

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА СУЛЬФАТИРОВАНИЯ АРАБИНОГАЛАКТАНА СУЛЬФАМИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

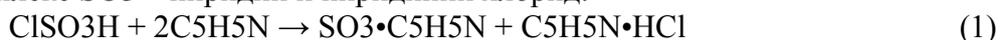
Воронцова Д.В.

научный руководитель канд. хим. наук, доцент Васильева Н.Ю.

*Сибирский федеральный университет*

Растительная биомасса является постоянно возобновляемым и практически неисчерпаемым сырьем для синтеза разнообразных органических продуктов. Активно развивающимся направлением её переработки является получение биологически активных веществ (БАВ), использование которых в фармацевтике и медицине постоянно расширяется. Это связано с тем, что они часто имеют меньше побочных негативных действий по сравнению с аналогами, выделенными или химически модифицированными из сырья животного происхождения. В последнее время возрос интерес к антикоагулянтам, получаемым на основе сульфатированных производных полисахаридов растительного происхождения, которые могли бы быть альтернативой гепарину. Используемый в клинической практике в качестве антикоагулянта гепарин – серосодержащий гликозаминогликан, для лечебных целей, который получают из печени, лёгких и слизистой оболочки кишечника крупного рогатого скота, способен вызывать не только побочное действие со стороны различных систем организма, но и быть источником патогенной микрофлоры. Одними из перспективных для практического использования модифицированных полисахаридов растительного происхождения являются сульфатированные производные арабиногалактана (АГ).

При сульфатировании полисахаридов в качестве сульфатирующих агентов нашли широкое применение комплексы серного ангидрида с различными основными реагентами, среди которых практический интерес представляют комплексы с пиридином, диоксаном, диметилформамидом и карбамидом. Они широко используются для сульфатирования многих углеводов и родственных им соединений. Удобным методом получения комплексов серного ангидрида с основаниями является использование в качестве источника серного ангидрида хлорсульфоновой кислоты. При взаимодействии хлорсульфоновой кислоты с пиридином при температуре 0 °С образуется комплекс SO<sub>3</sub> – пиридин и пиридиновый хлорид:



Известные способы получения сульфатированных производных арабиногалактана заключаются в его сульфатировании комплексом SO<sub>3</sub>-пиридин в различных растворителях. Также описано использование в качестве сульфатирующего агента смеси комплекса SO<sub>3</sub>-триэтиламин. При получении препарата «Агсулар®», обладающего гипополипидемической и антикоагулянтной активностью, применяется метод сульфатирования АГ комплексом SO<sub>3</sub>-диметилформамид в диметилсульфоксиде. Об этом свидетельствуют данные. В лаборатории каталитической химии угля и биомассы ИХХТ СО РАН в результате исследования по сульфатированию арабиногалактана хлорсульфоновой кислотой в различных растворителях разработан метод получения арабиногалактана в пиридине. Однако, просульфатировать арабиногалактан хлорсульфоновой кислотой в диоксане не удалось.

Одним из сульфатирующих агентов является сульфаминовая кислота. Она доступна в промышленных количествах. Сульфаминовая кислота менее реакционноспособна, ее используют только тогда, когда другие сульфатирующие агенты не приводят к желаемому результату. В отличие от хлорсульфоновой кислоты сульфаминовая кислота – кристаллическое стабильное вещество. Как правило,

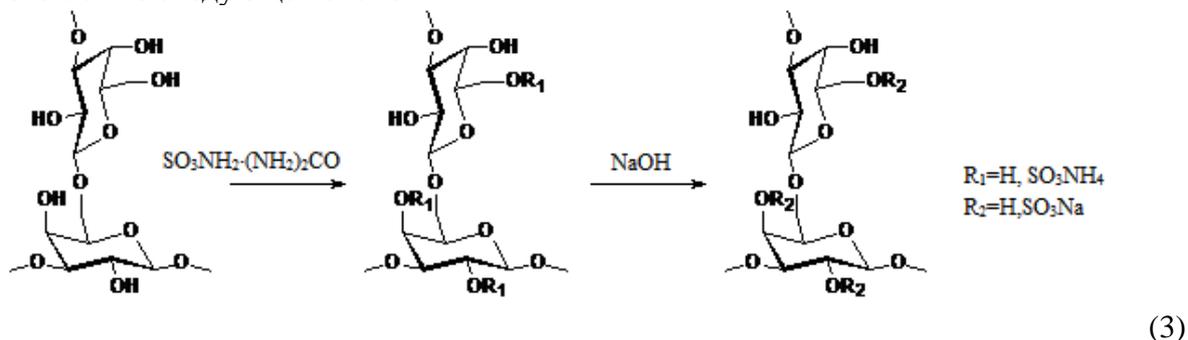
сульфаминовая кислота при нагревании со спиртами образует сульфаты в виде соответствующих аммониевых солей, по реакции:



Получение сульфатированных производных арабиногалактана с использованием сульфаминовой кислоты в качестве сульфатирующего агента не известно.

