

УДК 547.245/246 + 547.79 + 542.91

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

© 2019 г. В. В. Новокшенов^a, Нгуен Тхи Тху Суан^b, Н. С. Шаглаева^b *

^a ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН»,
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1

^b ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет»,
664074, Россия, г. Иркутск, ул. Лермонтова 83

*e-mail: ShaglaevaNS@yandex.ru

Поступила в редакцию 04 декабря 2018 г.

После доработки 15 августа 2019 г.

Принята к публикации 16 августа 2019 г.

Предложен усовершенствованный метод синтеза моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина реакцией β-циклодекстрина с *n*-толуолсульфохлоридом в водно-щелочной среде. Установлено, что повторное использование непрореагировавшего хлорангидрида *n*-тозилхлорида для обработки вновь подщелоченного фильтрата после отделения целевого продукта, уменьшение объема использованной воды вдвое и подобранные оптимальные условия процесса повышают выход [6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина до 58% без потери качества продукта реакции.

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

DOI: 10.1134/S0514749219100161

Циклодекстрины представляют собой перспективный класс соединений с большими возможностями их применения в супрамолекулярной химии, хроматографии, фармакологии, медицине, косметологии, парфюмерии, пищевой и в других отраслях промышленности. Практическая важность циклодекстринов возрастает и расширяется для их производных, делая необходимым поиск путей направленной химической функционализации циклодекстринов, что представляет собой сложную задачу из-за присутствия большого количества близких по реакционной способности пространственно сближенных гидроксильных групп в циклодекстрине, а также из-за наличия внутренней полости, обладающей склонностью к образованию соединений включения с реагентами.

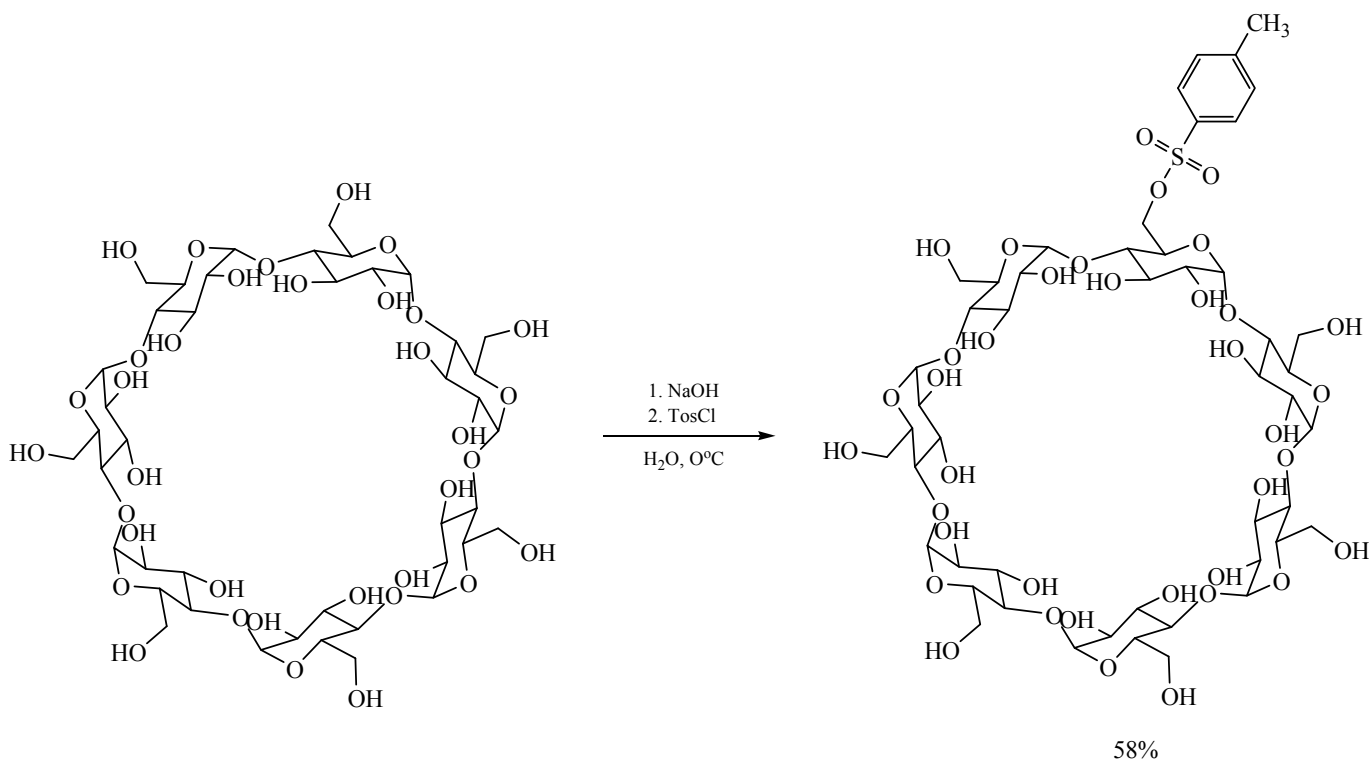
Среди многочисленных производных β-циклодекстринов особое внимание исследователей привлекает моно [6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрин, который является важнейшим перкурсором для последующего синтеза на его основе новых функционально замещенных производных [1].

