

УДК 547.466:543.54

## ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМАТОВ НА ДИССИММЕТРИЧЕСКИХ \* СОРБЕНТАХ

*С. В. Рогожин и В. А. Даванков*

В обзоре рассмотрено использование природных сорбентов (белков, углеводов и оптически активного кварца), а также искусственных диссимметрических сорбентов (на основе силикагеля и активированного угля) для хроматографии рацематов. Метод газовой хроматографии очень эффективен в случае разделения диастереомеров, но менее пригоден для непосредственного деления оптических изомеров. Напротив, диссимметрические ионообменные сорбенты, подробно рассмотренные в обзоре, могут найти более широкое практическое применение.

Библиография — 197 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1327
II. Хроматография рацематов на природных и неорганических диссимметрических сорбентах	1328
III. Расщепление рацематов методом газовой хроматографии	1336
IV. Диссимметрические ионообменные сорбенты	1338

### I. ВВЕДЕНИЕ

В связи с бурным развитием исследований по созданию синтетических лекарственных веществ, кормовых и пищевых продуктов в наши дни остро встает вопрос о расщеплении различных рацемических соединений на оптически активные компоненты. Как известно, химический синтез приводит к рацемической смеси антиподов, однако использовать в биологических целях можно, как правило, лишь один из них.

Для расщепления рацемического соединения требуется воздействие постороннего диссимметрического агента \*\*. При этом может быть использовано: 1) различие во взаимодействии антиподов с диссимметрической окружающей средой (сорбция на диссимметрических фазах, диффузия через среду с диссимметрическими центрами, растворение в оптически активных растворителях, взаимодействие с циркулярно-поляризованным излучением или с поляризованными элементарными частицами и т. д.); 2) различие в скорости химического взаимодействия антиподов

\* Диссимметрическими следует называть сорбенты, содержащие диссимметрические структурные звенья определенного (положительного или отрицательного) знака оптической активности. Напомним, что диссимметрической называют структуру, не имеющую зеркально-поворотной оси симметрии (такой оси, при повороте вокруг которой и последующем зеркальном отражении в плоскости, перпендикулярной к оси, получается структура, идентичная исходной). Диссимметрия структуры является необходимым и достаточным условием появления оптической активности у вещества. При определении диссимметричности молекулы необходимо учитывать все конформации, которые она может принимать в данных условиях. Процесс избирательного поглощения диссимметрическим сорбентом одного из антиподов рацемата следует называть стереоселективной сорбцией.

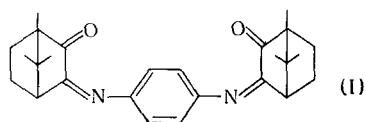
\*\* «Спонтанное» расщепление рацематов при кристаллизации требует, как правило, введения затравки оптически активного вещества.

с оптически активными веществами и различие физических и химических свойств диастереомерных пар, образующихся в результате такого взаимодействия; 3) различие во взаимодействии антиподов с живой клеткой или ее ферментами, способными избирательно ассимилировать или видоизменять один из антиподов рацемической смеси.

Из всех перечисленных методов расщепление рацематов путем хроматографии на диссимметрическом сорбенте выгодно отличается принципиальной возможностью количественного выделения обоих компонентов рацемата в оптически чистом виде даже в том случае, если используемый диссимметрический сорбент не обладает 100%-ной оптической чистотой<sup>2</sup>. Это обстоятельство в сочетании с общеизвестными достоинствами хроматографического метода позволяет считать хроматографическое расщепление рацематов достаточно перспективным для использования в промышленном масштабе.

Предположение о возможности расщепления рацемических соединений путем стереоселективной сорбции одного из антиподов на диссимметрическом сорбенте было впервые высказано Вильштеттером в 1904 г.<sup>3</sup> Моделируя процессы крашения волокон животного происхождения, он безуспешно пытался обнаружить появление оптической активности раствора рацемического алкалоида (тропакокаина, атропина, гоматропина), находящегося в контакте с волокнами. Оптическая активность раствора указывала бы в этом случае на предпочтительную сорбцию волокнами одного из антиподов рацемата. Различие в сорбируемости оптических изомеров красителя на шерсти было обнаружено лишь в 1919 г. Портером сначала колориметрическим<sup>4</sup>, а затем и поляриметрическим<sup>5</sup> методами.

Гендерсон и Рул<sup>6</sup> в 1938 г. впервые применили хроматографический метод Цвета для расщепления рацемической *p*-фенилен-бис-иминокаморы (I) на колонке с (+)-лактозой.



Расщепление рацемата в этом случае обусловлено различной устойчивостью образующихся на поверхности сорбента лабильных диастереомерных аддуктов с антиподами разделяемого вещества. Хроматографический метод позволил четко выявить эти небольшие различия в сорбируемости антиподов и показал пригодность хроматографии для частичного расщепления рацематов.

В последующие годы проблеме стереоселективной сорбции было посвящено много исследований, частично рассмотренных затем в некоторых публикациях обзорного характера<sup>7-14</sup>. Поэтому, приводя полную библиографию по данным вопросам, более подробно мы остановимся лишь на новейших работах в этой области, а также на закономерностях в процессах стереоселективной сорбции и хроматографии рацематов.

## II. ХРОМАТОГРАФИЯ РАЦЕМАТОВ НА ПРИРОДНЫХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ ДИССИММЕТРИЧЕСКИХ СОРБЕНТАХ

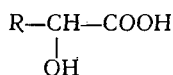
Первым диссимметрическим сорбентом, использованным для изучения стереоселективной сорбции антиподов, были *природные белки*. В ряде случаев констатировалось некоторое различие в сорбируемости на бел-

ках шерсти антиподов рацемических азокрасителей <sup>4, 5, 15, 16</sup> или различие в сорбируемости рацемата и одного из антиподов <sup>17, 18</sup>. Однако наблюдаемый эффект в условиях статической сорбции был крайне мал и полученные результаты <sup>4, 5, 15, 16</sup> не воспроизводились при более тщательной проверке <sup>18-20</sup>. Ряд авторов сообщает об отсутствии стереоселективной сорбции азокрасителей на шерсти <sup>20-22</sup>.

Достаточное для безошибочного обнаружения разделение антиподов на шерсти было продемонстрировано Мартином и Куном <sup>23</sup> лишь в 1941 г. на примере миндальной кислоты с помощью оригинального приспособления с движущейся бесконечной шерстяной лентой. Наблюдаемая в этих опытах оптическая активность раствора кислоты достигала в противоположных концах прибора  $-0,35$  и  $+1,0^\circ$ .

Сорбция рацемических  $\alpha$ -оксикислот на шерсти более подробно была изучена в 50-х годах Бридли с сотр. <sup>8, 24-28</sup>, которые пришли к выводу <sup>24, 26</sup>, что в этом процессе существенную роль играют свободные основные группы *L*-лизина и *L*-аргинина, содержащиеся в шерсти в значительных количествах (обменная емкость шерсти по кислотам достигает  $0,45$  мгэкв/г). Это подтверждается резким снижением адсорбции и степени расщепления миндальной кислоты в случае использования шерсти, основные группы которой уже блокированы остатками какой-либо другой кислоты <sup>28</sup>. О том же говорит и неспособность шелка, содержащего лишь незначительные количества диаминокарбоновых кислот, к селективной сорбции антиподов рацемических кислот <sup>17, 18, 22, 24</sup>.

Изучением разделения на шерсти изомеров большого числа рацемических  $\alpha$ -замещенных гликолевых кислот



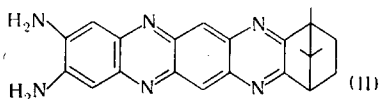
Бридли показал <sup>24, 26-28</sup>, что заместители R слишком большого размера способствуют неселективной адсорбции и потому ухудшают расщепление рацемической кислоты. Так, при переходе от фенильного, замещенного фенильного и нафтильного радикалов в  $\alpha$ -замещенной гликолевой кислоте к *p*-гексадекаоксифенильному и 9-антранильному радикалам степень разделения изомеров кислоты заметно снижается. С этих позиций становится ясной причина неудачи ранее предпринятых попыток обнаружить селективность сорбции крупных молекул диазокрасителей <sup>18, 20, 21</sup>.

Существенными факторами для проявления селективности сорбции антиподов  $\alpha$ -оксикислот на шерсти Бридли считает наличие свободной карбоксильной группы и ароматического кольца в  $\alpha$ -положении <sup>26, 27</sup>.

Интересно, что во всех случаях, изученных Бридли <sup>8, 24-28</sup> и другими авторами <sup>5, 23, 29</sup>, правовращающий изомер  $\alpha$ -арилгликолевых кислот удерживался шерстью сильнее, чем левовращающий. Можно предположить, что большим сродством к белку шерсти обладает *L*-миндальная кислота и ее аналоги с замещенными фенильными радикалами и даже с другими ароматическими и гетероциклическими заместителями на месте фенильного радикала. Так, накопление и систематизация экспериментальных данных по хроматографии рацематов может привести к установлению эмпирических правил отнесения диссимметрических соединений к известным конфигурационным рядам.

Незначительная селективность сорбции рацемических азокрасителей <sup>30</sup> и, в большей степени, триптофана <sup>31</sup> была обнаружена в случае использования белков типа сывороточного альбумина. В отличие от миндальной кислоты <sup>8</sup>, разделение антиподов  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты на казеине не наблюдалось <sup>32</sup>.

Имеются указания на неселективную сорбцию продукта (II) взаимодействия тетрааминофеназина с изомерами камфорхинона белковыми тканями живых организмов <sup>33</sup>.

