

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«Санкт-Петербургский государственный университет промышленных
технологий и дизайна»

Высшая школа технологии и энергетики

А.И. Смирнова

В.С. Антонова

ПРИКЛАДНАЯ ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Утверждено Редакционно-издательским советом ВШТЭ СПбГУПТД

Санкт-Петербург

2021

УДК 547:678(075)

ББК 24.2я7

С506

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор кафедры охраны окружающей среды и рационального использования природных ресурсов СПбГУПТД ВШТЭ А.Б. Дягилева;
кандидат технических наук, доцент кафедры экологии промышленных зон и акваторий СПбГМУ Т.Н. Алексеева

Смирнова А.И., Антонова В.С.

С506 Прикладная химия природных соединений: учеб. пособие / А.И. Смирнова, В.С. Антонова. – СПб.: ВШТЭ СПбГУПТД, 2020. – 94 с. ISBN 978-5-91646-250-0

Учебное пособие написано в соответствии с программой и учебным планом дисциплины «Прикладная химия природных соединений» для студентов вузов, обучающихся по направлениям подготовки 18.03.01 «Химическая технология». Настоящее пособие содержит информацию о свойствах, строении и синтезе молекул органических соединений, найденных в живой природе, об основных классах природных соединений, особенностях молекулярной структуры; раскрывает взаимосвязь свойств природных соединений со строением их молекул.

УДК 547:678(075)

ББК 24.2я7

ISBN 978-5-91646-250-0

© ВШТЭ СПбГУПТД, 2021

© Смирнова А.И., Антонова В.С., 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	7
2. ЦЕЛЛЮЛОЗА	18
2.1. Общие сведения	18
2.2. Основные свойства	22
2.3. Применение	25
3. ЛИГНИН.....	27
3.1. Общие сведения	27
3.2. Химические свойства и реакции лигнина.....	29
3.2.1. Действие кислот.....	32
3.2.2. Действие хлора.....	34
3.2.3. Действие фенолов	35
3.2.4. Окисление лигнинов	36
3.2.5. Гидролитическая деструкция лигнина	37
3.2.6. Реакции сшивания цепей (реакции конденсации)	40
3.2.7. Термическая деструкция лигнина.....	41
3.3. Применение лигнина	41
4. ТАННИНЫ	43
4.1. Общие сведения	43
4.2. Физико-химические свойства.....	45
4.3. Распространение таннинов в растительном мире	46
5. ФЛАВОНОИДЫ	47
5.1. Общие сведения	47
5.2. Биологическая роль флавоноидов.....	49
5.3. Физические свойства флавоноидов.....	49
5.4. Химические свойства флавоноидов	50
5.5. Способы получения	51
5.5.1. Качественные реакции.....	51
5.5.2. Количественное определение.....	54
6. ХИТИН И ХИТОЗАН	57

6.1. Общие сведения	57
6.2. Получение.....	58
6.3. Химическое строение и молекулярная структура хитина	61
6.4. Химические свойства хитина	62
6.5. Химическое строение и молекулярная структура хитозана	66
6.6. Физические свойства хитозана.....	67
6.7. Химические свойства хитозана	72
6.8. Физико-химические свойства хитозана	74
6.9. Применение хитина и хитозана.....	76
7. БЕТУЛИН ИЗ БЕРЕЗОВОЙ КОРЫ	77
7.1. Общие сведения	77
7.2. Применение бетулина и его сложных эфиров.....	80
7.3. Способы получения бетулина	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	92

ВВЕДЕНИЕ

Прикладная химия природных соединений (ПХПС) — раздел органической химии, изучающий химические соединения, которые входят в состав живых организмов, естественные пути их превращений и методы искусственного получения. Как наука, химия природных соединений возникла одновременно с органической химией. Необходимость выделения ее в самостоятельную дисциплину, отделения ее от классической органической химии возникла после накопления большого количества данных, изучения структуры и свойств химических веществ, обнаруженных в живых организмах.

Существует несколько смежных дисциплин, связанных с химией и биологией, между которыми нет четких границ. Классическая органическая химия изучает свойства соединений, относящихся к определенным классам, часто ее определяют как химию углеводов и их производных. Природные органические вещества отличаются большим разнообразием строения молекул и, хотя среди них встречаются простые структуры с одной-двумя функциональными группами, большинство из них несет несколько функциональных групп и имеет сложное строение углеродного скелета. Поэтому ПХПС характеризуют как *химию полифункциональных соединений*. То же самое можно сказать и об исследуемых химических реакциях. Органическая химия чаще всего имеет дело с реакциями, затрагивающими один реакционный центр в молекуле или одну химическую связь. В реакциях, происходящих в живом организме, участвуют одновременно несколько реакционных центров и могут образовываться или разрываться несколько химических связей за одну стадию. Реакции биосинтеза отличаются от реакций лабораторного или промышленного органического синтеза также высокой, обычно 100%-й селективностью.

Совокупность химических реакций в живом организме называется метаболизмом и является объектом изучения биохимии. Биохимия изучает

как органические (биоорганическая химия), так и неорганические (неорганическая химия) вещества живых организмов, их преобразования и функции. Биохимия выделяет катаболизм – расщепление органических молекул в простые с выделением энергии – и анаболизм, или биосинтез – построение сложных молекул – связан с затратой энергии. Биоорганическая химия изучает функционирование как первичных, так вторичных метаболитов. Химия природных соединений изучает пути синтеза вторичных метаболитов и может быть охарактеризована как наука о вторичном метаболизме.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Единой классификации природных соединений не существует. Существуют различные подходы, но ни один из них не является универсальным — классификации по различным признакам взаимно дополняют друг друга и могут использоваться в зависимости от конкретного химического или биологического аспекта.

Принципы классификации природных соединений. Основные принципы:

1. По химическому строению большинство полифункциональных веществ принадлежит одновременно к нескольким классам, так как содержат от двух и более функциональных групп и имеют значительные различия в строении углеродного скелета. Поэтому для них могут указывать принадлежность к определённому классу, если необходимо подчеркнуть характерные их функции в организме.

Органические вещества относят к определенным классам по типам углеродного скелета и по функциональным группам. Такая классификация может быть применена к простейшим природным соединениям, таким как углеводороды, жирные кислоты, бифункциональные соединения — кетокислоты, оксикислоты и т.п., большинство же природных веществ принадлежит одновременно нескольким классам. Для полифункциональных соединений могут указывать принадлежность к определенному классу при необходимости подчеркнуть характерные их функции в организме. Например, группу веществ относят к классу аминокислот несмотря на наличие у многих из них более двух функциональных групп и значительных различий в строении углеродного скелета.

Химическая классификация может оказаться формальной, если учитывать не только структуру молекулы, но и пути метаболизма, приводящие к синтезу соединений с данной структурой. Показательным примером является большой класс природных соединений, так называемых

изопреноидов. Предшественники биосинтеза подавляющего большинства веществ этого класса — полиненасыщенные спирты с углеродным скелетом, который можно рассматривать как продукт олигомеризации углеводов изопрена. Однако биогенетическим прекурсором этих спиртов является не изопрен, а другие соединения — обычно уксусная кислота, реже фосфоглицериновый альдегид и пировиноградная кислота.

2. Биохимическую классификацию по отношению к метаболизму подразделяют на:

- первичные метаболиты - молекулы, присутствующие во всех клетках организма и необходимые для жизнедеятельности (белки, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты);
- вторичные метаболиты;
- низкомолекулярные органические молекулы, встречающиеся не во всех клетках и не у всех видов живых организмов: алкалоиды, изопреноиды, фенольные и минорные соединения. Они являются биологически активными веществами (БАВ) и синтезируются из первичных метаболитов.

3. По биологической активности:

- биологически важные вещества, физиологическая роль которых четко выражена и достаточно хорошо изучена. Такие соединения обычно биологически инертны;
- биологически активные вещества могут даже в очень малых количествах вызывать физиологическую или патологическую реакцию. К ним относят гормоны, антибиотики, токсины, фитоалексины, мутагены, канцерогены и т.д.

В классы, которые выделяются по этому признаку, попадают вещества, имеющие мало общего между собой по химической структуре, и наоборот, вещества близкого строения могут проявлять различную биологическую активность. Но есть случаи, когда вещества с похожим физиологическим действием обладают подобными признаками химической структуры.

Например, половые аттрактанты и другие феромоны насекомых чаще всего представляют собой линейные или слабо разветвленные углеводороды, насыщенные или ненасыщенные и монофункциональные производные таких углеводородов — спирты, карбоновые кислоты, сложные эфиры, кетоны, альдегиды.

4. По природным источникам соединения классифицируют на продукты животного происхождения, растительного и выделяемые из микроорганизмов. В отдельную группу выделяют вторичные метаболиты морских организмов.

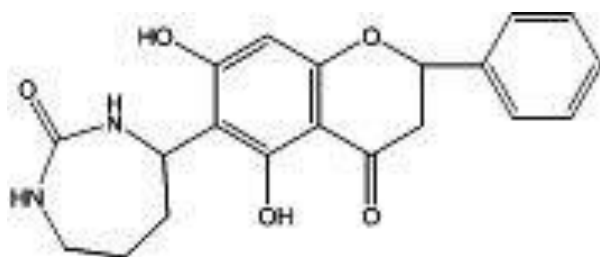
Более подробно рассмотрим классификацию природных соединений, в основу которых положены пути биосинтеза и химическое строение природных веществ растительного происхождения.

Основными тенденциями развития химии как науки на современном этапе являются: усовершенствование методик выделения и анализа природных соединений (в частности, применение газожидкостной и газовой хроматографии, ЯМР- и ПМР-спектроскопии); выделение сложных комплексов природных соединений; направленная модификация веществ с целью получения соединений с заданными свойствами. За последние десятилетия значительно расширился арсенал аналитических методик, были открыты новые «переходные» классы биологически активных веществ, разработаны и зарегистрированы новые лекарственные препараты на основе комплексов, выделенных из природного сырья. Все перечисленное выносит на повестку дня вопрос относительно необходимости пересмотра существующей классификации природных соединений.

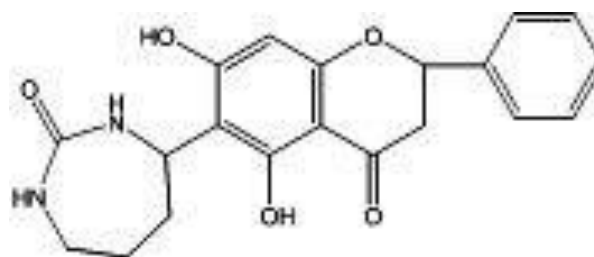
Современное состояние исследования природных соединений позволяет допустить, что границы между выявленными на нынешний момент классами БАВ достаточно условны.

Так, на сегодня открыт целый ряд «переходных» классов соединений, в частности, флавоноид-алкалоиды (комплексные соединения флаванона с

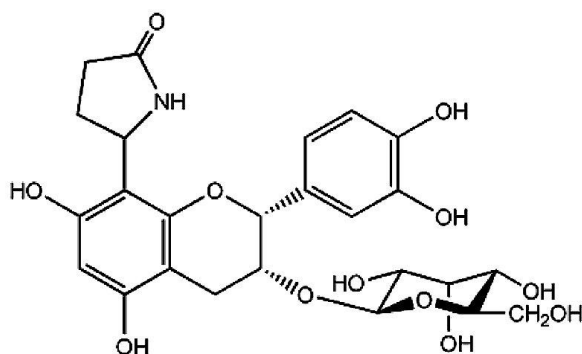
дiazепином - аквиледин, изоаквиледин; соединения флавона с пирролидином – фицин из листьев *Ficus pantoniana King* и дракоцефины А-d из травы *Dracoscephalum rupestre Hance*; соединения катехина с фуранопиперидином (скитантином) – копсирахин из листьев копсии *Kopsia dasyrachis Ridl.*; соединения гликозида катехина с пирролидином – даваллиозиды А-С из корневищ *Davallia mariesii Moore.*); кумариноалкалоиды (тоддакумалон из коры корней *Toddalia asiatica (L.) Lam.* - комплексное соединение на основе кумарина и хинолина); кумаринофлавоноиды (филлокумарин из кладодий *Phyllocladus trichomanoides D. Don.*); ксантохиноны (бикаверин из мицелия *Fusarium oxysporum Schlecht.*); достаточно давно известны флаволигнаны, ксантолигнаны, кумаринолигнаны. Можно предположить, что в ближайшее время будут открыты также другие «переходные» соединения (хинонолигнаны, ксантокумарины, ксантофлавоноиды, кумаринохиноны).



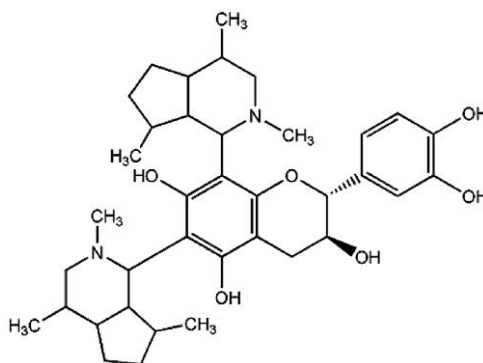
Аквиледин



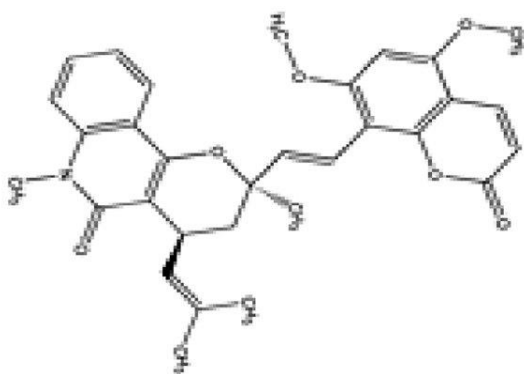
Фицин



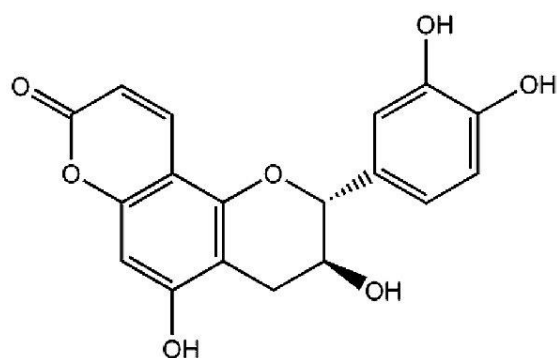
Даваллиозид А



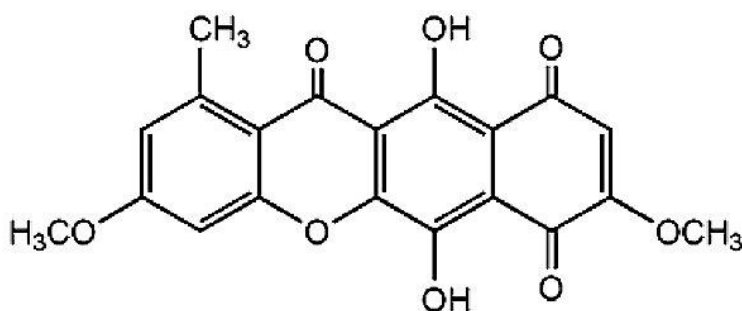
Копсирахин



Тоддакумалон



Филлокумарин



Бикаверин

Исходя из наличия «переходных» классов, классификацию природных соединений можно было бы представить с диалектической, учитывающей биогенетические метаболические взаимосвязи между классами веществ, и прогностической точки зрения, предполагающей существование не выделенных на сегодня, но существующих «переходных» классов соединений.

При этом порядок классифицирования веществ можно представить следующим образом: соединения первичного биосинтеза, образующиеся в растениях в результате ассимиляции (углеводы, липиды, белки, нуклеиновые кислоты, ферменты, витамины, органические кислоты); соединения вторичного биосинтеза, образующиеся в растениях в результате диссимиляции (терпеноиды, простые фенолы и их производные, фенилизопреноиды, полифенолы, алкалоиды, тио-, цианогликозиды, металлорганические соединения) (рис. 1).

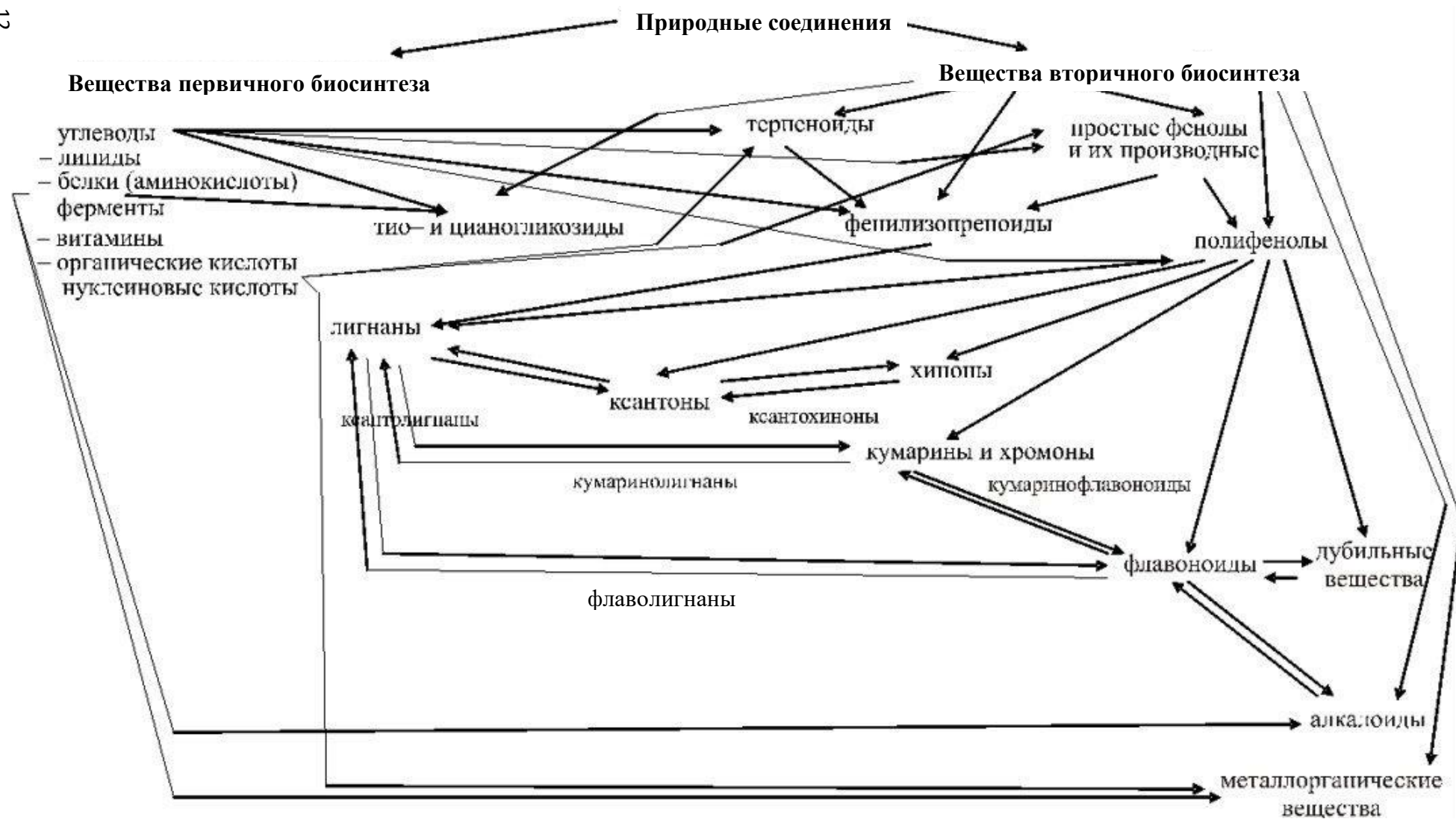
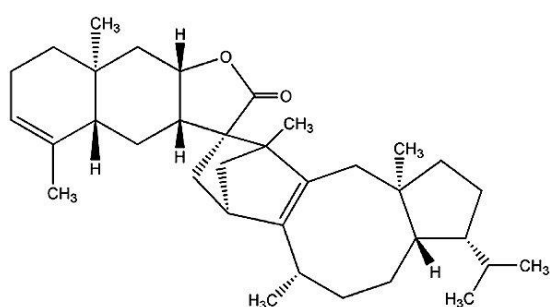


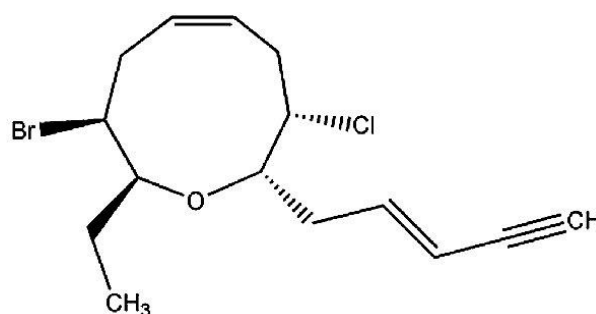
Рис. 1. Общая классификация природных соединений

Примечание. Стрелками показаны биогенетические метаболические связи между классами соединений

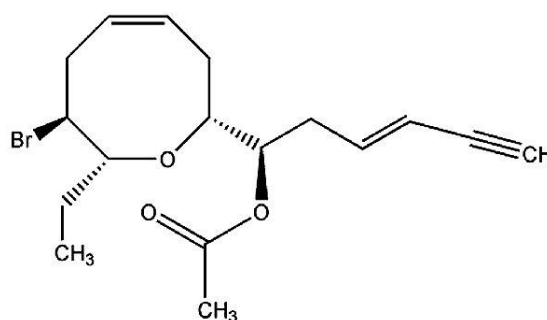
У терпеноидов можно выделить подклассы геми- (C₅), моно- (C₁₀), сескви- (C₁₅), ди- (C₂₀), сестеро- (C₂₅), три- (C₃₀), тетра- (C₄₀), политерпеноидов (C_n), как это и принято на сегодня, добавив к известным два подкласса: C₃₅-терпеноиды (плагоспиролиды А и В из травы *Plagioschila moritziana* Lindbg. & Gott., криптотрион из коры *Cryptomeria japonica* (L.f.) D. Don Engl.); галогенированные ацетилен-терпеноиды (дактилин, ацетилкумазин, деацетилкумазин, обтузенин, лауренцин и другие из моллюска *Aplysia dactylomela* Rang и слоевищ красной водоросли *Laurencia nipponica* Yamada).



Плагоспиролид А



Обтузенин



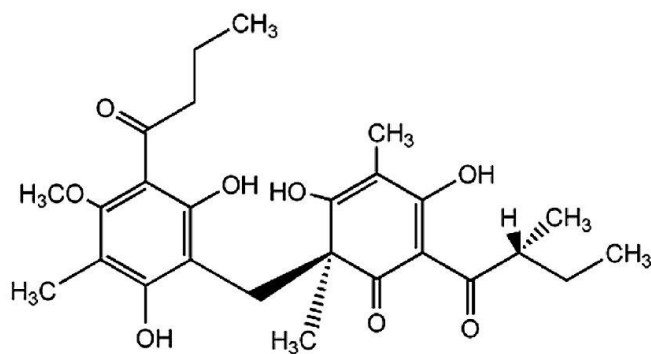
Лауренцин

В подклассе гемитерпеноидов (C₅-терпеноидов) отдельно следует выделить гемитерпеноидные гликозиды, например, (R)-3-этил-4-метилпентил-β-рутинозид из корней *Streptocaulon griffithii* Hook, выделенные в последние годы.

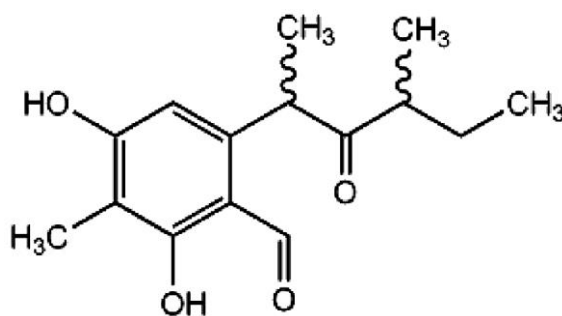
Класс «Простые фенолы и их производные» за последнее десятилетие существенных изменений не претерпел. В класс «Полифенолы» включены

подклассы: «Лигнаны», «Кумарины», «Хромоны», «Ксантоны», «Хиноны», «Флавоноиды», «Таннины». Между подклассами логично расположить «переходные подклассы», о которых шла речь выше (ксантохиноны, кумаринофлавоноиды, кумаринолигнаны, ксантолигнаны, флаволигнаны).

