

УДК 547.21/23/58

СИНТЕЗ α -МОНОГЛИЦЕРИДОВ АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ИХ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**Сапарбекова И.С., Алдабергенова М.Т., Жексембиева Б.Т., Жуманова Н.А.***Казахский государственный женский педагогический университет, Алматы,
e-mail: indiaru@mail.ru*

Использование природных эфиров органических кислот с карбогидратами ограничено их малой доступностью, вследствие трудности изолирования из растений (минорные компоненты) и сложностью многостадийного синтеза (необходимость применения защитных групп), а также образования побочных продуктов при использовании хлорангидридов и ангидридов кислот. Предлагаемая синтез и разработка простых и доступных способов получения сложных эфиров ароматических кислот с углеводами и многоатомными спиртами с целью увеличения водорастворимости, обеспечения активного транспорта веществ за счет спиртового фрагмента, усиления или даже изменения их физиологической активности. В настоящей статье описан синтез α -моноглицеридов ароматических кислот, а также реакционная способность ароматических эфиров в реакции переэтерификации. Осуществлен синтез моноэфиров глицерина с различными ароматическими карбоновыми кислотами. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР- и ЯМР¹³С-спектроскопии. А также рассмотрено влияние электронных и пространственных факторов заместителей на реакционную способность разноразмещенных бензойных кислот в молекуле моноглицерида.

Ключевые слова: сложные эфиры, органические кислоты с карбогидратами, ангидридная кислота, α -моноглицериды ароматических кислот, ИК-, ПМР- и ЯМР¹³С-спектроскопия

SYNTHESIS OF α -ONOGLYCERIDES AROMATIC ACIDS AND THEIR REACTIVITY**Saparbekova I.S., Aldabergenova M.T., Zheksembyeva B.T., Zhumanova N.A.***Kazakh State Women Pedagogical University, Almaty, e-mail: indiaru@mail.ru*

The use of natural organic acid esters with carbohydrates is limited by their low availability, owing to the difficulty of isolating the plant (minor components) and the complexity of multi-stage synthesis (the need for protecting groups), and by-product formation using the acid chlorides and acid anhydrides. The proposed synthesis and development of simple and accessible methods for preparing the esters of aromatic acids with polyhydric alcohols and carbohydrates to increase the water solubility, providing the active transport of substances through the alcohol moiety, or gain change their physiological activity. This article describes the synthesis of α -monoglycerides of aromatic acids, and aromatic esters sponosnost reaction in the transesterification reaction. Synthesis of monoethers of glycerine with various aromatic carbon acids is carried out. The structure of the received connections is confirmed by the data IR – PMR – and YAMP13C – from spectroscopy. The influence of electronic and spatial factors of assistants on reactionary ability of differently substituted benzoic acids in a molecule of monoglitserid is considered as well.

Keywords: esters, carbohydrates to organic acids, anhydride acids, α -monoglycerides aromatic acids, IR, and PMR-NMR¹³S- spectroscopy

В настоящее время использование природных эфиров органических кислот с карбогидратами ограничено их малой доступностью, вследствие трудности изолирования из растений (минорные компоненты) и сложностью многостадийного синтеза (необходимость применения защитных групп), а также образования побочных продуктов при использовании хлорангидридов и ангидридов кислот.