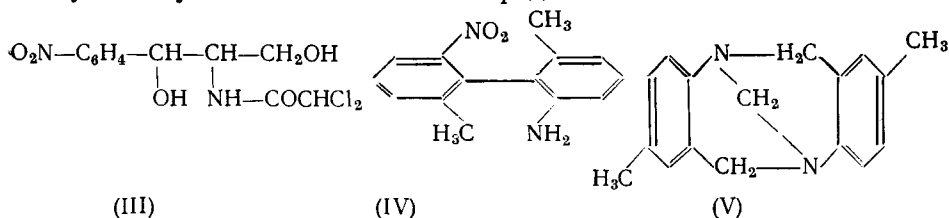


Грубхофер и Шлейт <sup>34</sup> успешно использовали для частичного расщепления рацемического аланина продукт сочетания белка с диазотированным поли-*p*-аминостиролом.

Значительное число работ посвящено расщеплению рацематов на природных углеводах (лактозе, целлюлозе, крахмале, сахарозе). Углеводы не содержат функциональных групп, способных к электролитической диссоциации в нейтральных средах. Поэтому расщепление рацематов на углеводах происходит за счет межмолекулярных сил. Важную роль в этих процессах, вероятно, играют водородные связи.

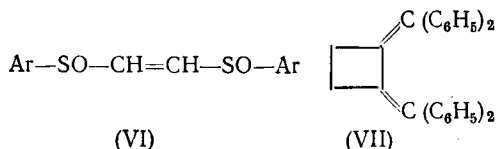
Выше уже отмечалось, что хроматографический метод впервые был применен для расщепления *p*-фенилен-бис-иминокамфоры (I) на колонке с (+)-лактозой <sup>6</sup>. Эффект расщепления изомеров был очень значителен. При повторном пропускании через колонку первых фракций элюата, обогащенных левовращающим антиподом, за 4 цикла был выделен оптически чистый изомер <sup>19</sup>.

На колонках с лактозой были частично разделены изомеры хлоромидина (III) <sup>35</sup> и 2-амино-2-нитро-6,6-дитолила (IV) <sup>36</sup>, а также основания Трегера (V) <sup>37</sup>, которое не удавалось расщепить другими способами ввиду его неустойчивости в кислых средах.



Использование для тех же целей колонок с (+)-винной кислотой и ее кислой калиевой солью давало меньший эффект <sup>37</sup>.

Молекулы соединений (IV) и (V) не содержат асимметрических углеродных атомов. Их диссимметрия обусловлена некопланарностью молекулы в первом случае и асимметрией жесткой пирамидальной структуры трехвалентного азота с тремя различными заместителями — во втором. Такой же пирамидальной структурой сульфоксидов вызвано существование зеркальных изомеров у *цис* и *транс*-форм 1,2-диарилвинилendisульфоксидов (VI)



которые также были разделены с помощью (+)-лактозы <sup>38</sup>.

На (+)-лактозе наблюдалось частичное расщепление рацемических лизина, его метилового эфира и дигидрохлорида, пролина, триптофана, глутаминовой кислоты <sup>39</sup>, четвертичных арсониевых солей <sup>40</sup>, а также

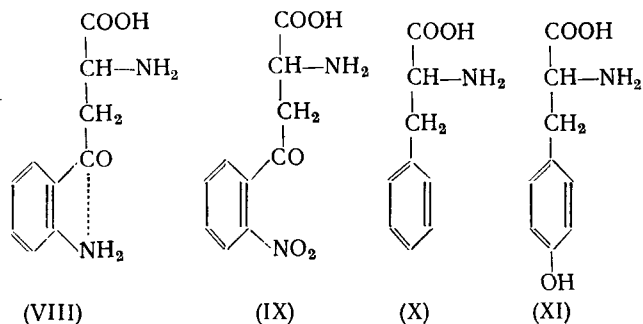
трис-ацетилацетонатов хрома и кобальта <sup>41</sup>, иттрия и гадолиния <sup>42</sup>, но не железа, галлия и индия <sup>41</sup>. Неудачны были попытки расщепить рацематы 1,2-бис-дифенилметиленициклобутана (VII), и его аналогов <sup>43</sup>, несмотря на то, что молекулы этих соединений некопланарны.

В отличие от (+)-тартрата кальция, эмульсина, мальтозы, глюкозы и сахарозы, (+)-лактоза обладает способностью расщеплять *m*- $\beta$ -нафтилазоминальную кислоту <sup>21</sup>. В некоторых случаях лактоза все же может быть заменена сахарозой <sup>39</sup>.

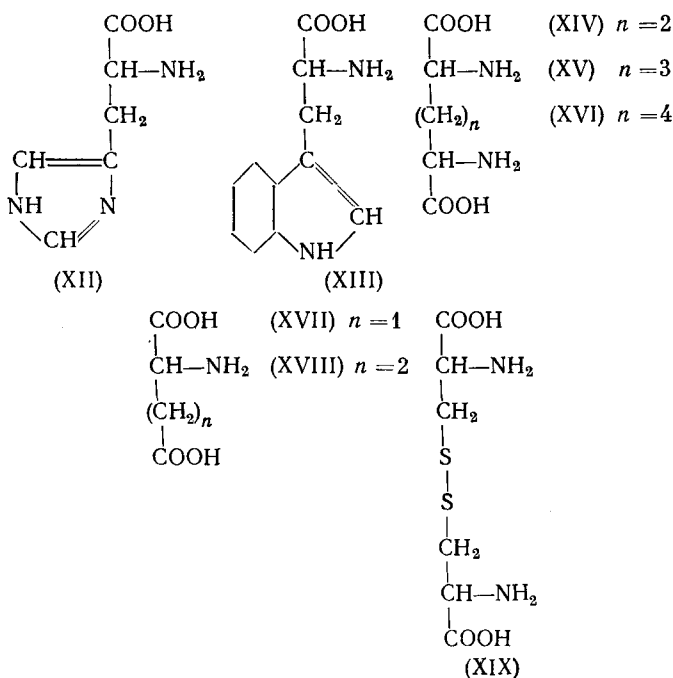
В 50-х годах были достигнуты значительные успехи в области расщепления рацематов методом хроматографии на *целлюлозе* бумаги. Первые попытки расщепления рацемических сахаров были неудачными <sup>44</sup>. Затем было найдено, что предварительная пропитка бумаги (+)-камфорсульфокислотой <sup>45</sup> позволяет разделять антиподы фенилглицина. В присутствии (+)-винной кислоты на бумаге разделяются изомеры 1-(2-окси)-нафтилбензиламина <sup>46</sup> и фенилаланина <sup>47</sup>. Позднее японские авторы <sup>48-51</sup> обнаружили, что тирозин, глутаминовая кислота и особенно хорошо тирозин-3-сульфокислота расщепляются на два компонента и в отсутствие посторонних оптически активных веществ. Был сделан вывод, что причиной этому является селективная адсорбция антиподов на бумаге, подтвержденный вскоре расщеплением ряда других рацемических аминокислот: кинуренина <sup>52, 53</sup>,  $\alpha$ -окситриптофана <sup>54</sup>, триптофана <sup>52, 55, 56</sup>, гистидина <sup>56, 57</sup>. В то же время, по сообщению Фуисава <sup>52</sup>, на бумаге не расщепляются тирозин (см., однако, <sup>49, 50</sup>), лейцин, фенилаланин, *N*-бензоилтирозин, ацетилтриптофан и *p*-сульфопенилаланин. В этой связи следует отметить, что первым ученым, наблюдавшим расщепление рацемата при хроматографии на бумаге, был, очевидно, Дент <sup>58</sup>, который еще в 1948 г. описал неожиданное раздвоение хроматографических пятен аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Существенный вклад в выяснение основных закономерностей расщепления рацематов методом бумажной хроматографии внесли работы Далглиша <sup>59-61</sup>, который пришел к заключению, что бумажная хроматография представляет собой не распределительную хроматографию, как это было принято считать раньше <sup>62</sup>, а адсорбционную. Важную роль в процессе адсорбции играют водородные связи.

Далглиш обнаружил, что на бумаге успешно расщепляются рацемические кинуренин (VIII) и 3-оксикинуренин <sup>59</sup>, но не расщепляется кинуренин, ацетилированный по любой из аминогрупп, а также  $\alpha$ -амино- $\beta$ -бензоилпропионовая кислота и ее *o*-нитропроизводное (IX) <sup>59, 60</sup>. В ряду производных фенилаланина (X) расщепляются 2,3-диоксифенилаланин, 3,4-диокси-2-метилфенилаланин, но не расщепляется сам фенилаланин, его 3,4-диокси- и 3,4-диокси-5-метил-производные, а также тирозин (XI) (см., однако, <sup>49, 50</sup>, где наблюдалось частичное расщепление тирозина в присутствии аминов). Исходя из этих данных, Далглиш делает вывод, что для успешного расщепления рацемата аминокислоты ее молекула должна содержать свободные карбоксильную и аминогруппы. В качестве третьей функциональной группы для обеспечения трехточечной адсорбции может выступать плоское ароматическое кольцо с небольшим заместителем в орто-положении. Благодаря наличию водородной связи между аминогруппой и карбонилем в молекуле кинуренина (VIII) также имеется плоская кольцевая система в  $\beta$ -положении. Однако, если среди производных фенилаланина и триптофана сильнее сорбируются изомеры *L*-ряда, то для производных кинуренина картина меняется на обратную.



Правила Далглиша о трехточечной сорбции носят лишь приближенный характер. С ними согласуется отмеченная выше способность к расщеплению у гистидина (XII) и триптофана (XIII), но они не могут объяснить тот факт, что среди диоксипроизводных фенилаланина расщепляются 2,3-, 2,4-, 2,5- и 3,5-диоксипроизводные, но не расщепляются 3,4- и 2,6-изомеры <sup>61, 63</sup>.