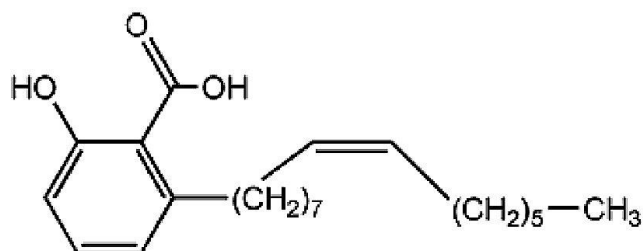
Биогенетически начинать рассмотрение полифенолов целесообразно именно с лигнанов, рассмотрев до них промежуточное звено - фенилизопреноиды, к которым следует отнести не только фенилпропаноиды, уже выделенные в самостоятельный подкласс соединений в некоторых изданиях по фитохимии, но и фенилэтанойды (салидрозид из корневищ *Rhodiola rosea L.*), фенилбутанойды (агримол из листьев *Agrimonia pilosa Ledeb.*), фенилпентанойды (аскосалитоксин из мицелия *Ascochyta pisi Lib. var. pisi*), фенилполиизопреноиды (гинкгол, гинкговая кислота, билобол из плодов *Ginkgo biloba L.* и плодов *Schinus terebinthifolius Raddi*).



Агримол



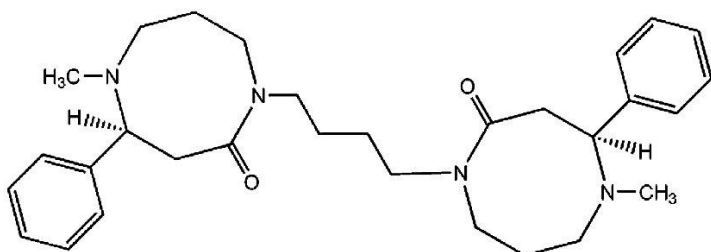
Аскосалитоксин



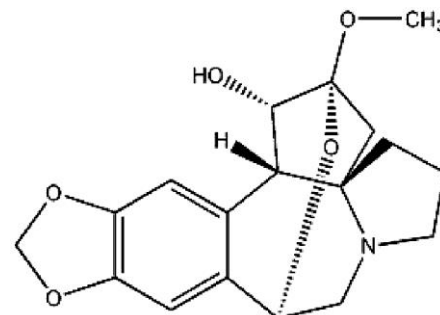
Гинкговая кислота

К классу флавоноидов следует добавить новый подкласс: флавоноид-алкалоиды (аквиледин, изоаквиледин, дракоцефины А-d).

Класс «Кумарины» следует дополнить подклассом «Изокумарины» (мелеин, 4-гидроксимелеин, 6-гидроксимелеин и др., выделенные из муравьев рода *Camponotus* Mayr; полигонолид из травы *Polygonum hydropiper*).



Мелеин



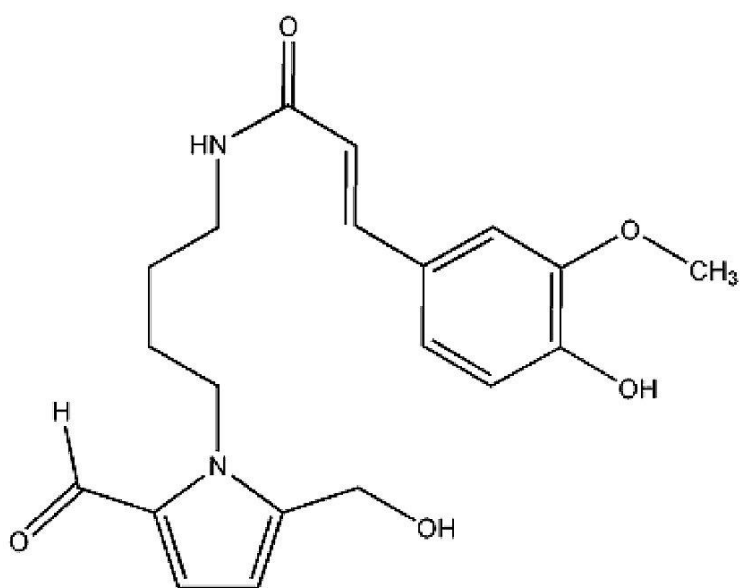
Полигонолид

Классу алкалоидов логично должны предшествовать флавоноид-алкалоиды.

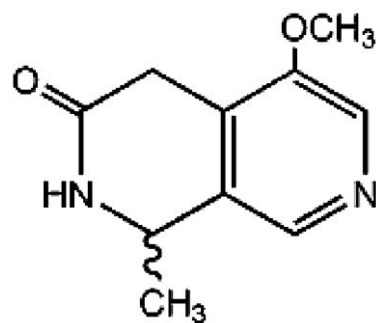
Исходя из современных данных относительно изучения алкалоидоносных растений, следует дополнить класс «Алкалоиды» следующими подклассами:

- 1) алкалоиды с азепиновым циклом – баланол из грибов *Verticillium balanoides* (Drechsler) Dowsett, J. Reid et Hopkin и *Cor-dyceps ophioglossoides* (Ehrh.) Link, друпацин из плодов *Cephalotaxus fortunei* Hook. и плодов *Psoralea drupacea* Bge;
- 2) алкалоиды с восьмичленным циклом – ирцинолы А и В, выделенные из губок рода *Amphimedon*; хомалин, полученный из листьев *Homalium pronyense*;
- 3) пиррольные алкалоиды – магноламид из листьев *Magnolia coco* (Lour.) DC);
- 4) нафтиридиновые алкалоиды – акантицифолин из листьев *Acanthus ilicifolius* L.;

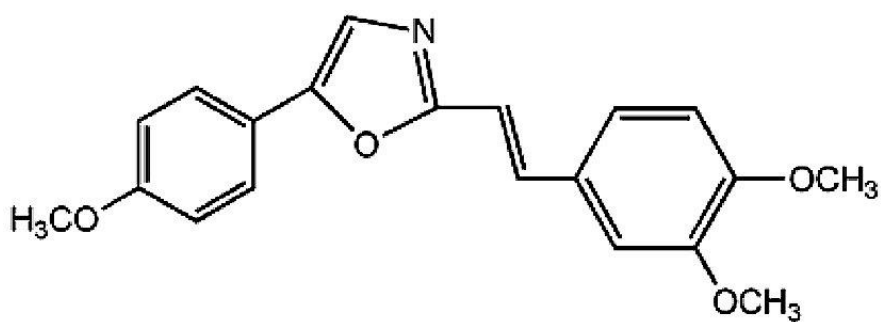
- 5) оксазоловые алкалоиды – аннулолин из корней *Lolium multiflorum Lam.*;
- 6) пептидные алкалоиды – зизифины A-F из коры *Zizyphus jujuba Mill.*; аралионины A и B из коры и листьев *Araliorhamnus vaginata H. Perrier*;
- 7) пиразоловые алкалоиды – витасомнин из корней *Withania somnifera Dunal*;
- 8) хинуклидиновые алкалоиды – диоскорин из корней разных видов диоскореи – *Dioscorea hirsuta M. Martens & Galeotti*, *D. batatas Decne*, *D. hispida Dennst.*



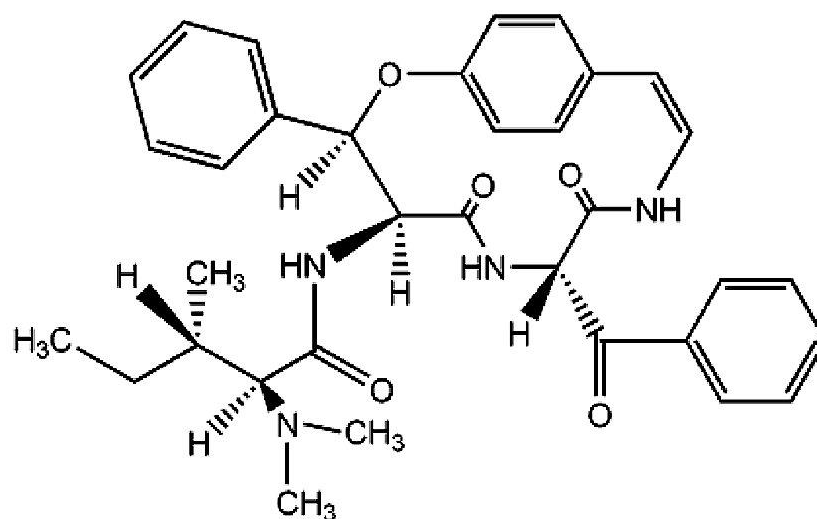
Магноламид



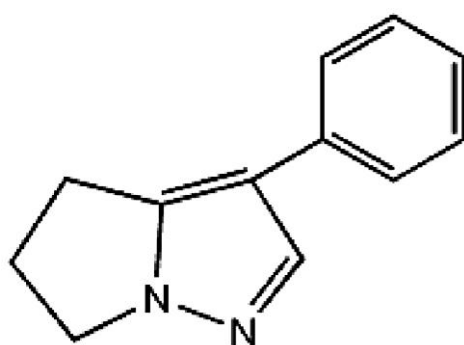
Акантицифоллин



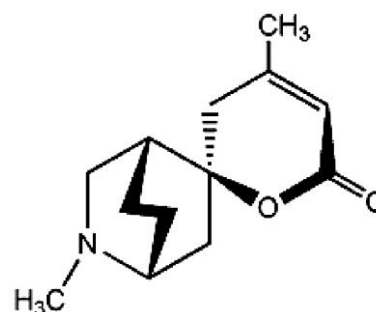
Аннулолин



Аралионин



Витасомнин



Диоскорин

В классификации веществ вторичного биосинтеза отдельного упоминания заслуживают металлоорганические соединения: кремнийорганические вещества - монометилсилантриол $\text{CH}_3(\text{SiOH})_3$ и другие силаны (трава *Equisetum arvense L.* и разнообразные виды рода хвощ, корневища *Calla palustris L.*), а также соединения, содержащие арсен (арсенобетаин, выделенный из *Sparassis crispa (Wulfen) Fr.*).

Таким образом, на сегодня возникли объективные методические и методологические предпосылки для пересмотра существующей классификации природных соединений и создания новой, диалектической и прогностической, которая будет отвечать современному мировому уровню развития фитохимии и позволит охватить значительное многообразие природных соединений.

2. ЦЕЛЛЮЛОЗА

2.1. Общие сведения

Целлюлоза – наиболее распространенный в природе полисахарид. Кроме древесины, в большом количестве она содержится в семенных волосках хлопка (96-99 %), в лубяных волокнах таких текстильных растений, как лен, рами (80-90 %), соломе злаков и др. Свойства целлюлозы (физические, физико-химические и химические) зависят как от ее химического строения, так и от физической структуры – формы макромолекул, межмолекулярного взаимодействия, надмолекулярной структуры и фазового, и релаксационного (физического) состояний. Целлюлоза, будучи основным компонентом клеточных стенок, во многом определяет строение и свойства древесины.

Целлюлоза – линейный гомополисахарид, макромолекулы которого построены из мономерных звеньев ангидро-β-D-глюкопиранозы (остатков β-D-глюкозы), соединенных гликозидными связями 1–4. Целлюлоза – стереорегулярный полимер: ее цепь имеет регулярное строение и все асимметрические атомы углерода – строго определенную конфигурацию (рис. 2.1).

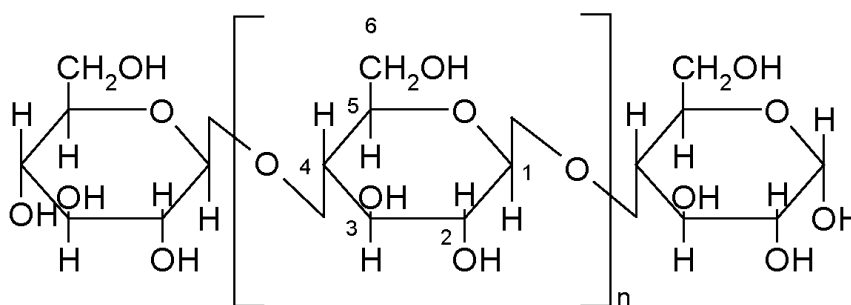


Рис.2.1. Химическое строение целлюлозы

Стереоповторяющимся звеном в цепи целлюлозы служит остаток целлобиозы (4-0-[β-D-глюкопиранозил]-β-D-глюкопиранозы) (рис. 2.2.).

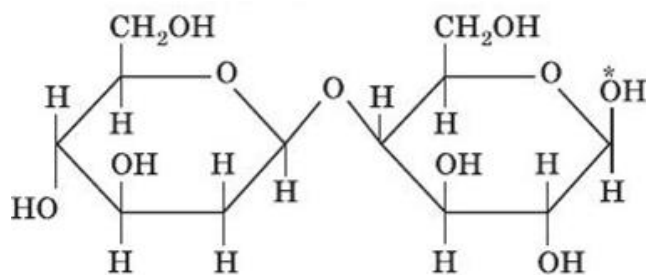


Рис. 2.2. Целлобиоза

Общая (эмпирическая) формула целлюлозы - $(C_6H_{10}O_5)_n$ или $[C_6H_7O_2(OH)_3]_n$. Степень полимеризации n природной целлюлозы зависит от вида растения. Так, у хлопковой целлюлозы она составляет 15000-20000, у древесной 5000-10000. Степень полидисперсности природной целлюлозы невелика. Предполагают, что целлюлоза в первичной стенке полидисперсна, а во вторичной стенке близка к монодисперсной. В процессе выделения из древесной ткани целлюлоза подвергается некоторой деструкции, и ее неоднородность по молекулярной массе возрастает.

Целлюлоза — полярный полимер. В каждом звене цепи целлюлозы содержатся три спиртовых группы: одна первичная и две вторичных, различающиеся по реакционной способности. Концевые звенья макромолекулы целлюлозы отличаются от остальных звеньев. У одного концевого звена макромолекулы имеется дополнительный вторичный гидроксил у 4-го атома углерода; у другого концевого звена - свободный гликозидный (полуацетальный) гидроксил. Следовательно, это концевое звено может существовать в таутомерной альдегидной (открытой) форме и сообщает целлюлозе редуцирующую (восстанавливающую) способность (рис. 2.3, 2.4).

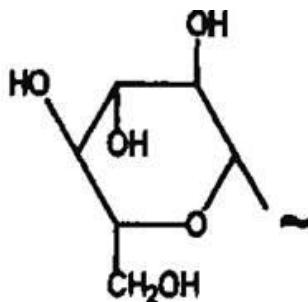


Рис.2.3. Нередуцирующее концевое звено

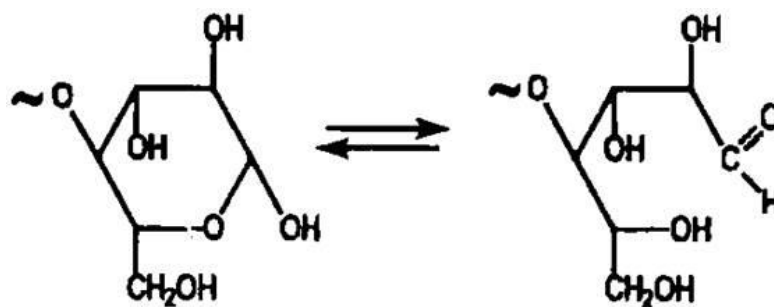
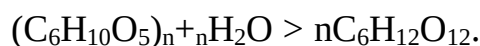
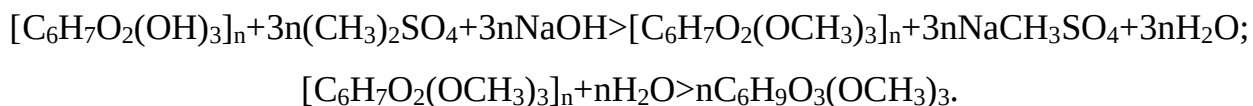


Рис.2.4. Редуцирующее концевое звено

Химическое строение целлюлозы и других полисахаридов изучают химическими и физико-химическими методами. При полном гидролизе целлюлозы получается D-глюкоза с выходом, близким к теоретическому:



При этерификации и алкилировании целлюлозы образуются трехзамещенные продукты (тринитрат и триацетат целлюлозы, триметилцеллюлоза и т.п.), свидетельствующие о наличии в звеньях трех OH-групп: эти гидроксильные группы находятся у 2-го, 3-го и 6-го атомов углерода, так как при метилировании с последующим гидролизом в качестве основного продукта получается 2,3,6-три-О-метилглюкоза и нередуцирующего концевое звено в небольшом количестве 2,3,4,6-тетра-О-метилглюкоза:



Гликозидный гидроксил в отличие от спиртовых дает метилгликозид, гидролизующийся в кислой среде. Кроме того, гликозидный гидроксил способен метилироваться метанолом в присутствии HCl; в результате образования метилгликозида редуцирующая способность исчезает.

Получение 2,3,6-трехзамещенных производных согласуется с циклическим (пиранозным) строением мономерных звеньев глюкозы и существованием внутреннего полуацетального мостика 1>5 и, следовательно, образованием гликозидной связи 1>4. Сравнительная устойчивость гликозидных связей в макромолекуле целлюлозы к гидролизу подтверждает пиранозную структуру. Известно, что пиранозиды более устойчивы к гидролизу, чем фуранозиды.

Получение целлобиозы (в виде октаацетата) в качестве продукта ацетоллиза целлюлозы свидетельствует о наличии β -гликозидной связи, которая не расщепляется ферментом мальтазой, гидролизующим β -гликозидные связи (например, в мальтозе - предпоследнем продукте гидролиза крахмала), но гидролизуется ферментом эмульсином, обладающим специфическим действием на β -гликозидную связь.

Высокомолекулярный характер целлюлозы доказан вискозиметрическим определением ее степени полимеризации, а также методами ультра-центрифугирования и осмометрии. В природной целлюлозе все гликозидные связи между звеньями считаются равноценными. Однако некоторые исследователи допускают существование в цепях древесной целлюлозы «слабых» связей между звеньями, появление которых обусловлено частичным окислением глюкозных звеньев с образованием карбонильных групп, ослабляющих обычные β -гликозидные связи по отношению к гидролизу. Повышенное содержание карбоксильных и карбонильных групп наблюдается в технических древесных целлюлозах, особенно беленых. Возможно, что ослабляющее влияние оказывают и конформационные превращения в звеньях β -D-глюкопиранозы.

2.2. Основные свойства

Целлюлоза не растворяется в воде, слабых кислотах и большинстве органических растворителей. Растворяется в некоторых растворителях, например, в водных смесях комплексных соединений гидроксидов переходных металлов (Cu, Cd, Ni) с NH_3 и аминами, в серной и ортофосфорной кислотах, а также в аммиачном растворе гидроксида меди (II) – реактиве Швейцера (табл.2.1).

Целлюлоза хорошо впитывает воду из-за наличия гидроксильных групп в своем составе, а также подвергается разложению при участии микроорганизмов и при действии ультрафиолетовых лучей. Не разрушается при нагревании до 200 °С.

Различные **виды целлюлозы** (из различных растительных материалов) структурно неоднородны, так как расстояние между молекулами или звеньями молекул целлюлозы, а также взаимное расположение этих молекул могут быть различны. Соответственно, изменяются прочностные связи между молекулами, а также физические и химические свойства различных видов целлюлозы. Свойства также зависят от количества звеньев в молекуле целлюлозы (т.е. от степени полимеризации). Например, чем больше расстояние между молекулами или звеньями молекул и чем меньше прочность связи между ними, тем больше гигроскопичность целлюлозы, ее окрашиваемость, более реакционноспособна в процессах этерификации, протекающих в кислой среде, и т.д. Целлюлоза со степенью полимеризации менее 1000 растворима в концентрированной ортофосфорной кислоте, а целлюлоза со степенью полимеризации ниже 200 – также и в 10-12%-м растворе гидроксида натрия.

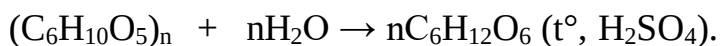
Таблица 2.1 – Физические свойства целлюлозы

Наименование параметра:	Значение:
Цвет	белый
Запах	без запаха
Вкус	без вкуса
Агрегатное состояние (при 20 °С и атмосферном давлении 1 атм.)	твердое вещество
Плотность (при 20 °С и атмосферном давлении 1 атм.), г/см ³	1,52-1,54
Плотность (при 20 °С и атмосферном давлении 1 атм.), кг/м ³	1520-1540
Температура разложения, °С	210
Температура плавления, °С	467
Температура кипения, °С	—
Температура воспламенения, °С	275
Температура самовоспламенения, °С	420
Удельная теплота сгорания, МДж/кг	16,40
Молярная масса мономерного звена целлюлозы C ₆ H ₁₀ O ₅ , г/моль	162,1406

Из-за наличия трёх гидроксильных групп в каждом звене целлюлоза проявляет свойства многоатомных спиртов, поэтому для нее характерны все химические реакции, свойственные спиртам: образование простых и сложных эфиров органических и неорганических кислот, получение щелочной целлюлозы и др.

Основные химические реакции целлюлозы следующие:

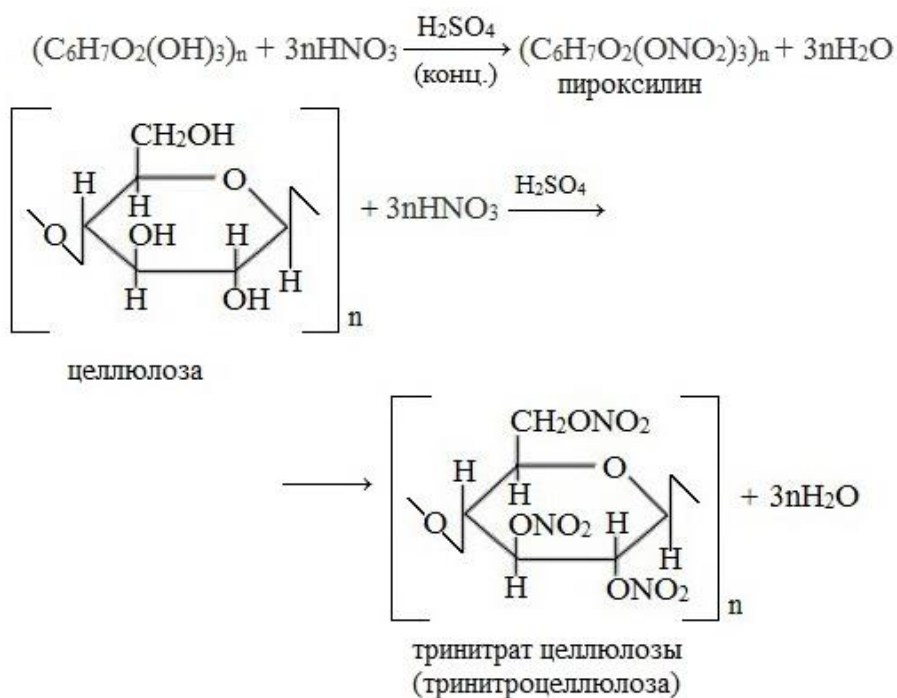
1. ***Гидролиз целлюлозы:***



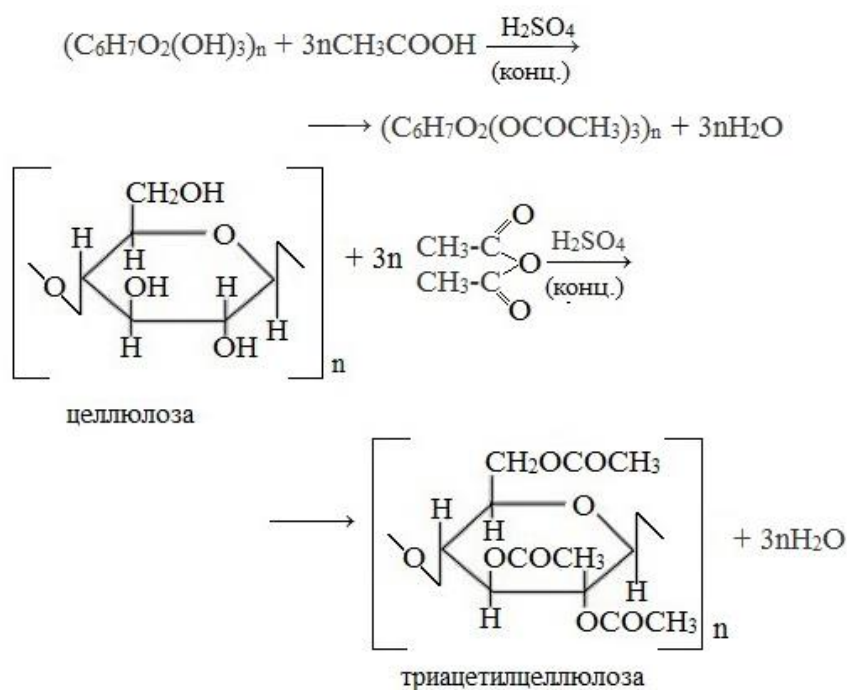
(целлюлоза) (глюкоза)

В результате реакции образуется глюкоза.

