

СИНТЕЗ АМФИФИЛЬНЫХ БРОМПРОИЗВОДНЫХ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ-РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ФОСФОРЕСЦЕНЦИИ ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

О.А. Иноземцева, С.В. Сипин*, С.Н. Штыков, Г.И. Курочкина*,
М.К. Грачев*, К.Е. Панкин

Саратовский государственный университет,
кафедра аналитической химии и химической экологии
E-mail: ShtykovSN@info.sgu.ru

* Московский государственный педагогический университет,
кафедра химии фосфорорганических соединений
E-mail: chemdept@mtu-net.ru

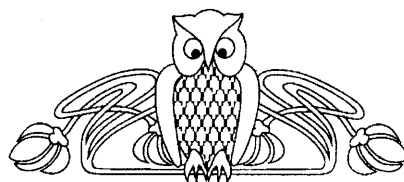
Показаны различные возможности получения амфифильных бромированных производных β -циклодекстрина, содержащих различное количество атомов брома на молекулу.

Synthesis of Amphiphilic β -Cyclodextrin Bromoderivatives as Potential Receptor Molecules for Room Temperature Phosphorescence

O.A. Inozemtseva, S.V. Sipin, S.N. Shtykov, G.I. Kurochkina,
M.K. Gratchev, K.E. Pankin

The different possibilities of synthesis of amphiphilic β -cyclodextrin bromoderivatives containing various number of bromine atoms in cyclodextrin molecule have been demonstrated.

Циклодекстрины (ЦД) являются природными олигосахаридами, молекулы которых построены из регулярно расположенных глюкопиранозных единиц, соединенных между собой 1,4- α -гликозидными связями [1, 2]. Наиболее распространены α -, β - и γ -циклодекстрины, которые состоят из шести ($n = 1$), семи ($n = 2$) и восьми ($n = 3$) глюкопиранозных остатков соответственно (рис.1). Каждое звено молекулы ЦД содержит вторичные гидроксильные группы при углеродных атомах C_2 и C_3 и первичную ОН-группу при C_6 .



Одной из областей применения циклодекстринов является фосфоресценция при комнатной температуре (ФКТ), используемая для определения ряда токсикантов, содержащих ароматические кольца [3]. Определение токсикантов основано на образовании комплексов включения «гость–хозяин» в присутствии «тяжелого» атома [4]. В качестве соединения, содержащего «тяжелый» атом, в раствор вводят, например, 1,2-дибромэтан, который вместе с аналитом входит в полость циклодекстрина. Явление ФКТ возможно наблюдать не только в растворе, но и на твер-

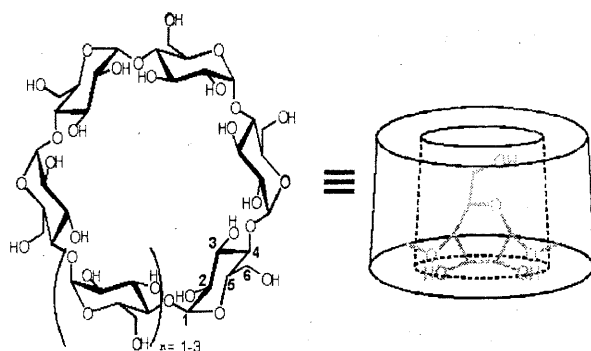


Рис.1. Строение циклодекстринов и образуемых комплексов включения



дой поверхности [5]. Наиболее интересной была бы реализация ФКТ в наноразмерных организованных пленках Ленгмюра–Блоджетт, формируемых из молекул дифильной природы в результате переноса монослоев с поверхности водной субфазы. В связи с этим необходим синтез циклодекстринов, содер-

жащих как углеводородный радикал, так и «тяжелый» атом в самой молекуле циклодекстрина, что и явилось целью настоящей работы.

Известно несколько основных подходов к синтезу бромпроизводных β -циклодекстрина (рис.2).