Кроме того, наличие ароматического кольца, очевидно, не является необходимым, так как на бумаге расщепляются рацемические  $\alpha,\delta$ -диаминоадипиновая (XIV),  $\alpha,\epsilon$ -диаминопимелиновая (XV) и  $\alpha,\zeta$ -диаминоазелаиновая (XVI) кислоты <sup>64</sup>, а также частично аспарагиновая (XVII) <sup>58</sup> и глутаминовая (XVIII) кислоты <sup>48-51, 58</sup> и цистин (XIX) <sup>65</sup>.

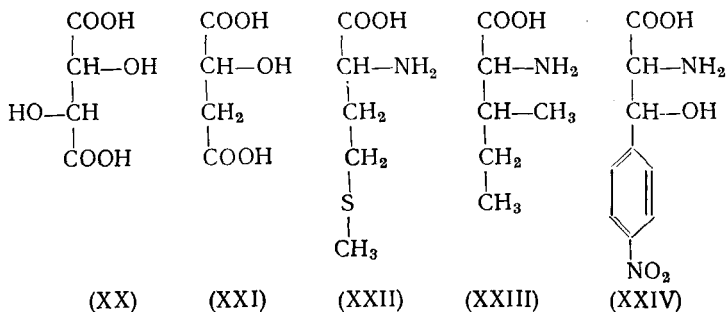
При детальном изучении влияния условий хроматографии на степень расщепления рацемических аминокислот было найдено <sup>65</sup>, что наилучшей средой является 90%-ный водный метанол без каких-либо добавок электролитов. Было обнаружено также, что разделение антиподов заметно улучшается при снижении температуры до  $+2$  и  $-15^\circ$ , — факт, не находящий объяснения авторов <sup>65</sup>. Аналогичное влияние оказывает снижение температуры до  $+4^\circ$  и при тонкослойной хроматографии триптофана и его производных на целлюлозе <sup>66</sup>.

Описано частичное расщепление на бумаге рацемических катехина и эпикатехина <sup>67</sup>, комплексных солей трехвалентного кобальта с глицином, аланином и щавелевой кислотой <sup>68</sup>, птерицинов <sup>69</sup>, а также ряда алкалоидов группы берберина <sup>70, 71</sup>. Алесандро и Калдарера <sup>72</sup> сообщили о расщеплении рацематов ряда физиологически активных аминов группы адреналина, однако эти результаты не были воспроизведены другими авторами <sup>73</sup>.

Хроматография на целлюлозе может быть проведена и в препаративном масштабе на колонках <sup>67, 69, 71</sup>, однако степень разделения антиподов при этом резко падает <sup>67, 71</sup>.

Благодаря успешным работам Кребса с сотр. <sup>74-82</sup> арсенал природных диссимметрических сорбентов, пригодных для расщепления рацематов, пополнился еще одним углеводом — *крахмалом*. Этот сорбент оказался способным частично расщеплять на фракции с противоположным оптическим вращением большое число диссимметрических комплексных солей кобальта и хрома, содержащих по два или три бидентатных лиганда типа глицина, дитиокарбаминовой кислоты, *p*-метиламинофенола, этилендиамина, щавелевой кислоты и т. д. <sup>74-77</sup>. Расщепление этих комплексов на крахмале проходило эффективнее, чем на лактозе, целлюлозе, сахарозе и шерсти <sup>75, 77</sup>.

Из органических веществ на крахмале расщепляются рацематы виноградной кислоты (XX), яблочной кислоты (XXI) (оптическая чистота 8%), аспарагиновой кислоты (XVII) (13%), но не расщепляются аланин, фенилаланин (X), метионин (XXII), изолейцин (XXIII), триптофан (XIII) и  $\beta$ -окси- $\beta$ -(*p*-нитрофенил)-аланин (XXIV) <sup>78-80</sup>.

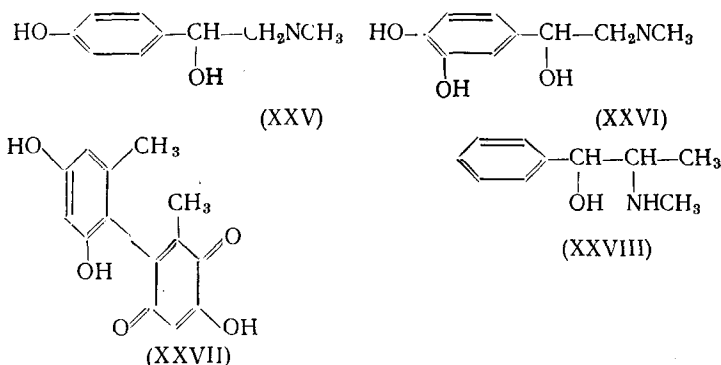


Эти результаты хорошо согласуются с правилом Далглиша относительно трехточечной адсорбции, установленным для бумажной хроматографии. Однако Кребс считает его справедливым только для гибких алифатических молекул. Расщепление миндальной кислоты (оптическая чистота 64,5%), фенилглицина (42%), фенилхлоруксусной кислоты (50%), *O*-алкильных и *O*-ацильных производных миндальной кислоты, а также ее эфиров, показывает, что в случае этих ароматических соединений с жесткими молекулами для успешного расщепления достаточно наличия двух или даже одной функциональной группы, способной к образованию водородных связей с гидроксильными группами крахмала. Решающим условием для успешного разделения изомеров таких соединений Кребс считает жесткость их молекул <sup>78-82</sup>. Последняя может быть искусственно повышена путем введения дополнительных пространственно-громоздких групп. Так, на крахмале не расщепляются аланин, валин, изолейцин, но расщепляются их бензоильные производные. Для расщепления фенилаланина оказалось достаточным введение в его молекулу ацетильной или даже формильной группировки.

Интересно наблюдение Кребса, что наилучшей средой для хроматографии на крахмале является вода. Использование водно-спиртовых смесей всегда снижает эффективность разделения изомеров <sup>78-80</sup>. Этот факт был подтвержден другими исследователями <sup>83</sup>.

Охара с сотр. <sup>84-86</sup> обратили внимание на тот факт, что из каждой пары антиподов миндальной кислоты и ее производных на крахмале слабее сорбируются изомеры *D*-ряда: *D*(—)-миндальная кислота  $C_6H_5CH(OH)COOH$ , (—)-метилвый эфир *D*-миндальной кислоты, *D*(+)-ацетилминдальная кислота, *D*(+)-β-фенилмолочная кислота  $C_6H_5CH_2CH(OH)COOH$ , *D*(—)-троповая кислота  $C_6H_5CH \cdot (CH_2OH)COOH$ . Напротив, при хроматографии атролактиновой кислоты  $C_6H_5C(OH)(CH_3)COOH$  первым вымывается *L*(+)-изомер. Исходя из этого, авторы заключают, что либо неверно общепринятое отнесение (+)-атролактиновой кислоты к *L*-ряду, либо при переходе от миндальной кислоты к атролактиновой крахмал начинает проявлять большее сродство к изомерам не *L*-ряда, а *D*-ряда <sup>85</sup>. Второе предположение кажется нам вполне правдоподобным, потому что у миндальной кислоты и ее производных наименьшим заместителем при асимметрическом угле-роде был атом водорода, тогда как у атролактиновой кислоты наименьшим заместителем уже является гидроксильная группа. Такое резкое изменение структуры молекулы вполне может объяснить обращение порядка сорбции этих соединений.

Описано частичное расщепление на крахмале трихлорацетильных производных α-аминокислот <sup>83</sup>, фенилглицина <sup>87</sup>, симпатол (XXV), адреналина (XXVI), хинона Генриха (XXVII) <sup>88</sup> и бромистого метил-этилфенилаллилфосфония <sup>89</sup>.



Имеются указания <sup>90</sup> на возможность расщепления эфедрина (XXVIII) и α-фенилэтиламина с помощью сополимера стирола с малеиновой кислотой, обработанного хлористым тионом, а затем глюкозой.

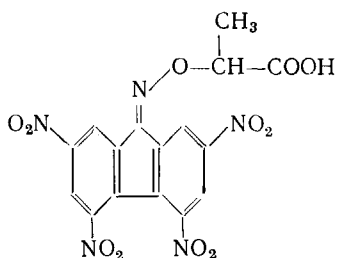
Из диссимметрических сорбентов неорганической природы для расщепления рацематов применялись тонкоизмельченные кристаллы *оптически активного кварца*. Кварц индифферентен по отношению к *m*-(β-нафтил)-азоминой кислоте <sup>19</sup>, *p*-фенилен-бис-иминокамфоре <sup>6, 19</sup> и четвертичным фосфониевым солям <sup>89</sup>, тем не менее, с его помощью удалось разделить на фракции с противоположным вращением ряд рацемических комплексов. Так, были частично разделены октаэдрические комплексные соли трехвалентных кобальта и хрома с двумя или тремя бидентатными лигандами типа этилендиамина, диметилглиоксима, оксалата <sup>91-96</sup>, ацетилацетона <sup>97</sup> и с гексэдентатным этилендиаминтетраацетатом <sup>98</sup>, тетраэдрический комплекс бериллия с бензоилацетоном <sup>99</sup>, а также динитро-*N*-метил-*N*-этилглицинплатинат калия <sup>100</sup> с асимметрическим атомом азота.

Очень незначительная селективность была обнаружена при сорбции на оптически активном кварце рацематов таких нейтральных соединений, как бутанол-2<sup>101</sup>, циклические гидроперекиси<sup>102</sup> и четвертичные арсониевые соли<sup>40, 103</sup>. Предложено<sup>104</sup> использовать это свойство кварца для установления молекулярной диссимметрии соединений. Стереоселективность сорбции предложено определять, измеряя количества изомеров, сорбируемых из паровой фазы<sup>105</sup>.

