости расщепления связи в кислых условиях, хотя и делала, возможно, ее более стабильной по отношению к нуклеофильному замещению амином. Было бы хорошо, если бы оказалось, что группу Fmoc можно сочетать с более лабильной в кислых условиях связью пептида с носителем.

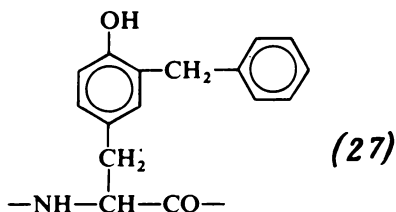
Защита функциональных групп в боковой цепи. Набор защитных групп, выбираемых для функциональных групп в боковой цепи при ТФСП, зависит от природы групп, используемых для защиты α -групп, а также от типа связи пептида со смолой. Если применяют стандартную систему ТФСП, основанную на смоле Меррифилда (8), или систему, имеющую связи со смолой аналогичной реакционной способности [(9), (10), (11) или смолы с аминогруппой типа (14)] с отщеплением на заключительной стадии пептида от смолы с помощью безводного HF, то защитные группы для боковых цепей можно выбирать из числа тех, которые отщепляются одновременно с отделением пептида от смолы под действием HF. Это блокирующие группы бензильного типа, причем они имеют приблизительно ту же устойчивость к действию кислот, как и эфирные связи пептида со смолой.

Хотя набор таких защитных групп, которые с самого начала использовали для ТФСП [7], еще до сих пор применяют для синтеза некоторых пептидов, в последнее десятилетие были сделаны определенные улучшения, которые значительно увеличили общий выход пептидов по этому методу. В настоящее время наиболее часто для блокирования боковых цепей серина и треонина используют сложные бензильные эфирные, для глутаминовой и аспаргиновой кислот — простые бензильные эфирные, для тирозина — 2-бромбензоилоксикарбонильные (23), для гуанидиновой группы аргинина и имидазольной группы гистидина — *n*-толуолсульфонильную (24), для ϵ -аминогруппы лизина — 2-хлорбензоилоксикарбонильную, для тиоспиртовой группы цистеина — 4-метилбензильную (25), а для ω -амидных групп аспарагина и глутамина — 9-ксантенильную группу (26). Эти блокирующие группы удовлетворительно удаляются под действием безводной HF при 0°C в течение 30 мин и имеют то преимущество, что позволяют осуществлять все реакции конденсации с помощью ДЦК.





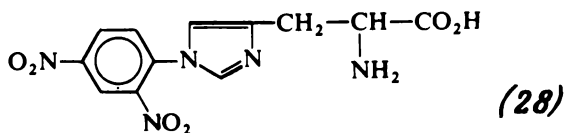
Первоначально рекомендованные простые бензильные эфирные группы для тирозина и ϵ -бензилоксикарбонильные группы для лизина слишком лабильны и их нельзя применять, поскольку они частично удаляются под действием ТФУК при повторяющихся циклах деблокирования. Дополнительная проблема с О-бензилтирозином заключается в алкилировании тирозинового кольца бензильным фрагментом в процессе его отщепления под действием HF. В некоторых пептидных последовательностях, например в тех случаях, когда по обеим сторонам тирозина находится глицин или аланин, и при условии, что нет влияния стерических затруднений, пептид, содержащий 3-бензилтирозин (27), был единственным продуктом расщепления под действием HF даже в присутствии больших количеств акцепторов. Использование Brz-группы не только обеспечивает достаточную стабильность в течение повторяющихся стадий удаления защитных групп, но приводит к большему удалению бензильной группы от тирозинового кольца и подавляет внутримолекулярное алкилирование, которое так легко протекает с бензиловыми эфирами.



Для защиты аргинина при общем ТФСР, когда для расщепления используют HF, рекомендуют только одну защитную группу — *n*-толуолсульфонильную. Нитрогруппа также отщепляется от аргинина под действием HF, однако она приводит к трудностям при синтезе. Вследствие большого интереса к биологически активным пептидным амидам часто желательно синтезировать пептидную последовательность на смоле Меррифилда, а затем отщепить равные части продукта под действием HF и аммиака. Аммонолиз пептидов, содержащих нитро-аргинин, приводит к частичному (иногда и полному) превращению нитро-

аргинина в орнитин. Сообщают также о превращении нитроаргинина в орнитин в некоторых случаях, даже если для расщепления используют HF. Это превращение, по-видимому, могут катализировать другие основные остатки аминокислот (например, гистидин), находящиеся поблизости в пептидной цепи.

Если в ТФСП используют тозилгистидин, α -Вос-группы необходимо удалять с помощью ТФУК, так как HCl вызывает быстрое отщепление тозилных групп от имидазольных колец. Хотя в некоторых случаях наличие таких свободных имидазольных групп в нанесенном на смолу пептиде не приносит вреда, вообще говоря (например, при синтезе ангиотензина I), последовательность полностью нарушается при проведении следующих реакций конденсации. Приемлемой альтернативой Тос-гистидину служит Dnp-гистидин (**28**), однако в этом случае для отщепления группы Dnp требуется дополнительная стадия, так как она устойчива по отношению к HF. Путем обработки нанесенного на смолу пептида раствором тио-

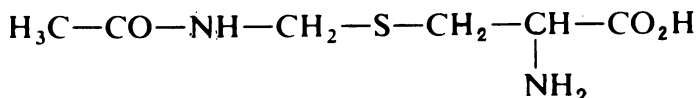


фенола в ДМФА группу Dnp можно отщепить от гистидина таким образом, чтобы пептид еще оставался на смоле. С другой стороны, в случаях, когда пептид будет присоединяться снова, как это бывает при связывании пептидов с белком-носителем при синтезе антигенов, группу Dnp можно удалить на более поздних стадиях в процессе отщепления и очистки. После завершения реакции конъюгации комплекс пептид – белок можно обработать меркаптоэтанолом для того, чтобы удалить группу Dnp. По тем же соображениям иногда желательно защитить боковые цепи лизина в процессе отщепления под действием HF и при очистке. В этих случаях пептиды целесообразно синтезировать с лизином, содержащим в ϵ -положении группу Tfa, так как эта группа устойчива по отношению к HF. В таких пептидах группу Tfa удаляют после конъюгации путем обработки комплекса пептид – белок 1 M раствором пиридина при 0°C. Это ни в коей мере не означает, что обработка происходит в мягких условиях, так как иногда происходит деструкция пептида другого вида, особенно если он содержит чувствительные к основаниям группы, например аспарагин и глутамин. Однако данные методы позволяют применять постоянные защитные группы для этих причиняющих беспокойство боковых групп, при-

чем их удаление на заключительной стадии протекает вполне удовлетворительно.

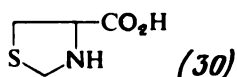
Наибольшее беспокойство среди аминокислот при пептидном синтезе по-прежнему вызывает цистеин. Во многих методиках ТФСР, особенно при синтезе аналогов окситоцина и вазопрессина, используют S-бензильную группу. Эта группа устойчива по отношению к HF, и ее необходимо удалять восстановительным отщеплением натрием в жидком аммиаке. Хотя эта методика эффективна с окситоцином, вазопрессином и некоторыми другими пептидами, многие пептиды, содержащие пролин, быстрее расщепляются, чем происходит удаление S-бензильной группы. При твердофазном синтезе содержащих цистеин пептидов используют также *n*-метоксибензильные группы. Группа MoB легко удаляется HF, однако она, по-видимому, слишком лабильна и частично удаляется при повторяющейся обработке ТФУК. S-*n*-Метилбензильная группа (MeB), вероятно, имеет приблизительно нужную стабильность в качестве блокирующей группы цистеина, удаляемой HF.

Если блокирующие группы у функциональных групп -SH цистеина удаляют HF одновременно с отщеплением пептида от смолы, то, учитывая окисление групп -SH с образованием соответствующих дисульфидных мостиков, следует принять некоторые меры предосторожности. Если может образовываться внутримолекулярный циклический дисульфид, как это имеет место для окситоцина, вазопрессина и соматостатина, то необходимо до очистки провести окисление пептида в сильно разбавленном растворе кислородом или феррицианидом. С другой стороны, в тех случаях, когда дисульфид образуется с двумя разными пептидами, сульфгидрильные группы необходимо держать в восстановленном состоянии на всем протяжении стадии очистки пептида, для того чтобы предотвратить потери в результате образования дисульфидных связей между "хорошими" пептидами и "ошибочными последовательностями". Один из применяемых для этого методов состоит в превращении в процессе очистки сульфгидрильных групп в S-сульфонаты с последующим их восстановлением и окислением с образованием "правильных" дисульфидных мостиков. Другой метод заключается в использовании устойчивых в HF защитных групп, таких, как ацетамидометильные [AcM, (29)], которые не будут затрагиваться во время очистки пептида. Затем их можно удалить путем обработки ионами ртути или непосредственным окислением до дисульфидов иодом. К сожалению, группа AcM недостаточно стабильна в HF, и некоторое количество дисульфидов, которое обычно об-



(29)

наруживают в продукте отщепления пептида под действием HF, усложняет завершающие стадии реакции. Анализ пептидов, содержащих остатки Cys (Acm), иногда приводит к путанице. Непосредственный гидролиз Cys (Acm) частично превращает его в тиазолидин (30). Однако, если гидролиз проводить в присутствии меркаптоэтанола, будут получаться некоторые количества цистина и цистеина. Цистеин

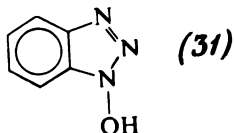


можно спутать с пролином, так как он выходит из анализатора в том же месте и имеет сильную полосу поглощения при 440 нм, интенсивность которой равна половине величины аналогичной полосы пролина. Окисление пептидов, содержащих остатки Cys (Acm), надмуравьиной кислотой позволяет определить их обычным образом как цистеиновую кислоту.

Многие пептидные гормоны в качестве концевой аминокислоты содержат пироглутамильный остаток. Пироглутаминовую кислоту можно легко ввести в пептиды при ТФСР реакцией конденсации, осуществляемой с помощью ДЦК. При ТФСР также используют ее производное — Z-пироглутаминовую кислоту. Преимущество этого соединения состоит в том, что оно лучше растворимо в ДХМ, в то время как для проведения реакции непосредственно с пироглутаминовой кислотой необходимо использовать ДМФА. Однако Z-пироглутаминовую кислоту не следует применять, если пептид будут отщеплять от смолы аммонолизом, так как в этом случае раскрывается пироглутаминовое кольцо и концевой остаток глутаминовой кислоты. Так как иногда желательно получить амидный, а в некоторых случаях — аналог данного пептида со свободной карбоксильной группой на смоле Меррифилда, рекомендуют использовать незащищенную пироглутаминовую кислоту.

Обычно аспарагин и глутамин нельзя конденсировать с помощью ДЦК, не опасаясь дегидратации ω-амида до нитрила. Содержащий нитрил остаток включается в пептид, и его впоследствии очень трудно обнаружить. Такие нитрилсодержащие пептиды, вполне возможно,

приводили бы к совершенно неправильным результатам в экспериментах, осуществляемых с синтетическими пептидами. Хотя группа $\text{C}\equiv\text{N}$ имеет очень характерную и хорошо разрешенную полосу в ИК-спектре, интенсивность полосы и даже возможность обнаружить ее сильно зависят от строения соединения, особенно если в нем содержатся другие азот- и кислородсодержащие функциональные группы. По этой причине для того, чтобы продемонстрировать наличие в пептиде групп $\text{C}\equiv\text{N}$, нельзя реально использовать инфракрасную спектроскопию. Дегидратация хуже идет с глутамином, чем с аспарагином, и имеет место только в то время, когда аминокислота активирована ДЦК для конденсации. Однако, если глутамин и аспарагин включены в цепь пептида, дальнейший контакт с ДЦК не наносит вреда. Для того чтобы избежать этой проблемы, глутамин и аспарагин были введены с ТФСР стандартным способом с использованием *n*-нитрофениловых эфиров, которые не вызывают нежелательных побочных реакций. Однако эти активные эфиры вступают в реакции конденсации значительно медленнее, чем промежуточные соединения, образующиеся при активации ДЦК, поэтому для удовлетворительного проведения реакции необходимо использовать большие избытки реагентов и проводить процесс длительное время. В некоторых случаях даже в таких условиях полного протекания реакции конденсации достигнуть не удается. Недавно ряд исследователей осуществил конденсацию аспарагина и глутамина с участием промежуточных частиц, образующихся при активации ДЦК в присутствии оксибензотриазола (**31**). В этом случае, вероятно, немедленно образуются активные эфиры ОБТ еще до того, как в заметной мере пройдет дегидратация. Метод с использованием в качестве конденсирующего агента смеси ДЦК и ОБТ нельзя рекомендовать для пептидов, содержащих тозилгистидин, так как имидазолитозильная группа в этих условиях отщепляется. Поскольку реакции конденсации с использованием смеси ДЦК и ОБТ иногда приводят к ряду затруднений, для окончательного решения вопроса о возможности применения этой пары для активации необходимо дождаться результатов дальнейших исследований.



В тех случаях, когда ω -амидная группа аспарагина или глутамин-на замещена, дегидратация не происходит. Поэтому изучена возможность применения ряда блокирующих групп для защиты амидов, но ни одна из них не кажется идеальной. Производные 9-ксантена (26) очень легко получить, и они обеспечивают необходимую защиту от дегидратации в реакциях конденсации, протекающих с участием ДЦК. Однако эта группа недостаточно стабильна для того, чтобы сохраняться в течение повторяющихся стадий удаления защитных групп под действием ТФУК. Часто при ТФСП наблюдали разрыв связей между глутаминным остатком пептида и смолой вследствие циклизации N-концевой глутаминовой группы до пироглутаминовой. Специально для того, чтобы избежать этой проблемы, в качестве деблокирующего агента при ТФСП первоначально использовали ТФУК, однако эта реакция все еще имеет иногда существенное значение в некоторых случаях. Присутствие блокирующих групп на амиде во время одновременно протекающих стадий удаления защитных групп и конденсации позволяет уберечь пептид от нежелательных разрывов. Применение производных с группами Xan позволяет получать с очень впечатляющими выходами некоторые глутамин- и аспарагинсодержащие пептиды. Одна из проблем при использовании производных с группами Xan , особенно производного аспарагина, состоит в том, что N-ацилмочевина, образующаяся в качестве побочного продукта в реакции конденсации с участием ДЦК, совершенно нерастворима. Это не может не приводить к трудностям в стандартных реакциях конденсации, когда используют 2,5-кратное количество Boc-аминокислот и ДЦК, однако, если конденсацию необходимо повторять, причем в условиях, когда большая часть производных Boc-Asn (Xan) будет превращаться в ацилмочевину, образующийся очень тонкий осадок может забивать пластинку фильтра реакционного сосуда и мешать фильтрованию на последующих стадиях промывки. Прибавление ДМФА к реакционной системе по окончании периода конденсации до фильтрования в значительной мере снижает эти трудности. Для блокирования ω -амидных функциональных групп применяли также *n*-метоксibenзгидрильные группы, однако эти производные значительно труднее синтезировать, и они более дорогие. Кроме того, группа занимает больший объем и может вызывать много проблем при конденсации, и к тому же она недостаточна стабильна для того, чтобы выдержать повторяющиеся стадии удаления защитных групп под действием ТФУК. Использовали

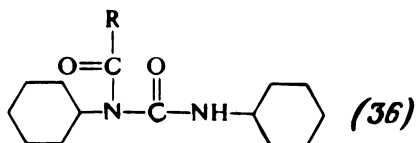
также и N-2,4-диметоксибензильные группы, однако они вряд ли достаточно лабильны для того, чтобы удаляться HF.

Весьма желательно иметь законченные системы ТФСП, в которых для удаления защитных групп на заключительной стадии не требовалось бы использовать HF. Это обусловлено тем, что некоторые пептиды и белки необратимо разрушают под действием HF по неизвестному в настоящее время механизму, причем установлено, что побочные реакции, вызываемые этим реагентом, являются достаточно серьезной причиной для того, чтобы сделать синтез некоторых пептидов практически невозможным (например, когда они содержат последовательности Asp-Gly, см. разд. 7.2.7). В некоторых случаях было найдено, что использование смеси HBr и ТФУК наносит больший ущерб, чем HF.

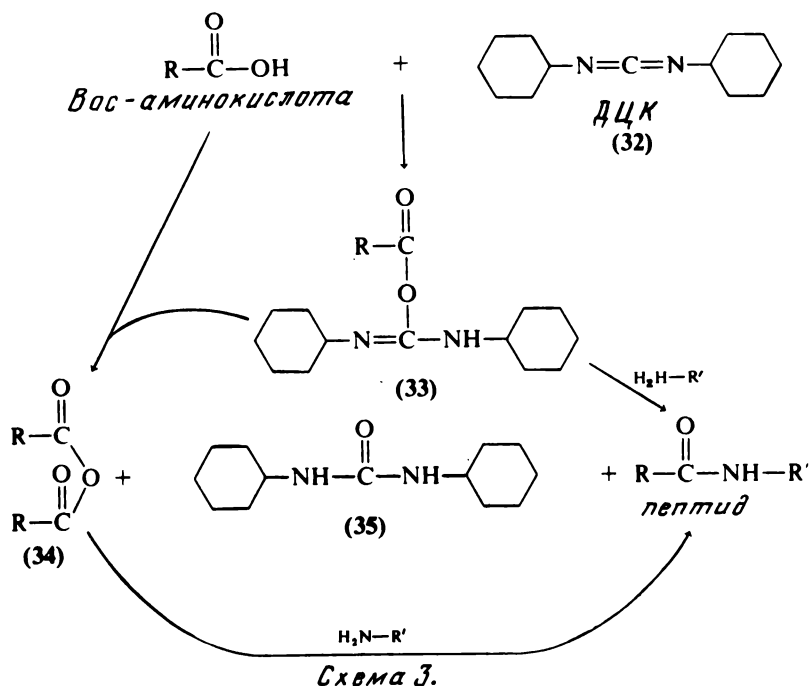
Если функциональные группы боковой цепи блокированы *трет*-бутильными группами и смола содержит фенильную эфирную связь (12) [17] (разд. 7.2.2), для отщепления и заключительного деблокирования пептида можно использовать ТФУК или раствор HCl в диоксане. В этой системе для защиты α -заместителей необходимо использовать либо группы, которые очень неустойчивы по отношению к кислоте, такие, как Bros или Nps, либо группы, удаляемые по другому механизму (например, Fmoc, удаляемые основанием). Возможен и другой вариант, когда в качестве блокирующих используют группы бензильного типа, которые могли бы удаляться в растворе гидрированием пептида после отщепления от смолы, хотя этот метод может налагать серьезные ограничения на выбор аминокислот, так как некоторые из них (такие, как метионин и цистеин) обычно неустойчивы в условиях, при которых проводят гидрирование. Еще не вполне ясно, можно ли удовлетворительно проводить процесс с участием аргинина, используя систему ТФСП, основанную на отщеплении блокирующих групп в боковой цепи под действием ТФУК. При синтезах в растворах, в которых для деблокирования используют ТФУК, аргинин можно использовать и без защитной группы на гуанидине, поскольку достаточной защитой служит протонирование. Этот метод, однако, нельзя рекомендовать для ТФСП. Возможно, подходящим для этой цели окажется производное, содержащее гуанидино-*бис*-адамантилоксикарбонильную группу.

7.2.4. Реакции конденсации

Обычно в качестве конденсирующего агента в ТФСР используют дициклогексилкарбодимид (**32**), поэтому и другие методы получения пептидных связей необходимо оценивать по сравнению с этим стандартным методом. Реакции конденсации с участием ДЦК (схема 3) протекают быстро и обычно не сопровождаются побочными нежелательными процессами, за исключением отмеченных выше случаев с аспарагином и глутамином, если используют рекомендуемые производные. Рацемизация Вос-аминокислот не является проблемой. В тех случаях, когда используют Вос-His(Bzl), может, однако, происходить заметная рацемизация, поэтому рекомендуют применять вместо него Вос-His(Tos). Эффективность реакций конденсации с участием ДЦК снижается в результате перегруппировки активной промежуточной частицы [О-ацилмочевина (**33**)] в нереакционноспособную N-ацилмо-



чевину (**36**). Скорость перегруппировки зависит от природы Вос-аминокислоты и от полярности растворителя, причем перегруппировке благоприятствует полярная среда, например ДМФА. Если пространственные затруднения вызывают торможение реакции конденсации, большая часть реакционноспособного промежуточного соединения может теряться. По этим причинам для увеличения эффективности целесообразно повторять реакцию конденсации со свежими порциями Вос-аминокислоты и ДЦК, а не продолжать реакцию конденсации в течение более длительного периода времени, чем обычно используемые 2 ч. Если пространственные затруднения не приводят к замедлению реакции, очень часто проводимые при стандартных условиях (2,5-кратные количества Вос-аминокислоты и ДЦК), реакции конденсации заканчиваются уже через несколько минут. Синтез брадикинина или ангиотензина таким способом должен постоянно давать отрицательные нингидринные контрольные тесты уже через 10 мин, и реакцию конденсации можно заканчивать вскоре после этого. Таким образом, синтетические операции можно значительно ускорить. Сообщают, что в некоторых случаях увеличение времени конденсации свыше этих необходимых пределов вызывает полное ацилирование нанесенного на смолу пептида и приводит к побочным продуктам.



Взаимодействие О-ацилизочевины с другой молекулой Вос-аминокислоты приводит к образованию симметричного ангидрида Вос-аминокислоты (34). Утверждают, что симметричный ангидрид является фактической ацилирующей частицей в реакциях конденсации при ТФСР [24], хотя определенно это и не доказано. Симметричные ангидриды Вос-аминокислоты весьма успешно можно использовать специально в качестве ацилирующего агента при ТФСР. Ангидрид для этого готовят заранее путем обработки Вос-аминокислоты фосгеном, получая таким образом после выделения чистый продукт [25]. Чаще всего ангидрид получают непосредственно перед использованием, смешивая два эквивалента Вос-аминокислоты с одним эквивалентом ДЦК. Эту реакцию проводят при 0°С. После удаления выпавшей в осадок дициклогексилмочевины (35) фильтрованием раствор симметричного ангидрида можно добавить к нанесенному на смолу пептиду для конденсации. Симметричные ангидриды реагируют с нанесенным на смолу пептидом очень быстро [26] и, как сообщают, дают прекрасные выходы связывания с большинством Вос-аминокислот. С проблемами пришлось столкнуться лишь при использовании

симметричных ангидридов для связывания аргинина (образование лактама) и аспарагина и глутамина, когда они содержат незащищенную ω -амидную группу. Несмотря на то что большинство работ с симметричными ангидридами аминокислот при ТФСП выполнены с полистирольными смолами, позволяющими свести к минимуму побочные реакции [27], недавно они были использованы для синтезов на полиамидной смоле [12], причем получены весьма впечатляющие результаты.

Одно из очевидных преимуществ использования симметричных ангидридов аминокислот при ТФСП состоит в том, что не может происходить отрыв цепи при активации ДИК остатка карбоновой кислоты на смоле. Проведенные ранее эксперименты по ТФСП с использованием смеси HCl с уксусной кислотой для удаления Вос-групп показали, что благодаря стабильным N-блокирующим функциональным группам иногда происходит отрыв пептидных цепей. По-видимому, это обусловлено активацией ДИК остатков уксусной кислоты, не полностью отмытыми от полимера. Для того чтобы избежать этой проблемы, в качестве деблокирующего агента использовали раствор HCl в диоксане. И действительно, это позволило ее устранить. Однако проблема вновь возникла после введения и широкого использования ТФУК для удаления защитных групп Вос. По-видимому, это связано с недостаточной нейтрализацией и отмывкой ТФУК. Поэтому при синтезе особое внимание необходимо обращать на то, чтобы промывку осуществляли достаточное число раз и большими объемами используемого для этого растворителя. Между деблокированием и нейтрализацией и между нейтрализацией и конденсацией необходимо промыть смолу со степенью сшивания 1 % по меньшей мере 6 раз, используя для этого по 20 мл растворителя на грамм смолы. Предполагают также, что отрыв пептида под действием ТФУК в некоторой степени может быть обусловлен захватом паров или капель ТФУК в оборудовании для ручного или автоматического синтеза. Поэтому особенно тщательно надо разрабатывать и использовать все оборудование для ТФСП, чтобы исключить возможность существования таких ловушек пара. Однако даже в этом случае значительные количества ТФУК, возможно, адсорбируются порами трубок и сосудов из тефлона.

Другим потенциальным источником трудностей является карбоновая кислота, связанная с полимерным носителем в результате ионного обмена. В стандартном методе присоединения первой Вос-аминокислоты к смоле при взаимодействии соли кислоты и третичного амина с хлорметилированной смолой амин может реагировать с хлорметильными группами, образуя на смоле четвертичные аммониевые группы.

Они имеют сильноосновные свойства и будут активно связывать Вос-аминокислоты, а также ТФУК или уксусную кислоту на стадии дебло-кирования. Эти четвертичные группы являются значительно более сильными основаниями, чем триэтиламин, обычно используемый для нейтрализации, поэтому для того, чтобы вытеснить анионы из этих групп, необходимо использовать большой избыток триэтиламина. Этим трудностям можно избежать, применяя методы присоединения, которые сводят к минимуму или вообще устраняют образование таких групп на смоле. Пептиды, заканчивающиеся N-концевым пролином, значительно более основны, чем пептиды, заканчивающиеся другими аминокислотами, и поэтому особенное внимание необходимо обращать на то, чтобы гарантировать полную нейтрализацию остатков пролина до осуществления реакции конденсации.

Некоторые исследователи пытались улучшить реакцию конденсации под действием ДЦК путем введения добавок в конденсирующуюся смесь. Эти добавки представляли собой вещества, которые способствуют образованию в качестве промежуточных соединений активных эфиров. Наиболее успешно в качестве такой добавки использовали 1-оксибензотриазол (31) [28]. Предполагаемым промежуточным соединением в этом случае является активный эфир ОБТ, который реагирует со связанной со смолой аминной компонентой со скоростью, приближающейся по величине к значению для промежуточного соединения, активированного ДЦК. Это отличает его от других активных эфиров, которые реагируют более медленно. Даже после нескольких лет исследований, однако, не вполне ясно, можно ли однозначно рекомендовать ОБТ для многостадийного синтеза, хотя твердо установлено, что он обеспечивает значительные преимущества при конденсации фрагментов методом ТФСР (см. ниже). В процессах конденсации с участием ДЦК также используют добавки N-оксисулцинимиды, причем в некоторых случаях это приводит к заметным улучшениям. В общем, однако, активные эфиры Nhs менее реакционноспособны, чем аналогичные частицы, получающиеся в присутствии ОБТ, и общая скорость реакции конденсации поэтому значительно меньше.

Для осуществления полного синтеза пептидов многостадийным методом ТФСР использовали и нитрофениловые эфиры, однако скорости были обычно значительно меньше, чем скорости реакции конденсации с участием ДЦК. Кроме того, обычно оказывается, что труднее получить и высокие выходы с участием активных эфиров. В настоящее время активные эфиры при ТФСР используют для конденсации

аспарагина и глутамина, хотя при работе с производными, у которых блокирована амидная группа, нет необходимости даже в этом. Необычная окислительно-восстановительная реакция конденсации, предложенная в работе [29] (схема 4), была использована авторами, а также и другими исследователями [30] и для ТФСП. В этом методе конденсирующими агентами служат 2,2'-дипиридилдисульфид (38) и триарилфосфин (37), которые активируют карбоксильную группу. Механизм процесса однозначно не установлен. При использовании трифенилфосфина, как первоначально предполагали в работе [29], скорость конденсации, по-видимому, несколько меньше, чем с ДЦК, хотя при правильном выборе арильной группы фосфина скорость можно увеличить [30]. Считают, что этот метод конденсации приводит к удовлетворительным результатам при работе с аргинином, глутамином и аспарагином и, по-видимому, не вызывает значительной рацемизации. Как метод ТФСП он, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения.

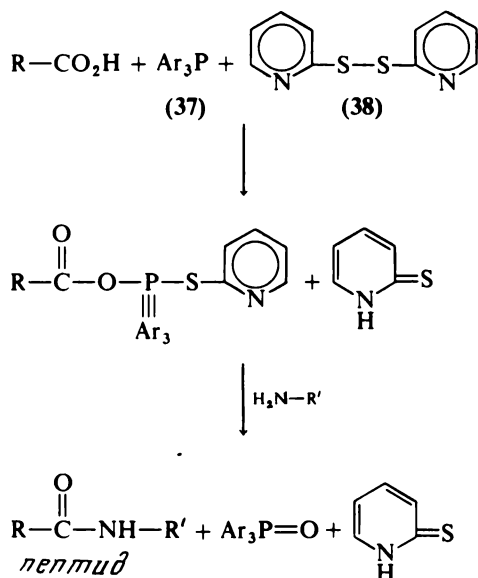
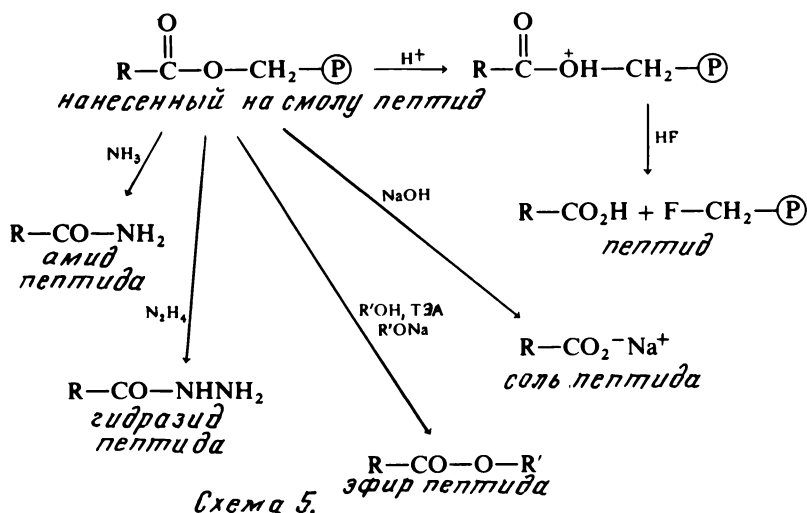


Схема 4.

7.2.5. Отщепление пептида от смолы

Для отщепления пептида от смолы Меррифилда, к которой он присоединен с помощью эфирной связи с участием замещенной бензильной группы, предложен ряд методов. Некоторые из них, которые нашли

наиболее широкое применение, показаны на схеме 5. В настоящее время наиболее популярен метод отщепления пептида от смолы Меррифилда, в соответствии с которым смолу обрабатывают жидким безводным HF при 0°C в течение 30 мин. Эту методику рекомендуют также для отщепления пептида от смолы на основе ПАМ, которая более устойчива, чем смола Меррифилда. Процесс протекает вполне удовлетворительно. Методику с использованием HF применяют и для отделения амидных пептидов от смол на основе БГА и МБГА (разд. 7.2.2).



Так как HF активно взаимодействует со стеклом, реакцию необходимо проводить в приборах, выполненных из инертных материалов, обычно из пластмасс. Безводная HF, как известно, представляет собой жидкость, кипящую при 19°C. Поэтому используемая аппаратура должна выдерживать некоторое внутреннее давление без малейшего риска утечки, так как HF очень токсична. Выпускаемые промышленно вакуумные линии, целиком выполненные из пластмасс, обеспечивают полную безопасность работы с HF при условии, что предприняты разумные меры предосторожности, диктуемые здравым смыслом. Эта аппаратура выполнена из малолетучих пластмасс и выдерживает высокий вакуум, применяемый для удаления последних следов HF по окончании реакции отщепления, удовлетворяя требованиям техники безопасности. Некоторые исследователи монтируют недорогую аппаратуру для работы с HF из полиэтиленовых сосудов и трубок. Так как это оборудование не выдерживает вакуума, HF удаляют, пропуская через

аппарат поток азота. Однако эти установки нельзя рекомендовать по нескольким причинам. Полиэтилен становится очень хрупким при температуре кипения сухого льда, которую необходимо использовать для конденсации HF, и сосуд может неожиданно разрушиться, освобождая большие количества HF. Кроме того, полиэтилен трудно удовлетворительно сварить в лабораторных условиях, и это оборудование не может реально быть непроницаемым при работе с вакуумом или избыточным давлением. Использовать поток азота для удаления HF не рекомендуется, так как это может привести к повышению температуры внутри реакционного сосуда, что в свою очередь будет способствовать нежелательным побочным реакциям (разд. 7.2.7).

Высокая стоимость приборов для работы с HF и другие недостатки, связанные с их использованием, побудили исследователей к поиску альтернативных кислотных реагентов для отщепления пептидов от смолы Меррифилда. Первоначально методика отщепления включала пропускание сухого газообразного HBr через суспензию смолы в неразбавленную ТФУК при 25°C в течение 90 мин. Эта методика применима ко всем пептидам, за исключением тех из них, которые содержат аргинин, так как для гуанидильной группы еще не разработаны подходящие защитные группы, удаляемые HBr. В более ранней работе по ТФСР использовали нитроаргинин, нитрогруппу которого затем удаляли каталитическим гидрированием. Однако использование этого производного вызывало новые проблемы (см. подраздел "Защита функциональных групп в боковой цепи" в разд. 7.2.3). Подходящей для аргинина при использовании в методике с участием HBr может оказаться *n*-метоксibenзолсульфогруппа [32], так как она значительно легче отщепляется под действием кислоты, чем используемая в настоящее время *n*-толуолсульфогруппа.

Для отщепления пептида от смолы Меррифилда используют также комплекс пиридин – HF [33], однако, поскольку он не находит достаточно широкого применения при ТФСР, о его достоинствах нельзя судить однозначно. По-видимому, основная трудность состоит в удалении реагента, так как он нелетуч. Предложено по истечении необходимого для отщепления времени (25°C, 60 мин) осаждать пептид, разбавляя смесь эфиром, а избыток HF немедленно удалять, пропуская пептид через колонку с набивкой для гель-фильтрации. В качестве еще одного реагента для отщепления пептида при ТФСР используют раствор трифторметансульфокислоты в ТФУК [34]. Этот реагент, хотя и не способен еще количественно отщеплять *n*-толуолсульфогруппу от арги-

нина при обычных условиях (25°C, 30 мин), как сообщают, может вызывать нежелательные побочные реакции. Комплекс трибромида бора с ТФУК, который очень рекомендуют для замены HF при ТФСП [35], по-видимому, сильнее способствует побочным реакциям алкилирования (см. ниже), чем HF, и небольшой личный опыт автора свидетельствует о том, что он уступает HF по качеству получаемых пептидов.

Во всех этих реакциях кислотного расщепления защитные группы бензильного типа боковых цепей отделяются в виде карбониевых ионов, причем *трет*-бутильная группа дает *трет*-бутильный карбониевый ион. Эти ионы легко взаимодействуют с содержащими нуклеофильные группы остатками аминокислоты, например метионином, тирозином и цистеином. В наиболее обычной методике с использованием HF добавляют 10 % (по объему) анизол, который является подходящим акцептором при синтезе многих пептидов. В "стандартной" системе ТФСП алкилирование *трет*-бутильными группами можно устранить, заканчивая сборку пептида на смоле одновременно с последней стадией удаления защитных групп. Это заключительное деблокирование служит также и для удаления всех аминокислот, связанных с группами смолы, которые способны участвовать в ионообменных процессах, таким образом позволяя получить более чистый продукт. В качестве акцепторов изучены также другие соединения, например фенол, резорцин и тиозифиры. Длительное время применяли метилэтилсульфид как индивидуально, так и в смеси с анизолом. В сочетании с реагентом на основе смеси BF_3 с ТФУК в качестве акцептора рекомендуют применять тиаанизол [35]. К смеси для отщепления пептидов, содержащих метионин, добавляют также метионин. Однако эти тиозифиры отличаются очень неприятным запахом. Кроме них, на стадии отщепления применяют и индол, причем особенно широко его используют в качестве предохраняющего акцептора при деблокировании под действием ТФУК, и триптофан.

При синтезах на смоле Меррифилда широко применяют отщепление пептидов нуклеофилами (схема 5). Например, связь можно расщепить путем аммонолиза, насыщая суспензию нанесенного на смолу пептида в метаноле безводным аммиаком при -20°C , закрывая сосуд и встряхивая содержимое в течение 2 дней при комнатной температуре. Иногда, особенно если у С-конца пептида содержится остаток пространственно-затрудненной аминокислоты, эта методика не приводит к положительным результатам. Также эффективным методом отщепления является гидразинолиз, осуществляемый при встряхивании нанесенного на смолу пептида в растворе безводного гидро-

зина в спирте. В этом случае получают гидразиды, пригодные для проведения дальнейшей конденсации фрагментов азидным методом. Удаление пептида переэтерификацией проводят в подходящем спирте с использованием в качестве катализатора третичного амина или алкоксид-иона. Все эти реакции, однако, вызывают проблемы при работе с пептидами, содержащими остатки глутаминовой или аспартагиновой кислот, так как эти остатки, содержащиеся в защищенном пептиде в виде бензиловых эфиров, будут превращаться в соответствующие амиды, гидразиды или эфиры. В этих случаях требуется более сложный подход.

7.2.6. Контролирование реакций ТФСР

Основная предпосылка ТФСР состоит в том, что все реакции можно довести до конца и получить в итоге однородные пептиды. На практике эта цель часто достигается не полностью. Хотя реакции деблокирования и конденсации проходят в основном до конца при синтезе некоторых малых пептидов, особенно если используют очень подвижные блокирующие группы для α -заместителей и когда применяют новые смолы, такие, как ФАМ, в обычной практике сырой продукт ТФСР содержит кроме целевого вещества целый ряд других соединений. При синтезе небольших пептидов эти побочные продукты часто присутствуют при низких концентрациях и могут быть легко удалены. С другой стороны, при синтезе длинных пептидов побочные продукты могут очень слабо отличаться по физическим и химическим свойствам от целевых, и поэтому отделить эти побочные продукты стандартными методами оказывается чрезвычайно сложно, если не невозможно. Ряд исследователей обнаружил, что одни и те же реакции удаления защитных групп или конденсации протекают значительно медленнее при ТФСР, чем в гомогенном растворе. Так как степень изменения скорости "нормальной" реакции сильно зависит от последовательности пептидов на смоле, часто невозможно предсказать, будут ли возникать проблемы при проведении данного синтеза. В тех случаях, когда удаление защитных групп или конденсация протекает с участием остатка, имеющего объемистый боковой заместитель, особенно если разветвление цепи приходится на β -положение аминокислоты, можно ожидать определенных трудностей. Иногда неудачное протекание этих реакций нельзя объяснить на основании данных представлений. Повидимому, это обусловлено взаимодействием между молекулами пептидов или между пептидом и матрицей, природа которого пока не ус-

тановлена. Обнаружено, что в определенных последовательностях неожиданно трудно удалить защитную группу с Вос-глутамина. Для того чтобы свести к минимуму проблемы, обусловленные такими неожиданными событиями при синтезе больших пептидов, реакции необходимо контролировать на всем протяжении.

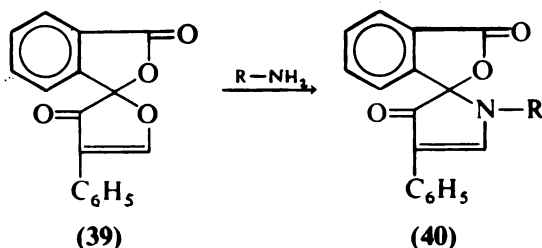
Идеальный контроль при ТФСП можно было бы осуществить с помощью системы, которая постоянно давала бы с высокой точностью степень деблокирования и конденсации в течение этих реакций. Данные такой непрерывно контролирующей системы можно было бы использовать для регулирования синтеза либо путем увеличения времени реакций, либо путем повторения сомнительной стадии. К сожалению, в настоящее время не существует таких систем, удовлетворяющих требованиям практики. Возможно, реально ближе всего к ним система, в которой непрерывно контролируют поглощение в ультрафиолетовой области групп Ddz (**20**) во время стадии деблокирования [9]. Так как группы Ddz имеют сильное поглощение при 280 нм, появление соответствующей полосы поглощения в растворе при деблокировании и исчезновение при конденсации могут служить указателем состояния реакции. При непрерывной регистрации зависимости поглощения от времени легко установить выход на плато, однако, будет ли этот предел соответствовать количественному протеканию реакции, определить более трудно. Физические характеристики таких контролирующих систем не подходят для определения с высокой точностью момента окончания реакции. На стадии деблокирования, например, трудно обнаружить добавление последних незначительных количеств блокирующих групп в раствор, который уже содержит большое количество поглощающих частиц. Удаление этих последних следов защитных групп, однако, является критичным для получения однородных пептидных продуктов. Подобным образом, поскольку для обеспечения полного связывания в реакции конденсации необходимо использовать большой избыток защищенной аминокислоты, уменьшение поглощения лишь до промежуточного значения снова не позволяет отчетливо заметить момент завершения реакции. Тем не менее эта система, хотя и не обеспечивает с высокой точностью получение данных об окончании реакции, позволяет получить сведения о протекании реакции в реальном масштабе времени.

Другие количественные системы контроля основаны на отборе проб и требуют прерывания синтеза во время проведения анализа. Эти системы связаны с обнаружением основных аминогрупп на смоле

путем ее обработки большим избытком легко определяемого аниона. После тщательного отмывания связанный анион вытесняют подходящим основанием и определяют. В качестве реагентов для этой цели применяют пиридинийхлорид [36], раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте [37] и пикриновую кислоту [38]. Последние два реагента используют в автоматических синтезаторах пептидов. Все эти методы, в которых на нанесенный на смолу пептид действуют кислыми реагентами, имеют недостатки. Анализ может привести к повреждению пептида либо в результате частичного расщепления неустойчивых к действию кислоты групп, либо при повреждении некоторых других чувствительных фрагментов. Так как анализ осуществляют со всем количеством смолы, любая такая побочная реакция нарушает весь синтез. Методика титрования довольно медленная, и теряется значительное время. Недостаточная точность, упомянутая выше при обсуждении определения окончания деблокирования, свойственна и этим системам, хотя определение свободных аминок групп, оставшихся на смоле после отщепления, осуществляется значительно точнее. В тех случаях, когда применяют контроль с помощью титрования во время синтеза, следует ожидать, что хлорметильную смолу нельзя будет использовать для присоединения первой аминокислоты по первоначальной методике Меррифилда, так как четвертичные аммониевые группы на смоле будут связывать титрант и приводить к возникновению большого фона (см. подраздел "Побочные реакции при присоединении к смоле" в разд. 7.2.7). Оставшиеся на полимере хлорметильные группы могут постепенно превращаться в четвертичные аммонийные соли под действием ТФУК, используемой на стадии нейтрализации, или медленно алкилировать пептидные цепи. Оба этих процесса приводят к путанице, постоянно увеличивая фон. Низкая скорость деблокирования содержащего тозилные группы гистидина также приводит к увеличению фона.

Для контроля полноты конденсации при ТФСП очень полезны качественные цветные реакции. Наиболее широко используют нингидринный тест [39]. Хотя он и недостаточно чувствителен для того, чтобы обеспечить абсолютно точное определение момента окончания реакции, во многих случаях с его помощью можно установить, что реакция конденсации осуществилась по крайней мере на 99 %. При использовании этого теста отобранную определенную часть смолы тщательно промывают смесью спирта с уксусной кислотой и спиртом для того, чтобы предотвратить приводящие к ошибкам реакции, обусловленные

присутствием в бусинках ацилмочевины. Некоторые нанесенные на смолы пептиды не вступают в эту реакцию, а N-концевой пролин дает коричневую окраску, которую часто трудно оценить количественно. Несмотря на эти ограничения, нингидринный тест очень полезен. Чувствительность контроля можно увеличить приблизительно в 10 раз путем использования флуорескамина (39) [40]. Этот реагент в благоприятных случаях позволяет определять глубину реакции конденсации вплоть до 99,9 %. Данное вещество быстро реагирует с первичными аминогруппами в пептиде, образуя флуоресцирующий продукт (40), однако оно не взаимодействует с N-концевыми остатками пролина. Ни



реагент, ни образующийся в результате гидролиза побочный продукт не флуоресцирует. Во многих случаях чрезвычайно высокая чувствительность теста может оказаться недостатком, так как иногда невозможно получить отрицательные результаты. Флуорескамин нельзя использовать для пептидов, содержащих Xan-аспарагин и Xan-глутамин, так как эти блокирующие группы флуоресцируют. В качестве реагента для качественного контроля недавно предложена тринитробензолсульфокислота [41], которая обеспечивает приблизительно ту же чувствительность, что и нингидринный реагент, однако она еще не получила широкого распространения при ТФСР.

Тщательный анализ побочных продуктов, полученных при твердофазном синтезе, позволяет получить ценные сведения о распространённости и конкретных причинах проблем, возникающих при синтезе. При получении любого длинного пептида необходимо после присоединения нескольких аминокислот периодически отбирать равные части смолы. Эти пробы расщепляют HF и изучают однородность продукта. Ценную информацию о его природе дает электрофорез на бумаге при двух различных значениях pH (например, при pH 2,8 и 5,0). Полный гидролиз образца, полученного после отщепления под действием HF, также позволяет получить сведения об общем составе продукта, и его можно сопоставить с результатами аналогичного анализа последне-

го предварительно отобранного образца. Прямой гидролиз нанесенного на полимер пептида не так полезен для точного определения характера проблем при синтезе, и поэтому его не так широко используют в настоящее время. В нескольких лабораториях для контроля синтеза в начале процесса вводили радиоактивную аминокислоту по С-концу пептида. Анализ продукта гидролиза на различных стадиях синтеза и в конце его в этом случае показывает количество исходной аминокислоты, присутствующей в продукте. Наличие радиоактивной метки на одном конце цепи будет указывать (по сравнению с количеством цепей с двумя метками в сыром продукте) число коротких, "обрезанных" последовательностей (при постоянном соотношении радиоактивностей) и поможет при очистке желаемого пептида.

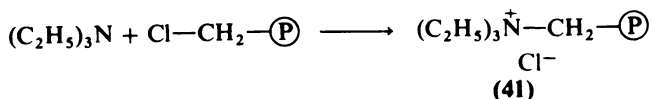
Применение деструкции по Эдману (разд. 7.5) для анализа нанесенных на смолы пептидов, полученных в ходе и после окончания ТФСР, свидетельствует о наличии "вычеркнутых" последовательностей в связанном со смолой материале [42]. Такие пропуски приводят к возрастанию количества фенилтиогидантоина на стадии "предварительного просмотра" при определении последовательности. Если, например, реакция конденсации не доходит до конца, потому что вводимая аминокислота содержит объемистый заместитель, однако следующий остаток мал и легко ацилируется пептидной цепью, как содержащей объемистый остаток, так и без него, применение методики Эдмана показало бы на второй стадии деструкции, что количество третьей аминокислоты пропорционально степени отказа при связывании второго остатка. В нескольких случаях этим методом действительно были обнаружены пептиды с пропусками. Для анализа бусинки смолы с нанесенным на нее пептидом можно помещать непосредственно в автоматический определитель последовательности. Для каждого из производных с защищенной боковой цепью, присутствующих в пептидной последовательности, необходимо использовать стандарт. Так как метод Эдмана редко позволяет получить количественные превращения, выход производных уменьшается на каждой последующей стадии, приводя к увеличению "шума". По этой причине метод наиболее точен при использовании с относительно небольшим числом стадий. Следовательно, при синтезе длинных пептидов его целесообразно применять к пробам, отбираемым каждый раз после присоединения нескольких остатков, как это было предложено ранее для других аналитических методов.

