

УДК 541.64; 541.128;

© 1991 г.

**ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ РЕАГЕНТОВ,
ЗАКРЕПЛЕННЫХ НА ПОЛИМЕРНЫХ НОСИТЕЛЯХ**

Шеррингтон Д.

В обзоре рассмотрены химические аспекты получения и применения закрепленных на полимерных носителях катализаторов (кислотно-основных, металлокомплексных, твердофазных пептидного синтеза), высокоселективных хелатирующих лигандов. Предложен подход к конструированию таких систем, заключающийся в создании композитных структур на основе прочного полимерного каркаса и химически связанный с ним полимерной матрицы — носителя функциональных групп.

Библиография — 35 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1494
II. Получение полимерных носителей	1495
III. Иммобилизация реагентов	1497
IV. Модели реакций	1499
V. Применение закрепленных реагентов	1500
VI. Конструирование систем, закрепленных на полимерах реагентов	1506
VII. Заключение	1510

I. ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия отмечены большими успехами в синтезе и применении в различных химических и биохимических процессах реагентов нового типа, содержащих реакционноспособные или взаимодействующие между собой функциональные группы, ковалентно связанные с основной полимерной цепью. В данном обзоре будут обсуждены лишь химические аспекты применения таких реагентов; их использование, например, в биохимии, хроматографии, диагностике, в качестве сенсоров рассматриваться не будет.

Издан ряд авторитетных монографий, подробно освещдающих эту новую область полимерной химии [1–7], к ним мы отсылаем заинтересованных читателей. Кроме того, состоялось несколько международных симпозиумов по этой проблеме; материалы каждого из них также опубликованы [8–12].

Хотя в большинстве практических случаев закрепленные реагенты были созданы на базе полимерных сферических гранул, в принципе в качестве носителя (матрицы) могут быть использованы также линейные растворимые полимеры, пористые спиральные смолы или макроскопические полимерные объекты. Рассматриваемые в обзоре химически связанные с матрицей функциональные группы — это реагенты, защитные группы, лиганды, металлокомплексные или другие (кислотные, основные, мицеллярные, межфазного переноса) катализаторы.

Иммобилизация реагентов на носителях обладает целым рядом несомненных достоинств. Закрепление функциональных групп на макромолекулах и использование таких реагентов сразу же облегчает процессы отделения и очистки целевых продуктов.

Использование избытка полимерных реагентов не вызывает затруднений в последующей обработке реакционной смеси; при этом ценные

материалы, такие как оптически активные катализаторы или комплексы металлов платиновой группы легко поддаются многократному использованию или могут быть сохранены для повторной работы. С экологической точки зрения весьма эффективно выглядит инкапсулирование корродирующих вредных и токсичных веществ. Очевидны и технологические выгоды, так как полимерные реагенты удобны для проведения газо- и жидкофазных реакций, периодических и непрерывных процессов. Наконец, следует отметить и целый ряд существенных преимуществ в химическом плане. Иммобилизованные группы по сути своей пространственно несвободны и поэтому реагируют как бы в состоянии бесконечного разбавления. С другой стороны, возможно повышение реакционной способности двух и более функциональных групп благодаря их близкому взаимному расположению. Предполагается, что при использовании таких реагентов уменьшится вклад побочных реакций и возрастет эффективность (в том числе селективность) основных процессов; кроме того, появляются условия для образования и стабилизации промежуточных активных частиц, которые либо вообще не фиксируются в гомогенных растворах, либо столь недолговечны, что не играют полезной роли в синтезе целевого продукта.

Конечно, надо быть реалистом и признать, что у полимерных реагентов есть и потенциальные недостатки. К наиболее очевидным и важным относится их первоначальная высокая стоимость и коммерческая недоступность. Однако на практике оба эти фактора уравновешиваются преимуществами, рассмотренными выше, особенно, если учитывать и уменьшение вклада побочных процессов. Во всех случаях, однако, надо не забывать о возможных осложнениях при протекании аналогичных реакций в гомогенных условиях.

II. ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ

Хотя в качестве основы для закрепленных реагентов в принципе пригодны самые разнообразные физические формы полимера, на практике наиболее удобным оказалось использование сферических гранул сшитых полимеров, получаемых в лабораторном и промышленном масштабе сусpenзионной полимеризацией [13]. Обычно органическая фаза, представляющая собой винильный мономер и дивинильный сомономер — спиватель, диспергируется в виде капель в водной среде, содержащей водорастворимый полимер — стабилизатор сусpenзии. Свободно-радикальный инициатор растворяется в капельках мономера, которые при протекании полимеризации из подвижных жидких постепенно становятся жесткими и твердыми полимерными частицами (гранулами). Гранулы отфильтровывают и отмывают от водной фазы, затем из них экстрагируют остатки сомономеров растворителем, вызывающим набухание полимера, а затем сушат.

Сусpenзионная полимеризация должна проводиться в строго контролируемых условиях, при этом выбор водорастворимого стабилизатора в ряде случаев имеет решающее значение. Использование плоскодонного реактора позволяет добиться максимальной интенсивности турбулентности при заданной величине энергии, передаваемой смеси мешалкой.

Внутренняя структура гранул может регулироваться в процессе полимеризации и другими параметрами: количеством спивающего сомономера, типом и объемом разбавителя — порообразователя (органического растворителя), добавленного в мономерную фазу. Без порообразователя и при низком (обычно менее 5 об. %) содержании спивателя получают так называемые полимерные гели. По внешнему виду они прозрачны и стеклообразны. Если порообразователь и спивающий агент

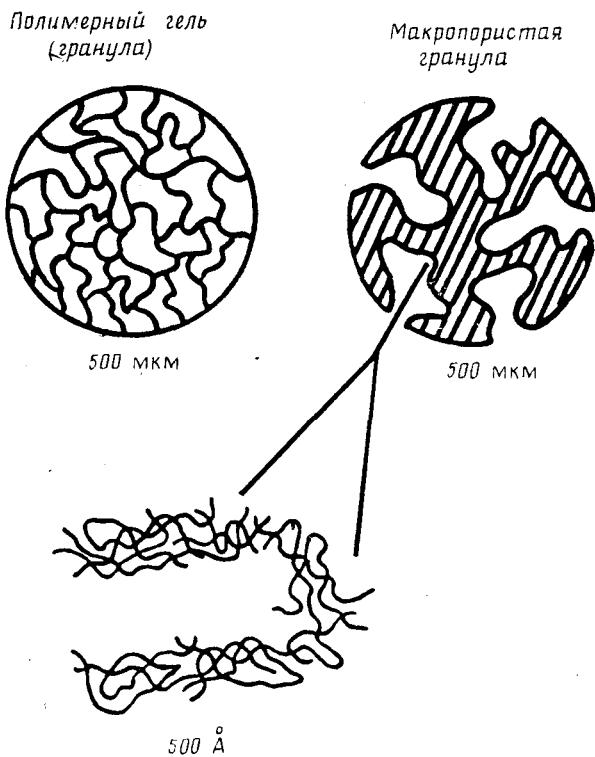


Рис. 1. Гранулы полимерного геля (1) и макропористой смолы (2)

используются в большей концентрации (обычно выше 20 об. %), то образуются непрерывные пористые структуры (макропористые или макросетчатые смолы). Обычно они имеют матовую и грубую поверхность. Эти варианты носителей схематично представлены на рис. 1. Полимерные гели сравнительно однородны по структуре, в то время как макропористые образцы имеют сплошную пористость с областями сильных сшитых и перепутанных полимерных цепей.

