

РАЗДЕЛ 2. ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 66.091(0.45)

СИНТЕЗ ФЕРУЛОИЛИРОВАННЫХ ОКСИМЕТИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Л.А. Бахолдина, Е.С. Терешкова, А.Л. Верещагин, В.П. Севодин

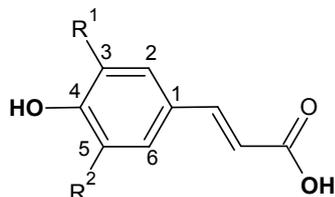
Исследован синтез сложных эфиров оксиметильных соединений и феруловой кислоты в присутствии дициклогексилкарбодиимида в кислой среде.

Ключевые слова: феруловая кислота, оксиметильные соединения, дициклогексилкарбодиимид.

Производные гидроксикоричных кислот встречаются практически во всех растениях и играют важную роль в качестве антиоксидантов. Отруби злаков пшеницы, ржи, овса, ячменя содержат значительные количества феруловой и *п*-кумаровой кислоты в различных соотношениях.

Установлено, что сложные эфиры феруловой кислоты и некоторых олигосахаридов,

а так же высших спиртов (C₉-C₁₈) обладают способностью предупреждать развитие некоторых видов опухолей желудочно-кишечного тракта [1]. В этой связи представляет интерес изучение свойств производных гидроксикоричных кислот, таких как сложные эфиры с участием 4-ОН группы.



а) R¹=R²=H - *п*-кумаровая кислота

б) R¹=H, R²=OH - кофейная кислота

в) R¹=H, R²=OCH₃ - феруловая кислота

г) R¹=R²=OCH₃ - синаповая кислота

Рисунок 1 – Гидроксикоричные кислоты

Гидроксикоричные кислоты как видно из рисунка 1 представляют собой бифункциональные производные с двумя реакционноспособными ОН группами.

Для получения сложных эфиров по карбоксильной группе, необходимо защитить фенольный гидроксил в положении 4 бензольного кольца. Известно несколько подходов к защите фенольного гидроксила:

- получение сложных эфиров, таких как ацетаты,
- получение ацеталей: тетрагидропирановая защита и α -этоксипропиловый эфир.

Недостатком ацетильной защиты является условия ее снятия, которые могут совпадать с расщеплением сложного эфира по карбоксильной группе. Достоинством является простота и высокий выход при постановке защитной группы.

Образование сложных эфиров при взаимодействии карбоновых кислот со спиртами происходит в условиях кислотного катализа как реакция нуклеофильного замещения.

Катализ кислотами приводит к значительным осложнениям при этерификации полиолов из-за протекания побочных реакций. Гидроксил карбоксильной группы является плохой уходящей группой, для которой требуются достаточно жесткие условия проведения этерификации. Лучшими уходящими группами считаются галоген и оксиацил. Однако эти производные из-за высокой реакционной способности не обладают селективностью, например, при этерификации полиолов. Очень мягким реагентом, позволяющим с высокой селективностью этерифицировать оксиметильные группы (при наличии оксиметилэтерных), является дициклогексилкарбодиимид.

мид (ДЦК) в пиридине в присутствии каталитических количеств сильной кислоты [2].

Целью нашей работы было изучение возможности синтеза сложных эфиров с 4-О-ацетилферуловой кислотой в присутствии ДЦК в кислой среде.

Необходимая для синтеза эфиров 4-О-ацетилферуловая кислота (I) может быть получена по литературным данным [3,4] двумя способами, которые различаются стадией постановки ацетильной защиты. Ключевой стадией в обоих случаях является реакция Кневенагеля в модификации Дебнера, а исходными соединениями служат ванилин и его 4-О-ацетильное производное. Наиболее удобным является синтез 4-О-ацетилферуловой кислоты из 4-О-ацетилванилина, т. к. феруловая кислота

чувствительна к перегреванию и воздействию света.

На схеме 1 представлено уравнение реакции оксиметильных соединений и 4-О-ацетилферуловой кислоты. Этерификацию (I) и (II(a-д)) проводили в пиридине с ДЦК в присутствии *п*-толуолсульфокислоты (*п*-ТСК). При подборе условий проведения реакции было установлено оптимальное соотношение реагентов и растворителя (I) : (II(a-д)) : ДЦК : пиридин 0,01:0,011:0,012:49 (моль:моль:моль:мл).