В тех случаях, когда метод контроля свидетельствует о том, что процесс конденсации протекает не полностью, исследователь либо

может продолжить реакцию далее, либо повторить ее после тщательного промывания и повторной нейтрализации. Последнее более предпочтительно, так как результаты, полученные по этой методике, были всегда лучше. Если и первая, и последующая конденсации (обе проводимые с использованием 2,5-кратного избытка Вос-аминокислоты в течение 2 ч) не приводят к полному связыванию, обычно рекомендуют прервать пептидную цепь, а не пытаться провести конденсацию до конца. Для этого уже давно используют ацилирование непрореагировавших аминогрупп, лучше всего осуществляемое ацетилимидазолом в ДХМ. Однако предложены и некоторые другие реагенты, главным образом с целью увеличения легкости отделения прерванных пептидов от целевого продукта после окончания реакции. Меррифилд предлагал использовать этот метод для улучшения чистоты пептидов, получаемых путем ТФСР [44].

7.2.7. Побочные реакции при твердофазном синтезе

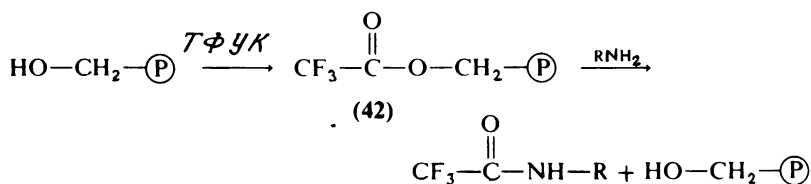
Побочные реакции при присоединении к смоле. Уже было упомянуто образование четвертичные аммониевых групп (41) на смолах Меррифилда при взаимодействии ТЭА с хлорметильными группами при присоединении первого остатка или на стадии нейтрализации:



Эти четвертичные группы приводят к проблемам, обусловленным связыванием ТФУК или уксусной кислоты полимером и загрязнением сырого продукта в результате этого последней конденсируемой аминокислотой, что в свою очередь может мешать протеканию последующих реакций контроля. Некоторые исследователи для того, чтобы свести к минимуму образование таких четвертичных групп, на стадиях конденсации и нейтрализации использовали пространственно затрудненные амины. Преимущественно для этой цели применяли диизопропилэтиламин. Ряд авторов сообщал о возможности неумышленного обрыва последовательностей под действием ТФУК в результате использования недостаточных количеств ДИЭА на стадии нейтрализации, причем к такой бережливости побуждает высокая стоимость ДИЭА. Образование четвертичных групп при присоединении первой аминокислоты можно устранить при использовании метода, предложенного в работе [45], в соответствии с которым применяют четвертичную аммониевую соль Вос-аминокислоты. По-видимому, еще лучше методика с использова-

нием смолы, содержащей оксиметильные группы, которую можно получить непосредственно из смолы с хлорметильными группами [46] или смолы ФАМ [16] для синтеза более длинных пептидов. После присоединения первой Вос-аминокислоты под действием ДЦК и диметиламинопиридина [46] оставшиеся гидроксильные группы можно блокировать, причем предпочтительнее перевести их в эфирные обработкой бензоилхлоридом. Первоначально использованные ацетильные группы недостаточно стабильны для этих целей. Применение смолы с оксиметильными группами позволяет также избежать проблем, связанных с протеканием побочных реакций на смоле с хлорметильными группами и выбором растворителя при присоединении таких аминокислот, как метионин, гистидин, цистеин, глутамин и аспарагин.

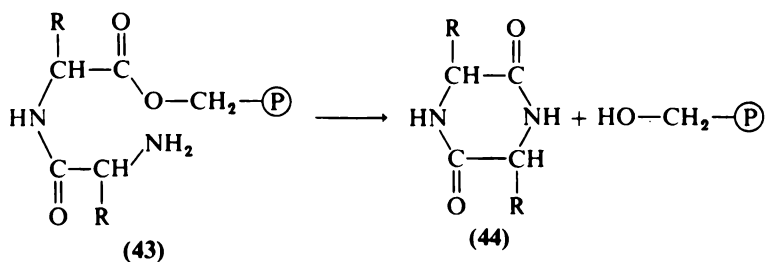
Побочные реакции при синтезе. Некоторые проблемы, возникающие при сборке пептидной последовательности на смоле, уже были рассмотрены ранее. Также уже обсуждалось образование усеченных последовательностей в результате активации кислотами (ТФУК или уксусной), используемыми при удалении защитных групп, и пути ограничения этих реакций. Недавно был продемонстрирован новый неожиданный механизм образования усеченных последовательностей в результате ацилирования трифторуксусной кислотой [47]. Показано, что ТФУК может ацилировать гидроксильные группы смолы, образующиеся при нежелательном отщеплении пептида вследствие недостаточной стабильности связи между пептидом и смолой на стадиях деблокирования. Этот трифторацетильный остаток (42) на последующей стадии нейтрализации может затем переноситься на аминогруппу пептида.



Эту побочную реакцию необходимо устранить, присоединяя пептид к смоле более стабильными связями, как это, например, удастся осуществить при использовании ФАМ и родственных смол. Авторы работы [47] сделали также поразительное открытие, состоящее в том, что некоторые промышленные хлорметильные смолы, имеющие относительно низкую степень замещения, содержат значительные количества гидроксильных групп. Можно предположить, что смолы с низкой

степенью замещения получены частичным гидролизом хлорметилированных смол с большой степенью превращения! Это положение совершенно неудовлетворительно, и вследствие этого возникают, например, такие проблемы, о которых шла речь выше. Поэтому перед использованием смол с хлорметильными группами необходимо проверить методом ИК-спектроскопии, не содержатся ли в них полосы поглощения групп $-\text{OH}$. Для этого сухие бусинки можно размолоть и спрессовать в таблетки с KBr или смешать с минеральным или фторуглеродным маслом.

Циклизация нанесенных на смолу дипептидов (43) до дикетопиперазинов (44) может приводить к серьезным потерям пептида смолой и появлению гидроксильных групп, которые служат активными центрами для рассмотренного выше механизма образования усеченных последовательностей:



В работе [48] показано, что потеря дипептидов в результате образования дикетопиперазина протекала особенно заметно в тех случаях, когда дипептид включал пролин или N-алкиламинокислоту. Обнаружено также, что данный процесс потери пептида катализируют слабые кислоты; в частности, эффективным катализатором служит Вос-аминокислота. Авторы работы [48] предложили поэтому обратный порядок добавления ДЦК и Вос-аминокислоты на стадии конденсации и показали, что по этому методу выход пептидов значительно улучшается. Многие исследователи шаблонно применяют этот обратный порядок добавления при конденсации третьего остатка, не обращая внимания на природу участвующей в процессе аминокислоты. Склонные к циклизации дипептиды могут теряться и на стадии нейтрализации, особенно если при нейтрализации используют растворитель типа ДМФА, который способствует нуклеофильным реакциям. Для того чтобы избежать этих проблем, для нейтрализации третьего остатка и всех других остатков аналогичным образом нельзя использовать

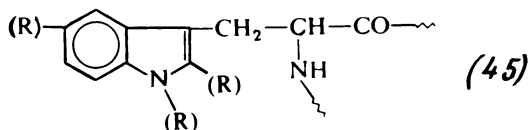
такие растворители и процесс необходимо проводить только в течение очень небольшого времени.

Если на стадиях деблокирования или нейтрализации присутствуют спирты, пептиды могут теряться смолой во время синтеза в результате перэтерификации (см. схему 5). В первые годы в методе ТФСР обычно использовали промывку спиртом, и некоторые исследователи установили, что применение спирта для высушивания смолы между стадиями приводит к более полному превращению. Однако такие промывки спиртом и чередование процессов сжимания и набухания смолы, по-видимому, не всегда полезны при ТФСР. Если их и целесообразно использовать, то для этих целей необходимо использовать вторичные или третичные спирты, которые не способствуют алкоголизу. Алкоголиз будет протекать быстрее в тех случаях, когда С-концевые остатки пространственно не затруднены, как это имеет место в случае пептидов с С-концевым глицином.

Если после присоединения первой аминокислоты на смоле остаются хлорметильные группы, они не только могут реагировать с ТЭА в процессе нейтрализации, но и способны также взаимодействовать со свободной аминогруппой пептида, обрывая цепь в результате необратимого связывания пептида с полимером. Показано, что это происходит, если нанесенный на смолу пептид оставляют на продолжительное время после нейтрализации до присоединения следующего остатка. Эту проблему можно свести к минимуму, никогда не оставляя после нейтрализации нанесенный на смолу пептид дольше, чем это абсолютно необходимо, и избегая больших концентраций хлорметильных групп на смоле во время синтеза. В настоящее время обычно ТФСР осуществляют с хлорметильными смолами, имеющими степень замещения 0,7 ммоль/г. В тех случаях, когда они замещены Вос-аминокислотой до 0,3 – 0,4 ммоль/г, относительно мало атомов хлора может вступать в дальнейшие реакции. Этой проблемы можно также избежать, используя хлорметильные смолы, имеющие желаемую степень замещения в расчете на первую аминокислоту и замещая все атомы хлора с помощью цезиевой соли Вос-аминокислоты [49]. И снова, оксиметильные смолы или ФАМ должны помочь устранить эти проблемы.

Во всех пептидных синтезах особое беспокойство доставляет несколько аминокислотных остатков. В частности, триптофан приводит к затруднениям как при удлинении цепи, так и при отщеплении пептида от смолы. Так как неподеленная пара электронов азота индольной группы триптофана вносит существенный вклад в стабильность ароматической системы, он может взаимодействовать с электрофильными группами смолы, что приводит к образованию стабильных комплексов.

тической системы этой частицы, протонирование индола сильными кислотами **делает** кольцо более неустойчивым, особенно по отношению к окислению. Образование окрашенных побочных продуктов после воздействия кислот на триптофансодержащие пептиды служит указанием на то, что такие побочные реакции окисления действительно протекают. Во время удаления групп Вос или других лабильных групп под действием ТФУК индольные ядра могут алкилироваться *трет*-бутильными или другими карбониевыми ионами, что приводит к моно-, ди- и триалкилированным остаткам триптофана (45) [50]. Эти произ-



водные *трет*-бутилтриптофана наблюдают иногда при анализе аминокислот, образующихся при ферментативном гидролизе триптофансодержащих пептидов. Если гидролиз пептида приводят кислотой (метансульфокислотой или HCl) в присутствии меркаптоэтанола или другого тиола для того, чтобы предохранить триптофан от окисления, *трет*-бутильные группы удаляются и среди продуктов обнаружен только триптофан. Для того чтобы избежать этой побочной реакции, важно использовать соответствующие количества акцепторов во всех реакциях деблокирования под действием ТФУК, особенно в тех случаях, когда синтезируют триптофансодержащие пептиды. Для этой цели предложено несколько акцепторов, но неожиданно эффективным оказалось введение индола в концентрации 0,1 %. С этой целью ТФУК смешивают с индолом и выдерживают перед использованием по крайней мере 16 ч. В течение этого времени реагент приобретает глубокий винно-красный цвет, обусловленный реакцией индола с окисляющимися или участвующими в сопряжении примесями в ТФУК. В настоящее время этот реагент используют во многих лабораториях и рекомендуют применять во всех процессах ТФСР.

Для того чтобы избежать некоторых из этих проблем, в качестве реагента при синтезе пептидов рекомендуют N-формилтриптофан [51]. Формильная группа стабильна при всех условиях, обычно используемых при ТФСР, включая и отщепление под действием HF, однако легко удаляется при обработке водным основанием. Несмотря на то что удаление формильных групп при pH > 9 протекает очень быстро, не вполне очевидно, что его всегда можно осуществить без поврежде-

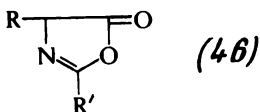
ния продукта. В одном из синтезов было проведено сравнение Вос-триптофана и Вос-формилтриптофана и найдено, что в тех случаях, когда для деблокирования используют смесь индола с ТФУК, они дают сопоставимые результаты, даже если после введения триптофана были присоединены многие другие остатки.

Рацемизация. Сингетики обычно хотят, чтобы получаемый ими пептид содержал оптические изомеры всех вводимых аминокислот лишь нужного вида. Хотя это требование является одним из наиболее важных на всем протяжении развития методов синтеза пептидов, оно стало особенно существенным в последние годы после того, как было сделано открытие, что введение D-аминокислот в некоторые пептиды, являющиеся гормонами, резко изменяет их активность в результате изменения соответствующего ему ингибитора, как это происходит в случае лютеинизирующего гормона либо непосредственного значительного увеличения их активности, как это наблюдается в случае энкефалинов. Для пептидов-антагонистов, содержащих D-аминокислоты, которые также обладают некоторой антагонистической активностью, важно знать, обусловлена ли эта оставшаяся активность антагониста внутренними свойствами самого пептида или примесями по аналогии с пептидами, содержащими L-остатки. Для максимальной уверенности в таких случаях необходимо учитывать оптическую чистоту исходных производных аминокислот и использовать методы, которые не вызывают рацемизацию при синтезе, а также применять методы очистки, которые должны способствовать удалению из целевого продукта всех диастереомерных примесей.

Оптическую чистоту производных аминокислот нельзя определить с достаточной точностью путем измерения оптического вращения. С удовлетворительной точностью можно, однако, применять другие методы, такие, как превращение аминокислот в дипептиды и разделение получающихся диастереомеров. Применение в последнее время для решения этой проблемы жидкостной хроматографии высокого давления позволило еще больше увеличить чувствительность. К дальнейшему значительному возрастанию уверенности в оптической чистоте исходных веществ должно привести применение оптически активных α -блокирующих групп, таких, как Tmz [23].

По-видимому, рацемизация не является значительной проблемой в тех случаях, когда в ТФСП последовательно используют аминокислоты с уретановой защитной группой. Она была проблемой ранее, когда применяли содержащий имидазольную группу бензолгис-

тидин. Вероятно, это было связано с тем, что основность имидазольного кольца способствовала рацемизации промежуточного соединения, образующегося при активации ДЦК. Можно ожидать, что рацемизация будет протекать в более заметной степени, когда для конденсации применяют активные эфиры, особенно если реакция конденсации протекает медленно. В этом случае активированная аминокислота длительное время находится в растворителе (например, в ДМФА), который благоприятствует циклизации с образованием в качестве промежуточного соединения оксазолона (46), ответственного



за отрыв протона в α -положении и последующую рацемизацию. Таким образом, потенциальная рацемизация служит еще одной причиной того, что активные эфиры не используют при ТФСР, а также основанием не проводить реакции конденсации с участием ДЦК более длительное время, чем то, которое минимально необходимо.

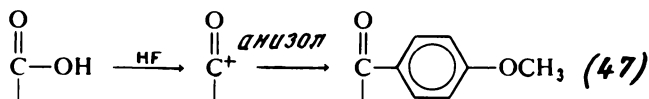
Если один из остатков в остальном оптически чистого пептида рацемизован, два образующихся продукта будут диастереомерами и, поскольку они обладают разными химическими свойствами, теоретически могут быть разделены. На практике такое разделение осуществляют главным образом методами, основанными на различном распределении продуктов. В некоторых случаях в пептиды фактически вводили необычные аминокислоты, которые способствовали лучшему разделению получающихся пептидов. Разделение осуществляли распределительной или адсорбционной хроматографией на носителе в виде геля (таким, как сефадекс), а также ЖХВД. Ионнообменные методы для разделения диастереомерных пептидов были неэффективны. Интересное наблюдение было сделано при разделении диастереомеров окситоцина и вазопрессина. Обнаружено, что разделение таких диастереомеров адсорбционной хроматографией на сефадексе протекало эффективно только в тех случаях, когда сефадекс получен более старым методом полимеризации в массе, а не методом полимеризации в суспензии, который недавно начали применять для промышленного получения этих гелей. К сожалению, получение образцов полимеризацией в массе трудно организовать в промышленных масштабах.

Побочные реакции при отщеплении пептида от смолы. Сильные безводные кислоты, используемые для отщепления пептида от смолы в стан-

дартных системах ТФСР, являются прекрасными катализаторами ряда нежелательных реакций. В этой среде содержащие бензильные или *трет*-бутильные блокирующие группы остатки дают бензильные или *трет*-бутильные карбониевые ионы, которые быстро ацилируют любые имеющиеся нуклеофилы, такие, как боковые цепи тирозина, метионина и триптофана. Нитро- и тозилные группы дают ионы нитрония и ацилония, которые приводят к аналогичным повреждениям пептидов. Эти нежелательные реакции можно предотвратить, только включая в используемую для отщепления смесь большой избыток реакционно-способного нуклеофила, перехватывающего эти вредные ионы до того, как они вызовут повреждение пептида.

Наиболее широко в качестве акцептора в реакциях расщепления с участием HF и HBr используют анизол. Включение в смесь 10 % анизола позволяет отщеплять многие пептиды без значительного алкилирования, однако в отдельных случаях алкилированные производные являются главным продуктом (см. подраздел "Защита боковых функциональных групп" в разд. 7.2.3). Прекрасными акцепторами являются тиоэфиры, причем этилметилсульфид, диметилсульфид и тиоанизол уже используют. В ряде случаев, когда исследователи особенно заботились о сохранности некоторых остатков аминокислот в пептидах (например, в триптофане или метионине), к расщепляющей среде добавляли большой избыток соответствующей аминокислоты.

Показано, что боковые группы глутаминовой кислоты превращаются в HF в ионы ацилония, которые ацилируют анизол [52]. Ацилированию благоприятствует высокая концентрация анизола. Эта реак-



ция протекает особенно быстро при повышенных температурах, и поэтому ее вклад существенно уменьшается, если проводить отщепление пептида под действием HF при температурах ниже 0°C. По-видимому, плохо также, если глутаминовый остаток незатруднен, как это может быть, например, в случае С-концевого остатка в пептиде. Эту побочную реакцию не наблюдают для аспарагиновой кислоты, и ее не следует ожидать в мягких условиях, например, если для отщепления пептида от смолы на заключительной стадии используют ТФУК. Ее вклад можно также понизить, применяя для защиты карбоксильной группы глутаминовой кислоты устойчивые к HF эфиры (см. ниже).

Наблюдали также самоацилирование глутамильных остатков в пептидах безводным HF с образованием внутри цепи пироглутамильных остатков. В то же время циклизация с образованием глутаримидов, по-видимому, не является значительной проблемой. Можно ожидать, что образование пироглутамильных остатков усилится, если соседний остаток (по N-концу) не обладает боковой цепью, способной стерически мешать циклизации. Внутрицепные пироглутамильные остатки легко раскрываются под действием разбавленных растворов оснований [52].

Циклизация остатков аспарагиновой кислоты в пептидах с образованием сукцинимидных остатков (48) представляет собой серьезную проблему в тех случаях, когда за остатком аспарагиновой кислоты сле-

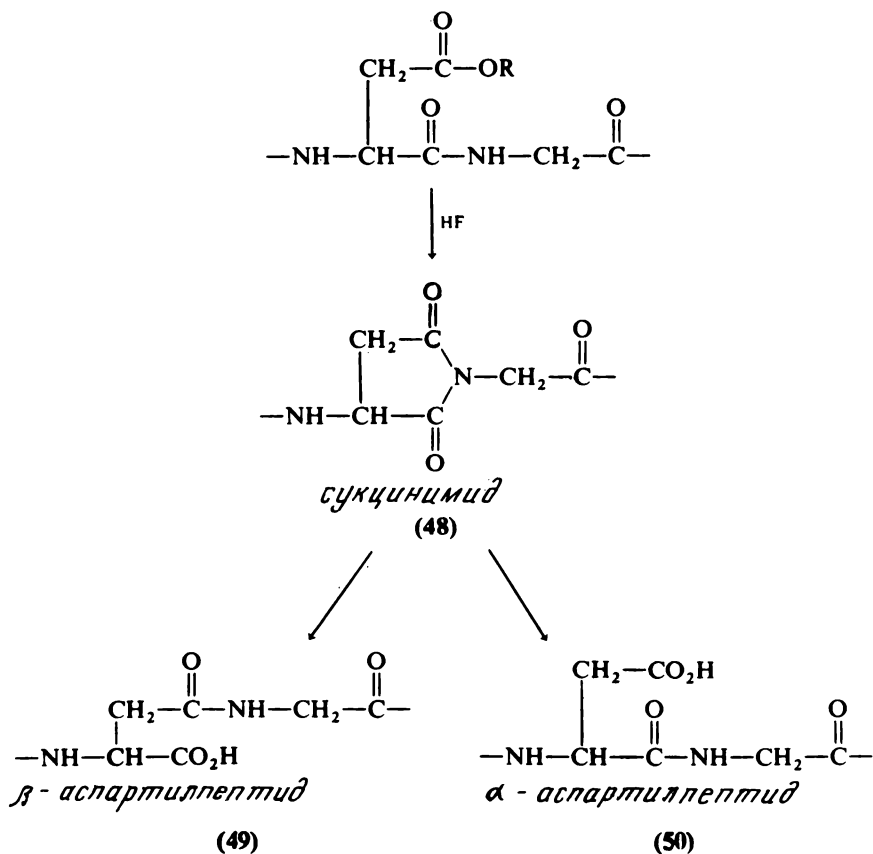


Схема в.

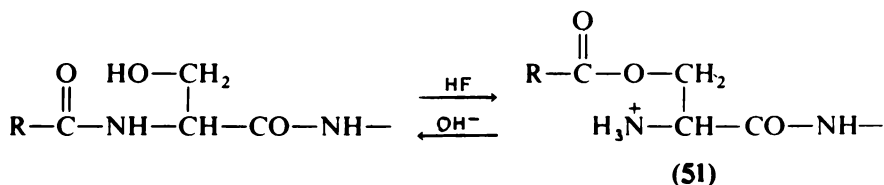
дует (по С-концу) такой остаток, который создает пространственное затруднение (например, глицин). Циклизация может быть также серьезной, когда последующим остатком является серин или гистидин. Образование сукцинимидов для данного пептида зависит от температуры и времени действия сильной безводной кислоты и имеет место как в смеси HBr и Tf_2O , так и в HF . Так как диацетиламинокислоты неустойчивы в водных растворах, можно ожидать, что под действием воды будут раскрываться сукцинимидные кольца, особенно под действием водных оснований. Проблема в случае этой побочной реакции состоит в том, что, когда сукцинимидное кольцо раскрывается, это происходит преимущественно в направлении, которое приводит к β -аспартилпептидам (49) (см. схему 6), нежелательным по многим причинам.

Для того чтобы избежать проблем, связанных с образованием сукцинимидов, предложены по крайней мере два пути. Если использовать более лабильную, чем стандартная, систему Tf_2O , в которой пептид связан со смолой лабильной связью, α -положение защищено группой Boc , а аспарагиновая кислота защищена путем образования *трет*-бутилового эфира, то для расщепления связи пептида со смолой достаточно лишь обработать продукт Tf_2O . При этих условиях заметного образования сукцинимидов не наблюдают. Так как циклизация происходит главным образом с участием эфира аспарагиновой кислоты, а не свободной карбоксильной формы, циклизации не следует ожидать, если эфир не присутствует при отщеплении под действием HF . Если активные эфиры использовать исключительно для сборки пептидов при Tf_2O , а затем получить свободную β -карбоксильную группу аспарагиновой кислоты, то циклизация не должна вызывать проблем. Этот подход, однако, широко не опробован и, по-видимому, его нельзя рекомендовать. В работе [53] использован β -фенацетил эфир Boc -аспарагиновой кислоты. Этот эфир расщепляли путем обработки пептида раствором тиофенолята натрия в DMF , в то время как пептид был еще присоединен к смоле. Так как оказалось, что метод приводит к ряду проблем, рекомендуют лишь первый (использование более лабильной системы). Именно его необходимо применять при синтезе больших пептидов, когда за остатками аспарагиновой кислоты в пептиде следуют глицин, серин или гистидин.

Так как в среде безводной HF или HBr могут протекать процессы этерификации, не является неожиданным внутримолекулярное образование эфиров с участием гидроксильных групп серина и треонина

и соседних ω -карбоксильных групп аспарагиновой и глутаминовой кислот. Эта реакция протекает либо как алкоголиз эфира до того, как защитная группа отщепится от боковой группы остатка глутаминовой или аспарагиновой кислоты, либо как непосредственно катализируемая кислотой этерификация свободных карбоксильных и гидроксильных групп. Предположив последний из этих двух механизмов, авторы работы [54] предотвратили образование нейтрального побочного продукта при синтезе пептида, содержащего последовательность Glu-Thr путем введения глутаминовой кислоты в виде γ -*n*-нитробензильного эфира, который стабилен по отношению к HBr (условия, используемые для отщепления). Блокирующую группу удаляли позднее путем каталитического восстановления водородом.

Сильные безводные кислоты, такие, как HF, катализируют медленную перегруппировку серин- и треонинсодержащих пептидов в О-ацилпроизводное (51). Реакция, по-видимому, не протекает в заметной



степени в обычных условиях, при которых проводят расщепление HF, однако может осуществляться при более жестких условиях [55]. В любом случае следует ожидать быстрое обратное превращение N-ацилированных пептидов в водных растворах при нейтральных или более высоких значениях pH. Для инсулина, однако, было показано, что в водном растворе при pH > 2 протекает быстрое обратное превращение О-ацилированного остатка треонина.

Иногда в условиях, при которых проводят отщепление и очистку пептидов, происходит потеря амидных боковых групп глутамина и аспарагина. Эта побочная реакция в сильной мере зависит от порядка расположения аминокислотных остатков, причем она ускоряется при наличии по соседству с аспарагиновым и глутаминовым остатком основных групп [56]. Обнаружено, что амиды в определенных последовательностях имеют время полупревращения при нейтральных значениях pH лишь несколько часов. Такое быстрое превращение амидных групп вызывает серьезные вопросы о реальной природе многих остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот в полученных пептидах и белках и наводит на мысль о том, что завершение синтеза пептидов,

имеющих основные остатки по соседству с амидными, надо проводить очень осторожно. В некоторых случаях отщепление амидной группы может протекать и в безводной HF в процессе отделения пептида от смолы.

Обсуждавшиеся здесь проблемы удается свести к минимуму, осуществляя отщепление при достаточном разбавлении пептида в HF. Так как перегонка HF в вакууме происходит медленно, некоторые исследователи, которым необходимо синтезировать более значительные количества пептидов, используют для их отщепления относительно небольшие количества HF. Поэтому в ряде случаев описанные выше побочные реакции приводили к серьезным огорчениям. Мы рекомендуем, чтобы концентрации пептидов в реакции отщепления не превышали 0,2 ммоль на 10 мл HF, содержащей 10 % анизол или другого акцептора. Отщепление не следует проводить при температурах выше 0°C и в течение более 30 мин.

7.2.8. Твердофазный синтез с использованием конденсации фрагментов

Трудности, с которыми столкнулись при очистке больших пептидов, синтезированных путем постадийного метода ТФСР, заставили некоторых исследователей изучить возможности методов, основанных на конденсации фрагментов. Возможны несколько вариантов этого подхода. Фрагменты можно синтезировать в растворе и соединить на смоле или синтезировать методом ТФСР и собрать вместе в растворе. И, наконец, провести их синтез на смоле, затем отщепить, очистить и снова собрать на смоле вместе с другими фрагментами. Подход на основе конденсации фрагментов особенно удобен для сборки олигомеров (пептидов, составленных повторяющимися короткими последовательностями) [57]. Для синтеза аналогов коллагена сначала в растворе был получен защищенный трипептид, а затем проведена его последовательная конденсация на твердом носителе. В этом примере, как и во всех других методах конденсации фрагментов, образующиеся в результате неполного деблокирования или конденсации побочные продукты отличаются друг от друга несколькими аминокислотными остатками и, как можно ожидать, их легче разделить, чем пептиды, получающиеся при постадийном ТФСР.

Основные проблемы при твердофазной конденсации фрагментов связаны с необходимостью полного протекания реакций конденсации, растворимостью блоков пептидов в используемом растворителе, проникновением пептидов в матрицу смолы и рацемизацией активирован-

ных фрагментов. Вероятно, наиболее серьезной из этих проблем является рацемизация. Однако ее можно предупредить, если только С-концевым остатком не является глицин или пролин. При синтезе в растворе лишь метод связывания с использованием азида, по-видимому, позволяет в достаточной мере освободиться от рацемизации, однако он не особенно успешен при работе с твердым полимером. Достаточно хороша также для устранения рацемизации реакция конденсации под действием ДЦК, осуществляемая в присутствии ОБТ. Ее успешно использовали и для твердофазной конденсации фрагментов. Интересным примером применения твердофазного синтеза служит недавнее получение глюкагона [58].

При синтезе блочных заготовок для твердофазной конденсации фрагментов сталкиваются с теми же проблемами, что и при конденсации фрагментов в растворе [59]. Необходимы по меньшей мере три, а иногда и четыре категории защитных групп: 1) лабильные временные защитные группы для α -аминогрупп; 2) С-концевые защитные группы, которые также связывают пептид со смолой в случае синтеза из фрагментов методом ТФСР; 3) постоянные защитные группы для боковых цепей и 4) еще один вид защитных групп для N-концов, если синтез проводят с введением дополнительных фрагментов. В этом последнем случае после того, как фрагмент присоединяют к цепи пептида, защитную группу в α -положении необходимо удалить без деблокирования боковой цепи, прежде чем можно будет присоединить следующий фрагмент. Синтез подходящих защищенных фрагментов методом ТФСР представляет собой сложную задачу. Если для заключительного деблокирования синтезированного пептида используют HF, связь пептида со смолой должна иметь стабильность порядка стабильности *трет*-бутильной группы, а для защиты α -положения при синтезе фрагмента можно было бы применять Врос. Четвертый тип селективно удаляемых защитных групп нужен для функциональных групп в α -положении последнего остатка фрагмента. Для введения этого остатка можно было бы использовать отщепляющуюся под действием основания группу, например Fmoc. После того как фрагмент отделен от смолы под действием ТФУК, его необходимо очистить, вновь присоединить к смоле, используемой для конденсации фрагментов, и удалить с помощью пиперидина группу Fmoc, прежде чем будет присоединен следующий фрагмент. Эти фрагменты можно синтезировать на смоле. Пригодна, например, смола с *трет*-алкильными группами, предложенная в работе [60], или в тех случаях, когда конденсацию проводят азид-

ным методом, — смола с *трет*-алкилированными гидразидными группами [61]. Так как присоединение защищенных аминокислот к *трет*-алкилированной смоле с помощью эфирной связи осуществляется с трудом, предложена смола с бензильными эфирными группами (12), которая, по-видимому, прекрасно подходит для синтеза защищенных пептидов, отщепляемых от смолы под действием ТФУК [17].

7.2.9. Очистка пептидов

Если ТФСП протекает успешно, непосредственно после отщепления от смолы можно получить почти однородные небольшие пептиды. Необходимо лишь отметить, что в тех случаях, когда используют лучшие системы ТФСП, многие реакции фактически проходят до конца. Поэтому очистка получающегося продукта не является серьезной проблемой, особенно если пептид небольшой. Если пептид достаточно большой или если несколько стадий синтеза не удастся провести до конца, очистка более сложна. В действительности очистка больших синтетических белков (более 100 аминокислотных остатков) представляет собой грандиозную задачу, причем обычно используемые физические методы очистки не гарантируют гомогенности синтетических белков.

Для того чтобы установить гомогенность любых пептидов, необходимо использовать критерии нескольких различных классов. Особенно важно, чтобы способы оценки гомогенности отличались от способов, используемых для очистки. Например, если пептид очищен методом, основанным на различии в распределении, таким, как противоточное распределение, распределительная хроматография или ЖХВД, то ТСХ, которая также является таким же методом, не подходит в качестве аналитического инструмента для установления его гомогенности. В этом случае более вероятно, что наличие примесей удастся обнаружить с помощью электрофореза, особенно если его проводить по крайней мере при двух значениях pH. С другой стороны, если очистку проводили ионообменным методом, то в большей мере гарантируют обнаружение примесей такие методы, как ТСХ и ЖХВД.

Для небольших пептидов особенно эффективным методом очистки является противоточное распределение. Хотя разрешающая способность этого метода относительно низка, тем не менее, поскольку можно использовать систему из нескольких длинных колонок, это обеспечивает достаточное разрешение для очистки целого ряда ко-

ротких пептидов, полученных методом ТФСР. Анализ смещений позволяет получить кривую, которую можно сравнить с теоретическими кривыми, полученными на основании представлений о том, что вещество является однородным, даже без дальнейшего исследования продукта. Продукты алкилирования анизол, получающиеся при отщеплении пептидов под действием НГ, обычно имеют большие коэффициенты разделения и легко отделяются методом противоточного распределения от большинства пептидов. Побочные продукты, получающиеся в результате присоединения бензильных групп к тирозину и метионину, также легко отделяются, так как имеют соответственно более высокие и низкие значения коэффициентов разделения, чем синтезируемые пептиды. Несколько сотен миллиграмм сырого пептида можно очистить этим методом одновременно, распределив образец по нескольким колонкам (максимум 100 мг на колонку, содержащую 10 мл растворителя и носитель). Хотя стоимость стандартного прибора для противоточного распределения устрашает, недавно разработанная "противоточная спиральная планетарная центрифуга" [62], по-видимому, представляет собой менее дорогостоящую альтернативу. По сравнению с классическим методом противоточного распределения меньших затрат требует также распределительная хроматография на колонках из гидрофобных гелей, таких, как сефадекс, сшитый декстран и полиакриламид марки "био-гель". Некоторые очень полярные пептиды, имеющие очень низкие коэффициенты разделения, можно очистить методом распределительной хроматографии даже в тех случаях, когда не найдено удовлетворительной системы противоточного распределения. В чрезвычайных случаях, когда пептиды существенно не смещаются под действием менее полярной фазы, для того чтобы вымыть пептид, через колонку пропускают растворитель с постепенно увеличивающейся полярностью.

Разделение пептидов на основании различий в их размерах представляет собой особенно ценную начальную стадию очистки синтетических пептидов со средней и высокой молекулярной массой [63]. Хотя используют и молекулярные сита, в которых пептид полностью исключен из геля, максимальное разрешение получают в тех случаях, когда пептид вымывается из колонки в промежуточной зоне, между объемами исключения и полного включения. Колонки длиной 3 м, заполненные гелем сефадекс или био-гель, позволяют разделить небольшие пептиды, различающиеся на величину одного аминокислотного остатка. Пористость геля можно регулировать в некоторых пределах путем

выбора растворителя, причем необходимо учитывать, что концентрированная уксусная кислота и спирты сжимают гель и уменьшают размеры пор. Пептиды, содержащие ароматические аминокислоты, значительно адсорбируются гелями. Это свойство можно использовать для увеличения эффективности очистки. Адсорбция заметна лишь в тех случаях, когда пептиды хроматографируют в разбавленных растворителях, таких, как 0,1 М уксусная кислота, в то время как использование раствора в органическом растворителе, таком, как буфер на основе смеси пиридина и уксусной кислоты, сводит адсорбцию на нет и позволяет вымывать пептиды в соответствии с их молекулярными размерами. Адсорбцию также можно свести к минимуму путем использования в качестве элюента 50 %-ной уксусной кислоты. Этот растворитель также снижает эффективный размер пор.

Для очистки пептидов применяют и ионообменники различных видов. Для малых пептидов очень эффективны смолы на основе полистирола вследствие их высокой степени замещения (высокой обменной емкости). Большие пептиды, особенно те из них, которые содержат много ароматических остатков, имеют тенденцию необратимо адсорбироваться на таких смолах. Для этих пептидов предпочтительнее использовать смолы на основе полиакриловой кислоты или целлюлозы, а также шитые декстрановые гели. Более гидрофильная природа этих полимерных матриц, а также более низкие степени замещения делают их пригодными для больших молекул.

Препаративный электрофорез для очистки синтетических пептидов широко не применяют, главным образом вследствие ограниченной доступности и высокой стоимости подходящего оборудования. Препаративный электрофорез на колонках с гелем для малых пептидов обычно не удается провести удовлетворительно из-за значительной диффузии. Однако, если использовать очень концентрированный (например, 30 %-ный) полиакриламид, этот метод может иметь практическое значение. Очень полезным методом, позволяющим за относительно короткое время очищать неограниченные количества пептидов, является непрерывный препаративный электрофорез в потоке как без носителя (например, в приборе фирмы Brinkmann Elphor), так и на бусинках смолы сефадекса.

Хотя эти методы позволяют получать однородные небольшие пептиды, можно ожидать, что большие пептиды с их помощью удастся перевести лишь в относительно чистое состояние. Для высокомолекулярных пептидов и белков часто необходимо разрабатывать специальные методы, рассчитанные на очистку данного вещества. Например,

первоначально для того, чтобы разрушить нежелательные побочные продукты при синтезе рибонуклеазы А, использовали обработку трипсином [4]. В настоящее время для решения этой проблемы применяют весь арсенал аффинной хроматографии [64]. Так, если синтезируемые пептиды встречаются в природе, в полиакриламидный гель можно ввести антитела для этих природных пептидов и использовать их для повышения чистоты получаемого продукта.

Аналитические методы, применяемые для синтетических пептидов, должны включать анализ аминокислот гидролизатов. Элементный анализ не является его достаточно удовлетворительной заменой. Анализ аминокислот должен показать не только хорошие соотношения различных аминокислот в пептиде, но также и его действительную молекулярную массу. Удовлетворительные результаты анализа для триптофана в синтетических пептидах можно получить, если используемая для гидролиза смесь содержит 2-меркаптоэтанол или тиогликолевую кислоту. Гидролизат надо быстро упарить и немедленно анализировать, так как триптофан разрушается при стоянии. В лаборатории автора данной главы во все смеси, используемые для гидролиза пептида, обычно включают меркаптоэтанол. В присутствии тиольных реагентов цистин восстанавливается до цистеина, который вымывается вместе с пролином и имеет такое же сильное поглощение (при добавлении нингидрина) при 440 нм, влияющее на анализ пролина. Содержащие цистеин пептиды обычно не удается удовлетворительно проанализировать никаким способом, поэтому их необходимо окислить надмуравьиной кислотой для того, чтобы можно было проанализировать цистеин в форме цистеиновой кислоты. Основное улучшение по сравнению с классическим способом гидролиза в запаянных трубках состоит в применении усовершенствованных трубок, имеющих навинчивающийся колпачок из тефлона. Перед тем, как закрыть трубку, гидролизующую смесь (6 н. HCl, содержащая по 1 мг/мл фенола и меркаптоэтанола) продувают азотом в течение 2 мин.

Нельзя придавать слишком большое значение высказываниям о том, что для пептидов необходимо применять целый ряд аналитических методов, прежде чем будет сделано какое-либо заключение относительно их однородности. Для исследования чистоты синтетических пептидов особенно полезен электрофорез на бумаге. Электрофорез сырого продукта сразу же дает указание о наличии желаемого продукта и природе примесей. Применение нескольких реагентов для опрыскивания, специфичных для боковых групп аминокислот (таких,

как реагенты Сакагичи, Наули и Эрлиха), часто позволяет сделать практически важные оценки относительно природы побочных продуктов. Применяют также ТСХ и ЖХВД, особенно для того, чтобы продемонстрировать гомогенность конечных продуктов. Использование деструкции по Эдману для обнаружения продуктов с пропусками уже было обсуждено выше. Необходимым, но недостаточным критерием идентичности синтетического продукта и природного вещества является биологическая активность синтетического пептида. Особенно это справедливо в случае относительно больших пептидов и белков, многие аминокислотные остатки которых часто можно выпустить или изменить без значительного влияния на биологическую активность пептида.

7.2.10. Приборы для твердофазного синтеза пептидов

Ручной ТФС. Для "ручного" ТФС разработаны и нашли применение целые ряд различных сосудов. После того как к смоле присоединена первая аминокислота и степень замещения определена аналитически, соответствующую порцию бусинок помещают в реакционный сосуд, который предусматривает: 1) удобное добавление растворителей и реагентов; 2) эффективное перемешивание растворителей и реагентов со смолой; 3) эффективное удаление из сосуда жидкостей через фильтр с применением давления, отсасывания или центрифугирования. Полезные описания и рисунки некоторых сосудов, предназначенных для этой цели, приведены в обзорах [7, 9, 65]. Смолы перемешивают вместе с растворителями и реагентами с помощью мешалки, а также путем встряхивания, вращения сосуда, продувания инертного газа или прокачивания жидкости. Так как смолы липкие и очень сильно приклеиваются к стеклу, сосуд необходимо обработать кремнийорганическим соединением или покрыть тефлоном. Можно также использовать приспособление, которое обеспечило бы полное смачивание внутренних стенок жидкостью. Если сосуд сделать целиком из тефлона, то этих проблем удастся избежать. Бусинки смолы не должны подвергаться истиранию, особенно при соприкосновении с фильтрующей пластинкой из сплавленного стекла.

Автоматический ТФС. При наличии подходящей системы для "ручного" ТФС имеется возможность для автоматизации процесса путем добавления программируемого регулирующего устройства для непосредственного отбора, измерения и переноса жидкостей, а также регулирования последовательности и времени введения всех функциональных

групп [10]. Очень важной особенностью автоматического синтезатора Стюарта — Меррифилда было полное устранение возможности смешивания различных реагентов и обеспечение промывания линий переноса реагентов инертным растворителем. Критическим фактором был "нулевой мертвый объем" вращающегося тefлонового вентиля отборника. Этот прибор был неоднократно успешно модифицирован, что позволило обеспечить все существенные требования современного тонкого ТФСР. С тех пор как предложен этот прибор, в литературе описано около 15 других автоматических приборов ТФСР. Они в различной мере удовлетворяют требованиям эффективного удобного автоматического ТФСР. Эти приборы кратко описаны в обзоре [5]. За время, прошедшее после опубликования этого обзора, разработанный фирмой Vega прибор был видоизменен таким образом, чтобы был возможен контроль всех последовательных стадий ТФСР. Эти приборы, однако, не предусматривают полной автоматизации, которая означает автоматический контроль процесса, включающий контролируемую обратную связь. Наиболее перспективные пути для автоматизации представляют собой системы автоматического титрования [37, 38]. Многим требованиям удовлетворяет и система, предложенная в работе [9]. Эффективная полная автоматизация, по-видимому, будет дальнейшим важным этапом развития ТФСР.

В настоящее время автоматические синтезаторы выпускают фирмы Beckmann (производятся с 1972 г.) и Vega (производятся с 1977 г.). Они не только освобождают химика от значительной надоедливой повторяющейся работы, но и гарантируют, что все рутинные операции при ТФСР будут осуществлены точно, последовательно и в течение определенного времени. Часто наблюдают, что некоторые синтезы приводят к продуктам более высокого качества в тех случаях, когда они осуществляются автоматически, чем если их выполняют вручную.

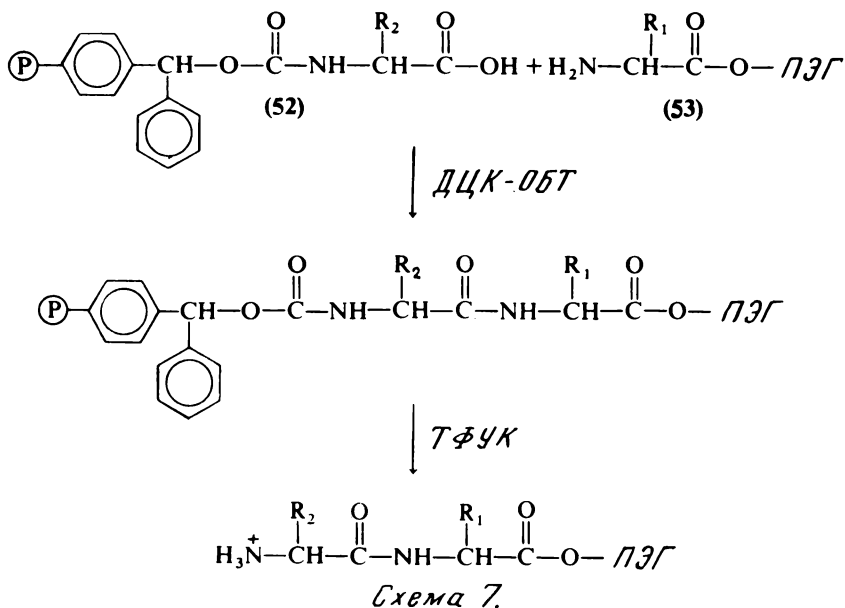
Химики могут использовать крупнейшее преимущество ТФСР, связанное с его рутинным, заранее запрограммированным характером, осуществляя все синтезы, насколько это возможно, при стандартных условиях. В лаборатории автора все синтезы осуществляют либо в масштабе 0,4, либо 1,0 ммоль. Количества Вос-аминокислоты и количества и концентрации реагентов и растворителей всегда те же самые. Производные аминокислот всегда взвешиваются в стандартном сосуде определенной массы. После первоначального взвешивания порции аминокислотной смолы не надо делать никаких других расчетов. Благодаря этому удается избежать многих ошибок, значи-

тельно увеличивается однородность продуктов и сводятся к минимуму потери реагентов.

7.3. Синтез пептидов на растворимых полимерах

Некоторые проблемы метода ТФСР по Меррифилду обусловлены свойствами нерастворимого полимерного носителя. Скорости реакции ниже, чем аналогичных процессов в растворе, окружение реакционных центров связанных с полимером пептидных цепей неоднородно, а взаимодействие между пептидом и полимером приводит к непредсказуемым препятствиям по мере протекания синтеза. Эти проблемы привели к необходимости исследовать применимость растворимых полимеров в качестве носителей для пептидов при синтезе [66]. С этой целью С-концевая аминокислота была присоединена эфирной связью к полиэтиленгликолю (ПЭГ). Нанесенные на ПЭГ аминокислоты и пептиды растворимы в воде и ДМФА, поэтому реакции конденсации с участием этих реагентов протекают со скоростями, более близкими к скоростям синтеза пептидов в растворе. В работе [66] ПЭГ имел молекулярную массу приблизительно 20 000, поэтому связанный с полимером пептид отделяли от побочных продуктов на каждой стадии ультрафильтрованием. Так как каждое проведение ультрафильтрования требует много времени, разработан видоизмененный метод с использованием осаждения связанного с ПЭГ пептида [67]. Для осуществления синтеза в жидкой фазе по этому методу был разработан и построен автоматический прибор, который успешно использовали для синтеза некоторых биологически активных пептидов [68]. Недавно предложен жидкофазный метод синтеза, в котором в качестве носителя применили ПЭГ, содержащий *о*-нитробензильные группы. Пептид отделяли от этого носителя после окончания синтеза с помощью УФ-света [69]. Несколько лет назад растворимый носитель использовали для того, чтобы синтезировать большие пептиды методом конденсации фрагментов, причем в этой системе испытаны различные конденсирующие агенты [70]. В основу другого растворимого носителя положен полиэтиленамин [71]. Этот полимер растворим в воде и поэтому может быть применен быстрый N-карбоксиангидридный метод конденсации. В соответствии с этим методом пептид связывают с полимером остатком аргинина, а отщепляют путем обработки трипсином. Нежелательный в целевом продукте остаток аргинина затем удаляют с С-конца синтетического пептида путем обработки карбоксипептидазой В. Создан автоматический прибор, осуществляющий синтез по этому методу.

Интересная разновидность жидкофазного метода основана на применении при синтезе и растворимых и твердых полимерных носителей (схема 7) [72]. В этом методе С-концевую аминокислоту присоединяют эфирной связью к используемому в качестве носителя ПЭГ. Каждая аминокислота, которую необходимо ввести, присоединена с помощью α -аминогруппы к нерастворимому носителю на основе полистирола. Для этого полистирол превращали сначала в бензгидриловый спирт, а затем использовали для получения уретановой защитной группы аминокислоты (52). Далее α -аминоацильный эфир ПЭГ (53) обрабатывали нанесенной на полистирол N-блокированной аминокислотой, карбоксильная группа которой активирована ДЦК или ОБТ. Пептид после промывки отделяли от полимера путем обработки ТФУК, расщепляющей бензгидрилоксикарбонильную группу. В аналогичном методе присоединения к ПЭГ эфирной связью аминокислота вступала в реакцию на каждой стадии с аминокислотами, активированными связанными с полимером *o*-нитрофениловыми эфирами. Область жидкофазного синтеза пептидов на полимерных носителях основательно рассмотрена в обзоре [74].



