

УДК 541.64:547.458.82

И.С. Круппа\*, С.А. Мамаева, В.А. Дятлов, И.Р. Рустамов

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125047, Москва, Миусская пл., д. 9

\* e-mail: ikruppa@mail.ru

## ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ГОССИПОЛА С ГЛЮКОЗОЙ В ВОДНЫХ И НЕВОДНЫХ СРЕДАХ

С использованием модельной реакции с глюкозой исследованы возможные продукты взаимодействия госсипола с полисахаридными полимерными носителями. Методом ЯМР  $^{13}\text{C}$  изучена структура модельных соединений, образующихся в водной щелочной и неводной нейтральной средах. Выделены и охарактеризованы продукты присоединения госсипола к  $\alpha$  и  $\beta$  аномерным углеродным атомам гликозидных циклов. Обнаружена высокая стерео специфичность реакции, связанная со стерическими затруднениями при присоединении двух молекул  $\beta$  глюкозы к одной молекуле госсипола.

**Ключевые слова:** диальдегидкарбоксиметилцеллюлоза; диальдегиддекстран; госсипол; гликозиды госсипола; полимерные производные госсипола.

Природный полифенол госсипол, выделяемый из корней и семян хлопчатника, привлекает внимание исследователей в течение последнего десятилетия. Интерес вызван многогранностью видов физиологической активности, проявляемых этим соединением и его химическими производными. Особый интерес представляют препараты, обладающие противоопухолевой и противовирусной активностью. Госсипол является ароматическим альдегидом, что обусловило его токсичность, сопутствующую высокой терапевтической активности. Целям снижения токсичности при сохранении активности посвящено значительное количество работ по химической модификации альдегидной группы госсипола. Наибольший успех был достигнут при его иммобилизации на полимерные полисахаридные носители, полученные периодатным окислением карбоксиметилцеллюлозы. Полученные таким образом нетоксичные препараты обладают выраженной противовирусной и интерферониндуцирующей активностью. Несмотря на успехи биологов, химическая структура этих продуктов до сих пор остается малоисследованной.

Настоящая работа посвящена изучению продуктов присоединения госсипола к различным реакционным центрам в макромолекулах окисленных полисахаридов диальдегиддекстрана и диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы.

Для молекулы госсипола характерна кетоенольная таутомерия, т.е. в зависимости от растворителя и кислотности среды он может находиться в трех различных формах:

альдегидной, лактольной и кетольной (схема 1) [1].

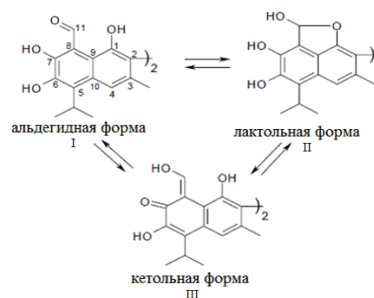


Схема 1. Структура таутомеров и нумерация атомов молекулы

Альдегидная форма (I) преобладает в твердом состоянии и в неполярных растворителях, а так же в кислой среде. Кетольный таутомер (III) присутствует в водных щелочных растворах. В сильно полярных растворителях госсипол находится в равновесии между лактольной (II) и альдегидной формами. В реакцию с полисахаридами могут вступать только две формы из трех – альдегидная и кетольная с образованием продуктов, принципиально отличающихся по химической структуре.

Окисленные звенья в диальдегидполисахаридах не содержат свободных альдегидных групп [2, 3]. Как в растворах, так и в твердом состоянии альдегидные группы замкнуты в циклические полуацетали (рис.1).

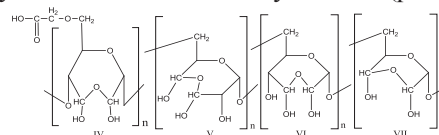
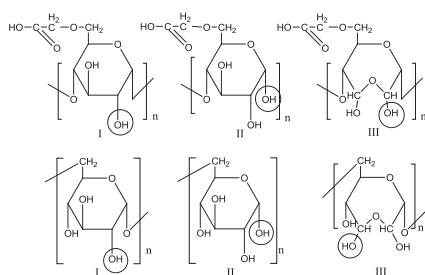


Рис.1. Окисленные звенья диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы (IV) и диальдегиддекстрана (V, VI, VII)

Таким образом, в макромолекулах носителей имеется три основных сайта для присоединения госсипола (рис.2).



**Рис.2. Возможные сайты присоединения госсипола к окисленным, неокисленным и концевым группам макромолекул диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы и диальдегиддекстрана**

Первый сайт предусматривает реакцию госсипола с остаточными неокисленными звеньями с образованием полуацетальной связи между спиртовой функциональной группой ангидроглюкозного звена и альдегидной группой госсипола, при этом в реакцию может вступать только молекула в неенолизованной альдегидной форме.

