

Нгуен Тхи Тхюи Линь,
Иркутский Национальный Исследовательский Технический Университет,
e-mail: thuylinh1992.bk@gmail.com

Шаглаева Нина Савельевна,
Иркутский Национальный Исследовательский Технический Университет
Новокшенов Владимир Витальевич,
Иркутский институт химии СО РАН им. А.Е. Фаворского
e-mail: vnov1971@gmail.com

СИНТЕЗ МОНО[6^A-О-(4-ТОЛИЛСУЛЬФОНИЛ)]-β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА

Nguyen T.T.L., Shaglaeva N.S., Novoksonov V.V.

SYNTHESIS OF MONO [6A-O- (4-TOLYLSULPHONYL)] -β-CYCLODEXTRIN

Аннотация. В результате усовершенствования методики получения тозил-β-циклодекстрина в водно-щелочной среде взаимодействием β-циклодекстрина с тозилхлоридом (TosCl) при пониженных температурах удалось повысить выход целевого продукта с 38% до 58%.

Ключевые слова: β-циклодекстрин, тозилхлорид, моно[6^A-О-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрин.

Abstract. As a result of improvement of the preparation procedure of tosyl-β-cyclodextrin in aqueous alkaline medium by the interaction of β-cyclodextrin with tosyl chloride (TosCl) at low temperatures, the yield of the target product was increased from 38% to 58%.

Keywords: β-cyclodextrin, tosyl chloride, mono [6A-O- (4-tolylsulphonyl)]-β-cyclodextrin.

Синтез и исследование свойств высокомолекулярных соединений на основе ненасыщенных производных β-циклодекстринов являются перспективными и динамично развивающимися направлениями современной химии, что связано с широкими возможностями их применения.

Важным и перспективным направлением в области селективной модификации β-циклодекстринов является получение их ароматических сульфосодержащих, а именно тозильных производных. Моно [6^A-О-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрин является важнейшим прекурсором для получения монозамещенных в положение 6 производных β-циклодекстрина. Нуклеофильное замещение тозильной группы такими нуклеофильными реагентами, как иодид, азид, тиоацетат, гидроксиламин, алкил- или полиалкиламид приводит к соответствующим монозамещенным производным [1, 2-4].

Реакцией β-циклодекстрина с тозилхлоридом в водно-щелочных условиях получен моно [6^A-О-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрин с выходом от 11 до 43 % [5-7]. В экспериментальном плане водно-щелочные условия просты и удобны, но широкий разброс выходов целевого продукта в различных вариантах методики указывает на необходимость усовершенствования процесса. В качестве тозилирующих агентов используется не только п-толуолсульфохлорид, но и ангидрид толуолсульфоуксусной кислоты [8], 1-(4-толилсульфонил)имидазол [9], 1-(4-толилсульфонил)(1*H*)-1,2,4-триазол [10], уступающие, однако, тозилхлориду по экономичности и доступности к примене-

нию в крупных масштабах. Использование катализа солями меди (II) [11] позволяет не только повысить выход моно [6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина до 48%, но и увеличить региоселективность реакции. Однако, при этом расходуется большое количество тозилхлорида (до 8 экв) и возникают проблема утилизации медьсодержащих отходов.

Цель данной работы – усовершенствование известной методики [12] получения моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина (**2**) в водно-щелочной среде (схема 1).

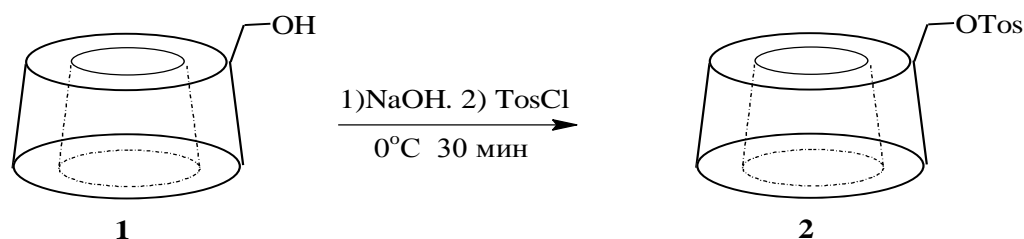


Схема 1 – Синтез моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина (**2**)

Использование отфильтрованного непрореагировавшего тозилхлорида повторно для обработки вновь подщелоченного фильтрата после отделения целевого продукта (т.е фактически второй цикл реакции) позволило повысить суммарный выход продукта **2** с 38% до 44%. Следует отметить высокое качество полученного моно(6-(*p*-толилсульфонил))-β-циклодекстрина (**2**) с возможностью использования его для дальнейших нужд без перекристаллизации. Кроме того, замечено, что при снижении скорости отфильтровывания непрореагировавшего тозилхлорида от реакционной смеси (и, как вследствие этого, её нагрева вплоть до комнатной температуры) снижается качество целевого продукта **2** вследствие возрастания доли дитозильных производных или побочного продукта внутримолекулярной циклизации в моно(3,6-ангидро)-β-циклодекстрин вследствие неустойчивости тозилата **2** в щелочной среде при комнатной температуре.