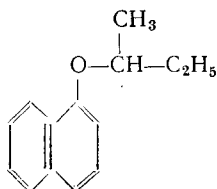
Известно, что *хлорат натрия*, подобно кварцу, способен образовывать оптически активные энантиоморфные кристаллы. Это свойство хлората натрия использовали Феррони и Цини<sup>106</sup> для частичного разделения антиподов *бис-бензоилацетоната бериллия*. Авторы сообщают о возможности расщепления этого комплекса прямо на продажном конгломерате  $\text{NaClO}_3$ , представляющем собой механическую смесь энантиоморфных кристаллов. Авторы объясняют это явление неэквивалентной сорбцией (+)- и (—)-форм комплекса на соответствующих формах кристаллов, что представляется нам сомнительным.

Описаны методы получения *силикагелей*, способных к стереоселективной сорбции оптических антиподов. Такие силикагели содержат «отпечатки» молекулы оптически активного изомера вещества, присутствовавшего в реакционной смеси во время образования геля и удаленного затем экстракцией<sup>107</sup>. Наличие этих «отпечатков» обуславливает большую сорбционную емкость геля по отношению к тому же самому изомеру этого вещества или структурно родственного вещества, чем к их антиподам. Так, силикагели были получены в присутствии оптически активной миндальной кислоты, (+)-камфорсульфо-кислоты<sup>107, 108</sup>, хинина и его антипода — хинидина<sup>109</sup>, а также гидролизом оптически активных тетра-(2-метилбутоксиг)-силана, тетраментоксисилана и тетраборнилоксисилана<sup>110</sup>. Силикагель с «отпечатками» хинина обладал большим сродством к хинину, цинхонидину и другим алкалоидам того же стерического ряда, чем силикагель с «отпечатками» хинидина<sup>109</sup>. С течением времени селективность таких сорбентов снижается.

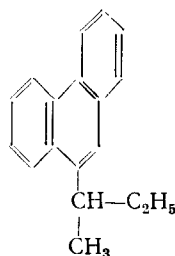
Обычному силикагелю также можно придать свойства стереоселективного сорбента, пропитав его раствором (+)- $\alpha$ -(2,4,5,7-тетранитро-9-флуоренилиденамин-окси)пропионовой кислоты (XXIX). На таком сорбенте возможно частичное расщепление рацематов сложных и простых эфиров, например, 1-нафтил-2-бутилового эфира (XXX)<sup>111</sup>, и даже углеводородов типа 9-втор.-бутилфенантрена (XXXI)<sup>112</sup>. Молекулы адсорбента и адсорбата образуют в данном случае аддукты типа пикратов с параллельным расположением ароматических колец:



(XXIX)



(XXX)



(XXXI)

Карагунис<sup>113, 114</sup> использовал *окись алюминия*, модифицированную оптически активным аланином, лактозой, глюкозой, винной кислотой, глутаматом натрия, ментолом и фенхоном, что позволило ему наблюдать

слабое расщепление миндальной кислоты, фенилглицина, камфоры и т. д.<sup>114</sup>. Однако расщепить свободный радикал фенил-дифенил- $\alpha$ -нафтил-метил на этих сорбентах и на ряде других сорбентов не удалось, несомненно, вследствие его плоской структуры<sup>113</sup>.

Для разделения изомеров миндальной кислоты был использован *уголь*, модифицированный алкалоидами<sup>115</sup>, а для разделения ацетил-ацетонатов хрома и кобальта — окись алюминия, модифицированная (+)-винной кислотой<sup>97</sup>.

Таким образом, начиная с 20-х годов нашего столетия было предпринято большое число попыток расщепления разнообразных рацемических соединений на природных диссимметрических сорбентах (белках, углеводах и оптически активном кварце), а также на модифицированных оптически активными веществами силикагеле, окиси алюминия и активированном угле. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании углеводов. В ряде случаев удавалось добиться количественного расщепления рацемата методом бумажной хроматографии. Однако при переходе от чисто аналитической хроматографии к препаративному разделению антиподов на колонках с целлюлозой степень разделения резко падала. На колонках с (+)-лактозой и крахмалом иногда удавалось получить фракции изомеров с оптической чистотой  $\sim 50\%$ , однако приходилось использовать громадный избыток сорбента.

### III. РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМАТОВ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

В последние годы были предприняты попытки применить метод газовой хроматографии для расщепления рацематов.

Значительные успехи в области разделения различных диастереомерных пар с помощью газо-жидкостной хроматографии<sup>116–135</sup> позволили разработать высокочувствительные методы определения степени оптической чистоты оптически активных соединений, основанные на хроматографии диастереомеров, образующихся при сочетании этих соединений с каким-либо другим диссимметрическим соединением<sup>130, 131, 135</sup>. Эти методы оказались намного более точными, чем традиционные измерения удельного вращения. Большая скорость проведения анализа и высокая надежность результатов позволили решать методом газо-жидкостной хроматографии такие сложные вопросы, как например, вопросы рацемизации в пептидном синтезе<sup>136, 137</sup>.

Однако здесь нас больше интересует непосредственное разделение компонентов рацемата методом газовой хроматографии на оптически активной фазе. Первые результаты в этой области получили в 1959 г. Карагунис и Липпольд<sup>138</sup>. Используя в качестве адсорбента (—)-этил-тартрат или крахмал, они наблюдали слабое раздвоение пиков, соответствующих рацемическим бутанолу-2, 2-бромбутану, этиловому эфиру  $\alpha$ -броммасляной кислоты и  $\alpha$ -бромпропионовой кислоте. Однако в 1962 г. японские авторы сообщили<sup>84</sup>, что им не удалось воспроизвести опыты Карагуниса по разделению бутанола-2 на колонках с крахмалом, (—)-этилтартратом или другими оптически активными сорбентами методом газовой хроматографии. Гольдберг и Росс<sup>139</sup> также сообщили о безуспешных попытках разделить бутанол-2, 3-хлорбутан и 2-бромбутан на крахмале, (+)-2-октилсебадинате и метил-(+)-тартрате. Авторы не смогли установить даже частичного разделения антиподов путем измерения оптической активности фракций, полученных методом препаративной газо-жидкостной хроматографии. При этом, что очень важно, авторы показали, что рацемизация оптически активных компонентов в условиях анализа не происходит. В работе<sup>140</sup>, посвященной газо-хроматографическому разделению *n*-амиловых эфиров *N*-ацетил- $\alpha$ -аминокислот на

*L*-глутаминовой кислоте и *L*-глутамате натрия, также не сообщается о расщеплении пиков рацемических соединений.

Детальное исследование возможности газо-хроматографического расщепления 15 различных рацематов (углеводородов, спиртов, галоидных алкилов, олефинов) на ряде оптически активных фаз (октапропионат сахарозы, гептаметилсахароза, ментилстеарат и полипропиленоксид) было проведено Гекнером<sup>141</sup>. Ни в одном из опытов ему не удалось наблюдать расщепление хроматографических пиков, несмотря на варьирование температуры и скорости газа-носителя в широких пределах.

Между тем Карагунис<sup>142</sup> опубликовал вторую работу по расщеплению рацематов методом газо-адсорбционной хроматографии на крахмале, сахарозе, камфор- $\beta$ -сульфокислоте, сорбите и (+)-три-этилендиаминкобальт(III)хлориде, а также методом газо-жидкостной распределительной хроматографии на оптически активных фазах: (+)-диамилфталате, этил-(+)-тарtrate, *d*-гептаметилсахарозе и *d*-гептаметиллактозе. В качестве рацематов были использованы 1,2-транс-дихлоргексафторциклобутан, втор.-бутилметилловый эфир и ацетилметилкарбинол. Степень разделения антиподов во всех случаях была крайне мала. Тем не менее при препаративной хроматографии  $\alpha$ -пиккололина на сахарозе были выделены две фракции объемом 0,3 и 0,5 мл с оптическим вращением +0,100 и -0,120°, соответственно.

Полное разделение изомеров рацемических эфиров *N*-трифторацетильных производных валина, аланина и изолейцина было достигнуто лишь в 1966 г.<sup>143</sup> на капиллярной колонке эффективностью в 75 000 теоретических тарелок. В качестве оптически активной фазы использовался лауриловый эфир *N*-трифторацетил-*L*-изолейцина. Установлено, что с увеличением объема спиртового радикала в сложном эфире аминокислоты степень разделения антиподов увеличивалась; однако при этом возрастало и время удерживания, достигая 300—400 мин., что приводило к почти полному размытию хроматографических зон. Кроме того высокая температура опыта (210°) позволяет брать под сомнение длительную конфигурационную устойчивость как оптически активной фазы, так и разделяемых соединений.

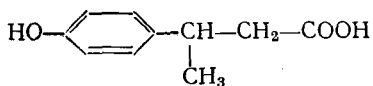
Таким образом, имеющиеся данные говорят о неперспективности газовой хроматографии для расщепления рацематов. Напротив, хроматография диастереомеров может оказать неоценимые услуги как быстрый и точный метод анализа.

Малая эффективность разделения оптических изомеров методом газовой хроматографии объясняется, на наш взгляд, высокой температурой, необходимой для проведения анализа. Стереоселективность сорбции антиподов определяется различием в энергиях их взаимодействия с диссимметрической фазой. Это взаимодействие характеризуется слабыми межмолекулярными силами (индукционными, дисперсионными силами, водородными связями и т. д.), влияние которых быстро падает с повышением температуры. Попытки усилить это взаимодействие путем введения дополнительных полярных или пространственно громоздких групп неизбежно влекут за собой повышение температуры кипения рацемата, а следовательно, и температуры процесса хроматографии. Это противоречие не разрешимо в рамках газовой хроматографии, но не возникает при жидкостной хроматографии. Такое объяснение согласуется с отмеченным выше<sup>65, 66</sup> увеличением степени разделения антиподов аминокислот при снижении температуры их хроматографии на бумаге. Влияние температуры особенно отчетливо должно проявляться в случае бумажной хроматографии, так как процесс сорбции не осложнен здесь зависящим от температуры процессом диффузии.