2. **Реакция нитрования целлюлозы (т.е. реакция целлюлозы с азотной кислотой):**



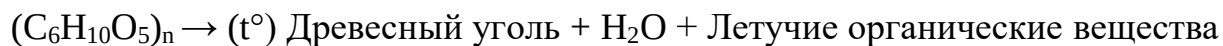
3. **Реакция этерификации целлюлозы с уксусной кислотой:**



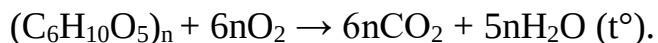
4. **Реакция пиролиза целлюлозы:**

При температуре выше 350 °С в отсутствие кислорода целлюлоза подвергается пиролизу (также называемому «термолизом»), разлагаясь на

твердый уголь, пары, аэрозоли и газы, такие как углекислый газ и прочие продукты сложного строения.



5. ***Реакция горения целлюлозы:***



В результате реакции происходит полное окисление целлюлозы до углекислого газа и воды.

2.3. Применение

Люди применяют целлюлозу уже долгое время. В первую очередь древесный материал шел как топливо и доски для строительства. Потом хлопок, лен и волокна конопли применяли для изготовления различных тканей. Впервые в промышленности химическую обработку древесного материала стали практиковать из-за развития производства бумажных изделий.

В настоящее время целлюлозу используют в различных промышленных областях. И именно для промышленных нужд получают ее в основном из древесного сырья. Целлюлозу применяют в производстве целлюлозно-бумажных изделий, в производстве различных тканей, в медицине, при производстве лаков, при изготовлении органического стекла и в иных областях промышленности.

Из целлюлозы и ее эфиров получают ацетатный шелк, изготавливают ненатуральные волокна, пленку из ацетилцеллюлозы, которая не горит. Изготавливают порошок без дыма из пироксилина. Из целлюлозы делают плотную медицинскую пленку (коллодий) и целлюлоид (пластмассу) для игрушек, кинопленки и фотопленки. Делают нитки, канаты, вату, различные виды картона, строительный материал для судостроения и постройки домов. А еще получают глюкозу (для медицинских целей) и этиловый спирт.

Целлюлозу применяют и в качестве сырья, и в качестве вещества для переработки химическим путем.

Бумага представляет собой тонкий волокнистый слой целлюлозы, которая была проклеена и спрессована на особом оборудовании, чтобы получить тонкую плотную гладкую поверхность бумажного изделия (чернила не должны растекаться по ней). Сначала для создания бумаги применялся только материал растительного происхождения, из него нужные волокна выделяли механическим способом (рисовые стебли, хлопок, ветошь).

Но книгопечатание развивалось очень быстрыми темпами, стали выпускаться еще и газеты, поэтому произведенной таким способом бумаги стало недостаточно. Люди выяснили, что в древесине много клетчатки, поэтому к растительной массе, из которой делали бумагу, начали добавлять перемолотое древесное сырье. Но эта бумага была быстро рвущейся и желтеющей за очень короткое время, особенно при длительном нахождении на свету.

Поэтому стали разрабатываться разные методы обработки древесного материала химическими веществами, которые позволяют выделить из него очищенную от различных примесей целлюлозу.

Для получения целлюлозы щепу варят в растворе реагентов (кислоты либо щелочи) в течение длительного времени, потом очищают полученную жидкость. Так производится чистая целлюлоза.

К кислотным реагентам относится сернистая кислота, ее применяют для производства целлюлозы из древесины с малым количеством смолы.

К щелочным реагентам относятся: натронные реагенты обеспечивают получение целлюлозы из лиственных пород и однолетников (такая целлюлоза стоит довольно дорого); сульфатные реагенты, из которых наиболее распространен сульфат натрия (основа для производства белого

щелока, а уже он применяется в качестве реагента для изготовления целлюлозы из любых растений).

После всех производственных этапов бумага идет на изготовление упаковочной, книжной и канцелярской продукции.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод о том, что целлюлоза используется во многих областях промышленности.

3. ЛИГНИН

3.1. Общие сведения

Лигнин (от лат. *lignum* — дерево, древесина) представляет собой вещество, характеризующее одревесневшие стенки растительных клеток. Это сложный природный трехмерный полимер, содержащийся в клетках сосудистых растений и некоторых водорослях. Одревесневшие клеточные оболочки обладают микроструктурой, которую можно сравнить со структурой железобетона: микрофибриллы целлюлозы выполняют функцию арматуры, а лигнин, обладающий высокой прочностью на сжатие, работает как бетон. Лигнин расположен в клеточных стенках и межклеточном пространстве растений и скрепляет целлюлозные волокна. Вместе с гемицеллюлозами он определяет механическую прочность стволов и стеблей. Кроме того, лигнин обладает мембранными свойствами, снижает проницаемость клеточных стенок для воды и питательных веществ.

С химической точки зрения, лигнин является производным ароматических углеводов. Древесина лиственных пород содержит 18-25 % лигнина, хвойных - 23-50 %, в соломе злаков 12 - 20 % от массы. В анализе древесины лигнин рассматривают как негидролизуемую часть древесины. Лигнин в отличие от углеводов не является индивидуальным веществом, а представляет собой сополимер ароматических мономеров близкого строения. Мономерные звенья макромолекулы лигнина называют фенилпропановыми единицами (ФПЕ), поскольку эти структурные единицы

являются производными фенилпропана. Хвойный лигнин состоит практически целиком из гваяцилпропановых структурных единиц. В состав листовенного лигнина, кроме гваяцилпропановых единиц, входят в большом количестве сингилпропановые единицы. В состав некоторых лигнинов, главным образом травянистых растений, входят единицы, не содержащие метоксильных групп – гидроксифенилпропановые единицы. Общей структурной единицей всех видов лигнина является фенилпропан (C_9H_{10}), а различия связаны с разным содержанием функциональных групп. Его предшественником, как и ряда других ароматических соединений в растениях, является шикимовая кислота.

Пути биосинтеза лигнина окончательно не выяснены. Исходный продукт – D-глюкоза, непосредственные предшественники – трансконифериловый, транс-синаповый и транс-кумаровый спирты. Из этих спиртов лигнин образуется в результате дегидрогенизационной полимеризации через промежуточные ароксильные радикалы. Биосинтез осуществляется под действием еще недостаточно изученных ферментных систем.

Лигнин – конечный продукт метаболизма. В древесине он химически связан с полисахаридами (главным образом, с гемицеллюлозами), как предполагают, сложноэфирными, гликозидными и простыми бензилэфирными связями. Образование лигнина в биосинтезе осуществляется через следующие основные стадии: шикимовая кислота → фенилаланин → коричная кислота → феруловая кислота → конифериловый спирт → лигнин. В соответствии с современными познаниями лигнин – сетчатый сополимер, получающийся в результате поликонденсации нескольких монолигнолов – коричных спиртов (паракумарового, кониферилового, синапового). В растениях лигнин находится в виде комплексов с целлюлозой. Значительная часть протолигнина переходит в

растворенное состояние после обработки древесины грибами бурой гнили, вызывающими ферментативный гидролиз полисахаридов.

3.2. Химические свойства и реакции лигнина

Изучение свойств лигнина, химических реакций, в которых он участвует, необходимо для совершенствования технологии переработки древесины, для выявления возможности получения полезных продуктов из технических и природных лигнинов, а также для его модификации и получения продуктов с новыми свойствами.

Химические превращения лигнина в соответствии с принятой для полимеров классификацией подразделяют на две группы: реакции мономерных звеньев и макромолекулярные реакции. При этом у лигнина возможно одновременное протекание реакций нескольких типов, в том числе и конкурирующих.

В реакциях мономерных звеньев фенилпропановых единиц изменяется химический состав лигнина, но не изменяются его пространственная структура и число звеньев. Эти реакции у лигнина подразделяют на три типа: реакции функциональных групп; реакции бензольного кольца; реакции внутримолекулярных химических превращений. Наличие бензольного кольца и различных функциональных групп делают лигнин способным к большому числу разнообразных реакций, характерных для различных классов органических соединений.

В отличие от полисахаридов, в химии лигнина реакции внутримолекулярных (внутризвенных) химических превращений играют значительно большую роль. Они могут протекать даже в сравнительно мягких условиях, часто сопровождают другие реакции, изменяя при этом ход последних, и приводят к новым направлениям химических превращений. Внутримолекулярные превращения приводят к образованию из ФПЕ интермедиатов (активных промежуточных частиц химических реакций).

Макромолекулярные реакции лигнина, как у всех полимеров, подразделяются на реакции деструкции, реакции сшивания и реакции концевых звеньев.

Реакции деструкции. У природного лигнина реакции деструкции приводят к разрыву связей между звеньями и разрушению сетчатой структуры с образованием фрагментов сетки (разветвленных макромолекул), а у выделенных растворимых препаратов лигнина – к уменьшению молекулярной массы. Различают: реакции химической, физической и биологической деструкции.

К реакциям химической деструкции относятся сольволитическая деструкция, окислительная деструкция и гидрогенолиз. К реакциям сольволиза, и в том числе гидролитической деструкции, способны только простые эфирные связи типа алкиларилловых и диалкиловых эфиров. Связи диарилловых эфиров при этом устойчивы. Углерод-углеродные связи между ФПЕ неспособны к сольволизу, но они могут разрушаться при окислительной деструкции, а также в условиях физической деструкции. Кроме разрыва связей между структурными единицами, в лигнине происходят и реакции с разрывом связей С-С в пропановых цепях, также способствующие переходу природного лигнина в растворимое состояние. Реакции сольволитической и окислительной деструкции лигнина используются для делигнификации – перевода лигнина в растворимые продукты и удаления из растительных тканей и технических целлюлоз.

Как правило, реакции сольволиза, особенно гидролитической деструкции, идут одновременно с конкурирующими реакциями конденсации лигнина (реакциями сшивания цепей), препятствующими его растворению.

Гидрогенолиз – это деструктивное гидрирование лигнина при действии на него водорода под давлением при повышенной температуре в присутствии катализаторов. Из продуктов гидрогенолиза выделяют низкомолекулярные производные пропилциклогексана.

Разрабатываются методы промышленного гидрогенолиза с целью получения низкомолекулярных фенолов и жидкого топлива.

К реакциям физической деструкции относятся реакции термической, механической, фотохимической (под действием световой энергии, особенно УФ-излучения) и радиационной деструкции.

Термическая деструкция лигнина происходит при пиролизе древесины с получением из лигнина низкомолекулярных фенолов.

Механическая деструкция осуществляется при получении лигнина механического размола, а также наблюдается при производстве различных видов древесной массы и при размоле древесины в производстве древесных плит.

Биологическая деструкция – это деструкция под действием ферментов, вырабатываемых живыми организмами: грибами, бактериями, насекомыми и др. По сравнению с полисахаридами лигнин более устойчив к биологической деструкции. В то же время, некоторые виды грибов, разрушающих древесину, так называемые грибы белой гнили, более активно воздействуют на лигнин, чем полисахариды, вызывая гидролитическую окислительную деструкцию. В связи с этим ставится задача поиска грибов, более избирательно воздействующих на лигнин, с целью создания экологически безопасной биотехнологии производства целлюлозы, которая позволила бы осуществлять этот процесс в более мягких условиях без использования химических реагентов.

Реакции сшивания (конденсации). Особенностью лигнина является значительная роль реакций сшивания цепей, называемых в химии лигнина реакциями конденсации. К ним относят все реакции сшивания цепей с образованием новых углерод-углеродных связей, независимо от механизма, приводящие к увеличению молекулярной массы, снижению растворимости и реакционной способности лигнина. Реакции конденсации являются конкурирующими по отношению к реакциям деструкции, и для перевода

лигнина в растворимое состояние необходимо предотвращать реакции конденсации.

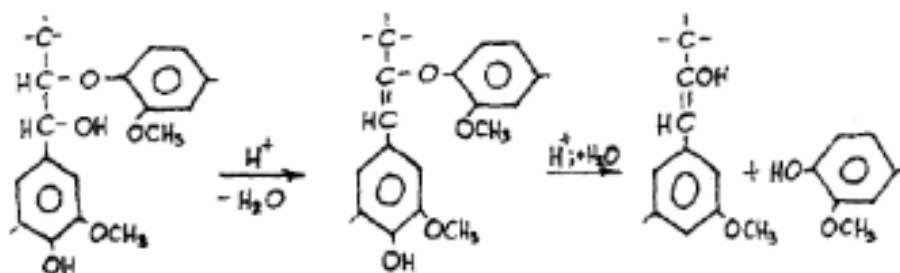
Реакции концевых звеньев. Концевыми звеньями у лигнина служат звенья п-гидроксикоричных спиртов и альдегидов. Реакции концевых звеньев находят лишь применение для качественного определения лигнина по характерным цветным реакциям.

Реакции мономерных звеньев лигнина, как и у других полимеров, характеризуются дробным поведением. При написании уравнений или схем химических реакций лигнина, вследствие сложности и гетерогенности его строения и состава, их представляют обычно на примере одного звена (ФПЕ). Макромолекулярные реакция деструкции лигнина, как правило, показывают на димерных структурах с тем или иным типом связи.

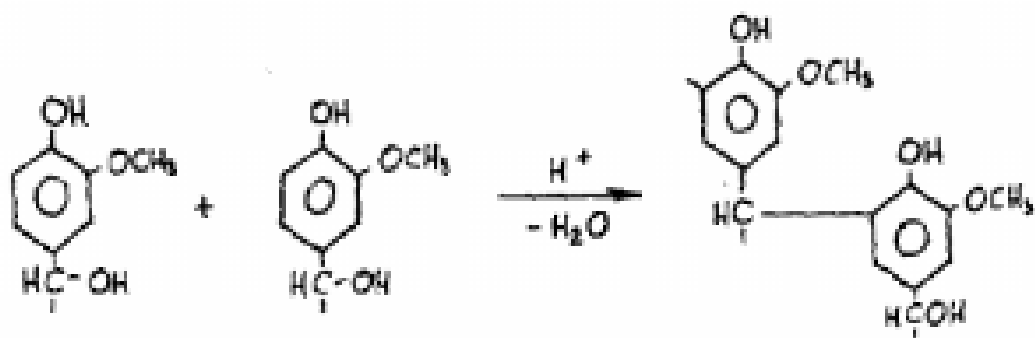
3.2.1. Действие кислот

Действие минеральных кислот

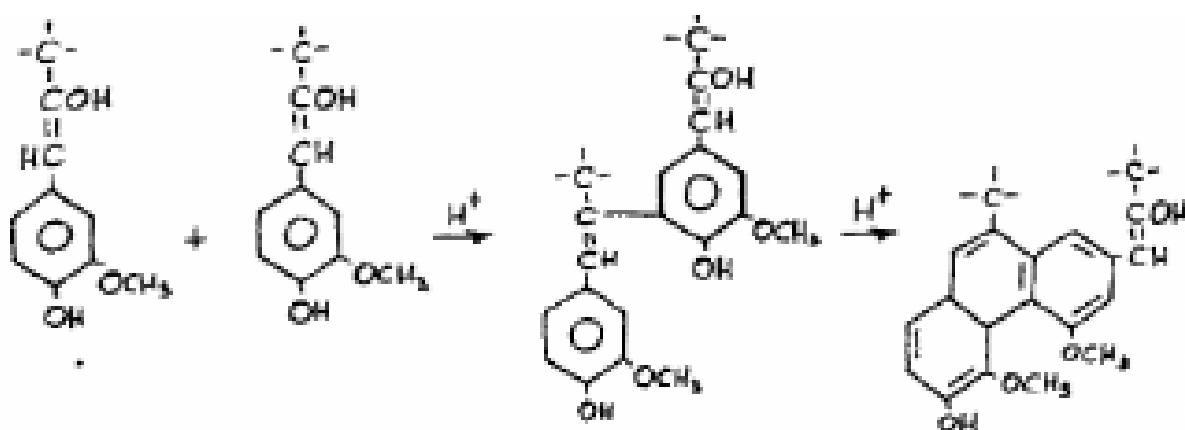
Действие на лигнин кислот лежит в основе многих методов выделения лигнина. Под действием минеральных кислот в качестве катализаторов в мягких условиях происходит фрагментация лигнина:



В кислой среде может протекать конденсация между структурами лигнина по типу алкилфенольной:



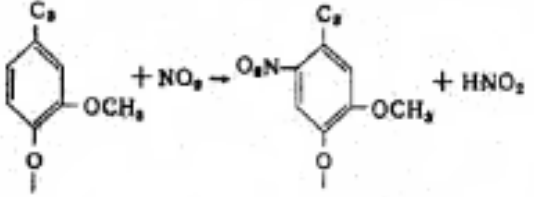
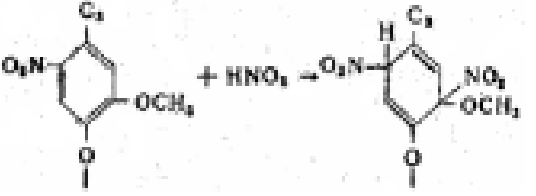
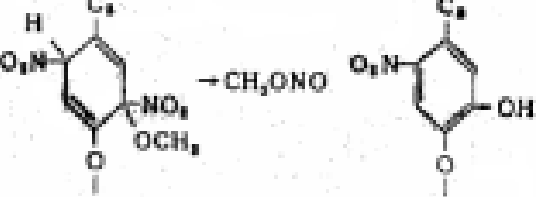
Кислотная обработка в жестких условиях приводит к глубоким конденсационным процессам в макромолекуле лигнина с образованием конденсированных ароматических структур:



Действие азотной кислоты

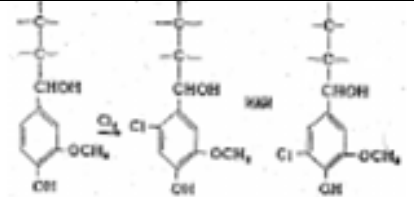
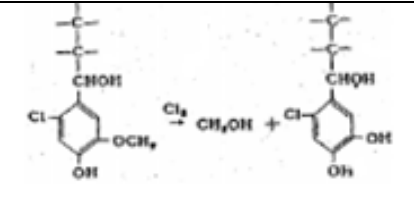
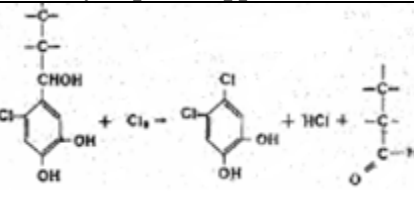
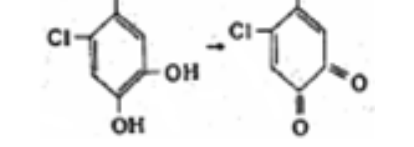
Азотная кислота используется для делигнификации при получении целлюлозы азотно-щелочным способом (при количественном определении лигнина (способ Кюршнера)) (табл.3.1). Также проводят реакции нитрации технического гидролизного лигнина. Концентрация HNO_3 2...7 %. При этом лигнин нитруется и окисляется, гемицеллюлозы подвергаются гидролизу, а продукты нитрации вымываются щелочью при нагревании.

Таблица 3.1 – Действие азотной кислоты на лигнин

Стадия замещения в ароматическом кольце водорода на NO ₂ с выделением азотистой кислоты, которая автокатализирует процесс замещения других звеньев	
Присоединение следующих HNO ₂ с образованием динитросоединений	
Отщепление метилнитрита с образованием нитрофенола	
Отщепление боковой цепи с заменой ее нитрогруппу с образованием 2,4-динитрогваякола	

3.2.2. Действие хлора

Таблица 3.2 – Действие хлора на лигнин

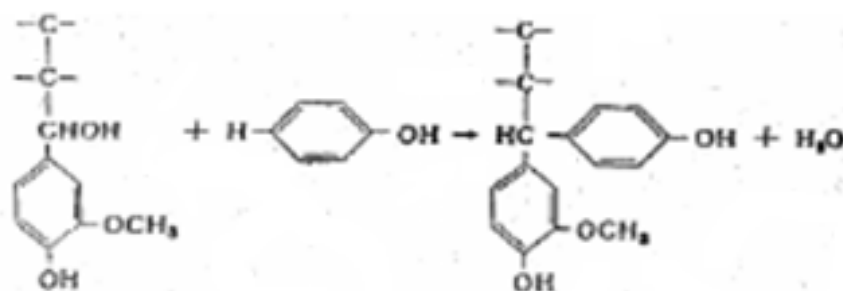
Первая – быстрая, при которой происходит замещение водорода ароматического кольца на хлор в 5 и 6 положениях	
Вторая – медленная демегилирование лигнина	
Затем протекает гидролитическое расщепление простых эфирных связей, приводящее к расщеплению макромолекулы на низкомолекулярные фрагменты	
Электрофильное замещение боковой цепи на хлор	
Конечной стадией является окисление группировок пирокатехина в ортохиноны	

При действии на лигнин хлора отмечают две стадии (табл.3.2). В результате всех реакций размер макромолекул лигнина существенно уменьшается, появляются мономерные звенья, что делает лигнин растворимым в щелочи и даже в воде.

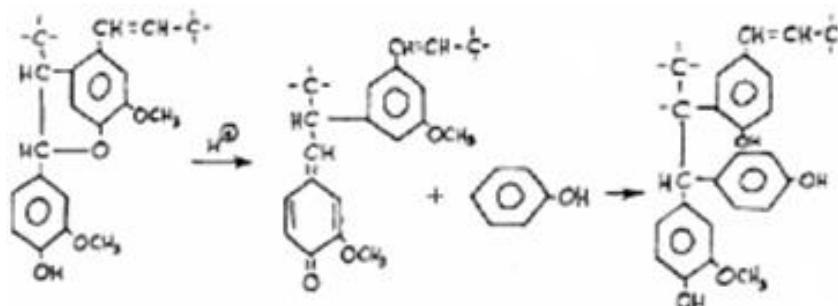
3.2.3. Действие фенолов

Фенолирование является одним из способов препаративного выделения лигнина в присутствии кислого катализатора (феноллигнин), а также перспективным методом получения лигнинформальдегидных олигомеров и полимеров, подобных фенолальдегидным, при замене части фенольного компонента на низкомолекулярные продукты деструкции лигнина (сульфатный и сульфитный лигнины). Процессы взаимодействия лигнина с фенолами и их производными могут реализовываться также при получении древесных композиционных материалов с использованием фенопластов в качестве связующих клеев и лаков (композиционные и слоистые пластики, бакелизированная фанера и т.д.).

Выделенные лигнины реагируют с фенолом при нагревании с образованием плавких и растворимых продуктов, подобных новолачным смолам. Фенол присоединяется к лигнину за счет взаимодействия бензилспиртовых групп лигнина с подвижным атомом водорода в о- и п-положении к гидроксильной группе фенола. При нагревании древесины с фенолом в присутствии кислотных катализаторов лигнины, химически взаимодействуя, переходят в раствор фенола.



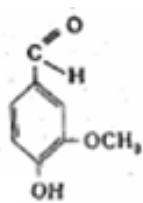
Кроме этого, фенол расщепляет бензилэфирные (кумарановые) циклические звенья.



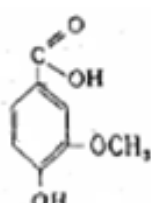
3.2.4. Окисление лигнинов

Окисление нитробензолом

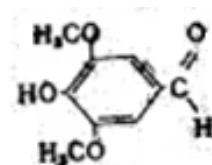
При мягком окислении лигнинов нитробензолом в щелочной среде из хвойных лигнинов получают ванилин, а из лиственных – смесь ванилина и сиреневого альдегида. Ванилин может окисляться дальше до ванилиновой кислоты, сиреневый альдегид, соответственно, до сиреновой кислоты.