В последние годы все большее значение приобретают методы регулирования внутренней структуры смол. Материалы с развитой поверхностью и большим числом малых пор получают при высоком содержании сшивателя (>50 об. %) и использовании растворителя-порообразователя, сильно сольватирующего полимер. Однако материалы с малой удельной поверхностью и большим числом крупных пор могут быть произведены намного проще — с использованием порошкообразных порообразователей. В [14] обсуждены особенности морфологии таких полимеров и предложена для них комплексная структурная модель (рис. 2).

Одним из наиболее важных рабочих параметров реактивов, закрепленных на полимерах, является относительное содержание активных групп, выражаемое мольным процентом мономерных звеньев, несущих требуемые для конкретной цели функциональные группы. Для полимерных гелей, особенно очень слабо (<2 %) сшитых, этот показатель может достигать 100 %. В макропористых объектах большое число звеньев находится в плотносшитом окружении полимерной матрицы, и многие из них недоступны для химической модификации. При использовании

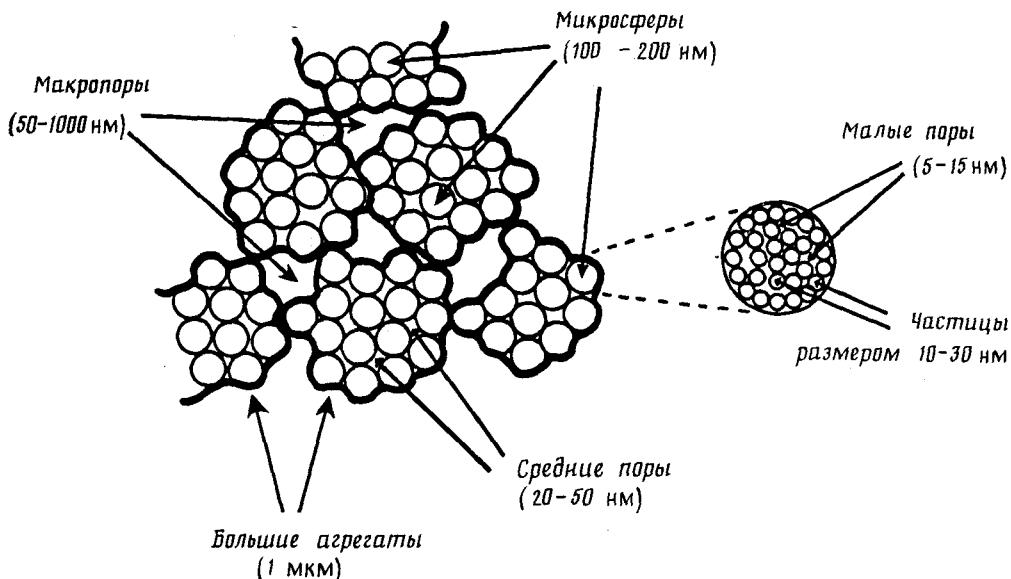


Рис. 2. Модель структуры макропористой смолы

функционального сомономера (см. гл. III) также будет иметь место некоторое количество экранированных активных групп. Экспериментально показано, что в макропористых образцах максимальная степень «загруженности» мономерных звеньев не превышает 40%. Отметим, что макропористые смолы, в отличие от полимерных гелей, пригодны для использования в колонках.

III. ИММОБИЛИЗАЦИЯ РЕАГЕНТОВ

Реакционноспособные функциональные группы могут быть введены в полимерную матрицу двумя различными методами. Если предварительно синтезируемый полимер-носитель подвергается специальной химической обработке с целью введения требуемых групп, то это так называемый «путь химической модификации». Другой метод заключается в использовании в качестве компонента полимеризующейся смеси в процессе получения полимерного реагента функционального сомономера. Возможна также комбинация этих двух подходов.

Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки. Совершенно очевидно, что использование сомономеров позволяет четко устанавливать структуру функциональных групп и строго контролировать их число и распределение, т. е. иметь полную характеристику образца. Путь химической модификации — более легкий. Он базируется на доступных полимерах и более надежно, чем первый путь, обеспечивает введение активных групп в удобные области полимерной матрицы. Все эти факторы, а также меньшая стоимость конечного продукта, обеспечивают методу химической модификации самое широкое распространение. Далее, однако, мы увидим, что этот метод требует большой щадительности для достаточно чистого введения активных групп в полимер.

Для модификации полимеров-носителей (готовых или специально синтезированных) используются разнообразные химические реакции. В принципе любое химическое превращение малых молекул в растворе осуществимо и на аналогичных макромолекулярных структурах. На

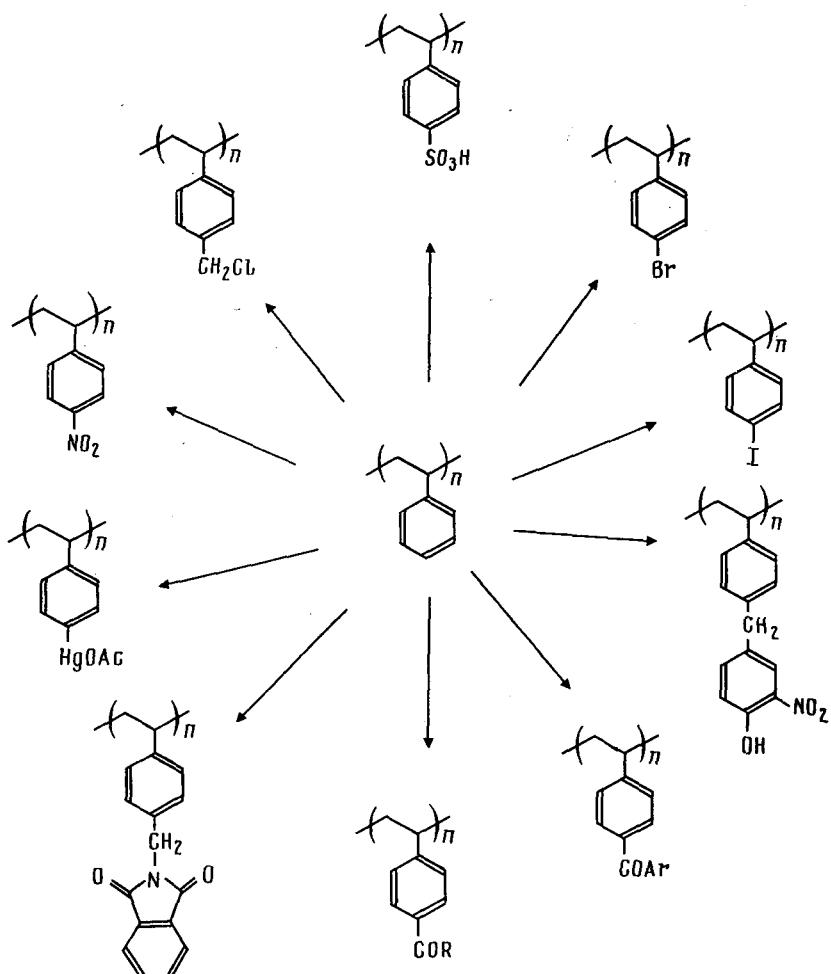


Рис. 3. Реакции электрофильного замещения в полистироле

практике, однако, выбор оптимальных условий реакции на полимерах требует большого объема экспериментальной работы. Для полимеров на основе стирола (ПС) различные реакции электрофильного замещения (рис. 3) протекают довольно легко. Некоторые из них, например хлорметилирование и сульфирование, осуществляются в промышленном масштабе. Так, сульфирование ПС используется для получения катионообменных смол, а кватернизация триметиламина хлорметилированными производными ПС — анионообменников [16]. Последний случай является примером второго важного типа реакций — нуклеофильных, используемых для введения функциональных групп в полимеры на основе стирола. Ряд других примеров приведен на рис. 4 [15]. Наряду с полистиролом, химия которого разработана особенно широко, большое распространение получили и другие полимеры. Например, в химии каучуков детально изучена функционализация полидиенов; опубликовано много работ по модификации полиалканов, содержащих двойную связь в главной цепи. Результаты некоторых из этих работ отражены на рис. 5.