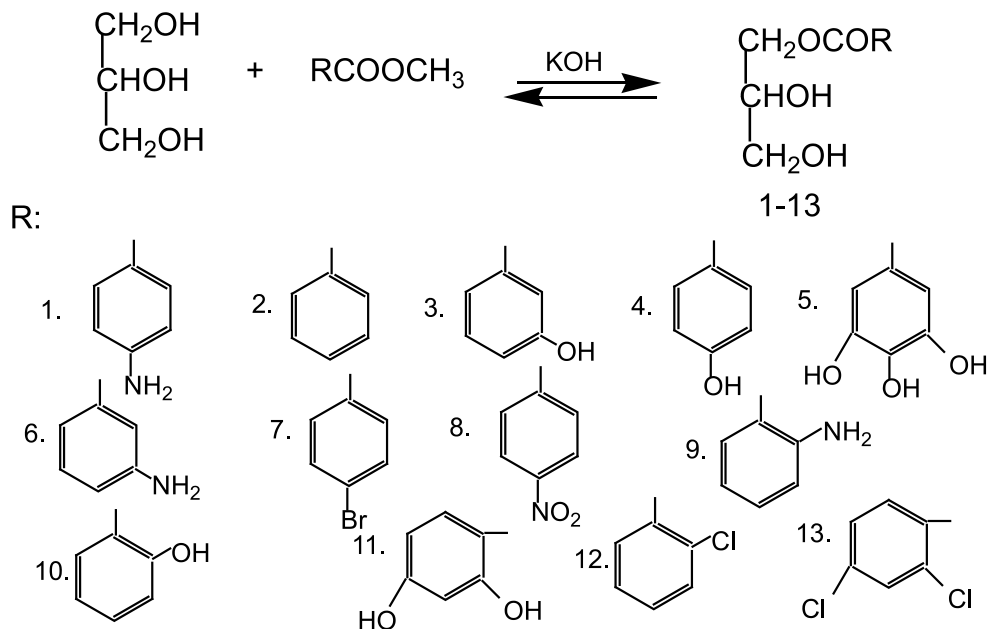
В связи с вышеизложенным представляет интерес синтез и разработка простых и доступных способов получения сложных эфиров ароматических кислот с углеводами и многоатомными спиртами с целью увеличения водорастворимости, обеспечения активного транспорта веществ за счет спиртового фрагмента, усиления или даже изменения их физиологической активности.

Многие растения синтезируют физиологически активные фенолокислоты. Так например, салициловая кислота, которая

обладает противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим, антибактериальным средством, в большом количестве находится в ветвях ивы (*Salix*) [1], галловая кислота, обладающая антибактериальным и противогрибковым действием, в небольших количествах присутствует в листьях чайного растения [2], герани и сумаха (*Rhus typhina*) [3], в чешуе лука содержание протокатеховой кислоты составляет до 2%. Во многих растениях они так же обнаружены в виде сложных эфиров с полиолами: из *Juncus effusus*, которое широко применяется в Китайской народной медицине, были выделены и идентифицированы α - и β -изомеры *n*-кумароилглицерида [4], из растений ревеня (*Rhubard*) выделен 1-О-галлоилглицерин, в луковицах *Lilium auratum* идентифицированы 1-О-ферулоилглицерин, 1,2-О-диферулоилглицерин, 1-*n*-кумароил-2-О-ферулоилглицерин и ряд близких к ним производных оксикоричных кислот и глице-

рина [5]. В настоящей статье описан синтез α -моноглицеридов ароматических кислот, а также реакционная способность ароматических эфиров в реакции переэтерификации.

заместители (n -OH, n -NH₂), в основном за счет резонансного эффекта ($-\sigma_R$), увеличивают электронную плотность на реакционном центре и тем самым препятствуют



Реакция переэтерификации метиловых (этиловых) эфиров ароматических кислот глицерином в присутствии щелочного катализатора (KOH) является реакцией нуклеофильного замещения и протекает по механизму S_N2 [1]. В отличие от алифатических кислот реакционная способность алкиловых эфиров ароматических кислот зависит от полярного влияния (электронных и пространственных эффектов) электронодонорных и электроноакцепторных заместителей, находящихся в n -, m - и o -положениях ароматического кольца на реакционный центр -COO-.

В связи с этим выход α -моноглицеридов значительно различается (от 8–12% для моноэфиров n -амино-, n -оксибензойной и галловой кислот, до 47–62% для моноэфиров n -бромбензойной, n -нитробензойной, антралиновой и салициловой кислот).