Ванилин

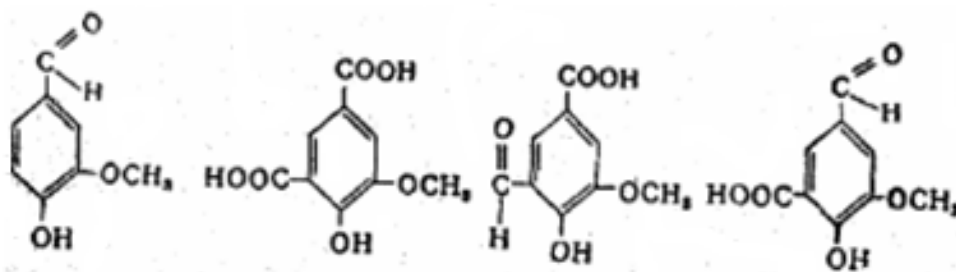


Ванилиновая кислота

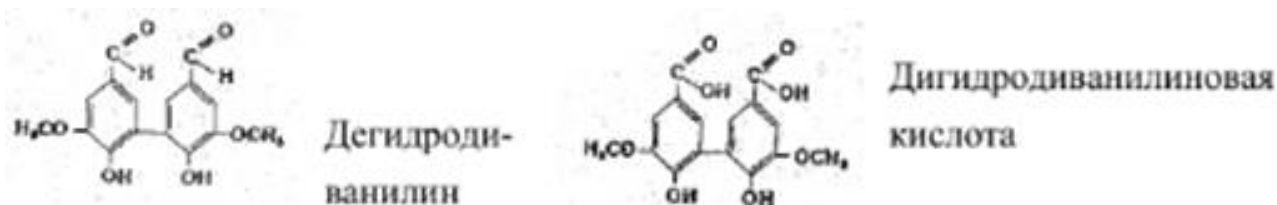


Сиреневый альдегид

Ванилин получают из структур лигнина, у которых нет углеродных связей в 5-м положении, а замещенные единицы в этом положении образуют продукты следующего строения:

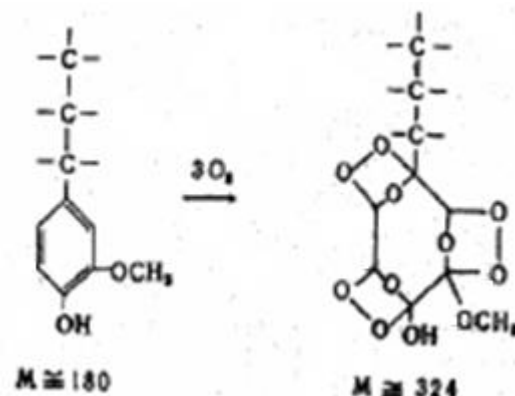


Из дифенильных структур образуется дегидродиванилин, или дигидродиванилиновая кислота:



Окисление озоном

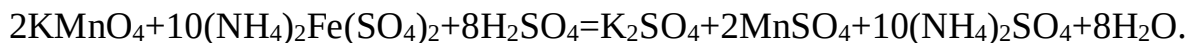
При окислении озоном в безводной среде из лигнина получают триозонид.



Озон присоединяется по двойным связям. Так как в боковой цепочке двойных связей мало, ими пренебрегают и учитывают двойные связи только в ароматическом кольце. Эта реакция служит основным свидетельством, что лигнин состоит из фенилпропановых единиц.

Окисление перманганатом калия в кислой среде

Использование сильных окислителей приводит к полному распаду лигнина. Окисление перманганатом в кислой среде используют для определения содержания остаточного лигнина в технических целлюлозах.



3.2.5. Гидролитическая деструкция лигнина

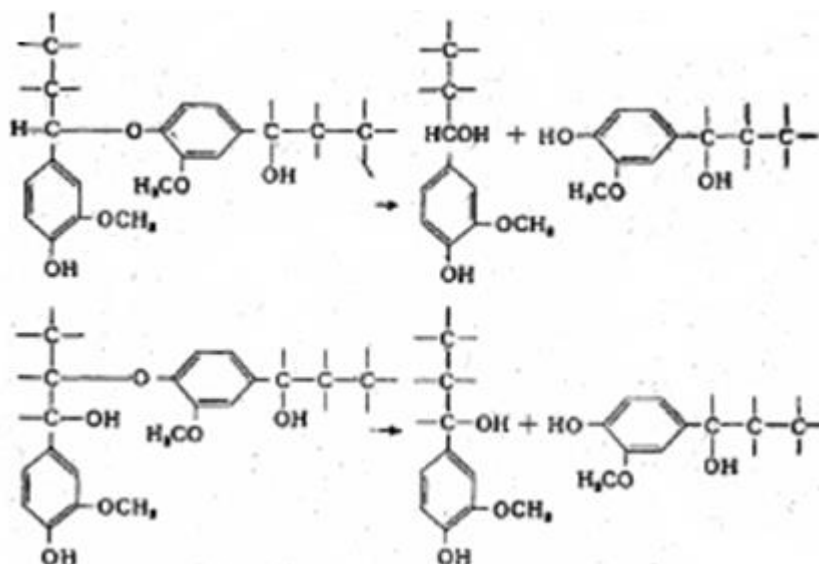
Наибольшее значение имеют реакции гидролитической деструкции под действием:

- водных растворов кислот и оснований;
- органических растворителей в присутствии кислотных или щелочных катализаторов (сольволиз);

- с одновременным гидрированием.

Гидролитическая деструкция лигнина под действием водных растворов кислот

Такая деструкция идет по простым эфирным связям лигнина, причем в α -положении легче, чем в β -положении. При расщеплении этих связей могут образовываться активные группировки п-оксибензилового спирта:

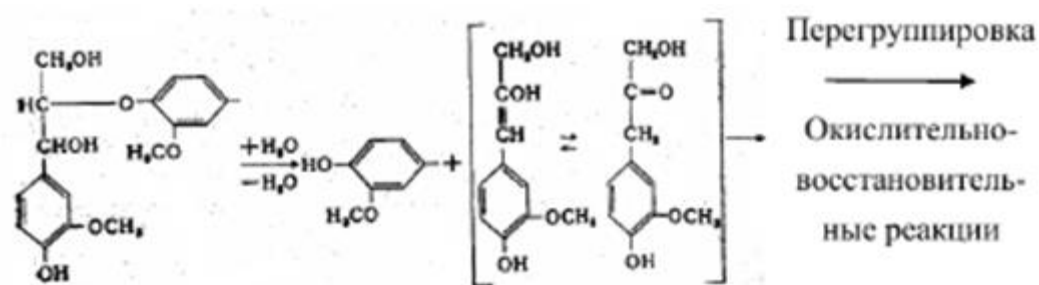


Эти группировки могут вступать в реакции конденсации. При увеличении температуры и кислотности реакции конденсации усиливаются.

Гидролитическая деструкция лигнина под действием органических растворителей

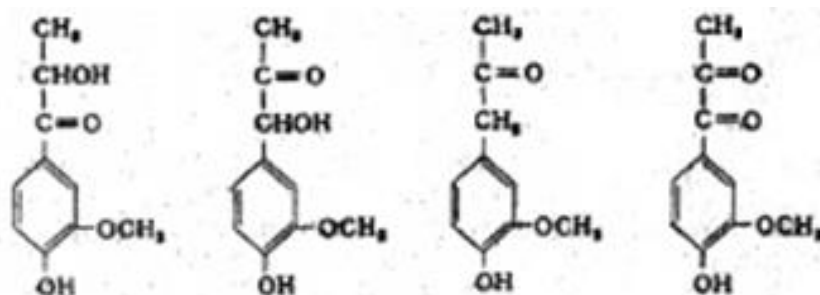
При нагревании древесины с органическими растворителями (диоксан, спирты) в присутствии минеральных кислот значительная часть лигнина переходит в раствор, из которого его можно высадить разбавлением водой.

Наиболее изучены реакции ацидолиза (нагревание в водном диоксане в присутствии HCl) и этанолиза (нагревание с этиловым спиртом). Механизм расщепления простой эфирной связи по предложению Адлера можно представить:

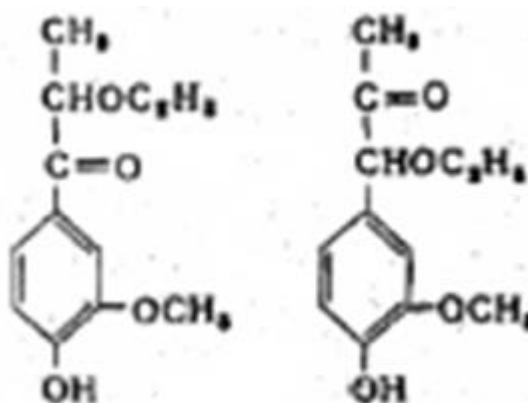


При исследовании этой реакции установлено, что органические растворители, с одной стороны, способствуют расщеплению простых эфирных связей, с другой стороны, возможны встречные реакции конденсации. Какой процесс будет преобладать, определяют условия реакции.

При этанолизе образуются ванилин, сиреневый альдегид и ряд мономерных продуктов, названных кетонами Гибберта:

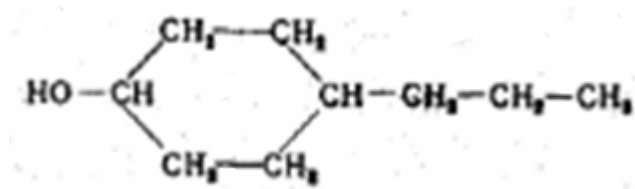


При действии этилового спирта образуются:



Гидрогенолиз лигнина (гидрогенолиз, гидрогенизация)

При гидрировании лигнина водородом под давлением в присутствии катализаторов получают различные производные пропилциклогексана:



Было установлено, что под действием водорода в лигнине происходит 4 типа реакций:

- 1) гидрогенолиз – при котором расщепляются эфирные связи и кислородные гетероциклы;
- 2) термическое разложение – разрыв С-С связей в связи с образованием радикалов;
- 3) восстановление – при котором карбонильные группы лигнина превращаются в карбоксильные, а затем в метильные;
- 4) гидрирование – двойные связи и радикалы насыщаются водородом с образованием стабильных продуктов, не склонных к конденсации.

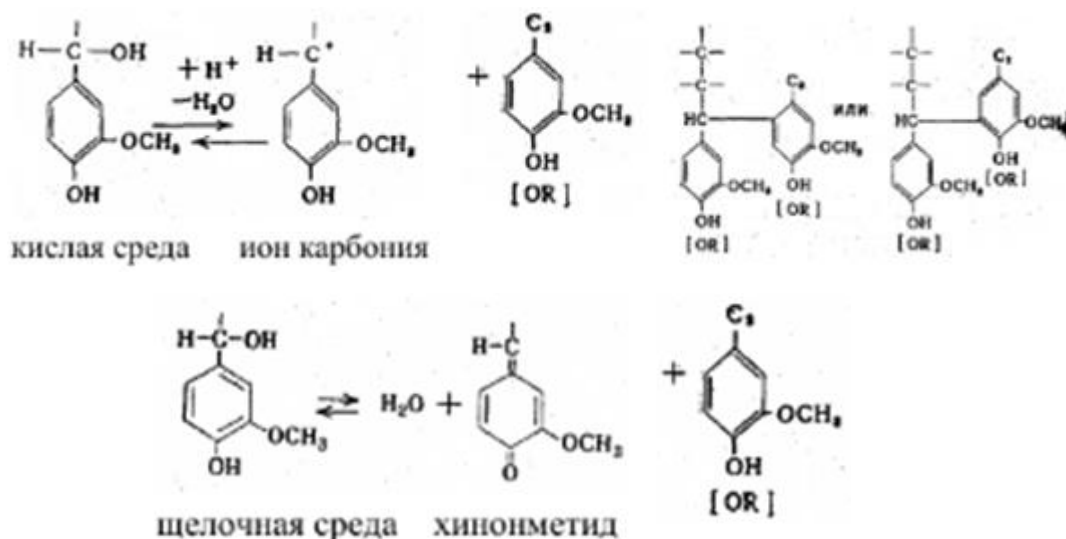
В зависимости от условий проведения могут протекать последовательно или параллельно.

3.2.6. Реакции сшивания цепей (реакции конденсации)

Реакции конденсации могут протекать в кислой и щелочной средах.

Реакции сопровождаются образованием новых С-С связей, что приводит к существенному изменению химического строения макромолекул, увеличению молекулярной массы, изменению свойств лигнина, в том числе снижению растворимости. В реакциях конденсации участвуют различные группировки в лигнине.

В кислой среде конденсация протекает с образованием промежуточного иона карбония, в щелочной среде через промежуточный хинонметид.



3.2.7. Термическая деструкция лигнина

Лигнин – наиболее термостабильное высокомолекулярное соединение (ВМС) компонентов древесины. Экзотермический распад лигнина происходит при 350-450 °С. При пиролизе лигнина получают жидкие конденсат, газы и уголь. Выход водного дистиллята 20 %, осадочной смолы 15 %, угля 55 %. Наиболее ценным продуктом пиролиза лигнина является осадочная смола. Основную ее часть составляют низкомолекулярные фенолы (фенол, креозол, пирокатехин, бензопирены). Газы характеризуются высоким содержанием СО (50 %) и метана (до 38 %) и малым количеством СО₂ (10 %).

3.3. Применение лигнина

Лигнин – ценное химическое сырьё, уже используемое во многих производствах и в медицине. Сульфатный лигнин ограниченно применяется в производстве полимерных материалов, фенолформальдегидных смол, и как компонент клеящих композиций в производстве ДСП, картона, фанеры и др. Гидролизный лигнин служит котельным топливом в лесохимических производствах, а также сырьем для получения гранулированного активного угля, пористого кирпича, удобрений, уксусной и щавелевой кислот, наполнителей. Сравнительно недавно лигнин был успешно использован в производстве полиуретановой пены. В 1998 г. в Германии фирмой «Текнаро»

был разработан процесс получения арбоформа - материала, названного «жидкой древесиной». В 2000 г. под Карлсруэ был открыт завод по производству биопластика, сырьем для которого служит лигнин, волокна льна или конопли и некоторые добавки, также растительного происхождения. По своей внешней форме арбоформ в застывшем состоянии похож на пластик, но имеет свойства полированной древесины. Достоинством «жидкой древесины» является возможность её многократной переработки путём переплавки.

В медицине гидролизный лигнин используется в качестве лекарственного средства, оказывающего энтеросорбирующее, дезинтоксикационное, противодиарейное, антиоксидантное, гипополипидемическое и комплексообразующее действие. Связывает различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, тяжелые металлы, радиоактивные изотопы, аммиак, двухвалентные катионы и способствует их выведению через ЖКТ. Компенсирует недостаток естественных пищевых волокон в пище человека, положительно влияя на микрофлору толстого кишечника и на неспецифический иммунитет.

Сульфатный лигнин – наполнитель для полимерных материалов, сырьё в производстве фенолформальдных смол, компонент клеящих композиций в производстве картона и фанеры. Лигносульфонаты – сырьё при получении понизителей вязкости глинистых растворов, синтетических дубящих веществ, ванилина, пластификаторов в производстве цемента и кирпича, литейные крепители и т.п. Гидролизный лигнин служит котельным топливом в лесохимических производствах, а также сырьем для получения гранулированного активного угля, пористого кирпича, удобрений, наполнителей (например, в производствах пластмасс), фенола и др. Имеются публикации о получении из лигнина различных химических соединений. Учитывая то обстоятельство, что лигнина много, наиболее значимым

применением лигнина явилось бы переработка его на бензин. Ароматические фрагменты лигнина перспективны для синтеза из него высокооктанового бензина. Так как уже установлено, что при расщеплении макромолекул лигнина образуются преимущественно водорастворимые ароматические соединения, превратить их в углеводороды можно гидрированием в присутствии никеля.

Фактически лигнин является столь же интересным сырьём, как нефть, но, в отличие от последней, является возобновляемым ресурсом. Учитывая необходимость сокращения выбросов углекислого газа, наиболее перспективно применение лигнина для производства биоразлагаемых пластиков и полимерных материалов для рециклинга. Такие материалы могут найти широкое применение в строительстве. Модифицируя сульфатный лигнин длинными углеводородными цепочками, можно получать биоразлагаемые высокоэффективные моющие средства. В природе гумус является продуктом расщепления лигнина. Близкие к гумусу продукты можно синтезировать из него для улучшения плодородия почвы. В агрохимии лигнин-сульфат применяют для внесения в песчаные почвы, для закрепления грунтов.

4. ТАННИНЫ

4.1. Общие сведения

Таннины (таниды) — группа фенольных соединений растительного происхождения, содержащих большое количество групп $-OH$ (рис.4.1). Таннины обладают дубящими свойствами и характерным вяжущим вкусом. Дубящее действие танинов основано на их способности образовывать прочные связи с белками, полисахаридами и другими биополимерами.

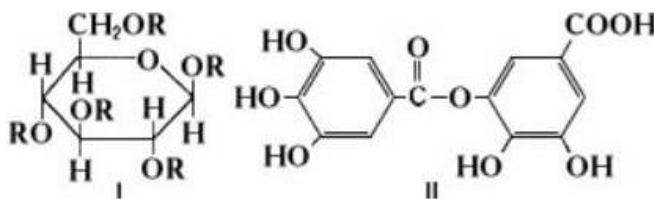


Рис. 4.1. Формула таннина

Таннины делят на 2 класса: образованные многоатомным спиртом (например, глюкозой), у которого гидроксильные группы частично или полностью этерифицированы галловой кислотой или родственными соединениями (так называемые гидролизуемые таннины, например, I), и образованные конденсацией фенольных соединений, например, катехинов (так называемые негидролизуемые, или конденсированные, таннины, например, II).

Таннины содержатся в коре, древесине, листьях, плодах (иногда семенах, корнях, клубнях) многих растений — дуба, каштана, акации, ели, лиственницы, эвкалипта, чае, гранатового и хинного деревьев, хурмы, сумаха, квебрахо и других; придают листьям и плодам терпкий вкус. Таннины подавляют рост патогенных для многих растений микроорганизмов, защищают растения от поедания животными.

Различают гидролизуемые и конденсированные (негидролизуемые) таннины. Основа гидролизуемых таннинов — сложные эфиры галловой кислоты или родственных ей дигалловой и тригалловой кислот с многоатомным спиртом (рис. 4.2). Конденсированные таннины представляют собой производные флаванолов, главным образом димеры 3,4-флавандиола или 3-флаванола.

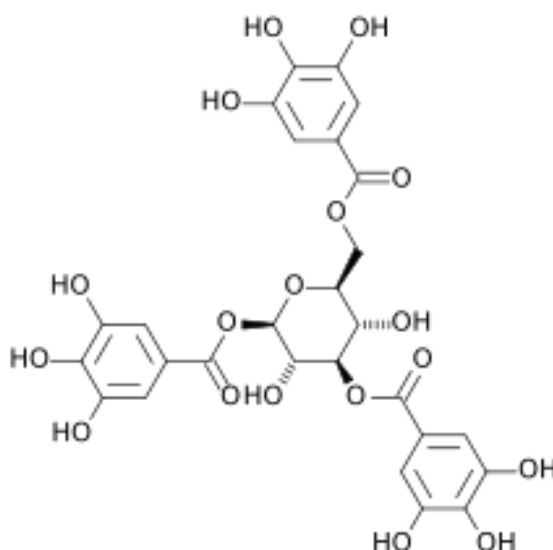


Рис. 4.2. Галлонаннин

Таннины выделяют главным образом из коры акации, ели, каштана в виде водного экстракта, содержащего, соответственно, 36, 16 и 13 % таннина по массе.

Таннин — технический, или фармакопейный препарат, получаемый из растений. Представляет собой аморфный светло-жёлтый порошок, со слабым своеобразным запахом, вяжущего вкуса, растворимый в воде, спирте и глицерине. В воде образует коллоидные растворы, имеющие кислую реакцию и обладающие сильным дубильным действием. Водные растворы образуют осадки с алкалоидами, растворами белка и желатина, солями тяжелых металлов. Применяют в качестве вяжущего и местного противовоспалительного средства.

В промышленности таннины используются для дубления кожи и меха, приготовления чернил, протравливания текстильных волокон, для придания различным напиткам терпкого и вяжущего вкуса и как пищевой краситель (E181).

В медицине таннины находят применение как вяжущие лекарственные средства, как антидоты (при отравлении солями свинца, ртути и др.), как противодиарейные, кровоостанавливающие и противогеморроидальные средства.

4.2. Физико-химические свойства

Желтовато-белый или слегка коричневый аморфный легкий порошок либо блестящие пластинки. Таннины обладают вяжущим вкусом и слабым своеобразным запахом, очень легко растворимы в воде, в ацетоне, в 96%-м спирте и в 85%-м глицерине, практически нерастворимы в метиленхлориде.

При растворении в воде дают коллоидные растворы слабокислой реакции, также легко окисляются на воздухе, образуя темноокрашенные продукты. Присутствие щелочей сильно ускоряет процессы окисления.

Многие дубильные вещества – оптически активные соединения.

Гидролизуемые дубильные вещества под действием кислот или ферментов гидролизуются на кислоту и глюкозу, осаждаются растворами белка, алкалоидов, с солями тяжелых металлов образуют окрашенные комплексы.

Природные дубильные вещества имеют среднюю молекулярную массу 500 - 4000 Да, хотя могут быть соединения с молекулярной массой до 20 000 Да.

При нагревании до 180-200 °С дубильные вещества, не плавясь, обугливаются, выделяя пирогаллол или пирокатехин.

4.3. Распространение танинов в растительном мире

Дубильные вещества широко распространены в природе. Практически не существует ни одного класса растений, отдельные представители которых не содержали бы дубильных веществ. Наиболее распространены дубильные вещества в представителях двудольных растений, где они накапливаются в максимальных количествах. По количеству видов, отличающихся высоким содержанием дубильных веществ, выделяются следующие семейства: Rosaceae, Tamaricaceae, Polygonaceae, Salicaceae, Myrtaceae, Fabaceae, Plumbaginaceae, Geraniaceae, Asteraceae.

У однодольных дубильные вещества встречаются лишь в некоторых семействах. Многие хвойные накапливают большое количество дубильных веществ. Эти вещества встречаются в папоротниках, хвощах, плаунах и мхах. Наиболее высокое содержание (до 50-70 %) дубильных веществ отмечено в патологических образованиях – в турецких и китайских галлах.

Дубильные вещества содержатся преимущественно в коре дуба. Наиболее богата ими так называемая зеркальная кора, собранная со стволов или ветвей, имеющих возраст не более 20 лет. В такой коре содержится от 10 до 20 % дубильных веществ, она имеет гладкую «зеркальную» поверхность в отличие от более старой коры, покрытой сетью глубоких трещин. В состав

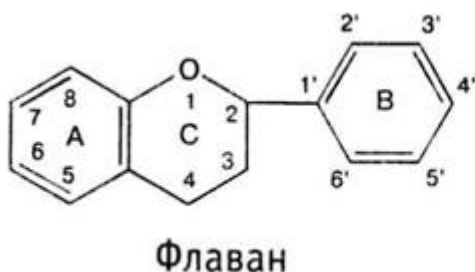
дубильных веществ дуба входят оба типа соединений: дающие при термическом разложении пирогаллол и пирокатехин.

Чернильные орешки содержат 50-60 % дубильных веществ, главным образом в виде танина. До революции чернильные орешки и готовый таннин мы получали из-за границы, однако ученые выявили богатые источники танина, среди которых оказались листья сумаха дубильного (*Rhus coriaria* L.) и скумпии кожевенной (*Cotinus coggygria* Scop.), издавна применявшиеся в качестве дубителей в Крыму и на Кавказе. Сумах и скумпия представляют собой небольшие кустарники, покрывающие горные склоны в некоторых районах Крыма и Кавказа.