Аномерный атом углерода второго сайта и гидроксильная группа полуацетального цикла третьего сайта могут взаимодействовать с образованием гидролитически устойчивых полных ацеталей. При этом госсипол может реагировать как в енолизованной, так и в неенолизованной формах.

Каждая макромолекула может содержать множество сайтов третьего типа и только один восстанавливающий конец с аномерным углеродом сайта второго типа. В высокомолекулярном полимере их содержанием можно пренебречь, однако в низкомолекулярных фракциях содержание восстанавливающих концов может достигать 1-7 мол. %.

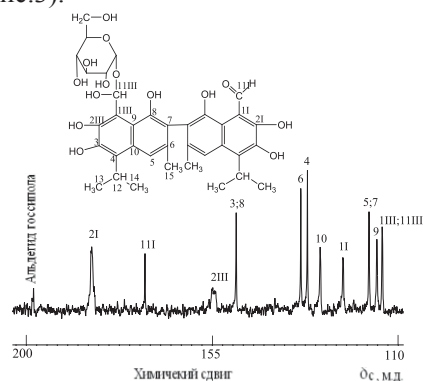
В качестве модели присоединения к неокисленным звеньям и концевым восстанавливающим концам полисахарида в работе использовали реакцию госсипола с глюкозой. Процесс проводили в спиртовом растворе при нейтральном значении pH и в водном растворе в щелочных условиях в боратном буфере pH=8,5. Взаимодействие происходит с участием двух реакционно способных сайтов глюкозы. Первый из них это OH группа при C(1) углеродном атоме, входящая в состав полуацетальной связи. Вторым являются спиртовые OH группы при углеродных атомах C(2), C(3), C(4) и C(6).

Госсипол имеет два реакционно способных сайта - ароматические альдегидные группы симметричных частей молекулы. В зависимости от условий реакции они могут взаимодействовать либо в альдегидной форме, что наиболее вероятно при проведении реакции в органических

растворителях, либо в кетольной форме в водных щелочных растворах. При этом возможно образование сложной смеси моно- и дизамещенных производных, содержащих одну или две молекулы глюкозы, присоединенной по всем пяти возможным углеродным атомам: C(1), C(2), C(3), C(4) и C(6) глюкозы.

В нейтральной среде в спиртовом растворе происходит присоединение с участием полуацетальной OH группы при  $\alpha$  аномерном углеродном атоме C(1) с образованием единственного продукта (рис.3,4). Молекула госсипола реагирует в альдегидной форме с образованием полуацетали гидролитически нестабильной в кислой среде. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис.3) продуктов реакции в сильном поле присутствуют сигналы углеродных атомов метильных групп изопропильного радикала и метильного заместителя ароматического кольца госсипола 19,52 м.д., третичного углерода СН изопропильного заместителя 26,28 м.д., а также сигналы гликозидного заместителя в области 61,46 – 101,22 м.д. и нафталиновых колец госсипола в слабом поле в области 113,89 – 198,07 м.д.

В области нафталиновых колец госсипола наблюдаются сигналы следующих углеродных атомов: 113,89 м.д.-C(11<sup>III</sup>); 117,07 м.д.-C(7), C(5); 115,17 м.д.-C(9); 123,39 м.д.-C(1<sup>I</sup>); 128,90 м.д.-C(10); 131,98 м.д.-C(4); 133,58 м.д.-C(6); 149,22 м.д.- C(3), C(8); 155,13 м.д.- C(2<sup>III</sup>), 184,18 м.д.-C(2<sup>I</sup>) (рис.3).



**Рис.3. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукта присоединения госсипола к глюкозе в неводной среде (госсипольная часть)**

В более сильном поле присутствуют сигналы углеродных атомов гликозидных колец (рис.4): 61,46 м.д.  $\alpha$ C(6); 61,49 м.д.  $\beta$ C(6); 70,1 м.д.  $\beta$ C(4); 70,84 м.д.  $\alpha$ C(4); 73,89 м.д.  $\beta$ C(2); 75,34 м.д.  $\alpha$ C(5); 76,55 м.д.  $\alpha$ C(3); 77,19 м.д.  $\alpha$ C(2).

Наблюдаются следующие изменения в положениях сигналов ключевых углеродов, смещающихся при замещении:

1. сигнал аномерного атома углерода C(1) незамещенного  $\alpha$  гликозидного кольца 93,6 м.д. в спектре отсутствует, вместо него наблюдается

сигнал 101,22 м.д.  $\alpha$  аномерного атома C(1), кольца, вступившего в реакцию с госсиполом;

2. сигнал малой интенсивности 96,4 м.д. относится к C(1)  $\beta$  глюкозы, не вступающей в реакцию.