Электроноакцепторные заместители (NO₂, Br), находящиеся в n - и m -положении ароматического кольца, в основном за счет индукционного эффекта ($+\sigma_I$) понижают электронную плотность на реакционном центре и тем самым способствуют протеканию реакции. Электронодонорные

иют протеканию реакции. При этом выход α -моноглицеридов коррелируют со значениями констант Гаммета (σ_n и σ_m) для донорных и акцепторных заместителей (табл. 1). Из табл. 1 видно, что при положительном значении констант Гаммета σ_n и σ_m выход α -моноглицеридов выше и при отрицательном значении наоборот ниже чем у α -моноглицерида незамещенной бензойной кислоты.

При реакции нуклеофильного замещения алкиловых эфиров орто-замещенных бензойных кислот, кроме электронных эффектов заместителей, на реакционный центр -COO- оказывают влияние пространственные факторы. Окси- и амино- группы, находящиеся в o -положении к карбонилу, образуют внутримолекулярную водородную связь, которая вызывает увеличение положительного заряда на карбонильном углероде, отрицательного заряда на карбонильном кислороде и уменьшение отрицательного заряда на эфирном кислороде -O-CH₃ (табл. 2), что способствует протеканию реакции. Согласно механизму реакции облегчается присоединение к реакционному центру глицерат иона и отщепление метоксильной группы с образованием метилата калия.

Таблица 1

Влияние электронных эффектов заместителей (п- и м-) на выход α – моноглицеридов

Заместит. в кольце	Константа Гаммета	Выход α -моноглицеридов, %				
		σ_n	σ_m	№ соед.	п-	№ соед.
H	0	0	2	31	-	-
OH	-0,37	+0,12	4	9	3	33
NH ₂	-0,66	-0,16	1	8	6	25
Br	0,23	+0,39	7	47	-	-
NO ₂	+0,78	+0,71	8	52	-	-
OH (м-,п-,м-)	-0,37	+0,24	5	12	-	-
$\Sigma = -0,13$						

При этом выход α – моноглицеридов салициловой кислоты (10) повышается на 31%, а антраниловой кислоты (9) на 17% по сравнению с α – моноглицеридами незамещенной бензойной кислоты и даже на 10% выше чем для моноэфира п-нитробензойной кислоты (8), имеющего наибольшее положительное значение константы Гаммета для заместителя (таблица 2).

Реакционный центр метилового эфира 2,4-диоксибензойной кислоты испытывает антагонистическое влияние о – OH, образующей внутримолекулярную водородную связь (ВВС) и способствующей протеканию реакции, и п – OH группы, имеющей отрицательное значение константы Гаммета ($\sigma = -0,37$) и препятствующей протеканию реакции. При таком суммарном влиянии заместителей выход α -моноглицерида (11) составлял 26%. При наличии в о-положении ароматического кольца галогена (Cl) на реакционный центр оказывают влияние электронный о-эффект, который характеризует константа Тафта ($\sigma_o = +0,20$) и пространственный фактор ($E_s = +0,18$), в случае 2,4-дихлорбензойной кислоты еще и индукционный эффект п – Cl группы ($\sigma_n = +0,23$), которые уменьшают электронную плотность на реакционном центре и способствуют протеканию реакции. При таком суммарном

влиянии электронных и пространственных эффектов выход α -моноглицеридов о-хлор- (12) и 2,4-дихлорбензойной (13) кислоты составляли 46 и 50% соответственно. Проанализировав данные по влиянию электронных и пространственных факторов на реакционную способность о-, м- и п – замещенных бензойных кислот можно сделать вывод, что наибольшее влияние на усиление реакционной способности и увеличение выхода α – моноглицеридов оказывают о – OH и о – NH₂ заместители, образующие внутримолекулярную водородную связь и электроноакцепторные заместители о- и п- (NO₂, Cl, Br), имеющие положительное значение электронных (σ_n, σ_o) и пространственных (E_s) констант. При этом выход α -моноглицеридов по сравнению с незамещенной бензойной кислотой (31%) значительно выше и составляет 42–62%. Кроме того, исходя из литературных данных значений электронных и пространственных констант заместителей в ароматическом кольце [9] и наших экспериментальных данных по выходу α -моноглицеридов можно предсказать реакционную способность исходного алкилового эфира и выход α -моноглицеридов в реакции нуклеофильного замещения S_N2 с глицерином по сравнению с незамещенной бензойной кислотой.