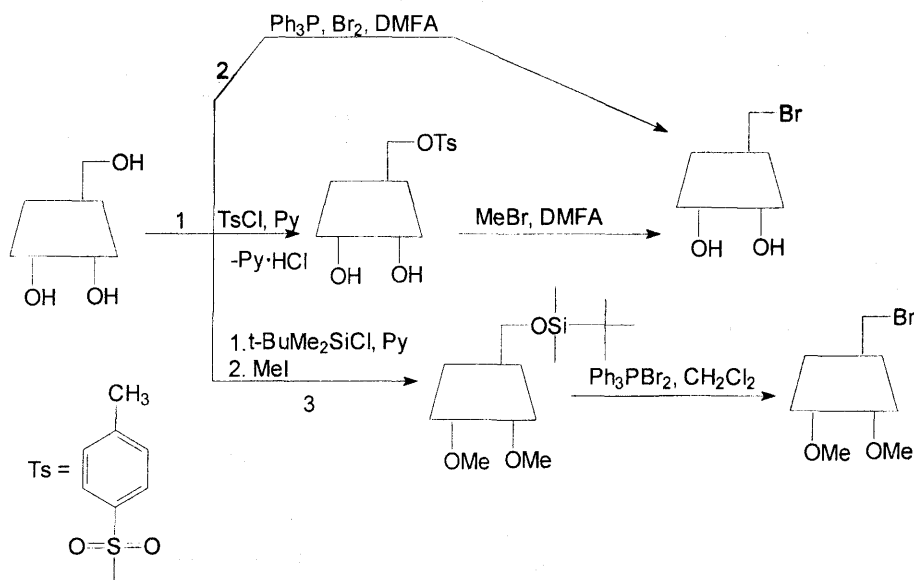


Рис.2. Схема основных подходов к получению бромдезоксипроизводных циклодекстринов

1. 6-Дезокси-6-бромпроизводные ЦД могут быть получены замещением 6-сульфонатной (тозильной) группы на подходящую нуклеофильную функциональную группу, содержащую галоген. Обычно в качестве бромлирующих агентов используют бромиды щелочных металлов в ДМФА [6].

2. Надежный способ получения гептакис-6-дезоксигепта-6-бромпроизводного ЦД предложен Дефайе с использованием брома и трифенилфосфина в атмосфере сухого азота в среде ДМФА [7].

3. Возможен подход к синтезу производных ЦД, состоящий во взаимодействии пер-6-О-*трет*-бутилдиметилсилилированного β -циклодекстрина с йодистым метилом в безводных условиях с образованием пер-(2,3-диметил-6-О-*трет*-бутилдиметилсил)-производного. Данный продукт в дальнейшем десилилируют и бромруют одновременно путем взаимодействия с трифенилфосфиндибромидом в ДМФА, получая пер-(2,3-диметил-6-дезоксигепта-6-бром)- β -циклодекстрин [8].

Для получения гептакис-6-дезоксигепта-6-бром- β -циклодекстрина нами был выбран последний подход, за исключением того, что промежуточное персилилированное производное было сразу бромировано без предварительного метилирования вторичных гидроксильных групп.

Получение гептакис-6-дезоксигепта-6-бром- β -циклодекстрина

Синтез силильных производных циклодекстринов имеет ряд достоинств, среди которых простота и надежность получения, а также легкость выделения и очистки. Особый интерес представляет регионаправленное силилирование циклодекстринов, так как последующее удаление силильных защит дает возможность получать соединения, прямой синтез которых, как правило, затруднен. В этом отношении *трет*-бутилдиметилсилильная группа является одной из наиболее перспективных в качественном отношении и легко удаляемых защит первичных гидроксильных групп в присутствии вторичных.



Для синтеза гептакис-(6-О-(*трет*-бутилдиметилсилил))- β -циклодекстрина за основу была взята методика силилирования, базирующаяся на взаимодействии сухого β -циклодекстрина в абсолютном пиридине с 10%-ным

молярным избытком *трет*-бутилдиметил-хлорсилана при 0°C в течение трех часов с последующим 12–15-часовым выдерживанием при комнатной температуре [9] (рис.3).