С целью дальнейшего усовершенствования методики получения моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина была изучена возможность увеличения выхода целевого продукта исходя из предположения, что некоторое увеличение концентрации реагентов (при сохранении их соотношения, как в базовой методике) за счет уменьшения объема используемой воды при той же продолжительности эксперимента (30 мин) при пониженных (0-5°C) температурах проведения реакции приведет к повышению конверсии исходного β-циклодекстрина (**1**) в соответствующий тозилат **2**. Кроме того, предполагается, что оптимизация концентрации реагирующих компонентов в реакционной смеси при быстром проведении реакции не увеличит количество побочных продуктов, так как скорость их образования зависит не от концентрации исходного β-

циклодекстрина (1), а от содержания постепенно накапливающегося моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина (2).

В результате проведения эксперимента с увеличением концентрации реагентов в два раза и повторным использованием непрореагировавшего TosCl, удалось увеличить выход моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина при прочих равных условиях до 58% без потери качества продукта.

Таким образом, в результате усовершенствования известной методики получения моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина в водно-щелочной среде путем увеличения в два раза концентрации реагентов и использования непрореагировавшего тозилхлорида в повторном цикле удалось добиться повышения выхода целевого продукта 2 до 58 % с чистотой, не требующей дополнительной его очистки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Modified Cyclodextrins for Chiral Separation: Modification of Cyclodextrin / Eds. W. Tang, S.C. Ng, D. Sun. Berlin: Springer-Verlag, 2013. P. 1-25. doi:10.1007/978-3-642-37648-1.
2. Lai X. H., Ng S. C. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. № 23. P. 4469-4472. doi:10.1016/j.tetlet.2004.04.064.
3. Muderawan I. W., Ong T. T., Lee T. C., Young D. J., Ching B.C., Ng S.C. // *Tetrahedron Lett.* 2005. V. 46. № 46. P. 7905-7907. doi:10.1016/j.tetlet.2005.09.099.
4. Tang W., Ng S. C. // *Nat. Protoc.* 2008. V. 3. № 4. P. 691-697. doi:10.1038/nprot.2008.37.
5. Petter C. R., Salek J.S., Sikorski C.T., Kumaravel G., Lin F.T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1990. V. 112. № 10. P. 3860-3868. doi:10.1021/ja00166a021.
6. Trellenkamp T., Ritter H. // *Macromolecules.* 2010. V.43. № 13. P. 5538-5543. doi:10.1021/ma100812q.
7. Brady B., Lynam N., O'Sullivan T., Ahern C., Darcy R., Shea K.M., Danheiser R.L. // *Organic Syntheses.* 2000. V. 77. P. 220-224. doi:10.15227/orgsyn.077.0220. 5.
8. Byen Hoe-Sup, Zhong N., Bittman R. // *Organic Syntheses.* 2000. V. 77. P. 225-228. doi:10.15227/orgsyn.077.0225.
9. Law H., Benito J.M., Fernández G. J.M., Jicsinszky L., Crouzy S., Defaye J. // *J. Phys. Chem. B.* 2011. V. 115. P. 7524-7532. doi:10.1021/jp2035345.
10. Law H., Baussanne I., Fernandez J.M.G., Defaye J. // *Carbohydr. Res.* 2003. V. 338. № 5. p. 451-453. doi:10.1016/S0008-6215(02)00482-2.
11. Yin J.J., Sharma S., Shumyak S.P., Wang Z-X, Zhou Z-W, Zhang Y., Guo P., Li C-Z, Kanwar J.R., Yang T., Mohapatra S.S., Liu W., Duan W., Wang J.C., Li Qi, Zhang X., Tan J., Jia L., Liang J., Wei M.Q., Li X., Zhou S.-F. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Folic Acid Receptor-Targeted, β-Cyclodextrin-Based Drug Complexes for Cancer Treatment. // *PLoS ONE.* 2013. V.8. № 5. doi:62289. doi:10.1371/journal.pone.0062289.
12. Trellenkamp T., Ritter H. // *Macromolecules.* 2010. V.43. № 13. P. 5538-5543. doi:10.1021/ma100812q.