Таблица 2

Заряды на реакционном центре –COO– метиловых эфиров о-окси- и о-аминобензойной кислот и выход α -моноглицеридов

Заместители в кольце	Электронные заряды, q* на -COO-			№ соед.	Выход α -моноглицеридов, %
	q _o C=O	q _c C=O	q _{o-}		
H	-0,6031	+0,8171	-0,4809	2	31
O – OH	-0,6316	+0,8459	-0,4770	10	62
O – NH ₂	-0,6085	+0,8245	-0,4764	9	48

* Квантовохимический расчет электронных зарядов осуществлен методом MINDO-3.

α -Моноглицериды ароматических кислот (1–13) выделяли из реакционной смеси колоночной хроматографией. Структура моноэфиров (1–13) подтверждена данными элементного анализа, ИК-, ПМР- и ЯМР ^{13}C -спектрами.

В ИК-спектрах α -моноглицеридов (1–13) валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ связей ароматического кольца находятся в области $1450\text{--}1620\text{ см}^{-1}$, колебания $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы – $1660\text{--}1760\text{ см}^{-1}$, присутствуют также колебания ассоциированных OH -групп в области $3100\text{--}3600\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ПМР синтезированных соединений (1–13), помимо сигналов ароматических протонов при $6,4\text{--}8,08$ м.д., присутствуют сигналы протонов остатка глицерина: двухпротонный дублет в области $4,6\text{--}4,72$ м.д., соответствующий метиленовым протонам ацилированной первичной спиртовой группы, и двухпротонный дублет в области $3,9\text{--}4,1$ м.д., обусловленный метиленовыми протонами, находящимися в геминальном положении к гидроксилу. Метиновый протон вторичной гидроксильной

группы глицерина представлен мультиплетом при $4,10\text{--}4,55$ м.д.

Спектры ЯМР ^{13}C α – моноглицеридов (1–13) также подтверждают, что ацилируется первичная гидроксильная группа глицерина, так как атомы углерода ($\text{C}-1$), находящиеся в α -положении к сложноэфирной группе, претерпевают слабopольное смещение на $2,5\text{--}4,5$ м.д., а в положении $\text{C}-2$ – сильнопольное смещение на $2\text{--}3$ м.д. по сравнению со значениями химических сдвигов атомов углерода незамещенного глицерина. Химический сдвиг атома углерода $\text{C}-3$, находящегося в α – положении по отношению к другой первичной гидроксильной группе глицерина, изменяется незначительно ($\Delta d = \pm 0,2$ м.д.). Химические сдвиги атомов углерода ароматической части α -моноглицеридов находятся в согласии со сдвигами исходных метиловых эфиров.

Физико-химические характеристики α -моноглицеридов ароматических кислот (1–13), полученные реакцией перэтерификации, приведены в табл. 3, спектральные данные в табл. 4,5.

Таблица 3
Физико-химические характеристики α -моноглицеридов ароматических кислот (1–13)

№	Выход, %	Т. пл. $^{\circ}\text{C}$, n_D^{20} , d_4^{20}	R_f
1	56	1,5238; 1,2855	0,56
2	31	1,5360; 1,6181	0,43
3	33	90 – 91	0,15
4	9	155 – 157	0,32
5	12	178 – 180	0,16
6	25	141 – 142,5	0,32
7	47	72–74	0,45
8	52	105 – 107	0,40
9	48	87 – 88	0,40
10	72	69–70	0,38
11	26	150 -152	0,35
12	46	1,5370 ; 1,7335	0,40
13	50	68 – 70	0,40

Таблица 4

Спектральные характеристики α -моноглицеридов ароматических кислот (1–13)