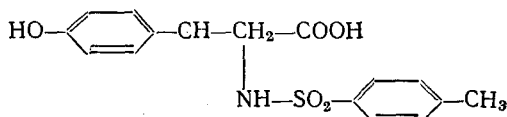
## IV. ДИССИММЕТРИЧЕСКИЕ ИОНООБМЕННЫЕ СОРБЕНТЫ \*

Для расщепления рацемических спиртов Макбет с сотр.<sup>144</sup> этерифицировал их дикарбоновыми кислотами и получал затем диастереомерные соли образующихся кислых эфиров с оптически активными алкалоидами. Так, например, была получена соль кислого 2-октилфталата с бруцином. Но вместо обычной кристаллизации авторами был с успехом применен хроматографический метод разделения диастереомерных солей на колонке, заполненной бруцином. Хотя разделение диастереомеров происходит здесь главным образом вследствие их различной растворимости в применяемой смеси растворителей, однако авторы правильно указали на принципиальную возможность ионных обменных реакций между кислотным компонентом соли и бруцином. Это позволило им впервые высказать мысль о возможности расщепления рацематов с помощью синтетических диссимметрических ионообменников.

В 1952 г. Баннет и Меркс<sup>145, 146</sup> синтезировали диссимметрические ионообменники путем поликонденсации формальдегида с оптически активными (+)-β-(*p*-оксифенил)-масляной кислотой (XXXII) или N-(*p*-толуолсульфонил)-L-тиозином (XXXIII). Отдельными опытами авторы показали, что в условиях поликонденсации эти соединения не претерпе-



(XXXII)



(XXXIII)

вают значительной рацемизации. Однако все попытки расщепить рацемические амины (α-пипекولين, α-фенилэтиламин и 4-диметиламино-2,2-дифенилвалеронитрил) с помощью этих ионитов в воде и этаноле оказались безуспешными. Между тем точность измерений позволила бы зафиксировать даже незначительное (3%) обогащение элюата одним из антиподов. Обсуждая полученные результаты, Баннет и Меркс отрицают возможность расщепления рацематов с помощью ионообменников, содержащих в макромолекуле значительные алифатические участки и имеющих лишь одну ионогенную группу для взаимодействия с ионами разделяемого вещества.

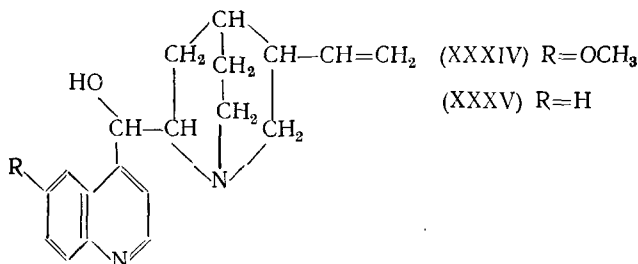
Неудачной была попытка разделить изомеры миндальной кислоты на анионите, полученном путем отщепления ацетильных групп от D-глюкозаминных звеньев макромолекулы хитина<sup>147</sup>.

Об успешном расщеплении рацемической миндальной кислоты на диссимметрическом анионите впервые сообщили Грубхофер и Шлейт<sup>34, 148</sup>. Они превратили карбоксильные группы катионита «Амберлит ХЕ 64» (полиакриловая кислота) в хлорангидридные и осуществили их этерификацию вторичными спиртовыми группами хинина (XXXIV). Полученный анионит обладал небольшой обменной емкостью, 0,7 мгэкв/г. Разделения изомеров миндальной кислоты на колонке с анионитом в водных и спиртовых средах не происходило. Однако, при пропускании через колонку 0,036 N раствора кислоты в хлороформе оптическая чистота первых фракций, содержащих 4, 7, 16, 26, 34 и 43 микромоля кислоты, была определена в 100, 70, 44, 34, 31 и 30%, соответственно. Надо отметить большой недостаток этого ионита — частичный гидролиз сложноэфирных связей уже при его регенерации.

\* Ранее уже указывалось на тот факт, что природные белки, например шерсть также содержат ионогенные группы, которые, возможно, играют существенную роль в процессах сорбции и хроматографии.

Кребс подтвердил<sup>80</sup> результаты Грубхофера и Шлейта и использовал их анионит для расщепления комплексных солей кобальта<sup>77</sup>.

Работа Грубхофера была воспроизведена Клабуновским<sup>149</sup>, также использовавшим в качестве исходных веществ хинин и карбоксильный катионит КМГ. Правда, максимальная степень обогащения миндальной кислоты в его опытах достигала лишь 39%, а на совершенно аналогичном анионите с цинхонидином (XXXV) была равна нулю. Безуспешными



были и попытки применить для тех же целей аналогичный анионит с оптически активным эфедрином (XXVIII).

В 1959 г. Цубояма и Янагита<sup>150</sup> описали диссимметрический анионит другого типа: сополимер стирола с дивинилбензолом был подвергнут хлорметилированию, а затем аминированию (—)- $\alpha$ -фенилэтиламинном, в результате которого в сополимер вводились вторичные аминогруппы. Емкость полученного анионита была крайне мала (0,43 мгэкв/г). На колонке с 10 г этого ионита (4,3 ммоль) сорбировалось 100 мг (0,66 ммоль) рацемической миндальной кислоты, которая элюировалась затем 0,2 N раствором аммиака. Полученная хроматограмма представляла собой два полностью разделенных, но не равных по величине пика. Авторы утверждают, что фракция миндальной кислоты, соответствующая второму пику и содержащая примерно 25% исходного количества кислоты, состоит из практически чистого правовращающего изомера. Неравенство хроматографических пиков в работе объяснения не находит.

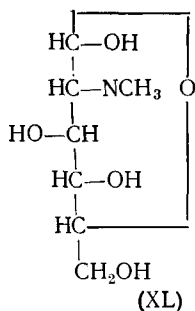
Мы пытались воспроизвести результаты Цубояма и Янагита. Однако на синтезированном нами высокосемком анионите (3,36 мг-экв/г) никакого расщепления миндальной кислоты обнаружено не было<sup>2</sup>. Анионит плохо набухал в водных средах и практически не удерживал миндальную кислоту.

Не смогли подтвердить результаты этой работы и американские авторы<sup>151</sup>. Так как Цубояма и Янагита больше не публиковали исследований по хроматографии рацематов, результаты работы<sup>150</sup>, очевидно, можно считать ошибочными. Тем не менее, они вызвали большой интерес к ионообменной хроматографии рацематов.

Один из возможных путей синтеза диссимметрических ионообменников — это поликонденсация оптически активных соединений, содержащих основную или кислотную группы. Этим путем воспользовались Хромов-Борисов и Кожевников<sup>152</sup>, которые провели поликонденсацию *L*-тирозина с формальдегидом. При этом были получены нерастворимые полимеры, так как тирозин реагировал не только по ароматическому кольцу, но и по аминогруппам, между которыми образовывались метиленовые —NH—CH<sub>2</sub>—NH— или диметиленоксидные —NH—CH<sub>2</sub>—O—CH<sub>2</sub>—NH—мостики. Способность полученных ионитов расщеплять рацематы не испытывалась.

Это было сделано Лоссе с сотрудниками<sup>153</sup>, которые проводили поликонденсацию формальдегида с *L*-тирозином в присутствии хромотроповой

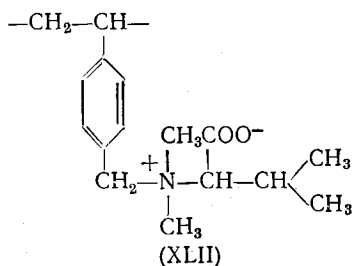
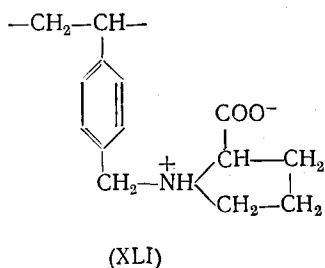




Лотт и Рейман<sup>151</sup> применили для аминирования хлорметилированного сополимера стирола с дивинилбензолом левовращающий изомер N,N-диметил- $\alpha$ -фенилэтиламина и показали, что образующийся сильноосновный анионит обладает большим сродством к (—)-миндальной кислоте, чем к ее антиподу. Расчеты, основанные на серии опытов с данным анионитом, показывают, что для полного разделения изомеров миндальной кислоты потребовалась бы хроматографическая колонка длиной в 2,3 км.

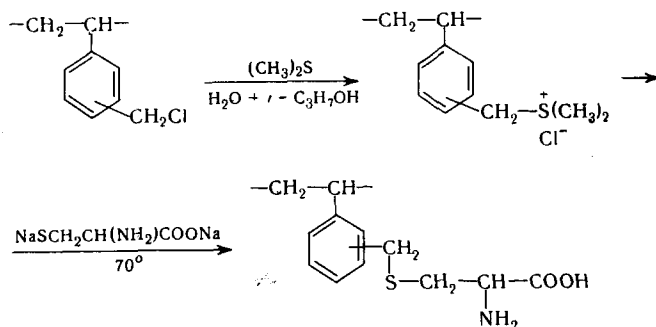
В патенте<sup>162</sup> для синтеза ионообменных смол на основе сшитых хлорметилированных сополимеров стирола предлагается использовать широкий круг оптически активных аминов и алкалоидов:  $\alpha$ -фенилэтиламин, стрихнин, эфедрин, N-метилглюкозамин (XL), а также аминокарбоновые и аminosульфоновые кислоты или их эфиры.

