

УДК 577.151.4

Синтез фенолсодержащих полисахаридов на основе 6-хлор-6-дезоксигаллюлозы и фенольных кислот растительного происхождения

М. А. ТОРЛОПОВ

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН,
ул. Первомайская, 48, Сыктывкар 167982 (Россия)

E-mail: Torlopov-ma@chemi.komisc.ru

(Поступила 25.06.12; после доработки 31.08.12)

Аннотация

Синтезированы производные целлюлозы, содержащие до 25 мас. % фрагментов ванилиновой или феруловой кислот. Фенолсодержащие полисахариды получены по реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения с участием 6-хлор-6-дезоксигаллюлозы, тетрабутиламмониевых или калиевых солей соответствующих фенольных кислот. Исходный галогендезоксиполисахарид получен действием хлористого сульфурила на целлюлозу в присутствии пиридина в среде N,N-диметилформамида.

Ключевые слова: фенолсодержащие полисахариды, феруловая кислота, галогенпроизводные дезоксицеллюлозы

ВВЕДЕНИЕ

Фенолсодержащие полисахариды, такие как ксиланы, арабиноксиланы, пектины, широко распространены в растительном мире. Полисахаридная часть этих полимеров имеет, как правило, нерегулярное строение, фенольная представляет собой структурные единицы лигнина, конденсированные фенолы, оксикоричные и оксibenзойные кислоты [1, 2]. Интерес к природным и синтетическим фенолсодержащим полисахаридам обусловлен их ролью в растительной клетке, присутствием в продуктах питания, их способностью нейтрализовать патогенные свободнорадикальные процессы, что важно для биомедицины [3, 4]. Кроме того, с фундаментальной и практической точек зрения привлекательна возможность получения на основе таких макромолекул гибридных биоразлагаемых полисахарид-фенольных полимеров методами окислительной конденсации фенольных фрагментов или использование этого метода для управления фи-

зико-химическими свойствами материалов на основе фенолсодержащих полисахаридов [5, 6].

Для синтеза эфиров полисахаридов и фенольных кислот использован метод этерификации полисахаридов хлорангидридами соответствующих кислот и этерификации с помощью карбодимидного метода. Получены эфиры ксилана, крахмала, декстрана, целлюлозы с оксикоричными кислотами, конъюгаты хитозана и галловой кислоты [7–9].

В данной работе синтез фенолсодержащих полисахаридов на основе целлюлозы **1** осуществлен по реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения с участием хлордезоксипроизводных целлюлозы и солей фенольных кислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве промежуточного соединения для синтеза фенолсодержащих полисахаридов выбрана 6-хлор-6-дезоксигаллюлоза **2**, которую получали по оригинальному методу

действием SO_2Cl_2 на целлюлозу в среде ДМФА и в присутствии пиридина. Этот метод синтеза 6-хлор-6-дезоксидцеллюлозы отличается высокой эффективностью, сравнительно мягкими условиями проведения реакции и не требует предварительного растворения целлюлозы. Возможность селективного введения атома хлора связана с механизмом реакции, включающим стадию образования активного комплекса между ДМФА и SO_2Cl_2 по типу реактива Вильсмейера. Образующийся комплекс избирательно замещает первичные гидроксильные группы на атом хлора [10]. В ^{13}C ЯМР-спектрах хлордезоксидцеллюлозы со степенью замещения по атому хлора (C3_{Cl}) 0.95 имеется сигнал в области 45.4 м. д., соответствующий группе CH_2Cl . Сигнал для атома углерода C1 в области 102.17 м. д., согласно работе [11], указывает на преобладание в полимере остатков 6-хлор-6-дезоксиглюкозы. В области 76–68 м. д. присутствует группа сигналов, относящихся к незамещенным атомам C2–C5 ангидроглюкозного звена. Сигнал в области 61.4 м. д., который соотносится с атомом C6 незамещенных ангидроглюкозных звеньев, в спектре образца отсутствует.

Взаимодействие 6-хлор-6-дезоксидцеллюлозы и солевых форм фенольных кислот приводит к получению смешанного полисахарида, содержащего звенья глюкозы, этерифицированные соответствующей фенольной кис-

лотой по углеродному атому C6 элементарного звена. Образование эфиров фенольных кислот и полисахарида подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. Полоса поглощения в области 1705 см^{-1} , присутствующая в ИК-спектрах полученных полисахарид-фенольных соединений, указывает на образование сложноэфирной связи. В ^{13}C ЯМР-спектрах фенолсодержащих полисахаридов **3** и **4** выделены сигналы, характерные для сложных эфиров фенольных кислот. В области 165 м. д. присутствуют сигналы углеродного атома при карбонильной группе, в области 152–145 м. д. – сигналы углеродных атомов при метоксильной и гидроксильной группах ароматического кольца. Для эфира феруловой кислоты характерны сигналы атомов углерода C8' и C7' в области 146 и 115 м. д. соответственно. В области 56 м. д. отмечаются сигналы атома углерода метоксильной группы ванилиновой и феруловой кислот. Основные сигналы углеродных атомов полисахаридной части зафиксированы в области 100–60 м. д. Схема 1 иллюстрирует синтез исходного галогендезоксиполисахарида **2** и фенолсодержащих полисахаридов **3**, **4**.