Выбранный метод этерификации позволяет легко выделить эфир после подкисления при температуре 2-5 °С и последующей экстракции хлороформом. После высушивания и удаления хлороформа продукт очищали путем перекристаллизации 96 %-ным этиловым спиртом.

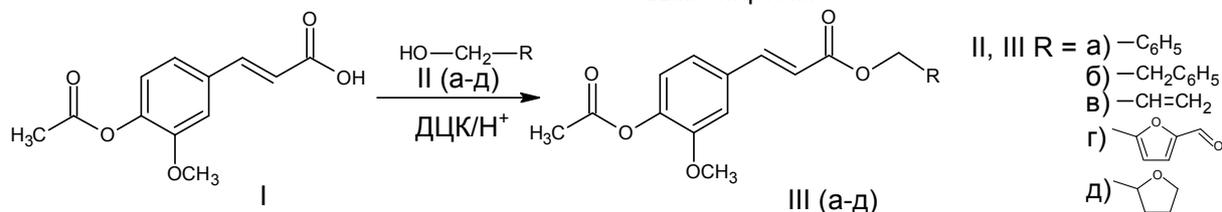


Схема 1

Ацетильную защиту с бензильного эфира 4-О-ацетилферуловой кислоты снимали щелочным гидролизом (схема 2) [5]. В результате гидролиза после отщепления ацетильной

защиты идет гидролиз до феруловой кислоты, поэтому необходимо четко контролировать время реакции.

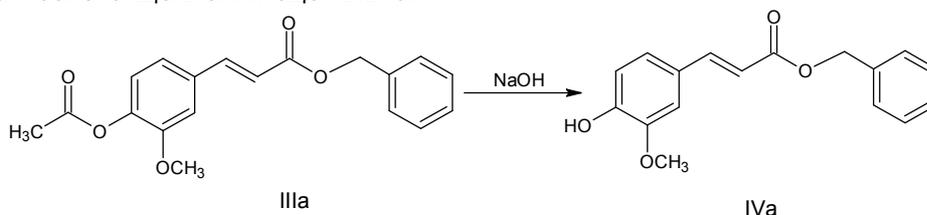


Схема 2

Методами ТГА и ДТА исследовали поведение бензильного эфира 4-О-ацетилферуловой кислоты. Исследования производились на термоанализаторе

Shimadzu в температурном диапазоне от 20 до 500 °С со скоростью нагрева 10 град/мин в среде азота; величина навески составляла 1,055 мг. Кривые представлены на рисунке 2.

СИНТЕЗ ФЕРУЛОИЛИРОВАННЫХ ОКСИМЕТИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

