



УДК 547.455.623:542.952

НОВЫЙ ПОЛИМЕР ГЛЮКОЗЫ — ПОЛИ(2-3)-D-ГЛЮКОЗА

Горковенко А. А., Верман Е. Л., Шономаренко В. А.

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

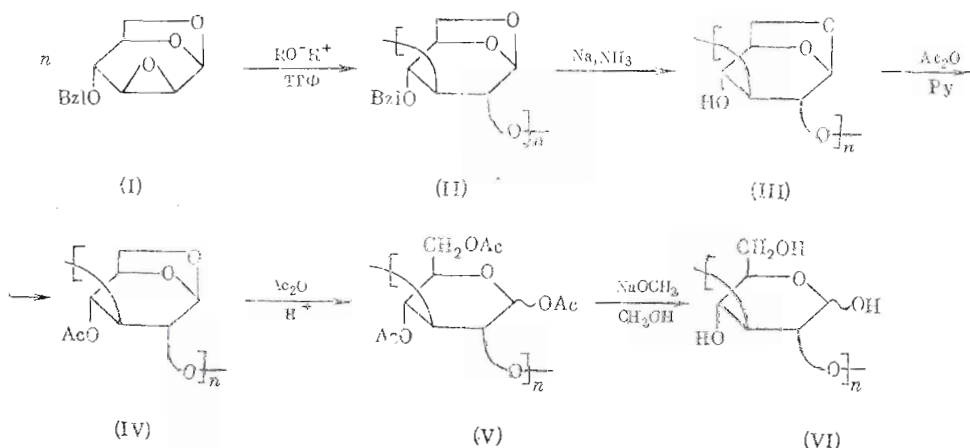
Осуществлен синтез нового полимера глюкозы — поли(2-3)-D-глюкозы, звенья основной цепи которого связаны между собой без участия гликозидной связи.

За последние 20 лет осуществлен полный химический синтез природных аналогов регулярных гомополисахаридов на основе глюкозы (см. обзор [1]). Однако до настоящего времени в природе не обнаружены регулярные полимерные углеводы со свободными гидроксильными группами, в которых углеводные звенья связаны между собой без участия гликозидного центра. К настоящему времени осуществлен химический синтез некоторых углеводных полимеров подобного типа. Так, исходя из 5,6-ангидро-1,2-изопропилиденовых производных α -D-глюко- [2] и α -D-аллофуранозы [3] получены регулярные полиэпоксиды с фуранозными циклами в качестве заместителей основной полимерной цепи. Катионной полимеризацией 3,5-ангидро-1,2-изопропилиден- α -D-ксилофуранозы получен полиоксетан [4], в котором фуранозные звенья основной цепи соединены оксиметиленовыми фрагментами. Недавно нами был осуществлен химический синтез поли(2-3)- [5] и (3-4)-связанных [6] 1,6-ангидро- β -D-глюкопираноз, метилированных соответственно по C4- и C2-гидроксильным.

Интерес к химическому синтезу полимерных углеводов с неприродным типом связи обусловлен биорезистентностью этих полимеров, предполагающей потенциально широкое использование их при изучении биологических процессов и в медицине.

Целью данной работы является синтез регулярного полимера (2-3)-глюкозы со свободными гидроксильными группами, в котором пиранозные звенья основной цепи соединены посредством простых эфирных связей.

Поли(2-3)-D-глюкозу (VI) получали полимераналогичными превращениями поли(2-3)-1,6-ангидро-4-O-бензил- β -D-глюкопиранозы (II) по схеме



Анионной полимеризацией 1,6:2,3-диангидро-4-O-бензил- β -D-маннопиранозы (I) [7] под действием бутилцеллозольволята калия в растворе

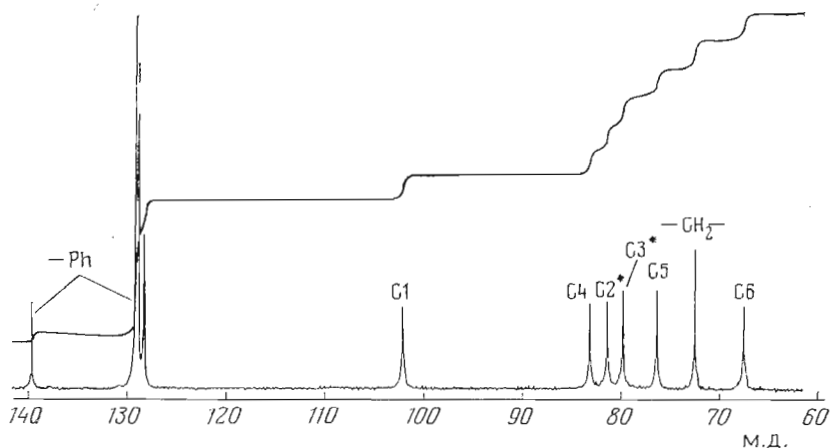


Рис. 1. Спектр ^{13}C -ЯМР поли(2-3)-1,6-ангидро-4-О-бензил- β -D-глюкопиранозы (II) в растворе $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. Звездочка означает, что отнесение может быть обратным