№	ИК-спектр, ν , cm^{-1}		ЯМР ^{13}C – спектр, δ ($\Delta\delta$), м.д.		
	C = O	C = C, NH_2 , C-Cl, C-Br, Ar- NO_2	Глицериновая часть		
			C – 3	C – 2	C – 1
1	1460; 1520; 1605	1690	65,52 (+2,68)	70,24 (-1,96)	63,02 (+0,18)
2	1715	C=C: 1600, 1585, 1500	66,0 (+3,16)	70,0 (-2,2)	63,0 (+0,16)
3	1720	C=C: 1590, 1460	65,6 (+2,76)	69,80 (-2,4)	62,8 (-0,04)
4	1690	C=C: 1610, 1500, 1460	65,8 (+2,96)	69,9 (-2,3)	62,9 (+0,06)
5	1700	C=C: 1535, 1455	65,4 (+2,56)	70,0 (-2,2)	62,8 (-0,04)
6	1720	C=C: 1600, 1490	65,7 (+2,86)	69,9 (-2,3)	63,0 (+0,16)
7	1715	C=C: 1590, 1485 C – Br: 690	66,2 (+3,36)	69,9 (-2,3)	63,0 (+0,16)
8	1725	C=C: 1605, 1445 Ar- NO_2 : 1355, 1520	67,2 (+4,36)	69,8 (-2,4)	63,0 (+0,16)
9	1690	C=C: 1620, 1595, 1560; NH_2 : 3360, 3470	65,4 (+2,56)	70,0 (-2,2)	70,0 (-2,2)
10	1500; 1585; 1600	1680	65,99 (+3,15)	69,82 (-2,38)	62,80 (-0,04)
11	1660	C=C: 1620, 1520, 1500, 1460	65,4 (+2,56)	69,8 (-2,4)	62,8 (-0,04)
12	1720	C=C: 1596, 1480 C – Cl: 680, 740	66,4 (+3,56)	69,8 (-2,4)	63,0 (+0,16)
13	1715	C=C: 1480, 1590 C – Cl: 760, 640	66,5 (+3,66)	69,8 (-2,4)	63,0 (+0,16)

Таблица 5

ПМР – спектры α -моноглицеридов ароматических кислот (1–13), δ (м.д.), J (Гц)

№	$\text{CH}_2\text{--OCO}$	CH--OH	$\text{CH}_2\text{--OH}$	Ar, $-\text{CH}=\text{}$, $o\text{-CH}_2$, $-\text{OH}$
1	4,27(2H, д, J = 4Гц)	3,90–3,97 (1H, м)	3,64 (2H, д, J = 4 Гц)	7,79 (2H, д, Ar); 4,90 (4H, 2OH, NH_2)
2	4,64 (2H, д, J = 4Гц)	4,13–4,49 (1H, м)	4,0 (2H, д, J = 4 Гц)	7,20 (5H, Ar); 6,1 (2H, с, OH)
3	4,65 (2H, д, J = 4Гц)	4,10–4,48 (1H, м)	3,95 (2H, д, J = 4 Гц)	7,01 (4H, Ar); 5,5 (2H, с, OH)
4	4,6 (2H, д, J = 4Гц)	4,10–4,41 (1H, м)	3,91 (2H, д, J = 4 Гц)	6,90 – 7,95 (4H, Ar)
5	4,61 (2H, д, J = 4Гц)	4,0 – 4,54 (1H, м)	3,92 (2H, д, J = 4 Гц)	7,5 (2H, с)
6	4,72 (2H, д, J = 5Гц)	4,13–4,53 (1H, м)	4,0 (2H, д, J = 5 Гц)	7,02 – 7,65 (4H, м, Ar); 5,69 (4H, с, 2OH, NH_2)
7	4,65 (2H, д, J = 4Гц)	4,10–4,49 (1H, м)	3,98 (2H, д, J = 4 Гц)	7,35 – 7,80 (4H, Ar); 5,75 (2H, с, OH)
8	4,72 (2H, д, J = 4Гц)	4,18–4,55 (1H, м)	4,02 (2H, д, J = 4 Гц)	8,08 (4H, с, Ar); 5,7 (2H, с, OH)
9	4,7 (2H, д, J = 5Гц)	4,28 – 4,5 (1H, м)	4,04 (2H, д, J = 5 Гц)	6,5 – 7,96 (4H, Ar); 5,8 (4H, с, 2OH, NH_2)
10	4,25 (2H, д, J = 4 Гц)	3,89 – 3,96 (1H, м)	3,60 (2H, д, J = 4 Гц, CH_2OH);	4,89 (3H, OH); 6,75 – 7,85 (4H, C_6H_4)
11	4,60 (2H, д, J = 4Гц)	4,10–4,41 (1H, м)	3,98 (2H, д, J = 4 Гц)	6,41 – 7,7 (4H, Ar)
12	4,69 (2H, д, J = 4Гц)	4,13–4,5 (1H, м)	4,0 (2H, д, J = 5 Гц)	7,0–7,74 (4H, Ar)
13	4,69 (2H, д, J = 5Гц)	4,13–4,45 (1H, м)	4,0 (2H, д, J = 5 Гц)	7,11 – 7,71 (3H, Ar); 5,8 (2H, с, OH)