5. ФЛАВОНОИДЫ

5.1. Общие сведения

Флавоноидами называется многочисленная группа природных биологически активных соединений, в основе структуры которых лежит скелет, состоящий из двух бензольных колец (А и В), соединенных между собой трехуглеродной цепочкой (пропановый мостик) — $C_6-C_3-C_6$. Посредством пропанового мостика в большинстве флавоноидов образуется гетероцикл, являющийся производным пирана или *гамма*-пирона с атомом кислорода в кольце. Значительное количество флавоноидов можно рассматривать как производные 2-фенилхромана (флавана) или 2-фенилхромона (флавона).



Флавоноиды широко распространены в растительном мире. Особенно богаты флавоноидами цветковые растения, относящиеся к семействам

розоцветных (различные виды боярышника, арония (рябина) черноплодная), бобовых (софора японская, стальник полевой, виды солодки), гречишных (горцы перечный и почечуйный, спорыш птичий, гречиха посевная), сложноцветных (бессмертник песчаный, сушеница топяная, пижма обыкновенная), губоцветных (пустырники сердечный и пятилопастный) и др. Наиболее высокое содержание флавоноидов отмечено у тропических и альпийских растений. Обнаружены флавоноиды и у споровых растений (мхи, папоротники, хвощи), реже встречаются в водорослях, грибах, а также в микроорганизмах и насекомых. Локализуются флавоноиды в различных органах, но чаще в надземных: цветках, листьях, плодах; значительно меньше их в стеблях и подземных органах (солодка, шлемник байкальский, стальник полевой). Наиболее богаты флавоноидными соединениями молодые цветки, незрелые плоды. Содержание флавоноидов в растениях различно — в среднем 0,5-5 %, иногда достигает 20 % (в бутонах софоры японской).

В растениях флавоноиды присутствуют в растворенном виде в клеточном соке, в основном в виде гликозидов, которые лучше растворяются в воде. Под влиянием ферментов гликозиды расщепляются на сахара и агликоны. В качестве сахарных остатков чаще встречаются: из гексоз — D-глюкоза, D-галактоза; из пентоз — D-ксилоза, L-арабиноза; из метилированных пентоз — L-рамноза; из уроновых кислот — D-глюкуроновая кислота. Основную группу составляют О-гликозиды; в меньшей степени распространены С-гликозиды. О-гликозиды, в зависимости от числа остатков сахара, положения и порядка их присоединения, делятся на монозиды, биозиды, триозиды и дигликозиды. В дигликозидах моносахара присоединяются в двух разных положениях флавоноидного ядра.

Факторы, влияющие на накопление флавоноидов. Основными являются возраст и фаза развития растений. Наибольшее количество флавоноидов накапливается у многих растений в фазе цветения, а в фазе плодоношения уменьшается. Факторы окружающей среды (свет, почва,

влаги, высота над уровнем моря и др.) оказывают также значительное влияние на накопление флавоноидов. В южных и высокогорных районах, под влиянием света, и на почвах, богатых микроэлементами, содержание флавоноидов увеличивается.

5.2. Биологическая роль флавоноидов

1. Флавоноиды играют роль фильтров в растениях, защищая ткани от вредного воздействия УФ-лучей.
2. Согласно гипотезе русского биохимика В.И. Палладина именно флавоноиды являются переносчиками водорода в дыхательной цепи митохондрий растительной клетки.
3. Флавоноиды участвуют в процессе фотосинтеза и окислительного фосфорилирования. Совместно с аскорбиновой кислотой участвуют в ферментативных процессах окисления и восстановления, способствуют выработке иммунитета.
4. Являясь растительными пигментами, флавоноиды (в частности, антоцианы) придают яркую окраску цветкам и плодам, чем привлекают насекомых-опылителей, птиц и животных, и тем самым способствуют опылению и распространению растений.

5.3. Физические свойства флавоноидов

Катехины, лейкоантоцианидины, флаванолы, изофлавоны — бесцветные; флаванолы, флавоны, флавонолы — желтые; халконы и аурины — оранжевые; антоцианидины в зависимости от реакции среды красные, синие или фиолетовые аморфные или кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса, с определенной температурой плавления (гликозиды — 100-180 °C, агликоны — до 300 °C).

Гликозилированные формы флавоноидов, катехины и лейкоантоцианидины хорошо растворимы в воде, этаноле и метаноле различной концентрации, нерастворимы в органических растворителях

(диэтиловом эфире, хлороформе, ацетоне). Свободные агликоны, за исключением катехинов и лейкоантоцианидинов, нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в этаноле, метаноле и других органических растворителях (диэтиловом эфире, хлороформе, ацетоне). Все флавоноиды хорошо растворимы в пиридине, диметилформамиде и щелочах.

Все флавоноиды оптически активны, способны флуоресцировать в УФ-свете.

5.4. Химические свойства флавоноидов

Химические свойства обусловлены особенностью строения флавоноидов: наличием ароматических, пиранового или пиронового колец, функциональных групп.

1. Гликозиды подвергаются ферментативному и кислотному гидролизу до агликонов и сахаров. О-гликозиды гидролизуются более или менее легко при действии разбавленных минеральных кислот и ферментов. С-гликозиды с трудом расщепляются только в жестких условиях при действии крепких кислот (кислоты концентрированные хлористоводородная или уксусная) или их смесей (смесь Килиани) при длительном нагревании.
2. Благодаря кольцам А и В флавоноиды способны:
 - образовывать комплексные соединения с солями металлов (железа, алюминия, циркония). С солями железа — в зависимости от количества гидроксильных групп от зеленой и синей до коричневой окраски; с солями алюминия — желтой окраски, с желто-зеленой флуоресценцией;
 - вступать в реакцию азосочетания с солями диазония с образованием азокрасителей.
3. Флавоноиды, содержащие пироновый цикл (флавоны и флавонолы), способны:
 - восстанавливаться в кислой среде атомарным (свободным) водородом, полученным в результате реакции взаимодействия кислоты с металлическим

магнием или цинком, до антоцианидинов (проба Шинода, или цианидиновая проба);

- растворяться в щелочах с образованием растворимых в воде фенолятов.
4. Флавоноиды, содержащие пирановый цикл (катехины, лейкоантоцианидины), способны легко окисляться до производных флавона и флавонола.
 5. Флавоноиды при сплавлении в жестких условиях со щелочью распадаются на составные части, что используется для установления их структуры.

Физические и химические свойства используются в анализе сырья на подлинность и доброкачественность.

5.5. Способы получения

Для выделения флавоноидов проводят экстракцию растительного материала этанолом. Спиртовое извлечение упаривают, к остатку добавляют горячую воду и после охлаждения удаляют неполярные соединения (хлорофилл, жирные и эфирные масла и др.) из водной базы хлороформом или четыреххлористым углеродом. Для выделения отдельных флавоноидов существуют специфические методы.

5.5.1. Качественные реакции

Специфических реакций для всех групп флавоноидов не существует. Наиболее часто используют следующие реакции.

1. Цианидиновая проба (проба Шинода). Флавоноиды при восстановлении атомарным водородом в присутствии магния (или цинка) и кислоты концентрированной хлористоводородной образуют характерное окрашивание. Реакция очень чувствительна, основана на восстановлении карбонильной группы и образовании антоцианидинов. Для проведения реакции 1 г порошка сырья заливают 10 мл 95%-го этанола, нагревают на водяной бане до кипения и настаивают 3-4 ч. Спиртовое извлечение

Oc1cc(O)c2c(c1)c3cc(O)c(O)c3oc2=O.O[Mg].Cl>>[O-][n+]1c2cc(O)c(O)c2c(O)c1c3cc(O)c(O)c3.[Cl-]

Кверцетин

Цианидина хлорид

2. Проба Брианта. Проводится при положительной цианидиновой реакции и является ее модификацией. Эта проба дает возможность сделать заключение о присутствии в сырье гликозидов и (или) агликонов.

- окраска перешла в органический слой — в сырье содержатся только агликоны, которые растворимы в октаноле;
- окраска осталась в водной фазе — в сырье присутствуют только гликозиды;
- окрасились оба слоя — в сырье присутствуют флавоноиды как в виде гликозидов, так и в виде агликонов.

52

4. Реакция с 2-5%-м спиртовым раствором алюминия хлорида. Флавоноиды, имеющие две гидроксигруппы у C₃ и C₅, образуют хелатные комплексы за счет водородных связей, возникающих между карбонильной и гидроксильными группами и ионом алюминия, имеющие желтый цвет с желто-зеленой флуоресценцией.

Аналогично образуются комплексы с солями циркония.

5. Реакция с 1%-м раствором основного свинца ацетата.

Антоцианидины дают синий аморфный осадок.

Флавоны, халконы и ауруны — осадки ярко-желтого цвета.

6. Реакция с 10%-м спиртовым раствором щелочи. Флавоны, флавонолы, флаваноны и флаванолы растворяются в щелочах с образованием фенолятов желтого цвета, при нагревании окраска изменяется до оранжевой или коричневой. Халконы и ауруны при взаимодействии со щелочами обычно дают красное или ярко-желтое окрашивание.

Антоцианидины образуют со щелочами соли от синего до оливково-зеленого цвета.

7. Реакция азосочетания с диазосоединениями (кислота сульфаниловая или паранитроанилин). Образуется азокраситель оранжевого, красного или вишнево-красного цвета.

8. Борно-лимонная реакция с реактивом Вильсона (по 0,5 г кислот борной и лимонной в метаноле).

Реакция отличия флавоноидов от фуранохромонов. Флавоноиды дают с кислотой борной комплексы желтой окраски с ярко-желтой флуоресценцией, которые не разрушаются кислотой лимонной. Фуранохромоны со смесью кислот борной и лимонной не реагируют.

Хроматографическое исследование. Для идентификации и разделения флавоноидов используют методы бумажной, колоночной хроматографии и хроматографии в тонком слое сорбента.

Используют различные системы растворителей:

- для БХ чаще всего БУВ (бутанол – кислота уксусная — вода) 4:1:5; 4:1:2;
- для ТСХ — хлороформ-метанол 8:3; 8:2.

Идентифицируют флавоноиды по характерному свечению на хроматограммах в УФ-свете до и после проявления хромогенными реактивами.

Катехины и лейкоантоцианидины не флуоресцируют. Гликозиды флавонов и изофлавонов флуоресцируют голубым или синим цветом, флавонолов — темно-коричневым или черным, агликоны флавонов — коричневым, флавонолов — желтым, халконы и ауроны имеют желтую или оранжевую флуоресценцию.

Для проявления флавоноидов на хроматограммах используют:

- 1) **пары аммиака 25 %**. Происходит усиление окраски пятен в УФ-свете или изменение окраски на желтую;
- 2) **2-5%-й спиртовой раствор алюминия хлорида**. Наблюдается желто-зеленая флуоресценция в УФ-свете, в видимом свете — желтое окрашивание пятен;
- 3) **катехины проявляют 1%-м раствором ванилина** в кислоте концентрированной хлористоводородной, в видимом свете наблюдается красное окрашивание.

Реже используют реактив Вильсона, 2%-й метанольный раствор хлорокиси циркония, раствор сурьмы пятихлористой в хлороформе, диазореактив.

5.5.2. Количественное определение

Для количественного определения флавоноидов в лекарственном растительном сырье используют физико-химические методы анализа (преимущественно фотоэлектроколориметрические и спектрофотометрические методы).

Фотозлектроколориметрический (ФЭК) метод. ФЭК-метод основан на измерении оптической плотности окрашенных растворов, полученных по реакции флавоноидов с солями металлов или азосочетания с солями диазония.

Данный ФЭК-метод используется для определения содержания суммы флавоноидов в листьях вахты трехлистной. Предварительно сырье очищают от хлорофилла хлороформом, получают спиртовое извлечение флавоноидов, затем проводят реакцию образования азокрасителя с диазотированным стрептоцидом и измеряют оптическую плотность окрашенного раствора с помощью ФЭК. Содержание суммы флавоноидов рассчитывают по калибровочному графику, построенному по стандартному образцу рутина.

Спектрофотометрический метод (СФМ)

СФМ основан на способности флавоноидов или их окрашенных комплексов поглощать монохроматический свет при определенной длине волны.

1. Получают спиртовое извлечение и измеряют собственное поглощение:

- в цветках бессмертника песчаного при длине волны 315 нм рассчитывают содержание флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид с использованием оптической плотности ГСО изосалипурпозида;
- в корнях стальника при длине волны 260 нм, рассчитывают в пересчете на ононин с учетом оптической плотности ГСО ононина;
- в цветках пижмы измеряют оптическую плотность флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в буферном растворе и пересчитывают на лютеолин с учетом оптической плотности ГСО лютеолина.

2. Получают спиртовое извлечение, затем проводят реакцию образования комплекса с 2%-м спиртовым раствором алюминия хлорида и измеряют оптическую плотность:

- в траве зверобоя в пересчете на рутин с учетом оптической плотности ГСО рутина;
- в траве горца перечного в пересчете на кверцетин с учетом удельного показателя поглощения комплекса кверцетина с алюминия хлоридом;
- в траве спорыша (горца) птичьего в пересчете на авикулярин с учетом удельного показателя поглощения комплекса авикулярина с алюминия хлоридом.

3. Получают извлечение антоцианов 1%-м раствором кислоты хлористоводородной из цветков василька синего, при этом образуются окрашенные оксониевые соли, у которых измеряют оптическую плотность и пересчитывают на 3,5-дигликозид цианидина (цианин) с учетом удельного показателя поглощения цианина в 1%-м растворе кислоты хлористоводородной.

Хроматоспектрофотометрический метод

1. Предварительное разделение флавоноидов в тонком слое сорбента (цветки боярышника).

Стадии определения:

- получение спиртового извлечения;
- очистка извлечения;
- хроматографическое разделение флавоноидов на пластинке «Силуфол» в системе растворителей хлороформ-метанол 8:2 вместе со свидетелем ГСО гиперозида;
- идентификация гиперозида и свидетеля на пластинках в УФ-свете;
- элюирование гиперозида и ГСО смесью диоксана и воды 1:1;
- измерение оптической плотности испытуемого раствора и ГСО при длине волны 365 нм;
- расчет содержания гиперозида.

2. Предварительное разделение на колонке с полиамидом (плоды боярышника).

Стадии определения:

- получают спиртовое извлечение;
- отгоняют спирт и обрабатывают остаток 10%-м раствором натрия хлорида;
- полученный раствор наносят на колонку с полиамидом;
- элюируют флавоноиды с колонки 95%-м этанолом, собирают окрашенный в желтый цвет элюат в мерную колбу на 25 мл;
- измеряют оптическую плотность элюата при длине волны 365 нм;
- параллельно измеряют оптическую плотность элюата ГСО гиперозида, полученного аналогично элюату флавоноидов;
- пересчитывают на гиперозид с учетом оптической плотности элюата ГСО гиперозида.

3. В траве сушеницы топяной выделяют следующие стадии количественного определения флавоноидов:

- получают спиртовое извлечение;
- отгоняют спирт и остаток обрабатывают 10%-м раствором натрия хлорида;
- полученный раствор переносят на колонку с полиамидом.

6. ХИТИН И ХИТОЗАН

6.1. Общие сведения

Хитин – природный аминополисахарид. По распространенности в живой природе занимает второе место после целлюлозы. В организмах членистоногих (крабов, омаров, раков, криля и т.п.), насекомых (пчел, жуков и т.п.), клетках грибов и дрожжей, диатомовых водорослях хитин в комплексе с минеральными веществами, белками и меланинами образует внешний скелет и внутренние опорные структуры. Биосинтез хитина происходит в особых клеточных органеллах (хитосомах) с участием

фермента хитинсинтазы путем последовательного переноса остатков *N*-ацетил-*D*-глюкозамина из уридинфосфат-*N*-ацетил-*D*-глюкозамина на растущую полимерную цепь.

6.2. Получение

Наиболее доступным для промышленного освоения и масштабным источником получения хитина являются панцири промысловых ракообразных. Поскольку хитин нерастворим в воде, то не поддается выделению из панциря напрямую. Для его получения необходимо последовательно отделить белковую и минеральную составляющие панциря, т.е. перевести их в растворимое состояние и удалить. Обобщенная схема получения хитина приведена на рис. 6.1.

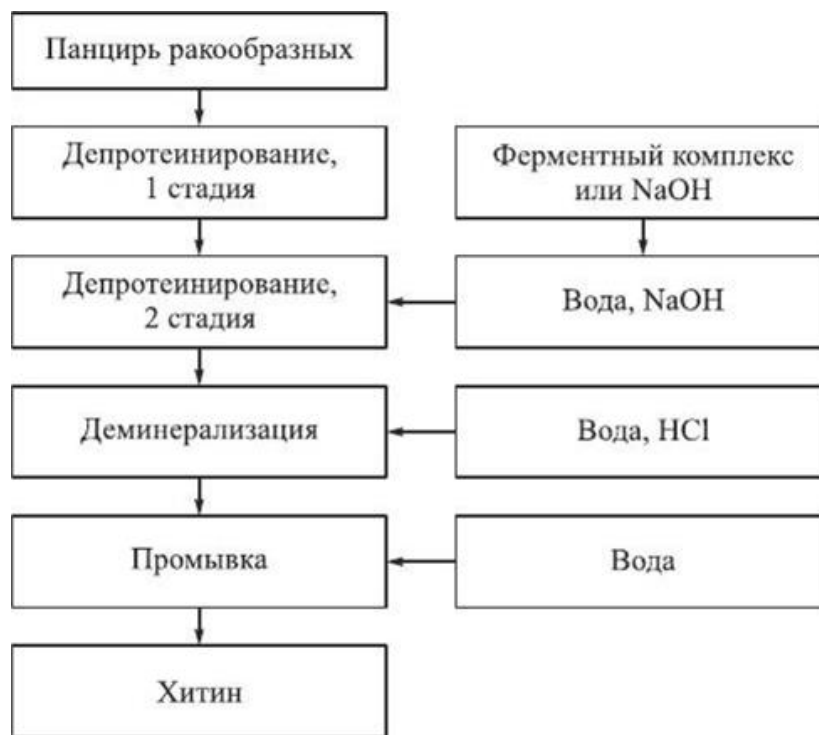


Рис. 6.1. Этапы процесса получения хитина

Существует несколько способов извлечения хитина из хитинсодержащего сырья: химический, биотехнологический, электрохимический.

Химический способ выделения хитина из панцирьсодержащего сырья заключается в проведении стадий депротенирования, деминерализации и

депигментации с помощью химических реагентов – кислот, щелочей, перекисей, поверхностно-активных веществ и т.д.

Достоинства химического способа получения хитина: высокая степень депротеинирования и деминерализации полисахарида; относительная доступность недорогих реагентов; сравнительно небольшое время получения готового продукта. Недостатки: экологическая опасность из-за использования концентрированных реагентов и образования больших объемов кислотно-щелочных, солевых и органических стоков; необходимость использования достаточно концентрированных растворов химических реагентов, вызывающих ухудшение качества целевых продуктов, что обусловлено процессами деструкции хитина, гидролиза и химической модификации белка и липидов; использование коррозионно-стойкого оборудования; большой расход воды на технологические нужды и многократные промывки.

Биотехнологический способ заключается в использовании ферментов для удаления остаточного белка и минеральных веществ. Используются ферменты и ферментные препараты микробиологического и животного происхождения. Достоинства биотехнологических способов депротеинирования и деминерализации хитина: используются "щадящие" условия, что позволяет сохранить в наибольшей степени нативные свойства хитина и белка, получаемые при этом белковые продукты практически не содержат хлорида натрия, присутствие которого неизбежно в случае применения кислотно-щелочных растворов; использование ряда ферментных препаратов делает возможным совмещение нескольких операций, что упрощает процесс; уменьшение, по сравнению с кислотно-щелочным способом, агрессивности реакционной среды, что, в свою очередь, снижает затраты на оборудование и увеличивает срок его службы; возможность осуществления производства хитина в судовых условиях непосредственно вместе вылова сырья.

Однако биометоды не лишены существенных недостатков. Это невысокая степень депротеинирования хитина даже при применении нескольких последовательных обработок в свежеинокулированных ферментах, что связано с присутствием части белка в недоступной для протеолитических ферментов форме. Многостадийность и длительность обработки. Использование дорогостоящих ферментов или штаммов бактерий. Наконец, необходимость обеспечения стерильности производства.

Электрохимический способ является альтернативой химическому и биотехнологическому способам и позволяет в одном технологическом процессе получать хитин достаточно высокой степени очистки и ценные в пищевом отношении белок и липиды.

Сущность технологии получения хитина заключается в проведении стадий депротеинирования, деминерализации и обесцвечивания панцирьсодержащего сырья в виде водно-солевой суспензии в электролизерах оригинальной конструкции под действием электромагнитного поля, направленного потока ионов и образующихся в результате электролиза воды H^+ - и OH^- - ионов и ряда низкомолекулярных продуктов, обуславливающих кислую и щелочную реакции среды и ее окислительно-восстановительный потенциал, соответственно.

К преимуществам электрохимической технологии получения хитина относятся: возможность получения в одном технологическом цикле всех ценных компонентов сырья с максимальным выходом при сохранении их биологических и функциональных свойств за счет щадящих условий обработки; исключение необходимости использования кислот, щелочей и ферментов, и, соответственно, снижение экологических нагрузок на окружающую среду; сокращение расхода пресной воды на промывки; интенсификация процесса; повышение износостойкости оборудования из-за отсутствия агрессивных сред; возможность оперативного изменения производительности и технологической схемы процесса; возможность

получения широкого спектра производных хитина. К недостаткам этого метода можно отнести его дороговизну.

6.3. Химическое строение и молекулярная структура хитина

Хитин представляет собой линейный гомополисахарид, неразветвленные цепи которого состоят из элементарных звеньев остатков **2-ацетамидо-2-дезоксиг-β-D-глюкопиранозы** (**N-ацетил-β-D-глюкозы**), соединенных **β-(1→4)-гликозидной связью** (рис. 6.2).

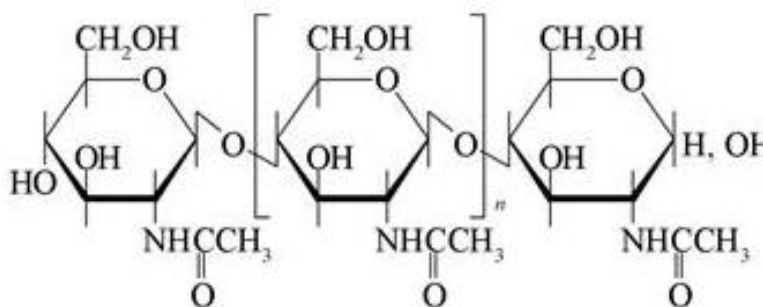
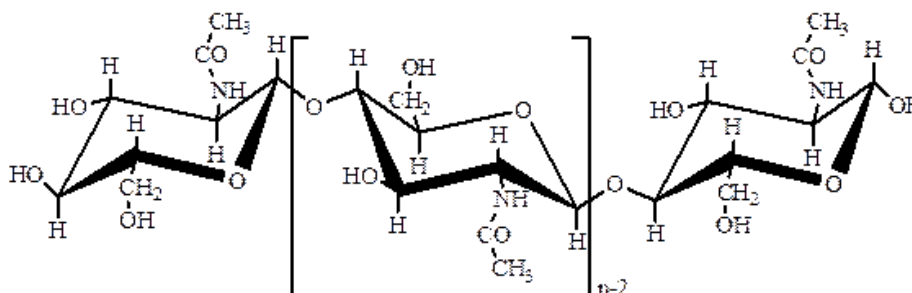


Рис. 6.2. Структурная формула макромолекулы хитина

Имеется, таким образом, аналогия между строением хитина и целлюлозы, однако в отличие от целлюлозы, в качестве заместителя у второго углеродного атома элементарного звена имеется не гидроксильная, а **ацетамидная группа**. При этом макромолекулы нативного (природного) хитина обычно содержат небольшое количество звеньев со свободными первичными аминогруппами.

Энергетически выгодной конформацией элементарного звена макромолекулы хитина является конформация кресла C1:



Хитин, выделенный из биомассы животного происхождения, в силу специфики получения не является однородным по химическому составу и строению. Поскольку хитин не встречается в природе в свободном состоянии, а находится в виде комплекса с различными соединениями (белками, минеральными составляющими и др.), то выделенный из сырья хитин содержит примесные количества этих веществ. Наиболее трудно удаляемым компонентом являются фрагменты белка, ковалентно связанного с хитином. Поэтому полученный в промышленных условиях хитин является, по существу, гликопротеином.