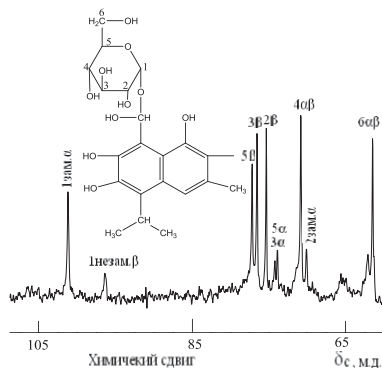


Рис.4. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукта присоединения госсипола к глюкозе в неводной среде (гликозидная часть)

Неожиданно высокая регио- и стереоспецифичность реакции обусловлена стерическими затруднениями при гликозилировании двух альдегидных групп молекулы госсипола. Присоединение  $\alpha$  глюкозы, имеющей OH группу при аномерном углеродном атоме в аксиальном положении, не вызывает сильных стерических затруднений (рис.5 (VIII)), в то время как замещение госсипола экваториальной OH группы  $\beta$  глюкозы стерически невозможно (рис. 5 (IX)).

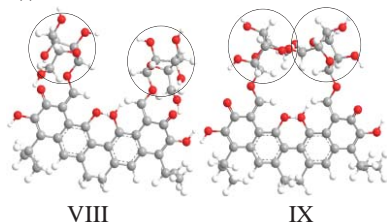


Рис.5. 3D модели продуктов присоединения госсипола к аномерному углеродному атому  $\alpha$  глюкозы (VIII) и  $\beta$  глюкозы (IX) в неводной среде

В водной среде в щелочных условиях помимо полуацетальной OH группы аномерного углеродного атома в реакцию вступают первичные гидроксилы атома C(6) глюкозного кольца. При этом вторичные спиртовые группы при углеродных атомах C(2), C(3) и C(4) в реакции не участвуют. Образуется смесь продуктов (рис.6) монозамещения по атому углерода C(6) (X) и по атому углерода C(1) (XI). В реакцию вступают как  $\alpha$  так и  $\beta$  изомеры глюкозы. Реагируют обе альдегидные группы кетольной формы госсипола с образованием гидролитически устойчивых соединений. При этом в спектре отсутствуют сигналы незамещенных фрагментов. Учитывая стерические затруднения и невозможность образования дизамещенной формы, содержащей две молекулы  $\beta$  глюкозы, следует предположить, что образуется продукт, в котором одна

альдегидная группа содержит  $\alpha\text{C}(1)$  гликозидный остаток, а вторая  $\alpha,\beta\text{C}(6)$  замещенную глюкозу.

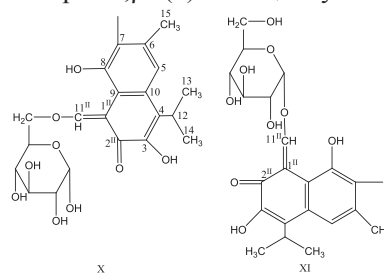


Рис.6. Структуры продуктов присоединения молекулы госсипола к глюкозе по атому C(6) (X) и атому C(1) (XI) в водных условиях

В углеродном спектре продукта реакции в сильном поле в области 60 - 135 м.д. находятся сигналы углеродных атомов замещенных гликозидных колец (рис.7). Сигналы углерода C(6) незамещенного гликозидного кольца 61,46 м.д. ( $\alpha$  глюкоза) и 61,49 м.д. ( $\beta$  глюкоза) отсутствуют, вместо них имеются сигналы 60,94 м.д.  $\alpha,\beta\text{C}(6)$  в глюкозе, замещенной по атому C(1) и 63,84 м.д.  $\alpha,\beta\text{C}(6)$  в глюкозе, замещенной по атому C(6), а также сигналы углеродных атомов гликозидного кольца, замещенного в положении C(6): C(5) 68,93 м.д., C(4) 72,94 м.д., C(3) 74,33 м.д., C(2) 79,16 м.д. и  $\alpha\text{C}(1)$  92,27 м.д.  $\beta\text{C}(1)$  96,09 м.д. и гликозидного кольца, замещенного в положении C(1): C(6) 60,94 м.д., C(5) 69,81 м.д., C(4) 71,64 м.д., C(3) 75,93 м.д., C(2) 82,48 м.д. и  $\alpha\text{C}(1)$  102,95 м.д.,  $\beta\text{C}(1)$  108,84 м.д.