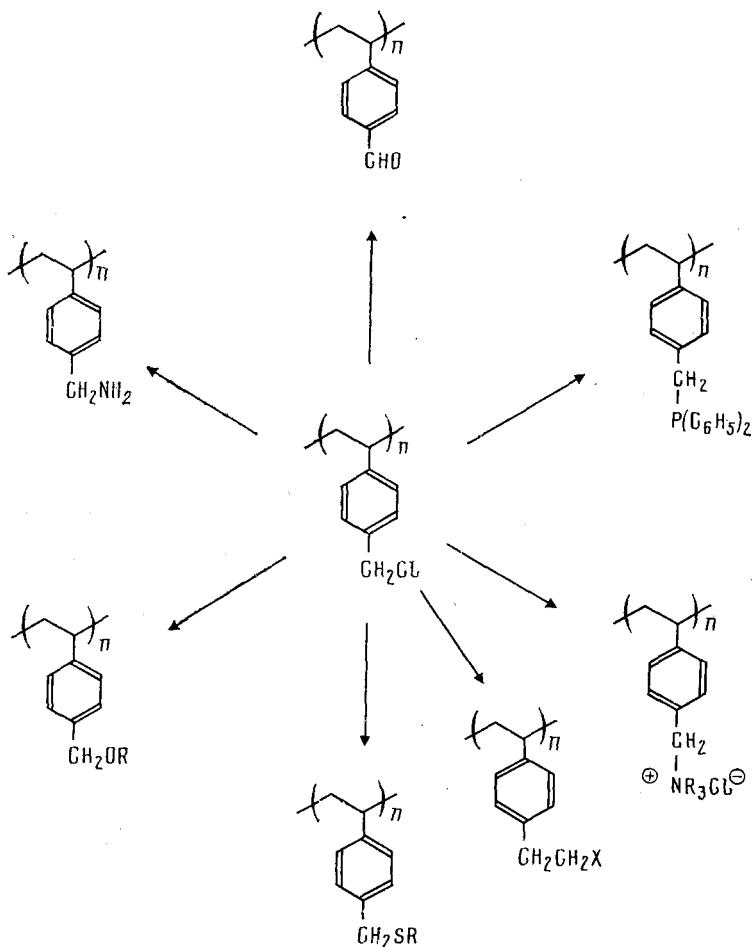


Рис. 4. Реакции нуклеофильного замещения в поли(хлорметилстироле)

IV. МОДЕЛИ РЕАКЦИИ

Вводя нужные функциональные группы в полимер-носитель, мы можем получать закрепленные реагенты для различных химических реакций. При этом наиболее желательна реализация идеальной ситуации «псевдогомогенности», при которой реагент проникает в полимерный материал и вступает в химические взаимодействия, вызываемые иммобилизованными группами, а образующиеся продукты быстро покидают реакционную зону. Таким образом полимерная матрица как бы выполняет ограниченную роль «держателя» функциональных групп, и ни реагент, ни продукт реакции не застrevают в ней. Термодинамические и кинетические параметры реакции принципиально не зависят от природы полимера и во всех практических случаях идентичны определенным для аналогичной гомогенной реакции в изотропном растворе.

К сожалению, идеальная ситуация редко достигается на практике. Как правило, возникают различные дополнительные осложнения из-за присутствия полимерной подложки. Например, если реагент хорошо сорбируется на полимере, скорость реакции возрастает. Напротив, реакция замедляется, если реагент частично вытесняется с полиме-

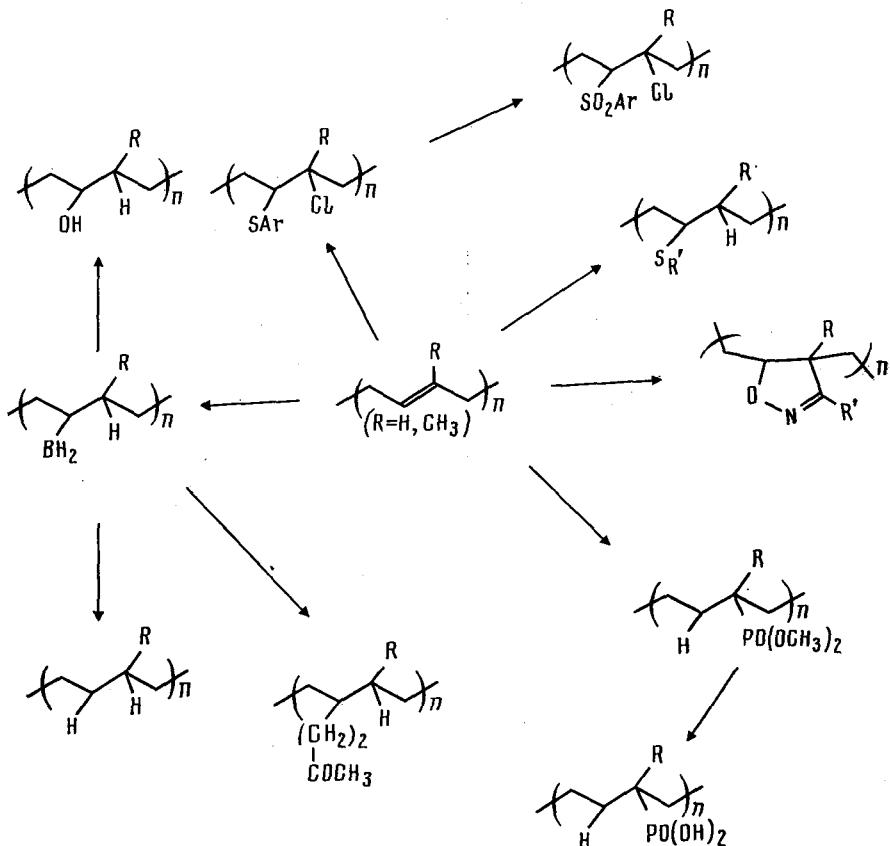


Рис. 5. Химическая модификация полидиенов

ра. Торможение реакции могут вызывать и конечные продукты. Кроме того, следует учитывать и прямое воздействие матрицы на кинетику процесса. Так, реагент может медленно диффундировать через граничный слой (рис. 6, I) или матрицу полимера (рис. 6, II) или через них обоих (рис. 6, III). Реагирующие молекулы, в зависимости от размеров, должны в разной степени испытывать кинетические ограничения, а большие молекулы просто по стерическим соображениям могут быть полностью «не приняты» полимером.