Экспериментальная часть. ИК-спектры синтезированных соединений сняты на приборе «Bruker Alfa». ПМР-спектры соединений записаны на спектрометре «Tesla BS – 487 C» с рабочей частотой 80 МГц и на спектрометре «Mercury – 300» с рабочей частотой 300 МГц при комнатной температуре, внутренний стандарт ГМДС. Спектры ЯМР ¹³C сняты на спектрометре «Bruker WP-80» и «Mercury – 300» с рабочей частотой 20,15 МГц и 75 МГц соответственно (в CD₃OD, C₅D₅N, DMSO-d₆; O-TMC). Температура плавления определена на приборе «Voetius». Индивидуальность соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках «Silufol» в различных системах растворителей, данными элементного анализа и спектрами (ИК-, ПМР и ЯМР ¹³C).

Синтез α-моноглицеридов (1–13) реакцией переэтерификации. 0,1 моля метилового эфира соответствующей кислоты нагревали с 27,6 г (0,3 моль) глицерина в присутствии 0,084 г (0,003 моль) КОН при температуре 180–200°C в течение 4–12 часов в атмосфере инертного газа –

азота. После окончания реакции продукт извлекали этилацетатом, отмывали от избытка глицерина насыщенным раствором NaCl, высушивали над MgSO₄ и отогнали растворитель. α-Моноглицериды (1–13) из реакционной смеси выделяли колоночной хроматографией на силикагеле L(0,04–0,1 мм), элюируя хлороформом и смесью растворителей хлороформ-метанол в соотношении 9:1 и 4:1.

Список литературы

1. Семенов А.А. Ароматические природные соединения // Очерк химии природных соединений. – 2000. – С. 292–414.
2. Dong-Zhe Jin, Zhi-Da Min, Chiou Gerage C.J., Tanake Toshiyuki, Jinuma Munekazu. Two p-coumaroyl glycerides from *Junkus effusus* // *Phytochemistry*. – 1996. – Vol. 41. – P. 545–547.
3. Запрометов М.Н. Фенольные соединения растений и их биогенез. – М., 1988, Т. 27. – 188 с.
4. Артамонова Н.А., Артамонов А.Ф., Петелина А.П., Бектурсынов Б., Утениязов К. Получение моноглицеридов низших n-алифатических кислот // Вестник Каракалпакского филиала АН УзССР. – 1988. – № 3. – С. 13–15.
5. Nanaka G., Nishioka I. Tannins and related compounds. X. Rhubarb (2): Isolation and structures of a glycerol gallate, gallic acid glucoside gallates, galloylglucoses and isolindleyin // *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, Vol. 31, № 5, p. 1652–1658.