6.4. Химические свойства хитина

Деструкция. Хитин подвергается кислотному и ферментативному гидролизу. Этот процесс (гидролитическая деструкция) используют для снижения молекулярной массы хитина при использовании его в медицине и фармакологии.

Схема гидролиза хитина в кислой среде приведена на рис. 6.3:

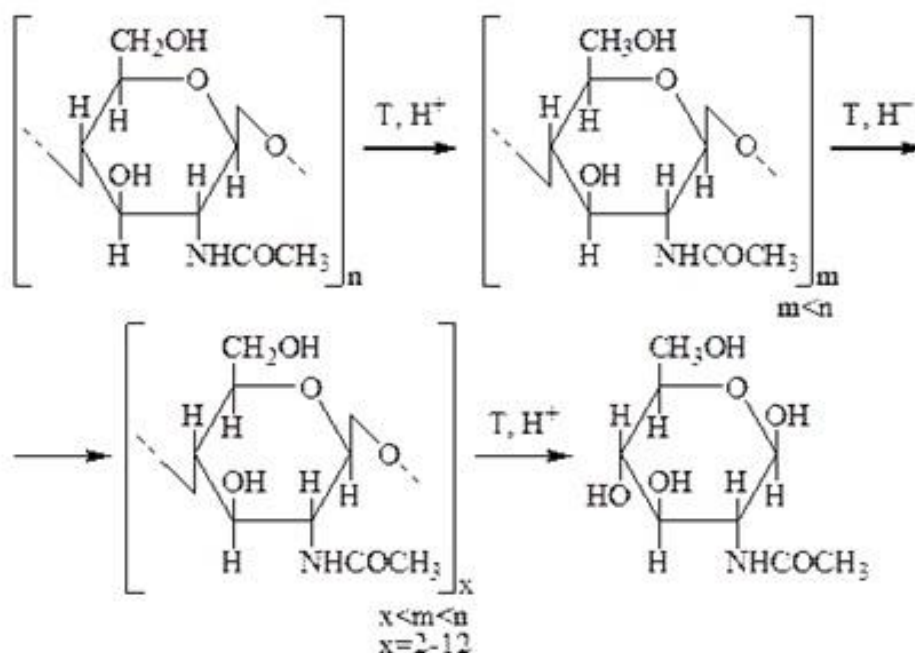


Рис. 6.3. Схема кислотного гидролиза хитина

В зависимости от pH среды, длительности и интенсивности нагревания могут образовываться как высокомолекулярные, так и олигомерные

продукты. Конечным продуктом полного кислотного гидролиза является *N*-ацетилглюкозамин.

Ферментативная деструкция (биodeградация). В природе существует два пути катаболизма хитина. Первый путь (рис. 6.4 а) хорошо изучен и заключается в деструкции хитина под действием *хитиназ* сначала до *хитоолигосахаридов* и далее до *хитобиозы*, с последующим превращением ее в *N*-ацетилглюкозамин в присутствии *N*-ацетил- β -глюкозоаминидазы и в *глюкозамин* при действии *N*-ацетилглюкозамино-деацетилазы. Второй путь, так называемый, "хитозановый" постулирован по аналогии с деградацией других природных полимеров (рис. 6.4 б). Ключевым ферментом в этом случае служит *хитиндеацетилаза* (КФ 3.5.1.41), отвечающая за превращение хитина в хитозан. Образующийся хитозан под действием хитозаназы деградирует до *димеров глюкозамина*, а последний, в свою очередь, до мономеров в присутствии фермента – *глюкозоаминидазы*.



Рис. 6.4. Установленный (а) и постулированный (б) пути деградации хитина в природе

Ферментативный гидролиз гликозидной связи происходит по типу *кисотно-основного катализа*, для которого необходимо наличие двух составляющих: донора протонов и нуклеофильного основания. Гидролиз может протекать либо с сохранением, либо с обращением конфигурации при

асимметрическом атоме углерода. Существует два варианта механизма катализа, являющиеся общими для *гликозилгидролаз* (рис. 6.5).

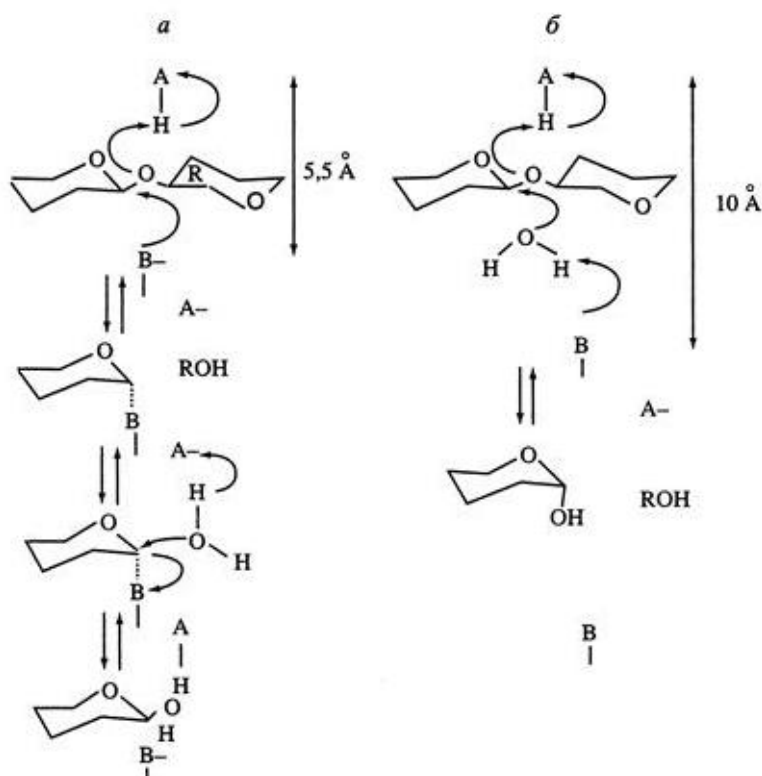
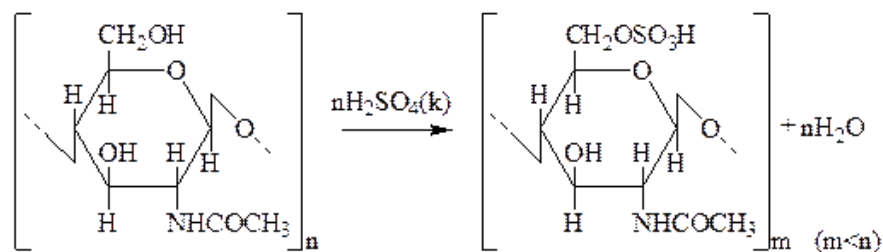


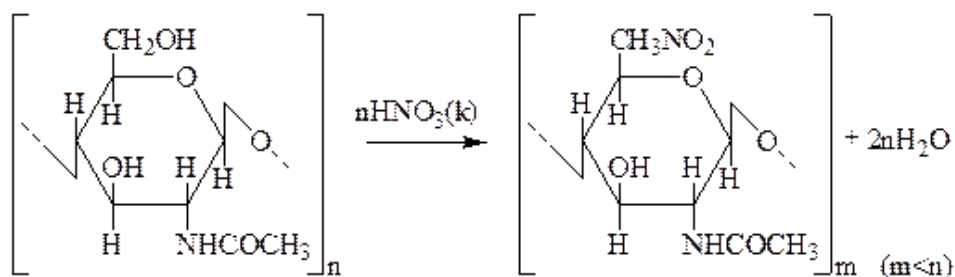
Рис. 6.5. Схема механизма катализа гидролиза β -гликозидной связи с сохранением (а) и обращением конфигурации (б) заместителя у C_1 -атома

Первый вариант подразумевает наличие протонированного кислотного остатка как донора протонов (обычно карбоксильная группа глутаминовой кислоты) и отрицательно заряженной аминокислоты, которая электростатически стабилизирует положительный заряд при углеродном атоме (C_1), образующийся в процессе катализа (рис. 6.5 а). При реализации катализа по второму варианту, основание (отрицательно заряженный остаток аминокислоты) располагается далеко от углеродного атома C_1 , чтобы стабилизировать промежуточный положительно заряженный карбоион (рис. 6.5 б).

Сульфирование хитина проводят концентрированной серной кислотой, сульфированию подвергаются гидроксильные группы у C_6 :

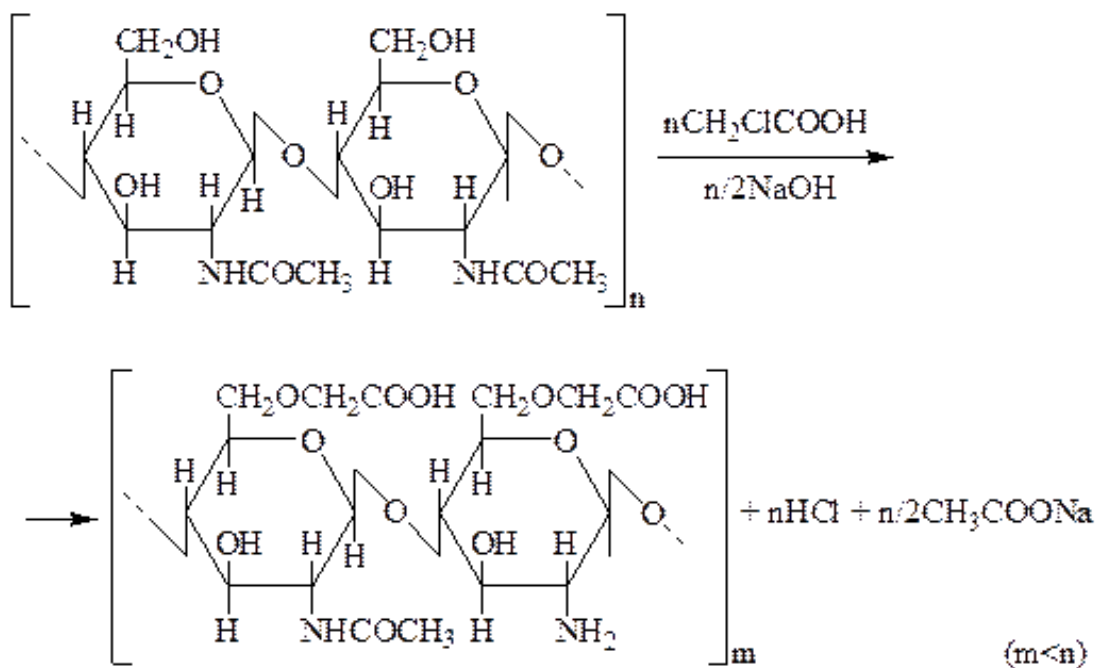


Нитрование хитина производят дымящей азотной кислотой. Нитрованию подвергаются гидроксильные группы у C₆:

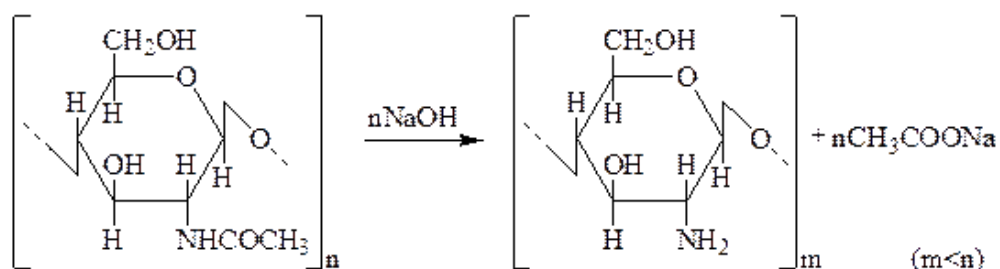


Образующийся в реакции нитрохитин растворяется в муравьиной, серной и соляной кислотах.

Карбоксиметилирование хитина проводят под действием NaOH и монохлоруксусной кислоты. Реакция идет по C₆. Однако в таких условиях 50 % ацетамидных групп гидролизуются до аминных:



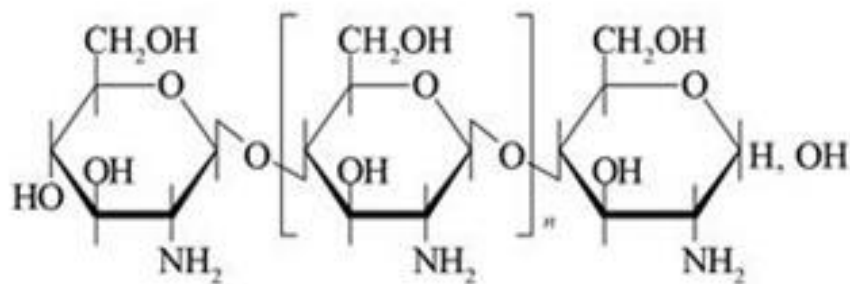
Деацетилирование хитина проводят под действием 45-50%-го раствора NaOH при температуре 110-140 °С в течение 4-6 ч, при этом образуется одно из важных производных хитина – **хитозан**:



Транс-расположение заместителей (ацетамидной и гидроксильной групп) у C₂ и C₃ в элементарном звене макромолекулы хитина обуславливает значительную гидролитическую устойчивость ацетамидных групп, в том числе и в условиях щелочного гидролиза. Поэтому отщепление ацетамидных групп удастся осуществить лишь в сравнительно жестких условиях – при обработке концентрированным водным раствором NaOH при повышенной температуре. Однако и в этих условиях степень деацетилирования (доля отщепившихся ацетамидных групп в расчете на одно элементарное звено) не достигает единицы (то есть не обеспечивается количественное удаление этих групп), составляя обычно 0,8-0,9.

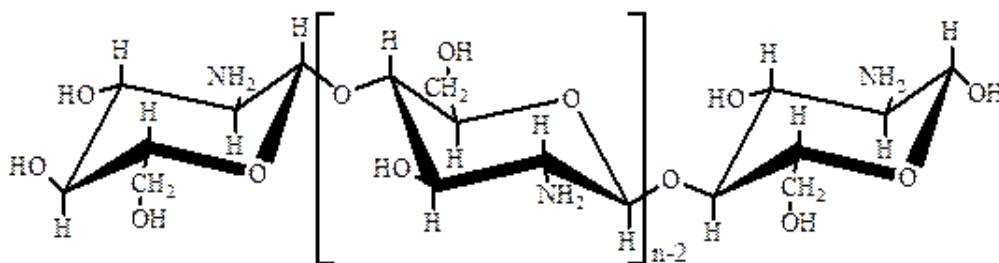
6.5. Химическое строение и молекулярная структура хитозана

Хитозан – линейный гетерополисахарид, построенный главным образом из звеньев остатков **2-амино-2-дезоксиг-β-D-глюкопиранозы**, соединенных **β-(1→4)-гликозидной связью**. Некоторые звенья состоят из остатков **2-ацетида-2-дезоксиг-β-D-глюкопиранозы**.



Композиционная неоднородность, присущая хитину, сохраняется и в хитозане. В хитозане, как правило, присутствуют остатки белка, которые существенно влияют на его физико-химические свойства. Кроме того, хитозану свойственна и структурная неоднородность, обусловленная неполной завершенностью реакции деацетилирования хитина, в результате этого содержание остаточных ацетильных групп в хитозане может достигать 30 %, и характер распределения этих групп по цепи полимера может заметно влиять на некоторые физико-химические свойства хитозана.

Энергетически выгодной конформацией элементарного звена макромолекулы хитозана является конформация кресла C1:



6.6. Физические свойства хитозана

Как и хитин, хитозан представляет собой аморфно-кристаллический полимер, для которого также характерно явление полиморфизма, причем количество структурных модификаций при переходе от хитина к хитозану увеличивается до 6. Сохранение при этом размеров элементарной ячейки кристаллита вдоль оси макромолекулы на уровне соответствующей характеристики для хитина (103 нм) свидетельствует о том, что конформация макромолекул при переходе от хитина к хитозану существенно не изменяется. В то же время в процессе деацетилирования хитина заметно уменьшается общая упорядоченность структуры (степень кристалличности снижается до 40-50 %). Снижение степени кристалличности может быть обусловлено как аморфизацией структуры вследствие внутрикристаллитного набухания при деацетилировании, так и нарушением регулярности строения полимерной цепи в случае неполного отщепления *N*-ацетильных групп.

На рис. 6.6 представлены химическая структура и пространственное строение фрагмента цепи хитозана. Двугранные углы ϕ и ψ определяют конформацию главной цепи, угол χ определяет ориентацию атома O_6 гидроксиметильной группы.

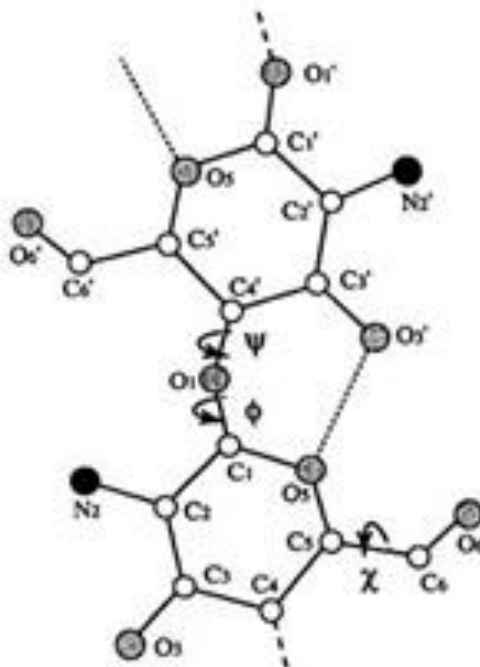


Рис. 6.6. Химическая структура и пространственное строение фрагмента цепи хитозана.

Пунктиром показаны внутримолекулярные водородные связи

Модель элементарной ячейки структуры гидратированного хитозана приведена на рис. 6.7. Согласно теоретическому расчету, молекулы хитозана в гидратированной форме, содержащей две молекулы воды в одной асимметричной единице (на рис. 6.7 выделено прямоугольником), имеют спиральную симметрию с двумя звеньями на виток, стабилизированную O_3-O_5 водородными связями, с периодом повторения 10.34 Å. Такая структура типична для β -(1 $\rightarrow$ 4) связанных полисахаридов типа целлюлозы, маннана и хитина. Торсионные углы равновесной конформации главной цепи f ($C_2-C_1-O_1-C_4'$) и ϕ ($C_1-O_1-C_4'-C_3'$) равны 145.9° и 94.1°, соответственно. Ориентация атома O_6 гидроксиметильной группы имеет gt конформацию (χ ($O_5-C_5-C_6-O_6$) = 68.6°).

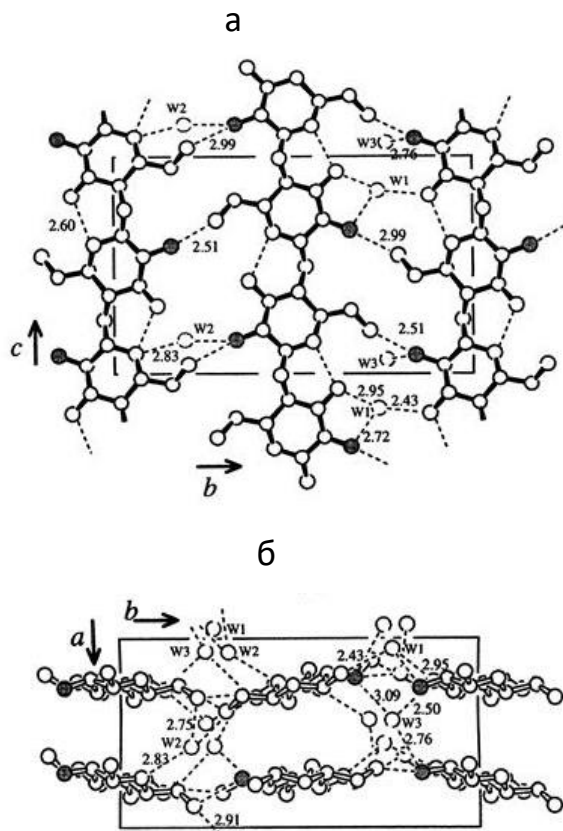
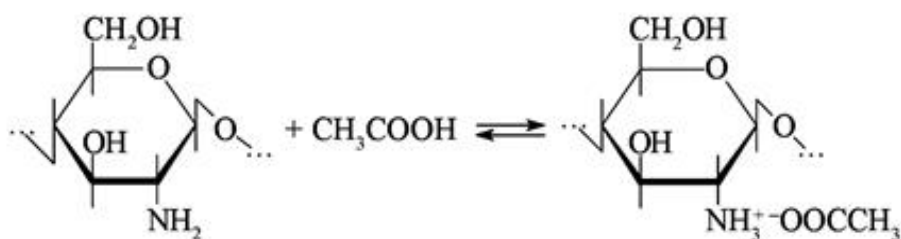


Рис. 6.7. Упаковка структуры гидратированного хитозана, спроецированная вдоль оси *a* (а) и вдоль оси *b* (б). Темные кружки обозначают атомы азота.

Две смежных цепи полимера, расположенные вдоль оси *b*, кристаллографически независимы (рис. 6.7). Эти две цепи расположены антипараллельно и связаны друг с другом двумя N_2-O_6 водородными связями (2.51 и 2.99 Å) вдоль оси *b*, что образует слоистую плоскую структуру, параллельную плоскости *bc* (рис. 6.7 а). Слои сложены вдоль направления *a* (рис. 6.7 б). Соседние слои связаны кристаллографической 2_1 симметрией вдоль направления *b*. В результате, две независимые цепи полимера с одинаковым направлением образуют повторяющуюся единицу вдоль оси *a*. Две эти цепи сдвинуты вдоль оси *c* приблизительно на одну четверть повторяющейся единицы. Такая структура стабилизирована следующими водородными связями (рис. 14): W_2---O_5 (2.83 Å), W_2---O_6 (2.75 и 2.91 Å), W_3---O_3 (2.5 Å) и W_3---N_2 (3.09 и 2.76 Å). В то же время, соседние макромолекулы соединены в том же самом слое водородными связями типа W_1---O_3 (2.95 и 2.43 Å) и W_1---N_2 (2.72 Å).

В отличие от хитина, хитозан растворяется даже в разбавленных органических и минеральных кислотах, например в водном растворе уксусной, янтарной, соляной, муравьиной и других кислот.

Появление в каждом элементарном звене макромолекулы свободной аминогруппы придает хитозану свойства **полиэлектролита**, одним из которых является характерный для растворов полиэлектролитов **эффект полиэлектролитного набухания** – аномального повышения вязкости разбавленных растворов (с концентрацией ниже 1 г/л) при уменьшении концентрации полимера. Этот эффект является следствием увеличения эффективного объема и асимметрии макромолекул в растворе в результате отталкивания одноименных зарядов, возникающих при протонировании аминогрупп макромолекулярной цепи:



Хитозан обладает пленкообразующими свойствами. При формировании хитозановых пленок в качестве растворителя используют водные растворы летучих одноосновных кислот: уксусной, муравьиной и др., образующих с хитозаном соответствующие соли. Диаграмма состояния системы хитозан (X) – уксусная кислота (УК) – вода представлена на рис. 6.8.

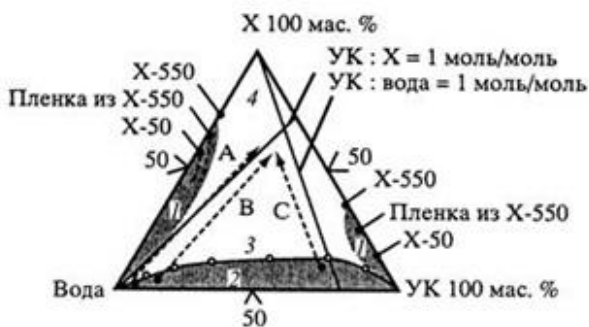


Рис. 6.8. Диаграмма состояния системы хитозан – УК – вода ($T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$, число в обозначении хитозана указывает на $\overline{M}$ в кДа)

В воде, уксусной кислоте и их смесях с небольшим содержанием второго компонента хитозан лишь ограниченно набухает, но не растворяется (точки на сторонах треугольника и области 1), а в других смесях происходит неограниченное набухание и растворение полимера с образованием тем более концентрированных растворов, чем ближе состав растворителя приближается к эквимольному, т.е. к содержанию в нем 77 масс. % уксусной кислоты. Состав пленок, полученных высушиванием растворов полимера с разным содержанием уксусной кислоты (на рис. 15 стрелки А, В и С), близок к эквимольному содержанию хитозана, кислоты и воды, что также подтверждает наибольшее сродство хитозана к эквимольной смеси уксусной кислоты и воды.

