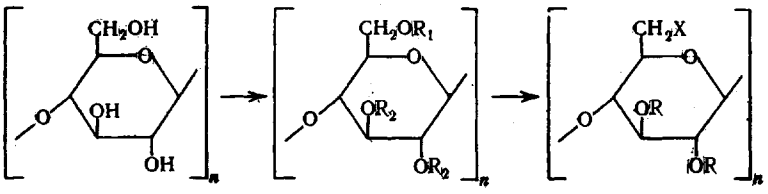
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
Том (А) XV 1973 № 5

УДК 541.64:547.458.81

ВВЕДЕНИЕ АЗИДНЫХ ГРУПП В МОЛЕКУЛУ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ПРЕВРАЩЕНИЕ АЗИДОПРОИЗВОДНЫХ В АМИНОПОЛИСАХАРИДЫ

А. И. Усов, Н. И. Носова, С. И. Фирганг, О. П. Голова

Азиды целлюлозы могут служить промежуточными соединениями в синтезе разнообразных функциональных производных этого полисахарида. Однако до настоящего времени имеется всего одна работа, в которой описано получение азидодезоксицеллюлозы с относительно невысокой степенью замещения 0,25 [1]. Целью нашего исследования был синтез 6-азидо-6-дезоксицеллюлозы, получение диазидодидезоксипроизводного из дитозилата целлюлозы, а также превращение азидов в соответствующие аминополисахариды.



I: $R_1 = Tr$, $R_2 = H$; II: $R_1 = Tr$, $R_2 = CONHC_6H_5$; III: $R_1 = H$, $R_2 = CONHC_6H_5$; IV: $R_1 = Ts$; $R_2 = CONHC_6H_5$; V: $X = N_3$, $R = CONHC_6H_5$; VI: $X = NH_2 \cdot HCl$, $R = H$; VII: $X = NH_2$, $R = H$.

Для введения азидной группы в положение 6 ангидроглюкозного звена целлюлозы мы воспользовались реакцией 2,3-ди-О-фенилкарбамоил-6-О-тозилцеллюлозы (IV) с азидом натрия. Производное IV было получено из целлюлозы по известной схеме, включающей тритилирование по C_6, замещение гидроксильных групп при C_2 и C_3, детритилирование и тозилирование освободившихся первичных ОН-групп. Фенилуретановые группировки в качестве защиты положений 2 и 3 были выбраны благодаря их устойчивости в условиях детритилирования, тозилирования и последующего нуклеофильного замещения тозилоксигрупп.

Было показано, что обмен тозилоксигрупп на азидные группы протекает при нагревании раствора IV и азида натрия в диметилсульфоксиде (ДМСО) при 80° за 3 часа. Образующаяся 2,3-ди-О-фенилкарбамоил-6-азидо-6-дезоксицеллюлоза (V) имеет в ИК-спектре интенсивную полосу поглощения азидной группы при 2120 $см^{-1}$. Анализ V показывает, что вещество содержит остаточные тозилоксигруппы (степень замещения 0,07). Увеличение времени нагревания с азидом натрия до 6 час. не приводит к обмену этих групп на азидные; можно предполагать поэтому, что остаточные тозильные группировки связаны со вторичными ОН-группами и появились в молекуле полисахарида за счет неполной избирательности тритилирования [2].

Фенилкарбамат 6-азидо-6-дезоксицеллюлозы V растворим во многих органических растворителях, в том числе в тетрагидрофуране (ТГФ) и диоксане, поэтому для получения 6-амино-6-дезоксицеллюлозы, по аналогии с синтезом аминопроизводных амилозы [3, 4], мы воспользовались восстановлением V алюмогидридом лития в ТГФ. Одновременно с превращением азидных групп в аминные в этих условиях происходит удаление защитных фенилуретановых группировок. Образующаяся 6-амино-6-дезоксицеллюлоза была выделена после обработки реакционной смеси соляной кислотой в виде хлоргидрата (VI), хорошо растворимого в воде. Обработка такого водного раствора бикарбонатом натрия привела к осаждению аминополисахарида — основания VII. Согласно аналитическим данным, полученная 6-амино-6-дезоксицеллюлоза имеет степень замещения по аминогруппам, равную 0,89.