Реакция межмолекулярного нуклеофильного замещения осуществлена в двух вариантах, при этом в качестве растворителя использован ДМСО. Хотя галогендезоксиполисахарид **2** нерастворим в ДМСО, в ходе вза-

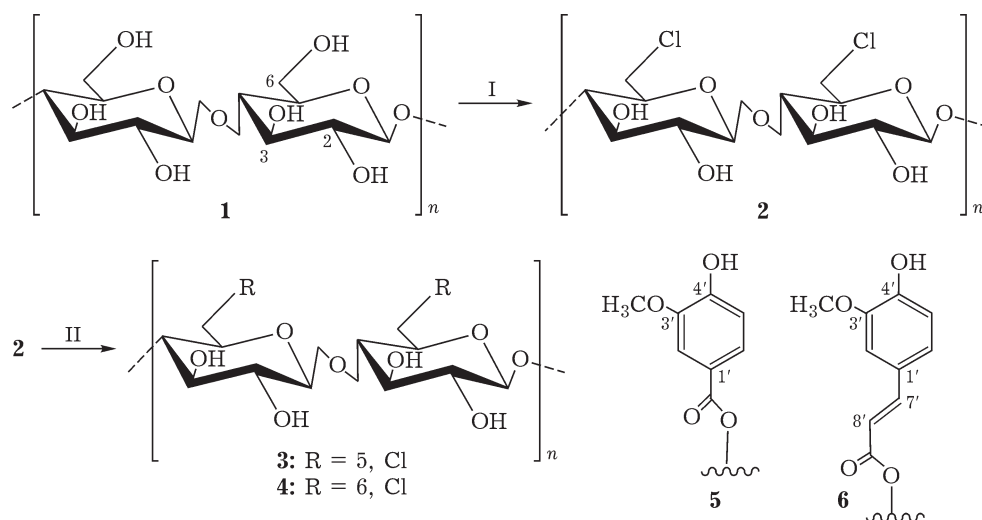


Схема 1. Синтез 6-хлор-6-дезоксидцеллюлозы **2** и фенолсодержащих полисахаридов на ее основе. Условия и реагенты: I – SO_2Cl_2 , Ру в ДМФА, 6 ч, 25 °С; II – вариант А: тетрабутиламмониевая соль фенольной кислоты, ДМСО, 48 ч, 80 °С; вариант Б: фенольная кислота, K_2CO_3 , ДМСО, 48 ч, 80 °С.

ТАБЛИЦА 1

Условия и результаты синтеза полисахарида **3**, содержащего фрагменты ванилиновой кислоты

Варианты синтеза	Продолжительность реакции, ч	Содержание фрагмента 5 (ω), мас. %
А	24	12.3
А	48	22.5
А	72	26.1
Б	48	18.7
Б	56	24.6

имодействия с тетрабутиламмониевыми солями фенольных кислот (вариант синтеза А) происходит быстрая гомогенизация реакционной смеси. Быстрое растворение полисахарида **2** в присутствии фенольных кислот наблюдается и при использовании в качестве основания K_2CO_3 (вариант синтеза Б). Таким образом, при использовании обоих вариантов синтеза реакция проходит в гомогенной среде. Из данных табл. 1 следует, что в указанных условиях синтеза оба варианта процесса позволяют получить препараты полисахаридов, содержащие около 25 мас. % фрагмента ванилиновой кислоты.

Схожие результаты получены при синтезе фенолсодержащего полисахарида **4** (табл. 2), содержащего фрагменты феруловой кислоты. Использование солей фенольных кислот и тетрабутиламмония (вариант синтеза А) приводит к несколько более высоким выходам целевых соединений, однако вариант синтеза Б, с использованием K_2CO_3 , более прост, поскольку отсутствует предвари-

ТАБЛИЦА 2

Условия и результаты синтеза полисахарида **4**, содержащего фрагменты феруловой кислоты

Варианты синтеза	Продолжительность реакции, ч	Содержание фрагмента 6 (ω), мас. %
А	24	11.4
А	48	19.2
А	72	27.2
Б	48	16.5
Б	56	24.3

тельная стадия приготовления и выделения соли. Во всех случаях увеличение продолжительности реакции приводит к росту содержания фенольных фрагментов в полисахариде. Наибольшее возрастание содержания фенольных фрагментов наблюдается в первые 24 ч реакции, после чего скорость реакции падает. Увеличение продолжительности реакции положительно сказывается и на содержании в полисахариде фрагментов фенольных кислот, но при этом приводит к падению выхода целевых соединений.