Все эти факторы и присущая полимерам сложность морфологии сильно затрудняют изучение истинной кинетики реакций с участием полимерных реагентов. Многочисленные работы, проводимые в этом направлении, помогают найти оптимальные критерии для выбора полимеров; их результаты обобщены в недавнем обзоре [17].

V. ПРИМЕНЕНИЕ ЗАКРЕПЛЕННЫХ РЕАГЕНТОВ

Области химического применения реагентов, закрепленных на полимерах, и соответствующие им оптимальные параметры представлены в табл. 1. Эти данные ни в коем случае не являются исчерпывающими и должны постоянно пополняться новой информацией, чтобы соответствовать современному уровню знаний. Например, из ранней работы по твердофазному синтезу пептидов следовало, что для уменьшения взаимодействия между растущими цепями необходимо было очень

низкое содержание активных групп в полимерном реагенте. Позже было показано, что с использованием сильно набухающих полиамидных матриц можно успешно синтезировать высокочистые олигопептиды при почти 100%-ной «загруженности» носителя функциональными группами [18].

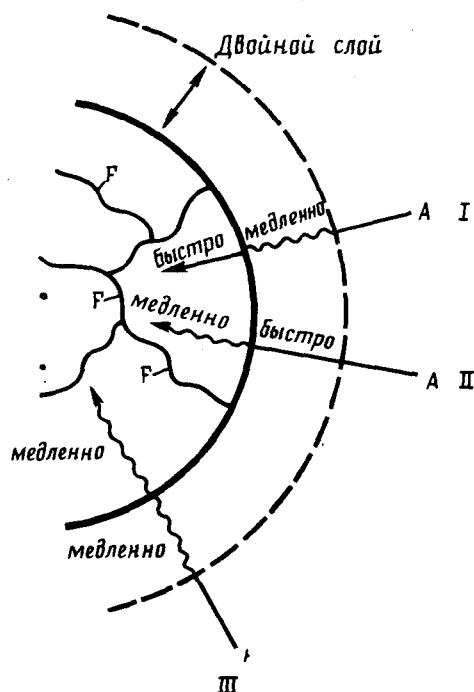


Рис. 6. Кинетические ограничения в реакциях на полимерной матрице. F – функциональные группы, A – реагент

Некоторые из оптимизированных параметров, приведенные в табл. 1, вполне очевидны, другие – нет. Так, для достижения наиболее эффективных весовых показателей полимерный реагент необходимо брать в стехиометрическом количестве, при этом степень его «загруженности» функциональными группами должна быть максимально высока.

Если же активность катализатора, содержащего закрепленные на полимерной матрице комплексы переходного металла, может снижаться за счет их самопроизвольной олигомеризации, следует четко разделить эти группы в пространстве, что легко достигается уменьшением «загруженности» матрицы.

1. Полимерные сульфокислотные катализаторы

Типичные структуры катионо- и анионообменных смол могут быть представлены формулами (I) и (II).

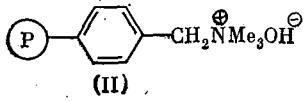
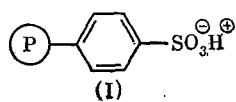


Таблица 1

Области применения и соответствующие оптимальные свойства реагентов, закрепленных на полимерных носителях

Область применения	Гидрофобные	Гидрофильные	Полимерные гели	Макропористые смолы	Степень замещения функциональными группами		
					Низкая	Средняя	Высокая
Полимерные реагенты	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Полимерные кислотные катализаторы	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Металлокомплексные катализаторы	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Катализаторы фазового переноса	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Катализаторы твердофазного пептидного синтеза	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Полимерные хелатирующие агенты	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Примечание. Данные таблицы ограничены, в основном, химическими приложениями. Аналогично могут быть обобщены данные о применении иммобилизованных реагентов в биохимии, процессах разделения.

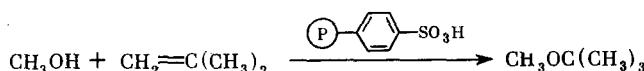
Полимеры на основе стирола были разработаны вскоре после второй мировой войны, и ученые США, Великобритании, ФРГ, быстро наладившие их промышленный выпуск, сразу же поняли, что эти материалы могут найти широкое применение в качестве основы твердых кислотных и основных катализаторов. Действительно, за 1945–1965 гг. на эту тему появилось несколько тысяч публикаций.

Наиболее перспективными оказались полимерные сульфокислоты, которые по кислотным свойствам не отличались от H_2SO_4 и могли длительно работать при ~ 100 – $120^\circ C$. По термостойкости им уступают анионобменные смолы на основе ПС, содержащие группы $NR_3(OH)^-$, и этот их недостаток до сих пор не преодолен.

Многие из ранее рассмотренных достоинств закрепленных реагентов проявляются при использовании твердых полимерных кислот, но, по-видимому, наиболее важным преимуществом их является то, что вызывающие коррозию кислотные группы, находясь в окружении углеводородного полимера, фактически выведены из какого-либо контакта с металлическими частями установки; и кроме того, твердая форма кислоты позволяет проводить газо- и жидкофазные реакции в непрерывном проточном режиме в больших колонках.

Несмотря на эти ранние основополагающие работы, крупномасштабное применение таких катализаторов началось значительно позже, но уже в настоящее время полимерные кислотные катализаторы — важный компонент химических технологий.

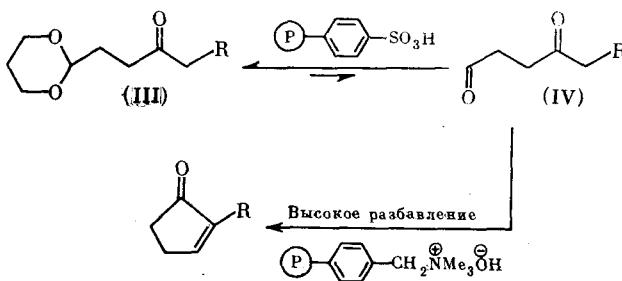
По-видимому, наибольшее значение имеет их использование в синтезе метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЭ) из метанола и изобутилена:



Метил-*трет*-бутиловый эфир – основной органический антидетонатор, заменяющий тетраэтилсвинец в бензине. Он должен применяться в больших количествах (~15 об. %), так что замена свинца целиком определяется тем, как быстро будут построены и введены в эксплуатацию установки по производству МТБЭ. В 1986 г. во всем мире на 30 установках было выпущено 6 млн. т МТБЭ.

Аналогичные полимерные кислотные катализаторы в настоящее время используются в производстве высших эфиров, в процессах гидратации пропилена и бутена-1 в изопропанол и бутиловый спирт соответственно, при алкилировании фенола, димеризации циклогексанона, в синтезах метилизобутилкетона, бисфенола А и метакрилатов.