7.4. Синтез пептидов с использованием нерастворимых реагентов

Для осуществления пептидного синтеза в жидкой фазе с помощью полимеров можно использовать три различных подхода, причем во всех этих методах пептидная цепь находится в растворе и может быть очищена после каждой стадии синтеза обычными методами. В первом случае (разд. 7.3) новая аминокислота, добавляемая к пептидной цепи, присоединена к полимеру с помощью своей α -аминогруппы. Полимер представляет собой N-блокирующую группу этой аминокислоты, и пептид в результате реакции конденсации временно присоединяется к нерастворимому носителю. Во втором случае новая аминокислота, которую необходимо ввести, активирована благодаря присоединению к нерастворимому активному эфиру. Новая аминокислота освобождается в результате реакции с находящимся в растворе пептидом. Этот метод не дает преимуществ при очистке, возникающих при временном присоединении к полимерному носителю. Третий метод основан на использовании нанесенного на полимер конденсирующего агента. Все три типа нанесенных на полимеры реагентов уже использовали при синтезе пептидов. Все они страдают основным недостатком, не свойственным ТФСР: при использовании этих реагентов для осуществления реакции необходимо, чтобы растворимый пептид диффундировал в полимерный носитель. Хотя это может и не быть серьезной проблемой для очень маленьких пептидов, как только синтезируемый пептид достигнет сколько-нибудь значительных размеров, диффузия пептида, обеспечивающая его поступление в достаточной мере в область расположения реакционноспособных групп на полимере, становится важным лимитирующим фактором для всех методов данного типа. Эти методы рассмотрены в исчерпывающем обзоре [75].

Недавно появился еще один пример синтеза по методу, относящемуся к первой группе, в котором в качестве N-защитных групп используют полимерный нитрофенилсульфенилхлорид с присоединенными аминокислотными остатками. Эти полимерные Nps-аминокислоты присоединяли к растворимым пептидам под действием обычных активирующих агентов [76].

Нанесенные на полимеры активные эфиры аминокислот наиболее часто использовали в классической химии пептидов. Так, в работе [77] применяли аминокислоты, присоединенные к полистиролу, модифицированному таким образом, чтобы он мог образовывать *o*-нитрофениловые эфиры. Авторы работы [77] изучили также возможность

применения полимерных N-оксисукцинимидных активных эфиров аминокислот. Основу этих реагентов составил сополимер этилена и ангидрида малеиновой кислоты. Необходимый N-оксисукцинимид был получен из него обработкой гидроксиламином. Вос-аминокислоту присоединяли к этому активному эфиру под действием ДЦК, а получившиеся новые активные эфиры использовали для синтеза. Возможно, наиболее интересным применением этого подхода к синтезу было использование связанного с нанесенным на полимер активным эфиром пептида для обеспечения высокого выхода и высокой чистоты при синтезе циклических пептидов. Пространственное разделение пептидов на полимере увеличивает вероятность внутримолекулярного аминолиза

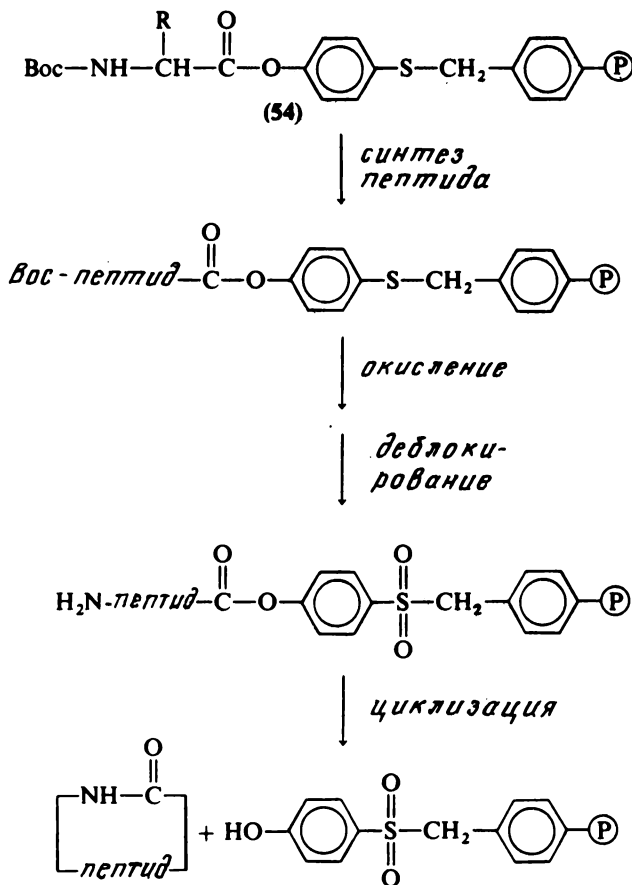


Схема 8.

с одновременным отделением циклического пептида от смолы. Даже если межмолекулярное ацилирование с образованием димеров и более высокомолекулярных олигомеров и происходит, эти нежелательные продукты остаются связанными со смолой и не загрязняют целевой относительно низкомолекулярный продукт. Интересный вариант этого подхода связан с использованием полистирольного носителя для ТФСП, в котором С-концевая аминокислота присоединена к смоле в виде 4-тиофенилового эфира (54) (схема 8). Это позволяет использовать стандартные условия ТФСП для сборки желаемой пептидной цепи на носителе. Окисление связи пептида со смолой приводило к превращению тиоэфира в сульфон, таким образом изменяя тип присоединения. Образовавшаяся активная эфирная связь облегчает циклизацию и отщепление пептида от смолы [79]. Необходимость окислительной стадии ограничивает применение этой методики, делая ее пригодной лишь для сборки пептидов на основе устойчивых аминокислот.

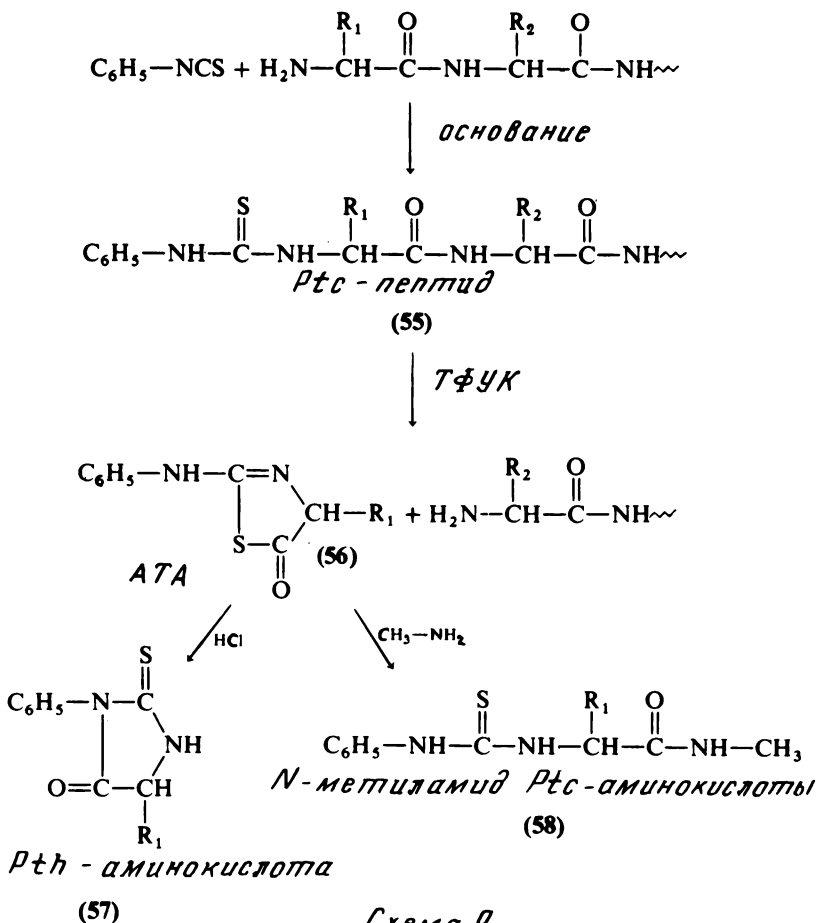
При синтезе пептидов используют нанесенные на полимеры агенты конденсации по крайней мере трех типов. Полимерные карбодиимиды получают либо путем включения алкилкарбодиимидных групп в полимерную матрицу [80], либо путем введения соответствующих функциональных групп в сшитый полистирол [81]. В работе [82] для пептидного синтеза применен твердофазный регенерируемый N-этоксикарбонил-2-этоксидигидрохиолин. Совсем недавно был описан растворимый нанесенный на полимер трифенилфосфин в смеси с четыреххлористым углеродом. Ни один из этих нанесенных на полимеры агентов конденсации не получил широкого применения при синтезе, и, по-видимому, они и не будут играть заметной роли в будущем.

7.5. Твердофазные методы определения последовательности аминокислот в пептидах

При изучении любого вновь выделенного природного пептида или белка прежде всего необходимо определить в нем последовательности аминокислот. Разработка метода Эдмана для определения последовательности пептида и создание автоматических приборов, позволяющих осуществлять эти химические превращения, послужили мощным толчком, позволившим существенно ускорить эту операцию. Химические методы с участием полимерного носителя, хотя и не оказали столь большого действия на определение последовательности, как при синтезе пептида, тем не менее значительно повлияли на улучшение чувствительности методики деструкции по Эдману, особенно для неболь-

ших гидрофобных пептидов. Кроме усовершенствования деструкции по Эдману методы с использованием полимерных носителей значительно ускорили определение последовательности у карбоксильного конца пептидов и способствовали разработке нерастворимых реагентов для определения последовательности.

При деструкции по Эдману аминокислоты удаляют одну за одной от аминоконца пептидов (схема 9). Для этого пептид сначала конденсируют в щелочной среде с фенилизотиоцианатом или родственными изотиоцианатами с образованием фенилтиокарбамилпептида (55). После удаления избытка реагентов и растворителей РТС-пептид обрабатывают ТФУК или аналогичной кислотой для того, чтобы индуциро-



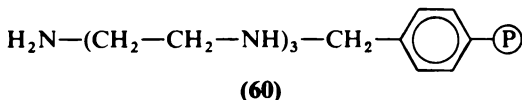
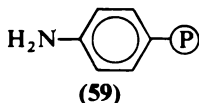
вать циклизацию N-концевого остатка до анилинотиазолинона (56) с одновременным отщеплением N-концевого остатка от пептида. АТЗ после экстракции превращали в отдельной реакции обычно в фенилтиогидантоин N-концевой аминокислоты. Эту Pth-аминокислоту идентифицировали методами ТСХ, ЖХВД, газовой хроматографии или путем гидролиза до аминокислоты, которую затем идентифицировали с помощью анализатора аминокислот. В противоположность этому определенной части пептида, остающегося после удаления N-концевого остатка, можно было отделить и гидролизовать, а затем идентифицировать смесь аминокислот (деструкция по Эдману "с вычитанием"). Вновь образующийся N-концевой остаток можно также идентифицировать методом деструкции по Эдману, в котором образуются производные дансила, идентифицируемые после гидролиза. Разработка автоматического прибора для осуществления деструкции по Эдману значительно увеличила скорость, воспроизводимость и чувствительность метода. Выпускаемые промышленно автоматические анализаторы последовательности позволили проводить деструкцию белков со скоростями, превышающими один остаток за час, причем часто удается идентифицировать 40 — 60 N-концевых остатков белков. Обычно неколичественное удаление каждой аминокислоты вызывает снижение выхода на каждой стадии, что в свою очередь приводит к постепенному увеличению фонового "шума", который в конце концов делает невозможным дальнейшее определение последовательности.

Хотя с белками в автоматических анализаторах последовательностей можно получать впечатляющие результаты, для небольших пептидов часто возможны ошибки, особенно если карбоксильный конец пептида гидрофобен по своей природе. В этом случае пептиды имеют тенденцию экстрагироваться из реакционного сосуда вместе с АТЗ и таким образом теряются. Несколько улучшила положение разработка в 1966 г. твердофазного метода определения последовательности в пептидах [2]. В этом методе пептид присоединен своим карбоксильным концом к нерастворимому полимерному носителю. Это делает невозможной экстракцию пептида из реакционного сосуда, но позволяет определять последовательности небольших гидрофобных пептидов по N-концу. Улучшения, внесенные в метод за последние десятилетия, значительно увеличили его чувствительность и расширили возможности применения. В настоящее время промышленно выпускаются два прибора (Sequemat и LKB Instruments). После того как пептид связан с носителем, бусинки смолы помещают в небольшую колонку, через которую прокачивают реагенты. Методика проведения твердофазного

определения последовательности в пептидах описана в ряде книг [84 – 87]. Основные проблемы эффективного ТФОП связаны с необходимостью разработки подходящих полимерных носителей и методов присоединения пептида к носителю.

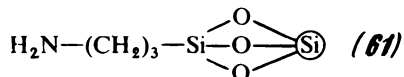
7.5.1. Носители для твердофазной деструкции по Эдману

Первоначально в экспериментах по ТФОП использовали сшитые полистирольные смолы, аналогичные тем, которые применяли при ТФСП по Меррифилду. С этой целью полистирол нитровали, а затем восстанавливали и получали аминополстирол (59), к которому с помощью реагентов, катализирующих образование амидов, можно было присоединить пептиды. В соответствии с другой методикой хлорметилированную смолу, которую применяли при ТФСП, обрабатывали триэтилентетраамином, получая таким образом продукт, обладающий первичной аминогруппой у конца длинной "рукоятки" (60). Амино-



полистирол этого типа использовали в большинстве ТФОП малых пептидов. Проблемы, связанные с набуханием смолы, которые обсуждались выше в связи с ТФСП (разд. 7.2.1), также свойственны и полистирольным смолам при ТФОП, особенно в случае относительно больших пептидов, нерастворимых в растворителях, в которых набухает смола.

Для того чтобы решить эту проблему, в качестве носителей для ТФОП были изучены бусинки из пористого стекла. С этой целью на бусинки стекла, имеющие поры контролируемого размера (~ 6 нм в диаметре), путем обработки аминоалкилтриалкилоксисиланом наносили функциональные группы, которыми в этом случае служили аминогруппы, находящиеся на конце "рукоятки" (61). Так как эти стеклян-



ные бусинки твердые, они не сжимаются и не набухают в растворителях, и таким образом устраняется проблема высокого противодавления в автоматических приборах ТФОП с прокачкой. В работе [88] недавно предложено использовать макропористый полистирол, который также является твердым, что позволяет избежать некоторых проб-

лем, возникающих при использовании бусинок из обычного гелеобразного полистирола. Однако эксперименты по ТФОП с этим носителем еще находятся в начальной стадии. Другая попытка преодолеть трудности, обусловленные сильно гидрофобной природой полистирольных носителей, основана на использовании промышленной полиакриловой смолы, которую сначала превращают в хлорангидрид, а затем обрабатывают этилендиамином, получая аминополиакриламид. К этому полимеру белки присоединяют с помощью фенилендиизотиоцианата (ДИТЦ) [89].

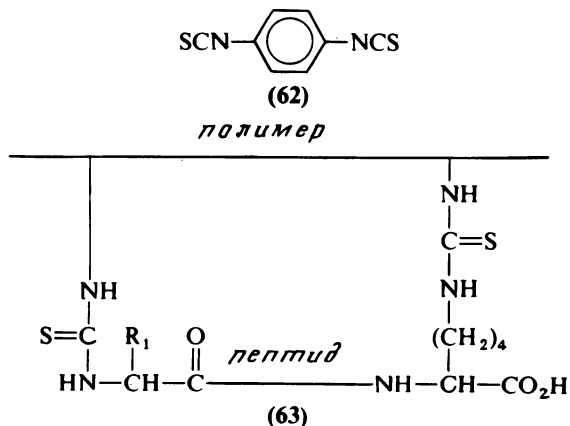
7.5.2. Присоединение пептидов к полимерным носителям

На практике используют три основных метода присоединения пептидов к носителям для ТФОП: взаимодействие карбодиимидов (ДЦК или ЭДК) с карбоксильной группой пептида, связывание аминокислотной группы пептида ДИТЦ и присоединение С-концевых лактонных гомополимеров серина (полученных расщеплением метионинсодержащих пептидов бромцианом) непосредственно к носителям, содержащим аминокислотные группы.

Присоединение с помощью диимидов используют преимущественно для пептидов, не содержащих значительного количества остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот. После блокирования аминокислотных групп пептиды можно присоединить к аминополистиролу с помощью ДЦК и ЭДК. Обработка продукта присоединения ТФУК приводит к удалению групп Вос, после чего пептид становится пригодным для деструкции по Эдману. Боковые группы аспарагиновой и глутаминовой кислот также будут присоединяться к этому носителю, и, хотя деструкция по этим остаткам протекает нормально, они не дают растворимых производных, содержащих группы R_{th} , и таким образом теряются при анализе. Если пептид содержит лишь остатки глутаминовой или аспарагиновой кислот, это не вносит затруднений. В работе [30] установлено, что, используя ЭДК, многие пептиды, содержащие вплоть до 30 аминокислот, можно успешно присоединить к аминополистиролу за короткое время, причем по этой методике пептиды присоединяются преимущественно по С-концевой карбоксильной группе. Полученный продукт успешно использован для определения последовательности аминокислот. В разновидности этого метода [91] сначала в растворе были получены производные пептидов с группами Ptc (55), а затем их присоединяли к стеклу с аминокислотными группами, причем тщательно выбирали условия, избегая кислотного катализа для того, чтобы

предотвратить отщепление N-концевого остатка пептида до полного завершения присоединения. В еще одном варианте, предложенном в работе [92], пептиды растворяли в ТФУК и обрабатывали ангидридом ТФУК, получая таким образом смешанный ангидрид пептида, которым затем обрабатывали аминополистирол. Как установлено в работе [92], в этих условиях алкилирование аминогруппы пептида не происходило, однако боковые группы глутаминовой кислоты также алкилировались и присоединялись к полимеру. Этот метод, по-видимому, не подходит для пептидов, содержащих остатки аспарагиновой кислоты, так как этот остаток мог бы превращаться в производное сукцинимиды, которое препятствовало бы деструкции по Эдману в этой точке. Пептиды, полученные из белков путем деструкции химотрипсином, удастся селективно присоединить с помощью С-концевых карбоксильных групп, предварительно полностью проэтерифицировав деструктируемый пептид диазومتаном. Обработка этого пептида химотрипсином будет приводить к освобождению лишь С-концевой карбоксильной группы, которую затем можно связать с аминополистиролом с помощью диимида. В этом случае в результате деструкции получают метиловые эфиры производных Pth-глутаминовой и Pth-аспарагиновой кислот.

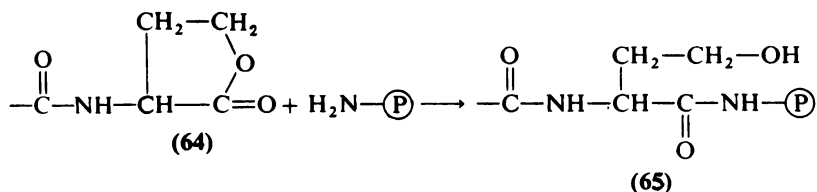
Большая часть работ по ТФОП была посвящена присоединению пептидов, полученных из белков путем расщепления химотрипсином. Эти пептиды имеют на С-конце остатки лизина или аргинина. Основным реагентом для присоединения этих пептидов служил ДИТЦ (62), с помощью которого пептиды, имеющие у С-конца остаток лизина, присоединяли к носителю посредством ω-аминогруппы, а также N-концевых аминогрупп пептидов (63). Последующая обработка ТФУК вызы-



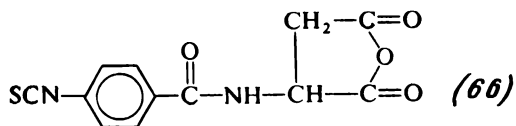
вает циклизацию N-концевого остатка и отщепление его от пептида, освобождая таким образом новый C-концевой остаток, пригодный для осуществления следующей стадии деструкции по Эдману. В соответствии с этой методикой первоначальный N-концевой остаток необходимо идентифицировать до присоединения пептида к носителю, так как он теряется. Этот метод присоединения можно одинаково успешно использовать для любых лизинсодержащих пептидов. Определение последовательности будет протекать нормальным образом, однако последний остаток лизина не удастся проанализировать, так как он остается связанным с полимером и не дает производных с Pth-группой. После отщепления последнего остатка лизина остающийся пептид на стадии циклизации будет отделяться от полимерного носителя. Этот подход представляет собой интересный метод получения чистых образцов C-концевых фрагментов пептидов, у которых определяют последовательности аминокислот. Эти фрагменты можно затем присоединить с помощью карбоксильной группы для последующей деструкции. Методику присоединения под действием ДИТЦ можно также использовать и для имеющих C-концевой остаток аргинина пептидов, полученных после расщепления белков трипсином. В этом случае пептид сначала обрабатывают гидразином, который приводит к отщеплению гуанидиновой группы и превращению C-концевого остатка в орнитин. После этого присоединение под действием ДИТЦ протекает обычным образом. С помощью этой методики удастся расщепить пептидные цепи у аспарагиновых остатков, и в некоторых случаях это способствует более глубокому дальнейшему гидразинолизу пептидной цепи. Белки можно расщепить трипсином и у цистеинового остатка, если предварительно восстановленную форму белка обработать этиленимином. После действия трипсина полученные пептиды также можно присоединить к носителям с помощью ДИТЦ.

Для того чтобы получить большие фрагменты для определения последовательности аминокислот, пептиды и белки часто расщепляют у метионинового остатка путем обработки на ранних стадиях деструкции бромцианом. По этому методу цепь расщепляется у карбоксильного конца каждого остатка метионина. При этом остаток метионина превращается в гомосерин. При непродолжительной обработке пептидов с C-концевой группой гомосерина этот остаток переходит в лактон (64), который можно затем использовать для непосредственного ацилирования аминополистирола. Эта методика обеспечивает чистое

присоединение пептидов к носителям, позволяя получить с высоким выходом продукт (65). Для того чтобы сделать этот метод присоеди-



нения пригодным для любых пептидов, получающихся после деструкции под действием трипсина и имеющих на С-конце остаток лизина, в работе [93] в качестве агента конденсации предложено применять лактон *n*-тиоцианатобензоилгомосерина (66), который, если его взять в избытке, взаимодействует и с боковой цепью лизина, и с N-концевой



аминогруппой. При обработке полученного производного ТФУК отщепляется N-концевой остаток, который поэтому необходимо анализировать предварительно, и остается пептид, который по бензоилгомосерину С-концевого остатка лизина можно присоединить к стеклу, содержащему аминогруппы. Такой нанесенный на стекло пептид пригоден для определения последовательности аминокислот. В работе [94] предложены два новых метода присоединения пептидов к стеклу с аминогруппами. С этой целью бусинки стекла ацилировали *n*-нитробензоилхлоридом, нитрогруппу образующегося продукта присоединения восстанавливали, диазотировали и присоединяли к нему белки по боковой группе тирозина и гистидина. Для того чтобы связать белки по группе —SH цистеина, стекло с аминогруппами ацилировали с помощью иодацетилхлорида, а затем к иодацетильным группам присоединяли восстановленные белки. Сравнение этих методов со стандартной методикой, в которой используют ДИТЦ, показало, что присоединение цистеинсодержащих белков с наиболее высокой эффективностью шло к стеклу с иодацетильными группами. Менее удовлетворительные результаты получены с использованием диазониевых групп, однако метод можно считать полезным. Результаты с ДИТЦ существенно зависели от природы используемого белка.

В некоторых случаях для того, чтобы увеличить эффективность присоединения белков к носителям, применяли методику двойного связывания. Например, пептид с остатком лактона гомосерина после взаимодействия со стеклом, содержащим аминогруппы, можно было дополнительно связать с носителем с помощью боковых групп лизина путем обработки смеси ДИТЦ. И наоборот, пептид, связанный с аминополстиролом под действием ДИТЦ удастся дополнительно связать в той же самой реакционной смеси при добавлении ЭДК. В образовании новых связей в этом случае участвуют карбоксильные группы пептида. Многократное проведение реакций конденсации такого рода приводит к тому, что при анализе не удастся определить еще несколько остатков, однако часто это не вызывает сколько-нибудь значительной путаницы при определении последовательности аминокислот.

7.5.3. Методология определения последовательности: сравнение жидкофазных и твердофазных методов

Между исследователями, отстаивающими либо твердофазный, либо жидкофазный метод определения последовательности аминокислот в качестве наиболее чувствительного микрометода, продолжается упорное соперничество. Наиболее высокая чувствительность достигнута в настоящее время в экспериментах, в которых пептид или белок синтезируется *in vitro* при добавлении одной обладающей радиоактивностью аминокислоты. По этой методике можно определить последовательность с количеством пептида порядка 0,1 пмоля. Однако она не является общепринятой, и для большинства пептидов и белков необходимо использовать другие методы. Улучшение чувствительности обнаружения и идентификации Pth-аминокислот увеличивает чувствительность как твердофазных, так и жидкофазных методов. Основным улучшением за последнее время, которое привело к упрощению обнаружения аминокислот без использования радиоактивных реагентов или масс-спектропии, было применение ЖХВД. Благодаря идентификации отщепляющихся остатков в виде N-метиламидов фенилтиокарбамиламинокислоты (58) метод ЖХВД можно значительно улучшить [88]. Существенное увеличение чувствительности и надежности обнаружения обычных аминокислотных остатков получают благодаря анализу АТЗ в автоматических приборах [96]. В настоящее время предел чувствительности методов ТФОП, по-видимому, составляет 1 – 10 нмоля пептида или белка в зависимости от используемой методики иден-

тификации производных. Показано, что при добавлении в сосуды автоматических определителей последовательностей поликатионов, таких, как полибрен (гексадиметринбромид), значительно увеличиваются их возможности при работе с небольшими гидрофобными пептидами. Недавно появилось сообщение об успешном осуществлении 47 циклов при деструкции 0,2 нмоля миоглобина при использовании ряда усовершенствований, а в 1,5 нмоля тетрадекапептида соматостатина последовательность аминокислот удалось установить полностью [95]. В этой работе проведено широкое сравнение различных методик определения последовательностей при работе с микроколичествами пептидов. Интересное и полезное сравнение твердофазных и жидкофазных методологий определения последовательностей дано также в работах [95, 96]. Особенно полезна работа [96], так как в ней суммированы все весьма многочисленные экспериментальные данные берлинской группы исследователей по определению последовательности аминокислот рибосомальных белков.

7.5.4. Последовательная деструкция пептидов по концевой карбоксильной группе

Для полного определения последовательности аминокислот пептидов и белков часто важно иметь возможность определять последовательность ступенчатой деструкцией по карбоксильному концу. В отличие от впечатляющих достижений при деструкции по аминоконцу в соответствии с методом Эдмана при расщеплении по остаткам со свободными карбоксильными группами успехи были и остаются весьма скромными. Наиболее часто по-прежнему используют метод расщепления под действием карбоксипептидазы. Вследствие очень больших различий в скоростях, с которыми различные аминокислоты отщепляются ферментами, результаты, получаемые по этой методике, часто вызывают сомнение. Несмотря на то что уже полвека известна реакция пептидов с тиоцианатом аммония, с помощью которой удаляется С-концевой остаток в форме тиогидантиона, при разработке заслуживающей доверие методики, которую можно было бы использовать для определения хотя бы нескольких остатков пептидов, не достигнуто заметных успехов. Эта область недавно была рассмотрена в обзоре [97]. Полезное обсуждение этого вопроса дано также в сборнике [84]. Интересная особенность реакции с тиоцианатом состоит в том, что от одного пептида, имеющего на С-конце остаток пролина, отщеп-

ляются сразу два остатка. Однако это не вносит заметных проблем при определении последовательности аминокислот. Присоединение пептидов к полистиролу или стеклу с аминогруппами по их N-концам представляет собой наиболее существенное улучшение тиоцианатного метода, так как при его использовании наиболее трудным было удаление реагентов.

7.5.5. Определение последовательности аминокислот в пептидах с помощью связанных с полимерами реагентов

В качестве реагентов для деструкции пептидов в растворе по Эдману использовали связанные с полимером изотиоцианаты [98]. Полимерной матрицей служил сшитый полистирол, в котором часть фенильных групп содержала изотиоцианатные группы. Оказалось, что основные проблемы были связаны с набуханием смолы в ТФУК, которую использовали в качестве реагента для циклизации и расщепления. Лишь после введения в полимер углеводных остатков был получен материал, который по своим свойствам подходил для работы. Но и после создания подходящего полимерного носителя оставались некоторые проблемы, среди которых главными были удовлетворительное проникновение пептида в полимерную матрицу для взаимодействия с изотиоцианатными группами на каждой стадии деструкции и потеря N-концевого остатка, который постоянно присоединен к полимеру. Следовательно, для определения последовательности аминокислот в пептидах необходимо использовать метод последовательной деструкции или метод Эдмана с применением дансилпроизводного. Этой методике в последние годы уделяли мало внимания.

7.6. Заключение

Успехи химии на полимерных носителях поистине совершили переворот в области изучения пептидов. Это обусловлено не только развитием химии синтеза пептидов и определения последовательности аминокислот, но и стимулированием многих других исследований, которые сделали возможными эти успехи и которые трудно даже оценить. О достижениях метода ТФСР можно судить отчасти по списку пептидов и белков, включенных в один из последних обзоров [5]. Со времени его опубликования описанных синтезов стало значительно больше, причем продукты, полученные в последнее время, обычно лучше охарак-

теризованы и вызывают большее доверие с точки зрения требований синтеза, особенно в случае относительно больших молекул. До настоящего времени основной акцент при ТФСП был сделан на получение пептидов для биологических исследований, и несомненно, что это всегда будет важным. Успехи в химии ТФСП стали возможны главным образом потому, что исследователи столкнулись с трудностями при синтезе биологически активных пептидов, и это было до настоящего времени основным направлением улучшения "стандартной" системы, предложенной Меррифилдом в 1963 г. Хотя и были выполнены несколько экспериментальных исследований с новыми видами смол для носителей и разработаны новые типы защитных групп, они еще не испытаны достаточно широко в обычных условиях для того, чтобы можно было сделать сколько-нибудь определенный прогноз о том, какой будет "стандартная" система следующего поколения. Необходимо усовершенствовать все эти области. Условия удаления защитных групп всех видов, как "лабильных", так и "стабильных", будут значительно более мягкими, что позволит осуществить синтез белков, необратимо разрушающих под действием слишком активных реагентов, необходимых сегодня. Полимерные носители будут облегчать протекающие на них реакции, а не мешать им, как это обычно происходит в настоящее время. Какой бы ни была будущая система, она, несомненно, позволит проводить все реакции практически до конца, причем меньшее внимание необходимо будет уделять контролю превращения. Возможно, мы уже в следующем поколении получим истинно автоматические приборы для синтеза, которые смогут контролировать протекание реакции, принимать решение о том, как следовать лучшему варианту осуществления процесса, и действовать в соответствии с этим решением. Лимитирующим фактором успехов на этом пути остается разработка соответствующих химических процессов, так как недорогие микропроцессоры с ЭВМ, удовлетворяющие требованиям таких систем, уже имеются.

Еще более трудно предвидеть будущее методологии определения последовательности аминокислот пептидов. В отличие от области синтеза, где ясно, что "твердофазный" метод является методом будущего, перспективы аналогичного метода определения последовательности туманны. Как жидкофазный метод, так и метод с использованием полимерного носителя в настоящее время почти равноценны. Для того чтобы внести ясность в вопрос о лидерстве, необходимо, чтобы один из них получил заметное преимущество с точки зрения химии или технологии. Так же как и для синтеза, для определения

последовательности главным образом необходимо, чтобы реакция протекала практически до конца. В той мере, в которой при синтезе нужны более точные методы контроля, при определении последовательности необходимы более чувствительные методы обнаружения выделяющихся производных. Значительного улучшения требуют методы определения последовательности по карбоксильным концам пептидов.

К сожалению, на основании реальных вкладов исследователей можно уверенно сказать, что успехи химии продолжают оставаться "побочным результатом" биологических проектов. Такая ситуация неизбежно тормозит прогресс в разработке идеального полимерного носителя для ТФСП или ТФОП, а также решение других проблем. Это выражение недовольства не имеет в виду принизить значение биологических работ, связанных с этими химическими методами, а скорее является настоятельным советом поддержать фундаментальные химические исследования, которые сделают возможным еще большие достижения в области биологии.

Литература

1. Merrifield R.B., J. Amer. Chem. Soc., **85**, 2149 (1963).
2. Laursen R.A., J. Amer. Chem. Soc., **88**, 5344 (1966).
3. Gutte B., Merrifield R.B., J. Amer. Chem. Soc., **91**, 501 (1969).
4. Gutte B., Merrifield R.B., J. Biol. Chem., **246**, 1922 (1971).
5. Erickson B.W., Merrifield R.B., in: "The Proteins", ed. by Neurath H., Hill R.L., 3rd ed., Vol. II, Academic Press, New York, 1976, p. 255.
6. Барани Г., Меррифилд Р.Б. — В кн.: "Пептиды. Основные методы образования пептидных связей". Пер. с англ./Под ред. Гросса Э., Майенхоффера И. — М.: Мир, 1982.
7. Stewart J.M., Young J.D., Solid Phase Peptide Synthesis, Freeman, San Francisco, 1969.
8. Young J.D., Stewart J.M., Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1980.
9. Berr C., in: "Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry", ed. by Hafner K., Rees C.W., Trost B.M., Lehn J.M., von Rague Schleyer P., Zahradnik R., Vol. VIII, Springer-Verlag, New York, 1978.
10. Merrifield R.B., Stewart J.M., Jernberg N., Anal. Chem., **38**, 1905 (1966).

11. *Sheppard R.C.*, In: "Peptides 1971", ed. by Nesvadba H., North-Holland, Amsterdam, 1973, p. 111.
12. *Atherton E., Fox H., Harkiss D., Sheppard R.C.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1978**, 539.
13. *Stewart J.M.*, in: "Reactions on Polymers", ed. by Moore J.A., Riedel, Dordrecht and Boston, 1973, p. 412.
14. *Yamashiro D., Li C.H.*, J. Amer. Chem. Soc., **100**, 5174 (1978).
15. *Sparrow J.T.*, J. Org. Chem., **41**, 1350 (1976).
16. *Mitchell A.R., Kent S.B., Engelhard M., Merrifield R.B.*, J. Org. Chem., **43**, 2845 (1978).
17. *Wang S.S.*, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 1328 (1973).
18. *Pietta P.G., Marshall G.R.*, J. Chem. Soc., **1970**, 650.
19. *Orlowski R.C., Walter R., Winkler D.*, J. Org. Chem., **41**, 3701 (1976).
20. *Stewart J.M., Peña C., Matsueda G.R., Harris K.*, in: "Peptides 1976", ed. by Loffet A., Editions de l'Université de Bruxelles, Brussels, 1976, p. 285.
21. *Peña C., Stewart J.M., Paladini A.C., Dellacha J.M., Santomé J.A.*, in: "Peptides", ed. by Walter R., Meienhofer J., Ann Arbor Science Pub., Ann Arbor, Mich., 1975, p. 523.
22. *Najjar V.A., Merrifield R.B.*, Biochemistry, **5**, 3765 (1966).
23. *Matsueda G.R., Stewart J.M.*, in: "Peptides: Chemistry, Structure and Biology", ed. by Walter R., Meienhofer J., Ann Arbor Science Pub., Ann Arbor, Mich., 1975, p. 333.
24. *Rebek J., Brown D., Zimmerman S.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 4407 (1975).
25. *Wieland T., Flor F., Birr C.*, Justus Liebigs Ann. Chem., **1973**, 1595.
26. *Merrifield R.B.*, reported at the International Symposium on Peptide Synthesis, Madison, Wis., May 30, 1973.
27. *Yamashiro D., Blake J., Li C.H.*, Tetrahedron Lett., **1976**, 1469.
28. *König W., Gieger R.*, in: "Chemistry and Biology of Peptides", ed. by Meienhofer J., Ann Arbor Science Pub., Ann Arbor, Mich., 1972, p. 343.
29. *Matsueda R., Maruyama H., Kitazawa E., Takahagi H., Mukaiyama T.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **46**, 3240 (1973).
30. *Birr C.*, in: "Peptides 1974", ed. by Wolman Y., Wiley, New York, 1975, p. 117.
31. Peninsula Laboratories, San Carlos, Calif.
32. *Nishimura O., Fujino M.*, Chem. Pharm. Bull., **24**, 1568 (1976).
33. *Matsuura S., Niu C.H., Cohen J.S.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1976**, 451.

34. *Yajima H., Fujii N., Ogawa H., Kawatani H.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1974**, 407.
35. *Bauer W., Pless J.*, in: "Peptides: Chemistry, Structure and Biology", ed. by Walter R., Meienhofer J., Ann Arbor Science Pub., Ann Arbor, Mich., 1975, p. 341.
36. *Dorman L.C., Love J.*, J. Org. Chem., **34**, 158 (1969).
37. *Villemoes P., Christensen T., Brunfeldt K.*, Hoppe-Seyler's Ann. Physiol. Chem., **357**, 713 (1976).
38. *Hodges R.S., Merrifield R.B.*, Anal. Biochem., **65**, 241 (1975).
39. *Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D., Cook P.I.*, Anal. Biochem., **34**, 595 (1970).
40. *Felix A.M., Jimenez M.H., Yergona R., Cohen M.R.*, Int. J. Peptide Protein Res., **5**, 201 (1973).
41. *Hancock W.S., Battersby J.E.*, Anal. Biochem., **71**, 260 (1976).
42. *Tregear G.W., van Rietschoten J., Sauer R., Niall H.D., Keutmann H.T., Potts J.T.*, Biochemistry, **16**, 2817 (1977).
43. *Markley L.D., Dorman L.C.*, Tetrahedron Lett., **1970**, 1787.
44. *Merrifield R.B.*, in: "Proceedings 6th American Peptide Symposium", ed. by Gross E., Plenum, New York, 1979.
45. *Loffet A.*, Int. J. Peptide Protein Res., **3**, 297 (1971).
46. *Wang S.S.*, J. Amer. Chem. Soc., **40**, 1235 (1975).
47. *Kent S.B., Mitchell A.R., Engelhard M., Merrifield R.B.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **76**, 2180 (1979).
48. *Gisin B.F., Merrifield R.B.*, J. Amer. Chem. Soc., **94**, 3102 (1972).
49. *Gisin B.F.*, Helv. Chem. Acta, **56**, 1476 (1973).
50. *Ogawa H., Sasaki T., Yajima H.*, in: "Peptide Chemistry 1978", ed. by Izumiya N., Protein Research Foundation, Osaka, 1978.
51. *Yamashiro D., Li C.H.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **71**, 4945 (1974).
52. *Feinberg R.S., Merrifield R.B.*, Tetrahedron, **30**, 3209 (1974).
53. *Yang C.C., Merrifield R.B.*, J. Org. Chem., **41**, 1032 (1976).
54. *Young J.D., Benjamini E., Stewart J.M., Leung C.Y.*, Biochemistry, **6**, 1455 (1967).
55. *Fujino M., Wakimasu W., Shinagawa S., Kitada C., Yajima H.*, Chem. Pharm. Bull., **26**, 539 (1978).
56. *Robinson A.B.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **71**, 885 (1974).
57. *Sakakibara S., Kishida Y., Nishizawa R., Shimonishi Y.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **41**, 1273 (1968).
58. Protein Synthesis Group, Scientia Sinica, **18**, 745 (1975).
59. *Finn F.M., Hofmann K.*, in: "The Proteins", ed. by Neurath H., Hill R.L., 3rd ed., Vol. II, Academic Press, New York, 1976, p. 105.



60. Wang S.S., Merrifield R.B., Int. J. Peptide Protein Res., **4**, 309 (1972).
61. Wang S.S., Merrifield R.B., J. Amer. Chem. Soc., **91**, 6488 (1969).
62. Ito Y., Bowman R.L., J. Chromatog., **147**, 221 (1978).
63. Determann H., Gel Chromatography, Springer-Verlag, New York, 1968.
64. May W.W., in: "Techniques of Chemistry", ed. by Perry E.S., Weissberger A., Vol. XII, Wiley, New York, 1978, p. 257.
65. Meienhofer J., in: "Hormonal Proteins and Peptides", ed. by Li C.H., Vol. II, Academic Press, New York, 1973, p. 45.
66. Mutter M., Hagenmaier H., Bayer E., Angew. Chem., Eng. Ed., **10**, 811 (1971).
67. Mutter M., Bayer E., Angew. Chem., Eng. Ed., **13**, 88 (1974).
68. Bayer E., Mutter M., Holzer G., in: "Peptides", ed. by Walter R., Meienhofer J., Ann Arbor Science Pub., Ann Arbor, Mich., 1975, p. 425.
69. Tjoeng F.S., Staines W., St-Pierre S., Hodge R.S., Biochem. Biophys. Acta, **490**, 489 (1977).
70. Narita M., Bull. Chem. Soc. Japan, **51**, 1477 (1978).
71. Pfaender P., Pratzel H., Blecher H., Gorka G., Hansen G., in: "Peptides 1974", ed. by Wolman Y., Wiley, New York, 1975, p. 137.
72. Frank H., Meyer H., Hagenmaier H., in: "Peptides", ed. by Walter R., Meienhofer J., Ann Arbor Science Pub., Ann Arbor, Mich., 1975, p. 439.
73. Heusel G., Boverman G., Gohring W., Jung G., Angew. Chem., Eng. Ed., **16**, 642 (1977).
74. Муттер М., Байер Е. — В кн.: "Пептиды. Основные методы образования пептидных связей". Пер. с англ./Под ред. Гросса Э., Майенхоффера И. — М.: Мир, 1982.
75. Фридкин М. — В кн.: "Пептиды. Основные методы образования пептидных связей", Пер. с англ./Под ред. Гросса Э., Майенхоффера И. — М.: Мир, 1982.
76. Ito H., Ogawa K., Ichikizaki I., Chem. Lett., **1978**, 7.
77. Fridkin M., Patchornik A., Katchalski E., J. Amer. Chem. Soc., **87**, 4646 (1965).
78. Fridkin M., Patchornik A., Katchalski E., Biochemistry, **11**, 466 (1972).
79. Flanigan E., Marshall G.R., Tetrahedron, **27**, 2403 (1970).
80. Wolman Y., Kivity S., Frankel M., Chem. Commun., **1967**, 629.
81. Weinshenker N.M., Shen C.M., Tetrahedron Lett., **1972**, 3281.
82. Brown J., Williams R.E., Canad. J. Chem., **49**, 3765 (1971).
83. Appel R., Williams U., J. Chem. Res. (S), **1977**, 84.

84. Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis, ed. by Laursen R.A., Pierce Chemical Co., Rockford, 111., 1975.
85. Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis, ed. by Previero A., Coletti-Previero A., North-Holland, Amsterdam, 1977.
86. Advanced Methods in Protein Determination, ed. by Needleman S.B., Springer-Verlag, New York, 1977.
87. Methods in Enzymology, ed. by Colowick S.P., Kaplan N.O., Vol. 47, Academic Press, New York, 1977.
88. Appella E., Inman J.K., duBois G.C., in: "Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis", ed. by Previero A., Coletti-Previero A., North-Holland, Amsterdam, 1977, p. 121.
89. Cavadore J.C., Derancourt J., Previero A., FEBS Lett., **66**, 155 (1976).
90. Wittman-Liebold B., Lehmann A., in: "Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis", ed. by Laursin R.A., Pierce Chemical Co., Rockford, 111., 1975, p. 81.
91. Beyreuther K., in: "Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis", ed. by Previero A., Coletti-Previero A., North-Holland, Amsterdam, 1977, p. 107.
92. Lee H.M., Riordan J.F., Anal. Biochem., **89**, 136 (1978).
93. Tesser G.I., Lamberts J.J.M., Int. J. Peptide Protein Res., **8**, 559 (1976).
94. Chang J.Y., Creaser E.H., Hughes G.J., FEBS Lett., **78**, 147 (1977).
95. Capra J.D., Wilde C.E., Klapper D.G., in: "Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis", ed. by Previero A., Coletti-Previero A., North-Holland, Amsterdam, 1977, p. 69.
96. Wittmann-Liebold B., Brauer D., Dognin J., in: "Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis", ed. by Previero A., Coletti-Previero A., North-Holland, Amsterdam, 1977, p. 219.
97. Kassell B., Krishnamurti C., Friedman H.L., in: "Solid Phase Methods in Protein Sequence Analysis", ed. by Previero A., Coletti-Previero A., North-Holland, Amsterdam, 1977, p. 39.
98. Stark G.R., in: "Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports", ed. by Stark G.R., Academic Press, New York, 1972, p. 171.

8

Синтез олигосахаридов на полимерных носителях

Сокращения

ГЖХ	газожидкостная хроматография
ДМФА	диметилформамид
Ac	ацетил
Bn	бензил
Bz	бензоил
BzP	бенаоилпропионил
	пористая стеклянная бусинка
NHAc	ацетамидо
	сшитая полистирольная смола

8.1. Введение

Многостадийный синтез заранее определенных последовательностей производных сахаров представляет собой сложную задачу. Тем не менее она привлекает значительное внимание исследователей прежде всего вследствие чрезвычайно важной роли, которую играют многие олиго- и полисахариды в биологических системах. Несмотря на то что ряд олигосахаридов можно выделить из природных материалов, синтетические структурные фрагменты природных продуктов или их аналогов оказались бы чрезвычайно полезны в таких областях, как гематология, иммунология и энзимология.

Опубликовано очень много работ, описывающих различные методы синтеза олигосахаридов. Обзор методов, имеющихся в настоящее время в этой области, показал, что в общем синтез олигосахаридов представляет собой трудную и отнимающую много времени операцию, особенно в связи с необходимостью стереического контроля на каждой стадии синтеза. В данном разделе внимание сосредоточено исключи-

тельно на твердофазном методе синтеза олигосахаридов, несмотря на то, что в настоящее время этот метод не может конкурировать с более широко распространенными классическими методами синтеза в растворах, главным образом вследствие отсутствия подходящих реакций образования гликозидной связи.

8.2. Планирование твердофазного синтеза

Среди многочисленных факторов, которые необходимо учитывать при планировании синтеза олигосахаридов на полимерных носителях, особенно важно принимать во внимание следующие: а) выбор реакции, приводящей к образованию гликозидной связи; б) последовательность синтеза; в) выбор защитных групп; г) выбор носителя.

8.2.1. Реакции образования гликозидной связи

Критической стадией всех синтезов олигосахаридов является реакция образования связи между двумя производными сахаров, посредством которой они соединяются друг с другом контролируемым образом. В данном разделе очень кратко рассмотрены методики, применяемые при гликозилировании сахаров в большинстве работ, обсуждаемых в этой главе. Исследования реакций образования гликозидных связей привели к ряду интересных и важных достижений, некоторые из которых очень кратко рассмотрены в разд. 8.6.