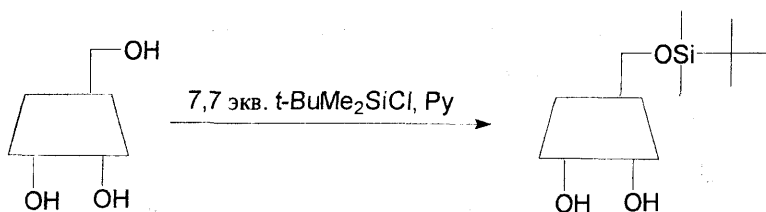


Рис.3. Схема получения гептакис-(6-О-*трет*-бутилдиметилсилил)- β -циклодекстрина

Необходимым условием для получения надежных результатов по данной методике является тщательное обезвоживание β -циклодекстрина, так как наличие воды приводит к частичному гидролизу хлорсилана и, следовательно, неполному силилированию. Для осушки образца β -циклодекстрина нами был использован метод, основанный на отгонке азеотропной смеси толуола и воды из раствора β -циклодекстрина в ДМФА при определенном соотношении ЦД : ДМФА : толуол*, который приводит к получению абсолютно сухого β -ЦД. Контроль осушки проводили методом ИК-спектроскопии (рис. 4). Как видно, в процессе осушки происходит постепенное сужение пиков ОН-групп (область валентных колебаний ОН группы 3600–3300 см^{-1}) от уширенного «горба» до двух узких пиков, возможно, соответствующих различным типам ОН-групп – первичным и вторичным – самого β -ЦД.

Персилилированный продукт синтеза выделяли ледяной водой, экстрагировали хлористым метилом, промывали разбавленной соляной кислотой, раствором гидрокарбоната натрия, после чего органический слой отделяли и упаривали досуха. Кристаллы продукта растворяли в сухом бензоле и кипятили с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения воды в насадке, остаток упаривали и сушили под вакуумом. Выход гептакис-(6-О-*трет*-бутилдиметилсилил)- β -циклодекстрина составил 83%. Контроль за

ходом силилирования проводили методом спектроскопии ЯМР ^1H . В спектре отсутствуют сигналы протонов первичных гидроксильных групп, имеются сигналы протонов $\text{C}_2(\text{OH})$ и $\text{C}_3(\text{OH})$ в области 5.25 м.д. (уш.с) и 6.75 м.д. (уш.с) соответственно.

О степени силилирования судили по соотношению интегральных интенсивностей протонов *трет*-бутильных групп (0.88–0.92 м.д.) и протонов циклодекстринового каркаса $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}; \text{C}^6\text{H}_2$ (3.56–4.04 м.д.). Следует отметить, что невозможно определить степень силилирования по соотношению протонов циклодекстринового каркаса и протонов метильных групп при атоме кремния (0.11–0.23 м.д.) из-за различного времени релаксации этих протонов. При расчете же интегральных интенсивностей циклодекстринового каркаса следует вычитать из суммарного интеграла интеграл аномерного протона C^1H (4.89–4.90 м.д.) из-за большого времени накопления последнего.

Далее было проведено одновременное десилилирование и бромирование полученного персилильного производного по схеме, представленной на рис.5.

Трифенилфосфиндибромид готовили предварительно путем взаимодействия сухого трифенилфосфина с бромом в абсолютном бензоле при охлаждении льдом в атмосфере аргона. В процессе реакции образуется большое количество осадка, и происходит разогрев реакционной смеси, поэтому во избежание местного перегрева и участия в реакции максимального количества брома необходимо активное перемешивание. Выпавший осадок трифенилфосфиндибромид отфильтро-

* Метод осушки циклодекстрина разработан на кафедре химии фосфорорганических соединений Московского педагогического государственного университета.