Целью нашего исследования являлось изучение процесса сульфатирования арабиногалактана сульфаминовой кислотой в среде диоксана.

Сульфатирование сульфаминовой кислотой проводили в присутствии мочевины, варьируя соотношение реагентов, время и температуру процесса. Данные о содержании серы в сульфатированных производных арабиногалактана в зависимости от условий реакции приведены в таблице. Процесс сульфатирования осуществляли следующим образом: к смеси, состоящей из диоксана, сульфаминовой кислоты и мочевины, нагретой до температуры 55 °С, при интенсивном перемешивании, добавляли арабиногалактан. Дальнейший процесс сульфатирования осуществляли при температуре 85 -90 °С в течение 2,5-3,5 часов в соответствии с условиями, приведенными в таблице. Такой выбор температурного режима обусловлен незначительной реакционной способностью сульфатирующей смеси, так как при более низкой температуре процесса реакция практически не идет. Повышение температуры реакции больше указанного предела ограничено температурой кипения диоксана. По окончании реакции сульфатированный арабиногалактан выделяли в виде аммонийной соли, которую затем переводили в натриевую соль путем нейтрализации ее 6%-ным водным раствором гидроксида натрия при нагревании до исчезновения запаха аммиака. Реакция сульфатирования арабиногалактана сульфаминовой кислотой в диоксане протекает по следующей схеме:



Предварительные эксперименты показали, что в отсутствие мочевины сульфатирование арабиногалактана не имеет место. Увеличение реакционной способности сульфаминовой кислоты в присутствии этого основного катализатора объясняется образованием донорно-акцепторного комплекса, обладающего более высокой реакционной способностью к сульфозэтерификации. Скорость прямого взаимодействия спиртов с сульфаминовой кислотой ниже скорости катализируемой сульфозэтерификации, потому что S-N связь в сульфаминовой кислоте прочнее, чем в донорно-акцепторном комплексе.

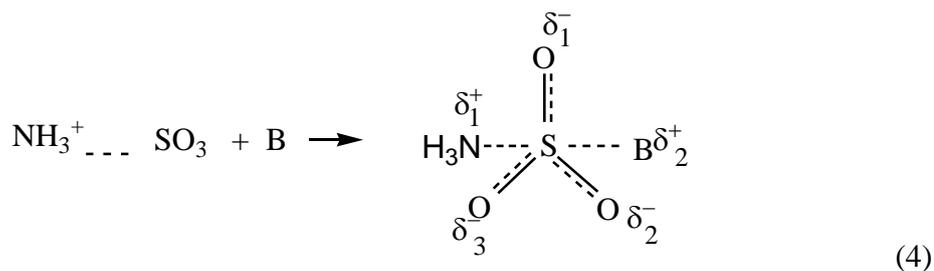


Таблица 1 – Результаты сульфатирования арабиногалактана сульфаминовой кислотой в диоксане

№ опыта	Температура реакции, °С	Время реакции, час	Соотношение АГ: ClSO <sub>3</sub> H: (NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO г:ммоль	Содержание серы, %
1	80-85	1	1:13:13	7,0
2	80-85	2,5	1:17:17	9,1
3	80-85	2,5	1:17:17	10,1
4	85-90	3,0	1:13:13	11,8
5	85-90	3,0	1:17:17	12,1
6	85-90	3,5	1:25:25	12,0

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что увеличение продолжительности процесса сульфатирования от одного до трех часов приводит к увеличению степени сульфатирования арабиногалактана, тогда как при более длительном процессе сульфатирования существенного роста степени сульфатирования арабиногалактана не происходит. Более высокая степень сульфатирования арабиногалактана достигается при температуре реакции 90 °С, однако сульфатирование АГ хлорсульфоновой кислотой в пиридине при температуре 90 °С приводит к увеличению доли низкомолекулярных фракций в целевом продукте по сравнению с исходным АГ.

Идентичность натриевых солей сульфата арабиногалактана полученных как путем сульфатирования арабиногалактана комплексом серного ангидрида и пиридина так и сульфаминовой кислотой в диоксане, подтверждена данными ИК-спектроскопии. ИК-спектры идентичны. На рисунке 1 представлен ИК-спектр натриевой соли полученной из аммонийной, описанным выше способом.(рис. 1). Тогда как спектр сульфатированного арабиногалактана в виде аммонийной соли отличается (рис. 2).