На рис. 6.8 кривая 3 является границей между растворами (область 2) и не текучими физическими гелями, при высушивании которых происходит формирование пленок из уксуснокислой соли хитозана (область 4). Нейтрализация последних приводит к получению пленок из хитозана в форме полиоснования. Из представленной диаграммы видно, что при формировании пленок высушиванием растворов полимера в 1 – 2%-й уксусной кислоте (путь А) существует вероятность фазового разделения системы и получения структурно неоднородной пленки, тогда как в случаях В и С система и получаемая пленка должны быть более однородными.

Определение значений *молекулярной массы* хитозана (как по данным светорассеяния, так и вискозиметрии) дает в зависимости от источника и способа выделения величины 1526,45 г/моль. Существенное различие молекулярных масс хитина и хитозана свидетельствует о протекании на стадии деацетилирования заметной деструкции полимерной цепи.

Хитозан является оптически активным полисахаридом. Водно-кислотные растворы хитозана и растворы в буферных средах характеризуются отрицательной величиной удельного оптического вращения

$[\alpha]_{\lambda}^t$. На величину удельного оптического вращения растворов существенное влияние оказывает молекулярная масса хитозана (рис. 6.9).

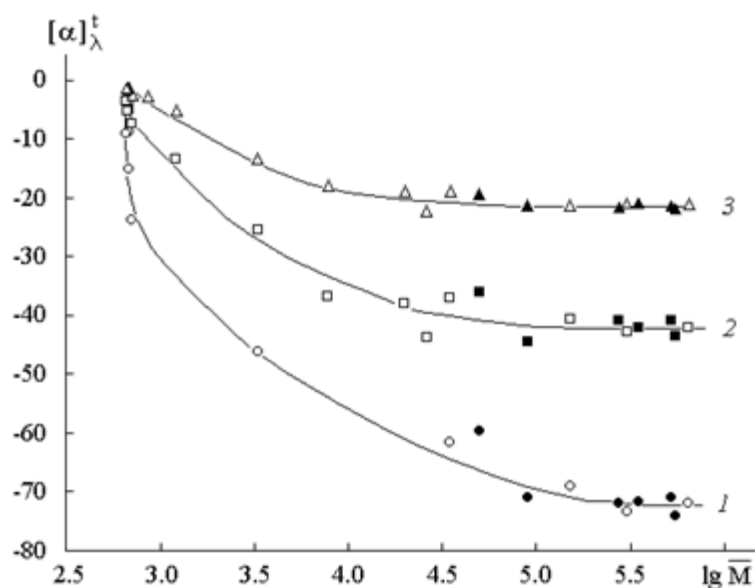
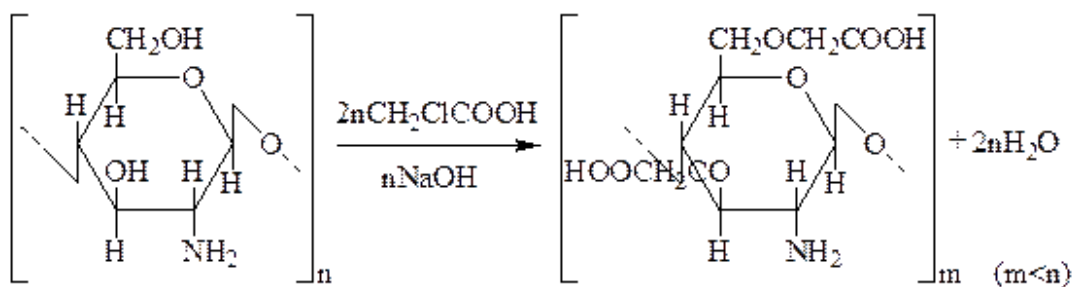


Рис. 6.9. Зависимость удельного оптического вращения растворов хитозана в ацетатном буфере от молекулярной массы при λ : 313 (1), 405 (2) и 578 нм (3)

6.7. Химические свойства хитозана

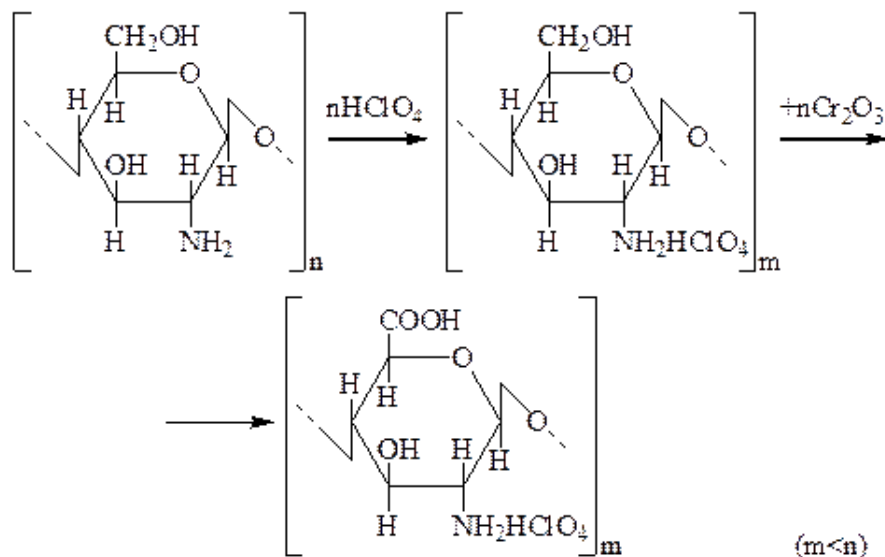
Деструкция хитозана происходит под действием перекисей, кислот, щелочей и ферментных препаратов. Механизм деструкции аналогичен таковому для хитина. Получаемые при этом низкомолекулярные хитозаны ($M < 30$ кДа) и олигомеры растворимы в воде и обладают на порядок более высокой биологической активностью.

Карбоксиметилирование хитозана проводят монохлоруксусной кислотой в присутствии NaOH:

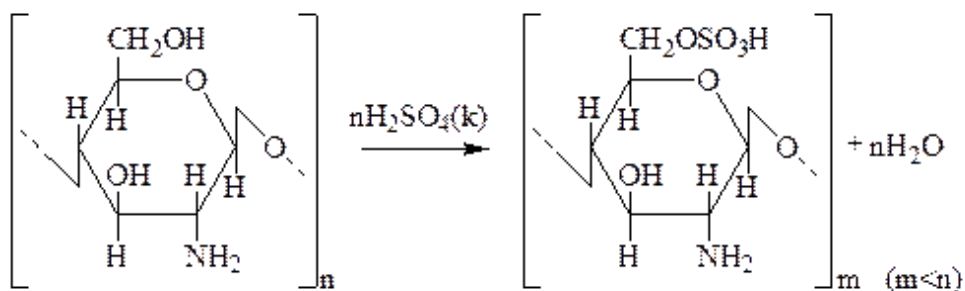


Дикарбоксиметилхитозан растворяется в кислой и щелочной средах, но выпадает в осадок в области pH = 3 - 7.

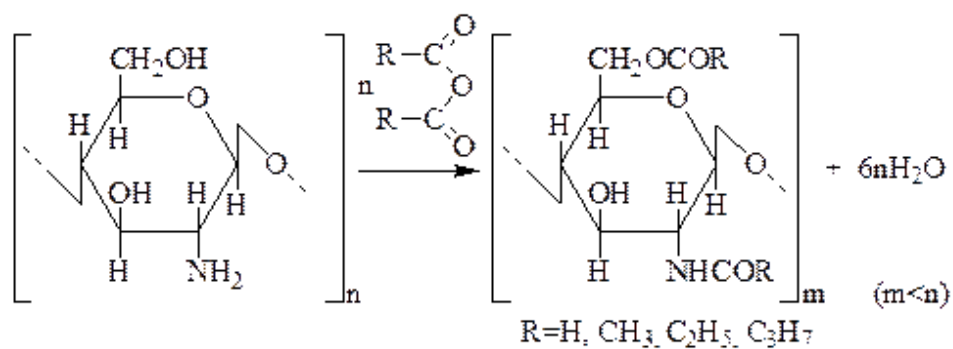
Карбоксилирование хитозана. При обработке ацетата хитозана хлорной кислотой с последующим окислением продукта оксидом хрома получают водорастворимую соль 6-О-карбоксиметилированного хитозана.



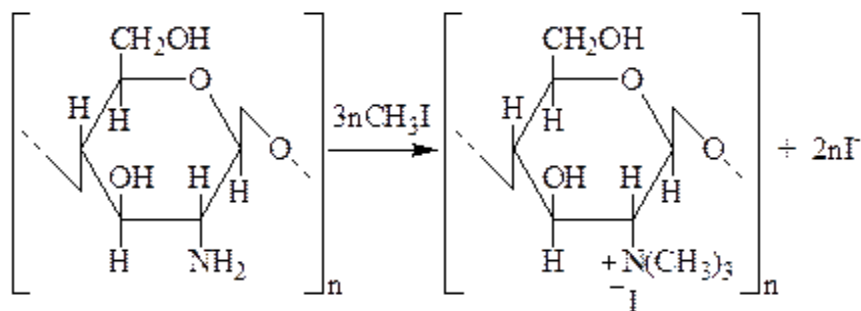
Сульфирование хитозана проводят концентрированной серной кислотой, олеумом, а также хлорсульфоновой кислотой. Реакция идет по C₃ и C₆:



Ацетилирование хитозана проводят смесью уксусного ангидрида и хлорной кислоты либо ангидридами алкил- и аридикарбоновых кислот. Реакция идет по C₆ и аминогруппе:



***N*-алкилирование** хитозана проводят алкилированием хитозана галоидными алкилами в присутствии органических оснований, которые связывают образующуюся в результате реакции йодистоводородную кислоту. Реакция идет по аминогруппе:



N-триметилхитозан является полиэлектролитом.

6.8. Физико-химические свойства хитозана

Для увеличения растворимости хитина и хитозана в водных средах используют *N*- и *O*-карбоксиметилирование и сульфатирование, что значительно расширяет области практического применения производных хитозана. Гидрофобное модифицирование водорастворимых производных хитина и хитозана путем ковалентного присоединения алкильных или других гидрофобных функциональных групп (рис. 6.10), придает этим полиэлектролитам амфифильные свойства, т.е. делает их поверхностно-активными.

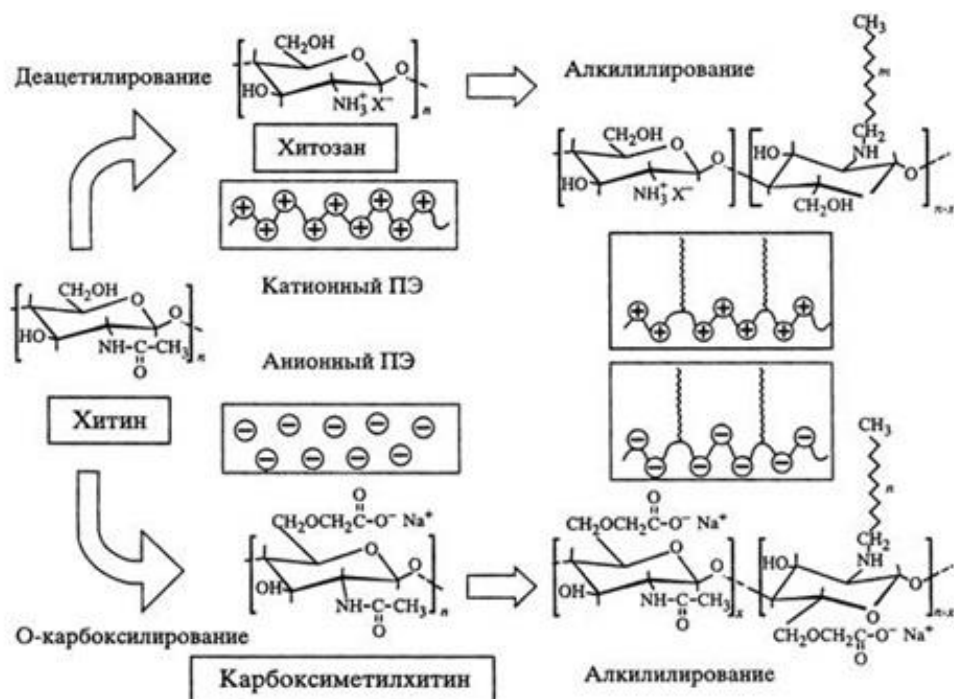


Рис. 6.10. Водорастворимые продукты химической модификации хитина

Особый интерес для практических приложений имеет свойство водорастворимых анионных и катионных производных хитина и хитозана образовывать динамические ассоциаты с противоположно заряженными молекулами ПАВ в смешанных водных растворах. Такие ассоциаты – **ПАВ-полиэлектrolитные комплексы (ПАВ-ПЭК)** – характеризуются аномально высокой (по сравнению с образующими их компонентами) межфазной активностью и стабилизирующей способностью по отношению к эмульсиям и пенам.

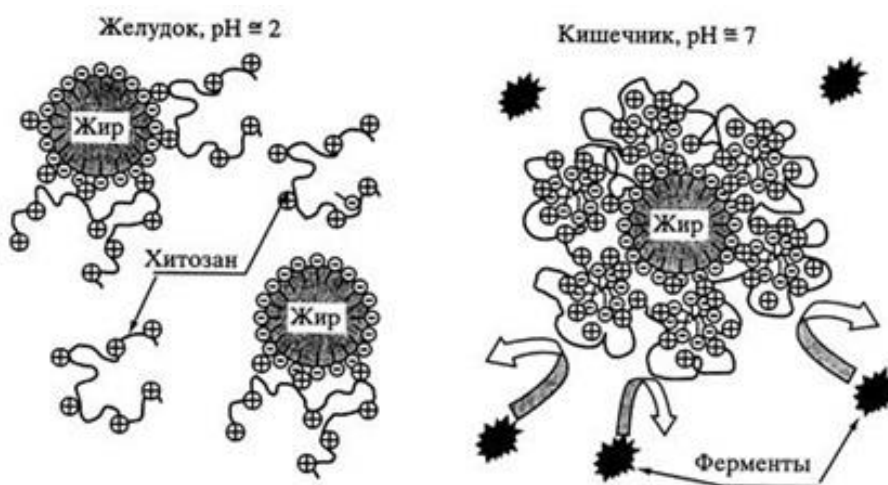


Рис. 6.11. Механизм ингибирования жира хитозаном в желудочно-кишечном тракте

Образование ПАВ-ПЭК между производными хитина и ПАВ в смешанных водных растворах имеет большое значение для различных практических приложений. Например, свойство хитозана связывать свободные жирные кислоты при низких рН с образованием нерастворимых комплексов (рис. 6.11) позволяет применять его в качестве «поглотителя жира» в пищевых добавках, для рафинирования пищевых жидкостей, очистки сточных вод пищевых производств и др.

6.9. Применение хитина и хитозана

Хитин, хитозан и их производные находят широкое применение в различных областях современной медицины и фармакологии. На их основе, а также в комплексе с другими полисахаридами создают повязки, губки и т.п. для лечения поверхностных ран разной этимологии. Хитин–хитозан используют при получении биodeградируемых носителей различных фармацевтических форм лекарственных препаратов (антибиотиков, противовирусных, противоопухолевых и антиаллергенных препаратов). Применение таких материалов создает условия для выделения лекарственных средств, обеспечивая эффект пролонгирования их действия. Сульфаты хитозана обладают антикоагулянтной активностью, возрастающей при увеличении степени сульфатирования, уменьшают интенсивность деления раковых клеток. В настоящее время на основе хитин–хитозана и их производных создано большое количество биологически активных добавок. Хитин, хитозан и их производные являются эффективными флокулянтами и могут рассматриваться как реальная альтернатива традиционным методам очистки технологических жидкостей пищевых производств и сточных вод промышленных предприятий (от соединений таких металлов, как никель, хром, цинк, ртуть, кадмий и др.). Наличие электронодонорных амино- и гидроксильных групп и широкие возможности введения различных ионогенных групп кислотного и основного характера делают производные

хитина и хитозана весьма перспективными для использования в хроматографии при разделении и очистке биологически активных соединений (нуклеиновых кислот и продуктов их гидролиза, стероидов, аминокислот).

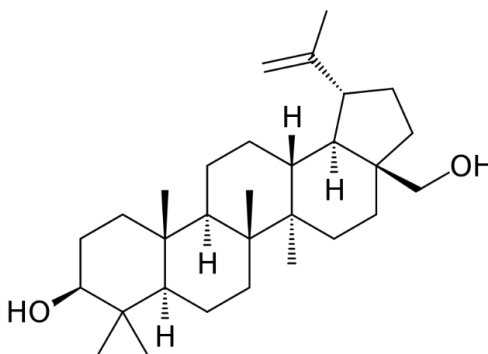
Хитин и хитозан находят широкое применение в различных видах хроматографии в качестве структурного компонента хроматографических носителей, в качестве специфических лигандов, а также в качестве спейсера, соединяющего носитель и лиганд.

Хитин–хитозан используются также в фотографических процессах, связанных с быстрым проявлением изображения; в бумажной промышленности, для получения высококачественных сортов бумаги; в мембранных технологиях для процессов перапорационного разделения водно-органических смесей.

7. БЕТУЛИН ИЗ БЕРЕЗОВОЙ КОРЫ

7.1. Общие сведения

Бетулин - белое кристаллическое вещество с несколько выраженными аморфными свойствами. При этом, бетулин имеет в молекуле одну двойную связь и две гидроксильные группы: первичную и вторичную, обе связаны с алкильными фрагментами и проявляют классические спиртовые свойства. Поэтому бетулин имеет большее сродство к растворителям средней полярности, чем к малополярным растворителям.



В воде бетулин нерастворим, так как его молекула слишком велика для реализации пустотного механизма растворения.

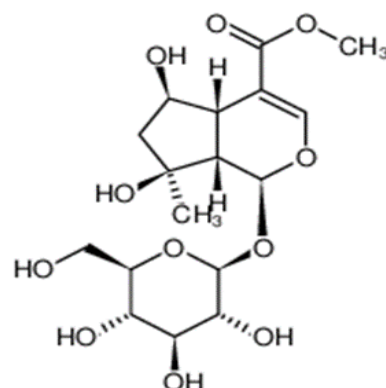
В табл. 7.1 представлена растворимость бетулина в водно-этанольных бинарных растворителях при различных температурах.

Как видно из таблицы, растворимость растет с увеличением температуры и концентрации спирта. Максимальная растворимость соответствует кипящему растворителю с содержанием этанола около 90 %, что указывает на значительную полярность функциональных групп бетулина и большие размеры его молекулы. Последний фактор приводит к стерическим препятствиям сольватации молекулы бетулина в бинарном растворителе и требует максимально рыхлой структуры растворителя, соответствующей «разупорядоченной фазе» бинарного растворителя. Максимальная концентрация, которой соответствует содержанию спирта, - около 80-90 %. В бензоле и гексане растворимость бетулина значительно ниже и составляет около 0,1 г/100 мл для холодного бензола и не более 2 г/100 мл для кипящего гексана. При этом растворимость в гексане весьма быстро увеличивается с ростом температуры. Так, при переходе от 20 °С к 75 °С растворимость увеличивается примерно в 15 раз. Это связано со значительным снижением плотности упаковки линейных молекул гексана и усилением диффузионных процессов в жидкой среде. Основные физико-химические характеристики приведены в табл. 7.2.

Таблица 7.1 – Растворимость бетулина в водно-этанольных растворах

Концентрация этанола, %	Растворимость бетулина (г/100 мл) при различных температурах, °С				
	8	20	40	60	Кипение
95	2,12	1,77	3,59	3,09	5,15
86	1,86	2,43	2,82	3,97	5,35
80	1,11	1,38	1,76	2,74	3,55
70	0,59	0,92	1,15	1,60	2,14
60	0,25	0,30	0,48	0,81	1,8

Диацетат бетулина - сложный эфир уксусной кислоты и бетулина, получают из бересты берёзы. Представляет собой игольчатые кристаллы белого цвета.



Растворим в этилацетате, ацетоне, хлороформе, бензоле, пиридине, тетрагидрофуране, слабо растворим в этаноле и совсем нерастворим в воде (табл. 7.3).

Таблица 7.2 – Физико-химические характеристики бетулина

Химические названия	(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)- 3a-(гидроксиметил)-1-изопропенил- 5a,5b,8,8,11a-пентаметиолэйкозагидро-1H- циклопента[a]хризен-9-ол Бетуленол 3β-луп-20(29)-ен-3,28-диол
Молекулярная формула	C ₃₀ H ₅₀ O ₂
Молекулярный вес, г/моль	442,72
Температура плавления, °C	251-261
Растворимость, г/100 г растворителя	0,4 (диэтиловый эфир (20 °C)) 3 (диэтиловый эфир (35 °C)) 0,9 (этанол (20 °C)) 4,3 (этанол (78 °C))

Таблица 7.3 – Физико-химические характеристики диацетата бетулина

Химические названия	3,28-О-диацетат бетулина 3 β ,28-диацетокси-луп-20(29)-ен(1)
Молекулярная формула	C ₃₄ H ₅₄ O ₄
Молекулярный вес, г/моль	526
Температура плавления, °С	222-223

Свойства других сложных эфиров бетулина. Сложные эфиры бетулина – это продукт ацилирования бетулина соответствующей кислотой, ангидридом или хлорангидридом, в определенных условиях с общей формулой C₃₀H₄₈O₂R. Представляют собой порошкообразные вещества белого цвета. Растворимы в этилацетате, ацетоне, пиридине, метиленхлориде, нерастворимы в воде из-за большого размера молекулы.

Моно- и диэфиры бетулина и адипиновой и фумаровой кислот в литературе не описаны.

7.2. Применение бетулина и его сложных эфиров

Лекарственные препараты на растительной основе обладают рядом преимуществ по сравнению с синтетическими аналогами. Они обладают стойким терапевтическим эффектом, малотоксичны и редко оказывают побочное действие. Кроме того, имея сложный состав, они содержат много компонентов, которые придают ценные свойства лекарственным препаратам и оказывают многостороннее действие на организм, более сильное, чем каждый компонент в отдельности. Соединениями, которые сочетают в себе доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов. К этому классу относится бетулин и его производные.

В основном бетулин применяется в медицинской сфере, так как обладает фармацевтической, фармакологической, противовирусной,

антисептической, антирахитной, иммуностимулирующей (противовоспалительной), противомеланомной, гипохолестериновой, противопаркинсонной активностью. Также оказывает гепатопротекторное, желчегонное, антилитогенное, противоопухолевое, антигипоксическое действие.

Используется как антисептическое средство для стерилизации ран и порезов в виде пластырей. Также исследователями была обнаружена анти-ВИЧ активность бетулиновой кислоты, которая подавляла репродукцию вируса. Механизм анти-ВИЧ эффекта бетулиновой кислоты связан с блокированием стадии слияния внешней оболочки вируса с клеточной мембраной, подавлением размножения вируса. Бетулин активен в отношении вируса герпеса. Но наряду с медициной бетулин применяется в косметологии и пищевой промышленности. Бетулин востребован в косметологии благодаря свойству ингибирования фермента, ответственного за потерю упругости кожи, он стимулирует выработку коллагена и останавливает воспалительные процессы кожи, отбеливает кожу. Бетулин способствует улучшению качества пищевой продукции: обладает антиоксидантным и консервирующим свойствами, увеличивает срок хранения продукции. Бетулин рекомендован Министерством здравоохранения и социального развития РФ в качестве БАД (биологически активная добавка), уровень потребления от 40 до 80 мг/сут.

Продукты питания, содержащие бетулин, при постоянном или курсовом употреблении оказывают лечебно-профилактическое действие на организм человека, защищают от возникновения онкологических и многих других заболеваний, ожирения, заболеваний желудка, печени и желчного пузыря, снижают содержание холестерина в крови.

Производные бетулина проявляют выраженную гепатопротекторную, противоязвенную, противовоспалительную,

ранозаживляющую и иммуномоделирующую активность. В частности, диацетат бетулина обладает гипополипидемическими, антиоксидантными свойствами и является перспективным препаратом для фармации. Кроме того, служит сырьем для многих органических синтезов, таких как получение бетулиновой кислоты, серопроизводных бетулина, синтез аминопроизводных диацетата бетулина и др.