Полученные полисахариды **3** и **4** представляют собой соединения светло-коричневого цвета, малорастворимые в воде. С увеличением содержания фенольных кислот возрастает растворимость фенолсодержащих полисахаридов в спиртах и кетонах. Так, полисахариды с содержанием фенольной части более 20 мас. % частично растворимы в этиловом и изопропиловом спиртах и полностью растворимы в ацетоне, ДМСО, ДМФА.

Таким образом, на основе хлордезоксипроизводного целлюлозы и фенольных кислот по реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения синтезированы фенолсодержащие полисахариды. С помощью этого метода можно получать смешанный полисахарид с региоселективным размещением фенольного фрагмента при атоме С6 элементарного звена. Оба варианта синтеза – с использованием предварительно полученных тетрабутиламмониевых солей фенольных кислот (вариант А) и с использованием в качестве основания K_2CO_3 (вариант Б) – в реакции нуклеофильного замещения с 6-хлор-6-дезоксигидроцеллюлозой позволяют получать полисахариды, содержащие около 25 мас. % фрагментов фенольных кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) получена кислотным гидролизом хлопкового волокна со средней степенью полимеризации 220 (определение по вязкости в кадоксене), степенью кристалличности 0.86 (РФА). Перед использованием МКЦ сушили в вакууме при

103 °С. Феруловую и ванилиновую кислоты (Sigma–Aldrich) перекристаллизовывали из водного этанола. Пиридин, ДМФА, ДМСО перед использованием осушали и перегоняли по методике, описанной в работе [12]. Прочие растворители очищали перегонкой. Хлористый сульфурил (Sigma–Aldrich), тетрабутиламмония гидроксид (40 % водный раствор, Alfa–Aesar) использовали без дополнительной очистки.

Методы анализа

¹³С ЯМР-спектры регистрировали на приборе Bruker Avance II 300 (рабочая частота 75 МГц) в ДМСО-*d*₆. ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Определение хлора и серы в производных целлюлозы осуществляли по методу, описанному в работе [13], с титриметрическим окончанием.

Содержание фенольных кислот в полисахариде (ω) определяли спектрофотометрически после гидролиза сложноэфирной связи и экстракции фенольной кислоты этилацетатом по методу, изложенному в [7]. УФ-спектры регистрировали на приборе UV-1700 Shimadzu.

Синтез 6-хлор-6-дезоксигеллюлозы 2

Навеску 5 г МКЦ (31 ммоль) вносили в смесь 100 см³ ДМФА и пиридина и оставляли на 12 ч при 25 °С. К полученной гетерогенной смеси при охлаждении до 5–7 °С и перемешивании в течение 15–20 мин вносили по каплям хлористый сульфурил, в результате чего реакционная смесь гомогенизировалась. Далее температуру повышали до 25 °С и оставляли реакционную смесь при перемешивании на 6 ч. Для выделения и очистки полисахарида гомогенный раствор переносили в ледяную воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и переносили в раствор концентрированного водного аммиака в этаноле (1 : 5 по объему), где выдерживали в течение 1 сут при 25 °С. Осадок отделяли, промывали водой до нейтральной реакции промывных вод, затем промывали этанолом. Для удаления сульфатных групп полисахарид выдерживали в водном растворе 3 М HCl при 65 °С в течение

5 ч. Затем полимер отделяли, промывали водой до нейтральной реакции промывных вод, затем промывали этанолом и сушили в вакууме при 60 °С. Остаточное содержание серы не превышало 0.3 мас. %, хлора – 18.2 мас. %.

Для 6-хлор-6-дезоксигеллюлозы ($C_{3Cl} = 0.95$): ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3408 (OH), 2899 (CH₂), 752 (C–Cl). ЯМР ¹³С (75 МГц ДМСО-*d*₆/LiCl), δ , м. д.: 102.17 (C1), 79.50 (C4), 76.18 (C3), 73.5–72.5 (C2, C5), 45.3 (CH₂Cl).