Для получения диазидного производного была исследована реакция дитозилата целлюлозы (VIII) (степень замещения по тозильным группам 1,86, по хлору 0,14) с азидом натрия. В этом случае для обмена вторичных тозилоксигрупп на азидные группы потребовалось более продолжительное нагревание исходного вещества с азидом натрия в ДМСО. При проведении реакции при 80° в течение 28 час. образуется азидодезоксиполисахарид (IX) со степенью замещения по азидным группам 1,59, в течение 75—80 час.— со степенью замещения 1,87. Растворимость последнего вещества в ТГФ позволила и для его восстановления применить обработку алюмогидридом лития, в результате чего был получен аминополисахарид (X) со степенью замещения по аминогруппам, равной 1,87. Таким образом, обмен тозилоксигрупп в дитозилате целлюлозы на азидные группы с последующим восстановлением позволяет замещать на аминогруппы не только первичные, но и вторичные ОН-группы целлюлозы. Следует отметить, что замещение вторичных тозилоксигрупп может проходить через промежуточное образование 2,3-ангидроцикла, который раскрывается далее азид-анионом; преобладающее расположение и конфигурации вторичных азидогрупп, а следовательно, и аминогрупп при C_2 и C_3 полученного аминополисахарида пока не установлены.

Экспериментальная часть

Исходным материалом служила гидратцеллюлоза, приготовленная омылением триацетата хлопковой целлюлозы 15%-ным NH_4OH при 20° в течение 10 суток. Полноту омыления контролировали определением содержания ацетильных групп по методу [5]. Степень полимеризации полученной гидратцеллюлозы, определенная по вязкости ее растворов в кадмийэтилендиаминовом комплексе по методу [6], равнялась 313.

Упаривание растворов проводили в вакууме при 35°, высушивание веществ — в вакууме над P_2O_5 Органические растворители абсолютировали обычными методами. Фенилизоцианат очищали перегонкой, а *п*-толуолсульфохлорид — по методике [7], с последующей перекристаллизацией из сухого эфира. Содержание тритильных групп определяли весовым методом [8], аминного азота — методом Ван-Слайка [9]. Для качественного обнаружения аминогрупп применяли окрашивание с нингидрином [10]. ИК-спектры сняты на двулучевом спектрофотометре UR-20.

6-О-Тритилцеллюлозу (I) получали по методике [11, 12] из 10 *г* гидратцеллюлозы и 40 *г* трифенилхлорметана в 170 *мл* сухого пиридина при размешивании в течение 16 час. при 100°; вещество осаждали метанолом и дважды переосаждали, выход 95%, степень замещения 1,04.

2,3-Ди-О-фенилкарбамоил-6-О-тритилцеллюлозу (II) получали по методике [13, 14]. К раствору 10 *г* I в 74 *мл* абсолютного диметилформамида (ДМФА) прибавляли 0,08 *г* ацетилацетоната железа, через 20 мин.— 17,3 *г* фенилизоцианата, перемешивали 36 час. при 60°, полученный вязкий раствор разбавляли ДМФА и при интенсивном перемешивании прибавляли метанол. Выпавший осадок промывали 80%-ным этанолом и дважды переосаждали метанолом из пиридинового раствора. Выход II 90%.

Найдено, %: N 4,37; 4,10; $[C_6H_7O_2(OC(C_6H_5)_3)_{1,04}(OCONHC_6H_5)_{1,96}]_n$. Вычислено, %: N 4,24.

2,3-Ди-О-фенилкарбамоилцеллюлозу (III) получали по методике [11]. 12,5 *г* II выдерживали в смеси 5 *мл* конц. HCl и 150 *мл* диоксана 23 часа при 20°, вы-

ливали в метанол, осадок дважды переосаждали метанолом из пиридинового раствора и промывали метанолом. Выход III 98%, тритильные группы отсутствуют.

2,3-Ди-О-фенилкарбамоил-6-О-тозилцеллюлозу (IV) получали по методике [11]. К раствору 7,56 *г* III в 40 *мл* пиридина прибавляли раствор 60,5 *г* *п*-толуолсульфохлорида в 120 *мл* пиридина, через 20 час. охлаждали до 0°, прибавляли по каплям при энергичном размешивании 200 *мл* 90%-ного водного ацетона, полученный раствор выливали в большой объем дистиллированной воды и осадок дважды переосаждали водой из ацетонового раствора. Выход IV 90%.

Найдено, %: S 5,71; 5,61. $[C_6H_7O_2(OH)_{0,08}(OSO_2C_7H_7)_{0,96}(OCONHC_6H_5)_{1,96}]_n$. Вычислено, %: S 5,66.

2,3-Ди-О-фенилкарбамоил-6-азидо-6-дезоксицеллюлоза (V). К раствору 7,4 *г* IV в 35 *мл* ДМСО приливали раствор 4,3 *г* азида натрия в 115 *мл* ДМСО, перемешивали 3 или 6 час. при 80° в токе аргона, затем выливали в ледяную воду. Осадок промывали водой и дважды переосаждали. Выход V 90%. ИК-спектр ($см^{-1}$): 2120 (N_3^-).