По-видимому, наиболее важный метод основан на реакции Кенигса – Кнорра [1]. Эта реакция, имеющая многочисленные модификации, представляет собой конденсацию гликозилгалогенида с гидроксилсодержащим соединением в присутствии конденсирующего агента или акцептора кислоты. Из числа доступных галогенидов чаще всего использовали бромиды, так как они довольно реакционноспособны и еще относительно стабильны. В отличие от них хлориды незначительно стабильнее, но обладают существенно меньшей реакционной способностью. В типичных примерах реакции Кенигса – Кнорра конденсирующими агентами являются соли серебра или ртути (II) [2]. В качестве акцепторов кислоты часто используют также третичные амины. Конденсацию по Кенигсу – Кнорру затрудняет ряд факторов. Прежде всего реакцию усложняют многочисленные побочные реакции, которые обусловлены разложением гликозилирующего реагента при взаимодействии с катализатором конденсации или водой, часто образующейся во время реакции [3]. Кроме того, реакция конденсации обычно идет довольно медленно, и, таким образом, для протекания побоч-

ных реакций имеется значительное время. Это приводит к низким выходам продукта, который обычно сильно загрязнен различными примесями. Другая трудность, с которой часто сталкиваются, связана с необходимостью стереохимического контроля. Реакция обычно дает смесь α - и β -гликозидов в соотношениях, которые зависят от многочисленных факторов, таких, как природа удаляемой группы, природа защитных групп, конфигурация агента гликозилирования и структура гидроксильного компонента.

Когда начались работы по твердофазному синтезу олигосахаридов, имелись и другие методы, включая использование ненасыщенных сахаров [4] и ортоэфирный метод [5]. Некоторые последние достижения в области реакций образования гликозидных связей, как уже отмечали выше, в общих чертах рассмотрены в разд. 8.6.

8.2.2. Общие требования и выбор метода

Из общих соображений можно ожидать, что использование полимерных носителей при синтезе олигосахаридов должно значительно упростить методику. Однако оказалось, что проблемы, которые необходимо решить для того, чтобы разработать эффективный метод синтеза этих соединений, значительно сложнее тех, с которыми столкнулись при твердофазном синтезе палипептидов [6]. Это обусловлено главным образом тем, что участвующие в синтезе молекулы имеют больше реакционноспособных функциональных групп, чем в случае аминокислот, причем часто необходимо изменение их пространственной ориентации. Тем не менее при использовании полимерного носителя следует ожидать преимуществ, аналогичных тем, которые были получены Меррифилдом [6]. Так, практически ликвидируется очистка всех промежуточных соединений, поскольку она сводится к простому разделению фаз и промывке твердого остатка растворителем. Степень превращения, а также скорость каждой реакции образования гликозидной связи можно увеличить благодаря использованию избытка реагента, который после проведения реакции можно выделить и использовать повторно. В принципе все реакции удастся осуществлять в одном сосуде, устранив таким образом механические потери.

При осуществлении твердофазного синтеза обычно выбирают один из нескольких разработанных к настоящему времени общих методов. Основные особенности этих методов состоят в следующем. Первое звено сахара можно связать с полимером при помощи одной или нескольких гидроксильных групп, причем первоначальная связь с поли-

мером может включать или не включать аномерный центр. Во всех случаях, однако, связь с носителем должна быть такой, чтобы ее удавалось расщепить без затрагивания гликозидных связей синтезированного олигосахарида. Другое важное соображение относится к выбору метода удлинения цепи, поскольку гликозилирующий реагент может находиться либо в растворе, либо на твердом носителе, хотя вторая методика кажется несколько рискованной, так как каждая побочная реакция на гликозидном центре приводила бы к обрыву растущей цепи. В противоположность этому образование гликозидной связи между растворенными гликозилирующими частицами и связанными с полимером гидроксилсодержащими частицами не имело бы этих недостатков [7]. Однако, если этот метод используют в повторяющем последовательном синтезе, гидроксильная компонента должна содержать защитные группы двух типов [7]. Одна из них будет временной защитной группой, блокирующей гидроксильные группы в положениях, которые участвуют в последующих реакциях образования гликозидных связей, а другая – "постоянной" защитной группой, блокирующей все остальные гидроксильные группы, которые будут сохраняться на всем протяжении последовательности реакций [8]. Два других важных требования, характеризующих успешное проведение синтеза, касаются стехиометрического контроля, который нужно осуществлять на каждой стадии, и степени превращения на каждой успешно осуществленной реакции образования гликозидной связи, причем эта величина должна приближаться к 100 % для того, чтобы можно было избежать нарушения последовательности.

8.2.3. Выбор твердого носителя

Для синтеза применяют как растворимые, так и нерастворимые твердые носители. Растворимые носители имеют то преимущество, что дают возможность получить более полную характеристику продукта после каждой стадии. Однако по сравнению с их нерастворимыми аналогами использовать эти носители труднее, так как после каждой стадии их необходимо выделять путем осаждения. Вследствие этого можно столкнуться с проблемой неполного выделения полимера, а также с соосаждением реагентов или побочных продуктов. В качестве основы для нерастворимых носителей служат органические или неорганические полимеры. При выборе носителя необходимо учитывать такие факторы, как размер пор и доступность реакционноспособных центров. Также тщательно надо подбирать активность носителя. Она должна быть достаточной для осуществления синтеза в практически

значимом масштабе, однако необходимо помнить, что сахара с защитными группами, которые используют в реакции образования гликозидной связи, обычно имеют относительно большую молекулярную массу. Поэтому прибавление двух звеньев сахаров к полимеру, содержащему 1 ммоль функциональных групп на грамм, могло бы почти удвоить массу полимера. Функциональные группы можно ввести в носитель либо непосредственно во время его получения, например при сополимеризации с подходящим мономером, либо путем химической модификации заранее полученного полимера (гл. 1).

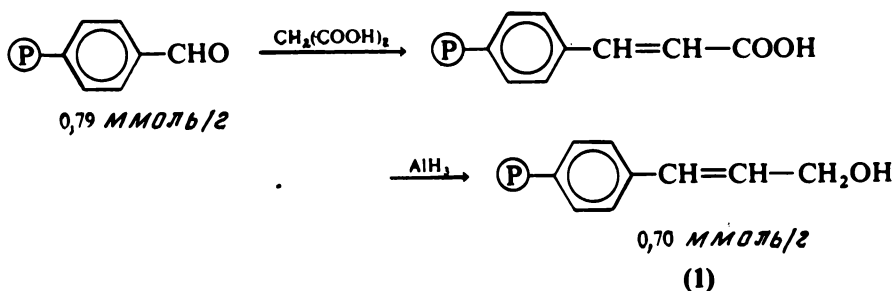
8.3. Синтез на сшитых полистирольных смолах

Несмотря на то что при твердофазном синтезе олигосахаридов испытан целый ряд носителей, большинство работ выполнено на сшитом полистироле. Особенно широко применяли микропористые полимеры или продукты типа "воздушных зерен" со степенью сшивания 1 или 2%, причем более удачные результаты получены с полимером со степенью сшивания 1 %. Различные реагенты легко проникают в эти нерастворимые смолы при условии, что надлежащим образом выбрана реакционная среда. Преимуществом полимеров этих двух типов является легкость очистки благодаря возможности использовать непосредственно фильтрование, однако одновременно затрудняется измерение глубины реакции на каждой отдельной стадии.

8.3.1. Присоединение с помощью гликозидной связи

Использование микропористого носителя, содержащего группы аллилового спирта. Первое сообщение по твердофазному синтезу олигосахаридов появилось в 1971 г. [7]. В предложенной методике использовали полимер, содержащий в качестве функциональных групп производные аллилового спирта для синтеза ди- и трисахаридов, связанных (1 → 6)-связями [7]. Для того чтобы избежать чрезмерной заселенности реакционноспособных центров, носитель имел относительно низкую степень замещения функциональными группами ($< 0,1$). Носитель содержал функциональные группы двух различных типов, причем каждый из них использовали на разных стадиях синтеза. Гидроксильная группа предназначалась для того, чтобы присоединить первый остаток сахара путем образования гликозидной связи, в то время как наличие двойной связи давало возможность осуществить окислитель-

ное отщепление конечного продукта от носителя при условиях, когда олигосахарид не затрагивается. Носитель получали хлорметилированием полистирола со степенью сшивания 1 или 2%, за которым следовало окисление получающегося полимера диметилсульфоксидом. Конденсация макромолекулярного альдегида с малоновой кислотой давала с хорошим выходом ненасыщенную кислоту, которую затем практически с количественным выходом восстанавливали алюмогидридом до соответствующего ненасыщенного спирта (1):



Общая стратегия построения олигосахаридов включает использование гликозилирующих частиц (2), содержащих неотделяющиеся

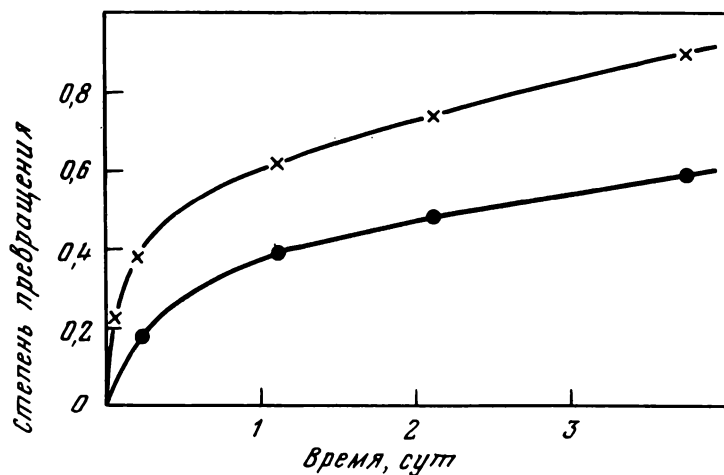


Рис. 1. Присоединение галогенида (2) к смоле (1) (перепечатано из работы [10] с разрешения Elsevier Scientific Publishing Company).

Молярное соотношение галогенида и смолы составляет 8,5 : 1 (x) и 2,1 : 1 (•).

"постоянные" бензильные защитные группы при С-2, С-3 и С-4, а также временную эфирную защитную группу при С-6 (схема 1) [7]. Модельные исследования метанолиза некоторых таких гликозилгалогенидов показали, что довольно высокой степени стереоспецифичности можно достичь путем изменения природы заместителя при С-6 [9]. Связывание первого звена сахара с полимером (1) осуществляли посредством простой реакции алкоголиза [7, 10], избегая использования ионов металлов, которые, как известно, увеличивают скорость реакции, одновременно увеличивая вклад побочных реакций [3]. Обнаружено, что выход и скорость реакции присоединения сильно зависят от природы растворителя, молярного соотношения концентраций функциональных групп полимера (1) и субстрата (2) (рис. 1), а также от температуры. Самые лучшие результаты были получены при использовании таких растворителей, как бензол и четыреххлористый углерод в сочетании с небольшим количеством 2,6-диметилпиридина в качестве акцептора кислоты (табл. 1).

Как и ожидали, реакционноспособные центры более доступны в смоле со степенью сшивания 1%, чем в аналогичном образце со степенью сшивания 2%, имеющем практически ту же концентрацию функциональных групп. Кроме того, хотя присоединение первого звена к полимеру обычно происходило не количественно, было показано, что после того, как содержание этих звеньев достигало 90 — 95%, доступность оставшихся гидроксильных групп полимера была настолько сильно понижена, что даже "маленькие" реагенты, например дигидропиран, реагировали только в жестких условиях.

Таблица 1

Присоединение первого звена гликозилбромида (2) к смоле (1)

Молярное соотношение бромид (2): полимер (1)	Время реакции, сут	Температура, °C	Выход ^а , %
2,1 : 1	4	25	61
4,7 : 1	3	25	82 (99) ^б
6 : 1	2	65	96
8,5 : 1	4	25	92

^а Все реакции проводили в смеси бензола с 2,6-диметилпиридином.

^б В скобках приведен выход после вторичного проведения реакции в тех же условиях (двухстадийное присоединение).

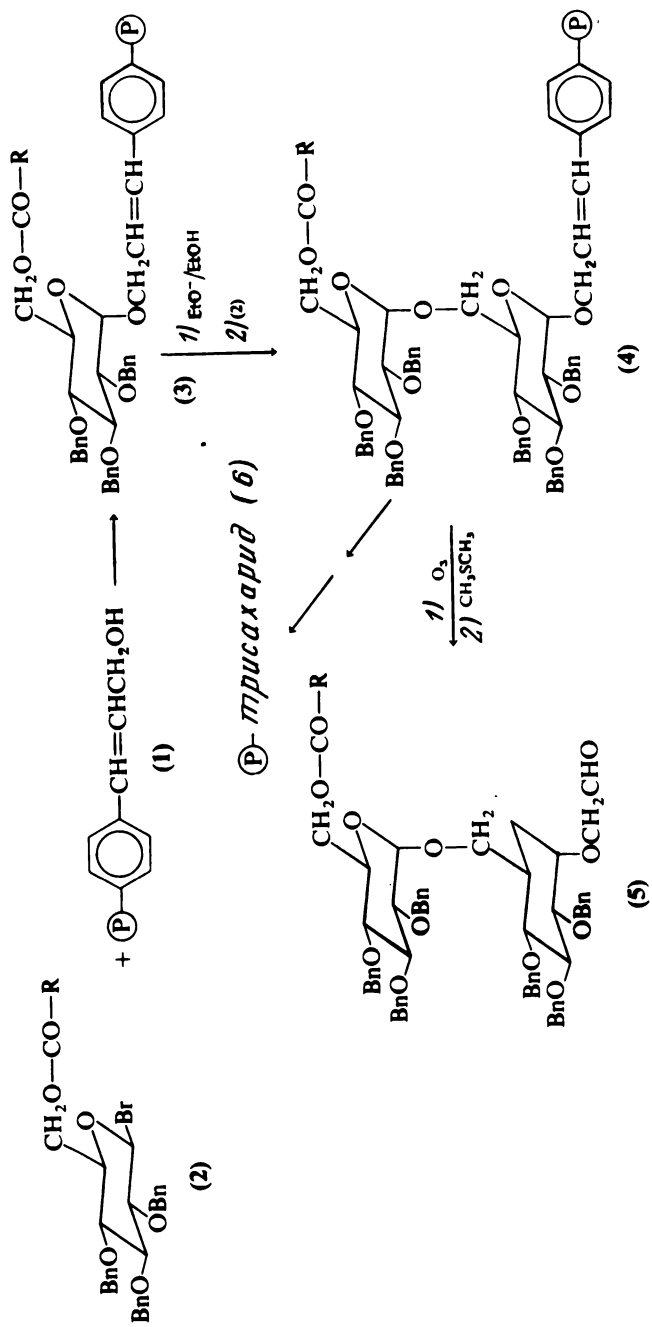


Схема 1.

В типичной последовательности реакций, например в такой, которая показана на схеме 1, связывание первого звена сахара проводят при комнатной температуре с помощью двухстадийной реакции, осуществляемой со средним выходом по меньшей мере 90 – 95 %, причем это приводит к увеличению массы исходного полимера на 40 %. Непрореагировавший гликозилгалогенид (2) выделяли и использовали повторно. После количественного удаления временной защитной группы у продукта (3) путем перэтерификации реакцию конденсации повторяли, используя субстрат (2) и полимер (3) в соотношении 4 : 1 или 5 : 1. Эта вторая реакция образования гликозидной связи, по-видимому, протекает легче, чем первая, так как в одну стадию удавалось получать выходы более 90 %. Аналогичную последовательность реакций, включающую удаление временной защитной группы с последующим образованием гликозидной связи в одну стадию, можно было использовать и для получения связанного с полимером трисахарида (6). Отщепление полученных ди- и трисахаридов от носителей выполняли с 51 – 91 %-ным выходом посредством низкотемпературного озонлиза, за которым следовало восстановление озонида диметилсульфидом. Эта последовательность реакций дает жалемые сахараиды, например такие, как гликозиды 2-оксиэтанола [типа соединения (5)] или, после восстановления боргидридом натрия, 2-оксиэтилгликозиды.

Была предпринята попытка путем изменения природы заместителя при С-6 провести реакцию в условиях двойного контроля стехиометрии и превзойти таким образом результаты, полученные в экспериментах по метанолизу [9]. С этой целью в реакциях образования гликозидной связи использовали два различных гликозилбромиды. Так, чтобы получить олигомер с α -связью применяли 2, 3, 4-три-О-бензил-6-О-*n*-нитробензоил- α -D-глюкопиранозилбромид, в то время как для того, чтобы получить преимущественно олигомеры с β -связью, применяли соответствующее 6-О-*n*-метоксibenзоилпроизводное. Однако на основании изучения отдельных свойств продуктов, полученных в аналогичных последовательностях реакций с этими двумя гликозилгалогенидами, было показано, что независимо от природы заместителя при С-6 синтезированы по существу одни и те же олигосахарида с очень высокой долей α -связей.

Критическая оценка этих результатов приводит к следующим выводам:

1. Метод, по-видимому, применим в практических масштабах.
2. Основные трудности связаны с осуществлением реакции образования гликозидной связи, которая в условиях, когда ей не содейст-

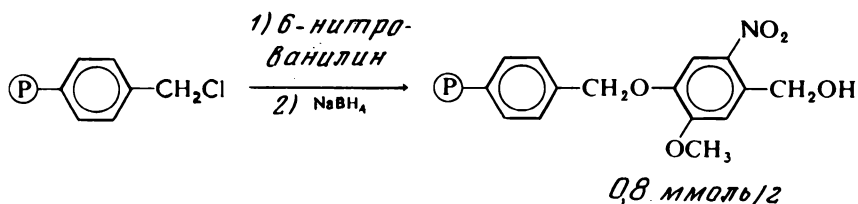
вует алкоголиз, происходит чрезвычайно медленно (см. рис. 1), требует больших количеств гликозилгалогенида и протекает с высокими, но часто незначительными выходами, таким образом в принципе создавая проблемы нарушения последовательностей.

3. Критическим фактором является осуществление стереохимического контроля на каждой стадии реакции. По-видимому, результаты, полученные в экспериментах по метанолизу, нельзя экстраполировать на синтез этого типа. Однако такие гликозилгалогениды, как соединение (2), должны оказаться полезными при синтезе олигосахаридов с α -связями.

4. Желательно найти процесс отщепления другого вида, который мог бы приводить к свободному олигосахариду, отличающемуся от 2-оксиэтилгликозида.

Использование чувствительного к свету микропористого носителя.

Результаты, полученные в работе [11] по фотохимическому расщеплению 2-нитробензилгликозидов, были использованы при разработке очень интересного нового носителя, который мог бы дать возможность отделить олигосахарид способом, аналогичным тому, который использован ранее для отщепления целевого продукта при облучении полимера в подходящем растворителе [12]. Полимер получен конденсацией 6-нитрованилина с хлорметилованным полистиролом со степенью сшивания 2% в присутствии триэтиламина и последующим восстановлением продукта боргидридом натрия:



Присоединение первого звена сахара к светочувствительному носителю осуществляли при 80°C по методике, предложенной в работе [7] путем алкоголиза избытка 2,3,4-три-О-бензил-6-О-*n*-нитробензоил- β -D-глюкопиранозилбромид в бензоле, содержащем в качестве акцептора кислоты некоторое количество пиредина. Выход реакции, оцененный по увеличению массы полимера, составил 67%. После удаления ацильной группы при C-1 процесс гликозирования повторяли, используя большой избыток гликозилбромид, и получали таким образом связанный с полимером дисахарид. Увеличение массы в этой реакции было больше, чем теоретически предсказанное для реакции

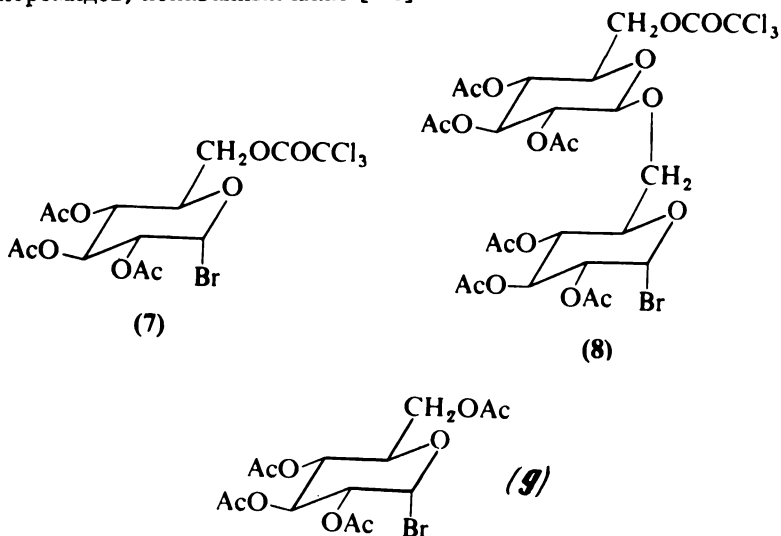
лишь со связанным с полимером сахаром, что дает возможность предположить, что происходит дальнейшее присоединение гликозилирующего агента к исходному полимеру. Однако другие данные указывали на то, что выход в реакции присоединения составлял лишь 93 %. Отщепление сахара от носителя осуществляли, облучая суспензию полимера в диоксане светом с длиной волны 320 нм. К сожалению, реакция расщепления, которая протекала с очень высоким выходом в модельных системах [11], в данном случае была значительно медленнее и приводила лишь к частичному отделению сахара от носителя. После отщепления бензильной группы от продукта под действием водорода на палладиевом катализаторе получена смесь изомальтозы и глюкозы с выходами 12 и 18 % соответственно. В реакционной смеси дисахарид с β -связью (гентиобиоза) не обнаружен.

Наиболее интересной особенностью этого метода, конечно, является идея фотохимического отщепления свободного сахара от носителя. К сожалению, эта реакция протекает неколичественно, что несколько ограничивает применение полимера. Другая проблема, которую необходимо решить при реализации этого пути синтеза, заключается в неполном осуществлении реакции связывания субстрата. Полагают, однако, что эти стадии можно оптимизировать, по крайней мере используя условия, описанные в предыдущем разделе [10]. Еще одна потенциальная трудность состоит в том, что в полимер при его получении вводятся заметные количества триэтиламина. Обусловленный этим ионный характер полимера может приводить к ограничениям набухания и доступности реакционноспособных центров в неполярной среде.

Использование микропористого носителя с сукциноильными группами. Несмотря на то что метод, предложенный в работе [13], имел некоторое сходство с предшествующими, он включает ряд новых деталей. Особенно это относится к выбору якорных и защитных групп. В отличие от описанных ранее в этой главе твердофазных синтезов, в которых сахар был связан с полимером путем образования полуацеталей и постоянными защитными группами были бензильные группы, в работе [13] выбраны лишь сложноэфирные связи различной стабильности. Тщательное изучение потенциальных ацильных защитных групп позволило выбрать в качестве носителя полимер с сукциноильными группами [14], а в качестве временных и постоянных защитных групп — трихлорацетильные и ацетильные группы [13]. В модельных исследованиях было показано, что бензоилпропионильную эфирную связь между полимером и аномерным центром производного гентиобиозы удается селективно

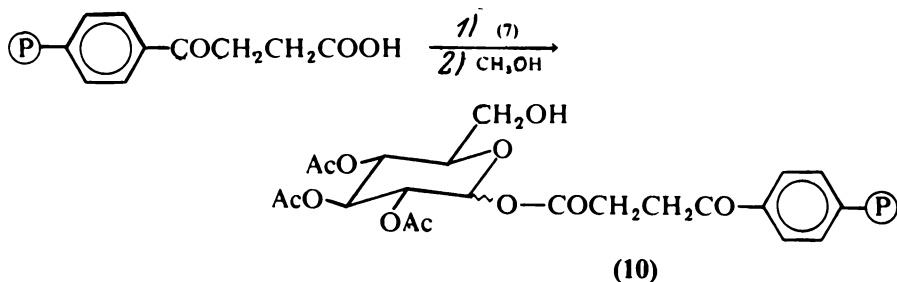
расщепить путем взаимодействия с ацетатом гидразония без затрагивания ацетильных групп, защищающих другие гидроксильные группы сахара [14]. Аналогично этому трихлорацетильную группу можно было селективно удалить в присутствии ацетильных или бензоилпропионильных групп при мягких условиях путем аммонолиза в сухом диоксане или метанолиза в присутствии пиридина [13, 15], хотя и необходимо было обращать внимание на то, чтобы избежать конкурирующих с нужной реакцией процессов, приводящих к миграции ацетильных групп. Кроме того, использование ацетильных групп в качестве постоянных защитных групп при С-2 гликозирующего агента гарантирует участие этого заместителя в реакции образования гликозидной связи, которая может приводить к стереоспецифичному образованию 1,2-*транс*-гликозидов.

При синтезе гентиотетраозы, тетрамера D-глюкопиранозы с $\beta(1 \rightarrow 6)$ -связью, успешно использованы три последовательные реакции образования гликозидной связи с участием трех различных гликозилбромидов, показанных ниже [13]:



Твердый носитель в этом случае получали путем введения сукцинольных групп в микропористый полистирол со степенью сшивания 2% [16]. Полученный таким образом полимер содержал 2,2 ммоль/г функциональных групп. Присоединение субстрата (7) к полимеру осуществляли в две стадии, используя менее половины теоретического количества гликозилгалогенида в присутствии тетрабутиламмония и

2,4,6-триметилпиридина при 35°C в течение 2 сут. В результате получен продукт, который содержал 0,28 ммоль сахара на каждый грамм исходного полимера.



После удаления трихлорацетильных групп при С-6 связанного с полимером гликозида [10] большая часть оставшихся на полимере непрореагировавших кислотных групп была этерифицирована путем взаимодействия с диазометаном для того, чтобы избежать их влияния на последующие реакции образования гликозидных связей. Во второй реакции образования гликозидной связи в качестве агента гликозирования использовали дисахарид (8) в присутствии цианида ртути (II) [2]. Эту реакцию осуществляли в три стадии при 30°C с двукратным избытком сахара (8), получая таким образом связанный с полимером трисахарид с выходом 89%. И в этом случае трихлорацетильную группу удаляли с помощью метанолиза, а образовавшуюся новую гидроксильную группу при С-6 затем гликозилировали. Введение четвертого звена сахара осуществляли, используя двукратный избыток гликозилбромид (9) в присутствии цианида ртути (II), причем процесс проводили в три стадии. Выход этой реакции был уже количественным. Это подтверждает сделанное ранее предположение о том, что легкость образования гликозидной связи возрастает при увеличении расстояния от основной цепи полимера [10].

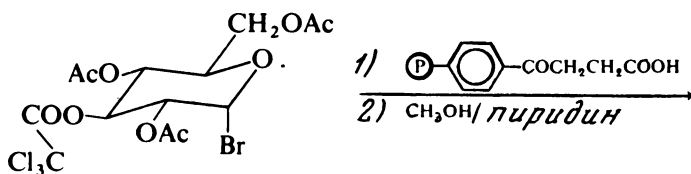
Расщепление бензоилпропионильной эфирной связи между полимером и тетрасахаридом проводили с помощью гидразингидрата, причем выход был очень хорошим. После обработки раствора выделения смеси аномерных тридекаацетатов гентиотетраозы с выходом почти 70% [рассчитано по отношению к связанному с полимером моносахариду (10)]. Обнаружено также немного тетраацетата глюкозы. Изучение полученных после деацетилирования продуктов реакции методом бумажной хроматографии показано наличие лишь следов ди- и трисахаридов. Тот факт, что реакция гликозилирования приводила к

стереоспецифическому образованию β -(1 \rightarrow 6)-связей, был подтвержден гидролизом β -D-глюко시다зой.

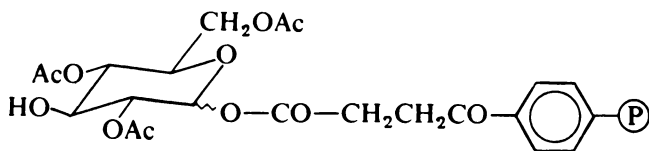
Была сделана попытка применить этот метод для получения α -связей при конденсации полимера (10) с 2-O-бензил-3, 4, 6-три-O-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромидом в присутствии цианида ртути (II) [17]. Показано, что в этих условиях при использовании в качестве растворителя 1,2-дихлорэтана реакция действительно дает продукт с большой долей α -связей [18]. Реакция гликозилирования, осуществляемая в две стадии с общим количеством гликозилбромида 2,8 моля на 1 моль полимера (10), заканчивается практически с количественным выходом через 72 ч. Продукт, полученный с выходом 76 % по отношению к полимеру (10), после отщепления от полимера гидразинацетатом, как описано выше [14], содержал как дисахарид с α -(1 \rightarrow 6)-связью (изомальтозу), так и его изомер с β -(1 \rightarrow 6)-связью (гентиобиозу) в соотношении 4,4 : 1. Дисахарид был лишь очень слабо загрязнен моносахаридом.

Относительно низкая селективность этой реакции означает, что ее нельзя использовать на практике для твердофазного синтеза олигосахаридов с высоким содержанием α -(1 \rightarrow 6)-связей.

В более позднем сообщении, посвященном использованию полимера с сукциноильными группами в качестве твердого носителя для синтеза олигосахаридов с 1,3-связями [19], изучено образование гликозидной связи с участием вторичных гидроксильных групп. Твердым носителем служил тот же самый полимер, который ранее был использован для синтеза олигосахаридов с 1,6-связями [13, 17]. Первым присоединяемым к полимеру звеном сахара был бромид (11), который в качестве временной защитной группы имел 3-O-трихлорацетильную группу:



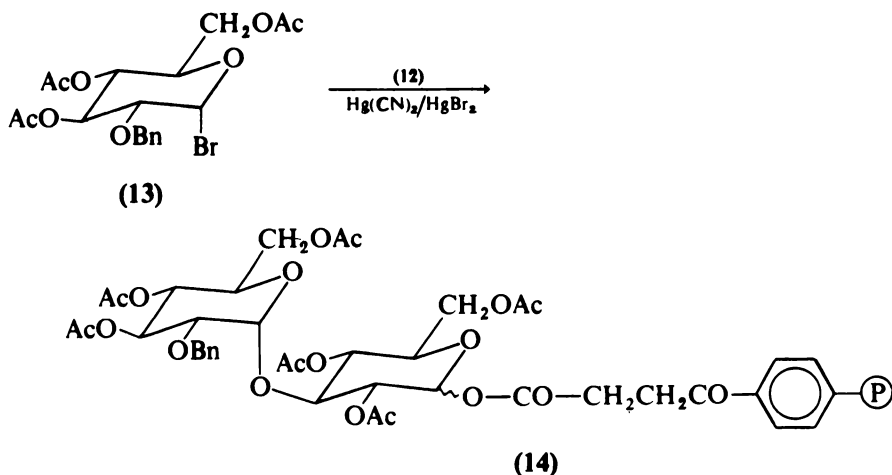
(11)



(12)

Реакцию конденсации проводили в присутствии гидроксида тетрабутил-аммония и 2,4,6-триметилпиридина. В результате присоединялось 0,75 ммоль сахара на грамм исходного полимера. После удаления трихлорацетильной группы и блокирования оставшихся кислотных функциональных групп полимер (12) гликозилировали, причем процесс проводили в шесть стадий. Общий расход бромида (9) составлял 9 моль на моль полимера (12). В качестве растворителя использовали дихлорэтан, а в качестве конденсирующего агента — смесь цианида и бромида ртути (II). После отщепления сахара и последующей обработки реакционную смесь с помощью хроматографии разделяли на фракции и получали в итоге 61 % дисахарида [выход по отношению к полимеру (12)]. Предполагают, что из смеси продуктов реакции выделено также некоторое количество моносахарида. В этой реакции стерического контроля не наблюдали, так как дисахарид с α -(1 → 3)-связью (нигероза) и соответствующий изомер с β -(1 → 3)-связью (ламинарабиоза) получена почти в соотношении 1 : 1.

Была предпринята попытка осуществить стереохимический контроль, используя конденсацию полимера (12) с гликозилгалогенидом, содержащим не участвующую в реакции группу при C-2. Реакция между 2-O-бензил-3,4,6-три-O-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромидом (13) и полимером (12), осуществляемая в шесть стадий, как описано выше, давала исключительно продукт (14), а не его изомер со связью в β -(1 → 3)-положении с выходом 55 % [по отношению к полимеру (12)]:



Расщепляя полимер (14), а затем обрабатывая продукт в соответствии с классической методикой, можно было получить октаацетат нигерозы [19].

Все реакции, описанные в этом разделе, проводили также и обычным способом, используя условия, аналогичные тем, которые применяли при твердофазной реакции [13, 17, 19]. Эти сравнительные исследования показали, что во всех случаях присоединение к твердому носителю не влияет на выход стереоизомеров в реакции образования гликозидной связи, осуществляемой в присутствии солей ртути (II). И снова основными проблемами, с которыми столкнулись при твердофазных синтезах, были низкие скорости реакции образования гликозидной связи, даже в присутствии солей ртути (II), и, кроме того, для получения хороших выходов требовались большие количества гликозилгалогенидов, причем только в некоторых системах удавалось осуществить стереохимический контроль. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что при использовании этого метода удалось показать применимость трихлорацетильных и бензоилпропионильных групп соответственно для временной защиты и для присоединения олигомера к полимеру. Преимущество ацетильных групп в качестве постоянных заместителей состоит в том, что их удаление с целью получения свободных олигосахаридов протекает легче, чем удаление бензильных групп. К сожалению, гликозилгалогениды, содержащие ацетильную группу при С-2, нельзя использовать для получения олигомеров глюкозы с α -связями.

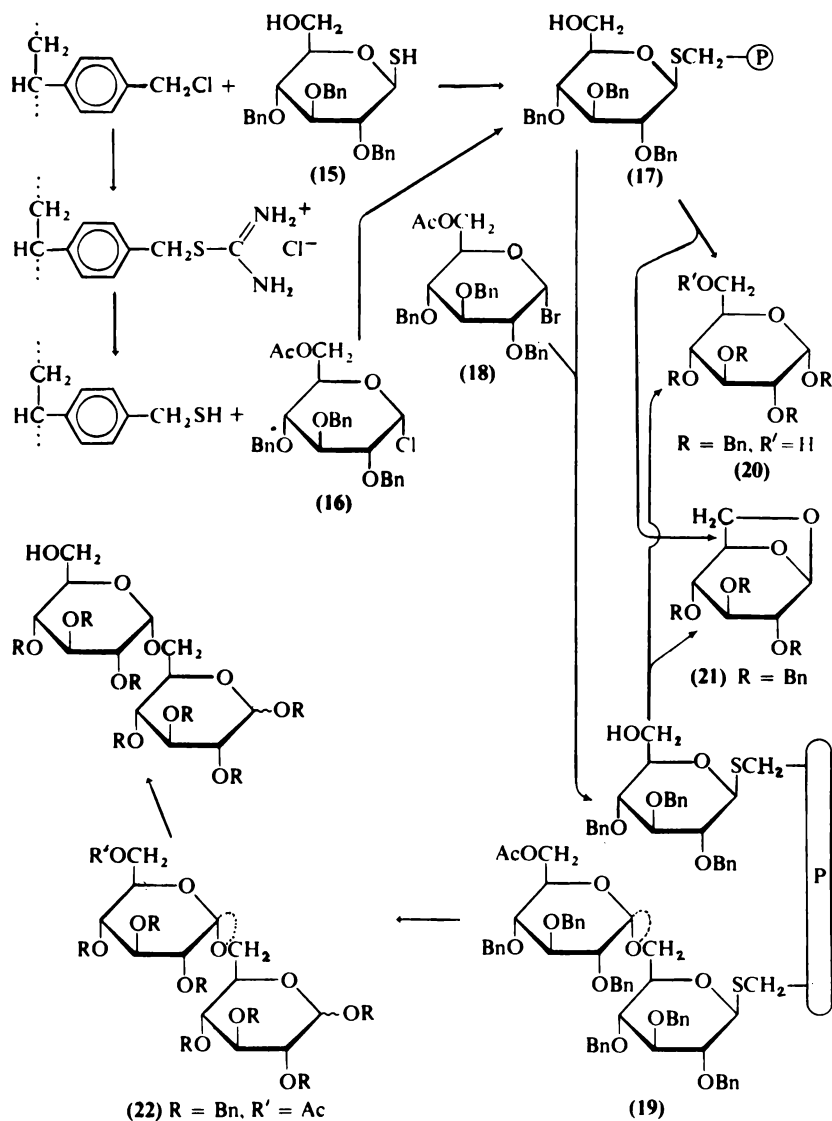
8.3.2. Присоединение к микропористому полимеру с помощью тиогликозидной связи

Несмотря на то что синтез олигосахаридов с использованием тиогликозидной связи в качестве способа присоединения первого звена сахара к полимеру был опубликован только в 1976 г. [20], этот производящий большое впечатление подход послужил основой одной из первых попыток твердофазного синтеза олигосахаридов. Защитные группы, выбранные для сахара, были аналогичны тем, которые описаны ранее [77]: в качестве временных и постоянных блокирующих групп применяли соответственно ацетильные и бензильные группы.

Предварительные исследования модельных соединений показали возможность использования этого метода, хотя в выбранных условиях не удалось осуществить стереохимический контроль [8]. Присоединение первого звена сахара с образованием связанного с полимером тиоглюкозида (**17**) можно было осуществить путем взаимодействия натриевой соли тиосахара (**15**) с хлорметилированным полистиролом или с помощью реакции гликозилбромида (**16**) с полимером, содержащим тиометильные функциональные группы, полученные в свою очередь из

хлорметилированного полистирола, как это показано на схеме 2 [20]. В обоих случаях использовали микропористые бусинки из полистирола со степенью сшивания 1 %, причем концентрацию функциональных групп изменяли от 0,35 до приблизительно 1 ммоль/г. Реакцию присоединения с участием тиосахара можно было провести при его соотношении со смолой 1 : 1 (выход замещения 71 %), в то время как для второй реакции был необходим трехкратный избыток гликозилхлорида (выход замещения 82 %). Гликозилирование связанного с полимером тиоглюкозида выполняли с помощью 6-О-ацетил-2,3,4-три-О-бензил- α -D-глюкопиранозил-бромида (**18**) в присутствии 2,6-диметилпиридина при 65°C, используя метод алкоголиза [7]. Реакцию проводили в три стадии, причем в общей сложности брали 9 молей гликозилбромида (**18**) на моль полимера (**17**). Выход присоединения составлял приблизительно 75 %. Сравнение этих результатов с полученными ранее [10] свидетельствует о том, что образование связи с полимером (**17**) происходит значительно медленнее, чем с полимером (**3**), который давал выходы более 90 %. Возможное объяснение этого различия в поведении состоит в том, что гидроксильная группа у атома углерода в положении 6, получающаяся после удаления эфирной группы в полимере (**3**), более доступна для образования гликозидной связи, чем в полимере (**17**). По-видимому, это обусловлено тем, что частица сахара (**2**) не присоединена непосредственно к основной цепи полимера. Это различие, однако, может быть обусловлено также влиянием атома серы в полимере (**17**). Расщепление полимерного тиогликозида (**19**) выполняли путем кипячения смолы в бензоле, содержащем метилиодид и бензиловый спирт. Анализ выделившегося вещества показал, что оно состоит из дисахарида (**22**) (главный компонент), а также некоторого количества моносахаридов (**20**) и (**21**). Изучение фракций дисахаридов методом газожидкостной хроматографии позволило установить, что они содержат 92 – 95 % дисахарида с α -(1 \rightarrow 6)-связью. Этот результат подтверждает и позволяет считать более общим сделанное ранее заключение о том, что при синтезе образуется "большая доля" α -связей [10]. Та же самая последовательность реакций была осуществлена и на растворимом носителе – полистироле [20]. Полученные результаты и сравнение этих двух методов рассмотрены в разд. 8.4.2.

На основании этих результатов можно сделать вывод о том, что методика, основанная на использовании тиогликозида, чрезвычайно привлекательна из-за ее прекрасной стадии, заключающейся во взаимодействии тиосахара с хлорметилированной смолой и реакции от-



R = H

Схема 2.

щепления, которая обычно приводит к бензилгликозидам в растворах. Метод можно легко приспособить для получения олигосахаридов, имеющих свободные восстановленные концы [37]. И снова очевидно, что реакция образования гликозидной связи не удовлетворяет предъявляемым практикой требованиям, так как является слишком медленной, неполной и слишком неэкономичной из-за необходимости использовать большие количества гликозилгалогенида. Хотя и получена высокая стереоселективность, образование 5 – 8 % β -связей на каждой стадии гликозилирования может мешать при получении олигомеров глюкозы с большой молекулярной массой.

8.3.3. Присоединение к полимеру типа "воздушных зерен" посредством негликозидной связи

В отличие от описанного в предыдущих разделах (разд. 8.3.1 и 8.3.2) общий план твердофазного синтеза олигосахаридов, использованный в работе [21], основан на присоединении первого звена сахара к полимеру путем негликозидной связи (схема 3). Носитель представлял собой полистирольную смолу типа "воздушных зерен" (**23**), содержащую 1,7 ммоль хлорангидридных групп на грамм полимера со степенью сшивания 0,17 % [22]. Вторая существенная особенность синтеза заключалась в использовании аминокислот. Нанесение первого звена на полимер (**23**) осуществляли посредством его этерификации бензил-2-ацетамидо-2-дезоксид-4, 6-О-бензилиден- α -D-глюкопиранозидом (**24**) в присутствии пиридина. После защиты оставшихся хлорангидридных групп полимера метанолом смола (**25**) содержала 1 ммоль сахара на грамм. Удаление бензилиденовой группы открывает для гликозилирования гидроксильные группы как при C-4, так и при C-6 [23]. Гликозилирование осуществляют в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты при 120°C в три стадии, используя в сумме 9 молей оксазолина (**26**) на моль полимера (**25**). Точно выход связывания ($\sim 80\%$) вычислить было трудно из-за частичного растворения полимера. Отщепление сахара от носителя проводили метилатом натрия в метаноле. Основным продуктом, полученным после ацилирования с выходом 58 %, был дисахарид (**28**) с β -(1 \rightarrow 6)-связью. То обстоятельство, что почти не наблюдали продукта, получающегося при образовании (1 \rightarrow 4)-связи, не слишком удивительно ввиду известной более высокой реакционной способности гидроксильной группы при C-6.

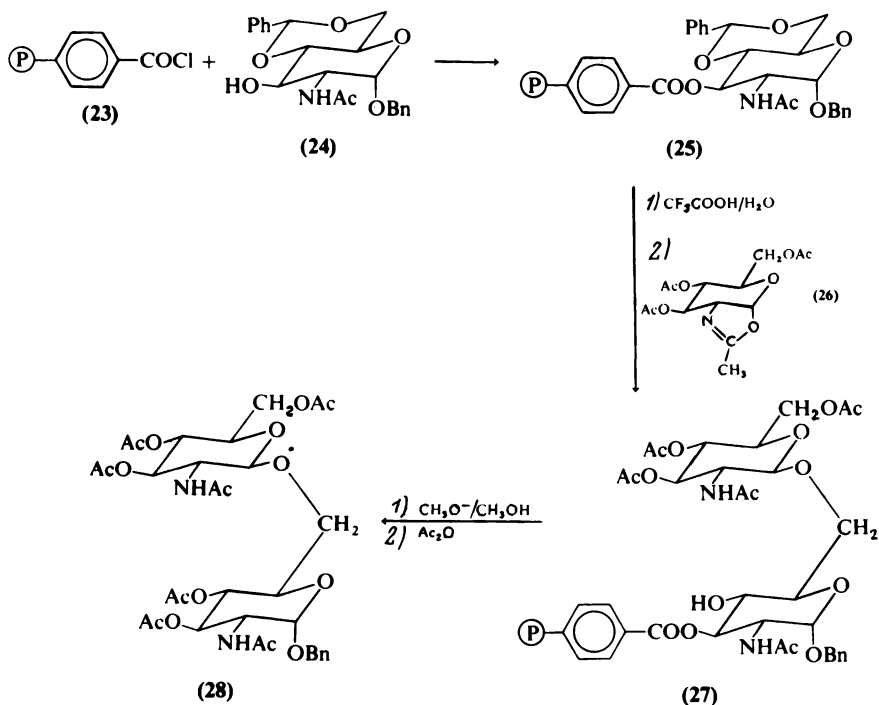
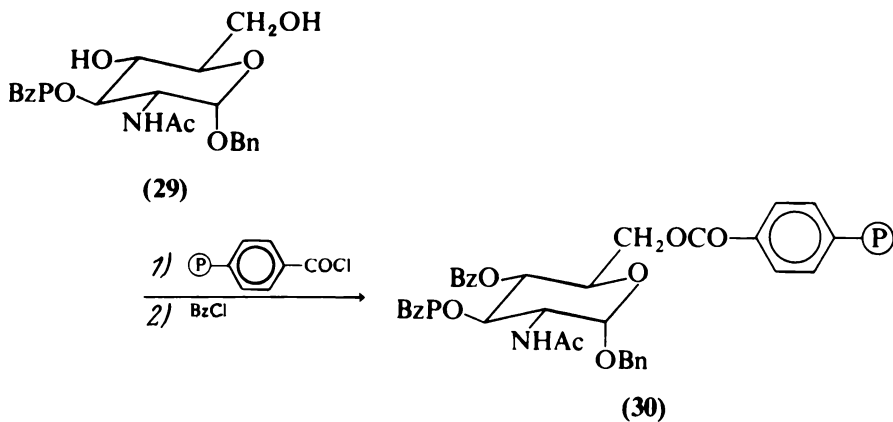
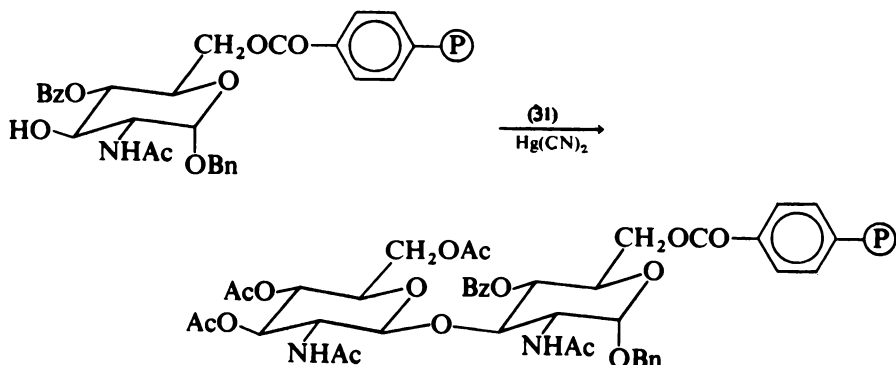


Схема 3.

Этот метод позднее был распространен его авторами на получение дисахарида аминсахара с β -(1 \rightarrow 3)-связью путем использования последовательности реакций, в которой первое звено сахара (29), присоединяемое к полимеру, для временной защиты гидроксильной группы при С-3 содержало бензоилпропионильную группу [24]:



После удаления бензоилпропионильной группы в четыре стадии осуществляли реакцию гликозилирования, используя в итоге 8 молей 2-ацетида-2-дезоксиглюкозы (31) на 1 моль звеньев (30). В качестве конденсирующего агента применяли цианид ртути (II). Выход связывания составил 85%.



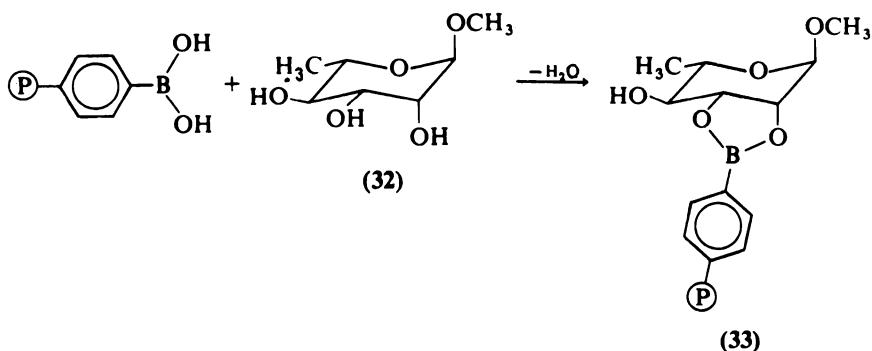
Расщепление связи полимер – субстрат посредством метанолиза приводит с 51%-ным выходом к желаемому дисахариду с β -(1 \rightarrow 3)-связями. Реакция расщепления сопровождается также частичным растворением полимера. Необходимо отметить, что присоединение субстрата (29) к полимеру с хлорангидридными группами в некоторой мере может происходить также путем этерификации гидроксильной группы у атома углерода в положении 4. Однако, так как реакция отщепления приводит к удалению всех эфирных защитных групп, анализ продукта не позволяет различить два вида связывания. Полагают, что гидроксильная группа при С-6 должна быть более реакционноспособной.