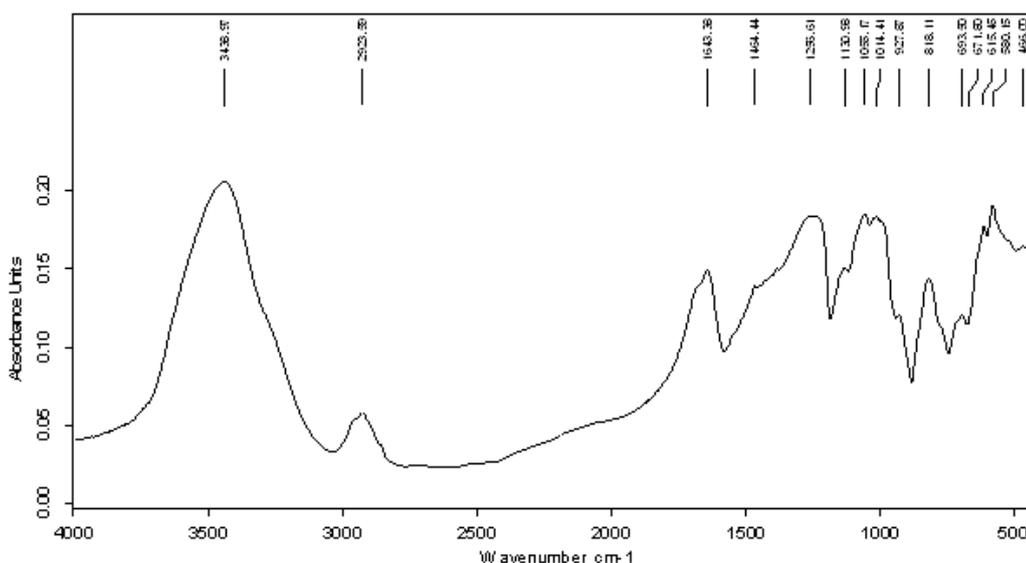


Рисунок 1 – ИК-спектр натриевой соли сульфатированного арабиногалактана

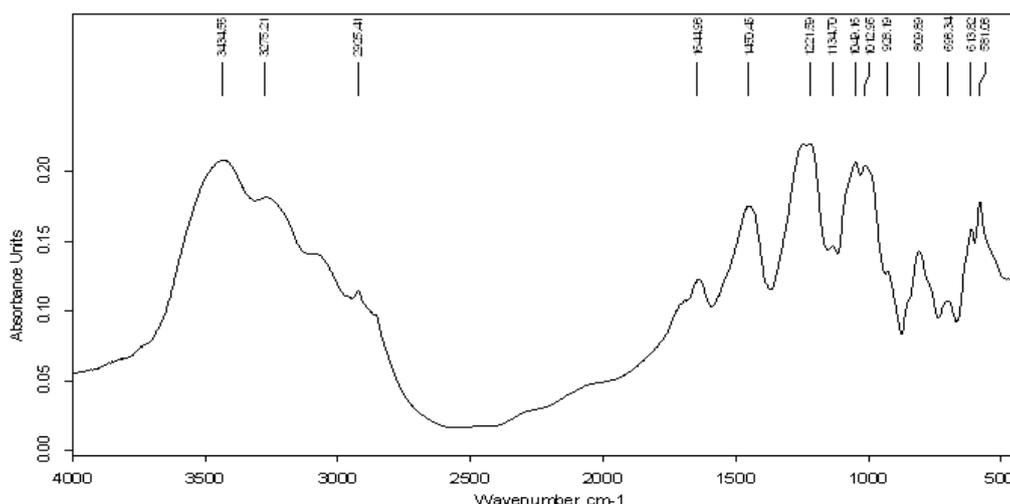


Рисунок 2 – ИК-спектр аммонийной соли соли сульфатированного арабиногалактана

Полосы поглощения в области  $3440 - 2920 \text{ см}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям O-H и C-H связей уширяются за счет наложения полос поглощения валентных колебаний N-H связей в катионе аммония, кроме того, в ИК-спектре аммонийной соли в отличие от натриевой соли, появляется другая интенсивная полоса поглощения в области  $1450 \text{ см}^{-1}$ , соответствующая также колебания N-H связей катиона аммония.

В результате проведенного исследования показана возможность синтеза сульфата арабиногалактана путем сульфатирования арабиногалактана комплексом сульфаминовая кислота - мочевины в диоксане.

Преимущества сульфатирования арабиногалактана сульфаминовой кислотой в диоксане по сравнению хлорсульфоновой кислотой в пиридине очевидны.

Во-первых, приготовление сульфатирующего комплекса - серного ангидрида и пиридина ( $\text{SO}_3\text{-C}_5\text{H}_5\text{N}$ ) - длительно и трудоемко. Во-вторых, использование весьма токсичного пиридина приводит к необходимости устранения стойкого неприятного запаха. Но особенно неудобна в использовании хлорсульфоновая кислота, т.к. она токсична и коррозионно-агрессивна. Благодаря сульфатированию комплексом: сульфаминовая кислота - мочевины в диоксане появилась возможность сделать процесс сульфатирования более удобным и экологичным, сохранив выход и качество целевого продукта.