Найдено, %: N 15,27; 15,01; S 0,49; 0,53; $[C_6H_7O_2(OH)_{0,08}(N_3)_{0,89}(OCONHC_6H_5)_{1,96}\cdot(OSO_2C_7H_7)_{0,07}]_n$. Вычислено, %: N 15,13, S 0,52.

Хлоргидрат 6-амино-6-дезоксицеллюлозы (VI). К раствору 3 *г* V в 70 *мл* ТГФ при сильном перемешивании прибавляли по каплям суспензию 2,5 *г* литийалюминийгидрида в 100 *мл* ТГФ. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании 16 час. при 25°, кипятили 2 часа, охлаждали до 0°, избыток литийалюминийгидрида разлагали водой, затем приливали 1 н. соляную кислоту до pH = 4—5 и концентрировали до объема 50 *мл*. Осадок отделяли, промывали водой, объединенные растворы концентрировали, снова фильтровали, диализовали против дистиллированной воды и упаривали. Получали 0,73 *г* VI. Осадок растворяли в 2 н. соляной кислоте, раствор диализовали и упаривали, получали дополнительно 0,08 *г* VI. Общий выход VI 57%. ИК-спектр ($см^{-1}$): отсутствует полоса 2120 $см^{-1}$ (N_3^-).

Найдено, %: C 37,98; 37,91; H 6,29; 6,26; Cl 15,30; 15,10; $N_{общ}$ 6,79; 7,03, $N_{аминный}$ 6,05, 6,74; S 0,88; 0,84. $[C_6H_7O_2(OH)_{2,04}(NH_3Cl)_{0,89}(OSO_2C_7H_7)_{0,07}]_n$. Вычислено, %: C 38,11; H 6,01; Cl 15,43; N 6,10; S 1,1.

6-Амино-6-дезоксицеллюлоза (VII). К раствору 0,1787 *г* VI в 10 *мл* воды прибавляли 20 *мл* насыщенного раствора $NaHCO_3$, полученную суспензию диализовали против дистиллированной воды, осадок отделяли и промывали водой. Выход VII 0,079 *г*.

Найдено, %: N 7,28; 7,39. $[C_6H_7O_2(OH)_{2,04}(NH_2)_{0,89}(OSO_2C_7H_7)_{0,09}]_n$. Вычислено, %: N 7,24. При упаривании диализованного раствора получено дополнительно 0,1 *г* VII, общий выход 67,3%.

2(3),6-Ди-О-тозилцеллюлозу (VIII) получали по методике [15, 16] из 10 *г* гидратцеллюлозы, активированной пиридином, и 117 *г* *п*-толуолсульфохлорида в 200 *мл* пиридина при встряхивании (4 суток, 20°). К охлажденной до 0° реакционной смеси прибавляли при перемешивании 400 *мл* 90%-ного водного ацетона, полученный раствор выливали в 2 *л* ледяной воды, осадок отделяли и промывали метанолом. Выход VIII 98%.

Найдено, %: Cl 2,37; 2,38; N 0,50; 0,55; S 12,66; 12,77. $[C_6H_7O_2(OH)_{0,83}(OSO_2C_7H_7)_{1,86}\cdot Cl_{0,14}(C_5H_5N^+Cl^-)_{0,17}]_n$. Вычислено, %: Cl 2,35; N 0,51, S 12,74.

Реакция VIII с NaN_3 и получение хлоргидрата диаминодидезоксиполисахарида (X). 10 *г* VIII и 15,5 *г* NaN_3 в 500 *мл* ДМСО перемешивали в токе аргона 80 час. при 80°. Образующийся диазидодидезоксиполисахарид выделяли как описано выше для V; выход IX 70%. ИК-спектр ($см^{-1}$): 2120 (N_3^-)

Найдено, %: Cl 2,1; 2,0; N 30,82; 30,74; S 2,81; 2,74. $[C_6H_7O_2(OH)_{0,83}(N_3)_{1,87}\cdot(OSO_2C_7H_7)_{0,23}(C_5H_5N^+Cl^-)_{0,17}]_n$. Вычислено, %: Cl 2,30; N 30,82; S 2,81.

После восстановления 3 *г* этого вещества $LiAlH_4$, как описано выше для V, получали 1,11 *г* (42%) хлоргидрата диаминодидезоксиполисахарида X, дающего интенсивную окраску с нингидрином. ИК-спектр ($см^{-1}$): отсутствует полоса 2120.