Помимо необходимости использовать большие количества гликозилирующих агентов главный недостаток этого метода заключается в нестабильности полимерного носителя, который частично растворяется на различных стадиях синтеза, что приводит к снижению выходов. Стерический контроль осуществить удастся, причем этот результат не является неожиданным, если учесть структуру гликозилирующих частиц. Так, например, ожидают, что участие заместителя при С-2 приведет к β -связи. Очевидно, метод желательно значительно модифицировать для того, чтобы получить возможность синтеза олигомеров аминасахара с β -связями.

8.3.4. Присоединение к микропористому полимеру посредством диольных группировок

Недавно для быстрого твердофазного синтеза дисахаридов из

гликозидов некоторых сахаров, содержащих три свободные гидроксильные группы, был разработан простой метод [25], в соответствии с которым две гидроксильные группы участвуют в реакции присоединения к полимеру и лишь одна остается свободной для осуществления последующей реакции образования гликозидной связи. Полимер представлял собой полистиролборную кислоту, полученную из микропористого полистирола, как описано выше [26]. Присоединение метил- α -L-рамнопиранозида (**32**) осуществляли с хорошим выходом путем азеотропной отгонки воды в соответствии с методикой, рассмотренной в гл. 6 (разд. 6.3.2) [27, 28].



Реакцию образования гликозидной связи проводили с использованием четырехкратного избытка 2, 3, 4, 6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромида в присутствии цианида ртути (II) и 2,4,6-триметилпиридина. После отфильтрования твердого остатка сахар отщепляли путем прибавления воды и получали таким образом смесь, содержащую целевой дисахарид с β -(1 \rightarrow 4)-связью, загрязненный некоторым количеством субстрата (**32**) [29]. Это свидетельствует о неполном протекании реакции образования гликозидной связи. В настоящее время, к сожалению, эта реакция не конкурентноспособна по сравнению с жидкофазным процессом с участием производного субстрата (**32**), содержащего изопропилиденовые заместители в положениях 2 и 3, который позволяет получать прекрасные выходы желаемого дисахарида [29]. Основные проблемы связаны с неполным протеканием гликозилирования и с хрупкостью полимерного эфира борной кислоты в условиях, при которых осуществляют эту реакцию.

8.4. Синтезы на растворимом полистироле

Основное преимущество использования растворимых носителей состоит в том, что все реакции осуществляют в гомогенном раство-

ре. Это приводит к более быстрому протеканию реакции и позволяет, как правило, легче охарактеризовать различные стадии синтеза. Сохраняется также решающее преимущество облегчения очистки, так как связанные с полимером вещества после каждой стадии можно выделить путем осаждения.

8.4.1. Присоединение с помощью негликозидной связи

Общий план синтеза, использованный в работах [30, 31], радикально отличается от всех других, рассмотренных в этой главе. Наиболее яркие особенности данного метода заключаются в следующем:

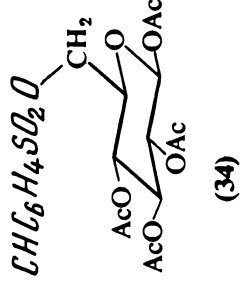
1. Первое звено сахара присоединяют к *стиролу* посредством гидроксильной группы при C-6.

2. Затем замещенный в *n*-положение стирол сополимеризуют со стиролом, получая растворимый сополимер.

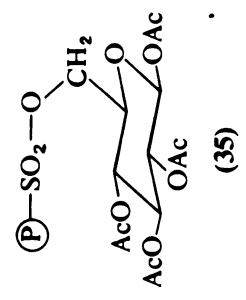
3. Синтез олигосахарида осуществляют по аномерному центру связанного сахара в соответствии с ортоэфирным методом [5].

В типичной реакции (схема 4) сополимер (35), содержащий 6 % замещенных звеньев стирола, получали свободнорадикальной полимеризацией смеси 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-6-О-(*n*-винилфенилсульфонил)- β -D- глюкопиранозы (34) со стиролом. Взаимодействие этого полимера с HBr приводило к бромиду (36), который затем превращали в этилортацетат (37). Гликозидную связь получали путем промежуточной трансортотерификации субстратом (38), за которой следовала перегруппировка с образованием связанного с полимером дисахарида (39). Отщепление от носителя с помощью ацетата калия в кипящем ДМФА давало октаацетат гентиобиозы с выходом 42 % [31]. Аналогичная реакция, проводимая на *n*-винилбензоильном аналоге (34), давала желаемый дисахарид с β -(1 \rightarrow 6)-связью с выходом лишь 7 %.

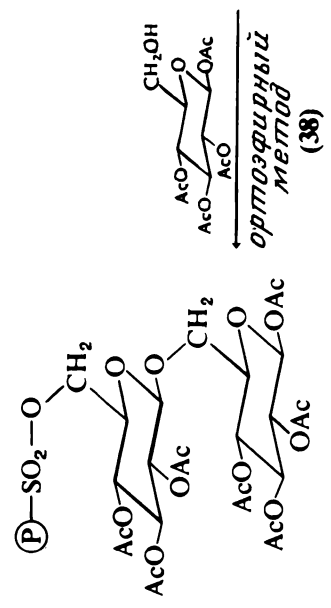
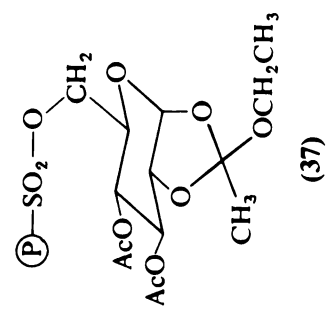
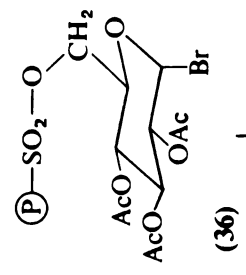
Это единственный метод, в котором гликозилирующие частицы образуются из связанного с полимерным носителем сахара. Метод имеет определенные недостатки, так как любая побочная реакция у аномерного центра приводит к прекращению роста потенциальной цепи. Кроме того, для увеличения выхода связывания нельзя использовать методику проведения реакции в несколько стадий, так как при необходимости повторной активации связанного с полимером вещества могут образовываться бромиды как моно-, так и дисахаридных звеньев. Третье возможное затруднение при синтезе олигомеров с большой молекулярной массой связано с сомнительной устойчивостью чувствительных к кислотам гликозидных связей при повторяющейся обработке бромистым водородом в ледяной уксусной кислоте. Эта



сополимеризация со стиролом



HBr



ортэфирный метод

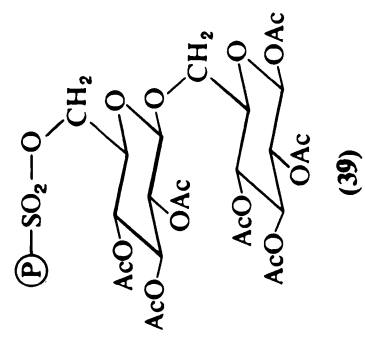


Схема 4.

обработка, кроме активации связанного сахара, может вызывать частичное отщепление от полимера. И наконец, еще одна основная проблема, которая характерна не только для этого конкретного метода, а скорее для общей концепции использования растворимых полимеров для твердофазного синтеза, состоит в том, что во время фильтрования после каждой стадии реакции происходит значительная потеря полимера. Это приводит к уменьшению выходов и заметно снижает значение идеи твердофазного синтеза.

8.4.2. Присоединение посредством тиогликозидной связи

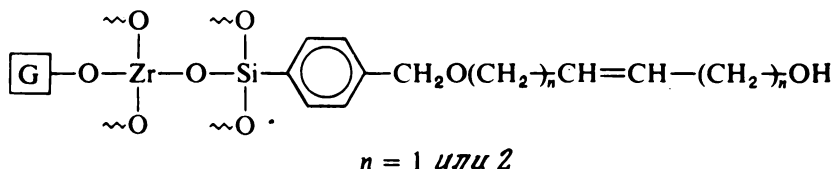
Подход с использованием тиогликозидной связи, предложенный в работе [20], применен также для синтеза на растворимом носителе. Целесообразно поэтому сравнить результаты, полученные с различными полимерными носителями. Присоединение первого звена к хлорметилированному полистиролу с образованием полимера (17) (схема 2) протекало легче для растворимого носителя, что позволяло получить выход 88 %, в то время как для микропористой смолы – лишь 71%. Вторым методом присоединения с участием полимерного тиола нельзя было эффективно использовать в случае линейного полистирола, так как образование дисульфидных связей вызывало сшивание и потерю растворимости полимера. Последующие реакции линейного полимера, такие, как получение связанного дисахарида (19), не протекали быстрее или в большей степени, чем в случае со сшитой смолой. Эти данные не слишком неожиданны, так как известно, что в простых системах скорости реакций с микропористыми смолами со степенью сшивания 1 или 2 % являются величинами того же порядка, что и скорости гомогенных реакций [32]. Так как в процессах с участием растворимых смол всегда встречаются трудности, обусловленные осаждением и промывкой, которые необходимо проводить после каждой стадии, вероятно, что, пока не разработаны новые методы выделения, синтезы будут проводить на нерастворимых носителях, а не на линейных полимерах.

8.5. Синтезы на носителях из стекла

Идея использования в качестве носителей для твердофазного синтеза вместо сшитых полимеров неорганических материалов представляет определенный интерес, так как в этом случае можно ожидать, что они окажутся более удобными, поскольку, например, должны были бы исчезнуть проблемы, вызываемые набуханием носителя и ограниченной доступностью части реакционноспособных центров.

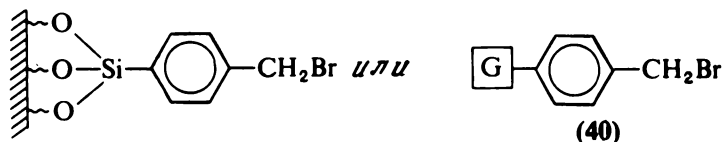
Такие носители, как кремнезем [33] или модифицированные стекла [34], уже использованы довольно успешно при синтезе пептидов.

В работе [35] описано получение ряда носителей в виде модифицированных пористых стекол, содержащих ненасыщенные спиртовые группы, близкие по свойствам к синтезированным ранее [7]. В этом синтезе использовали общую методику, аналогичную той, которая уже была рассмотрена выше (схема 1) при обсуждении получения олигосахаридов с α -(1 \rightarrow 6)-связью, однако применяли усовершенствованную реакцию образования гликозидной связи.



С этой целью стеклянные бусинки сначала покрывали оксидом циркония для того, чтобы понизить чувствительность носителя к основаниям, а затем модифицировали путем введения ненасыщенных спиртовых функциональных групп, получая таким образом носители с активностью в диапазоне 0,04 – 0,08 ммоль/г. К сожалению, при попытках нанести на них ряд гликозилирующих частиц с высокой реакционной способностью наблюдали очень низкие выходы связывания (максимум 20%). Несмотря на проведенные исследования, в которых использовано несколько стекол с различной пористостью и испытаны ненасыщенные спирты с различной длиной цепи, причина такой низкой реакционной способности не установлена.

Значительно более успешным был другой метод синтеза олигосахаридов на стеклянном носителе, предложенный в работах [36, 37]. Твердый носитель получали при взаимодействии пористых стеклянных бусинок с *n*-бромметилфенилтрихлорсиланом, используя видоизмененную методику, описанную в работе [34]. Самые лучшие результаты получены с применением стеклянных бусинок с размером пор 2500 Å (Bio Glass 2500, Bio-Rad Laboratories), с которыми удалось достичь активности носителя (40) вплоть до 0,16 ммоль/г.



Первое звено сахара наносили, обрабатывая стекла с бензильными группами (40) 2,3,4-три-О-бензил-1-тио-β-D-глюкопиранозой в присутствии водного карбоната калия. Эта реакция была количественной, причем концентрация вещества (41) на носителе составляла 0,15 ммоль/г. Присоединение второго звена сахара к продукту (41) пытались осуществить, используя метод алкоголиза (схема 5) [7] с 6-О-ацетил-2, 3, 4-три-О-бензил-α-D-глюкопиранозилбромидом (45) по трехстадийной методике с участием в общем 9 молей субстрата (45) на 1 моль связанного с носителем сахара (41) при 55°C. Как это было и в случае аналогичных реакций на полистирольном носителе (разд. 8.3.2), реакция присоединения протекала очень медленно, поэтому выход на первой стадии через 3 дня составлял лишь 35%, а на третьей стадии достигал уже 70%. Отщепление сахара от носителя осуществляли, используя модификацию метода, предложенного в работе [20]. Для этого продукт обрабатывали большим избытком метилиодида и воды. Преимущества этого метода заключаются в том, что получаются непосредственно свободные сахара вместо их гликозидов. Анализ выделившегося вещества подтвердил, что 70% его составляет дисахарид с высоким содержанием правовращающего изомера, а 30% — моносахарид. После отщепления бензильных групп, восстановления алдитолов и присоединения триметилсилильных групп фракция дисахаридов, как было показано методом газожидкостной хроматографии, состоит из изомальтита [(95%, α-(1→6)-связь)] и гентиобиота [5%, β-(1→6)-связь].

Несмотря на то что присоединение второго звена к сахару на носителе (41) было неколичественным, была предпринята попытка присоединить третье звено, используя ту же самую реакцию алкоголиза с участием группы (42) и субстрата (45). Как наблюдали и в предшествующих синтезах [10, 13], присоединение третьего звена протекало легче, чем второго. В этом случае для одностадийного процесса получен выход 56%, в то время как в аналогичной реакции с звеньями (41) выход составлял лишь 35%.

Авторы работы [36] очень изящно и основательно проанализировали продукт (44), который отделялся от стекла (43) после обработки метилиодидом и водой. Все продукты отщепления можно было разделить и проанализировать с помощью ЖХВД. На основании данных, полученных этими и другими методами, было найдено, что присоединение третьего звена протекает почти исключительно по связанным дисахаридным, а не моносахаридным звеньям и что при синтезе связанного трисахарида достигнут хороший стерический контроль, так как соотношение α- и β-изомеров в этой реакции составляет 96:4.

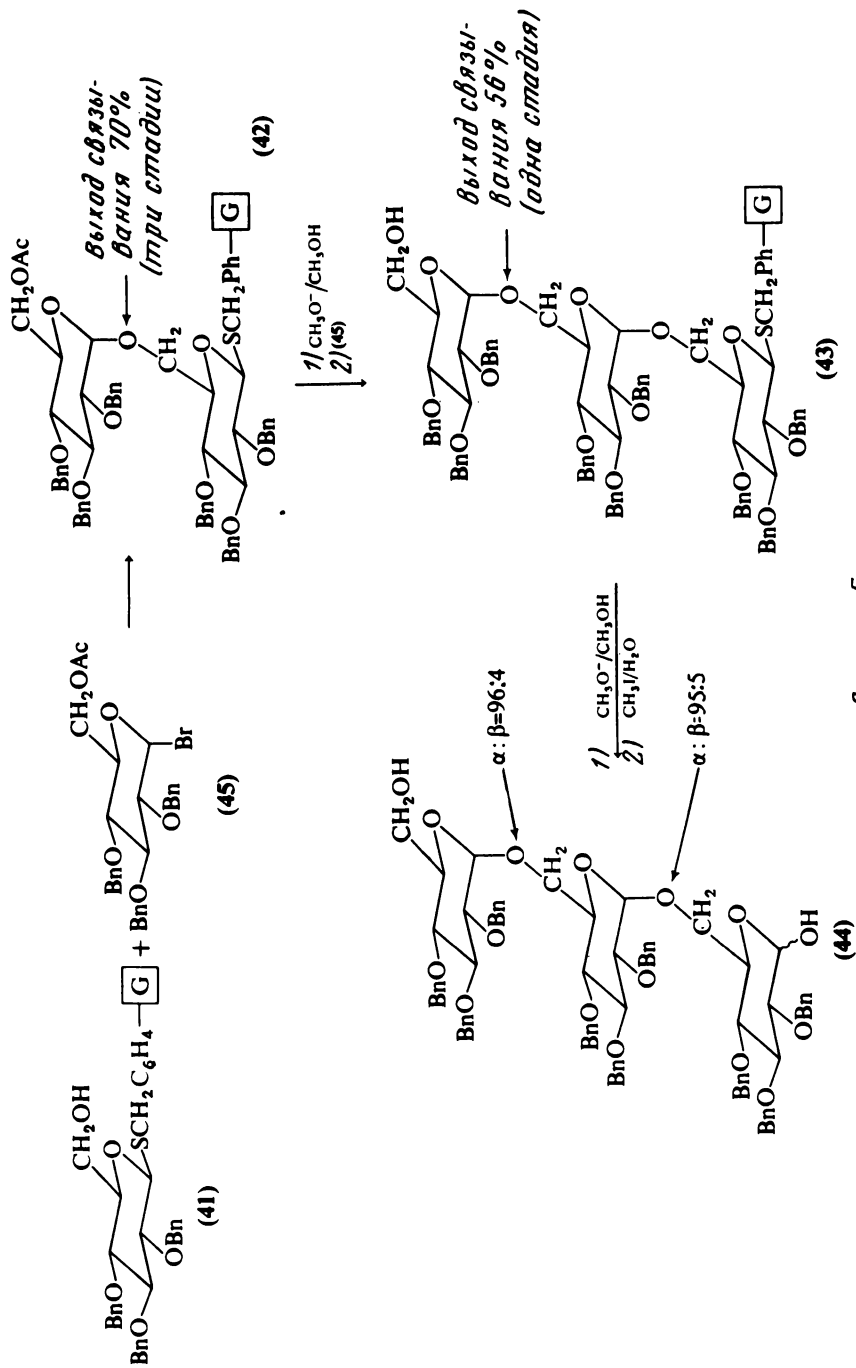


Схема 5.

Результаты этого исследования очень обнадеживают, так как ясно демонстрируют возможность твердофазного синтеза олигосахаридов на стекле. Основная проблема, которую еще надо решить, связана с неполным протеканием первой реакции образования гликозидной связи. Неизвестно, обусловлено ли это кажущееся снижение реакционной способности наличием тиогликозида или другими факторами. В любом случае, по-видимому, процесс заслуживает дальнейшего изучения, возможно, с использованием более активных гликозилирующих частиц, например таких, которые получены в работах [38, 39].

8.6. Последние достижения при разработке некоторых реакций образования гликозидных связей.

Так как опубликован исчерпывающий обзор реакций образования гликозидных связей [30], в этом разделе будут рассмотрены лишь отдельные последние достижения в этой области.

Благодаря разработке нового гликозилирующего агента – 2, 3, 4-три-О-бензил- 6-О-(N-фенилкарбамоил)- 1-О-толуолсульфо-D-глюкопиранозы [38] – удалось создать новый метод синтеза изомальтгексаозы и других изомеров D-глюкопиранозы с α -(1 \rightarrow 6)-связями [39]. При взаимодействии эквимольных количеств этого реагента и производного D-глюкопиранозы, имеющего свободную гидроксильную группу у атома углерода в положении 6, с выходом 85% *полностью* стереоселективно получен дисахарид с (1 \rightarrow 6)-связями. В гексамере, синтезированном этим методом, не было найдено β -связей. Реакция протекает значительно быстрее, чем при использовании стандартных гликозилгалогенидов, и не требует избытка гликозилирующего агента. В противоположность этому было обнаружено, что гликозилирующие агенты с положительно заряженными уходящими группами давали более низкие выходы продуктов, причем эти продукты содержали преимущественно α -связи. Обнаружено также, что выход стереоизомеров в процессах образования гликозидных связей существенно зависит от выбора растворителя [18, 42].

Критически рассмотрев реакции образования гликозидных связей, авторы работы [43] предложили критерии, которым должны удовлетворять условия, выбираемые для синтеза гликозидов с α -связями. Методом, в котором реализованы эти условия, очень стереоселективно получены некоторые дисахариды с α -связями, особенно если применяли полностью защищенные бензильными группами гликозилбромиды с подходящими защищенными сахарами. Этот метод также

использован для синтеза углеводных определителей антигенов группы крови [44, 45].

Большое впечатление производит синтез α -гликозидов, в котором использовали стереоселективное присоединение спиртов к циклическим сопряженным диенам [46].

Ряд дисахаридов с α -связями, содержащих азот при С-2, получен с помощью метода, предложенного в работе [47]. Этот метод легко можно было распространить на получение олигосахаридов большей молекулярной массы.

В работе [48] описан общий метод синтеза дисахаридов с 1, 2-*транс*-связью, в котором используют полностью ацетилированные гликозилгалогениды, а синтез проводят в присутствии в качестве катализатора трифлата серебра, а в качестве акцептора протонов — тетраметилмочевины.

И наконец, показана перспективность нового синтеза 1, 2-*цис*-дисахаридов с участием в качестве гликозилирующих частиц имидатов сахара, так как при этом получены высокие выходы и высокая стереоселективность [49].

8.7. Заключение

Хотя в настоящее время установлено, что некоторые методы твердофазного синтеза олигосахаридов имеют хорошие перспективы и изучены различные общие планы синтеза, для успешного их применения еще надо решить целый ряд проблем. Главным образом это проблемы неполного связывания и недостаточной стереоселективности. До тех пор пока они не решены, твердофазный метод неконкурентоспособен по сравнению с классическими синтезами в растворах. Повидимому, сначала надо обеспечить стереоселективность реакции образования гликозидной связи в той мере, в какой это уже достигнуто для реакций некоторых типов. Проблему неполного связывания решить труднее. Вероятно, это требует разработки новых носителей с большей доступностью центров. В этом отношении особенно привлекательным кажется использование неорганических материалов, несмотря на то, что в этом случае может оказаться трудно разработать носители, имеющие достаточную активность для получения олигомеров с короткой цепью.

Литература

1. Koenigs W., Knorr E., Ber., **34**, 957 (1901).

2. Helferich B., Zirner J., Chem. Ber., **95**, 2604 (1962).
3. Reynolds D.D., Evans W.L., J. Amer. Chem. Soc., **60**, 2559 (1938); Goldschmid H.R., Perlin A.S., Canad. J. Chem., **39**, 2025 (1961).
4. Lemieux R.V., Nagabhushan T.L., Gunner S.W., Canad. J. Chem., **46**, 405 (1968); Lemieux R.V., Suemitsu R., Gunner S.W., Canad. J. Chem., **46**, 1040 (1968).
5. Kochetkov N.K., Khorlin A.J., Bochkov A.F., Tetrahedron Lett., **1964**, 289; Tetrahedron, **23**, 693 (1967).
6. Merrifield R.B., J. Amer. Chem. Soc., **85**, 2159 (1963).
7. Fréchet J.M.J., Schuerch C., J. Amer. Chem. Soc., **93**, 492 (1971).
8. Plaffli P.J., Hixson S.H., Anderson L., Carbohydrate Res., **23**, 195 (1972).
9. Fréchet J.M.J., Schuerch C., J. Amer. Chem. Soc., **94**, 604 (1972).
10. Fréchet J.M.J., Schuerch C., Carbohydrate Res., **22**, 399 (1972).
11. Zehavi U., Amit B., Parchornik A., J. Org. Chem., **37**, 2281 (1972).
12. Zehavi U., Patchornik A., J. Amer. Chem. Soc., **95**, 5673 (1973).
13. Excoffier G., Gagnaire D.Y., Vignon M., Carbohydrate Res., **46**, 201 (1976).
14. Excoffier G., Gagnaire D.Y., Vignon M., Carbohydrate Res., **39**, 368 (1975).
15. Stevens V.L., Blumbergs P., J. Org. Chem., **30**, 2732 (1965).
16. Ogilvie K.K., Kroeker K., Canad. J. Chem., **50**, 1211 (1972).
17. Excoffier G., Gagnaire D.Y., Vignon M., Carbohydrate Res., **46**, 215 (1976).
18. Eby R., Schuerch C., Carbohydrate Res., **34**, 79 (1974).
19. Excoffier G., Gagnaire D.Y., Vignon M.R., Carbohydrate Res., **51**, 280 (1976).
20. Chui S.H.L., Anderson L., Carbohydrate Res., **50**, 277 (1976).
21. Excoffier G., Gagnaire D., Utile J.P., Vignon M., Tetrahedron Lett., **1972**, 5065.
22. Letsinger R.L., Kornet M.J., Mahadevan V., Jerina D.M., J. Amer. Chem. Soc., **86**, 5163 (1964).
23. Zurabyan S.E., Volosyuk T.P., Khorlin Z.J., Carbohydrate Res., **9**, 215 (1969).
24. Excoffier G., Gagnaire D., Utile J.P., Vignon M., Tetrahedron, **31**, 549 (1975).
25. Fréchet J.M.J., Nuyens L.J., unpublished data.
26. Farrall M.J., Fréchet J.M.J., J. Org. Chem., **41**, 3877 (1976).
27. Seymour E., Fréchet J.M.J., Tetrahedron Lett., **1976**, 1149.
28. Fréchet J.M.J., Nuyens L.J., Seymour E., J. Amer. Chem. Soc., **101**, 432 (1979).

29. *Bebault G.M., Dutton G.G.S., Canad. J. Chem., 50, 3373 (1972).*
30. *Guthrie R.D., Jenkins A.D., Stehlicek J., J. Chem. Soc. (C), 1971, 2690.*
31. *Guthrie R.D., Jenkins A.D., Roberts G.A.F., J. Chem. Soc., Perkin I, 1973, 2414.*
32. *Letsinger R.L., Jerina D.M., J. Polymer Sci. (AI), 5, 1977 (1967).*
33. *Bayer E., Jung G., Tetrahedron Lett., 1970, 4503.*
34. *Parr W., Grohmann K., Tetrahedron Lett., 1972, 2633; Angew. Chem., 84, 266 (1972).*
35. *Eby R., Schuerch C., Carbohydrate Res., 39, 151 (1975).*
36. *Anderson L., Holick S.A., unpublished data.*
37. *Holick S.A., Ph. D. thesis (under the supervision of Anderson L.), University of Wisconsin, Ann Arbor, Michigan, (1974); available from University Microfilms, Ann Arbor, Michigan, 74-28805.*
38. *Eby R., Schuerch C., Carbohydrate Res., 34, 79 (1974).*
39. *Eby R., Schuerch C., Macromolecules, 7, 397 (1974).*
40. *Wulff G., Röhle G., Angew. Chem., Int. Ed., 13, 157 (1974).*
41. *Eby R., Schuerch C., Carbohydrate Res., 39, 33 (1975).*
42. *Igarashi K., Irisawa J., Honma T., Carbohydrate Res., 39, 213 (1975).*
43. *Lemieux R.U., Hendriks K.B., Stick R.V., James K., J. Amer. Chem. Soc., 97, 4056 (1975).*
44. *Lemieux R.U., Driguez H., J. Amer. Chem. Soc., 97, 4063 (1975).*
45. *Lemieux R.U., Driguez H., J. Amer. Chem. Soc., 97, 4069 (1975).*
46. *Iley D.E., Fraser-Reid B., J. Amer. Chem. Soc., 97, 2563 (1975).*
47. *Paulsen H., Stenzel W., Angew. Chem., Int. Ed., 14, 558 (1975).*
48. *Hanessian S., Banoub J., Carbohydrate Res., 53, C-13 (1977).*
49. *Pouigny J.R., Jacquinet J.C., Nassr M., Duchet D., Milat M.L., Sinaï P., J. Amer. Chem. Soc., 99, 6762 (1977).*

9

Синтез олигонуклеотидов на полимерных носителях

9.1. Введение

Синтез олигонуклеотидов в значительной степени способствовал успехам, достигнутым в области молекулярной биологии. В частности, получение всех 64 возможных риботринуклеотидов позволило выяснить генетический код [1]. Для того чтобы изучить соотношение между структурой нуклеиновых кислот и их функциями, синтезированы большие двойные дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) [2]. Кроме того, используя приемы "генной инженерии", в бактерию вставили синтетическую ДНК, последовательность нуклеотидов которой соответствовала последовательности пептидного гормона соматостатина. Показано, что она *in vivo* преобразуется в требующуюся последовательность пептидов [3]. Часто при таком конструировании олигодезоксирибонуклеотидов необходимо химическим путем синтезировать только 10 – 12 остатков. Для того чтобы выстроить цепи по отношению друг к другу, можно использовать комплементарное основание, связывающее в пары основания нуклеиновых кислот, которые затем можно соединить с помощью фермента ДНК-лигазы с образованием синтезируемого дуплекса, причем каждая цепь действует как "шина", связывающая две другие [4]. РНК-лигаза соединяет олигорибонуклеотиды и без матрицы [5], и это значительно помогло разработке синтетического переноса РНК [6].

Для большинства целей олигонуклеотиды требуются в количествах порядка нескольких микрограмм. Несравненно важнее уметь быстро и эффективно синтезировать химическим путем относительно короткие цепи. Это в некоторой степени облегчает ситуацию. Действительно, в то время как в синтезе пептидов ацилирование аминогрупп можно осуществлять быстро и относительно специфично, что приво-

дит к почти количественному образованию пептидной связи, эффективное фосфорилирование гидроксильных групп нуклеозида осуществить трудно, поэтому задачи синтеза должны быть по необходимости ограничены. Уже около 15 лет назад методология, основанная на использовании полимерного носителя, оказалась очень перспективной для того, чтобы удовлетворять требованиям, предъявляемым с точки зрения быстроты синтеза. Однако лишь недавно появились надежные стандартные методики синтеза олигодезоксирибонуклеотидов, основанные на использовании полиамидных смол [7], и только теперь продемонстрирована возможность автоматизации многих синтетических операций [8].

9.2. Структурные особенности олиго- и полинуклеотидов

Природные нуклеиновые кислоты представляют собой линейные полимеры. Составляющие их нуклеозиды включают фуранозный сахарид (2-дезоксид-β-D-рибозу или β-D-рибозу) и гетероциклическое основание, причем каждое звено участвует в образовании 3'-5'-фосфодиэфира (рис. 1). В ДНК четыре основания: гуанин (1), аденин (2), цитозин (3) и тимин (4). В РНК доминируют первые три наряду с урацилом (5), но, кроме них, найдено и много других оснований, присутствующих в незначительных количествах [9] (рис. 2).

Важнейшим требованием является необходимость тщательно сохранять целостность фосфодиэфирной связи в ходе синтеза. Известно, что гидролиз олигорибонуклеотидов как в щелочных, так и в кислых условиях значительно ускоряется благодаря участию незащищенных гидроксильных групп в положении 2'. Тот же самый механизм приводит к изомеризации с образованием смеси соединений с 2' – 5'- и 3' – 5'-связями. В олигодезоксирибонуклеотидах гликозидные связи пуриновых нуклеозидов (2'-дезоксигуанозина и 2'-дезоксиаденозина) чувствительны к действию кислоты, и это может приводить к разрыву цепи.

Гетероциклические основания вступают в реакции с большим числом химических реагентов. Особенно склонны они к алкилированию, восстановлению и окислению [10]. Обычно в процессе синтеза олигонуклеотида не входящие в цикл аминогруппы аденина, гуанина и цитозина защищают ацилированием, чтобы предотвратить возможное взаимодействие аминогрупп с активированными остатками фосфатов или агентами фосфорилирования [11], хотя в некоторых сообщениях утверждают, что это не является необходимым для аденина и гуанина [12]. N-Ацилирование увеличивает также растворимость олигонук-

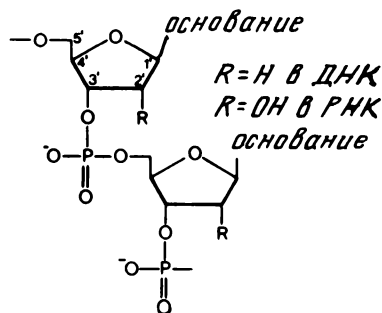


Рис. 1. Первичная структура полинуклеотидов.

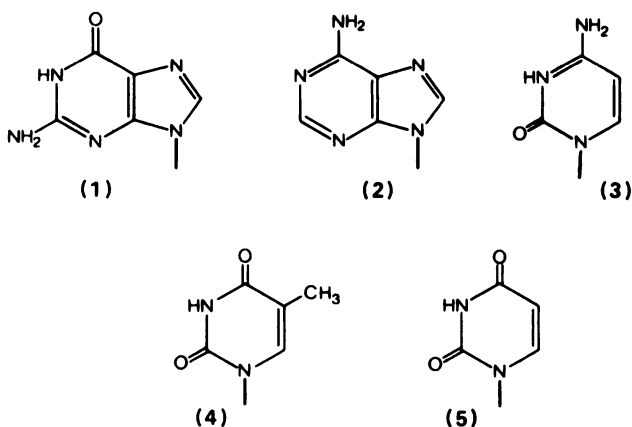


Рис. 2. Типичные гетероциклические основания нуклеиновых кислот с указанием мест их присоединения к фуранозным кольцам.

леотидов в органических растворителях и уменьшает возможность вторичных и третичных взаимодействий.

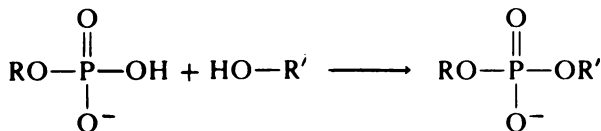
Большинство пользующихся популярностью ацильных защитных групп, таких, как *n*-метоксибензоильная (анизойльная) для цитозина [13], бензоильная для аденина [14] и изобутирильная для гуанина [15], используют вследствие их относительной устойчивости в щелочной среде. Сильно подвижные в щелочной среде защитные группы для сахаров еще можно использовать, однако гидролиз фосфодиэфирных связей необходимо свести к минимуму. Один из недостатков *N*-ацилирования состоит в том, что гликозидные связи в 2'-дезоксинуклеози-

дах* пурина становятся даже еще более чувствительны по отношению к кислоте. Для тимина и урацила защитные группы не нужны.

9.3. Методы образования межнуклеотидных связей

9.3.1. Фосфодизфирный вариант

Наиболее простой подход состоит в непосредственном связывании моноэфира фосфорной кислоты и нуклеозида с гидроксильной группой другого нуклеозидного звена [2]:



В ряду дезоксисахаров можно применять защитные группы только двух типов. Чувствительную к кислоте (*n*-метоксифенил)дифенилметильную группу (MeOTr) используют для положения 5' концевого нуклеозида, а "нуклеотидный компонент" несет О-ацильную группу в положении 3' (рис. 3). В качестве конденсирующего агента выбирают 2, 4, 6-триизопропилфенилсульфохлорид (ТИПС), который активирует моноэфир фосфорной кислоты, однако слишком пространственно затруднен для того, чтобы вызвать значительное сульфирование гидроксильных групп [17]. После присоединения ацетильную группу легко удаляют путем обработки в мягких щелочных условиях, а затем проводят следующую реакцию конденсации. По мере того как цепь растет, олигонуклеотиды постепенно становятся все более полярными, и

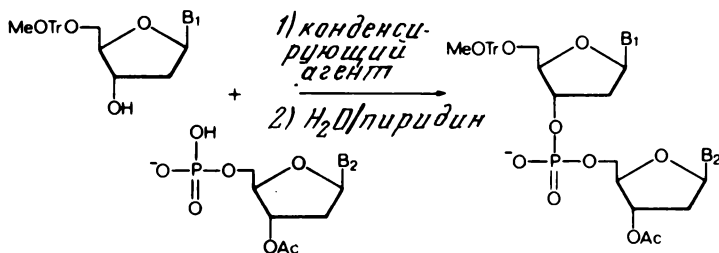


Рис. 3. Фосфодизфирный метод синтеза олигодезоксинуклеотидов.

* Для нуклеотидов и олигонуклеотидов использованы обозначения, предложенные Комиссией по биохимической номенклатуре Международных союзов по чистой и прикладной химии и биохимии [16].

поэтому их очистку осуществляют методом хроматографии в воде. В соответствии с классической методикой под этим подразумевают трудоемкую хроматографию на ионообменной смоле, в качестве которой используют диэтиламиноэтилцеллюлозу (ДЭАЭЦ). В настоящее время применяют и жидкостную хроматографию высокого разрешения (ЖХВР) [18], которая становится особенно легкой, если ацильную группу заменить более гидрофобной триметилсилильной защитной группой [19].

Обычно для получения цепей размерами свыше пяти звеньев необходимо использовать ди-, три- или еще более длинные нуклеотидные блоки, содержащие в качестве "нуклеотидного компонента" фосфатные группы в положении 5'. По мере того как размеры цепи увеличиваются, для их получения может требоваться все больше времени, и их необходимо брать все в большем избытке, так как активированные "нуклеотидные компоненты" расходуются в результате фосфорилирования каждой имеющейся фосфодиэфирной связи [20]. Эти фосфодиэфиры необходимо затем регенерировать путем добавления воды. Такой сложный характер реакции часто приводит к очень низким выходам, особенно в тех случаях, когда используют блоки олигонуклеотидов большой длины.

Часто для синтеза олигорибонуклеотидов используют нуклеозид-3'-фосфаты [1] (рис. 4). R_1 и R_2 обычно представляют собой бензоильные группы, которые можно удалить с помощью раствора аммиака в метаноле в условиях, при которых стабильна фосфодиэфирная основная цепь. Цепи можно наращивать после отщепления кислотой защитной группы в положении 5'. Для того чтобы получить более подходящий для широкого применения блок нуклеотидов, в качестве R_2 недавно применили фосфатную защитную группу [21]. Однако необходимость селективной защиты положения 2' делает получение рибонуклеотид-

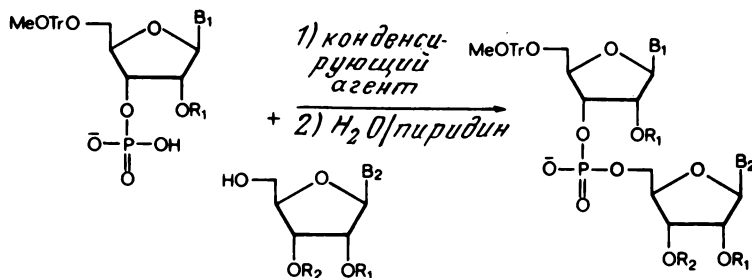
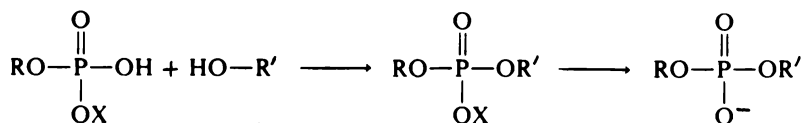


Рис. 4. Фосфодиэфирный метод синтеза олигорибонуклеотидов.

ных строительных блоков довольно утомительным, поэтому синтез олигорибонуклеотидов в общем считают более трудным делом, чем синтез олигодезоксирибонуклеотидов.

9.3.2. Фосфотриэфирный вариант

Этот подход с эстетической точки зрения привлекателен для химиков-органиков тем, что продукты реакций присоединения представляют собой полностью замещенные фосфаты и таким образом не могут фосфорилироваться далее [22]:



где X – защитная группа. Усиление неполярного характера защищенных фосфатными группами олигонуклеотидов увеличивает их растворимость в органических растворителях и, кроме того, позволяет использовать для них хроматографию на силикагеле. Этот подход много раз видоизменялся, так как менялась его начальная стадия и появлялось несколько различных общих планов синтеза. В настоящее время наиболее популярный путь синтеза ряда дезоксипроизводных соответствует модификации, предложенной в работе [23] (рис. 5). В нем компоненту с активным центром в положении 5' или 3' удастся получить из одного и того же полностью замещенного производного нуклеотида. Увеличение цепи может происходить в любом направлении: либо путем кислотного отщепления ди-(*n*-метоксифенил)фенилметильной группы (DMTr), либо при катализированном основанием отщеплении 2-цианэтильной группы. Кроме того, разработан ряд новых агентов связывания из которых наиболее активным является триизопропилфенилсульфотетразол [23, 24]. Обычно сначала синтезируют тринуклеотидные блоки, которые затем соединяют с образованием олигонуклеотидов с большей длиной цепи. Большое преимущество данного метода по сравнению с подходом на основе фосфодиэфиров состоит в том, что в нем в принципе можно использовать эквимольные соотношения двух нуклеотидов, которые необходимо соединить. Кроме того, очистка продуктов реакции на силикагеле в отличие от ЖХВД протекает быстро [25].

Однако имеются отдельные противоречия, касающиеся некоторых аспектов фосфотриэфирного подхода, например выбора наиболее

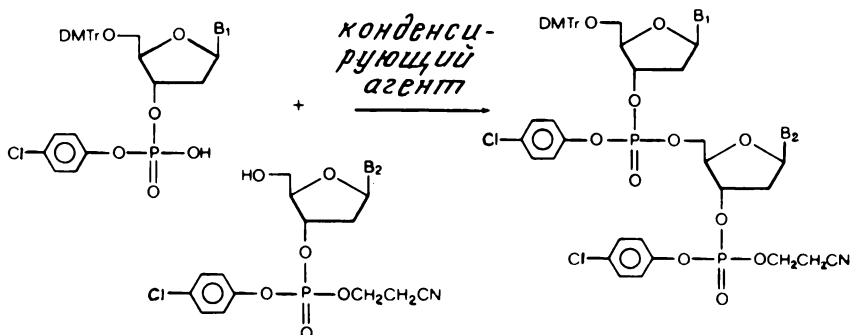


Рис. 5. Фосфотриэфирный метод синтеза олигодезоксинуклеотидов.

селективных реагентов для неблокированных арильных фосфорэфирных промежуточных соединений, которые позволили бы свести к минимуму разрыв цепи [26]. Кроме того, наличие незащищенных концевых гидроксильных групп в течение этой стадии вызывает миграцию фосфатных групп с образованием 5'-5'- или 3'-3'-межнуклеотидных связей [27]. В действительности повторяющееся отщепление защитной группы в положении 5' также представляет опасность с точки зрения возможной апуринизации.

В основе другого общего плана синтеза лежит фосфорилирование концевой гидроксильной группы олигонуклеотидной цепи в положении 3' с использованием монофункционального фосфорилирующего агента [28], среди которых одним из наиболее новых является *n*-нитрофенилфенилхлорфосфат [29]. После селективного удаления *n*-нитрофенильной группы цепь удлиняют путем присоединения по гидроксильной группе в положении 5' нуклеозида с защитной группой в положении 3'. Эта методика уже полностью испытана для стандартного получения олигонуклеотидов.

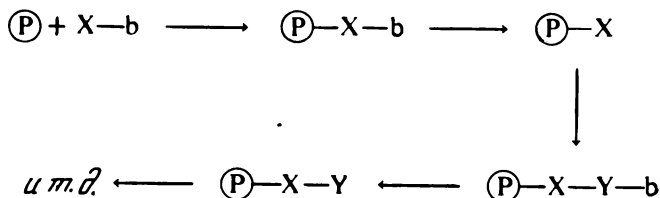
Хорошо известно, что основной источник побочных реакций при синтезе олигонуклеотидов связан с использованием активных сшивающих агентов. Этих реакций можно избежать, если для соединения двух нуклеозидов в ходе реакции в "одном сосуде" применять бифункциональный фосфорилирующий агент. Несмотря на то что здесь имеется реальная опасность образования нежелательных симметрично связанных продуктов, недавно были получены многообещающие результаты [30]. Также потенциально полезен "фосфит-триэфирный" метод [31], который, по-видимому, можно использовать без обязательной защиты основания.

Фосфотриэфирный подход для синтеза олигорибонуклеотидов основан на применении той же методологии, как и те, которые были описаны выше [105]. Наличие большого числа требующих защиты функциональных групп делает селективное деблокирование чрезвычайно трудным, и поэтому еще не разработана надежная стандартная методика осуществления этого. Хотя фосфотриэфирный подход в настоящее время стал одним из наиболее часто используемых методов синтеза как олигодезоксирибо-, так и олигорибонуклеотидов в растворах, ясно, что для того, чтобы получить полностью удовлетворяющую всем требованиям методику, необходимы дальнейшие усовершенствования.

Недавно были описаны новые методы твердофазного синтеза олигодезоксирибонуклеотидов на основе фосфотриэфиров [106] и фосфитриэфиров [107].

9.4. Важные особенности синтеза на полимерном носителе

Полимерные носители имеют особенно большие перспективы для быстрого многостадийного химического синтеза олигонуклеотидов (применение для других целей см. разд. 9.6). В этом случае полимерный носитель действует как концевая защитная группа растущей олигонуклеотидной цепи. Сначала к носителю присоединяют первое подходящее защищенное нуклеозидное или нуклеотидное звено ($X - b$), а затем увеличивают цепь путем удаления блокирующей группы (b) с последующим присоединением еще одного нуклеозидного или нуклеотидного звена $Y - b$:



После присоединения необходимого числа мономерных звеньев собранную цепь отщепляют от носителя и продукт очищают. Это простая, но красивая идея (впервые предложенная для синтеза пептидов Меррифилдом [32]) вызвала, однако, ряд важных проблем, которые можно отнести к четырем основным типам: 1) полимерный носитель, 2) обратимое связывание, 3) методология увеличения цепи, 4) очистка нуклеотида.

9.4.1. Полимерный носитель

К полимерному носителю предъявляют три важных для осуществления многостадийного синтеза требования: 1) он должен быть химически и физически инертен по отношению к реагентам, используемым при синтезе, однако содержать соответствующие функциональные группы, позволяющие прикреплять олигонуклеотид; 2) физические свойства носителя должны позволять быстро и эффективно удалять избыток реагентов в конце каждой реакции и 3) присутствие носителя не должно приводить к значительному торможению химических реакций, необходимых для получения олигонуклеотида. В отношении способа достижения этих целей мнения значительно различаются. Первое соображение касается выбора между растворимыми и нерастворимыми, обычно сшитыми полимерами ("твердофазный" подход).

В растворимых полимерах доступность функциональных групп максимальна. Однако для того, чтобы отделить полимер от избытка реагента, необходимо использовать такие методы, как диализ, осаждение [33] или гель-фильтрацию [34]. Это может быть утомительным при продолжительном синтезе и, кроме того, трудным для автоматизации. В более популярном твердофазном подходе разделение осуществляют путем простого фильтрования и промывки полимера, которые легко автоматизировать. Однако основным камнем преткновения при осуществлении гетерогенных реакций является сохранение достаточно доступных функциональных групп и, следовательно, осуществление полного превращения.

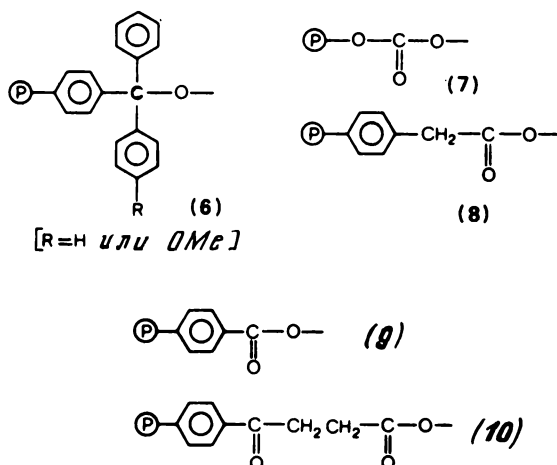


Рис. 6. Связывание посредством гидроксильных групп сахара.