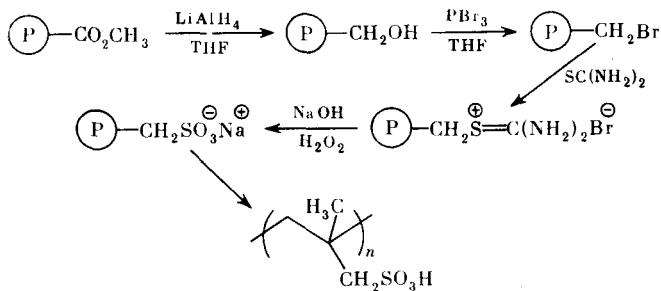
Иммобилизация кислот на одних полимерных гранулах и оснований на других открывает необычные возможности смешения таких кислот и оснований в одном реакторе без видимой нейтрализации. Эта ситуация была реализована и весьма остроумно использована в синтезе простагландинов [21]:



Ацеталь (III) термодинамически более выгоден, чем альдегид (IV), и в присутствии полимерной кислоты равновесие почти нацело сдвинуто влево. Однако даже эта малая концентрация (IV) позволяет в присутствии полимерного основного катализатора протекать почти исключительно реакции внутримолекулярной дегидратации, приводящей к цепевому продукту. Его непрерывное накопление обеспечивается и тем, что расходование (IV) постепенно сдвигает начальное равновесие между (III) и (IV) в сторону (IV).

Основным препятствием для расширения промышленного применения полимерных сульфокислот является их ограниченная термостабильность. Сульфирование ароматических соединений – обратимая реакция, и в присутствии воды при температуре выше 120°С происходит постепенное десульфирование смол. Если бы удалось создать смолы с повышенной стабильностью, многие реакции, катализируемые кислотами, технологически могли бы проводиться с использованием полимерных кислот. Были предприняты многочисленные попытки повысить стабильность смол (результаты этих работ обобщены в недавнем обзоре [12]).

Известно, что алифатические сульфокислоты десульфируются значительно труднее чем ароматические, так что решение проблемы стабильности виделось в получении таких смол на основе полностью алифатических углеводородов. С этой целью в содружестве с Виддеке из Технического университета (Брауншвейг) мы провели химическую модификацию полиметилметакрилата, спитого дивинилбензолом, по схеме [23]:



Действительно, полученная таким способом полимерная алифатическая сульфокислота в воде при 200°С была более стабильна, чем обычная ароматическая кислота с бензольными или бензильными группами (рис. 7). Однако степень сульфирования была невысока, а путь синтеза слишком дорогим для практической реализации.

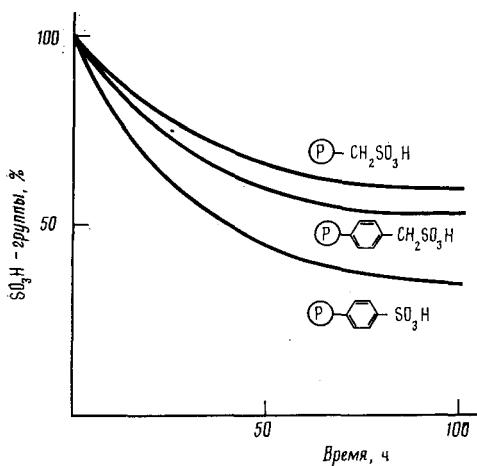
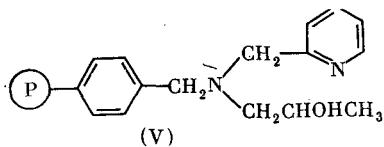


Рис. 7. Стабильность полимерных сульфокислот в воде при 200° С

Гидрирования, гидроформилирования, изомеризации и олигомеризации олефинов [14]. Гораздо меньше известно о катализаторах окисления [24]. Это объясняется тем, что сами по себе гомогенные металлокомплексные катализаторы окисления изучены довольно слабо; кроме того, существуют весьма серьезные опасения, что органические полимеры не смогут надежно противостоять сильно окислительным средам. Однако с недавних пор ситуация все больше и больше начинает меняться. В нашей лаборатории удалось осуществить иммобилизацию производных Mo^{VI} и V^{V} на смолах полистирольного и полиметилметакрилатного типов и успешно использовать полученные катализаторы в эпоксидировании циклогексена (источником кислорода служил гидропероксид *трет*-бутила). Например, синий полимерный комплекс образовывался при обменной реакции между $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ и полимерным лигандом (V).

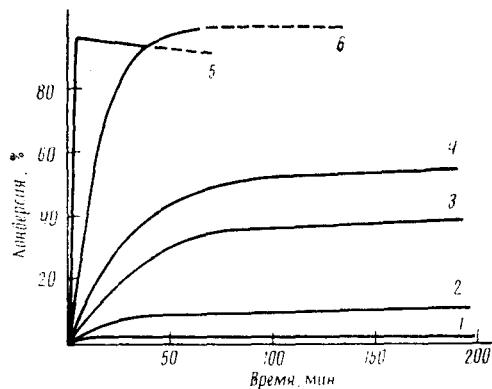


2. Катализаторы — комплексы переходных металлов, закрепленные на полимерных носителях

Давно уже признано, что иммобилизация высокоактивных и селективных гомогенных катализаторов — комплексов переходных металлов — на полимерных носителях с сохранением всех их катализических свойств и в «гетерогенном» состоянии, чрезвычайно перспективна в экономическом отношении. В основном, работы по иммобилизации комплексов переходных металлов были направлены на создание катализаторов гидрирования, гидроформилирования,

Синий комплекс оказался неактивным, но при обработке его избытком гидропероксида трет-бутила мы получили ярко-желтый комплекс (на полимерном носителе), перспективный в качестве катализатора (рис. 8). Основное внимание в этой работе уделялось устойчивости закрепленной каталитической системы к «вымыванию» комплекса металла. Потери Mo^{VI} тщательно контролировались в последовательных

Рис. 8. Кинетика эпоксидирования циклогексена действием гидропероксида трет-бутила в присутствии Mo - и V -содержащих катализаторов:
1 – без катализатора; 2 – неактивированный полимерный комплекс Mo ; 3 – V -полимерный комплекс; 4 – V -гомогенный катализатор; 5 – Mo -гомогенный катализатор; 6 – активированный полимерный комплекс Mo



циклах работы катализатора, и с некоторыми лигандами были получены высокостабильные системы, в которых «вымывание» металла, экстраполированное на 10 циклов, стремилось к нулю [25]. Остается, однако, большая потребность в полимерных носителях с более высокой термоокислительной устойчивостью, и в этом направлении сегодня проводятся активные исследования.

3. Селективные ионообменные смолы хелатного типа

Большие возможности промышленного использования заложены в полимерных реагентах другой направленности – селективно хелатирующих ионообменных смолах. В принципе, эффективные гомогенные лиганды могут быть прикреплены к полимерной основе и полученные таким образом материалы использовать для избирательного связывания ионов некоторых металлов. Совершенно неожиданно на практике этот подход оказался неудачным, и мы все больше утверждаемся в мнении, что ответственны за это два следующих фактора. Во-первых, используемые смолы в большинстве своем гидрофобны, и, по-видимому, тесный молекулярный контакт между иммобилизованным лигандом и подвижной водной фазой не достигается, вследствие чего условия комплексообразования, относящиеся к свободному лиганду в изотропном растворе, здесь не выполняются. Во-вторых, большая часть описанных в литературе [26] смол хелатного типа – это специально сконструированные лиганды, полученные многоступенчатой химической модификацией полимера-носителя. При этом возникает целый ряд проблем частного и общего характера. Предположим, что синтез лиганда или других закрепленных функциональных остатков проходит в четыре стадии, на каждой из которых достигается вполне приемлемый выход в 70 %. Тогда в копечном продукте содержание целевой структуры составит $(0,7)^4$, т. е. 25 %. В результате не только довольно низка «заряженность» полимера требуемыми функциональными группами, но и, что по-видимому более важно, ~50 % всех введенных групп не несет полезной нагрузки. Поэтому неудивительно, что смола, предназначенная для избирательного хелатирования определенного иона металла, чаще всего слабо проявляет эти свойства.