Найдено, %: C 35,09; 35,07; H 6,45; 6,41; Cl 21,25; 21,50; $N_{общ}$ 11,58; 11,87; $N_{аминный}$ 10,00; 10,95; S 1,30; 1,43 $[C_6H_7O_2(OH)_{1,04}(NH_2)_{1,87}(OSO_2C_7H_7)_{0,09}(HCl)_{1,36}]_n$. Вычислено, %: C 35,58; H 6,20; Cl 21,55; N 11,71; S 1,30.

N-Ацетилирование диаминодидезоксиполисахарида X проводили по методике [17]. К 6 *мл* дауэкса 1 × 4 (CO_3^{2-}) приливали раствор 0,1 *г* X в 6 *мл* воды, 0,2 *мл* метанола и 0,2 *мл* $(CH_3CO)_2O$, встряхивали 2 часа, фильтровали, анионит промывали водой и объединенные фильтраты упаривали. Получали N-ацетат диаминодидезоксиполисахарида, выход 80%. Вещество не дает окраски с нингидрином.

Найдено, %: N 10,51; 10,76; 10,69. $[C_6H_7O_2(OH)_{1,04}(NHCOCH_3)_{1,87}(OSO_2C_7H_7)_{0,09}]_n$. Вычислено, %: N 10,36.

Выводы

1. Взаимодействием 2,3-ди-О-фенилкарбамоил-6-О-тозилцеллюлозы с азидом натрия получена 2,3-ди-О-фенилкарбамоил-6-азидо-6-дезоксицеллюлоза.

2. Восстановлением 2,3-ди-О-фенилкарбамоил-6-азидо-6-дезоксицеллюлозы алюмогидридом лития получена 6-амино-6-дезоксицеллюлоза со степенью замещения 0,89.

3. Реакцией дитозилата целлюлозы с азидом натрия получено диазидопроизводное, восстановление которого литийалюминийгидридом дало диаминодидезоксиполисахарид со степенью замещения 1,87.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского АН СССР

Поступила в редакцию
8 VII 1971

ЛИТЕРАТУРА

1. D. M. Clode, D. Horton, Carbohydrate Res., **12**, 477, 1970.
2. J. Honeyman, J. Chem. Soc., 1947, 168.
3. R. L. Whistler, D. G. Medcalf, Arch. Biochem. and Biophys., **104**, 150, 1964.
4. M. L. Wolfrom, H. Kato, M. I. Taha, A. Sato, G. U. Yuen, T. Kinoshita, E. J. Soltes, J. Organ. Chem., **32**, 3086, 1967.
5. Methods in Carbohydrate Chemistry, Ed. R. L. Whistler, New-York — London, 1963, vol. III, p. 201.
6. Л. С. Болотникова, С. Н. Данилов, Т. И. Самсонова, Ж. прикл. химии, **39**, 176, 1966.
7. T. S. Gardner C. B. Purves, J. Amer. Chem. Soc., **64**, 1539, 1942.
8. Methods in Carbohydrate Chemistry, Ed. R. L. Whistler, New-York — London, 1963, vol. III, p. 330.
9. Губен-Вейль, Методы органической химии, Госхимиздат, 1963, т. 2, стр. 708.
10. Methods in Carbohydrate Chemistry, Ed. R. L. Whistler, New-York — London, 1962, vol. I, p. 218.
11. W. M. Hearon, G. D. Hiatt, C. R. Fordyce, J. Amer. Chem. Soc., **65**, 2449, 1943.
12. B. Helferich, H. Koester, Ber., **57**, 587, 1924.
13. А. И. Воложин, О. П. Козьмина, С. Н. Данилов, Ж. прикл. химии, **37**, 2077, 1964.
14. В. Арипханов, Диссертация, 1970.
15. K. Hess, N. Ljubitsch, Liebigs Ann. Chem., **507**, 62, 1933.
16. E. Heuser, M. Heat, W. H. Shockley, J. Amer. Chem. Soc., **72**, 670, 1950.
17. S. Roseman, J. Ludowieg, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 301, 1954.

INTRODUCTION OF AZIDE GROUPS INTO A CELLULOSE MOLECULE AND CONVERSION OF AZIDODERIVATIVES INTO AMINOPOLYSACCHARIDES

A. I. Usov, N. I. Nosova, S. I. Firgang, O. P. Golova

Summary

The interaction of 6-O-tozyl-2,3-di-O-phenylcarbamoyl cellulose with sodium azide has yielded 6-azido-2,3-di-O-phenylcarbamoyl-6-desoxycellulose, the reduction of which has given 6-amino-6-desoxycellulose with the substitution degree 0.89. By reaction of di-O-tozylcellulose with sodium azide, a diazidoderivative has been synthesized, the reduction of this derivative giving diamino-didesoxypolysaccharide with the substitution degree 1.87.