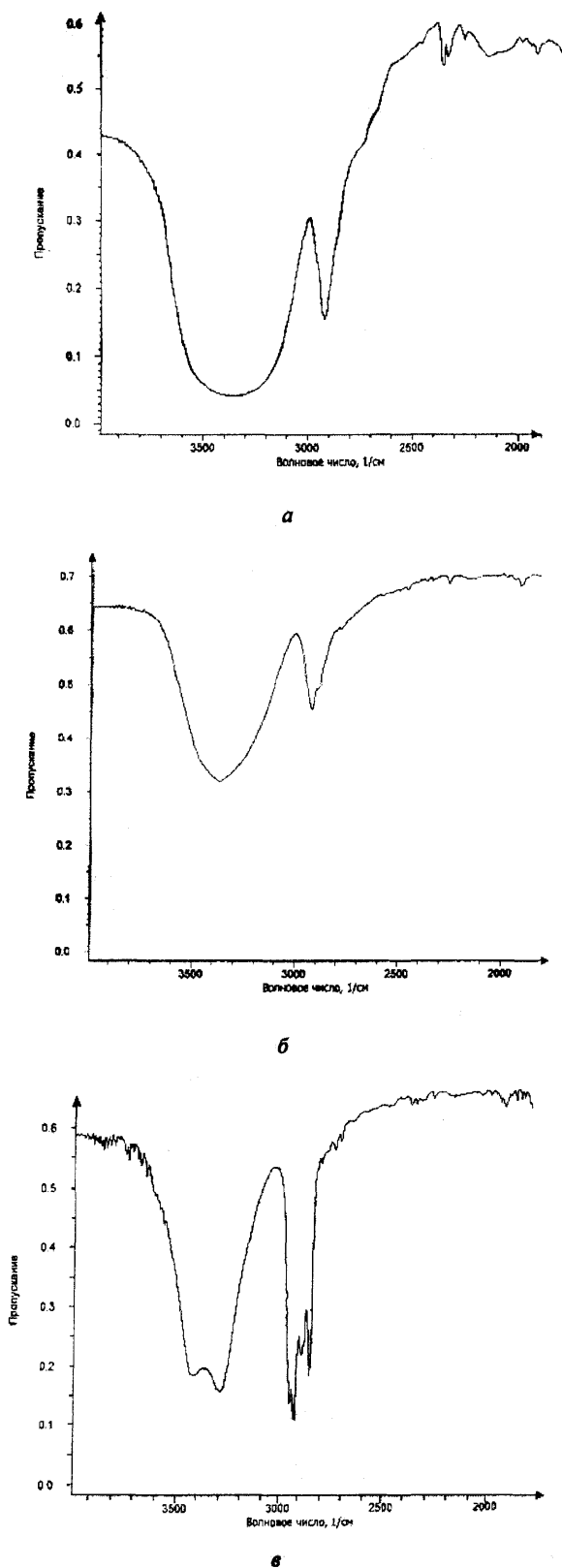


Рис.4. ИК-спектры образца β -циклодекстрина в процессе сушки: *а* – ИК-спектр исходного ЦД (уширенная полоса валентных колебаний ОН-групп в области $3600\text{--}3300\text{ см}^{-1}$); *б* – ИК-спектр осушенного ЦД (время сушки 4 часа); *в* – ИК-спектр осушенного ЦД (время сушки 6 часов)

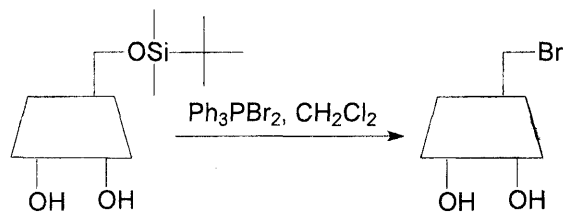


Рис.5. Схема получения гептакис-6-дезоксигепта-6-бром- β -циклодекстрина

вывали под азотом, многократно промывали бензолом для удаления остатков брома и хранили под вакуумом.

Следующий этап состоял во взаимодействии полученного трифенилфосфиндибромида (14-кратный избыток) с сухим персилилированным циклодекстрином в среде абсолютного хлористого метилена в атмосфере аргона при перемешивании в течение суток при комнатной температуре. Гептакис-6-дезоксигепта-6-бромпроизводное β -циклодекстрина выделяли из реакционной массы центрифугированием и многократным промыванием ацетоном, затем пересаждали из диметилформамида хлороформом, при этом продукт очищался от примеси побочного трифенилфосфиноксида, образующего прочное соединение включения с полостью β -ЦД.

О полноте замещения силильной защиты судили по исчезновению в спектрах ЯМР на ядрах ^1H сигналов протонов *трет*-бутильной и метильных групп при атоме кремния. Выход продукта составил 68–70 %.