Таблица 2

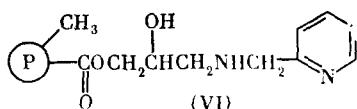
Выделение Cu^{II} из раствора сульфатов Cu^{II} и Zn^{II}
при pH и $25^\circ C$ (концентрация Cu^{II} — 1 г/л, Zn^{II} — 150 г/л)

Смола *	Емкость смолы, г металла/г смолы		
	Cu^{II} , статическая	Cu^{II} , в проточной системе	Zn^{II} , в проточной системе
Ps/AMPy	15	11	1
Ps/PyIm	12	5	3
GMA/AMPy	16	14	5
GMA/PyIm	14	16	7

* Принятые обозначения: Ps — полистирол; GMA — полиглицидилметакрилат; AMPy — 2-аминометилпиридильный лиганд; PyIm — 2-пиридилимидазольный лиганд.

Перспективным подходом к решению этой проблемы может явиться проведенный нами синтез смол на основе глицидилметакрилата, содержащих реакционноспособные эпоксидные группы.

По этим группам (в одну стадию!) удается ввести в смолу самые разнообразные лиганда [27]. Так, реакцией с 2-аминометилпиридином была получена смола хелатного типа (VI).



Известно [28], что низкомолекулярный аналог (VI) избирательно связывает ионы Cu^{II} , но, иммобилизованный на полистироле, сильно снижает свою селективность. Однако полимерный лиганд (VI) в значительной степени сохраняет свою активность и, кроме того, обладает высокими кинетическими характеристиками обмена. Например, с помощью смолы (VI) удается практически полностью освободить от ионов Cu^{II} раствор, содержащий 1 г/л Cu^{II} и 150 г/л Zn^{II} в виде сульфатов, почти не затрагивая находящихся в большом избытке ионов Zn^{II} (табл. 2) [29]. Благоприятные кинетические условия почти целиком определяются сравнительно высокой гидрофильностью смолы, и результаты проведения экстракции в аппарате периодического действия прекрасно воспроизводятся при переносе технологического процесса на колонку. В действительности, удаление Cu^{II} из таких растворов — это стадия предварительной обработки рабочих растворов, использующихся в электролитическом производстве цинка. В Великобритании смолу (VI) получают на небольшой пилотной установке; выпуск ее легко и с большой экономической выгодой может быть расширен.

VI. КОНСТРУИРОВАНИЕ СИСТЕМ ЗАКРЕПЛЕННЫХ НА ПОЛИМЕРАХ РЕАГЕНТОВ

На каждый удачный случай применения полимерного реагента приходится много других, не оправдавших возлагавшихся надежд. В последние годы мы попытались разработать основы «конструирования» *ab initio* полимерных носителей для решения специфических задач. На этом пути мы пришли к заключению, что все требования, предъявляемые к носителям, можно объединить в две группы. К первой относятся требования к ближайшему окружению, т. е. химические, ко второй — макроскопические или механические (табл. 3). Очевидно, что в

Таблица 3

Требования к полимерным носителям

Характеристика микросреды	Макроскопические показатели
Химическая функциональность	Размер частиц
Степень функционализации	Форма частиц
Размер пор	Прочность на сдвиг
Удельная поверхность	Устойчивость к растворителям
Локальная полярность	Химическая стабильность
Отношение к растворителям	Термостабильность
Локальная упругость	
Локальное пространство	
Доступность функциональных групп	

ряде случаев различия между ними не проявляются четко, но такое разделение полезно в концептуальном плане. Во всех известных к настоящему моменту удачных случаях применения реагентов, закрепленных на носителях, полимеры всегда отвечали всем этим требованиям, и неудивительно, что часто по своим свойствам полимер чем-то подходит для решения конкретной задачи.

В последнее время, следуя концепции раздельного обеспечения макроскопических и химических требований к полимерным реагентам, мы сконструировали композитные системы, в которых макромолекулы одного типа играли роль пористого жесткого каркаса, полностью отвечающего за все механические свойства, а макромолекулы другого типа выполняли функции внутренней матрицы, создавая оптимальную микросреду для протекания реакций (рис. 9). Частным случаем таких исследований является успешная разработка полимерного материала для твердофазного синтеза пептидов [32].

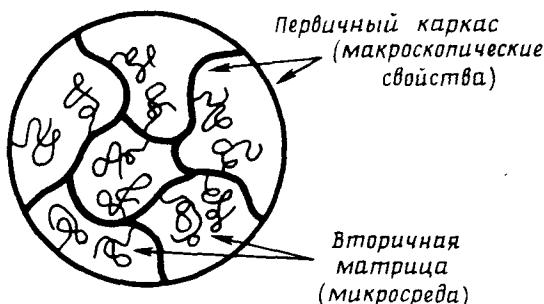


Рис. 9. Схема композитной полимерной гранулы

По-видимому, Шеппарт и сотр. [33] первыми выдвинули и реализовали рассмотренный выше принцип дихотомии в использовании высокополярных олигопептидов, прикрепленных к высоконеполярной полистирольной основе. В довольно упрощенном виде мы можем себе представить, что те растворители, которые выпрямляют главную цепь полистирола (например, толуол), вызывают сворачивание пептидных цепей и, соответственно, «хорошие» растворители для пептидов (например, ДМФА) являются «плохими» по отношению к полимеру-носите-

лю. Идеальной ситуацией была бы та, при которой цепи пептида и полимера-носителя имели бы вытянутую конфигурацию; это и привело Шеппарда к разработке нового типа смолы — на основе N,N-диметилакриламида (NNDMA) [33]. Полученные им смолы обладали сравнительно низкой емкостью, были мягкими и сильно набухали в растворителях, оптимальных для проведения пептидного синтеза. Их использование требовало высокой квалификации и было ограничено только периодической пооперационной схемой. Эптон и сотр. [18] также получили носитель на основе полиамида, но, в отличие от Шеппарда, им удалось весьма успешно использовать его сравнительно высокую емкость. Правда, низкие механические свойства набухшей формы этого носителя вновь ограничивали его применение небольшими установками периодического действия, по крайней мере, в то время.

В 1984 г. мы узнали о принципиально новой модификации полистирола, разработанной учеными фирмы «Unilever» [34].