тетрагидрофурана при 60°C (аналогично [5]) получали полимер (II). Спектр ^{13}C -ЯМР (рис. 1) свидетельствует о строгой регулярности полученного полимера. Отнесение сигналов проведено в согласии со спектром ^{13}C -ЯМР поли(2-3)-1,6-ангидро-4-О-метил- β -D-глюкопиранозы [5]. Степень полимеризации составляет 90 мономерных единиц (эбулиоскопия).

Дебензилирование полимера (II) легко протекает под действием Na в жидком аммиаке. В спектре ^{13}C -ЯМР поли(2-3)-1,6-ангидро- β -D-глюкопиранозы (III) отсутствует резонансное поглощение в области 125–140 м.д. (поглощение атомов углерода бензольного ядра) и наблюдается сдвиг в сильное поле сигнала углерода C4 приблизительно на 10 м.д. по сравнению с исходным полимером (II).

Поскольку превращение полимера (III) в полимер (V) реакцией ацетилиза протекало с невысоким выходом (до 30%), предварительным ацилированием полимера (III) получали поли-(2-3)-1,6-ангидро-4-О-ацетил- β -D-глюкопиранозу (IV), ацетилиз которой уксусным ангидридом в присутствии H_2SO_4 приводил к поли(2-3)-1,4,6-три-О-ацетил-D-глюкопиранозе (V). В аномерной области спектра ^{13}C -ЯМР полимера (V) отсутствует резонансный сигнал при 100 м.д., что указывает на полную конверсию 1,6-ангидроциклов. Наблюдаемые в этой области два пика при 91 и 96 м.д. приблизительно равной интегральной интенсивности связаны, очевидно, с резонансным поглощением α - и β -форм. Относительная суммарная интенсивность этих пиков эквивалентна одному атому углерода.

Степень полимеризации полимера (V) составляет 86 мономерных единиц. Совпадение этого параметра со степенью полимеризации исходного полимера (II) свидетельствует об отсутствии заметной фрагментации полимерных цепей в цикле проведенных полимераналогичных превращений.

Деацетилированием ацетата полимера (V) в растворе метанол — тетрагидрофуран под действием метилата натрия получали поли(2-3)-D-глюкозу (VI). Превращение протекает количественно (в ИК-спектрах отсутствует поглощение карбонильных групп). В ходе процесса полимер (VI) выпадает из раствора. Полученная полиглюкоза (VI) представляет собой светлый-желтый порошок, хорошо растворимый в воде и диметилсульфоксиде. В аномерной области спектра ^{13}C -ЯМР полиглюкозы (VI) (рис. 2) наблюдаются две идентичные группы пиков приблизительно равной интенсивности. Суммарная интенсивность этих сигналов соответствует резонансу одного углеродного атома. Можно полагать, что слабополярная группа сигналов выше 95 м.д. соответствует C1 β , а сигналы ниже 95 м.д. — резонансному поглощению C1 α . Наличие в аномерной области полиглюкозы (VI) более чем двух сигналов связано, вероятно, с композиционной неоднородностью полимерной цепи, что проявляется в различном аномер-