Получение производных β -ЦД, содержащих силильные группы и атомы брома

Представлялось также интересным получить промежуточный продукт замещения, содержащий определенное соотношение силильных групп и атомов брома. Следуя этой цели, нами было проведено взаимодействие по аналогичной методике [8] персилилированного β -циклодекстрина с 1,5 эквивалентами трифенилфосфиндибромида. Продукт синтеза выделяли полным упариванием хлористого метилена, полученный осадок промывали гексаном, растворяли в минимальном количестве диметилформамида, пересаждали водой, экстрагировали из воды бензолом, органический слой отделяли и упаривали досуха. Полученное соединение



идентифицировали по спектрам ЯМР ^1H , из которых следовало, что из 7 силильных защит произошло замещение на атом брома только одной. Выход продукта составил примерно 60–64%.

Получение производного, содержащего в своем составе большее количество атомов брома наряду с силановыми фрагментами, сопряжено с трудностями его выделения и очистки, поскольку для проведения реакции необходимо использовать большой избыток трифенилфосфиндибромида, что может повлиять на результаты последующего аналитического применения.

В связи с этим подобные производные циклодекстринов было решено получать об-

ратным методом – путем силилирования готового производного β -циклодекстрина, уже содержащего нужное количество атомов брома в своем составе, по схеме, представленной на рис.6, через тозилные производные β -ЦД.

Тозильные производные циклодекстринов наиболее часто используются в качестве основных промежуточных соединений в региональном синтезе большого количества модифицированных продуктов, благодаря достаточной легкости замещения тозилного остатка на нуклеофильные агенты, доступности тозилирующих агентов, а также легкости введения тозилного фрагмента в молекулу циклодекстрина.

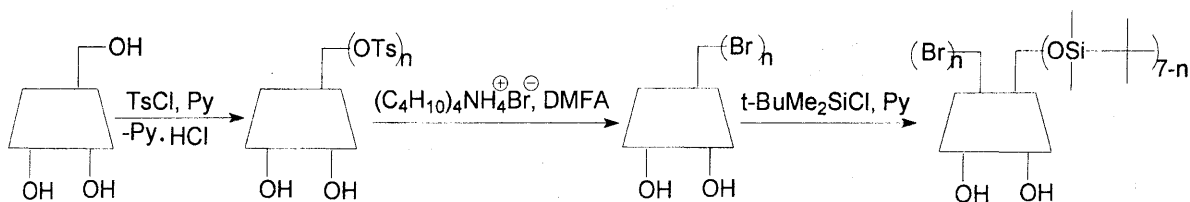


Рис.6. Постадийная схема получения производного β -циклодекстрина, содержащего в своем составе смешанные функциональные группы

Тозилат β -циклодекстрина со степенью замещения 3,2 был получен взаимодействием сухого β -циклодекстрина с соответствующим избытком p -толуолсульфохлорида (тозилхлорида) в абсолютном пиридине при комнатной температуре в течение суток [10]. Реакционную смесь выливали небольшими порциями в ацетон, осадок центрифугировали, многократно промывая ацетоном и хлороформом, сушили под вакуумом. В спектре ЯМР ^1H определяли степень замещения OH -групп по соотношению протонов метильной группы заместителя ароматического кольца (2.29–2.30 м.д.) и протонов циклодекстринового каркаса $\text{C}^2\text{H}-\text{C}^5\text{H}$; C^6H_2 (3.56–4.04 м.д.). Выход продукта составил примерно 75%.

Как уже отмечалось, 6-дезоксиг-6-бромпроизводные ЦД легко могут быть получены путем замещения 6-сульфонатной группы на подходящую нуклеофильную функцию, содержащую галоген. В качестве бромлирующего агента нами был выбран бромид тетрабутиламмония, что связано с хорошей растворимостью данного реагента в ДМФА и, сле-

довательно, гомогенизацией реакционной массы, что, несомненно, должно было улучшить протекание реакции. Таким образом полученный тозилат β -циклодекстрина вводили в реакцию с 10%-ным избытком бромида тетрабутиламмония в сухом диметилформамиде при перемешивании и нагревании до 70–75°C в течение суток. Реакционную массу упаривали, к остатку добавляли ацетон, полученный осадок затирали и отфильтровывали, многократно промывая ацетоном.