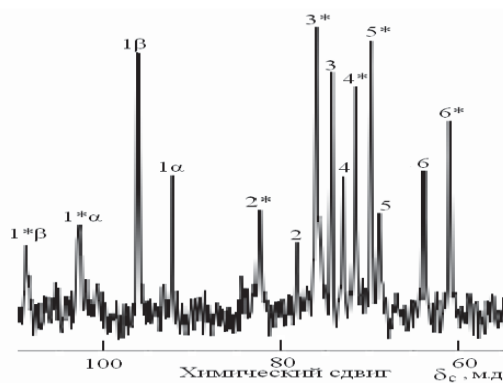


Рис.7. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукта присоединения госсипола к глюкозе в водной среде (гликозидная часть)

Сигналы углеродов изопропильных заместителей госсипола не претерпевают сдвига и не отличаются от сигналов соединения, полученного в неводной среде: C(13),C(14) и C(15) 20,15 м.д. и C(12) 27,76 м.д. В слабом поле присутствуют сигналы колец замещенного госсипола в кетольной форме (рис.9) и сигналы ключевых углеродов C(1<sup>II</sup>) 114,08 м.д., C(11<sup>II</sup>) 168,01 м.д., C(2<sup>II</sup>) 197,54 м.д.

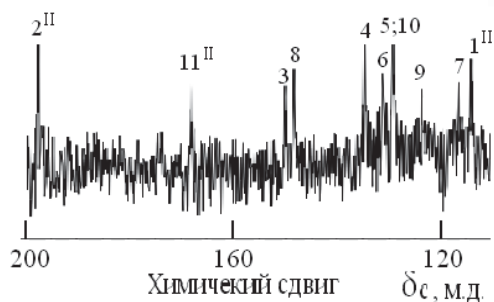


Рис.9. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукта присоединения госсипола к глюкозе в водной среде (госсипольная часть)

Таким образом, установлено, что вследствие стерических затруднений в неводной среде гликозилирование госсипола происходит с участием аномерного углерода только  $\alpha$  глюкозы. В водной щелочной среде образуется смесь продуктов полного гликозилирования госсипола, присоединенного по атомам углерода C(1) и C(6) как  $\alpha$ , так и  $\beta$  глюкозы.

*Дятлов Валерий Александрович* к.х.н., доцент кафедры химической технологии пластических масс РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

*Круппа Инна Сергеевна* аспирантка кафедры химической технологии пластических масс РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

*Мамаева Светлана Анатольевна* студентка кафедры химической технологии пластических масс РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

*Рустамов Искандер Рустамович* аспирант кафедры химической технологии пластических масс РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

#### Литература

1. Yannai S., Bensal D. /Gossypol in cottonseed products: Toxicology and inactivation. Toxicology in the use, misuse and abuse of food, drugs and chemicals // Arch. Toxicol. Suppl. 1983. Vol. 6. P. 16-24
2. Гумникова В.И., Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Круппа И.С., Киреев В.В., Бахмутов В.И./ Изучение химического строения диальдегиддекстранов, полученных периодатным окислением в различных условиях // Пластические массы. 2013. № 6. С. 44-50.
3. Дятлов В.А., Гумникова В.И., Гребенева Т.А., Круппа И.С., Рустамов И.Р., Малеев В.И./ Изучение химического строения диальдегидкарбоксиметилцеллюлозы, полученной периодатным окислением в различных условиях // Пластические массы. 2013. № 8. С. 6-12.

*Dyatlov Valeriy Aleksandrovich, Kruppa Inna Sergeevna\*, Mamaeva Svetlana Anatolievna, Rustamov Iskander Rustamovich*

D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

\* e-mail: ikruppa@mail.ru

#### CHEMICAL STRUCTURE OF GOSSYPOL GLUCOSE CONDENSATION PRODUCTS OBTAINED IN AQUEOUS AND NON-AQUEOUS MEDIA

##### Abstract

It has been studied the reaction of natural polyphenol gossypol with glucose modeling its interaction with carbohydrate type drug carrying polymers. The products of interaction have been isolated as individual derivatives and characterized using NMR  $^{13}\text{C}$  spectroscopy. It has been found the stereo- and regio-selectivity of gossypol interaction with glucose in non aqueous condition resulting from rotation barrier confirmed by computer modeling. It gives product of selective coupling of  $\alpha$ -glucose to the gossypol in aldehyde form while in aqueous condition reaction results substitution at C1 and C6 atoms of glucose.

**Key words:** dialdehyde carboxymethylcellulose; dialdehyde dekstran; gossypol; glycosides gossypol; polymer gossypol derivatives.