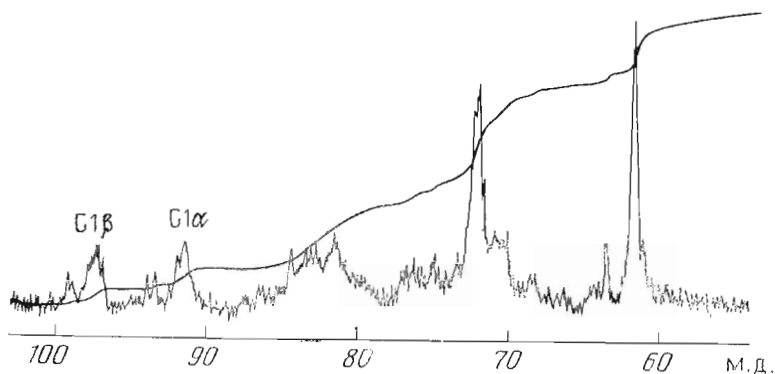


Рис. 2

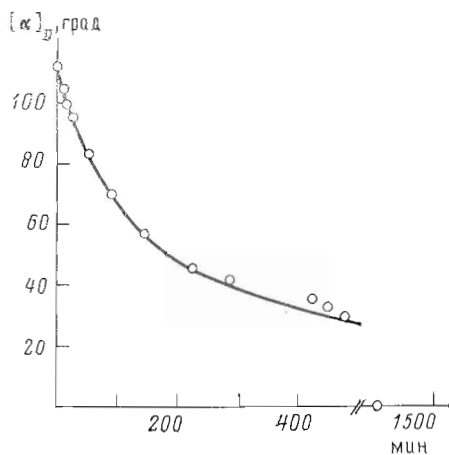


Рис. 3

Рис. 2. Спектр ^{13}C -ЯМР поли-(2-3)-*D*-глюкозы (VI) в растворе D_2O

Рис. 3. Изменение угла оптического вращения водно-щелочного раствора (рН 11) поли-(2-3)-*D*-глюкозы (VI) при 20°C . Концентрация полимера 0,013 г/мл

ном состоянии звеньев полимерной цепи, окружающих данное элементарное звено.

В соответствии с наблюдаемыми для полимеров (V) и (VI) относительными интегральными интенсивностями в аномерной области превращение полиацетата (V) в полиглюкозу (VI) не нарушает относительного содержания α - и β -аномерных звеньев в системе.

Водные растворы полиглюкозы (VI) нестабильны. В щелочной среде (рН 11) при 20°C происходило быстрое падение угла оптического вращения $[\alpha]_D^{20} +111,7^\circ$ (рис. 3), в течение 24 ч оптическая активность раствора уменьшалась до нуля. Удельное вращение нейтрального раствора полиглюкозы (VI) за 24 ч при 20°C снижалось со $+111,7$ до $+45,8^\circ$ и затем сохранялось на этом уровне.

Таким образом, полученная поли(2-3)-*D*-глюкоза является новым полимером глюкозы, в которой соединяющие звенья пиранозного цикла — простые эфирные связи — существенным образом отличают ее от известных к настоящему времени полиглюкозанов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^{13}C -ЯМР получены на спектрометрах фирмы Brüker (ФРГ) AM-300 и WM-250 с рабочей частотой по углероду 75,5 и 62,9 МГц в условиях, аналогичных [5], в CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (внутренний стандарт — Me_4Si) и D_2O (внутренний стандарт — CH_3OH). Удельное вращение измеряли на поляриметре А1-ЕПО (СССР). Молекулярные массы полимеров определяли на эбулиографе ЭП СКБ ИОХ АН СССР в CHCl_3 .

1,6 : 2,3-Диангидро-4-О-бензил- β -*D*-маннопиранозу (I) получали по методике [7]. Синтез инициатора, очистку мономера и растворителя осуществляли в целлюлозных системах с использованием вакуумной техники аналогично работе [5]. Полимеры сушили в вакууме $1 \cdot 10^{-3}$ Торр.

Поли(2-3)-1,6-ангидро-4-О-бензил-β-D-глюкопиранозу (II) получали полимеризацией 1,4 г ($6 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,6 : 2,3-диангидро-4-О-бензил-β-D-маннопиранозы под действием $6,5 \cdot 10^{-5}$ моль бутилцеллозольволята калия в 3,7 мл тетрагидрофурана при 50°С в течение 7 ч аналогично описанному в работе [5]. Полимер (II) осаждали метанолом (20 мл), переосаждали из хлороформа (3 мл) метанолом (40 мл). Лиофилизовали из бензола. Выход 1,35 г (96%), $\bar{M}_n = 20\,500$ $[\alpha]_D^{20} - 53,0^\circ$ (с 1,0; CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} - 95,2^\circ$ (с 1,1; бензол).

Поли(2-3)-1,6-ангидро-β-D-глюкопираноза (III). К 50 мл жидкого аммиака (предварительно осушен натрием) в трехгорлой колбе на 150 мл при охлаждении смесь ацетон — сухой лед добавляли по каплям при перемешивании раствор 0,53 г ($2,3 \cdot 10^{-3}$ моль) полимера (II) в 12 мл абс. тетрагидрофурана. Удаляли охлаждающую баню и к раствору прибавляли 0,13 г ($5,7 \cdot 10^{-3}$ моль) натрия до момента сохранения устойчивой синей окраски. Смесь перемешивали 2,5 ч, затем добавляли 0,18 г NH_4Cl и по каплям 10 мл воды. После испарения аммиака раствор фильтровали и упаривали наполовину; выпавший полимер отфильтровывали, промывали водой (3×10 мл), ацетоном (2×10 мл), эфиром (2×10 мл), сушили в вакууме 24 ч. Выход 0,22 г (65%), белый порошок, $[\alpha]_D^{20} - 72,3^\circ$ (с 0,8, DMF). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + 5\% \text{CF}_3\text{COOH}$, δ, м.д.): 98,1 (C1); 78,65; 76,55; 76,3 (C2, C3, C5); 70,2 (C4); 65,6 (C6). Объединенный фильтрат упаривали в вакууме, диализовали в дистиллированной воде (3×5 л), лиофилизовали. Выход 0,15 г (30%), светло-желтый порошок, $[\alpha]_D^{20} - 73^\circ$ (с 1,0, DMF). Общій выход 95%. Полимер (III) растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, пиридине и хлороформе с добавкой 5% CF_3COOH .