Строение продукта реакции определяли методом ЯМР ^1H -спектроскопии. Установлено, что в спектре отсутствуют сигналы метильного заместителя в ароматическом кольце тозилхлорида (2.29–2.30 м.д.). Выход продукта составил 63%.

Полученное бромпроизводное β -циклодекстрина со степенью замещения 3,2 силилировали по методике [9] в пиридине при комнатной температуре в течение суток. Из литературных источников следует, что использование данного растворителя в этом случае безопасно, так как для того чтобы



прошел процесс алкилирования с образованием четвертичной соли, необходимо достаточно жесткое нагревание. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, осадок центрифугировали, многократно промывая водой. Спектр ЯМР ^1H продукта позволил сделать вывод о примерно равном соотношении атомов брома и силильных групп в составе молекулы β -циклодекстрина. Выход продукта составил 58%.

ИК-спектры записывались на спектрометре Spesord M-80 в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене (в виде суспензии). Спектры ЯМР ^1H записывались на приборе Bruker AC-200 с резонансной частотой 250 МГц при температуре 25°C. Использовались 10–20%–ные растворы веществ в дейтерированном хлороформе и в дейтерированном диметилсульфоксиде. Внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Выводы

1. Показана возможность получения гептакис-6-дезоксис-6-бромпроизводного β -циклодекстрина с незамещенными вторичными гидроксильными группами из гептакис-6-О-*трет*-бутилдиметилсилильного производного β -циклодекстрина.

2. Показано, что многостадийный подход, исходя из тозилатов циклодекстринов, позволяет получать производные с различным содержанием атомов брома. Недостатком этого подхода является меньшая селективность тозилирующих агентов по сравнению с более объемными *трет*-бутилдиметилсилильными группами, что и является причиной сложности получения индивидуальных исходных соединений.

3. Показаны различные возможности синтеза бромированных производных β -циклодекстрина, содержащих различное количество атомов брома на молекулу.

Работа выполнена при финансовой поддержке Госконтракта № 02.513.11.3028.

Библиографический список

1. Штейнман А.А. Циклодекстрины // Журн. Всерос. хим. о-ва. 1985. Т.30, №5. С.514–518.
2. Szejtli J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry // Chem. Rev. 1998. V.98, №5. P.1743–1753.
3. Cline Love L. J., Scypinski S. Room-temperature phosphorescence of polynuclear aromatic hydrocarbons in cyclodextrins // Anal. Chem. 1984. V.56, №3. P.322–327.
4. Jin W., Wei Y., Xu A. et al. Cyclodextrin induced room temperature phosphorescence of some polyaromatic hydrocarbons and nitrogen heterocycles in the presence of cyclohexane // Spectrochim. Acta Pt. A: Molec. Spectrosc. 1994. V.50, №10. P.1687–1809.
5. Masaki T., Kazue T., Hitoshi K., Nobutoshi K. Measurements of Room-Temperature Phosphorescence Spectra of Polycyclic Aromatic Compounds Using Pullulan Films Containing β -Cyclodextrin and 2-Bromoethanol // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2000. V.37, №1–4. P.209–218.
6. Takeo K., Mitoh H., Uemura K. Selective chemical modification of cyclomalto-oligosaccharides via *tert*-butyldimethylsilylation // Carbohydr. Res. 1989. V.187, №2. P.203–221.
7. Gadelle A., Defaye J. Inclusion properties induced by selective modification at primary hydroxyl positions in cyclomalto-oligosaccharides // Angew. Chem. 1991. V.103, №1. P.94–95.
8. Alker D., Ashton P.R., Harding D., Koniger R. Per-6-bromoper-2,3-dimethyl- β -cyclodextrin // Tetrahedron Lett. 1994. V.35, №48. P.9091–9094.
9. Fügedi P. Synthesis of heptakis-(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)-cyclomaltoheptaose and oktakis-(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)-cyclomaltooctaose // Carbohydr. Res. 1989. V.192. P.366–369.
10. Gao X.M., Tong L.H., Inoue Y., Tai A. Synthesis and characterization of novel multifunctional host compounds. Cyclodextrin derivatives bearing chromophores // Synth. Commun. 1995. V.25, №5. P.703–713.