9.4.2. Обратимое связывание

Полимерный носитель можно рассматривать как макромолекулярную защитную группу для концевых нуклеозидов или звена нуклеотида. Связь должна легко образовываться, специфически разрушаться и не быть склонной к расщеплению или химической модификации во время сборки цепи. Связь с участием гидроксильных групп нуклеозидов осуществляют посредством чувствительных к кислотам трифенилметильных [35] или (*n*-метоксифенил)дифенилметильных [33] эфирных групп (6), а также чувствительных к основаниям карбонатных (7) [36] или сложноэфирных (8) – (10) групп [37 – 39] (рис. 6).

Разрушающиеся под действием кислоты связи относительно мало пригодны для синтеза олигодезоксирибонуклеотидов вследствие возможной апуринизации. Тем не менее связи типа (6) часто используют для синтеза тимидилолигонуклеотидов. Применяют также и более чувствительные к кислоте эфирные связи с участием ди-(*n*-метоксифенил) фенилметильных групп [40].

Другую чувствительную к основанию связь получают путем образования карбоната с аминогруппой концевых дезоксидитидина, не входящего в кольцо [41]. Предложено также присоединять нуклеозид по атому азота уридина в положении 3 [42], однако синтез с использованием этой связи не описан. Можно присоединять цепь олигодезоксирибонуклеотида и в положение 5' концевых рибонуклеотидов [43]. В данном случае основание используют для того, чтобы расщепить фосфодифирную связь между рибозой и олигодезоксирибонуклеотидной цепью.

Недостаток всех рассмотренных выше способов связывания состоит в следующем: необходимо тщательно следить за тем, чтобы избежать частичного отщепления при сборке цепи, если, например, вместе с чувствительной к основанию связью используют отщепляющиеся под действием основания концевые защитные группы. Наибольшие перспективы для решения этой проблемы имеет присоединение посредством концевых нуклеозидфосфатов. Фосфоранилидную связь (11) (рис. 7) [44] можно расщепить изоамилнитритом [45]. Однако пригодность этой связи вызывает сомнения, так как в присутствии арилсульфохлоридов может протекать сульфирование амина, препятствующее последующему расщеплению [46].

Предлагают также вводить либо тиофосфорные (12) [47], либо 2-пиримидилэтилфосфатные эфирные связи (13) [48] (рис. 7). Первую из них расщепляют, используя водный раствор иода, а вторую – с помощью процесса, катализируемого основанием. Однако ни одна из этих связей не была использована впоследствии.

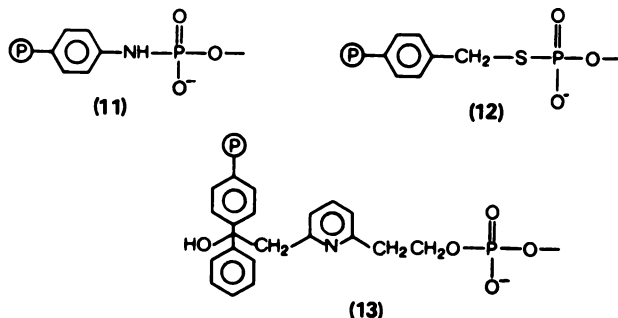


Рис. 7. Связывание посредством концевых фосфатных групп.

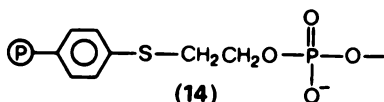


Рис. 8. 2-Фенилтиоэтилфосфоэфирная связь.

По-видимому, наиболее используемой на сегодняшний день является связь с образованием эфира фенилтиоэтилфосфата (14) (рис. 8). Расщепление осуществляют, используя принцип "безопасного захвата", в соответствии с которым окисление сульфида до сульфона делает связь очень чувствительной к отщеплению, катализируемому кислотой. Эту связь использовали как в случае растворимых [49], так и нерастворимых полимеров [7].

9.4.3. Методология сборки цепи

Применение полимерного носителя подразумевает последовательное присоединение соответствующим образом защищенных нуклеозидных или нуклеотидных звеньев (хотя иногда использовали и блоки олигонуклеотидов). Большинство исследователей выбирали подход на основе фосфодиэфиров вследствие легкости приспособления к полимерам хорошо отработанной методологии синтеза в растворах. В качестве модельных соединений особенной популярностью пользуются олигомеры тимидила (рис. 9). Некоторые авторы тщательно следовали условиям, обычно используемым в растворе. Другие проводили процесс значительно дольше [37, 48] или применяли чрезвычайно большой избыток нуклеотида и связывающего агента [37, 50]. В одной из немногих работ [51], где были тщательно изучены параметры реакции,

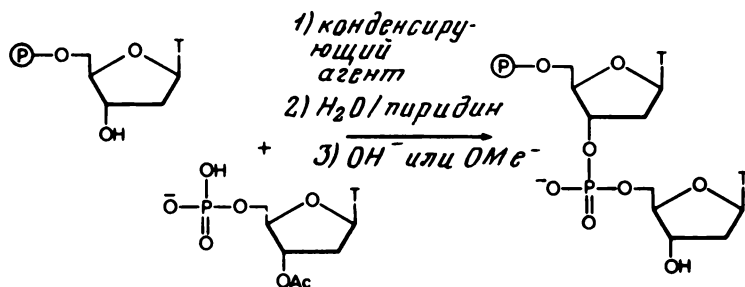


Рис. 9. Синтез нанесенного на полимер олигонуклеотида фосфодиэфирным методом.

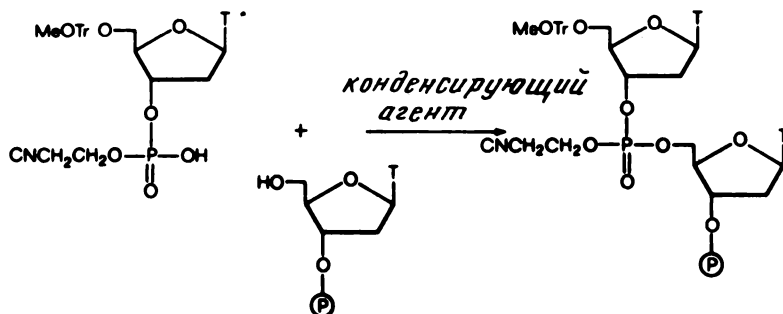


Рис. 10. Синтез олигонуклеотида на полимерном носителе 3' — 5'-фосфотриэфирным методом.

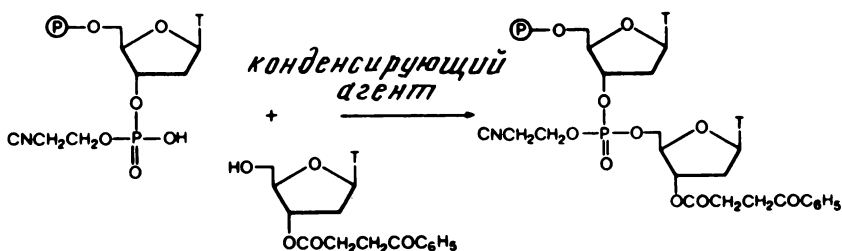


Рис. 11. Синтез олигонуклеотида на полимерном носителе 5' — 3'-фосфотриэфирным методом.

установлено, что проведение процесса в более жестких условиях не приводит к увеличению выходов связывания. И действительно, недавние исследования механизма реакций образования фосфодиэфирной

связи с помощью метода ядерного магнитного резонанса (^{31}P) показали, что такие условия приводят к значительному образованию побочных продуктов [20]. В настоящее время единственная надежная и принятая методология синтеза олигодезоксирибонуклеотидов на полимерном носителе, которая пригодна для введения всех четырех нуклеотидов, также связана с использованием подхода на основе фосфодиэфиров [7, 8, 52].

Почти не было попыток приспособить подход на основе фосфотриэфиров для синтеза на полимерном носителе. Уже довольно давно показано, что фосфотриэфиры лучше всего получать при взаимодействии гидроксильной группы в положении $5'$ с нуклеозид- $3'$ -фосфодиэфиром [38]. Один из путей реализации этого представляет собой увеличение цепи с участием групп в положениях $3'$ и $5'$ (рис. 10), однако его нельзя применять в случае пуринов вследствие необходимости последовательного отщепления концевой защитной группы под действием кислоты. Другой подход включает применение $3'$ -O- β -бензоилпропионилнуклеозидов (рис. 11) [53], причем концевые блокирующие группы удаляют в нейтральной среде с помощью буферного раствора гидразина.

Имеются также большие возможности для использования бифункциональных фосфорилирующих агентов. Например, в работе [54] применяли производное нуклеозида (15) (рис. 12) в присутствии 1-метилимидазола для того, чтобы присоединить его к гидроксильной группе в положении $5'$ связанного с полимером нуклеозида. Очевидно, что все побочные продукты со связями в положении $3'$ — $3'$ останутся в растворе.

Вопрос о нарушении последовательностей до недавнего времени привлекал мало внимания, так как его подавление было несуществен-

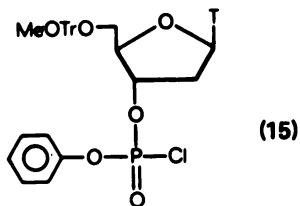


Рис. 12. Нуклеозидный фосфорилирующий агент.

ным с точки зрения образования желаемого олигонуклеотида. Для того чтобы блокировать непрореагировавшие гидроксильные группы в положении 3' после протекания реакций образования фосфодиэфиров, следуя предложению, высказанному в работе [56], первоначально пытались использовать фенилизоцианат [55]. Этот реагент для той же цели применял и автор данной главы, однако более важным оказалось удалять воду из полимерной матрицы [8, 52]. Представляется сомнительным поэтому, что после осуществления реакции связывания действительно остаются свободные гидроксильные группы нуклеозидов.

9.4.4. Очистка олигонуклеотидов

При синтезе на полимерных носителях на заключительной стадии необходимо использовать метод очистки с чрезвычайно высоким разрешением, так как нарушения последовательностей и их неполное построение, а также другие изменения могут приводить к побочным продуктам, которые необходимо тщательно отделить от синтезируемого олигонуклеотида. В прошлом полагались на хроматографию на бумаге или на использование хроматографических колонок с ДЭАЭЦ, которые, очевидно, пригодны только для простых смесей олигонуклеотидов. В настоящее время возможность быстрого и тщательного разделения обеспечивает ЖХВД. Для того чтобы разделить как защищенные основаниями [8, 52, 57], так и полностью незащищенные олигонуклеотиды [3, 57], применяют новые ионообменники на основе кремнезема. В отличие от этого в ЖХВД с обращением фаз используют слабые различия в гидрофобности, хотя положения вымывающихся продуктов предсказать в этом случае бывает труднее. Разделение фосфодиэфиров олигонуклеотидов обычно осуществляют на необработанном силикагеле [58], однако степень разрешения, по-видимому, недостаточна для того, чтобы удовлетворять требованиям, предъявляемым при синтезе на полимерном носителе, и, очевидно, необходимы иные системы для хроматографии.

9.5. Полимерные носители, используемые при синтезе олигонуклеотидов

Для успешного воплощения методологии синтеза на полимерном носителе необходимо удовлетворительно решить проблемы, сформулированные в вводной части разд. 9.4. Поэтому в тех случаях, когда выходы связывания нуклеотидов, как это часто наблюдали на практике, плохие, иногда бывает трудно выяснить точную причину

этого. В данном разделе целесообразно рассмотреть поэтому влияние свойств выбранных полимеров на успешную разработку методов синтеза, особенно в связи с тем, что большинство дискуссий о пригодности отдельных полимеров связано с доступностью функциональных групп.

9.5.1. Полистирол и его сополимеры (1965 – 1975 гг.)

Несмотря на то что в первой работе, в которой был описан синтез олигонуклеотида на полимерном носителе из полистирола в виде "воздушных зерен", использовали подход на основе фосфотриэфира [41], большинство исследователей выбирали путь, связанный с получением фосфодиэфира (рис. 9).

Несшитый атактический полистирол. Несшитый атактический полистирол использовали для синтеза $d(T-T-T)$ [33, 59]. В работе [33] достигнуты выходы связывания 88 – 96 %, однако в работе [59] выходы были значительно хуже, возможно вследствие слишком высокого содержания функциональных групп в полимере. Полимер растворялся в пиридине, однако осаждался при добавлении воды. К сожалению, синтез олигонуклеотидов с более длинной цепью оказался трудным, так как полимеры становились лучше растворимы в воде.

Гели полистирола. Первоначально при твердофазном подходе популярностью пользовались гели полистирола с низкой степенью сшивания. С помощью предложенного Меррифилдом хлорметилированного сополимера стирола и дивинилбензола (2 %) на основе связанного с полимером тимидин-5'-фосфата получен $d(pT-T-T)$ с общим выходом 5 % [44]. В работе [60] получили еще более высокий выход (20%), используя тройной сополимер стирола, 2-иодстирола и дивинилбензола. При тщательном изучении параметров реакции оказалось возможным несколько улучшить выходы и продвинуться до пентануклеотида $d(T-T-T-T-T)$ при общей глубине превращения 10 % [51]. Наилучшие результаты получены при использовании полимеров с низкой степенью сшивания ($< 1\%$) и низким содержанием функциональных групп ($< 0,4$ экв/г). Однако выходы динуклеотидов, содержащих не тимин, а другие основания, были значительно ниже [61]. Сообщали о получении $d(pT-T)$ с выходом 94 % на смоле Меррифилда [37], однако попытки получить олигонуклеотиды с длиной цепи свыше шести мономерных звеньев путем полимеризации с использованием тимидин-5'-фосфата в присутствии этой смолы потерпели неудачу. В работе [34] также с применением смолы Меррифилда получен

связанный с полимером тимидин $d(T-acG)$ со степенью превращения лишь 27 %.

Макросетчатый полистирол. Макросетчатый полистирол (гл. 1, разд. 1.2.4) был взят в основном для того, чтобы свести к минимуму набухание полимера и избежать благодаря этому захвата полярных олигонуклеотидов в неполярном полистироле, которые в этом случае становятся недоступными. Однако при использовании подхода на основе фосфодиэфиров снова получены разочаровывающе низкие выходы ди- и тринуклеотидов (30 – 50 %) [48, 62]. С помощью двух последовательных присоединений динуклеотидных блоков к связанному с полимером тринуклеотиду синтезирован гептануклеотид состава $d(pT-T-bzA-anC-anC-T-bzA)$ [63], но выход конечного продукта составил лишь 13 %. Выходы присоединения 60 – 70 % получены при синтезе $d(T-T-T)$ в работе [64], однако о самых высоких выходах (70 – 80 %) сообщают в работе [65], в которой описано получение $d(T-bzA-bzA-bzA)$.

Изотактический полистирол. Для получения некоторых олигонуклеотидов использован также изотактический полистирол (несшитый, но тем не менее нерастворимый в условиях проведения реакции) [65]. Однако выходы были хуже, чем при использовании макросетчатых смол. Некоторые ди- и три-нуклеотиды, содержащие тимин, получены на этом носителе с выходами 25 – 63 % [66].

Все описанные до сих пор синтезы представляли собой очень сходные подходы на основе фосфодиэфиров. Обнаружено, что в большинстве случаев выходы образования связей между нуклеотидами значительно уменьшаются при увеличении длины цепи, что возможно, отражает неблагоприятную природу выбранного полимера. Более удивительно то, что выходы динуклеотидов, синтезированных на носителях одного и того же вида, значительно различались. Это указывает на влияние факторов, не зависящих от природы полимера (разд. 9.5.3).

Микрогели полистирола. В качестве носителей в работе [67] предложены микрогели полистирола (размер частиц 0,1 – 1 мкм), но о синтезах с их использованием не сообщали. Очевидно, что в этом случае невозможно проводить очистку путем простого фильтрования.

Полистирол в виде "воздушных зерен" Предполагали, что полистирол в виде "воздушных зерен", несмотря на слабую способность к набуханию при низких степенях сшивания, будет иметь высокую гибкость цепей и, таким образом, как надеялись, высокую доступ-

ность функциональных групп. Однако с использованием фосфодиэфирного метода достигнуто превращение тимидина в $d(T-T-T)$ только на 42 % [68]. В работе [41] этот полимер первоначально использовали в новой методике, основанной на синтезе фосфотриэфиров, которую в отличие от фосфодиэфирного варианта в растворах так широко не применяли. С помощью подхода, показанного на рис. 10, из связанного с полимером тимидина со степенью превращения 52 % получен $d(T-T-T)$ [38]. Вскоре после этого выход был улучшен и доведен до 75 % благодаря наращиванию цепи в обратном направлении (рис. 11) [53], однако выходы олигомеров дезоксигуанила при использовании аналогичного подхода были хуже [69]. Недавно было описано применение для образования связи между нуклеотидами подхода на основе фосфорилирования (разд. 9.4.3) с использованием полистирола в виде "воздушных зерен", однако выход олигонуклеотида $d(T-T-T-T-T)$ составлял лишь 9 % (в расчете на связанный с полимером тимидин). Для образования связи между нуклеотидами на носителях из полистирола применяли и другие фосфорилирующие агенты, такие, как оксихлорид фосфора [70], трихлорид фосфора [71] и метилдихлорфосфат [72], однако обычно выходы были плохими.

Опубликованы лишь два сообщения о синтезе олигорибонуклеотидов на полимерных носителях. В одном случае использовали гель полистирола [21], в другом — изотактический полистирол [39]. В каждом из них применяли различные варианты фосфодиэфирного метода, и поэтому сравнить их почти невозможно. Выходы большей частью были низкими.

9.5.2. Поиски новых полимеров (1971 — 1975 гг.)

Как следует из рассмотренных выше данных, в настоящее время отсутствует заслуживающая доверия методология синтеза, основанная на использовании сополимеров стирола. Кроме того, иногда наблюдают адсорбцию нуклеотидов полимером, обусловленную нековалентными взаимодействиями [37, 73]. Некоторые исследователи фактически ставят под сомнение целесообразность использования очень неполярного носителя, который плохо сольватирован при условиях, обычно требующихся для сольватации олигонуклеотидов. Это особенно относится к синтезу на основе фосфодиэфирного подхода, когда олигонуклеотиды формально несут отрицательный заряд и возможны затруднения при проникновении их в неполярное полимерное окружение.

Одно из направлений поэтому состоит в использовании несшитых полимеров, растворимых как в воде, так и в полярных органических растворителях (*жидкофазный синтез*), когда, как полагают, гарантирована полная доступность функциональных групп. Например, в качестве носителя предложено применять полиэтиленгликоль [74]. Этот полимер использован для синтеза тринуклеотида $d(pbzA - bzA - bzA)$ [75], однако выходы связывания составляли лишь 40 – 60 %. Получен также пентануклеотид $d(pT - T - T - T - T)$ на поливиниловом спирте, но с очень малым выходом [76]. На сополимере винилового спирта и *N*-винилпирролидона синтезирован тетрануклеотид $d(T - T - T - T)$, однако выход составил лишь 4 % [77]. Помимо таких проблем, как необходимость использования диализа или гель-фильтрации для отделения полимера от реагентов, а также адсорбция нуклеотидов из водной фазы, недостатком являются и довольно плохие выходы, что может быть обусловлено трудностями удаления последних остатков воды из этих довольно гидрофильных полимеров.

В работе [36] для твердофазного подхода предложены три новых полимера: сополимер стирола и акриловой кислоты в виде "воздушных зерен", макропористая полиакриловая кислота (Biogex 70) и макропористый поливинилацетат (Merkogel OR 10⁶). Сополимер стирола и акриловой кислоты дал самые лучшие выходы динуклеотида $d(T - T)$ (92 %). Поливинилацетат использовали для получения пентануклеотида $d(T - T - T - T - T)$ с помощью фосфотриэфирного метода (выход 6 %) [78]. На полимере Biogex 70 с низкими выходами получены тетрануклеотиды $d(T - T - A - C)$ и $d(T - A - A - C)$, причем продукты выделены аффинной хроматографией [79]. В качестве возможных носителей предложены также полимер сефадекс LH 20 [43] и силикагель [80], но с ними никогда не работали. Кроме того, для получения тринуклеотида $d(pT - T - T)$ использовали поли-L-лизин, содержащий в качестве заместителей *n*-аминобензамидные группы и частично сшитый гексаметилендиизоцианатом с образованием нерастворимого полимера, набухающего в полярных органических растворителях. Однако выход составил лишь 14 % [55]. Ни один из этих конкретных полимеров не кажется в достаточной мере пригодным для синтеза олигонуклеотидов.

9.5.3. Сополимеры *N*, *N*-диалкилакриламида (1976 –)

Несколько лет назад был начат поиск такого нерастворимого полимерного носителя для пептидного синтеза, который сольватиро-

вался бы в полярных растворителях [81]. В частности известно, что гели сшитого полиакриламида не адсорбируют биологические молекулы, но хорошо набухают в воде. Метилирование аминогрупп приводит к полимеру, который благодаря ослаблению водородных связей между цепями набухает в полярных органических растворителях. Поэтому при суспензионной полимеризации N, N-диметилакриламида, этиленбис-(акриламида) и мономера (16) удалось получить смолы, которые сильно набухают в полярных органических растворителях. Эти смолы при синтезе пептидов во многих отношениях превосходят полистирол [82]. К настоящему времени описаны и многостадийные синтезы



(16)

нескольких олигорибонуклеотидов с длиной цепи 7 – 9 звеньев с использованием этого носителя [7, 8, 52], причем постоянно получали выходы 70 – 90 % для присоединения всех четырех защищенных нуклеотидов. Синтез проводят фосфодиэфирным методом (рис. 9), а обратимое связывание осуществляют через эфир фенилтиоэтилфосфата (разд. 9.4.2). Проведены также некоторые предварительные исследования синтеза олигорибонуклеотидов на этом полимерном носителе [83].

В этом подходе имеется новая особенность, которая состоит в том, что для удаления воды из полимерной матрицы до ацетилирования и последующего присоединения нуклеотида используют фенилизотиоцианат (а не обычные методы выпаривания). Впервые в синтезе олигонуклеотидов это позволило автоматизировать большинство стадий сборки цепи с помощью модифицированного синтезатора Бекмана для твердофазного получения пептидов [52]. Олигонуклеотиды с защищенным основанием отщепляли от носителя и очищали методом ЖХВД на новом анионообменнике Partisil 10 SAX (фирма Whatman), полученном на основе оксида кремния. В отличие от хроматографии на ДЭАЭЦ в этом случае возможно полное отделение более коротких последовательностей. Заключительную очистку олигонуклеотидов без защитных групп осуществляют ЖХВД с обращением фаз [84, 89].

Однако даже при среднем выходе связывания 80 % максимальный выход декануклеотида составил бы лишь 13%. Образование побочных продуктов, свойственное присоединению с помощью фосфодиэфиров, снижает его еще больше, так что на практике длина олигонуклеотидов, достигаемая по этому методу, составляет около 10 – 12 звеньев. Кроме того, защищенные нуклеотидные мономеры должны быть чрезвычайно чистыми. Даже малые количества карбо-

новых кислот ингибируют реакцию образования связей между нуклеотидами из-за быстрого ацилирования гидроксильных групп нуклеозидов в присутствии ТПС [84]. Известно, что побочными продуктами при получении нуклеотидных мономеров являются уксусная, бензойная, *n*-метоксibenзойная и изомаслянная кислоты. При синтезе на полимерном носителе их ингибирующее действие усиливается вследствие использования избытка нуклеотидных мономеров, и это могло бы объяснить значительные различия в выходах образования фосфодиэфирных связей на полимерных носителях, наблюдавшееся ранее при использовании различных нуклеотидов.

Одновременно с этим полимером в качестве полимерного носителя предложен сополимер этилкарбоксиметилакрилата, *N,N*-диметилакриламида и *N,N'*-диметилэтилен-*бис*-(акриламида) [85], однако до сих пор не сообщали о синтезах с использованием этого носителя.

Для синтеза пентануклеотида $d(T-T-T-T-T)$ с помощью подхода на основе фосфодиэфира был применен сшитый полиакрилоилморфолид (Enzacryl K2, фирма Koch Light), модифицированный посредством обработки этилендиамином при высокой температуре [86]. Первый нуклеотид присоединяли к полимеру с помощью трифенилметильной эфирной связи. И снова выходы связывания были высокими (80 – 90 %). Эти смолы первоначально были разработаны для гелевой фильтрации и аффинной хроматографии. Они сильнее сшиты и слабее набухают в полярных растворителях, чем сополимеры диметилакриламида. Недавно было показано, что модификация протекает, по-видимому, путем разрушения метилен-*бис*-(акриламидных) сшивок [87].

Несколько лет назад полимер Enzacryl K2 использовали для синтеза dT_{19} с помощью видоизмененного фосфодиэфирного подхода (ср. рис. 5), причем цепь наращивали путем образования связи между положениями 3' и 5' [88]. К носителю посредством эфирной связи в положении 3' присоединяли 5'-О-ди-(*n*-метоксифенил)фенилметилтимидин и после удаления защитной группы под действием кислоты собирали цепь олигонуклеотида, осуществляя шесть последовательных циклов присоединения тримидилатных блоков в присутствии триизопропилфенилсульфотетразола с последующим удалением концевой защитной группы. Олигонуклеотид отщепляли от носителя концентрированным раствором аммиака, который также удалял *n*-хлорфенильные защитные группы у фосфатных связей, и очищали методом ЖХВД. Выходы связывания составляли 70 – 79 % при синтезе олигонуклеотидов вплоть до dT_{13} , но несколько падали при получении более длинных цепей. Эти эксперименты свидетельствуют о том,

что полиамидные носители в равной мере применимы при синтезе с помощью фосфотриэфирного подхода.

В последующем получение сополимеров N, N-диметилакриламида было усовершенствовано благодаря замене мономера (16) эфиром $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CON}(\text{CH}_3) \text{CH}_2 \text{COOCH}_3$, который легче получается и менее гидрофобен [89]. Новые сополимеры выпускаются промышленностью (фирмы Polysciences, США и UCB, Бельгия), и их легко модифицировать путем обработки этилендиамином при комнатной температуре в условиях, когда сшивки устойчивы. На примере синтеза нонануклеотида $d(\text{pG} - \text{A} - \text{T} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C})$ показано, что новые смолы представляют собой такие же эффективные носители, как и рассмотренные ранее сополимеры [89].

9.5.4. Привитые сополимеры (1978 —)

Недавно был предложен полимерный носитель, радикально отличающийся по свойствам от рассмотренных выше [90]. Он представляет собой бусинки тетрафторэтилена, на которые с помощью источника γ -излучения (^{60}Co) привита тонкая пленка несшитого полистирола. Хотя носители этого типа первоначально были предложены для пептидного синтеза [91], в работе [90] осуществили следующий этап, вводя в него посредством $5'$ -O-(*n*-метоксифенил) дифенилметильной связи (рис. 6) нуклеозид, причем удалось достигнуть очень высокой степени замещения (30 — 50 %). Это настолько изменяет природу носителя, что он приобретает особенности полярного полимера. Однако бусинки смолы почти не набухают во всех используемых растворителях, и их можно помещать в колонки. Синтез олигонуклеотида проводят, пропуская растворы через колонку и повторно используя реагенты, причем требуются значительно меньшие объемы растворителя или реагента, чем с набухающими полимерами. Дополнительно новшество в этом методе состоит в том, что для контроля удаления следов воды перед добавлением нуклеотида измеряют электропроводность системы. С использованием фосфодиэфирного варианта получены хорошие общие выходы олигонуклеотидов со смешанными основаниями при длине цепи вплоть до 11 звеньев [92]. Показано также, что защита после каждой стадии конденсации фосфатной группы между нуклеотидами с использованием комплекса трифенилфосфин — четыреххлористый углерод вместе с анилином увеличивает выходы связывания. При синтезе декануклеотида $d(\text{T} - \text{A} - \text{T} - \text{A} - \text{A} - \text{T} - \text{G} - \text{C} - \text{A} - \text{T})$ получен общий выход 6 % [92, 93]. На основании рассмотренных выше

преимуществ привитых сополимеров можно предположить, что в будущем их значение еще больше возрастет.

9.6. Другие применения полимерных носителей

9.6.1. Матричный синтез

Нанесенные на полимеры олиго- и полинуклеотиды использовали в качестве матриц в ферментативных реакциях. Особой популярностью пользовалась целлюлоза с присоединенным посредством фосфодиэфирной связи концевой фосфата олиготимидилата oligo (dT) [94]. Она могла служить субстратом для ДНК-полимеразы в присутствии dATP и dTTP , давая комплекс [целлюлоза – poly (dT)] · poly (dA) [95], или для концевой дезоксинуклеотидилтрансферазы в присутствии dC , давая комплекс целлюлоза – [$\text{poly (dT)} \cdot \text{poly (dC)}$] [96]. Присоединенная к комплексу целлюлоза – [$\text{poly (dT)} \cdot \text{poly (dC)}$] в качестве матрицы poly (dC) в присутствии poly (dI) действует как система для анализа фермента полинуклеотидлигазы [96]. Аналогичная аналитическая система основана на образовании комплекса целлюлоза – $\text{poly (dT)} \cdot \text{poly (dA)}$ [97]. Еще одним примером служит синтетический олигомер d(C-C-C-C-A-C-C) , который был связан с целлюлозой посредством мостика d(T)_{180} . Его удалось воспроизвести ДНК-полимеразой в присутствии матрицы poly (dA) [98]. Кроме того, такие растворимые в воде носители, как Ficoll [99] и поливиниловый спирт [100], оказались эффективными матрицами для наращивания связанных с ними олигонуклеотидов концевой дезоксинуклеотидилтрансферазой.

Направляемое матрицей химическое присоединение незащищенных рибонуклеотидов протекает неспецифично вследствие образования значительного количества связей между положениями $2'$ и $5'$ [101]. Хотя были предприняты попытки синтеза олигодезоксирибонуклеотидов, управляемого нанесенными на полимеры олигонуклеотидами [102], маловероятно, что этот подход найдет широкое применение.

9.6.2. Полимерные связывающие агенты

Для получения d(T-T) как ди-, так и триэфирным методом использовали поли-3,5-диэтилстирилсульфохлорид [103]. Выход составлял 70 – 90 %. Однако скорость сульфирования первичных гидроксильных групп в этих случаях несколько выше, чем под действием ТПС, и имеется ряд данных о необратимом связывании нуклеотидов конденсирующими агентами на основе полистирола [104]. Тем не менее

благодаря возможности отделить эти агенты от активированных производных нуклеотидов до взаимодействия с "гидроксильным компонентом" можно уменьшить образование побочных продуктов [20].

9.7. Заключение

Принцип использования полимерного носителя почти одновременно был впервые реализован на практике как для синтеза олигонуклеотидов, так и пептидов. Однако в отличие от твердофазного синтеза пептидов, который часто выбирают в настоящее время в качестве наиболее удобного метода их получения, приемлемая методология синтеза олигодезоксирибонуклеотидов возникла лишь недавно. Частные неудачи, возможно, были связаны как с выбором несоответствующих требованиям полимерных носителей для синтеза олигонуклеотидов, так и вообще меньшей специфичностью реакций образования связей между нуклеотидами, что вызывает увеличение выхода побочных продуктов по мере увеличения цепи. Исходя из величины общего выхода и возможности отделения примесей, можно полагать, что принятый в настоящее время фосфодиэфирный метод синтеза на полиамидных носителях, по-видимому, ограничен приблизительно 10 остатками. Очевидно, любые улучшения должны быть связаны с возможностью получить более высокую селективность в реакциях фосфорилирования. Одним из направлений, которые следует разрабатывать, по-видимому, является подход на основе фосфотриэфиров. В этом методе присоединение блоков может значительно расширить ряд синтезируемых олигонуклеотидов. Такая разработка будет зависеть от доступности более широкого набора селективно удаляемых защитных групп. Это также применимо к подходу на основе фосфотриэфиров в растворе, который в настоящее время является одним из наиболее интенсивно разрабатываемых путей поиска методов синтеза двойной ДНК. Хотя он и более трудоемок, но в настоящее время конкурирует с твердофазной методикой по скорости. Однако такое сравнение обманчиво: лишь несколько лет назад синтез олигонуклеотидов на полимерных носителях считали бесперспективным. Теперь это цветущее поле, которое, очевидно, имеет блестящее будущее.

Литература

1. Lohrmann R., Söll D., Hayatsu E., Ohtsuka E., Khorana H. G., J. Amer. Chem. Soc., **88**, 819 (1966).

2. Khorana H.G., Agarwal K.L., Besmer P., Büchi H., Caruthers M.H., Cashion P.J., Fridkin M., Jay E., Kleppe K., Kleppe R., Kumar A., Loewen P.C., Miller R.C., Minamoto K., Panet A., RajBhandary J.L., Ramamoorthy B., Sekiya T., Takeya T., Van De Sande J.H., J. Biol. Chem., **251**, 565 (1976) and subsequent papers.
3. Itakura K., Hirose T., Crea R., Riggs A.D., Heyneker H.L., Bolivar F., Boyer H.W., Science, **198**, 1056 (1977).
4. Sgaramella V., Van De Sande J.H., Khorana H.G., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **67**, 1468 (1970).
5. Walker G.C., Uhlenbeck O.C., Bedows E., Gumport R.I., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **72**, 122 (1975).
6. Ohtsuka E., Markham A.F., Nishikawa S., Tanaka S., Tanaka T., Miyake T., Nakagawa E., Ikehara M., in: "Synthesis, Structure and Chemistry of tRNAs and Their Components", ed. by Wiewiorowski M., Polish Academy of Sciences, Poznan, 1976, pp. 173 – 185.
7. Gait M.J., Sheppard R.C., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 8514 (1976).
8. Gait M.J., Sheppard R.C., Nucleic Acids Res., **4**, 4391 (1977).
9. Hall R.H., The Modified Nucleosides in Nucleic Acids, Columbia University Press, 1971.
10. Brown D.M., in: "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry", ed. by Ts'o P.O.P., Academic Press, New York, 1974, pp. 1 – 90.
11. Gilham P.T., Khorana H.G., J. Amer. Chem. Soc., **81**, 4647 (1959).
12. Narang S.A., Itakura K., Wightman R.H., Canad. J. Chem., **50**, 769 (1972); Smrt J., Coll. Czech. Commun., **38**, 3932 (1973).
13. Khorana H.G., Turner A.F., Viszolyi J.P., J. Amer. Chem. Soc., **83**, 686 (1961).
14. Ralph R.K., Khorana H.G., J. Amer. Chem. Soc., **83**, 2926 (1961).
15. Büchi H., Khorana H.G., J. Mol. Biol., **72**, 219 (1972).
16. IUPAC – IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Recommendations 1970, Biochemistry, **9**, 4022 (1970); Recommendations 1976, Eur. J. Biochem., **79**, 1 (1977).
17. Lohrmann R., Khorana H.G., J. Amer. Chem. Soc., **88**, 829 (1966).
18. Fritz H.-J., Belagaje R., Brown E.L., Fritz R.H., Jones R.A., Lees R.G., Khorana H.G., Biochemistry, **17**, 1257 (1978).
19. Jones R.A., Fritz H.-J., Khorana H.G., Biochemistry, **17**, 1268 (1978).
20. Knorre D.G., Zarytova V.F., Nucleic Acids Res., **3**, 2709 (1976).
21. Ohtsuka E., Tsuji H., Miyake T., Ikehara M., Chem. Pharm. Bull. (Japan), **25**, 2844 (1977).
22. Letsinger R.L., Ogilvie K.K., J. Amer. Chem. Soc., **89**, 4801 (1967).

23. Itakura K., Katagiri N., Narang S.A., *Canad. J. Chem.*, **52**, 3689 (1974); Stawinski J., Hozumi T., Narang S.A., Bahl C.P., Wu R., *Nucleic Acids Res.*, **4**, 353 (1977).
24. Stawinski J., Hozumi T., Narang S.A., *Canad. J. Chem.*, **54**, 670 (1976).
25. Scheller R.H., Dickerson R.E., Boyer H.W., Riggs A.D., Itakura K., *Science*, **196**, 177 (1977).
26. Adamiak R.W., Arentzen R., Reese C.B., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1431; Reese C.B., Titmas R.C., Yau L., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2727.
27. Van Boom J.H., Burgers P.M.J., Van Deursen P.H., Rooij J.F.M., Reese C.B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1976**, 167.
28. Arentzen R., Reese C.B., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1977**, 445.
29. Reese C.B., Kui Y.T.Y., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1977**, 802.
30. Agarwal K.L., Riftina F., *Nucleic Acids Res.*, **5**, 2809 (1978).
31. Letsinger R.L., Lunsford W.B., *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 3655 (1976); Letsinger R.L., Finnan J.L., Jacobs S.A., Juodka B.A., Varshney A.K., in: "Synthesis, Structure and Chemistry of tRNAs and Their Components", ed. by Wiewiorowski M., Polish Academy of Sciences, Poznan, 1976, pp. 145 – 155.
32. Merrifield R.B., *Fed. Proc. Fed. Amer. Socs Exp. Biol.*, **24**, 412 (1962).
33. Hayatsu H., Khorana H.G., *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 3182 (1966); *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 3880 (1967).
34. Потапов В.К., Туркин С.И., Шабарова З.А., *ЖОХ*, **42**, 1972, с. 2349.
35. Запимова В.Ф., Потапов В.К., Шабарова З.А., Кнопpe Д.Г., *ДАН СССР*, **199**, 1971, с. 1072.
36. Letsinger R.L., Seliger H.H., *Macromolecular Preprints, XXIIIrd International Congress of Pure and Applied Chemistry, Boston*, p. 1261 (1971).
37. Kusama T., Hayatsu H., *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, **18**, 319 (1970).
38. Letsinger R.L., Caruthers M.H., Jerina D.M., *Biochemistry*, **6**, 1379 (1967).
39. Yip K.F., Tsou K.C., *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 3272 (1971).
40. Norris K.E., personal communication.
41. Letsinger R.L., Mahadevan V., *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 3526 (1965).
42. Seliger H., Cramer F., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **8**, 609 (1969).
43. Köster H., Heyns K., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1531.

44. Blackburn G.M., Brown M.J., Harris M.R., J. Chem. Soc. (C), **1967**, 2438.
45. Ohtsuka E., Morioka S., Ikehara M., J. Amer. Chem. Soc., **82**, 358 (1970).
46. Agarwal K.L., Berlin Y.A., Fritz H.-J., Gait M.J., Kleid D.G., Lees R.G., Norris K.E., Ramamoorthy B., Khorana H.G., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 1065 (1976).
47. Sommer H., Cramer F., Angew. Chem., Int. Ed., **11**, 717 (1972).
48. Freist W., Cramer F., Angew. Chem., Int. Ed., **9**, 368 (1970).
49. Brandstetter F., Schott H., Bayer E., Tetrahedron Lett., **1974**, 2705.
50. Heidmann W., Köster H., Angew. Chem., Int. Ed., **15**, 547 (1976).
51. Melby L.R., Strobach D.R., J. Org. Chem., **34**, 421 (1969).
52. Gait M.J., Sheppard R.C., Nucleic Acids Res., **4**, 1135 (1977).
53. Letsinger R.L., Caruthers M.H., Miller P.S., Ogilvie K.K., J. Amer. Chem. Soc., **89**, 7146 (1967).
54. Pless R.C., Letsinger R.L., Nucleic Acids Res., **2**, 773 (1975).
55. Chapman T.B., Kleid D.G., J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1973**, 193.
56. Agarwal K.L., Khorana H.G., J. Amer. Chem. Soc., **94**, 3578 (1972).
57. Aukaty M.F., Bubentschikova S.N., Kagrammanova V.K., Baratova L.A., J. Chromatogr., **137**, 351 (1977).
58. Hunt B.J., Rigby W., Chem. and Ind., **1976**, 1868.
59. Cramer F., Helbig R., Hettler H., Scheit K.A., Seliger H., Angew. Chem., Int. Ed., **5**, 601 (1966).
60. Melby L.R., Strobach D.R., J. Amer. Chem. Soc., **89**, 450 (1967).
61. Melby L.R., Strobach D.R., J. Org. Chem., **34**, 427 (1969).
62. Cramer F., Köster H., Angew. Chem., Int. Ed., **7**, 473 (1968); Köster H., Cramer F., Justus Liebigs Ann. Chem., **1974**, 946.
63. Köster H., Pollak A., Cramer F., Justus Liebigs Ann. Chem., **1974**, 959.
64. Glaser R., Sequin U., Tamm C., Helv. Chim. Acta, **56**, 654 (1973).
65. Потапов В.К., Чехмакчева О.Г., Шабарова З.А., Прокофьев М.А., ДАН СССР, **196**, 1971, с. 360.
66. Tsou K.C., Yip K.F., J. Macromol. Sci. Chem., **197**, 1097 (1973).
67. Köster H., Guessenhainer S., Angew. Chem., Int. Ed., **11**, 713 (1972).
68. Köster H., Cramer F., Justus Liebigs Ann. Chem., **766**, 6 (1972).
69. Shimidzu T., Letsinger R.L., J. Org. Chem., **33**, 708 (1968); Bull. Chem. Soc. Japan, **44**, 1673 (1971).

70. Кабачник М.М., Полякова И.А., Потапов В.К., Шабарова З.А., Прокофьев М.А., ДАН СССР, **195**, 1970, с. 1344; Кабачник М.М., Тимофеева Н.Г., Будаков М.В., Потапов В.К., Шабарова З.А., Прокофьев М.А., ЖОХ, **43**, 1973, с. 379.
71. Кабачник М.М., Потапов В.К., Шабарова З.А., Прокофьев М.А., ДАН СССР, **201**, 1971, с. 858.
72. Ogilvie K.K., Kroeker K., Canad. J. Chem., **50**, 1211 (1972).
73. Caruthers M.H., personal communication.
74. Köster H., Tetrahedron Lett., **1972**, 1535.
75. Bradstetter F., Schott H., Bayer E., Tetrahedron Lett., **1973**, 2997.
76. Schott H., Brandstetter F., Bayer E., Makromol. Chem., **173**, 247 (1973).
77. Seliger H., Aumann G., Tetrahedron Lett., **1973**, 2911; Makromol. Chem., **176**, 609 (1975).
78. Seliger H., Makromol. Chem., **176**, 1611 (1975).
79. Seliger H., Holupirek M., Gortz H.-H., Tetrahedron Lett., **1978**, 2115.
80. Köster H., Tetrahedron Lett., **1972**, 1527.
81. Sheppard R.C., in: "Peptides 1971", ed. by Nesvadba H., North-Holland, Amsterdam, 1973, p. 111.
82. Atherton E., Clive D.L.J., Sheppard R.C., J. Amer. Chem. Soc., **97**, 6584 (1975).
83. Markham A.F., Porter R.A., Gait M.J., Sheppard R.C., Kerr I.M., Nucleic Acids Res., **6**, 2569 (1979).
84. Gait M.J., Sheppard R.C., Nucleic Acids Res., **6**, 1259 (1979).
85. Köster H., Heidmann W., Angew. Chem., Int. Ed., **15**, 546 (1976).
86. Narang C.K., Brunfeldt K., Norris K.E., Tetrahedron Lett., **1977**, 1819.
87. Arshady R., Atherton E., Sheppard R.C., Tetrahedron Lett., 1979, 1521.
88. Miyoshi K., Itakura K., Tetrahedron Lett., **1979**, 3635.
89. Arshady R., Atherton E., Gait M.G., Lee K., Sheppard R.C., J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1979**, 423.
90. Потапов В.К., Туркин С.И., Вейко В.П., Шабарова З.А., Прокофьев М.А., ДАН СССР, **241**, 1978, с. 1352.
91. Van Rietschoten J., Tregear G.W., Leeman S., Powell D., Niall H., Potts J.T., Jr., in: "Peptides 1974", ed. by Wolman Y., John Wiley, New York, 1975, pp. 113 – 116.
92. Potapov V.K., Veiko V.P., Koroleva O.N., Shabarova Z.A., Nucleic Acids Res., **6**, 468 (1979).

93. *Потанов В.К., Вейко В.П., Шабарова З.А.*, Биоорг. химия, 1979, с. 468.
94. *Gilham P.T.*, J. Amer. Chem. Soc., **86**, 4982 (1964).
95. *Jovin T., Kornberg A.*, J. Biol. Chem., **243**, 250 (1968).
96. *Cozzarelli N.R., Melechen N.E., Jovin T.M., Kornberg A.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., **28**, 578 (1967).
97. *Bertazzoni U., Campagnari F., De Luca U.*, Biochim. Biophys. Acta, **240**, 515 (1971).
98. *Panet A., Khorana H.G.*, J. Biol. Chem., **249**, 5213 (1974).
99. *Scheffler I.E., Richardson C.C.*, J. Biol. Chem., **247**, 5736 (1972).
100. *Roychoudhury R., Kuhn S., Schott H., Kössel H.*, FEBS Lett., **50**, 140 (1975).
101. *Lohrmann R., Orgel L.E.*, Tetrahedron, **34**, 853 (1978).
102. *Shimidzu T., Imai A.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **49**, 349 (1976).
103. *Rubinstein M., Patchornik A.*, Tetrahedron Lett., **1972**, 2881.
104. *Кюпе Т.*, частное сообщение.
105. *Reese C.B.*, Tetrahedron, **34**, 3143 (1978).
106. *Gait M.J., Singh M., Sheppard R.C., Edge M.D., Greene A.R., Heathcliffe G.R., Atkinson T.C., Newton C.R., Markham A.F.*, Nucleic Acids Res., **8**, 1081 (1980).
107. *Matteucci M.D., Caruthers M.H.*, Tetrahedron Lett., **1980**, 719.

Примечания

При написании этой главы автор частично использовал обзор *Kossel H., Seligel H.*, Prog.Chem.Org.Nat.Prod., **32**, 297 (1975).

Недавно были описаны новые фосфотриэфирный [106] и фосфит-триэфирный [107] методы твердофазного синтеза олигонуклеотидов.

10

Другие применения частиц на полимерных носителях

10.1. Введение

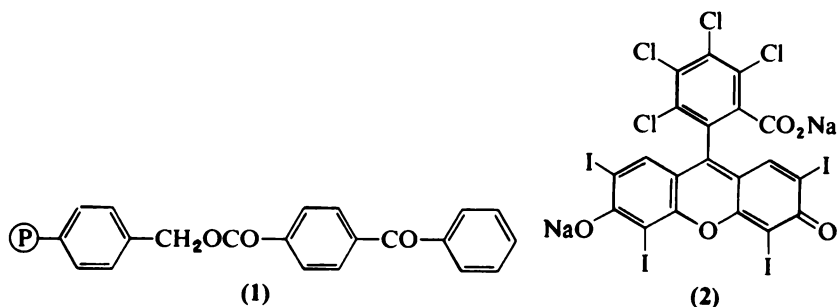
Основная цель этой книги состоит в том, чтобы помочь химикам использовать нанесенные на полимеры реагенты в органическом синтезе. Однако имеется много других применений частиц на полимерных носителях. Некоторые из них рассмотрены в данной главе. Отчасти они включены для получения законченной картины, а отчасти потому, что успехи в этих областях могут быть в равной мере использованы и при проведении синтезов с помощью реагентов на полимерных носителях. В частности, это относится к методам полимеризации, введения функциональных групп и изучения характеристик модифицированного полимера, а также к экспериментальным методикам. Фактически намерение автора состояло лишь в том, чтобы ввести читателя в эту область применения. Поэтому обсуждение проведено чрезвычайно кратко и даны ссылки только на основные работы и обзоры.