Серия диссимметрических ионообменных сорбентов на основе  $\alpha$ -аминокислот и сополимеров стирола с дивинилбензолом была синтезирована Даванковым, Рогожиным и Коршаком<sup>2, 163, 164</sup>. Эти авторы использовали для синтеза высокоактивные бром- и иодметиленные сополимеры, что позволило проводить их аминирование аминокислотами и их производными в мягких условиях. В эту реакцию легко вступают пролин и N,N-диметилвалин, образуя амфотерные ионообменники с элементарными звеньями (XLI) и (XLII):



Другие  $\alpha$ -аминокислоты целесообразно использовать в виде амидов. При их взаимодействии с галогенметиленными сополимерами образуются аниониты, которые могут быть превращены в амфотерные иониты путем кислотного гидролиза амидных групп. Так были получены иониты на основе L-валинамида, L-лейцинамида и L-лейцина. При хроматографии миндальной кислоты на этих сорбентах были выделены небольшие фракции оптически чистого правовращающего изомера кислоты. Разделение изомеров пролина происходит при пропускании его водного раствора через колонку с ионитом на основе L-пролина.

Робертс и Хей<sup>165</sup> синтезировали ионит, содержащий остатки оптически активного цистеина, связанного с сополимером стирола сульфидной связью:



Полученный продукт обладал слабовыраженной расщепляющей способностью по отношению к рацемическому метионину.

В работах Манеке с сотр., посвященных синтезу и исследованию энзиматически активных смол<sup>166–168</sup>, описаны нитрованные сополимеры акриловой кислоты с ее *m*-фторанилидом, которые, благодаря наличию подвижного атома фтора, могли связывать различные энзимы или амины, в частности эфедрин. Полученный с *L*-эфедрином анионит прочнее удерживал при хроматографии (+)-миндальную кислоту, причем ее антипод первым выходил из хроматографической колонки с оптической чистотой до 52,7%<sup>167</sup>.

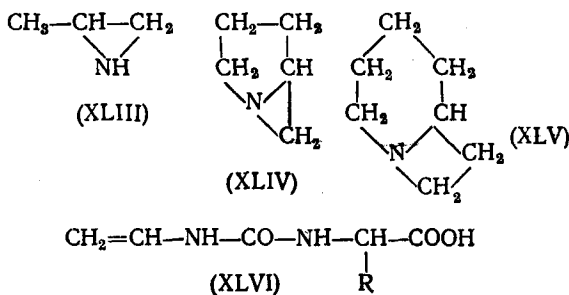
Японские авторы<sup>169</sup> получили диссимметрический сорбент взаимодействием эпихлоргидрина с хитозаном — продуктом щелочного гидролиза хитина, представляющим собой олигомеры *D*-глюкозамина. Продукт обладал лишь очень слабой способностью расщеплять миндальную кислоту.

Для расщепления 1,2-диаминопропана предложено использовать карбоксилцеллюлозу<sup>170</sup>, для расщепления рацемических  $\alpha$ -оксикислот — продукт взаимодействия алкалицеллюлозы с (—)-эпоксипропилдезоксифедрин<sup>171</sup>.

Попытки расщепления рацематов с помощью продуктов взаимодействия поли-*p*-литийстирола с никотином, камфорой и камфорсульфо-кислотой успехом не увенчались<sup>172</sup>.

Среди большого числа синтезированных за последние годы оптически активных полимеров (см. обзоры<sup>173–175</sup>) описан ряд полиэлектролитов, которые, в принципе, могли бы послужить основой для диссимметрических ионообменников. К ним относятся оптически активные полимеры пропиленмина (XLIII)<sup>176</sup>, 1-азабицикло [3:1:0]-гексана (XLIV)<sup>177</sup> и конидина (XLV)<sup>178</sup>.

Кроме полипептидов (см. обзоры<sup>179, 180</sup>), сюда же следует отнести полимеры с  $\alpha$ -аминокислотными фрагментами, связанными с полимерной цепью амидными связями по аминогруппам<sup>181–183</sup> или сложноэфирными связями по карбоксильным группам<sup>184</sup>, а также полимеры N-(винилкар-



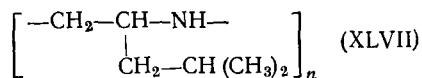
бамоил)-*L*-аминокислот (XLVI)<sup>185</sup>. (В полимерах, описанных в работах<sup>182, 184</sup>, ионогенные группы могут быть освобождены отщеплением защитных групп).

Проведение процесса стереоселективной сорбции на диссимметрических ионообменниках осложняется, с нашей точки зрения, следующей их особенностью. В отличие от таких сорбентов, как кварц, шерсть, крахмал или целлюлоза, где мы имеем дело с жестко фиксированными на твердой поверхности диссимметрическими активными центрами, ионообменники в рабочем состоянии представляют собой подвижные сольватированные полимерные цепи. С одной стороны, это затрудняет образование аддукта с сорбируемой молекулой, что заставляет предъявлять к активным центрам такого сорбента особо жесткие требования. С другой стороны, **это обеспечивает работу сорбента по всему объему**, что выражается в значительно большей обменной емкости ионитов по сравнению с прочими сорбентами. Это свойство делает диссимметрические ионообменники достаточно перспективными для препаративного расщепления рацематов.

Для этих целей, на наш взгляд, наиболее пригодны хроматографические системы с непрерывной циркуляцией разделяемой смеси через одну или несколько колонок. При этом в каждом цикле автоматически отбираются начальные и конечные фракции хроматографической зоны и вводятся новые порции смеси в середине зоны. Такие системы делают ощутимыми даже ничтожные эффекты разделения<sup>186-188</sup>.

В связи с рассматриваемой проблемой интересно упомянуть работы Толя, Ицуми и Акабори<sup>189, 190</sup>, которые, предвидя возникновение в недалеком будущем необходимости превращения аминокислот *D*-ряда в *L*-аминокислоты, синтезировали смолы, вызывающие рацемизацию оптически активных  $\alpha$ -аминокислот. Из рацемической смеси можно было бы выделять желаемый изомер, а менее ценный антипод снова подвергать рацемизации. Рацемизация катализируется смолами, содержащими звенья типа салицилового альдегида, при pH 10,5 в присутствии ионов меди.

Диссимметрические ионообменники могут быть использованы не только для расщепления рацематов, но и как катализаторы в асимметрическом органическом синтезе. На этот аспект их применения указывают работы Цубояма<sup>160, 191</sup>, проводившего циангидриновый синтез в присутствии оптически активного полиизобутилэтиленимина (XLVII).



Полученный таким путем циангидрин бензальдегида (нитрил  $\alpha$ -оксифенилуксусной кислоты) обладал левым вращением, причем оптическая чистота его достигала 11—19%. Если часть аминных групп полимера обработать изоцианатом, то такой полимер катализирует образование правовращающего циангидрина<sup>191</sup>. Автор объясняет это явление тем, что асимметрический катализ определяется в данном случае не столько конфигурацией асимметрического углерода, сколько конформацией всей полимерной цепи, которая меняется при переходе от аминных атомов азота в цепи к амидным.

Наконец, диссимметрические сорбенты могут найти применение и при выяснении механизмов химических реакций и установлении пространственного строения соединений. Для этого зачастую бывает доста-

точным лишь частичное расщепление рацемата хроматографическим методом<sup>91, 100, 192</sup>.

В заключение отметим появление первых сообщений о хроматографическом *расщеплении полимеров* с асимметрическими углеродными атомами в основной<sup>193, 194</sup> или боковых цепях<sup>195, 196</sup> на фракции с противоположным знаком вращения. Так, разделение кристаллического полимера окиси пропилена с помощью полимера (—)-ментилглицидилового эфира<sup>193</sup>, а также с помощью компонентов, содержащих сахарозу, ментол или борнеол<sup>194</sup>, показало, что полимер состоит, в основном, из энантиоморфных цепей, а не является стереоблок-сополимером. Аналогичное разделение поли-4-метил-1-гексена, адсорбированного на стереорегулярном оптически активном поли-3-метил-1-пентене<sup>195</sup>, позволяет предположить, что полимеризация рацемических олефинов может быть проведена не только как стереоспецифический, но и как стереоселективный процесс. Правда, подобное разделение полимеров отличается от хроматографии рацематов низкомолекулярных веществ тем, что полимерный продукт надо в общем случае рассматривать не как рацемическую смесь энантиомерных цепей, а как смесь диастереомеров<sup>197</sup>. Примечательно, что, в отличие от поли-4-метил-1-гексена, мономерный аналог его звена, а именно, 3-метилгексан не расщепляется на поли-3-метил-1-пентене<sup>196</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. R. M. Secor, Chem. Rev., **63**, 297 (1963).
2. В. А. Даванков, Кандид. диссерт. ИНЭОС АН СССР, М., 1966.
3. R. Willstätter, Ber., **37**, 3758 (1904).
4. C. W. Porter, C. Hirst, J. Am. Chem. Soc., **41**, 1264 (1919).
5. C. W. Porter, H. K. Ihrig, Там же, **45**, 1990 (1923).
6. G. M. Henderson, H. G. Rule, Nature, **141**, 917 (1938).
7. L. Zechmeister, Ann. N. Y. Acad. Sci., **49**, 220 (1948); Сб. «Хроматография», ИЛ, М., 1949, стр. 100.
8. W. Bradley, G. C. Easty, J. Chem. Soc., **1951**, 499.
9. Л. Я. Яновская, Природа, **1952**, № 10, 95.
10. Е. И. Клабуновский, Там же, **1955**, № 2, 88.
11. А. П. Терентьев, В. М. Потапов, Усп. химии, **26**, 1152 (1957).
12. Е. И. Клабуновский, Там же, **27**, 949 (1958).
13. E. Lederer, Chromatographie en chimie organique et biologique, Paris, Vol. i, 1959, стр. 607.
14. L. J. Smit, Chem. Techn. (Amsterdam), **17**, 339 (1962).
15. A. W. Ingersoll, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **44**, 2930 (1922).
16. C. T. Morgan, D. G. Skinner, J. Chem. Soc., **127**, 1731 (1925).
17. W. R. Brode, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **46**, 2032 (1924).
18. W. R. Brode, R. Adams, Там же, **48**, 2193 (1926).
19. G. M. Henderson, H. G. Rule, J. Chem. Soc., **1939**, 1568.
20. W. R. Brode, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **48**, 2202 (1926).
21. W. R. Brode, R. E. Brooks, Там же, **63**, 923 (1941).
22. А. Королев, И. Билик, ДАН, **29**, 585 (1940).
23. H. Martin, W. Kuhn, Ztschr. Elektrochem., **47**, 216 (1941).
24. W. Bradley, G. C. Easty, J. Chem. Soc., **1953**, 1519.
25. W. Bradley, R. A. Brindley, Chem. a. Ind., **1954**, 579.
26. W. Bradley, R. A. Brindley, G. C. Easty, Disc. Faraday Soc., **16**, 152 (1954).
27. W. Bradley, R. A. Brindley, Nature, **173**, 312 (1954).
28. W. Bradley, R. A. Brindley, J. Chem. Soc., **1956**, 1622.
29. R. De Vrecker, R. Lontie, Colloq. St. Jans. Hosp., Brugge (Belg.) 3 Colloq., **1955**, стр. 185; C. A., **51**, 14554 (1957).
30. F. Karush, J. Phys. Chem., **56**, 70 (1952).
31. R. H. McMenamy, J. L. Oncley, J. Biol. Chem., **233**, 1436 (1958).
32. H. Euler, B. Bucht, Ztschr. anorg. Chem., **126**, 267 (1922).
33. F. Kögl, J. G. Faber, Z. C. De Boer, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **69**, 482 (1950).
34. N. Grubhofer, L. Schleith, Naturwiss., **40**, 508 (1953).
35. G. Di Modica, E. Angeletti, Atti Acad. Sci. Torino, Cl. Sci. fis. mat. e nat., **87**, 164 (1952—1953); РЖХим., **1956**, 71826.
36. G. Di Modica, E. Angeletti, Ricerca Sci., **22**, 715 (1952); C. A., **47**, 6918d (1953).