7.3. Способы получения бетулина

В литературе описано несколько методик получения бетулина, все они могут быть разделены на две группы. Первая основана на экстракции коры различными нейтральными растворителями, а вторая включает щелочной гидролиз бересты и последующую экстракцию.

Экстракция бетулина нейтральными растворителями.

Существует способ выделения бетулина с использованием измельченной бересты и раствора МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир), смесь кипятят в течение 2 ч. После чего экстракт отфильтровывают от остатков бересты. Затем добавляют следующую порцию МТБЭ и кипятят ещё 40 мин (операцию повторять 4 раза). Объединенные экстракты промывают 4N водным раствором NaOH, затем водой, сушат безводным $MgSO_4$.

Растворитель упаривают на ротормном испарителе. Полученный кристаллический продукт дополнительно очищают кипячением с гексаном. Не растворимую в гексане часть отфильтровывают и сушат на воздухе с получением 1,6 г (16 % от веса сухой бересты) бетулина с $T_{пл} = 252 \div 254$ °C. Также существует метод получения гексанового экстракта бересты (ГЭБ). Измельченную до фракции 1-2 мм и высушенную при температуре 105 °C бересту подвергают экстракции гексаном в аппарате Сокслета в течение 36-40 ч. После удаления гексана на ротормном испарителе получают порошок белого цвета с выходом 15-20 %. Экстракцию измельченной комлевой коры березы можно проводить с использованием следующих растворителей: гексан, этилацетат,

изопропиловый спирт и вода. Экстракцию гексаном проводят в аппарате Сокслета в течение 30 ч, а экстракцию этилацетатом, изопропиловым спиртом и водой - в течение 10-12 ч. Количество извлеченных экстрактивных веществ определяют весовым методом после удаления растворителя. Разделение нейтральных и кислых веществ гексанового экстракта осуществляют 20%-м водным раствором NaOH, кипятят в течение 4 ч. Затем раствор упаривают, охлаждают, разбавляют водой и отфильтровывают выделившийся осадок. Бетулин промывают на фильтре до нейтральной реакции промывных вод. Бетулин имеет температуру плавления $257\div 259\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выход продукта 10-20 %.

Также существует еще один метод выделения бетулина из очищенной и измельченной бересты березы. В аппарат Сокслета помещают измельченную бересту и водный раствор изопропанола (изопропанол/вода = 9/1). Экстракцию ведут в течение 3 ч. Экстракт охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 6 г (13 %) бетулина с $T_{\text{пл}} = 255\div 257\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Выделение бетулина щелочным гидролизом с последующей экстракцией. Известен метод выделения бетулина с предварительным гидролизом бересты.

Смесь измельченной бересты, гидроксида натрия и воды выдерживают при температуре $95\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$, при перемешивании в течение 3-6 ч. Затем температуру снижают до $70\text{-}75\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляют этиловый спирт и кипятят при перемешивании в течение 30-40 мин, горячую реакционную массу отфильтровывают, фильтрат упаривают.

Бетулин промывают на фильтре горячей водой до нейтральной реакции промывных вод и сушат при комнатной температуре. Выход бетулина составляет 20-30 % от веса абсолютно сухой бересты.

В литературе представлен похожий метод выделения бетулина. В колбу объемом 0,5 л, снабженную обратным холодильником и мешалкой, загружают бересту, предварительно измельченную до частиц размером 1-3 мм, заливают 20%-м раствором КОН и изопропанолом. Кипятят в течение 4 часов при интенсивном перемешивании. После прекращения перемешивания и кипения реакционная масса разделяется на два слоя. Верхний слой, раствор бетулина в изопропаноле, отделяют и концентрируют до полного удаления растворителя, остаток разбавляют водой, отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральных промывных вод и сушат. Выход бетулина составляет 25,2 % от веса абсолютно сухой бересты.

Выделение бетулина в виде эфира. В литературе описан метод выделения бетулина в виде диацетата. В аппарат Сокслета помещают бересту, измельченную до фракции 3-5 мм, с «ледяной» уксусной кислотой и кипятят в течение 6-10 ч. После этого уксусную кислоту отгоняют на роторном испарителе до 1/10 объема и оставшийся раствор выливают в воду. Выпавший осадок светло - кремового цвета отфильтровывают и промывают на фильтре до нейтральной реакции дистиллированной водой, а затем сушат на воздухе. Выход полученного продукта составляет 38 % от массы абсолютно сухой бересты. Для удаления примесей полученный продукт растворяют в этиловом спирте при нагревании, добавляют активированный уголь марки ОУ-А и кипятят в течение 20-30 мин в колбе с обратным холодильником.

Затем уголь отфильтровывают через бумажный фильтр. После перекристаллизации в этаноле выпадают кристаллы диацетата бетулина белого цвета с температурой плавления 223 °С.

Существует метод получения бетулина в виде эфира с уксусной кислотой. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают измельченную до фракции 2-5 мм и высушенную при

температуре 105 °С бересту, ледяную уксусную кислоту и выдерживают при температуре кипения смеси. После завершения реакции уксусную кислоту отгоняют на роторном испарителе до 1/10 объема, а остаток выливают в пятикратное количество воды. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают на фильтре дистиллированной водой и высушивают на воздухе. Перекристаллизацию полученного продукта проводят из этанола с применением активированного угля марки ОУ-Г.

Побочные продукты получения бетулина. В зависимости от используемого для экстракции бетулина растворителя и условий проведения экстракции содержание целевого вещества в выделенном продукте колеблется от 54 до 82 %. На рис. 7.1 представлены структурные формулы некоторых побочных продуктов, выделяющихся из коры березы в процессе экстракции совместно с бетулином.

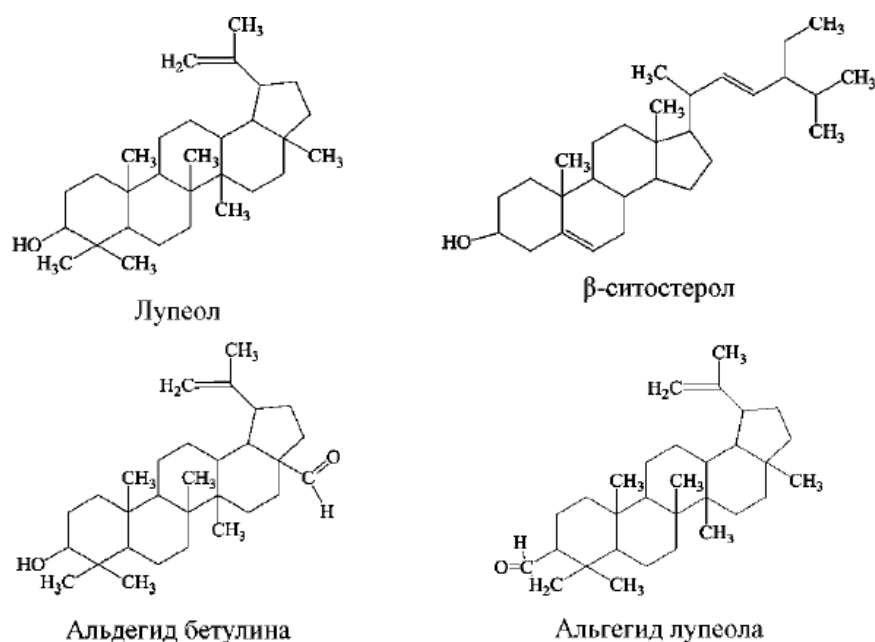


Рис. 7.1. Основные примеси, содержащиеся в бетулине, выделенном из гексанового экстракта

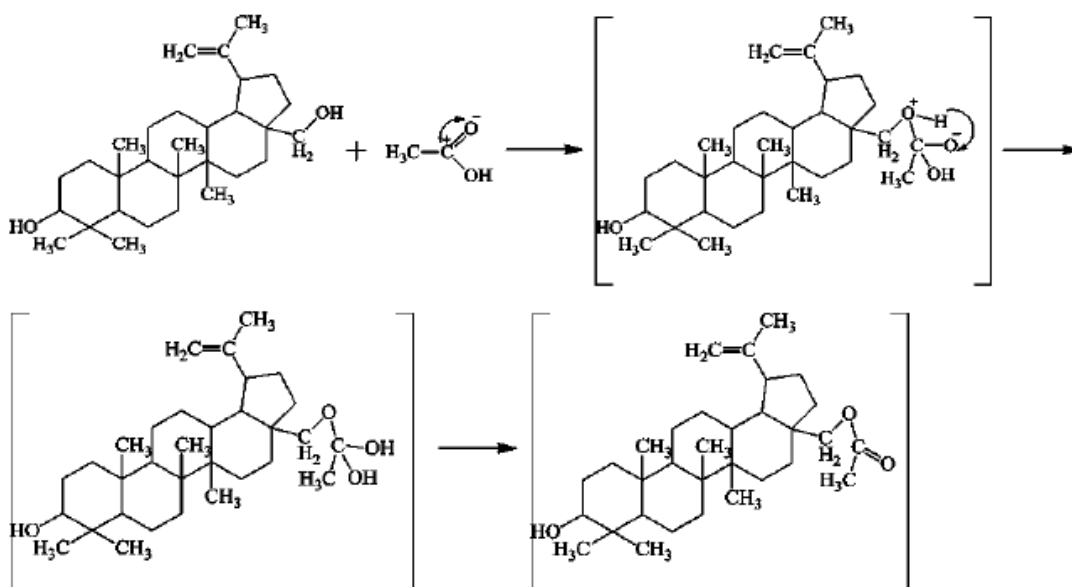
Способы получения диацетата бетулина. В литературе описано несколько методик получения диацетата бетулина. Все они предполагают проведение реакции ацилирования концентрированной уксусной кислотой

в присутствии кислотного катализатора (п-толуолсульфокислота, фосфорная кислота, серная кислота).

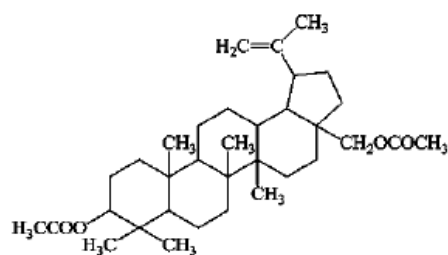
В литературе описан метод получения диацетата бетулина из бетулина. В круглодонную колбу загружают бетулин, этилацетат, уксусную кислоту и паратолуолсульфокислоту. Смесь нагревают до температуры кипения и выдерживают в течение 4 ч. Затем смесь упаривают, охлаждают до $5 \div 10$ °С для кристаллизации диацетата бетулина. После перекристаллизации продукта из изопропанола при $20 \div 25$ °С получают 3,29 г диацетата бетулина (выход 92 ± 2 %). Существует также и другая методика. В колбу с обратным холодильником загружают бетулин, ледяную уксусную концентрированную H_3PO_4 .

Смесь кипятят в течение 1,5 ч, реакционную массу выливают в стакан с холодной водой. Выпавший продукт отфильтровывают и промывают на фильтре водой до нейтрального pH промывных вод. Осадок сушат. Выход диацетата бетулина составляет 3,42 г (65 ± 3 %).

Механизм реакции получения диацетата бетулина:

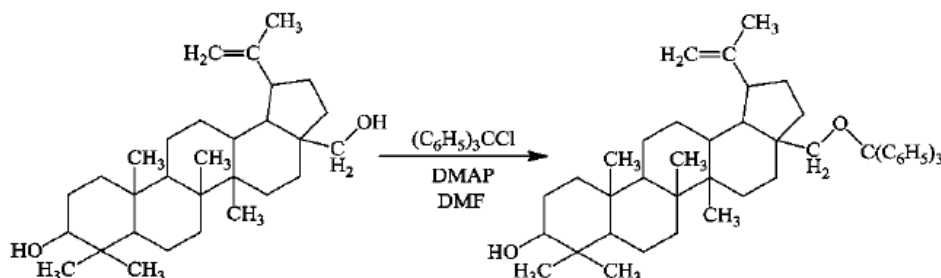


Далее эта стадия повторяется для второй ОН-группы до образования конечного продукта:

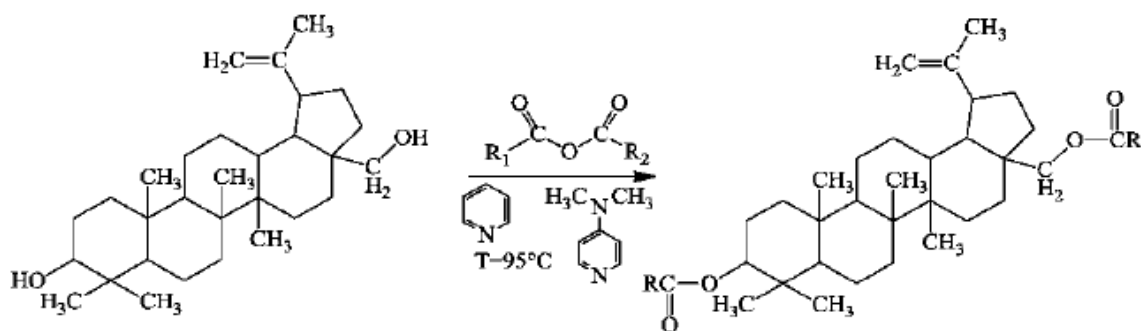


Способы получения сложных эфиров бетулина и различных моно- и дикарбоновых кислот. В литературе предложено несколько способов получения сложных эфиров бетулина. Ниже представлены некоторые из них.

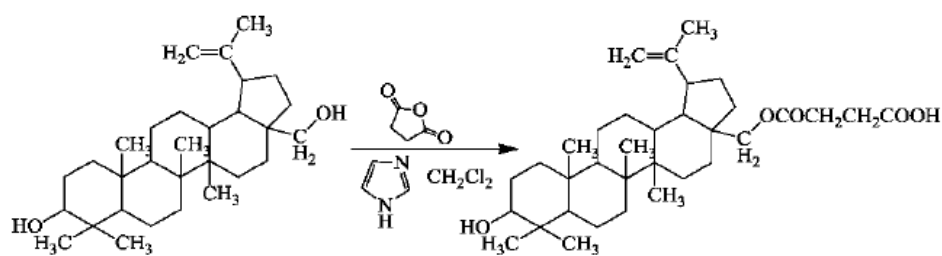
Трифенилметилловый эфир нагревают с обратным холодильником раствора бетулина, трифенилметилхлорида и диметиламинопиридина (диметилформамид) в течение 5 ч при перемешивании. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют CHCl_3 . Органический слой промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. При перекристаллизации из этанола получают эфир в виде бесцветных игольчатых кристаллов с $T_{\text{пл}} = 149\div 152\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 73,5 %.



В литературе описана общая процедура синтеза диацил производных. Раствор бетулина соответствующего ангидрида в безводном пиридине при $95\text{ }^\circ\text{C}$ выдерживают до тех пор, пока исходное вещество не вступит полностью в реакцию по данным ТСХ. Время реакции составляет от 2 до 16 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и трижды промывают раствором HCl (20 масс. %). Органический слой сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Выход составляет 56 %.

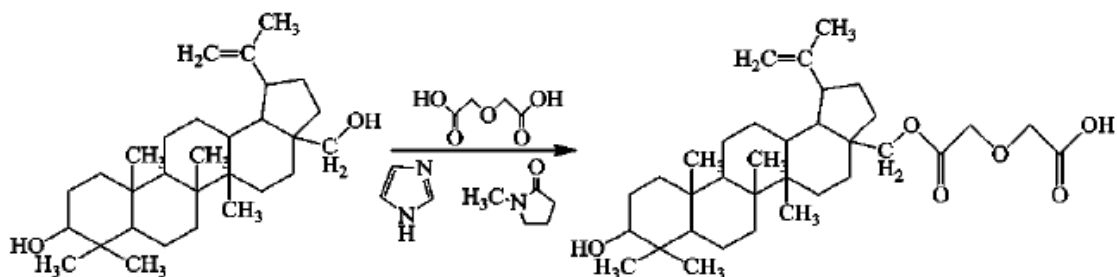


Описана методика получения эфира бетулина с янтарным ангидридом. В колбу помещают бетулин, янтарный ангидрид и имидазол. Реакцию проводят в сухом дихлорметане при перемешивании в течение 24 ч. После окончания реакции смесь подкисляют добавлением 3 % HCl до pH=2,0 при медленном перемешивании. Органический слой отделяют, водный экстрагируют дихлорметаном (3-5 мл). Органические экстракты объединяют, промывают 3%-м раствором HCl (2-10 мл) и сушат безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получают 0,78 г (1,44 ммоль) белого порошка, в который добавляют 1 мл ацетона. После сушки получают 0,60 г белого порошка, содержащего смесь моно- и дисукцинатов в молярном соотношении 60:40. Выход моносукцината после перекристаллизации составляет 49 ± 2 %.



В литературе описана методика получения эфира из дигликолевого ангидрида. В колбу помещают бетулин, дигликолевый ангидрид и имидазола, добавляют 1-метил-2-пирролидона температуре в течение 48 ч, перемешивают до pH=3. Выпавшие в осадок белые кристаллы,

отфильтровывают и промывают водой. Получившийся осадок очищают этилацетатом, сушат. Выход составляет 51 %.



Получение диацетата бетулина из бересты. В трёхгорлую колбу с обратным холодильником помещают измельченную бересту и 250 мл технической уксусной кислоты. Смесь реагентов кипятят в течение 6 ч. Далее бересту отфильтровывают, а раствор упаривают на 60 %. Остаток разбавляют пятикратным объемом воды, образовавшийся вязкий осадок отфильтровывают. Осадок имеет коричневый оттенок. Масса 4 г. Выход продукта сырца составляет 34 % в пересчете на массу сухой бересты.

Для очистки продукта от примесей осадок растворяют в этаноле, добавляют активированный уголь и выдерживают в течение недели при комнатной температуре. Затем уголь отфильтровывают через бумажный фильтр, растворитель упаривают на 50 % и добавляют к остатку равное количество воды. Выделившийся осадок отфильтровывают.

Полученный осадок бежевого цвета, $m = 0,8769$ г, $T_{пл} = 208 \div 215$ °С. Выход 7 % в пересчете на массу сухой бересты.

Получение диацетата бетулина из коммерческого бетулина. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 0,159 г бетулина и 50 мл технической уксусной кислоты. Нагревают до кипения и выдерживают в течение 6 ч. Затем упаривают реакционную смесь на 2/3 и добавляют пятикратное количество воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, перекристаллизуют из этанола.

Полученный осадок кремового цвета, $m = 0,1022$ г, $T_{пл} = 210 \div 215$ °С.

Выход составляет 54 %.

Получение бетулина гидролизом диацетата бетулина. В трехгорлую круглодонную колбу с мешалкой холодильником помещают смесь реагентов 0,427 г диацетата бетулина (ранее полученного из коры), 50 мл 20%-го раствора NaOH и 100 мл изопропилового спирта. Нагревают до кипения и выдерживают в течение 3 ч. Разделившуюся на слои после охлаждения реакционную смесь разделяют с помощью делительной воронки. Верхний спиртовой слой упаривают на роторном испарителе.

Полученный остаток промывают водой на фильтре до нейтральной среды промывных вод. Полученный осадок бежевого цвета, $m = 0,3224$ г $T_{пл} = 251 \div 255$ °C. Выход составляет 90 %.

Получение сложных эфиров бетулина. Получение бетулин-28-адипината:

В колбу объемом 25 мл помещают бетулин и адипиновую кислоту (1:1), дихлорметан и 4-5 капель H_2SO_4 . Выдерживают при комнатной температуре и перемешивают до тех пор, пока не пропадет пятно исходного вещества на ТСХ пластине. Время реакции 3 ч. Для выделения продукта реакционную смесь обрабатывают дистиллированной водой (3-5 мл), органический слой отделяют и упаривают на ротационном испарителе досуха. Получен продукт массой 0,0416 г. $T_{пл} = 140 \div 150$ °C. Выход составляет 31 %.

Получение бетулин-3,28-диадипината. Процесс синтеза и выделения продукта проводят аналогично описанному выше, но используя исходное соотношение бетулин: адипиновая кислота = 1:2, получают продукт массой 0,0501 г, $T_{пл} = 125 \div 135$ °C. Выход составляет 30 %.

Получение бетулин-28-фумарата. В колбу объемом 25 мл помещают бетулин и фумаровую кислоту (1:1), дихлорметан и 4-5 капель H_2SO_4 . Выдерживают при комнатной температуре и перемешивают до тех пор, пока не пропадет пятно исходного вещества на ТСХ пластине. Время

реакции 3 ч. Для выделения продукта реакционную смесь обрабатывают дистиллированной водой (3-5 мл), органический слой отделяют и упаривают на ротационном испарителе досуха. Получают продукт массой 0,0561 г. $T_{пл} = 120 \div 128$ °C. Выход составляет 44 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие естествознания, свидетелями которого мы являемся в последние десятилетия, в полной мере коснулось и прикладной химии природных соединений. Развиваясь в недрах органической химии с самого начала ее зарождения как науки, она не только питалась и питается всеми представлениями органической химии, но и сама непрерывно обогащает последнюю новыми идеями, новым фактическим материалом принципиальной важности, новыми методами. В настоящее время химия природных соединений представляет собой самый крупный раздел органической химии. Больше половины всех исследований в области органической химии посвящается сейчас природным соединениям. Именно в этой области плодотворно работают крупнейшие химики-органики нашего времени, создавшие обширные школы и направления.

В связи с этим химия природных соединений оказывает сильное влияние на развитие всех основных дисциплин медико-биологического цикла, а также на решение многих важных практических вопросов здравоохранения, сельского хозяйства, ряда отраслей промышленности. Для борьбы с наиболее опасными заболеваниями (лучевая болезнь, рак, гипертония, некоторые нервные и психические заболевания), для полной ликвидации ряда инфекционных болезней человека, животных и растений необходимо глубокое изучение стероидных гормонов, антибиотиков и других лекарственных веществ. Стимулирование роста животных и растений, подавление вредной флоры, регулирование процессов развития

растений — все это требует изыскания в природе и синтеза высокоэффективных гормонов, фитогормонов, ростовых веществ, антибиотиков, инсектицидов и других типов веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Пат. 2270202 РФ, МПК C07J 53/00, C07J 63/00. Способ получения бетулина и лупеола / М. С. Юнусов, Н. Г. Комиссарова, Н. Г. Беленкова; патентообладатель Институт органической химии Уфимского научного центра РАН; опубл. 20.02.2006, Бюл. № 5. - 6 с.

Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н., Веселова О.Ф. Изучение состава гексанового экстракта бересты и его токсико-фармакологических свойств // Химия растительного сырья. 2008. № 1. С. 45-49.

Кузнецов Б. Н., Кузнецова С.А., Левданский В.А. и др. Совершенствование методов выделения, изучение состава и свойств экстрактов березовой коры // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Т.13. № 3. С. 391 - 400.

Хлебникова Т.Б., Пай З.П., Кузнецов Б.Н. и др. Каталитическое окисление бетулина использованием экологически благоприятного окислителя // Журнал Сибирского Федерального университета. 2008. Т. 1. № 3. С. 277-285.

Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. Казань. 2001. 376 с.

Пат. 2458934 РФ, МПК C07J53/00, C07J63/00. Способ получения бетулина / В. А. Левданский, А. В. Левданский, Б.Н.Кузнецов; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии наук Институт химии и химической технологии Сибирского отделения РАН; опубл. 20.08.2012, Бюл. № 23. - 6 с.

Пегова Р.А. Препаративный синтез диацетата потенциальных фармацевтических субстанций гиполипидемического действия //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.
2015. № 10. С. 304-310.

Пат. WO2004028455A2 United States. Монокислотные производные
бетулина и дигидробетулина, их получение и использование / G. P. Allaway,
C.T. Wild, Y. Kashiwada, K.H. Lee. - PCT/US2003/030225; опубл. 08.04.2004. -
3 с.

Учебное издание

Смирнова Анастасия Игоревна

Антонова Вероника Сергеевна

ПРИКЛАДНАЯ ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Редактор и корректор Н.П. Новикова

Техн. редактор Л.Я. Титова

Учебное электронное издание сетевого распространения

Системные требования:

Электронное устройство с программным обеспечением
для воспроизведения файлов форматов PDF

Дата подписания к использованию 18.02.2021 г. Рег. № 5/21

Высшая школа технологии и энергетики СПбГУПТД
198095, СПб, ул. Ивана Черных, 4.