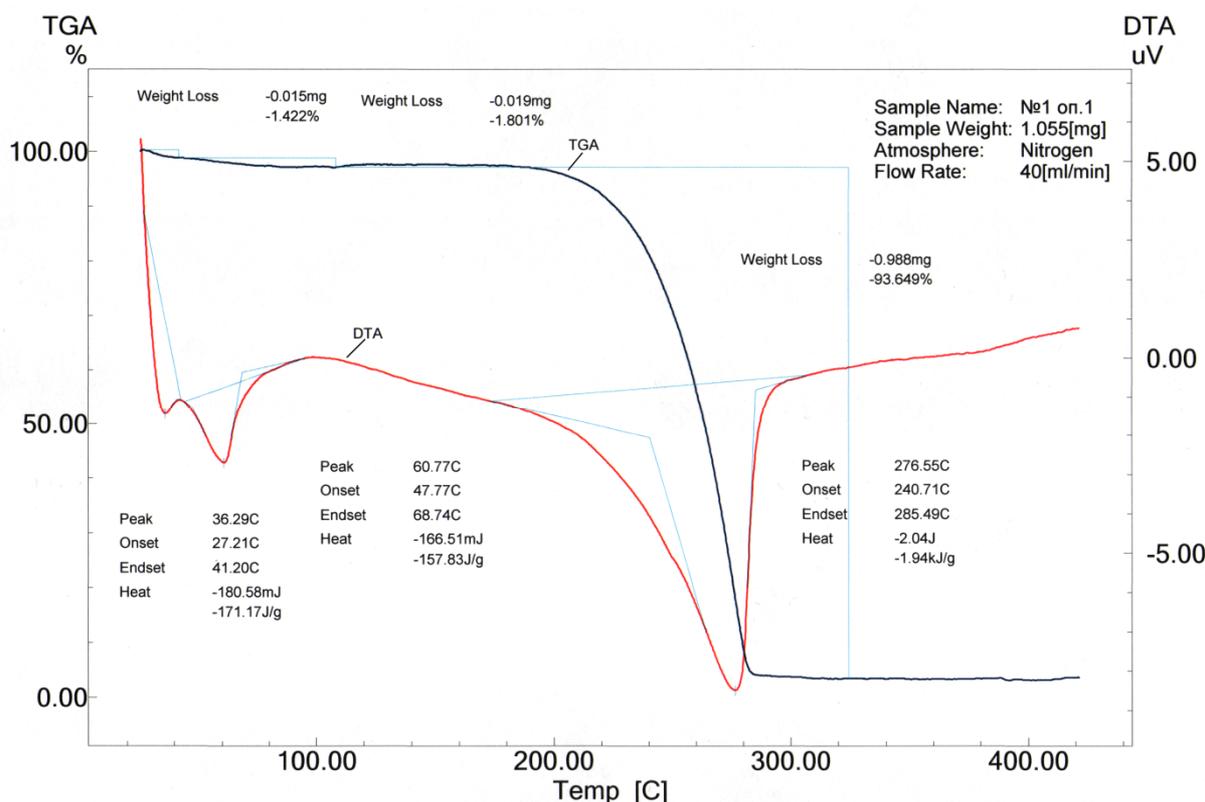


Рисунок 2 – Кривые ТГА и ДТА бензилового эфира феруловой кислоты

Из представленных данных следует, что в начале нагревания происходит испарение адсорбционной влаги (данное вещество сильно гигроскопично). Затем, при температуре 60,8 °С происходит плавление соединения (удельная теплота плавления составляет 171 Дж/г). При температуре 240,7 °С начинается испарение бензилового эфира феруловой кислоты, которое завершается при температуре 285,5 °С. Потеря массы при этом составляла 93,6 %.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ-спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800. ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре «ИнфраЛЮМ ФТ-01» в области 500-4000 см⁻¹.

Проверку чистоты и индивидуальности соединений, а так же контроль реакции проводили методом ТСХ на пластинах Silicagel 60 F₂₅₄. В качестве элюента использовали смесь хлороформ-этанол (10:1), пятна наблюдали в УФ-освещении.

Синтез ферулоилированных оксиметильных соединений (III а-г) 0,01 моль 4-О-ацетилферуловой кислоты (I), 0,011 моль оксиметильного соединения (II а-г) и 0,09 г л-

толуолсульфоновой кислоты растворяли в 49 мл пиридина. Затем добавляли 0,012 моль дициклогексилкарбодимиды и выдерживали 24 часа при комнатной температуре (в темноте). После добавляли 0,01 моль уксусной кислоты, охлаждали до 4 °С и оставляли на ночь. Затем смесь фильтровали, кристаллы промывали холодным пиридином. К фильтрату добавляли и 80 г льда и смесь подкисляли 5 М HCl. Затем добавляли 80 мл хлороформа, экстрагировали и фазы разделяли (экстракцию проводили трижды). Органическую фазу промывали водой, водным раствором NaHCO₃ и снова водой. Затем сушили и упаривали под вакуумом. Продукт перекристаллизовывали из этилового спирта.

Снятие ацетильной защиты (IVa) 1М NaOH (50 мл) добавляли к раствору сложного эфира IIIa (1 ммоль) в ацетоне (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и подкисляли 2 М HCl, затем охлаждали в бане со льдом. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали.

Бензиловый эфир 4-О-ацетилферуловой кислоты (IIIa) Выход 55%. Т. пл. 76-78 °С. R_f 0,90.

УФ-спектр в EtOH, λ_{макс} нм: 282; 233; 210.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1755,5 и 1707,1 (C=O); 1634,1 (C=C); 2951,3 (C-H, в Ar-OCH₃).