10.2. Фотосенсибилизаторы на полимерных носителях

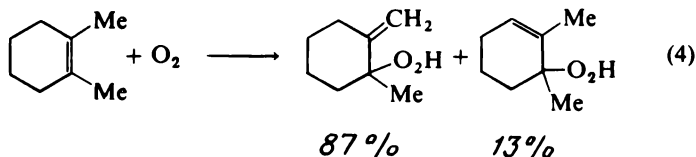
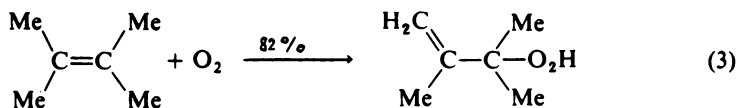
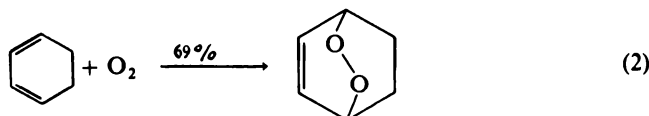
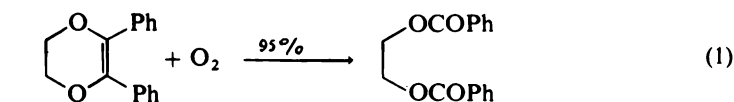
Преимущество фотосенсибилизаторов на полимерных носителях состоит в том, что 1) продукты реакции легко освободить от сенсибилизатора; 2) сенсибилизатор легко выделить и можно использовать многократно; 3) нанесенный на полимер сенсибилизатор часто можно использовать в растворителях, в которых низкомолекулярный сенсибилизатор нерастворим; 4) уменьшается вклад вторичных процессов с участием продуктов реакции и фотосенсибилизатора.

Одним из наиболее простых сенсибилизаторов на полимерных носителях является сшитый полимер (1). Его использовали вместо бензофенона в качестве сенсибилизатора превращения кумарина в диме-

ры, циклоприсоединения тетрахлорэтилена к цикlopentadiену и димеризации индена [1].



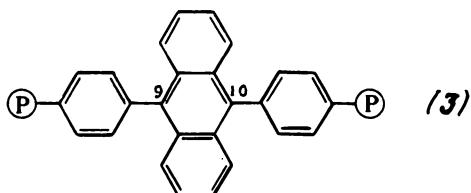
В работах [2, 3] к хлорметилированному сшитому полистиролу присоединили краситель бенгальский розовый (2). Этот краситель содержит как карбоксилатные, так и фенолятные функциональные группы, любая из которых могла бы реагировать с хлорметильной группой. Нанесенный на полимер сенсibilизатор успешно использовали для получения синглетного кислорода, вступающего затем в реакции (1) – (4). К полимерам присоединяли и другие сенсibilизаторы: эозин, флуоресцеин, хлорофиллин и гематопорфирин [3]. После этих



работ нанесенный на полимер краситель бенгальский розовый применяли в качестве сенсibilизатора и многие другие исследователи

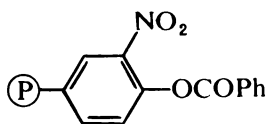
(см. ссылки, цитированные в работе [4]). Недавно краситель бенгальский розовый присоединили к сополимеру хлорметилстирола, 2-оксиэтилметакрилата и этиленгликоль-*бис*- метакрилата [4]. Нанесенный на этот полимер краситель успешно использовали в качестве фотосенсибилизатора в водных растворах.

Довольно тесно связанное с этими работами небольшое исследование [5] посвящено получению путем сополимеризации полимера, содержащего группы (3). При взаимодействии этих групп с синглетным кислородом получали 9,10-трансаннулярные пероксиды, которые можно было использовать в качестве источника синглетного кислорода. Например, при кипячении суспензии полимера в бензоле, содержащем 2,3-диметил-2-бутен, протекала реакция (3).

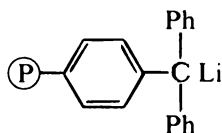


10.3. Применения при изучении механизмов: "трехфазный тест"

Если сшитый полимер, содержащий функциональную группу А, и сшитый полимер, содержащий функциональную группу В, суспендировать в растворителе, вызывающем их набухание, то группы А и В могут взаимодействовать только в точках контакта между бусинками. Так как доля функциональных групп на поверхности бусинок чрезвычайно мала, возможность непосредственного взаимодействия групп А и В в действительности можно не учитывать. Это было продемонстрировано в работе [6], где показано, что при совместном суспендировании полимеров (4) и (5) в ТГФ или 1,2-диметоксиэтане реакция не протекает. Поэтому ясно, что любая реакция с участием функциональных групп на носителях из разных сшитых полимеров может протекать лишь в том случае, если образуются свободные промежуточные соединения, которые могут диффундировать от одного полимера к другому. Эти представления служат основой полезного критерия наличия свободных промежуточных соединений реакции — так называемого "трехфазного теста".

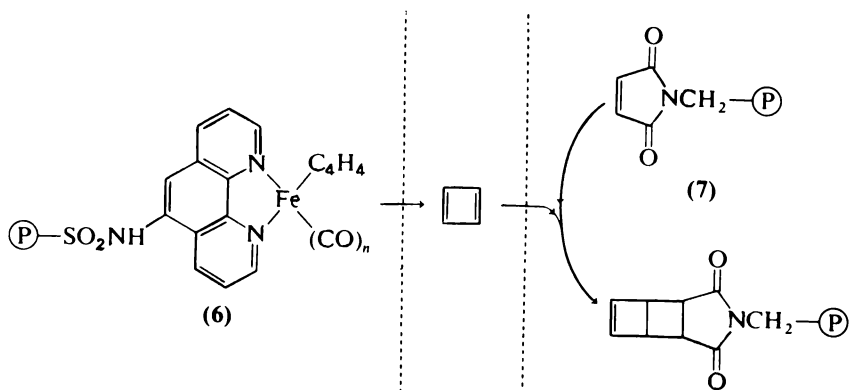


(4)



(5)

Трехфазный тест, например, использовали для того, чтобы получить доказательства генерирования свободного циклобутана при разложении комплексов циклобутан — карбонилжелезо при окислении ионом церия или при обработке N-оксидом пиридина [7]. С этой целью были получены нанесенные на полимеры комплекс циклобутан — карбонилжелезо (6) и ловушка циклобутана (7). Полимеры суспендировали в этаноле и добавляли ионы церия или N-оксид пиридина. После окончания реакционного периода полимеры разделяли просеиванием и исследовали. Показано, что происходят следующие реакции:



причем 90 % образовавшегося циклобутана улавливается при взаимодействии с (7). Это и другие применения трехфазного теста недавно были рассмотрены в обзоре [8]. Необходимо отметить, что, хотя образование промежуточного соединения таким способом и удается продемонстрировать, не всегда очевидно, что промежуточное соединение действительно есть. Однако, так как промежуточное соединение является единственным реагентом, находящимся в фазе растворителя, в тех случаях, когда его концентрация достаточно велика, его можно изучить спектроскопически.

10.4. Ферменты на полимерных носителях

Иммобилизованные на полимерных носителях ферменты имеют то преимущество, что фермент, который обычно является дорогим реагентом, можно легко выделить и использовать повторно. Кроме того, иммобилизованные ферменты часто более стабильны при хранении. Не удивительно поэтому, что к полимерным носителям присоединяли целый ряд ферментов. Этому вопросу посвящены подробные обзоры [9 – 11].

Так как ферменты обычно действуют в водном растворе, их чаще всего связывают с гидрофильными носителями. Для этого используют три основных метода. Первый представляет собой *абсорбцию* фермента на инертном носителе или ионообменной смоле. Второй метод — это *захватывание* фермента носителем. С этой целью шитый полимер, например полиакриламид или поли-2-оксиэтилметакрилат, получают в присутствии фермента. При соответствующей степени сшивания значительное число молекул фермента физически захватывается смолой. Третий метод состоит в *ковалентном присоединении* фермента. Некоторые используемые для достижения этого реакции показаны на схеме 1. Носитель обычно представляет собой модифицированный природный полисахарид, например агарозу или модифицированный синтетический полиакриламид. Фермент реагирует с ними по амино-, карбоксильной, фенольной или тиоспиртовой группе, которая не определяет ферментативной активности. Во многих случаях выгоднее присоединить фермент к носителю посредством "пространственной рукоятки", по-видимому, потому, что это снижает стерическое взаимодействие между ферментом и носителем. Соответствующие примеры также включены в схему 1.

В процессе связывания ферменты часто денатурируют. Однако и в тех случаях, когда они присоединены удачно, на кинетику процессов с их участием может влиять ряд факторов, среди которых а) изменение микроскопического окружения вблизи активного центра; б) стерические взаимодействия между ферментом, субстратом и носителем; в) диффузия (замедление диффузии) и г) эффекты, обусловленные химической модификацией молекулы фермента.

10.5. Хроматография

Для многих процессов разделения смесей подходящими стационарными фазами являются оксид алюминия и кремнезем, но в неко-

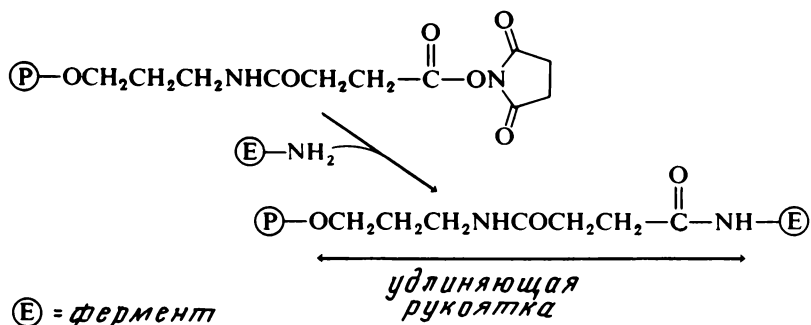
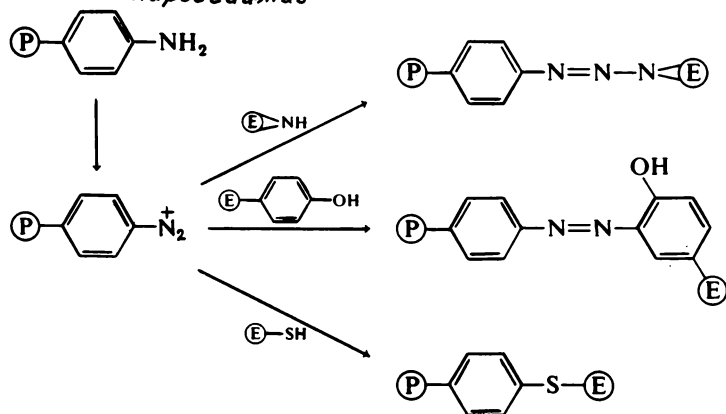
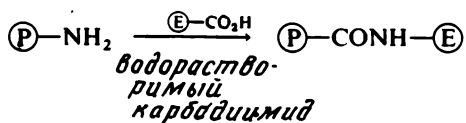
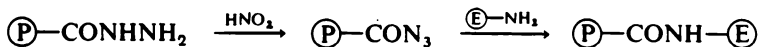
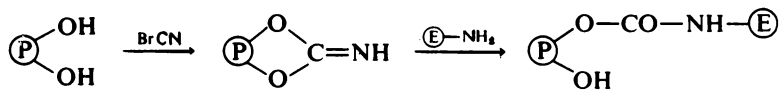


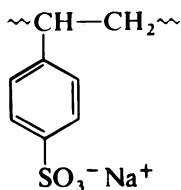
Схема 1.

торых случаях, особенно для аналитических целей, более эффективны специально полученные синтетические полимеры. Некоторые из рассмотренных в предыдущих главах полимеров в подходящей физической форме уже были использованы в качестве стационарной фазы, и почти нет сомнения, что в будущем найдут применение и многие другие полимеры.

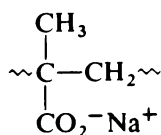
В *гель-проникающей хроматографии* стационарной фазой обычно служит сшитый полистирол, а подвижной — органический растворитель, который по практическим соображениям пропускают сверху вниз через колонку при высоком давлении [12, 13]. Разделения достигают потому, что стационарная фаза имеет поры различного размера. Молекулы меньших размеров могут проходить в большее число пор, чем большие молекулы, поэтому при пропускании через колонку они задерживаются по сравнению с большими, которые, следовательно, вымываются первыми. Молекулы больше определенного размера неспособны проникать ни в какие поры данного носителя (предел молекулярного исключения), и они проходят через колонку сразу же вместе с растворителем. Гель-проникающую хроматографию широко используют для определения молекулярных масс и молекулярно-массовых распределений растворимых синтетических полимеров. И наоборот, много информации о размерах пор синтетических полимеров можно получить, используя их в качестве стационарной фазы при хроматографии известных полимеров [14].

Гель-фильтрация тесно связана с гель-проникающей хроматографией, однако стационарная фаза гидрофильна; например, в качестве ее служит сшитый полисахарид или полиамид, а подвижной фазой является водный раствор, который пропускают через колонку при низком давлении [13, 15]. Механизм, посредством которого достигают разделения, почти такой же, как и в случае гель-проникающей хроматографии. Метод гель-фильтрации используют для разделения белков и оценки их молекулярных масс.

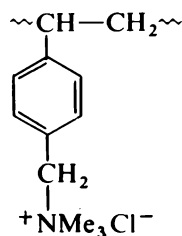
Разделение ионных соединений очень часто осуществляют хорошо известным методом *ионообменной хроматографии* [16]. Стационарная фаза представляет собой нерастворимый в воде материал, к которому присоединены ионные или способные к ионизации группы, например сшитые полимеры (8), (9) и (10). Противоионы, связанные с этими группами, могут обмениваться с одноименно заряженными ионами в растворе. Разделение ионов определяется в сущности тем, что различные ионы имеют различное сродство к ионным группам на носителе. Ионообменную хроматографию широко используют для раз-



(8)



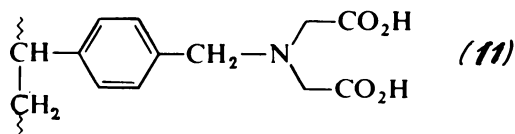
(9)



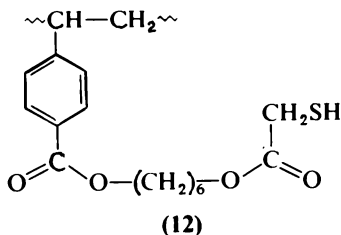
(10)

деления неорганических ионов. В органической химии она нашла применение для разделения аминокислот, пептидов, белков, ферментов и нуклеиновых кислот.

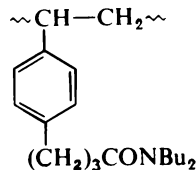
В некоторых случаях селективность ионообменных смол можно значительно улучшить, используя носители, которые имеют группы, способные образовывать с ионами комплексы [17]. Например, для разделения ионов переходных металлов применяют сшитый полимер (11) [18]. Для разделения ионов необязательно иметь стационарные



фазы с ионными или способными к ионизации группами. Тот факт, что органическая жидкость — изооктилтиогликолят — может экстрагировать различные ионы из кислых растворов, побудил синтезировать из полистирола полимер, содержащий функциональные группы (12) [19]. Полимер служит стационарной фазой, пригодной для разделения Ag(I) , Hg(II) , Au(III) , Bi(III) и Cu(II) . Еще одним примером материалов этого класса является полимер (13). Его можно использовать для разделения U(IV) , Th(IV) и Zr(IV) или для поглощения Au(III) и Pd(II) из растворов, содержащих соляную кислоту [20].

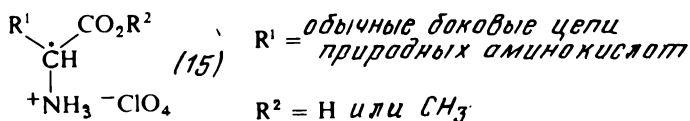
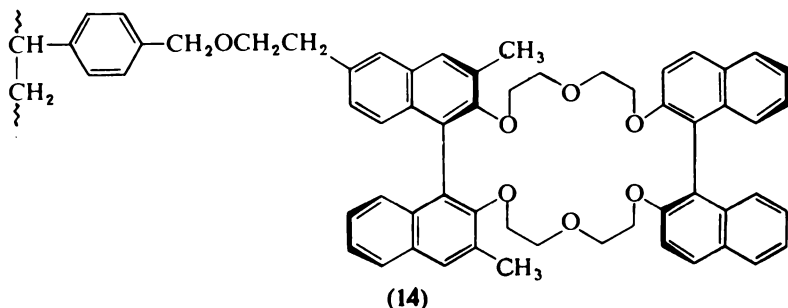


(12)

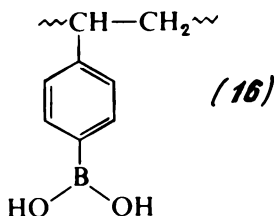


(13)

Другим интересным примером нейтральной смолы, используемой для разделения ионных соединений, является нанесенный на полимерный носитель оптически активный краун-эфир (14) [21]. Этот полимер пригоден в качестве стационарной фазы для разделения оптических изомеров аминокислот и солей аминокислот и хлорной кислоты (15). В большинстве случаев *R*-стереоизомер более прочно связан с активным центром (краун-эфиром), чем *S*-стереоизомер.



Уже было отмечено, что некоторые полимеры, рассмотренные в предыдущих главах, также могут найти применение в хроматографии. Особенно интересным примером этого является нанесенная на полимер борная кислота (16), полученная в качестве полимерной защитной группы (гл. 6, разд. 6.3.2). Показано, что тот же самый полимер можно использовать для отделения гликолипидов от нейтральных липидов и фосфолипидов, особенно трудно разделяющихся с помощью других имеющихся носителей [22].

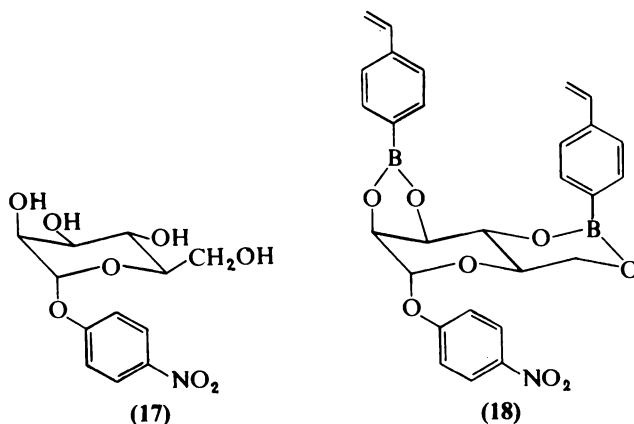


Хроматографические методы, в которых разделения достигают на основе различий размеров, формы или общих зарядов молекул смеси, часто непригодны для разделения смесей белков. В таких случа-

ях бывает полезна *аффинная хроматография* [23]. Она основана на использовании вещества, которое специфически взаимодействует с очищаемыми белками. Для ферментов это может быть конкурирующий ингибитор ферментативной реакции, а для гормонального рецептора — соответствующий гормон. Вещество присоединяют к подходящему гидрофильному носителю и используют в качестве стационарной фазы в хроматографии. Выбранное вещество часто само является природной макромолекулой, и поэтому методы, используемые для того, чтобы связать ее с носителями, аналогичны тем, которые применяют для иммобилизации ферментов (см. схему 1). Как и в случае иммобилизованных ферментов, часто выгодно использовать "удлиняющую рукоятку".

10.6. Полимеры с функциональными группами в хиральных полостях

Недавно разработан интересный общий метод получения сшитых полимеров, имеющих две или более функциональные группы в хиральном соотношении [24, 25]. Метод лучше всего проиллюстрировать на конкретном примере [26]. Оптически активное соединение (17) (матричная молекула) было превращено в производное (18), кото-



рое сополимеризовали с метилметакрилатом и этилендиметакрилатом или с промышленным дивинилбензолом. В каждой системе для того, чтобы получить твердый полимер, сшивающий агент использовали в высокой концентрации. Затем связи, соединяющие матричную молекулу (17) с полимером, расщепляли и матричные молекулы отмывали.

При этом в полимере оставались хиральные полости, каждая из которых имела две группы борной кислоты в хиральном соотношении. Для того чтобы продемонстрировать наличие полостей, было показано, что полимер обладает хорошей способностью разделять рацематы матричной молекулы. Общее оптическое обогащение в одном хроматографическом разделении, в котором полимер служил стационарной фазой, доходило до 87 %. Получение таким способом нанесенных на полимер функциональных групп в хиральных полостях можно рассматривать в качестве первого шага на пути к получению нанесенных на полимеры реагентов, которые можно использовать для асимметрического синтеза.

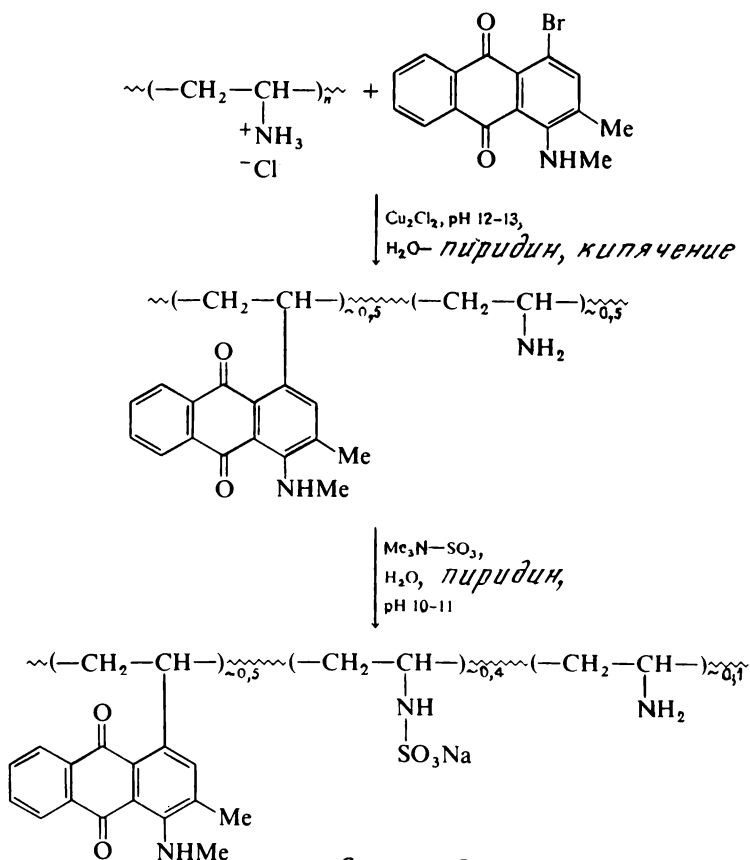


Схема 2.

10.7. Другие применения

Один из методов увеличения растворимости красителей состоит в введении в молекулы ионизирующихся функциональных групп, например сульфокислотных. Противоположный метод заключается в получении водорастворимого полимера, к которому ковалентной связью присоединена молекула красителя [27]. Пример синтеза такого полимера показан на схеме 2.

И наконец, присоединение ковалентными связями физиологически активных соединений к полимерам может приводить к усилению целебных свойств [28]. Например, когда больным назначают некоторые нанесенные на полимеры активные соединения, период их действия больше, чем низкомолекулярных, так как они медленно освобождаются от полимера в организме [29]. Некоторые полимеры преимущественно поглощаются клетками опухолей, и присоединение к таким полимерам противоопухолевых препаратов обещает стать ценным достижением в химиотерапии рака [30].

Литература

1. *Blossey E.C., Neckers D.C.*, Tetrahedron Lett., **1974**, 323.
2. *Blossey E.C., Neckers D.C., Thayer A.L., Schaap A.P.*, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 5820 (1973).
3. *Schaap A.P., Thayer A.L., Blossey E.C., Necker D.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 3741 (1975).
4. *Schaap A.P., Thayer A.L., Zaklika K.A., Valenti P.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **101**, 4016 (1979).
5. *Rosenthal I., Archer A.J.* Israel. J. Chem., **12**, 897 (1974).
6. *Cohen B.J., Kraus M.A., Patchornik A.*, J. Amer. Chem. Soc., **99**, 4165 (1977).
7. *Rebek J., Gavina F.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 3453 (1975).
8. *Rebek J.*, Tetrahedron, **35**, 723 (1979).
9. *Goldman R., Goldstein L., Katchalsky E.*, in: "Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports", ed. by Stark G.R., Academic Press, New York, 1971, Chapter 1.
10. *G'Driscoll K.F., Mercer D.G.*, in: "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", ed. by Mark H.F., Bikales N.M., Supplement Vol. 2, Interscience, New York, 1977, p. 235.
11. *Konecny K.*, in: "Survey of Progress in Chemistry", ed. by Scott A.F., Vol. 8, Academic Press, New York, 1977, p. 196.

12. Gel Permeation Chromatography, ed. by Algelt K.H., Segal L., Dekker, New York, 1971..
13. Chromatography of Synthetic and Biological Polymers, ed. by Epton R., Vols. 1 and 2, Ellis Horwood, Chichester, 1978.
14. Heitz W., Adv. Polymer Sci., **23**, 1 (1977).
15. Reiland J., in: "Methods in Enzymology", ed. by Jakoby W.B., Vol. 22, Academic Press, New York, 1971, p. 287.
16. Helfferich F., Ion Exchange, McGraw-Hill, New York, 1962; Inczedy J., Analytical Application of Ion Exchangers, Pergamon Press, Oxford, 1966.
17. Schmuckler G., in: "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", ed. by Mark H.F., Bikales N.M., Supplement Vol. 2, Interscience, New York, 1977, p. 197.
18. Herring R., Chelatbildende Ionenaustauscher, Akademie-Verlag, Berlin, 1967.
19. Moyers E.M., Fritz J.S., Anal. Chem., **48**, 1117 (1976).
20. Orf G.M., Fritz J.S., Anal. Chem., **50**, 1328 (1978).
21. Sogah G.D.Y., Cram D.J., J. Amer. Chem. Soc., **98**, 3038 (1976).
22. Krohn K., Eberlein K., Gercken G., J. Chromatogr., **153**, 550 (1978).
23. Guilford H., Chem. Soc. Rev., **2**, 249 (1973); Scouten W.H., in reference [10], p. 19.
24. Wulff G., Vesper W., J. Chromatogr., **167**, 171 (1978) and references listed therein.
25. Shea K.J., Thompson E.A., J. Org. Chem., **43**, 4253 (1978).
26. Wulff G., Vesper W., Grobe-Einsler R., Sarhan A., Makromol. Chem., **178**, 2799 (1977).
27. Dawson D.J., Otteson K.M., Wang P.C., Wingard R.E., Macromolecules, **11**, 320 (1978).
28. Batz H.G., Adv. Polymer Sci., **23**, 25 (1977); Prog. Polymer Sci., **4**, 1 (1975).
29. Allan G.G., Chopra C.S., Neogi A.N., Wilkins R.M., Nature, **234**, 349 (1971).
30. Ringsdorf H., J. Polymer Sci., Symposia, **51**, 135 (1975).

Приложение

Цель этого раздела – снабдить читателя кратким руководством по экспериментальной стороне предмета. Он начинается с обсуждения некоторых факторов, важных для успешного осуществления процессов полимеризации в суспензии. В качестве примера описано получение макропористой полистирольной смолы. Далее следует несколько характерных экспериментальных методик химической модификации полимеров, которые включают химическую модификацию как сшитых, так и линейных полимеров. Они были выбраны отчасти потому, что каждый из этих полимеров имеет несколько возможных приложений. Все экспериментальные методики основаны на методах, описанных в литературе, причем они были несколько раз успешно повторены в лабораториях редакторов книги.

Суспензионная полимеризация

Принцип суспензионной полимеризации описан в разд. 1.2.1. Во многих отношениях этот метод рассматривают как искусство, а не науку в том смысле, что успешные и воспроизводимые результаты получали только после продолжительного экспериментирования. Хотя это отчасти верно, существует прочная научная основа метода, и приводимые ниже сведения должны устранить некоторую таинственность, которая окружает этот метод.

По существу суспензионная полимеризация представляет собой полимеризацию в массе, в которой реакционный объем разбит на множество сферических капелек, диспергированных в не смешивающейся с ними жидкой фазе. Полимеризация начинается обычным образом, когда термически разлагают растворенный в мономере инициатор. Реакция протекает до тех пор, пока (обычно при совсем низких степенях превращения) не достигается критическая стадия, которая соответствует в случае сшитых продуктов началу гелеобразования. В этот момент набухшие в мономере частицы полимера становятся чрезвычайно липкими, и поэтому велика вероятность их слипания или агрегации с образованием сросшегося или аморфного продукта. Эту критическую стадию можно успешно преодолеть путем использования под-

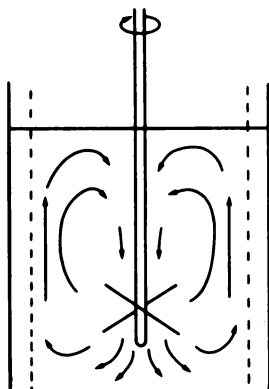


Рис. 1. Структура вертикального потока в реакторе для суспензионной полимеризации.

ходящих методов перемешивания и соответствующих стабилизаторов суспензии.

Конструкция реактора и мешалки

Тенденцию полимеризующихся капелек агрегировать можно свести к минимуму, либо устраняя столкновения частиц, что редко возможно на практике, либо ограничивая их энергию. Кинетическая энергия столкновений определяется процессом перемешивания, однако обычно некоторое перемешивание необходимо вследствие различия в плотности двух фаз. Следовательно, всегда приходится работать при промежуточных значениях скорости перемешивания. Скорость перемешивания можно снизить до минимальной, но еще обеспечивающей эффективное суспендирование, если выбрать конструкцию крыльчаток и реакционных сосудов таким образом, чтобы достигнуть оптимальной формы потока частиц для сохранения суспензии [1]. В основном наиболее часто требуется кругооборот сверху вниз, как показано на рис. 1. Это наиболее удобно осуществить используя крыльчатку пропеллерного типа с наклоном $\sim 45^\circ$, вращаемую в таком направлении, чтобы жидкость поступала первоначально вниз реакционного сосуда. В этом случае будет возникать поток вертикальной формы. Сам сосуд должен быть цилиндрическим с довольно плоским основанием, так что обычные лабораторные сосуды в действительности имеют



Рис. 2. Мешалка и реактор для проведения суспензионной полимеризации в лабораторном масштабе.

очень плохую конструкцию для синтезов этого типа.

Даже при оптимальной геометрии в форме потока будет некоторая компонента горизонтального кругового движения, которая приво-

дит к тенденции образования водоворота вокруг стержня мешалки. Это становится все более вероятным по мере увеличения скорости перемешивания и будет приводить не только к тому, что суспензируемая смесь будет направляться к стенкам реакционного сосуда, но также и к затягиванию газа в центр жидкой фазы. Оба этих эффекта разрушают суспензию и приводят к образованию агрегированного или аморфного продукта. К счастью, оба можно одновременно легко подавить, используя перегородки на боковых стенках реактора. Обычно четыре такие перегородки вдоль стенок на равном расстоянии друг от друга уже очень эффективно разрушают боковые компоненты потока.

Кроме того, чрезвычайно важны относительные величины различных составляющих потока. Общая высота жидкости в реакторе должна быть равна внутреннему диаметру сосуда или немного превышать его. Крыльчатку располагают ниже поверхности жидкости на расстоянии, равном приблизительно $\frac{1}{2}$ ее высоты, а диаметр крыльчатки должен составлять приблизительно от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{4}$ внутреннего диаметра реактора.

Для такого лабораторного реактора, способного вмещать вплоть до 1 л жидкости, типичные скорости перемешивания находятся в интервале 200 – 800 оборотов в минуту. На рис. 2 показаны стеклянный реактор и металлическая мешалка, используемые в обычной работе одним из авторов [2, 3] и, как было найдено, позволяющие получать хорошие результаты [4]. В этом конкретном случае можно применять две различные мешалки в зависимости от общего объема используемой жидкости. Одна из них имеет одну крыльчатку, а другая – две. Для воспроизводимости их положения на конце каждого стержня имеется насадка из тефлона, которую помещают точно в углубление в дне стеклянного реактора. Эта насадка действует также как подшипник. Плавному перемешиванию способствует и использование направляющей с тефлоновой муфтой. Небольшой водяной холодильник предохраняет от потери паров вдоль стержня мешалки. На рис. 3 реактор и система для перемешивания показаны в работе.

Стабилизаторы суспензии

Чрезвычайно важную роль играет также стабилизатор суспензии. В основном его назначение состоит в том, чтобы снизить поверхностное натяжение между капельками мономера и средой, таким образом уменьшив тенденцию к их срастанию. Фактически стабилизатор при

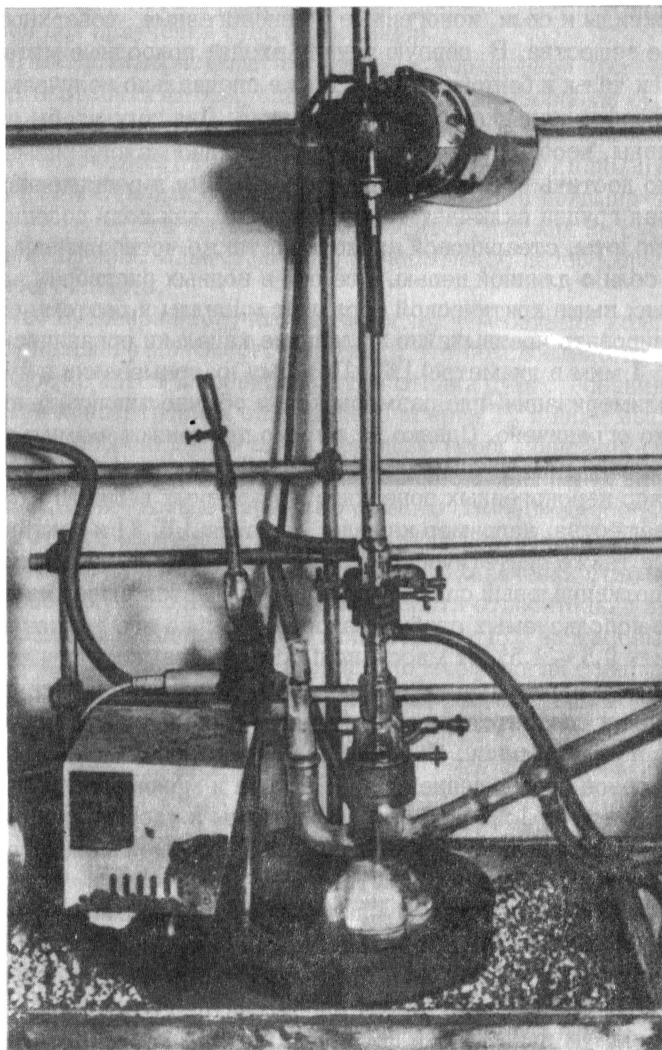


Рис. 3. Лабораторный реактор в работе.

соударениях действует как упругая прокладка на поверхности капелек, хотя на молекулярном уровне этот процесс понят, по-видимому, еще недостаточно. Для стабилизации суспензии использовали ряд веществ, но все они соответствуют трем основным классам: нерастворимые неоргани-

ческие оксиды и соли, ионогенные и неионогенные поверхностно-активные вещества. В первую группу входят природные материалы, такие, как тальк и бентонит [5], а также специально получаемые, например фосфат кальция и карбонат магния. Для того чтобы они были эффективны, необходимы частицы чрезвычайно малого размера. Этого удобно достичь путем осаждения соли *in situ* в реакционном сосуде. Вторая группа включает такие вещества, как соли додецилбензол-сульфокислоты, стеариновой кислоты, а также четвертичные аммониевые соли с длинной цепью. Все они в водных растворах при концентрациях выше критической образуют мицеллы и поэтому способны стабилизировать чрезвычайно маленькие капельки органических веществ (< 1 мкм в диаметре) [6]. Поэтому их применение в суспензионной полимеризации, где размеры капли обычно значительно больше, несколько ограничено. Однако их широко применяют в эмульсионной полимеризации [7], рассмотрение которой лежит вне рамок этой книги. В класс неионогенных поверхностноактивных веществ входят природные вещества, например камедь, желатин [5, 8] и пектины фруктов [8], а также синтетические полимеры, такие, как поливинилпирролидон и поливиниловый спирт. Последний является одним из лучших и широко используемых стабилизаторов. Обычно его применяют в концентрациях 0,5 – 1,5% от массы воды. Если превысить эту верхнюю цифру, может произойти чрезмерное эмульгирование и вспенивание, приводящее к соответствующему падению выхода синтезируемого продукта в виде бусинок. Поэтому при соотношении мономера и воды 1:10 массовое соотношение стабилизатора и мономера устанавливают в интервале от 1:20 до 1:7. Эффективны и удобны для практического применения образцы стабилизатора со средней молекулярной массой в интервале 25 000 – 100 000.

Поливиниловый спирт получают гидролизом поливинилацета в метаноле с помощью метилата натрия, причем, изменяя степень гидролиза, можно получить различные продукты. Растворимость гидролизованного поливинилацетата в воде при комнатной температуре проходит через максимум при степени гидролиза $\sim 88\%$. По мере дальнейшего удаления ацетатных групп образование сильных внутримолекулярных водородных связей начинает снова снижать растворимость, хотя даже при степени гидролиза 100% вещество легко растворимо в кипящей воде. Особенно хорошим стабилизатором суспензии является полимер со степенью гидролиза 100%. Удобно предварительно приготовить $\sim 5\%$ -ный раствор (по массе к объему) полимера в горячей воде, затем охладить его и использовать этот раствор при приготовлении не-

обходимой для получения суспензии смеси.

В случае полимеризующихся систем с обращенной суспензией необходимы стабилизаторы, способствующие образованию суспензий типа "вода в масле". Для этой цели довольно успешно применяли ацетобутират целлюлозы [9], триолеат сорбита [10, 11] и полицетилметакрилат [12]. Стабилизатор для данного процесса полимеризации лучше всего выбирать методом проб и ошибок, так как не существует абсолютных правил. Однако начать, по-видимому, целесообразно с поливинилового спирта.

Обычно суспензии получают тем легче, чем больше количество бифункционального мономера. Вероятно, это обусловлено тем, что быстрее достигается и преодолевается стадия существования липких частиц. При концентрациях сшивающего агента 2% и ниже высокую степень густоты обычно достигают с помощью неорганических стабилизаторов с добавками неионогенных поверхностноактивных веществ или без них. Присутствие наряду со смесью сомономеров разбавителя или инертного растворителя способствует успешному образованию суспензии, хотя для того, чтобы получить механически стабильный продукт, необходимо одновременно применять относительно высокую концентрацию бифункционального мономера ($> 15\%$ по массе). Модифицированные разбавителем полимеры по морфологии совершенно отличаются от обычных смол. Эти различия рассмотрены в гл. 1, разд. 1.2.4.

Размер частиц

Полученные суспензионной полимеризацией бусинки полимеров обычно имеют размеры, характеризующиеся определенным распределением. Иногда в некоторых процессах можно получить удивительно узкое распределение. Обычные методы суспензионной полимеризации приводят к частицам со средним диаметром между ~ 1 мм и ~ 50 мкм, хотя чаще встречаются частицы с размерами в диапазоне от 300 до 100 мкм. Соотношение между диаметром частиц \bar{d} и параметрами реакции, а также характеристиками реактора и перемешивания является очень сложным, однако теория диспергирования позволяет получить некоторые полуколичественные обобщения [13]:

$$\bar{d} \propto \frac{K, \sigma, \varphi}{L, N, P}$$

где K — фактор формы, характерный для реактора; σ — натяжение на поверхности раздела двух жидких фаз; φ — доля объема, занима-

емая дисперсной фазой; P — плотность капли; L — диаметр крыльчатки; N — скорость перемешивания. Таким образом, размер капли можно понизить, уменьшая поверхностное натяжение и объемную долю сомономеров и (или) увеличивая плотность капли, размеры крыльчатки и скорость перемешивания. Последние два фактора определяют мощность, вводимую в систему, и степень сдвига. Исходя из этого, можно, например, снизить скорость перемешивания и одновременно увеличить диаметр крыльчатки без слишком резкого изменения размера частиц [10]. Несмотря на то что более высокие сдвиговые усилия приводят к образованию небольших частиц, они являются лимитирующим фактором стабильности геометрии всей жидкой фазы. По мере того как скорость среза увеличивается, возрастает и вероятность образования воронки, как было показано ранее, может приводить к разрушению поддерживаемой суспензии.

На практике максимальная подводимая таким образом мощность ограничена размером реактора, поэтому самые высокие скорости сдвига и, следовательно, самые маленькие частицы легче получать в больших реакторах. Кроме того, для больших сосудов минимальны случайные поверхностные эффекты, так как мало отношение поверхности к объему. Однако даже в лабораторном масштабе довольно легко осуществить условия, при которых размеры частиц находятся в точно определенном интервале.

Стандартная методика: получение макропористого полистирола

Сначала образцы из стирола и промышленного дивинилбензола (~55% по массе дивинилбензолов в этилстиролах) промывали избытком 1%-ного водного гидроксида натрия и водой (дважды) для удаления стабилизаторов. Стирол (30 мл), дивинилбензол (20 мл) и толуол (50 мл) при быстром перемешивании суспендировали в растворе поливинилпирролидона (2,5 г, молекулярная масса ~24 500) в воде (400 мл), используя реактор и мешалку, показанные на рис. 2 и смонтированные, как показано на рис. 3. После прибавления инициатора — азо-*бис*-изобутиронитрила (0,5 г) — реакционный сосуд продували азотом и затем выдерживали при 80° С в течение 5 ч. Как только перемешивание прекращали, пропитанные толуолом бусинки сополимера поднимались на поверхность водной фазы и их собирали посредством фильтрования с всасыванием. После тщательного промывания водой их переносили в насадку аппарата Сокслета и экстрагировали в течение ночи, используя в качестве растворителя ацетон. В заключе-

ние их высушивали при 30°C в вакууме и получали практически с количественным выходом сухие бусинки с размером частиц в интервале от 150 до 500 мкм.

Этот продукт представляет собой макропористую стиролдивинилбензольную смолу с номинальной степенью сшивания $\sim 20\%$, не содержащую функциональных групп. Используя схематически описанное выше руководство, особенно легко воспроизвести данный процесс суспензионной полимеризации и осуществить в нем необходимые изменения. В частности, с помощью тройной полимеризации, в которой определенное количество стирола заменяли тем же самым количеством не содержащего ингибитор *n*-стирилдифенилфосфина, легко были получены аналоги с фосфиновыми группами [14, 15]. Реакции обычно проводили в уменьшенном в 5 раз масштабе и применяли мешалку с одной крыльчаткой [3]. Стандартная реакция сомономеров – *n*-стирилдифенилфосфина (2,5 г) и смеси стирола и промышленного дивинилбензола (7,5 г, соотношение устанавливают для регулирования степени сшивания) – проводила к бусинкам полимера, содержащим $\sim 2,8\%$ фосфора, т.е. $\sim 0,93$ ммоль фосфора на грамм полимера. Это соответствует замещению около 12% боковых групп.

Методики для химической модификации полимеров

Бромирование шитого полистирола [16]

Перед проведением реакции бусинки промышленного полистирола помещали в делительную воронку и встряхивали с метиленхлоридом, объем которого в несколько раз превышал объем полимера. Смеси давали отстояться, а затем прозрачную часть удаляли, сливая жидкость. Смолу собирали на фильтре, промывали метиленхлоридом и сушили до постоянного веса в вакууме при 70°C .

Бусинки полистирола (степень сшивания 1%, 20, 8 г, 0,2 моля) помещали в трехгорлую колбу емкостью 500 мл, оборудованную мешалкой с лопастями, холодильником и капельной воронкой. Добавляли четыреххлористый углерод (300 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем прибавляли гидрат ацетата таллия (1,23 г, 0,003 моля), колбу закрывали от света и перемешивание продолжали. Через 0,5 ч с помощью капельной воронки добавляли по каплям раствор брома (25,6 г, 0,16 моля) в четыреххлористом углероде (40 мл). Смесь перемешивали в темноте еще 1 ч при 20°C , а затем 1,5 ч при температуре кипения. Реакционную смесь охлаждали, смолу отфильтровывали и промывали последовательно порциями четыреххлористого углерода,

ацетона, смеси ацетона с водой (2 : 1), ацетона, бензола и метанола по 250 мл. Смолу переносили в насадку аппарата Сокслета и экстрагировали воду смесью бензола и диоксана (2 : 1) в течение 24 ч. В заключение продукт промывали метиленхлоридом и сушили до постоянной массы в вакуумном шкафу при 40° С. Выход составлял 33,7 г. Увеличение массы и элементный анализ (проведенный дважды) свидетельствовали о том, что приблизительно 80% фенильных остатков содержали бром.

Получение сшитого полимера, содержащего трифенилфосфиновые группы [17]

В трехгорлой колбе емкостью 1 л бромированный полистирол (25 г, полученный так же, как и в предыдущем опыте) перемешивали с тетрагидрофураном (600 мл) при 20° С в атмосфере азота. Через 1 ч добавляли раствор хлордифенилфосфина (59,6 г, 0,27 моля) в тетрагидрофуране (200 мл), а затем маленькие кусочки лития (4,33 г, 0,63 моля). Бледно-желтую смесь перемешивали при 20° С в течение 19 ч, после чего она приобретала глубокую красно-коричневую окраску. Непрореагировавший литий удаляли, фильтруя смесь через стеклянную вату, и фильтрат перемешивали в атмосфере азота при температуре кипения в течение 5 ч. Непрореагировавший дифенилфосфид лития дезактивировали метанолом (200 мл) и отфильтровывали смолу. Смолу промывали на фильтре порциями смесей метиленхлорида с метанолом (2 : 3, 3 : 1 и 9 : 1) по 250 мл, а в заключение — чистым метиленхлоридом. Продукт сушили до постоянной массы в вакуумном шкафу при 40° С. Выход составлял 27,9 г. Элементный анализ (дважды) показал, что в полимере содержалось приблизительно 70% фосфиновых групп и лишь следы непрореагировавших фенилбромидных групп. Увеличение массы соответствовало этому выводу.

В некоторых случаях увеличение массы было очень малым или даже происходило небольшое ее снижение, однако элементный анализ свидетельствовал о том, что продукт содержал значительное количество фосфиновых групп и имел очень мало или совсем не содержал групп, замещенных бромом. Химические свойства этого продукта были удовлетворительными.

Хлорметилирование сшитого полистирола

В колбу емкостью 250 мл загружали бусинки полимера (степень сшивания 2%, 10,4 г, 0,10 моля), четыреххлористый углерод (30 мл) и

охлажденный во льду хлорметилэтиловый эфир (12 мл, 0,19 моля). К охлажденной смеси в течение 30 мин прибавляли по каплям при спокойном перемешивании раствор, полученный путем осторожного прибавления безводного хлорида олова (3,5 мл, 0,03 моля) к четыреххлористому углероду (10 мл) и хлорметилэтиловому эфиру (10 мл). Температуру раствора поднимали до 20° С и выдерживали его при этой температуре в течение 24 ч. Затем смолу собирали фильтрованием и промывали последовательно 50%-ным водным диоксаном, содержащим 10% концентрированной соляной кислоты, водой, диоксаном и тетрагидрофураном. После этого ее промывали в аппарате Сокслета в течение 6 ч, используя в качестве растворителя тетрагидрофуран. В заключение бусинки сушили в вакууме при 30° С. Полученный полимер (~12,75 г) содержал 3,97 ммоль хлора на грамм и имел характерную полосу в ИК-спектре при 1260 см⁻¹. Это содержание хлора соответствует степени замещения ароматических колец ~55%.

Осторожно! Хлорметилэтиловый эфир — известный канцероген, и с ним необходимо работать в вытяжном шкафу, используя резиновые перчатки. Всю аппаратуру, находившуюся в контакте с эфиром, необходимо погрузить в большой сосуд с водой на ~1 ч, а затем тщательно промыть водой.