37. W. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 1127 (1944).
38. G. Farina, F. Montanari, A. Negrini, *Gazz. chim. ital.*, **89**, 1548 (1959).
39. D. L. Garmaise, J. Colucci, *Am. pat.* 2957886 (1960); *C.*, **1962**, 302.
40. Г. Камай, Ю. Ф. Гатиллов, *ЖОХ*, **34**, 782 (1964).
41. T. Möeller, E. Gulyas, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **5**, 245 (1958).
42. T. Moeller, E. Gulyas, R. H. Marshall, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **9**, 82 (1959).
43. F. B. Kipping, J. J. Wren, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3246.
44. A. E. Flood, E. L. Hirst, J. K. L. Jones, Там же, **1948**, 1679.
45. S. Berlingozzi, G. Serchi, G. Adembri, *Sperimentale, Sez. chim. biol.*, **2**, 89 (1951); *C. A.*, **46**, 4070g (1952).
46. G. B. Bonino, V. Carassiti, *Nature*, **167**, 569 (1951).
47. S. Berlingozzi, G. Adembri, G. Bucci, *Gazz. chim. ital.*, **84**, 393 (1954); *РЖХим.*, **1955**, 23850.
48. M. Kotake, T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2973 (1951).
49. T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, *J. Inst. Polytechn. Osaka City Univ., Ser. C*, **2**, N 1, 33 (1951); *C. A.*, **46**, 7075h (1952).
50. T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **72**, 745 (1951).
51. N. Nakamura, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec.*, **72**, 789 (1951).
52. Y. Fujisawa, *J. Osaka City Med. Center*, **1**, 7 (1951); *C. A.*, **48**, 13550d (1954).
53. M. Mason, C. P. Berg, *J. Biol. Chem.*, **195**, 515 (1952).
54. T. Miwa, A. Ohsuka, T. Sahan, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **74**, 113 (1953).
55. K. Closs, C. M. Haug, *Chem. a. Ind.*, **1953**, 103.
56. V. Klingmüller, L. Maier-Sihle, *Hoppe-Seylers Ztschr. Physiol. Chem.*, **308**, 49 (1957).
57. R. Weichert, *Acta Chem. Scand.*, **8**, 1542 (1954); **9**, 547 (1955).
58. C. E. Dent, *Biochem. J.*, **43**, 169 (1948).
59. C. E. Dalgliesh, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 137.
60. C. E. Dalgliesh, *Biochem. J.*, **52**, 3 (1952).
61. C. E. Dalgliesh, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3940.
62. R. Condsen, A. H. Gordon, A. J. P. Martin, *Biochem. J.*, **38**, 224 (1944).
63. J. P. Lambrooy, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 133 (1954).
64. L. E. Rhuland, E. Work, R. F. Denman, D. S. Hoare, Там же, **77**, 4844 (1955).
65. C. L. De Ligny, H. Nieboer, J. J. M. De Vijlder, J. H. Van Villingen, *Rec. trav. chim. Pays-Bas.*, **82**, 213 (1963).
66. S. F. Contractor, J. Wragg, *Nature*, **208**, 71 (1965).
67. W. Meyer, F. Merger, *Ann.*, **644**, 65 (1961).
68. E. Buchar, K. Suchy, *Maggar Kem. Folyoirat*, **64**, 45 (1958); *C. A.*, **52**, 11518f (1958).
69. A. Albert, E. P. Serjeant, *Nature*, **199**, 1098 (1963).
70. I. Kikkawa, *Yakugaku Zasshi*, **81**, 732 (1961); *C. A.*, **55**, 26005c (1961).
71. M. Tomita, M. Sugamoto, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 1141 (1962); *C. A.*, **58**, 6873c (1963).
72. A. Alessandro, C. M. Caldarella, *Boll. chim. farmac.*, **93**, 404 (1954); *C. A.*, **49**, 4235d (1955).
73. J. Kisbye, B. E. Nielsen, I. L. Handler, *Dansk Tidsskr. Farm.*, **35**, 121, 141 (1961); *C. A.*, **56**, 1376a (1962).
74. H. Krebs, R. Rasche, *Naturwiss.*, **41**, 63 (1954).
75. H. Krebs, R. Rasche, *Ztschr. anorg. allg. Chem.*, **276**, 236 (1954).
76. H. Krebs, R. Rasche, A. J. Wagner, *J. Diwald, Angew. Chem.*, **66**, 329 (1954).
77. H. Krebs, J. Diwald, H. Arlitt, J. A. Wagner, *Ztschr. anorg. allg. Chem.*, **287**, 98 (1956).
78. H. Krebs, J. Diwald, J. A. Wagner, *Angew. Chem.*, **67**, 705 (1955).
79. H. Krebs, J. A. Wagner, *J. Diwald, Chem. Ber.*, **89**, 1875 (1956).
80. H. Krebs, *Die Trennung von Racematen auf chromatographischem Wege*, Westdeutscher Verlag, 1956.
81. H. Krebs, J. Diwald, *Пат. ФРГ 1013655* (1956); *C.*, **1958**, 4625.
82. H. Krebs, J. Diwald, *Пат. ФРГ 1016713* (1958); *РЖХим.*, **1959**, 72201.
83. W. Lautsch, D. Heinicke, *Kolloid. Ztschr.*, **154**, 1 (1957).
84. M. Ohara, I. Fujita, T. Kwan, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 2049 (1962).
85. M. Ohara, K. Ohta, T. Kwan, Там же, **37**, 1 (1964).
86. M. Ohara, C. J. Chen, T. Kwan, Там же, **39**, 137 (1966).
87. H. Krebs, A. Wagner, *Пат. ФРГ 1013637* (1957); *C. A.*, **54**, 329a (1960).
88. H. Musso, *Chem. Ber.*, **91**, 349 (1958).
89. Г. Камай, Г. М. Русецкая, *ДАН*, **143**, 596 (1962).