Фенилэтиловый эфир 4-О-ацетилферуловой кислоты (IIIб) Выход 45%. Т. пл. 108-110 °С. R_f 0,88.

УФ-спектр в EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$ нм: 281,6; 209,8.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1758,6 и 1718,7 (C=O); 1639,1 (C=C); 2956,9 (C-H, в Ar-OCH₃).

Аллиловый эфир 4-О-ацетилферуловой кислоты (IIIв) Выход 42%. Т. пл. 60-62 °С. R_f 0,89.

УФ-спектр в EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$ нм: 281,4; 233,0.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1763,6 и 1707,7 (C=O); 1633,1 и 1601,1 (C=C); 2925,1 (C-H, в Ar-OCH₃).

5-Гидроксиметилфурфуроловый эфир 4-О-ацетилферуловой кислоты (IIIг) Выход 40%. Т. пл. 80-87 °С. R_f 0,87.

УФ-спектр в EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$ нм: 281,4; 232,4; 215,8; 199,0.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1759,9 и 1710,9 (C=O); 1667,6 (C=C); 2945,2 (C-H, в Ar-OCH₃).

4-Тетрагидрофурфуроловый эфир 4-О-ацетилферуловой кислоты (IIIд) Выход 45%. Т.пл. 106-108 °С. R_f 0,9.

УФ-спектр в EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$ нм: 281,0; 214,0.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1759,9 и 1704,6 (C=O); 1633,4 (C=C); 2950,9 (C-H, в Ar-OCH₃).

Бензиловый эфир феруловой кислоты (IVа) Выход 75%. Т. пл. 60-61. R_f 0,85.

УФ-спектр в EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$ нм: 331,0; 237,0.

ИК-спектр (KBr) ν , cm^{-1} : 1695,7 (C=O); 1626,8 (C=C); 2953,0 (C-H, в Ar-OCH₃).

2. Holmberg, K. Ester Synthesis with Dicyclohexylcarbodiimide Improved by Acid Catalysts Ester Synthesis with Dicyclohexylcarbodiimide Improved by Acid Catalysts / K Holmberg, B. Hansen // Acta Chemica Scandinavica – 1979. – № 33. – P.410–412.

3. Hosoda, A. Preparation of a (±)-1,6-Di-O-feruloyl-myoinositol Derivative: An Efficient Method for Introduction of Ferulic Acid to 1,6-Vicinal Hydroxyl Groups of myo-Inositol / A. Hosoda, E. Nomura, K. Mizuno, H. Taniguchi // J. Org. Chem. – 2001. – № 66. – P. 7199–7201.

4. Balba, H.M. Synthesis of ¹⁴C-Coniferyl Alconol (4-Hydroxy-3-Methoxycinnamyl Alconol) / H.M. Balba and Gerald G. Still // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 1978. – № XV. – P. 309–319.

5. Desideri, N. Synthesis and anti-human immunodeficiency virus type 1 integrase activity of hydroxybenzoic and hydroxycinnamic acid flavon-3-yl esters / N. Desideri, I. Sestili, M.L. Stein, E. Tramontano, S. Corrias, P. La Colla // Antiviral Chemistry & Chemotherapy. – 1998. – №9. – P. 497–509.

Бахолдина Л.А. - аспирант Бийского технологического института (филиала) Алтайского государственного технического университета. *baholdina27@mail.ru*.

Терешкова Е.С. - студент служебный телефон: (3854) 43-53-05 - каф. Биотехнологии Бийского технологического института (филиала) Алтайского государственного технического университета.

Верещагин А.Л. - д.х.н. служебный телефон: (3854) 43-53-18 – зав. каф. общей химии и экспертизы товаров Бийского технологического института (филиала) Алтайского государственного технического университета.

Севодин В.П. - декан факультета ХТМ Бийского технологического института (филиала) Алтайского государственного технического университета, служебный телефон: (3854)43-53-22.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiaoping, Y. Antioxidant activity of feruloylated oligosaccharides from wheat bran / Y. Xiaoping, W. Jing, Y. Huiyuan // Food Chemistry. – 2005. – № 90. – P.759–764.