Поли(2-3)-1,6-ангидро-4-О-ацетил-β-D-глюкопираноза (IV). К раствору 0,21 г полимера (III) в 2,3 мл абс. пиридина при 20°С добавляли по каплям 2 мл уксусного ангидрида. Раствор через 5 мин превратился в гель. Через 12 ч гель упаривали в вакууме, сухой остаток откачивали в вакууме 48 ч. Выход 0,26 г (100%), светло-желтый порошок. Найдено, %: С 51,72; Н 5,29. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 51,61; Н 5,38. Полимер (IV) нерастворим в органических растворителях и трифторуксусной кислоте.

Поли(2-3)-1,4,6-три-О-ацетил-D-глюкопираноза (V). К суспензии 0,26 г ($1,4 \cdot 10^{-3}$ моль) полимера (IV) в 4,0 мл уксусного ангидрида прибавляли 0,025 г ($2,5 \cdot 10^{-4}$ моль) 98% H_2SO_4 и перемешивали 3 ч. Образовавшийся раствор выливали при перемешивании в 50 мл воды со льдом, отфильтровывали выпавший полимер, промывали его водой (3×150 мл), этанолом (3×10 мл), эфиром (2×10 мл). Сушили 24 ч в вакууме. Выход 0,31 г (78%). $[\alpha]_D^{20} + 32,4^\circ$ (с 1,6, ацетон), $\bar{M}_n = 25\,000$ (эбулиоскопия). Спектр ^{13}C -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ, м.д.): 171 ($-\text{COCH}_3$); 95 (C1, β); 90 (C1, α); 80 (C2, C3); 72 (C5, C4); 64 (C6); 22; 21 ($-\text{COCH}_3$).

Поли(2-3)-D-глюкоза (VI). К раствору (0,3 г) ($1,0 \cdot 10^{-3}$ моль) полимера (V) в смеси 3 мл абс. тетрагидрофурана и 5 мл абс. метанола добавляли по каплям 3 мл 0,5 М раствора метилата натрия в абс. метаноле. Через 2 ч добавляли 5 мл абс. эфира, выпавший полимер через 4 ч отфильтровывали и промывали 20 мл смеси метанол — эфир (1 : 1), хлороформом (20 мл), эфиром (5 мл). Сушили 24 ч в вакууме. Выход 0,17 г (100%), светло-желтый порошок, $[\alpha]_D^{20} + 111,7^\circ$ (через ~1 мин) $\rightarrow 0^\circ$ (с 1,3, равновесн., водн. NaOH, pH 11). Водный раствор исходного полимера (VI) нейтрализовывали катионитом Dowex (H^+ -форма), фильтровали. $[\alpha]_D^{20} + 112,5^\circ$ (через ~1 мин) $\rightarrow +45,8^\circ$ (с 0,9, равновесн., H_2O).

ЛИТЕРАТУРА

1. Schuerch C. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 1981, v. 39, p. 157—212.
2. Nevin R. S., Sarkanen K., Schuerch C. J. Amer. Chem. Soc., 1962, v. 84, № 1, p. 78—82.
3. Uryu T., Kitano K., Matsuzaki K. J. Polymer Sci., Polymer Chem. Ed., 1982, v. 20, № 8, p. 2181—2193.
4. Uryu T., Koyama Y., Matsuzaki K. Macromol. Chem., 1984, v. 185, № 8, p. 2099—2107.
5. Берман Е. Л., Горковенко А. А., Зубов В. П., Пономаренко В. А. Биооргани. химия, 1985, т. 11, № 8, с. 1125—1129.

6. Горковенко А. А., Берман Е. Л., Пономаренко В. А. Биооргани. химия, 1986, т. 12, № 4, с. 514-520.
7. Prystas M., Sorm F. Collect. Czech. Chem. Commun., 1971, v. 36, № 4, p. 1448-1471.

Поступила в редакцию:
22.IV.1986.

A NEW POLYMER OF GLUCOSE, POLY(2-3)-D-GLUCOSE

GORKOVENKO A. A., BERMAN E. L., PONOMARENKO V. A.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

Poly(2-3)-1,6-anhydro-4-O-benzyl- β -D-glucopyranose was prepared by anionic polymerization of 1,6:2,3-dianhydro-4-O-benzyl- β -D-mannopyranose. A new glucose polymer, poly(2-3)-D-glucose, was synthesised from this polymer by means of a series reactions: debenzylation, acetylation, acetolysis, and deacetylation.