90. K. H. König, Дисс., 1956, цит. по Schulz R. C., Kaiser E., Adv. Polymer Sci., 4, 301 (1965).
91. R. Tsuchida, M. Kobayashi, A. Nakamura, J. Chem. Soc. Japan, 56, 1339 (1935).
92. R. Tsuchida, M. Kobayashi, A. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Japan, 11, 38 (1936).
93. G. Karagounis, G. Coumoulos, Nature, 142, 162 (1938).
94. M. Henderson, H. Rule, Там же, 142, 163 (1938).
95. G. Karagounis, G. Coumoulos, Praktika, 13, 414; C., 1939, I, 4740.
96. G. K. Schweitzer, C. K. Talbott, J. Tennes Acad. Sci., 25, 143 (1950); C. A., 46, 11004e (1952).
97. T. S. Piper, J. Am. Chem. Soc., 83, 3908 (1961).
98. D. H. Busch, J. C. Bailar, Там же, 75, 4574 (1953).
99. D. H. Busch, J. C. Bailar, Там же, 76, 5352 (1954).
100. J. R. Kuebler, J. C. Bailar, Там же, 74, 3535 (1952).
101. Е. И. Клубуновский, В. В. Патрикеев, ДАН, 78, 485 (1951).
102. Y. Ykeda, Bull. Liberal. Arts Coll., Nakayama Univ. (Nat. Sci.) 4, 27 (1954); C. A., 49, 9583i (1955).
103. Г. Камай, Е. И. Клубуновский, Ю. Ф. Гатилов, Г. С. Ходаков, ДАН, 139, 1112 (1961).
104. В. В. Патрикеев, Н. И. Шуйкин, Е. И. Клубуновский, Авт. свид. СССР 95526 (1953).
105. Е. И. Клубуновский, Авт. свид. СССР 150528 (1963); Бюлл. изобр., 1963, № 16, 13.
106. E. Ferroni, R. Cini, J. Am. Chem. Soc., 82, 2427 (1960).
107. R. Curti, U. Colombo, F. Clerici, Gazz. chim. ital., 82, 491 (1952).
108. R. Curti, U. Colombo, J. Am. Chem. Soc., 74, 3961 (1952).
109. A. H. Beckett, P. Anderson, Nature, 179, 1074 (1957).
110. Е. И. Клубуновский, Л. М. Волкова, А. Е. Агрономов, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, 2101.
111. L. H. Klemm, D. Reed, J. Chromatogr., 3, 364 (1960).
112. L. H. Klemm, K. B. Desai, J. R. Spooner, Там же, 14, 300 (1964).
113. G. Karagounis, Helv. chim. Acta, 32, 1840 (1949).
114. G. Karagounis, E. Charbonnier, E. Flöss, J. Chromatogr., 2, 84 (1959).
115. H. Fischgold, R. Ammon, Biochem. Ztschr., 234, 39 (1931); C., 1931 II 1545.
116. I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin, Bull. Soc. chim. France, 1957, 450.
117. Y. Gault, H. Felkin, Там же, 1965, 742.
118. P. S. Fredricks, J. M. Tedder, Proc. Chem. Soc., 1959, 9; R. Stern, E. R. Atkinson, Chem. a. Ind., 1962, 1758.
119. C. L. Arcus, L. A. Cort, T. J. Howard, Le Ba Loc, J. Chem. Soc., 1960, 1195.
120. D. R. Moore, A. D. Kossoy, Anal. Chem., 33, 1437 (1961).
121. P. J. Porcaro, V. D. Johnston, Там же, 33, 1748 (1961).
122. W. Doering, W. R. Roth, Tetrahedron, 18, 67 (1962).
123. F. Weygand, B. Kobl., A. Prox, M. A. Tilak, I. Tomida, Hope-Seylers Ztschr. physiol. Chem., 322, 38 (1960).
124. J. Casanova, J. Corey, Chem. a. Ind., 1961, 1664.
125. E. Gil-Av, D. Nurok, Proc. Chem. Soc., 1962, 146.
126. E. Gil-Av, R. Charles, G. Fischer, J. Chromatogr., 17, 408 (1965).
127. E. Gil-Av, R. Charles-Sigler, G. Fischer, D. Nurok, J. Gas Chromatogr., 4, 51 (1966).
128. B. Halpern, J. W. Westley, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1965, 361.
129. B. Halpern, J. W. Westley, Chem. Comm., 1965, 246.
130. B. Halpern, J. W. Westley, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1965, 710.
131. B. Halpern, J. W. Westley, Chem. Comm., 1966, 34.
132. G. E. Pollock, V. I. Oyama, K. D. Johnson, J. Gas Chromatogr., 3, 174 (1965).
133. G. E. Pollock, V. I. Oyama, Там же, 4, 126 (1966).
134. H. C. Rose, R. L. Stern, B. L. Karger, Analyt. Chem., 38, 469 (1966).
135. S. V. Vitt, M. B. Saporowskaya, I. P. Gudkova, V. M. Belikov, Tetrahedron Letters, 1965, 2575.
136. F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. König, Angew. Chem., 75, 282 (1963).
137. H. C. Beyerman, Maassen van den Brink, F. Weygand, A. Prox, W. König, L. Schmidhammer, E. Nintz, Rec. trac. chim., Pays-Bas, 84, 213 (1965).
138. G. Karagounis, G. Lippold, Naturwiss., 46, 145 (1959).
139. G. Goldberg, W. A. Ross, Chem. a. Ind., 1962, 657.
140. A. Murai, Y. Tachikawa, J. Chromatogr., 14, 100 (1964).
141. N. A. Goeckner, Diss. Abstr., 19, 3127 (1959).
142. G. Karagounis, E. Lemperle, Ztschr. analyt. Chem., 189, 131 (1962).
143. E. Gil-Av, B. Feibusk, R. Charles-Sigler, Tetrahedron Letters, 1966, 1009.
144. A. K. Macbeth, J. A. Mills, R. Pettit, J. Chem. Soc., 1950, 3538.

145. J. F. Bunnett, J. L. Marks, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5893 (1952).  
146. J. F. Bunnett, Ам. пат. 2750347 (1956); С. А., **50**, 12552g (1956).  
147. A. Santoro, Baskerville Chem. J., City Coll. of N. Y., **4**, N 1, 8 (1953); С. А., **48**, 4448i (1954).  
148. N. Grubhofer, L. Schleith, Hoppe Seylers Ztschr. Physiol. Chem., **296**, 262 (1954).  
149. Е. И. Клубуновский, Дисс. ИОХ АН СССР, 1966, стр. 102.  
150. S. Tsuboyama, M. Yanagita, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo), **53**, 245 (1959).  
151. J. A. Lott, W. Riemann, J. Org. Chem., **31**, 561 (1966).  
152. Н. В. Хромов-Борисов, С. П. Кожевников, ЖОХ, **31**, 2926 (1961).  
153. G. Losse, H. Jeschkeit, G. Fickert, H. Rabe, Naturforsch., **17-b**, 419 (1962).  
154. Бельг. пат. 621135 (1962); С. А., **60**, 661f (1964).  
155. Patentanmeldung 1211 397 (24.2.1966); Literaturschnelldienst, **12**, 2172 (1966).  
156. H. Suda, R. Oda, Mem. Fac. Technol. Kanazawa Univ., **2**, 215 (1960); РЖХим., **1962**, 2Д140.  
157. T. I. Rabek, J. Morawiec, Polimery Tworzywa, **11**, 251 (1966).  
158. W. M. Trochimczuk, T. I. Rabek, Intern. Symp. Makromol. Chem., Prague, 1965, Abstracts, A567.  
159. W. Trochimczuk, Polimery Tworzywa, **11**, 279 (1966).  
160. S. Tsuboyama, Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 1004 (1962).  
161. E. Selegny, N. Thoal, M. Vert, Cr., **262c**, 189 (1966).  
162. A. Rieche, H. Gross, Пат. ГДР 20475 (1958); С. А., **36**, 1610g (1962).  
163. В. В. Коршак, С. В. Рогожин, В. А. Даванков, Авт. свид. СССР 176064 (1965); Бюлл. изобр., **1965**, № 21, 47.  
164. В. В. Коршак, С. В. Рогожин, В. А. Даванков, С. Г. Вырбанов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 544.  
165. C. W. Roberts, D. H. Haigh, J. Org. Chem., **27**, 3375 (1962).  
166. G. Manecke, S. Singer, Makromol. Chem., **39**, 13 (1960).  
167. G. Manecke, G. Gunzel, Там же, **51**, 199 (1962).  
168. G. Manecke, H.-J. Förster, Там же, **91**, 136 (1966).  
169. J. Noguchi, S. Tokura, M. Inomata, C. Asano, J. Chem. Soc., Japan, Ind., Chem. Sect., **68**, 904 (1965).  
170. D. L. Garmaise, Ам. пат. 2957917 (1960); С. А., **55**, 5349d (1961).  
171. E. Selegny, J. Huguet-Luzaic, Y. Merle, C. r., **262c**, 71 (1966).  
172. D. Braun, Anomalien bei Ionenaustausch-Vorgängen, Berlin, 1961.  
173. R. C. Schulz, Koll. Ztschr., **197**, 55 (1964); Хим. и технол. полимеров, **1965**, № 2, 54.  
174. R. C. Schulz, E. Kaiser, Adv. Polymer Sci., **4**, 236 (1965).  
175. И. Н. Толчиева, Усп. химии, **35**, 1788 (1966).  
176. Y. Minoura, M. Takebayashi, C. C. Price, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4689 (1959).  
177. R. Buyle, Chem. a. Ind., **1966**, 195.  
178. M. S. Toy, C. C. Price, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2613 (1960).  
179. В. В. Коршак, С. В. Рогожин, В. А. Даванков, Ю. А. Давидович, Т. А. Макарова, Усп. химии, **34**, 777 (1965).  
180. M. Szwarc, Adv. Polymer Sci., **4**, 1 (1965).  
181. R. K. Kulkarni, H. Morawetz, J. Polymer Sci., **54**, 491 (1961).  
182. R. C. Schulz, P. Elzer, W. Kern, Makromol. Chem., **42**, 197 (1961).  
183. T. Ida, K. Noda, S. Takahashi, I. Umsumi, Там же, **73**, 215 (1964).  
184. Y. Minoura, N. Sakota, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **83**, 912 (1962).  
185. R. C. Schulz, H. Harimann, Makromol. Chem., **65**, 106 (1963).  
186. F. H. Spedding, J. E. Powell, H. J. Svec, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6125 (1955).  
187. G. Dickel, K. Becker, Chem. Ing. Technik, **28**, 529 (1956).  
188. С. Е. Бреслер, А. И. Егоров, Б. П. Константинов, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 1938.  
189. K. Toy, Y. Izumi, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, **35**, 1422 (1962); **36**, 743, 829 (1963).  
190. K. Toy, Там же, **36**, 739 (1963).  
191. S. Tsuboyama, Там же, **38**, 354, (1965); **39**, 698 (1966).  
192. N. J. Leonhard, W. J. Middleton, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5114 (1952).  
193. T. Tsuruta, S. Inoue, I. Tsukuta, Makromol. Chem., **84**, 298 (1965).  
194. J. Furukawa, S. Akutsu, T. Saegusa, J. Chem. Soc., Japan, Ind. Chem. Sect., **68**, 909 (1965); Makromol. Chem., **94**, 68 (1966).  
195. P. Pino, F. Ciardelli, G. P. Lorenzi, G. Natta, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1487 (1962).  
196. Англ. пат. 914569 (1963); С. А., **58**, 6943 (1963).  
197. P. Pino, G. Montagnoli, F. Ciardelli, E. Benedetti, Makromol. Chem., **93**, 158 (1966).