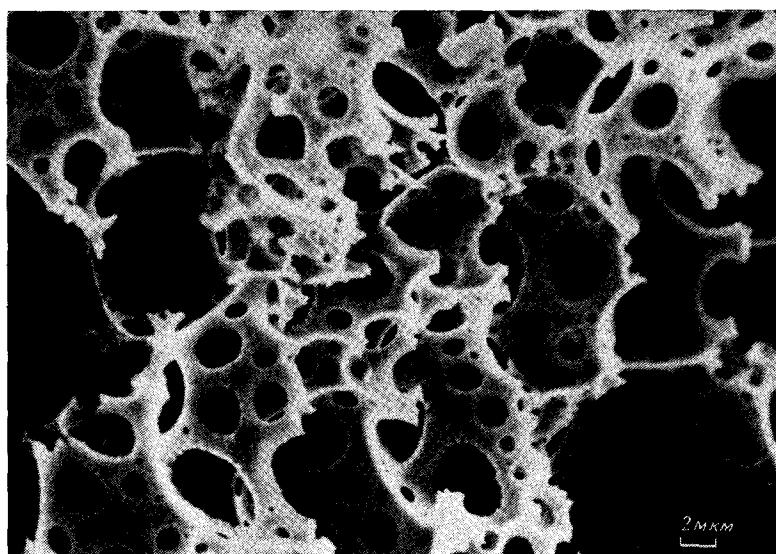


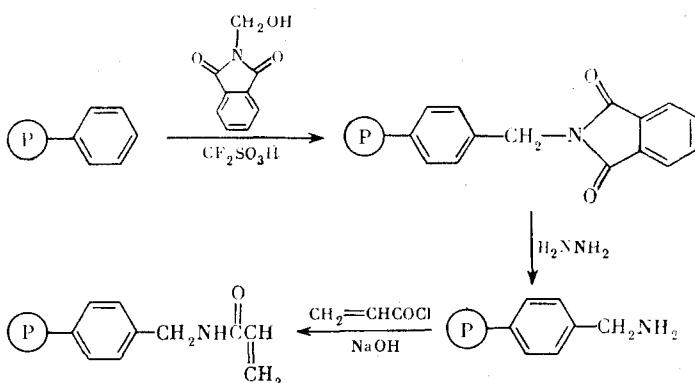
Рис. 10. Микрофотография (электронный сканирующий микроскоп) структуры полимера Polyhipe[®]

Полимер марки Polyhipe[®] был получен эмульсионной полимеризацией системы стирол-дивинилбензол с высоким содержанием (~90 об.%) внутренней водной фазы, вымываемой затем спиртом. Материал обладал чрезвычайно низкой плотностью и очень высокой пористостью (74–99 об.%) — более высокой, чем обычные полимерные пены. Кроме того, при благоприятном выборе ПАВ образующаяся матрица состояла из сферических ячеек диаметром 5–30 мкм, объединенных между собой системой пустот. На рис. 10 представлена микрофотография со сканирующего электронного микроскопа типичной структуры сополимера стирола с дивинилбензолом (Polyhipe[®]).

Несмотря на очень низкую плотность таких материалов, сферическая форма ячеек и преобладание среди них фракций с малыми размерами обеспечивают им заметную механическую жесткость. Эти макроскопические свойства вместе с очень высокой пористостью позволили нам выбрать полимеры марки Polyhipe[®] в качестве каркасной структуры для композитных носителей. Отметим, что благодаря очень большому объему

пор появляется возможность создания таких композитных носителей, в которых объемная доля внутренней матрицы так велика, что по своему состоянию она (матрица) почти не отличается от полученной в свободном виде.

Поэтому стратегический план, принятый нами, состоял в выборе подходящего полимера марки Polyhipe^R (в гранулированной форме) и прочном прикреплении по всей поверхности его пор сильно набухающей вторичной сетки, очень близко соответствующей по структуре мягким полиамидным гелям, хорошо зарекомендовавшим себя в твердофазном пептидном синтезе. Чтобы гарантировать химическую связь вторичной сетки с каркасом полимера, его поверхность модифицировали введением акриламидных групп по схеме:



Модифицированный полимер Polyhipe^R использовался в качестве основы для введения полиамидного геля, аналогично предложенному Шеппартом [33] (рис. 11). Прививка к матрице функциональных групп осуществлялась пропиткой гранул раствором мономеров и свободно-радикального инициатора в ДМФА и выдержкой их при 60° С. Низкомолекулярные гомополимеры удалялись тщательной экстракцией.

В приведенном примере (рис. 11) остатки саркозина являются тем местом, где проходит сборка пептида. Композит (в виде кашицы в ДМФА) набивается в маленькую колонку, пригодную для использования в коммерческом синтезаторе пептидов по непрерывной проточной технологии, причем в стандартных условиях работы противодавление в колонке не возникает. На этой системе с обычной Fmoc(флуоренилметоксикарбонильной)-стратегией защиты синтезирован фрагмент ациль-

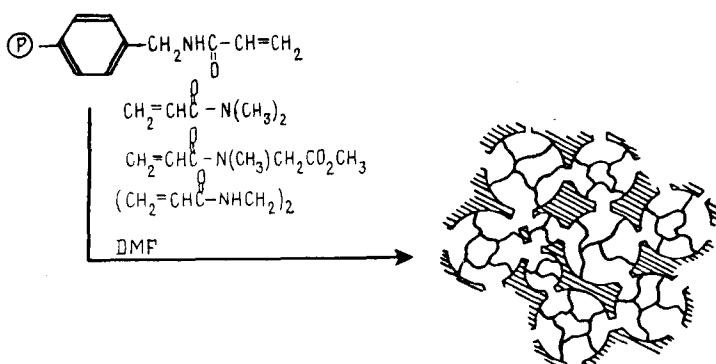


Рис. 11. Прививка полиамидного геля на полистирол марки Polyhipe^R

Таблица 4

**Синтез фрагмента ацильного белка-носителя АСР(65-74)
на различных носителях**

Носитель	Емкость, ммоль/г	Методика	Выход, г/Г носителя	Чистота *, (%)
Композит Polyhipe ^R -полиамид	1	Fmoc/колонка	0,91	97
Композит кизельгур-полиамид	0,1	Fmoc/колонка	0,07	96
Полистирол	0,7	t-Boc/реактор	0,35	35

* По данным жидкостной хроматографии высокого давления.

ного белка-носителя АСР(65-74). Для сравнения тот же фрагмент получен на коммерчески доступных катализаторах — кизельгуре, пропитанном полиамидом, и обычном полистирольном реагенте Меррифилда. Результаты представлены в табл. 4. Из них следует, что выход пептида на новом композите на порядок выше, чем на кизельгуре, при той же высокой чистоте продукта. Кроме того, преимущество полиамидной микросреды проявляется и в том, что обычный полистирольный метод с раздельным проведением операций дает пептид с чистотой ~35%, тогда как при использовании композита на основе Polyhipe^R чистота достигает 97%.

Новый композит значительно превосходит существующие закрепленные системы еще и в том, что может использоваться в непрерывном проточном режиме синтеза. Этот материал не оказывает большого сопротивления потоку и проницаем для реагента и растворителя при низком давлении. Химическая связь вторичной матрицы гарантирует полную сохранность геля даже в экстремальных условиях протока, а высокая пористость первичного каркаса вместе с ударным подбором гелевой фазы — высокую реакционную емкость данной закрепленной системы.

Обобщая полученные результаты, мы пришли к выводу, что области применения иммобилизованных реагентов будут непрерывно расширяться по мере усовершенствования их архитектурного дизайна и приближения макроскопических и химических свойств к теоретически необходимым. Наши композиты выгодно сочетают высокую емкость жестких носителей с прекрасной физической стабильностью, открывая тем самым реальные перспективы для создания крупномасштабной технологии непрерывных проточных процессов на колонках низкого давления.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С начала 1980-х годов стали возникать опасения, что развитие работ в области создания реагентов, закрепленных на полимерах, стало заходить в тупик. Но прошло 10 лет, и выяснилось, что это не так. Вся ранее проведенная тяжелая работа, со всеми неудачами и разочарованиями, постепенно начала приносить плоды, а со все возрастающим давлением экологических требований на промышленную химию перспектива коммерциализации полимерных реагентов стала реальностью. Наиболее важным примером этого являются полимерные сульфокислотные катализаторы. Все больше появляется сведений о расширении областей использования иммобилизованных реагентов, особенно в процессах с нисходящим протоком. В настоящее время такие технологические схемы вполне приемлемы.