Бромирование линейного полистирола

Линейный полистирол (молекулярная масса 160 000, 20,8 г, 0,2 моля) растворяли в четыреххлористом углероде (300 мл) и обрабатывали бромом (25,6 г, 0,16 моля) в присутствии гидрата ацетата талия (1,23 г), как описано выше для сшитого полистирола. По окончании реакции смесь охлаждали до 20° С и медленно прибавляли при перемешивании к 4 л метанола. Осажденный полимер отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали при 40° С под вакуумом. Для дальнейшей очистки продукта его растворяли в хлороформе (500 мл) и полученный раствор после фильтрования медленно прибавляли к 4 л метанола. Осадок собирали и высушивали, как и ранее. Выход составлял 15,6 г. Элементный анализ свидетельствовал о том, что бромировано приблизительно 80% фенильных групп.

Использованный для осаждения метанол перегоняли и применяли повторно.

Получение линейного полистирола, содержащего трифенилфосфиновые группы

В трехгорлой колбе емкостью 500 мл к перемешиваемой смеси хлордифенилфосфина (22,0 г, 0,1 моля) и тетрагидрофурана (300 мл) в атмосфере азота маленькими кусочками добавляли литий (1,5 г, 0,218 моля). Смесь перемешивали в течение ночи, а затем удаляли избыток лития.

К полученной смеси по каплям добавляли раствор бромированного линейного полистирола (12,0 г, синтезирован, как описано в предыдущем опыте) в тетрагидрофуране (100 мл) и затем раствор выдерживали при перемешивании в атмосфере азота при температуре кипения в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно прибавляли при перемешивании к 3 л метанола. Осажденный полимер собирали, растворяли в хлороформе (200 мл) и осаждали метанолом (2 л). Конечный продукт высушивали в вакууме при 40° С. Выход составлял 15,4 г. Оцениваемая по изменению массы и данным протонного магнитного резонанса (соотношение ароматических и алифатических протонов, определенное для раствора в CDCl_3) доля фенильных колец, замещенных дифенилфосфинильными группами, составляла приблизительно 75%. Элементный анализ указывал на наличие около 3% непрореагировавших фенилбромидных групп.

Литература

1. *Rushton J.H.*, in: "Techniques in Organic Chemistry", ed. by *Weissberger*, Vol. III, Part II, Interscience, New York, 1957, Chapter IV, p. 235.
2. *Greig J.A., Sherrington D.C.*, *Polymer*, **19**, 163 (1978).
3. *Sherrington D.C., Craig D.J., Dalglish J., Domin G., Taylor J., Meehan G.V.*, *Europ. Polymer J.*, **13**, 73 (1977).
4. *Arshady R., Kenner G.W., Ledwith A.*, *J. Polymer Sci., Chem.*, **12**, 2017 (1974).
5. *Hohenstein W.P., Mark H.*, *J. Polymer Sci.*, **1**, 127 (1946).
6. *Fendler J.H., Fendler E.J.*, in: "Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems", Academic Press, New York, 1975, Chapters 1, 2 and 3.
7. *Купер В.* — В кн.: Реакционная способность, механизмы реакций и структура в химии полимеров. Пер. с англ./под ред. Дженкинса А., Ледвиса А. — М.: Мир, 1977.

8. *Winslow F.H., Matreyek W.*, Ind. Eng. Chem., **43**, 1108 (1951).
9. *Atherton E., Clive D.L.J., Sheppard R.C.*, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 6584 (1975).
10. *Epton R., Holding S.R., McLaren J.V.*, Polymer, **17**, 843 (1976).
11. Выпускается под маркой "Span-85" фирмой Koch Light Laboratories Ltd.
12. *Coupek J., Krivakova M., Pakorny S.*, J. Polymer Sci., Polymer Symposia, **42**, 185 (1973).
13. *Scully D.B.*, J. Appl. Polymer Sci., **20**, 2299 (1976).
14. *Leebrick J.R., Ramsden H.E.*, J. Org. Chem., **23**, 935 (1958).
15. *Rabinowitz R., Marcus R.*, J. Org. Chem., **25**, 4157 (1961).
16. *Farrall M.J., Fréchet J.M.J.*, J. Org. Chem., **41**, 3877 (1976).
17. *Relles H.M., Schluenz R.W.*, J. Amer. Chem. Soc., **96**, 6769 (1974).

Предметный указатель

- Авидин как носитель 345
Автоматизация реакций на полимерных носителях 475 и сл., 483
Агароза как носитель 21, 562
Азо-бис-(изобутиронитрил) 17, 578
Акриламид, полимеризация 18
Активные центры
 взаимодействие 93—99, 380, 394, 412
 изоляция 95 и сл.
 — кажущаяся 365, 366, 405 и сл., 409, 412
 — кинетическая 97, 98
 — матричная 310—316
 — частичная 405
 катализаторов 93—99, 315, 365
Аланин, окисление 153
Алкалоиды, твердофазный синтез 392—394
Алкилгалогениды
 как алкилирующие агенты 127, 128, 129
 восстановление 157, 158
 обменные реакции на полимерном носителе 123, 126
 получение 160—167
 — солей фосфония 176, 178, 179—181
2-Алкилциклогексаноны, асимметрический синтез 391
Алкоксиалюминийгидрид на полимерном носителе 156
Аллилгалогениды, окисление 117, 118
Аллиловый спирт, гидрирование 324
Аллилхлорид, карбонилирование 311
Альдегиды
 восстановление 153—156
 реакция с дихлоркарбенами 231
Амиды, реакции 167, 169
Аминирование в аллильное положение 325
Аминокислоты, определение последовательности в пептидах 481—491
Аминополистирол 484
Амины
 ацилирование 172—176
 защита 384—386, 479
 окисление 151, 153
Анионообменные смолы 67, 114—115
Апоферменты 251
Арилиоддифторид на полимерном носителе 144
Арилоксиды на полимерных носителях 128, 129
Арилсульфохлориды, фторирование 121, 123
Асимметрический синтез на полимерных носителях 236 и сл., 343—349, 389—392
Атроповая кислота, гидрирование 348
Аттрактанты половые насекомых, синтез 394—398
 α -Ацетамидоакриловая кислота, гидрирование 347, 348
 α -Ацетамидокоричная кислота, гидрирование 347, 348
Ацетон, реакция с циклопентадиеном 207, 208
Ацетофенон, реакции 156, 187
Ацилирующие агенты на полимерных носителях 172—176
Аэрогель 33

- Бенгальский розовый на полимерных носителях 559, 560
Бензальдегид 164, 372
Бензамид, дегидратация 172
Бензилбромид, алкилирование 230 и сл.
Бензилгалогениды, окисление 117, 118
Бензил-*п*-нитробензилкарбонат на полимерном носителе 385
Бензимидазол на полимерном носителе как катализатор 253, 255, 285
Бензины (дегидробензолы) 63 на полимерных носителях 98 и сл., 310
Бензодиазепинон, синтез 380
Бензоилхлорид как защитная группа 370, 372, 385 на полимерных носителях 167, 387 и сл.
Бензол, метилирование 210
Бензофенон 164
п-Бензохинон, восстановление 157
Боран на полимерном носителе 154, 155
Боран — сульфид, комплекс на полимерном носителе 156
Боргидрид на полимерном носителе 121
Боросиликатные стекла 37
Брадикинилбрадикинин, октадекапептид, синтез 435
Брадикинин, синтез 175
Бромид на полимерном носителе 121, 124
N-Бромимид на полимерном носителе 148
Бромирование в аллильное положение 148 в бензильное положение 147, 148
Бутадиен 25 гидроформилирование 339 и сл. димеризация 311 и сл., 314 олигомеризация линейная 341 силилирование 350 циклоолигомеризация 338, 339
1,4-Бутандиол 384
н-Бутиллитий на полимерном носителе 185, 186
трет-Бутиловый спирт, дегидратация 216, 220, 221
Виниланилин 50
4-Винилпиридин 53, 55
Винильные мономеры, синтез 47 и сл. полимеры шитые 28
Витамин С, окисление 153
Виттига реакция на полимерных носителях 176 и сл., 396, 397
Внутримолекулярные реакции 91, 92 и сл., 163
Внутриполимерные реакции 95
N-Галогенамиды на полимерных носителях 134 и сл., 148—150, 167
Гафния комплексы на полимерных носителях 316
3-Гексадецил-10-бутилизоаллоксазин на полимерных носителях 298 и сл.
2,2-Гександион, циклодегидратация 204
Гелеобразование 24
Гели 26, 29
Гентиобиоза, синтез 511, 524 октаацетат 520
Гентиотетраоза, синтез 509
1,7-Гептандиол, окисление 138, 139
Гидразобензол окисление 153 перегруппировка 224
Гидроксаматы на полимерных носителях как катализаторы 266, 267 и сл., 271 и сл.
Гидроксид на полимерных носителях 126, 127, 128
Гидрофобные взаимодействия 252, 255—257, 258—261, 282

- Гидрохиноны 118, 157
Гликозиды, синтез 168, 499
Гликозидные связи, образование 502—513, 526—527
Глутатион на полимерных носителях 296
Глюкоза, синтез 508
- Дегидратирующие агенты на полимерных носителях 172
Дезацетоксицефалоспорины, окисление 150, 152
Дезоксирибонуклеиновая кислота 530, 531
Дезоксисахара, синтез 403 и сл.
Декарбоксилирование, катализируемое полимерами 279—283
Декстран как носитель 21
Десульфирование 158—160
Диаллилмалеат как мономер 25
Дибромиды вицинальные, дебромирование 231 и сл.
 β -Дикетоны, метилирование 132, 133
Дикмана конденсация на полимерных носителях 408
1,2-Диолы, расщепление 119, 120
Дипептиды
 на полимерных носителях, циклизация 460
 синтез 169
Дисахариды, синтез 518 и сл., 527
Дисульфиды, восстановление 158
Дитионит на полимерных носителях 122
Дифенилдиазометан на полимерном носителе 400
Дихлортрифенилфосфин на полимерных носителях 165, 166, 172
Дихлорфосфин на полимерных носителях 172
- Железа комплексы на полимерных носителях как катализаторы 318, 561
- Защита
 амино 384—386
 гидроксильных групп 363—372
 диолов 372—375
 карбонильных групп 375—377
 карбоновых кислот 378—384
Защитные группы на полимерных носителях 363—413
 особенности 362, 363
 применение 363—409
 регенерация 372, 373, 374, 376, 378, 400, 404
 в синтезе пептидов 434—444
- Изобутилен, гидратация 215
Изомальтгексаоза, синтез 526
Изомальтоза, синтез 508, 511
Илиды на полимерных носителях
 серы 182—185
 фосфора 163, 176—182, 396, 397
Имидазол на полимерном носителе 253
Инамины на полимерных носителях 170
Иодат на полимерных носителях 118
Иодид на полимерных носителях 121, 124
Иодобензолдиацетат на полимерных носителях 152
Иодометрическое титрование 79 и сл.
Ионообменные смолы 198—241, 309
 гелеобразные 215
 как катализаторы 197—239
 — — селективность 206—208
 кислотные 201 и сл.
 механизм катализа 211—218
 как подложка для катализаторов 202—205, 311, 326, 327
 — — — реагентов 114—133, 172
 применение в синтезе 202—205
 синтез 197 и сл.
 из целлюлозы 199

Карбодимид на полимерных носителях 136, 137, 168 и сл.

Карбодимиды полимерные 168 и сл.

Карбоксилат на полимерных носителях 126, 127, 128

Карбоновые кислоты

декарбоксилирование 279—283

защита группами на полимерных носителях 378—384, 430, 449

кислотность карбоксильной группы 165—167

превращение в ацилгалогениды 165—167

Каротиноиды, синтез 398—400

Катализ

ионообменными смолами 197—241

комплексами переходных металлов на полимерных носителях 307—360

кооперативный эффект 262 и сл.

с межфазным переносом 225—227

многофункциональный 262—277

полимылами 277—296

трехфазный 227

Катализаторы на полимерных носителях

асимметрические 343—349

бифункциональные 352 и сл.

выщелачивание 350—355

деактивация 350—355

оптически активные 236—238, 346—349

межфазного переноса 225—230

многофункциональные 262—301

Катионообменные смолы 115

Кенигса — *Кнорра* реакция 168, 499 и сл.

Кетоны

восстановление 153—156

галогенирование 145, 146

гидросилилирование 345

синтез 150

Кластеры металлов на полимерных носителях 354 и сл.

Кобальта комплексы на полимерных носителях 317, 319, 353 и сл.

Комплексы металлов на полимерных носителях как катализаторы 307—360

влияние отношения лиганд/металл 313, 320

— температура 322

деактивация 350—355

диссоциация 312, 334, 350—355

селективность 323 и сл.

стереоселективность 324—336

Кофермент А на полимерных носителях 296

Коферменты на полимерных носителях как катализаторы 251, 296—301

Красители на полимерных носителях 569

Краун-эфиры на полимерных носителях как катализаторы 227, 228, 238, 282

оптически активные 238, 566

Кремнезем (сликагель) 73, 547

нанесение функциональных групп 73, 76

как носитель 36, 38, 117, 229, 523

получение 36

силилирование 44

структура 36

Криптандалы на полимерных носителях как катализаторы 227, 228, 229

Ксерогели 29

β -Липотропин, синтез 431

Льюиса кислоты на полимерных носителях 210 и сл.

Малонат на полимерных носителях 131, 407

- Масла ненасыщенные, гидрирование 328, 329
- Межфазный перенос, катализаторы 57, 230—234, 308, 311
- Металлоорганические реагенты на полимерных носителях 185—189
- Метанол, карбонилирование 352 и сл.
- Метансульфохлорид, фторирование 121, 123
- Метилбензол, метилирование 210
- Метиленовые соединения активированные, алкилирование 131 и сл.
- 1-Метил-3-карбометоксипиридиний-йодид, гидролиз 205
- β -Метилнафталин, окисление 148
- Метиловый оранжевый 278, 279
- Метил-*транс*, *транс*-фарнезат, циклогидратация 205
- 2-Метил-4-фенил-2-бутанол, циклогидратация 204
- Механизмы реакций, изучение с помощью реагентов на полимерных носителях 560 и сл.
- Миоглобин, деструкция 490
- Михаэлиса комплексы 247
- Мономеры
- относительная реакционная способность в сополимере 54
 - стирола, синтез 46—52
- Надкислоты на полимерных носителях 139—143, 150, 151, 152
- NADPH, окисление 153, 300
- Найлон-6,6 15, 134, 150
- Нигероза, синтез 512
- Никеля комплексы на полимерных носителях как катализаторы 320, 338—341
- Никотинамид, производные на полимерных носителях 296—297
- Никотиновая кислота, нитрил, гидролиз 206
- Нингидринный тест 455 и сл.
- Нитрилы, С-алкилирование 231
- Нитрит на полимерных носителях 123, 126
- 3-Нитро-4-ацетоксибензоат, гидролиз 255, 275
- 3-Нитро-4-ацилоксибензоаты, сольволиз 284 и сл., 286
- 6-Нитробензоксазол-3-карбоксилат, декарбоксилирование 280
- 4-Нитрокатахинсульфат, гидролиз 292
- n*-Нитрофенилацетат, гидролиз 262, 263, 270 и сл., 275, 276, 283, 286, 291, 294, 296
- Носители полимерные 45—111
- активность 43 и сл.
 - анализ 77 и сл.
 - влияние на селективность катализаторов 323—336
 - для катализаторов 229
 - для комплексов металлов как катализаторов 309
 - микропористые, чувствительные к свету 507 и сл.
 - оптически активные 343, 344—346
 - неактивные с нанесенными оптически активными комплексами 346—349
 - получение 46—56, 64—73
 - реакционная способность 81—84, 87 и сл., 411 и сл.
 - свойства 76—81, 411 и сл.
 - физические 38—40
 - содержащие функциональные группы 76—81
 - химическая стабильность 42
 - химические модификации 56—72
- Нуклеиновые кислоты 531
- Нуклеозиды 531
- Окисление по Моффэту 135 и сл.
- Оксиды неорганические в качестве носителей 35—37, 42 и сл., 44
- нанесение функциональных групп 73—76

- Оксимные группы на полимерных носителях 270 и сл.
- N-Окисукцинимид, эфиры, на полимерных носителях 175
- 1-Октадеканол 164
- 1-Октанол 160, 161, 162 и сл.
- 1-Октен, окисление 331
- Олефины
- алкилирование 209
 - галогенирование 144—146
 - гидроксילирование 144
 - каталитическое гидрирование 314 и сл., 320, 321, 323, 324, 327 и сл., 338, 344 и сл.
 - гидроформилирование 330—336, 337, 349, 350 и сл.
 - олигомеризация линейная 341
 - циклоолигодимеризация 338, 339
 - эпоксидирование 139—143
- Олигодезоксинуклеотиды
- гидролиз 531
 - синтез 533, 535 и сл., 537, 539
- Олигонуклеотиды, синтез на полимерных носителях 368, 530—552
- N-ацилирование 531
- жидкофазный 547
- защитные группы 531 и сл.
- конденсация 533, 535 и сл.
- нанесенные на полимер 537 и сл., 551
- — — нерастворимый 538
 - — — растворимый 538, 547
 - — — связь с носителем 539—540
- носители 537—538, 543—551
- образование межнуклеотидных связей 533—537
- — — фосфолиэфирный метод 533—535, 540, 541
 - — — фосфотриэфирный метод 535—537, 541, 542
- очистка продуктов 543
- побочные реакции 536
- на полимерных носителях в ферментативных реакциях 551
- сборка цепи 540—542
- структурные особенности 531—533
- Олигорибонуклеотиды
- гидролиз 531
 - синтез 534, 537, 546, 548
- Олигосахариды, синтез на растворимых носителях 514, 519—522
- образование негликозидной связи 520 и сл.
 - тиогликозидной связи 522
- Олигосахариды, твердофазный синтез 498—527
- выделение продуктов из носителей 506, 508, 510, 516, 519, 524
 - защитные группы 508 и сл., 513
 - методы 500 и сл.
 - носители 501, 522 и сл.
 - микропористые 502—516
 - неорганические 522 и сл.
 - полимеры типа «воздушных зерен» 516 и сл.
 - образование гликозидной связи 500 и сл., 502—513, 526 и сл.
 - негликозидной связи 516—519
 - тиогликозидной связи 513—516
 - преимущества синтезов на полимерных носителях 500 и сл.
 - присоединение к полимеру с помощью диольных групп 519
 - связь сахар — смола 500, 502—513, 516—519
 - сдвигания реакция 527
- Олова гидриды на полимерных носителях 153, 157, 158
- Палладия комплексы на полимерных носителях 311—312, 326, 327, 328, 341, 351

- Папаин 263
Пенициллины, окисление 150, 151, 152, 176, 400
1,5-Пентандиол, циклодегидратация 204
1-Пентен, гидроформилирование 350 и сл.
Пептиды
 синтез на растворимых полимерах 477—479
 твёрдофазные методы определения последовательности аминокислот 481—491
Пептиды, твёрдофазный синтез 169, 175, 418—477
 автоматизация 424 и сл.
 высокомолекулярные 423
 деструкция по Эдману 457, 481—491
 α -защитные группы 434—438
 — — отщепление 423
 защитные группы в боковой цепи 434—444
 конденсация фрагментов 421 и сл., 469—471
 контролирование реакций 453—458
 носители 427—430
 осуществление 420—427
 отщепление пептидов от смол 449—453
 — — — побочные реакции 464—469
 очистка продуктов 468, 471—475
 побочные реакции 458—469
 рацемизация 463—464
 реагенты на полимерных носителях 479—481
 реакции конденсации 445—449
 связь пептид — смола 430—433
 усеченные последовательности 428, 459
 циклические 175 и сл., 407—409
Периодат на полимерных носителях 118, 119, 120
Пиридинийгидробромидпербромид на полимерных носителях 145, 146
Пирокатехины, окисление 118
Полиакриловая кислота
 ангидрид синдиотактический 93
 как катализатор 223, 224
 как полимерный носитель 547
Поли-N-акрилоилморфолин 21, 549
Полиалкоксисилоксан 37
Поливинилацетат как полимерный носитель 547, 576
 химические модификации 63, 64
Поливинилбензо-18-краун-6 как катализатор 282
Поливинилимидазол
 как катализатор 261
 конформационные изменения при сольволизе 283, 284
 четвертичная соль как катализатор 287
Поли-4-винилимидазол как катализатор 46, 253, 254, 280, 283—285
Поли-N-винилимидазол как катализатор 262 и сл.
Поливинилметилимидазолы как катализаторы 260, 270, 272, 277
Поливиниловый спирт 18, 547, 576
Поливинилпиридин 271 и сл.
Поли-2-винилпиридин как катализатор 286 и сл.
Поли-3-винилпиридин 90
Поли-4-винилпиридин 89, 90, 115, 145, 146, 155, 190
 как катализатор 254
 четвертичная соль как катализатор 278, 280, 286, 287
Поливинилпирролидон как катализатор 257
Поли-4-винилтиофенол, окисление 89 и сл.
Поливинилхлорид
 внутримолекулярная циклизация 92
 дехлорирование 92
Поли-N,N-диалкилакриламид как

- полимерный носитель 548
- Поли-N,N-диметил-4-винилбензиламин 190
- Поликислоты линейные 221—225
- Поликонденсация, определение 15
- Полимеризация 15 и сл.
- винильная 18
 - инициаторы 17
 - в массе 18, 23
 - с раскрытием цикла 16
 - в растворе 18, 24
 - свободнорадикальная 17
 - скорость 18
 - степень 18
 - суспензионная 18 и сл., 24, 25, 53, 548, 574—577
- Полимеры 15, 16 и сл., 22 и сл.
- аминоацилзамещенные 432
 - винильные 16, 17
 - в виде «воздушных зерен» 24 и сл., 229, 405, 516—518, 545 и сл.
 - гелеобразные 24
 - гидрофильные 20, 21
 - гидрофобные 20, 21
 - движение макромолекул 97, 98
 - деструкция 412 и сл.
 - для асимметрического синтеза 389—392
 - как защитные группы 364 и сл.
 - имидазолсодержащие как катализаторы 252, 253, 254, 257, 260, 261, 263, 266, 269, 283—285
 - как катализаторы обмена α -водородного атома альдегидов и кетонов 276 и сл.
 - линейные, конформации в растворе 20 и сл.
 - как носители 78, 79
 - синтез 15, 20
 - химические модификации 56—64
 - макросетчатые 26, 228
 - многофункциональный катализ 262—285
 - нерастворимые 11
 - как носители 14—35, 77, 78, 79
 - — для защитных групп 363 и сл.
 - привитые 550
 - растворимость 20—22
 - растворимые 11, 309, 364
 - регенерация 412 и сл.
 - связанные с коферментом 296—301
 - содержащие коферменты как катализаторы 251, 296—301
 - структура и свойства 26—35
 - сшитые 20, 364
 - синтез 22—26
 - как носители 77, 78
 - с трехмерной сеткой 12
 - фенилимидазолсодержащие как катализаторы 255, 256, 259
 - ферментоподобные 249—252
 - с функциональными группами в хиральных полостях 567 и сл.
- Полиметакриламид, гидролиз 89
- Полиметакриловая кислота как катализатор 222, 223
- Поли- α -метилстирол, хлорметилирование 58
- Полимочевины 15
- Полимыла как катализаторы 277—295
- Полиоксизтилметакрилат 21
- Полиоснования линейные 221, 222
- Полинуклеотиды на полимерных носителях в ферментативных реакциях 551
- Полипептиды
- как носители 175, 343, 344
 - синтез 385
- Полистириллитий 61, 62, 69, 185, 186
- Полистирол
- в виде «воздушных зерен» 405, 502, 516 и сл., 545 и сл.
 - гелеобразный 199, 544, 546
 - линейный 56—63, 181, 185, 429

- алкилирование 59
- ацилирование 57, 59
- бромирование 62, 581 и сл.
- введение лития 59—61
- галогенирование 68
- иодирование 61, 62
- нитрование 59
- сульфирование 59
- сшивание 58
- хлорметилирование 56, 57, 58
- макропористый 30, 578 и сл.
- сшитый 153, 429
- макросетчатый 33, 545
- микрогели 545
- растворимость 20
- растворимый как носитель 514, 519—522
- содержащий трифенилфосфиновые группы 582
- на стеклянных бусинках 429
- сшитый 172—176, 189 и сл., 400, 402, 502, 503
- алкилирование 71, 72
- ацилирование 71, 72
- бензоилирование 368, 369
- бромирование 69, 579 и сл.
- введение лития 68, 368, 373
- иодирование 63, 144, 145, 151
- микропористый 502—516
- ртутьсодержащий 72, 175, 392
- сукцинирование 175, 392
- сульфонилирование 184
- хлорметилированный 365, 366, 372, 375, 384, 385, 391, 392, 405, 432, 503, 507, 522, 559, 580 и сл.
- химические модификации 67, 136
- Полистиролборная кислота как защитная группа 373, 374, 375, 519, 566, 567
- Полиуретаны 15, 22
- Поли-4-хлорметилстирол 237
- Полиэлектролиты 221 и сл.
- Поли-N-этилазирин как катализатор 277
- Полиэтилен линейный 20 и сл.
- Полиэтиленгликоль как носитель 477, 547
- Полиэтиленимины модифицированные как катализаторы 273, 277, 278, 280, 289—295
- Полиэтилентерефталат 15
- Полиэфиры 22 и сл., 234
- Пористость 30, 34
- Порфирины на полимерных носителях 316, 317, и сл.
- Последовательные реакции, катализ ионообменными смолами 207, 208
- комплексам на полимерных носителях 336—343
- Простагландины 138, 139, 156, 158
- окисление 137, 138
- Пространственная (удлиняющая) рукоятка 228, 230, 461, 484, 562, 567
- Простые эфиры, синтез 203
- Распределения эффекты 207, 211 и сл.
- субстрата между носителем и общим объемом 82 и сл., 142
- Растворители
- взаимодействие с полимерами 20
- на полимерных носителях 232 и сл.
- Реагент *Эллмана* 264, 293
- Реагенты на полимерных носителях 10, 113—191
- как акцепторы кислот 190
- ионные 114—133
- ковалентно присоединенные к носителю 133—191
- реакционная способность, влияние диффузии 84 и сл.
- — — соседних групп 87—91
- — — зависимость от размеров субстратов 85 и сл.

- — сравнение со свойствами аналогов в гомогенных системах 81—84, 164, 312 и сл.
- субстратная селективность 86, 206, 234 и сл.
- Реакция**
 - Виттига* 176 и сл., 179—181, 182
 - Дарзана* 237, 238
- Рибонуклеаза А, синтез 419, 430 и сл.
- Рибонуклеиновая кислота 530, 531
- Родия комплексы на полимерных носителях 188, 189, 319, 321, 322, 323, 324—355
- Рутения комплексы на полимерных носителях 320, 339
- Сахара, защитные группы на полимере 368, 373, 403
- «Сверхкислоты» 208 и сл., 210
- Светорассеяние 79
- Связывающие агенты на полимерных носителях 168—171, 481, 551 и сл.
- Селенсодержащие реагенты на полимерных носителях 146 и сл.
- Сефадекс 429, 547
- Синергитический эффект 259
- Синтезы с использованием защитных групп на полимерных носителях 361—413
- Сложные эфиры
 - моноалкилирование 404—407
 - моноацилирование 404—407
 - расщепление 262—277
- Смешанные ангидриды на полимерных носителях 172, 173 и сл.
- Смолы
 - в виде «воздушных зерен», 24, 230, 405, 516 и сл.
 - гелеобразные 29—30, 40, 80, 97, 309, 544, 545
 - макропористые 30—33, 115, 309, 404
 - макросетчатые 33—35, 95 и сл., 229, 309, 545
 - микропористые 30, 309, 405
 - пористая структура 34
 - реакции циклизации внутри смолы 405—409
 - для синтеза пептидов 430—433
 - стабильность 27, 201 и сл., 209
- Соматостатин 530
- Сополимеры
 - винилбензимидазола с акриловой кислотой как катализатор 254
 - винилимидазола как катализаторы 266
 - с акриловой кислотой как катализатор 254
 - винилового спирта и N-винилпирролидона 547
 - 4-винилпиридина 87
 - винилпиридина и акролеиноокси-ма как катализатор 272 и сл.
 - винилфенола как катализаторы 266
 - N,N-диалкилакриламида 547—550
 - метакриловой кислоты 200
 - привитые 61, 62, 550 и сл.
 - стирола 44—55, 86, 520
 - и акриловой кислоты 92, 547
 - и акрилоилхлорида 92
 - и акрилонитрила 55
 - и *m*- и *n*-бромстирола 62 и сл.
 - 2-винилантрахинона и дивинилбензола 157
 - и 4-винилпиридина 86
 - и дивинилбензола 19, 28, 29, 31 и сл., 68, 309, 319, 320, 326, 331, 346 и сл., 408, 428, 578, 579
 - и (S)-3,7-диметил-1-октена 345
 - и малеимида 134
 - и метакриловой кислоты 91 и сл.

- и метилакрилата 92
- и (S)-4-метил-1-гексена 345
- и *n*-стирилдифенилфосфина 579
- и *m*- и *n*-хлорстирола 63
- этилакрилата и дивинилбензола 144
- тройные 26, 46 и сл.
- хлорметилстирола, 2-оксиэтил-метакрилата и этиленгликоль-*бис*-метакрилата 560
- Сополимеризация
 - виниловых мономеров 46 и сл.
 - относительная реакционная способность сомономеров 54, 55
- Сорастворители на полимерных носителях 232 и сл.
- Спирты
 - ацилирование 172—176
 - дегидратация 219, 220
 - дегидрирование 210
 - защита группами на полимерных носителях 366—375, 508, 513, 516
 - окисление 115—117, 134—139, 232
 - превращение в галогениды 160—167
 - реакция с олефинами 219, 220 и сл.
 - хлорирование 232
- Стекло как носитель 73, 429, 484, 488, 522—526
- модифицированное 523
- Стирол 25, 28, 29
 - гидроформилирование 349, 350
 - относительная реакционная способность 55
 - полимеризация 18
 - катионная 211
 - производные, мономеры, синтез 47—52
 - сополимеры см. Сополимеры стирола
- Субстраты полифункциональные на
 - полимерных носителях
 - введение одной защитной группы 366—372, 380, 382, 384, 385
 - двух и более защитных групп 374, 375
- Сульфиды, окисление 119, 150
- Сульфогалогениды ароматические на полимерных носителях 170 и сл., 551
- Сульфония соли на полимерных носителях 184
- Твердофазный синтез 12, 364
 - алкалоидов 392—393
 - дезоксисазаров 403 и сл.
 - металлоорганических соединений 400—403
 - пептидов 427—477
 - половых аттрактантов 396—398
 - олигонуклеотидов 530—552
 - олигосахаридов 498—527
- Тетраалкилпорфирины, синтез 387—389
- Терефталевый альдегид, восстановление 154
- N,N,N',N'-Тетраметилэтилендиамин 95
- Тетрафторэтилен с нанесенной пленкой полистирола 550
- Тиазол на полимерных носителях 300 и сл.
- Тиамин на полимерных носителях 301
- Тиоанизол на полимерных носителях 137, 138
- Тиоцианат на полимерном носителе 123, 126
- Тиозфиры
 - окисление 119, 150
 - на полимерных носителях 175
- Титина комплексы на полимерных носителях 314 и сл., 316
- Титан-ион на полимерных носителях 121, 122

- Титаноцен на полимерных носителях 314—316
Титрование 79
Тозилазид на полимерных носителях 190, 191
Толуол, нитрование 168
Топологический синтез 386 и сл.
Трехфазный тест 560 и сл.
Тритиллитий на полимерных носителях 181, 561
Тритилхлорид на полимерных носителях 366—368, 389, 394

Углеводороды, изомеризация и крекинг 209
Углеродные волокна 92, 93
Уксусная кислота, окисление 153

Фенилацетонитрил 187
Фениллитий, полимерный 185
Фенилселенилхлорид на полимерном носителе 147
Фенилтиометиллитий на полимерном носителе 187 и сл.
4-Фенилциклогексанон, восстановление 153
Фенол, метилирование 210
Фенолформальдегидная смола 23, 150, 151, 175, 198 и сл.
с функциональными группами 47
Ферменты
активные центры 247
механизм каталитического действия 276 и сл.
на полимерных носителях 562
общие особенности 247—248
Флавины на полимерных носителях 298, 299, 300
Флуорескамин 456
Фосфины
как катализаторы 331—336
как лиганды 189, 311, 312, 319—325, 327 и сл., 330 и сл., 336—343, 345—349
полимеризация 160, 161, 164 и сл.
получение 70, 580, 582
реакции 160—167, 169, 171, 172, 175 и сл.
и четыреххлористый углерод на полимерных носителях 160, 161, 165, 167, 169, 171, 172, 550
Фосфиноксиды на полимерных носителях 165, 166, 169
регенерирование 181
Фосфоамиды на полимерных носителях 233 и сл.
Фосфодиэфирная связь, стабильность 531
Фосфония соли
на кремнеземе как катализаторы 235
на полимерных носителях 176 и сл., 178, 179, 181
Фотосенсибилизаторы на полимерных носителях 558—559
Фталоцианины кобальтсодержащие на полимерных носителях как катализаторы 353 и сл.
Фторид на полимерных носителях 121, 124, 133
Фурфурол, конденсация с альдегидами 206

 α -Химотрипсин 247, 248, 275, 276
Хиноны
восстановление 122, 157
окисление 118
полимерные 150, 153, 157
3-Хлор-1,1-диметиллиндолиний-хлорид, дегидрогалогенирование 205
Хлорид на полимерных носителях 121, 124
4-Хлорметилстирол 50
Хлорхромат пиридиния как ионный реагент на носителе 115—117

- Холестенон, гидрирование 326, 327
Хрома комплексы на полимерных носителях 329 и сл.
Хромат кислый на полимерных носителях 116, 117, 118
Хроматография
 аффинная 549, 567
 гель-проникающая 40, 79, 564
 гель-фильтрация 549, 564
 ионообменная 471, 534, 564 и сл.
 разделение аминокислот 566
 — диолов 373
Хром-ионы на полимерных носителях 121, 122
Хромовая кислота на силикагеле 117

Целлюлоза 21
 как носитель 343, 344
Цефалоспорины 150, 152, 176, 400
Цианид на полимерных носителях 123, 125
Циклобутadiен, комплекс с карбонилем железа на полимерных носителях 561
Циклогексан, хлорирование 144 и сл.
Циклогексанон, восстановление 156
Циклогексен, реакции 142, 143, 148, 150
Циклогептатриен, окисление 153
1,5-Циклооктадиен, гидрирование 321
Циклопентадиен на полимерных носителях 318 и сл., 351 и сл.
Циркония комплексы на полимерных носителях 316
Цистеин, окисление 150
Цистин, восстановление 158

Шиффа основания 276

Эдмана деструкция на полимерных носителях 481—491
Эллмана реагент 264, 293
 β -Эндорфин, синтез 429
Эффект
 бесконечного разбавления 94
 окружения 149, 260, 279

ЯМР-спектроскопия 78

СОДЕРЖАНИЕ

От переводчика	5
Предисловие	8
Введение редакторов: почему изучают реакции на полимерных носителях	9
Терминология	11
Литература	12
1. Получение полимерных носителей с функциональными группами и их свойства. <i>Д.Шеррингтон</i>	14
1.1. Введение	14
1.2. Получение, структура и свойства носителей	15
1.2.1. Синтез линейных полимеров	15
1.2.2. Конформация линейных полимеров в растворе ..	20
1.2.3. Синтез сшитых полимеров	22
1.2.4. Структура, морфология и сольватационные свойства сшитых полимеров	26
1.2.5. Носители на основе неорганических оксидов ...	35
1.2.6. Характеристики носителей	38
1.3. Получение носителей с функциональными группами ...	45
1.3.1. Получение полимеров с функциональными группами методом сополимеризации	46
1.3.2. Химическая модификация линейных полимеров ..	56
1.3.3. Химическая модификация сшитых полимеров ...	64
1.3.4. Нанесение функциональных групп на неорганические оксиды	73
1.3.5. Свойства носителей, содержащих функциональные группы	76
1.4. Эффекты обусловленные влиянием матрицы и микроскопического окружения	81
1.4.1. Сравнение реакционной способности со свойствами аналогов в гомогенных системах	81
1.4.2. Эффекты, связанные с влиянием диффузии и молекулярных сит	84
1.4.3. Влияние соседних групп на реакционную способность	87

1.4.4.	Внутриполимерные реакции. Взаимодействие активных центров и их изолирование	91
1.5.	Заключение	99
	Литература	100
2.	Реагенты на полимерных носителях. <i>П.Ходж</i>	112
	Сокращения	112
2.1.	Введение	112
2.2.	Особенности реагентов на полимерных носителях	113
2.3.	Ионные реагенты на полимерных носителях	114
2.3.1.	Окисление	115
2.3.2.	Восстановление	121
2.3.3.	Реакции замещения	121
2.4.	Реагенты, ковалентно присоединенные к полимерно- му носителю	133
2.4.1.	Окисление	134
2.4.2.	Восстановление	153
2.4.3.	Реакции замещения	160
2.4.4.	Реагенты для конденсации	168
2.4.5.	Реагенты для дегидратации	172
2.4.6.	Ацилирующие агенты	172
2.4.7.	Реакции с использованием илидов на полимер- ных носителях	176
2.4.8.	Реакции с использованием металлоорганичес- ких реагентов на полимерных носителях	185
2.4.9.	Другие реакции с использованием реагентов на полимерных носителях	189
2.5.	Заключение	191
	Литература	191
3.	Катализ ионообменными смолами и родственными мате- риалами. <i>Д.Шеррингтон</i>	197
3.1.	Введение	197
3.2.	Катализ кислотными и основными ионообменными смолами	198
3.2.1.	Синтез и структура смол	198
3.2.2.	Условия функционирования	200
3.2.3.	Применения в синтезе	202
3.2.4.	Селективность смол как катализаторов	206
3.2.5.	Смолы, содержащие "сверхкислоты" и кислоты Льюиса	208

3.2.6.	Теоретические модели	211
3.2.7.	Природа кислотных центров в смолах, содержащих сульфогруппы	218
3.2.8.	Линейные поликислоты	221
3.3.	Катализаторы межфазного переноса на носителях	225
3.3.1.	Катализ с межфазным переносом	225
3.3.2.	Катализаторы межфазного переноса на полимерных носителях	227
3.3.3.	Применения в синтезе	230
3.3.4.	"Растворители" и "соразтворители" на полимерных носителях	232
3.3.5.	Межфазный перенос в системе твердое тело — жидкость	234
3.3.6.	Оптически активные катализаторы	236
3.4.	Заключение	238
	Литература	239
4.	Ферментоподобный катализ синтетическими линейными полимерами. <i>Тойоки Кунитаке</i>	245
	Примечания	245
	Сокращения	245
4.1.	Введение	246
4.2.	Ферменты и ферментоподобные полимеры	247
4.2.1.	Общие особенности ферментов	247
4.2.2.	Ферментоподобные полимеры	249
4.3.	Ферментоподобное расщепление эфиров	252
4.4.	Многофункциональный катализ	262
4.4.1.	Расщепление эфиров	262
4.4.2.	Обмен атома водорода в α -положении кетон и альдегидов	276
4.5.	Катализ полимылами и родственными полимерами	277
4.5.1.	Декарбоксилирование	279
4.5.2.	Сольволиз субстратов с длинной цепью под действием поливинилимидазола	283
4.5.3.	Нуклеофильный и родственный ему катализ виниловыми полимылами	285
4.5.4.	Катализ модифицированными полиэтиленами	289
4.6.	Реакции связанных с полимерами коферментов	296
4.7.	Заключение	301
	Литература	301

5.	Катализ комплексами переходных металлов, нанесенными на полимеры. <i>Ч.Питтман, мл</i>	307
	Сокращения	307
5.1.	Введение	307
5.2.	Матричная изоляция каталитических центров	310
5.3.	Стимулирование координационной ненасыщенности	317
5.4.	Изменения селективности, обусловленные влиянием матрицы	323
5.4.1.	Селективность по отношению к размерам и полярности	323
5.4.2.	Стереоселективность	324
5.4.3.	Селективность при гидроформилировании	330
5.5.	Многостадийные каталитические реакции	336
5.6.	Асимметрические катализаторы на носителе	343
5.6.1.	Оптически активные носители	344
5.6.2.	Оптически активные комплексы, присоединенные к неактивным носителям	346
5.7.	Выщелачивание и дезактивация катализатора	350
	Литература	355
6.	Синтез с использованием защитных групп на полимерных носителях. <i>Дж.Фрехет</i>	361
	Сокращения	361
6.1.	Введение	361
6.2.	Конструирование, получение и использование защитных групп	363
6.3.	Защита простых функциональных групп	366
6.3.1.	Защита гидроксильных групп	366
6.3.2.	Защита диолов	372
6.3.3.	Защита карбонильных групп	375
6.3.4.	Защита карбоновых кислот и их производных	378
6.3.5.	Защита аминов	384
6.4.	Другие применения в органических синтезах	386
6.4.1.	Топологический синтез	386
6.4.2.	Синтез несимметричных тетраалкилпорфиринов	387
6.4.3.	Асимметрический синтез	389
6.4.4.	Твердофазный синтез алкалоидов	392
6.4.5.	Синтез половых аттрактантов насекомых	394
6.4.6.	Синтез несимметричных каротиноидов	398

6.4.7. Имобилизованный пенициллин G и цефалоспорины	401
6.4.8. Твердофазный синтез металлоорганических соединений	401
6.4.9. Синтез дезоксисахаров, осуществляемый с помощью полимеров	403
6.4.10. Моноацилирование и моноалкилирование эфиров	404
6.4.11. Непосредственная конденсация Дикмана и другие реакции циклизации внутри смолы	407
6.5. Проблемы и тенденции в будущем	409
6.5.1. Аналитические проблемы	409
6.5.2. Реакционная способность	411
6.5.3. Взаимодействие центров	412
6.5.4. Деструкция и регенерация	412
6.5.5. Другие проблемы	413
6.5.6. Тенденции в будущем	413
Литература	413
7. Синтез и деструкция пептидов на полимерных носителях.	
Дж. Стюарт	417
Сокращения	417
7.1. Введение	418
7.2. Твердофазный синтез пептидов по Меррифилду	427
7.2.1. Полимерный носитель	427
7.2.2. Связь между пептидом и смолой	430
7.2.3. Защитные группы и их удаление	434
7.2.4. Реакции конденсации	445
7.2.5. Отщепление пептида от смолы	449
7.2.6. Контролирование реакций ТФСР	453
7.2.7. Побочные реакции при твердофазном синтезе	458
7.2.8. Твердофазный синтез с использованием конденсации фрагментов	469
7.2.9. Очистка пептидов	471
7.2.10. Приборы для твердофазного синтеза пептидов	475
7.3. Синтез пептидов на растворимых полимерах	477
7.4. Синтез пептидов с использованием нерастворимых реагентов	479
7.5. Твердофазные методы определения последовательности аминокислот в пептидах	481

7.5.1. Носители для твердофазной деструкции по Эдману	481
7.5.2. Присоединение пептидов к полимерным носителям	485
7.5.3. Методология определения последовательности: сравнение жидкофазных и твердофазных методов	489
7.5.4. Последовательная деструкция пептидов по концевой карбоксильной группе	490
7.5.5. Определение последовательности аминокислот в пептидах с помощью связанных с полимерами реагентов	491
7.6. Заключение	491
Литература	493
8. Синтез олигосахаридов на полимерных носителях.	
Дж.Фрекет	498
Сокращения	498
8.1. Введение	498
8.2. Планирование твердофазного синтеза	499
8.2.1. Реакции образования гликозидной связи	499
8.2.2. Общие требования и выбор метода	500
8.2.3. Выбор твердого носителя	501
8.3. Синтез на сшитых полистирольных смолах	502
8.3.1. Присоединение с помощью гликозидной связи	502
8.3.2. Присоединение к микропористому полимеру с помощью тиогликозидной связи	513
8.3.3. Присоединение к полимеру типа "воздушных зерен" посредством негликозидной связи	516
8.3.4. Присоединение к микропористому полимеру посредством диольных группировок	518
8.4. Синтезы на растворимом полистироле	519
8.4.1. Присоединение с помощью негликозидной связи	520
8.4.2. Присоединение посредством тиогликозидной связи	522
8.5. Синтезы на носителях из стекла	522
8.6. Последние достижения при разработке некоторых реакций образования гликозидных связей	526
8.7. Заключение	527
Литература	527

9. Синтез олигонуклеотидов на полимерных носителях.	
<i>М.Гейт</i>	530
9.1. Введение	530
9.2. Структурные особенности олиго- и полинуклеотидов ..	531
9.3. Методы образования межнуклеотидных связей	533
9.3.1. Фосфодиэфирный вариант	533
9.3.2. Фосфотриэфирный вариант	535
9.4. Важные особенности синтеза на полимерном носите- ле	537
9.4.1. Полимерный носитель	538
9.4.2. Обратимое связывание	539
9.4.3. Методология сборки цепи	540
9.4.4. Очистка олигонуклеотидов	543
9.5. Полимерные носители, используемые при синтезе оли- гонуклеотидов	543
9.5.1. Полистирол и его сополимеры (1965 — 1975 гг.)	544
9.5.2. Поиски новых полимеров (1971 — 1975 гг.) ...	546
9.5.3. Соплимеры N,N-диалкилакриламида (1976 —)	547
9.5.4. Привитые сополимеры (1978 —)	550
9.6. Другие применения полимерных носителей	551
9.6.1. Матричный синтез	551
9.6.2. Полимерные связывающие агенты	551
9.7. Заключение	552
Литература	552
10. Другие применения частиц на полимерных носителях.	
<i>П.Ходж</i>	558
10.1. Введение	558
10.2. Фотосенсибилизаторы на полимерных носителях	558
10.3. Применения при изучении механизмов: "трехфазный тест"	560
10.4. Ферменты на полимерных носителях	562
10.5. Хроматография	562
10.6. Полимеры с функциональными группами в хиральных полостях	567
10.7. Другие примечания	569
Литература	569
Приложение	571
Суспензионная полимеризация	571
Конструкция реактора и мешалки	572

Стабилизаторы суспензии	575
Размер частиц	577
Стандартная методика: получение макропористого полисти- рола	578
Методики для химической модификации полимеров	579
Бромирование сшитого полистирола	579
Получение сшитого полимера, содержащего трифе- нилфосфиновые группы	580
Хлорметилирование сшитого полистирола	580
Получение линейного полистирола, содержащего трифенилфосфиновые группы	582
Бромирование линейного полистирола	581
Литература	582
Предметный указатель	584

П. Ходж и Д. Шеррингтон

РЕАКЦИИ НА ПОЛИМЕРНЫХ ПОДЛОЖКАХ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Ст. научный редактор Г. Б. Шкляева
Художник Н. М. Василевская
Художественный редактор М. Н. Кузьмина
Технический редактор Л. А. Тихомирова
Корректор В. С. Соколов

ИБ № 3173

Подписано к печати 12.08.83 г.

Формат 60 × 90 $\frac{1}{16}$.

Бумага офсетная № 1.

Печать офсетная. Объем 19,00 бум. л.

Усл.печ.л. 38,00. Усл.кр.отт. 38,00.

Уч.-изд.л. 36,15. Изд. № 3/1969.

Тираж 2150 экз. Зак. 668 Цена 5 р. 70 к.

Набрано в редакции по подготовке оригинал-макетов издательства «Мир»,
129820, Москва, И-110, ГСП, 1-Рижский пер., 2.

Отпечатано в Тульской типографии Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР по делам
издательств, полиграфии и книжной торговли
г. Тула, проспект им. В. И. Ленина, 109

5p 10k