Синтез эфира 6-хлор-6-дезоксигеллюлозы и ванилиновой кислоты 3

Вариант А. Тетрабутиламмониевую соль ванилиновой кислоты готовили нейтрализацией водного раствора ванилиновой кислоты водным раствором гидроксида тетрабутиламмония до pH 8.2. Полученную соль лиофильно высушивали. Смешивали 500 мг (2.77 ммоль) полисахарида **2** и 20 мл ДМСО, оставляя при комнатной температуре на 1 ч, после чего прибавляли 3.29 г (3 моль экв. избытка на элементарное звено полисахарида) тетрабутиламмониевой соли ванилиновой кислоты. Реакцию проводили в атмосфере аргона при 80 °С в течение заданного времени. По окончании гомогенную реакционную смесь охлаждали и переносили в 600 мл дистиллированной воды. Осадок отделяли центрифугированием и промывали водой. Полученный полимер переосаждали из ацетона, добавляя воду; осадок отделяли и сушили в вакууме при 60 °С. Получали 100–350 мг порошкообразного препарата темно-коричневого цвета.

Вариант Б. Смесь 500 мг (2.77 ммоль) полисахарида **2** и 20 мл ДМСО оставляли на 1 ч, после чего вносили 1.27 г ванилиновой кислоты (3 моль экв. избытка на элементарное звено полисахарида) и 1.15 г (8.31 ммоль) K₂CO₃. Реакцию осуществляли в атмосфере аргона при 80 °С в течение заданного времени. По окончании реакционную смесь охлаждали и переносили в 600 мл дистиллированной воды. Осадок отделяли центрифугированием, промывали водой. Полученный полимер переосаждали из ацетона путем добавления воды, осадок отделяли и сушили в вакууме при 60 °С. Получали 100–350 мг порошкообразного препарата темно-коричневого цвета.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3442 (OH), 296, 2935 (CH), 1707 (C=O), 1599, 1514 (Ar).

ЯМР ^{13}C (75 МГц ДМСО- d_6), δ , м. д.: 165.86 (C=O), 151.98 (C4'), 147.79 (C3'), 124.14 (C6') 120.89 (C1'), 115.66 (C5'), 113.18 (C2'), 102.66 (C1), 80.68 (C4), 74.05 (C3), 73.5–72.5 (C2, C5), 56.10 (OCH₃), 44.86 (CH₂-Cl).

Синтез эфира 6-хлор-6-дезоксигаллюлозы и феруловой кислоты 4

Синтез осуществляли аналогично синтезу соединения 3.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3346 (OH), 2960–2900 (CH, CH₂), 1705 (C=O), 1602 (Ar).

ЯМР ^{13}C (75 МГц ДМСО- d_6), δ , м. д.: 162.77 (C=O), 148.19 (C3'), 147.96 (C4'), 146.55 (C7'), 128.06 (C1'), 119.58 (C6'), 115.92 (C8'), 110.08 (C2'), 102.13 (C1), 79.5–71.0 (C4, C3, C2, C5), 56.15 (OCH₃), 45.16 (CH₂-Cl).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ для поддержки молодых российских ученых (грант МК 171.2012.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Shyama Prasad Rao R., Muralikrishna G. // *Phytochemistry*. 2006. Vol. 67, No. 1. P. 91–99.
- 2 Михалева Н. Я., Борисенков М. Ф., Гюнгер Е. А., Попейко О. В., Оводов Ю. С. // *Химия раст. сырья*. 2010. № 3. С. 29–36.
- 3 Kołodziejczyk J., Pawlaczyk I., Olas B., Kotodziejczyk J., Ponczek M., Nowak P., Tsirigotis-Wołoszczak M., Wachowicz B., Gancarz R. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2010. Vol. 47, No. 5. P. 700–705.
- 4 Trombino S., Cassano R., Bloise E., Muzzalupo R., Tavano L., Picci N. // *Carb. Polymers*. 2009. Vol. 75, No. 1. P. 184–188.
- 5 Robertson J. A., Faulds C. B., Smith A. C., Waldron K. W. // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56, No. 16. P. 1720–1726.
- 6 Tonami H., Uyama H., Kobayashi S. // *Macromol.* 2004. Vol. 37, No. 21. P. 7901–7905.
- 7 Mathew S., Abraham T. E. // *Food Chem.* 2007. Vol. 105, No. 2. P. 579–589.
- 8 Wrigsted P., Kylli P., Pitcänen L., Nousiaine P., Tenkanen M., Sipil J. // *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58, No. 11. P. 6937–6943.
- 9 Cho Y., Kim S., Ahn C., Je J. // *Carb. Polym.* 2011. Vol. 83, No. 4. P. 1617–1622.
- 10 Khan A. R., D'Souza V. T. // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59, No. 24. P. 7492–7495.
- 11 Крылова Р. Г., Усов А. И., Шашков А. С. // *Биоорг. химия* 1981. Т. 7, № 10. С. 1586–1593.
- 12 Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, 1976. 544 с.
- 13 Калинина Л. С., Моторина М. А., Никитина Н. И., Хачапуридзе Н. А. *Анализ конденсационных полимеров*. М.: Химия, 1984. 296 с.