На основе твердофазного метода созданы предпосылки лабораторного синтеза высших олигопептидов, содержащих до 100 остатков амино-

кислот. Лабораторная методика, без сомнения, поддается укрупнению для промышленного внедрения, если это уже не сделано. Недавние достижения в конденсации сахаридов в растворе заставляют пересмотреть результаты работ по твердофазному синтезу олигосахаридов. Несколько исследовательских групп пытались (без особого успеха) решить эту проблему в начале 70-х годов, но, с сегодняшней точки зрения, химическая ситуация в этой области вновь выглядит оптимистичной.

Продолжаются исследования закрепленных на полимерах металло-комплексных катализаторов. С целью повышения термоокислительной стабильности и упрочнения связи металла с носителем в таких иммобилизованных катализаторах ведется поиск полимеров, обладающих необходимыми для этого свойствами. Здесь уже достигнуты определенные успехи.

Важным вопросом остается синтез сульфокислотных смол с лучшей, чем в настоящее время, термической стойкостью, и здесь необходимо развитие оригинальных работ по созданию новых материалов.

Применение хиральных катализаторов и посредников — неотъемлемая часть синтеза фармацевтических препаратов. Здесь полимерные аналоги могут сыграть важную роль. Недавние успехи в разработке непрерывной проточной технологии в Великобритании [35] позволяют рассчитывать на то, что промышленное использование таких закрепленных на полимерах реагентов может быть довольно легко налажено.

Несколько более проблематичной всегда оставалась возможность генерирования на полимерных носителях реакционных частиц, которые либо не имеют аналогов при гомогенном проведении процесса, либо аналогичны образующимся в гомогенной среде короткоживущим частицам, не играющим там заметной химической роли. В литературе приведено несколько таких примеров, однако пока они не выходят за рамки курьезов.

Возможное закрепление на полимерах реагентов в виде упорядоченных молекулярных пленок создает основы будущих удивительных технологий; такие пленки могут быть осаждены на электродах и представлять собой двумерные кристаллы. Перенесение принципов биохимических взаимодействий на полимерные реагенты также открывает большой простор для научных поисков. Это потребует преодоления барьеров, разделяющих различные области знаний, но и вознаграждено будет достойно.

И, наконец, нет сомнений в том, что потребность внести гармонию в отношения с природой и окружающей средой не только химической индустрии, но и всего человечества, станет побудительным фактором для все более широкого применения иммобилизованных реагентов. Как уже подчеркивалось, все яснее необходимость их использования в очистке сточных вод, процессах выделения и очистки продуктов синтеза, все тверже убежденность в том, что только с помощью иммобилизованных реагентов удастся устранить все экологические проблемы, рождающиеся в химическом реакторе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis/Eds P. Hodge, D. C. Sherrington. Chichester etc.: Wiley, 1980.
2. Mathur N. K., Narang C. K., Williams R. E. Polymers as Aids in Organic Chemistry. N. Y.: Acad. Press, 1980.
3. Polymeric Reagents and Catalysts./Ed. W. T. Ford. Washington, D. C. Amer. Chem. Soc. 1986.
4. Hartley F. R. Supported Metal Complexes. Dordrecht. Reidel, 1985.
5. Preparative Chemistry Using Supported Reagents/Ed. P. Laszlo. L.: Acad Press, 1987.
6. Syntheses and Separations Using Functional Polymers/Eds D. C. Sherrington, P. Hodge. Chichester: Wiley, 1988.

7. Помогайло А. Д. Полимерные иммобилизованные металлокомплексные катализаторы. М.: Наука, 1988.
8. 1st Intern. Symposium on Polymer-supported Reactions, Lyon, France, 1982 // Nouv. J. Chem. 1982. V. 6. P. 12.
9. 2nd Intern. Symposium on Polymer-supported Reactions, Lancaster, UK, 1984: Proc. // Brit. Polym. J. 1984. V. 16. P. 4.
10. 3rd Intern. Symposium on Polymer-supported Reactions, Jerusalem, Israel, 1986: Proc. // React. Polym. 1987. V. 6. P. 2–3.
11. IUPAC Microsymposium on Reactive Polymers, Prague, Czechoslovakia, 1987: Plenary Lectures // Pure and Appl. Chem. 1988. V. 60. P. 3; Ibid.: Lectures and Posters // React. Polym. 1988. V. 9. P. 3.
12. 4th Intern. Symposium on Polymer-supported Reactions, Barselona, Spain, 1988: Proc. // React. Polym. 1989. V. 10. P. 103.
13. Mathur N. K., Narang C. K., Williams R. E. Polymers as Aids in Organic Chemistry.: Appendix. N. Y.: Acad. Press, 1980. P. 469.
14. Guyot A. // Syntheses and Separations Using Functional Polymers. Chichester etc.: Wiley, 1988. P. 1.
15. Hodge P. // Ibid. P. 43.
16. Wheaton R. M., Hatch M. J. // Ion Exchange/Ed. J. A. Marinsky. N. Y.: Marcel Dekker, 1969. V. 2. Chap. 6.
17. Sherrington D. C. // Encyclopedia of Polymer Science and Engineering/Eds M. F. Mark et al. N. Y. etc.: Wiley, 1988. V. 14. P. 101.
18. Epton R., Marr G., McGinn B. J. et al. // Intern. J. Biol. Macromol. 1985. V. 7. P. 289.
19. Полянский Н. Г. // Успехи химии. 1962. Т. 31. С. 4046; 1970. Т. 39. С. 504.
20. Sherrington D. C. // Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis. Chichester etc.: Wiley, 1980. P. 157.
21. Stowell J. C., Mauck H. F., jr // J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 2429.
22. Widdecke H. // Syntheses and Separations Using Functional Polymers. Chichester etc.: Wiley, 1988. P. 149.
23. Yang Z., Teng K., Widdecke H., Sherrington D. C. // Polymer. In press.
24. Sherrington D. C. // Pure and Appl. Chem. 1988. V. 60. P. 401.
25. Simpson S. J., Sherrington D. C. // Polymer. In press.
26. Warshawsky A. // Syntheses and Separations Using Functional Polymers. Chichester etc.: Wiley, 1988. P. 325.
27. Lindsay D., Sherrington D. C. // React. Polym. 1985. V. 3. P. 327.
28. Grinstead R. R. // Ion Exchange Technology/Eds D. Naden, M. Streat. Chichester: Ellis Harwood, 1984. P. 509.
29. Lindsay D., Sherrington D. C., Greig J. A., Hancock R. D. // React. Polym. 1990. V. 12. P. 59.
30. Lindsay D., Sherrington D. C., Greig J. A., Hancock R. D. // Ibid. 1990. V. 12. P. 75.
31. Greig J. A., Lindsay D. // Ion Exchange for Industry./Ed. M. Steat. Chichester: Ellis Harwood, 1988. P. 337.
32. Small P. W., Sherrington D. C. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989. P. 1589.
33. Atherton E., Clive P. L. J., Sheppard R. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. P. 6584.
34. Pat. 0 060 138 Europ. 1982.
35. Hodge P. Dept. of Chemistry. University of Manchester. Private communication.

Страскрайдский университет,
Глазго, Великобритания