Существующие в настоящее время методы синтеза моно [6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина с *n*-толуолсульфохлоридом в пиридине [2], в смеси воды и ацетонитрила [3], в ДМФА [4], через промежуточное образование комплекса с Cu²⁺ [5] или тозилированием β-циклодекстрина 1-(4-толил-сульфонил)имидазолом [6] используют токсичные растворители, многостадийны, длительны и энергоемки.

В работах [7–9] осуществлен синтез моно [6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина в водно-щелочном растворе с выходом целевого продукта от 11% до 43%. В экспериментальном плане водно-щелочные условия просты и удобны, но широкий разброс выходов моно [6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина указывает на необходимость усовершенствования методики его синтеза.

В настоящей работе осуществлено усовершенствование методики синтеза моно[6^A-O-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина в водно-щелочной среде.

Схема 1.



С целью модифицирования методики, приведенной в работе [8], нами осуществлено уменьшение объема использованной воды вдвое и после окончания процесса тозилрования реакционная смесь отфильтровывалась от избытка *n*-толуолсульфохлорида, а целевой продукт выделялся из реакционной среды подкислением до нейтральной среды (схема 1). Удаление из среды непрореагировавшего *n*-толуолсульфохлорида до конечной обработки реакционной смеси (подкисления) позволяет получить конечный продукт с чистотой, не требующей дополнительной его очистки.

Таким образом, повторное использование непрореагировавшего тозилхлорида для обработки вновь подщелоченного фильтрата после отделения целевого продукта, уменьшение объема использованной воды вдвое и подобранные оптимальные условия реакции позволили повысить выход [6^A-*O*-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина до 58% без потери качества продукта реакции.

Синтез моно[6^A-*O*-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина. В 3-х горловой колбе на 500 мл смешивали 10 г (0.016 моль) β-циклодекстрина и 40 мл H₂O, затем добавляли раствор 1.6 г (0.04 моль) NaOH в 10 мл воды. Полученную смесь охлаждали

до 0°C и присыпали порциями 7 г (0.074 моль) сухого измельченного тозилхлорида в течение 7 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и быстро отфильтровывали раствор от избыточного тозилхлорида на воронке Бюхнера с помощью водоструйного насоса. Отфильтрованный *n*-тозилхлорид временно помещали в морозильную камеру. Фильтрат слегка подкисляли раствором HCl до pH 5–6 и перемешивали 1 ч при 0°C. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали на воронке Бюхнера или отделяли на центрифуге, промывали 2 раза по 10 мл H₂O и высушивали сначала на воздухе, а потом в вакууме. К объединенному фильтрату снова добавляли 1.6 г (0.04 моль) NaOH и заново повторяли синтез с использованием ранее отфильтрованного тозилхлорида. После аналогичной обработки суммарно получали 5.8 г моно[6^A-*O*-(4-толилсульфонил)]-β-циклодекстрина. Выход целевого продукта 58%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.42 с (3H), 3.20–3.65 м (40H), 4.15–4.20 м (1H), 4.30–4.38 м (2H), 4.44–4.57 м (2H), 4.51 уш.с (3H), 4.76 уш.с (2H), 4.83 уш.с (4H), 5.62–5.83 м (14H), 7.42 д (2H, *J* 8.1 Гц), 7.73 д (2H, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.2, 59.3–59.9 м, 68.9, 69.7, 72.0–73.1 м, 80.8–81.5 м, 101.3–102.3

м, 127.6, 129.9, 132.7, 144.8. Найдено, %: С 45.64; Н 5.90; О 45.99; S 2.47. С₄₉Н₇₆О₃₇S. Вычислено %: С 45.65; Н 5.90; О 45.96; S 2.48.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно). Элементный анализ проводили на анализаторе ThermoFinniganFlash EA.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (№ 4.5867.2017/8.9) и с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Modified Cyclodextrins for Chiral Separation: Modification of Cyclodextrin*. Eds. W. Tang, S.-C. Ng, D. Sun. Berlin: Springer-Verlag, **2013**, 1. doi 10.1007/978-3-642-37648-1
2. Tang W., Ng S.-C. *Nat. Protoc.* **2008**, 3, 691. doi 10.1038/nprot.2008.37
3. 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 Q., Zhang X., Tan J., Jia L., Liang J., Wei M.Q., Li X., Zhou S.-F. *PLoS ONE*. **2013**, 8, e62289. doi 10.1371/journal.pone.0062289
4. Lai X.-H., Ng S.-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4469. doi 10.1016/j.tetlet.2004.04.064
5. Law H., Benito J.M., Fernández G.J.M., Jicsinszky L., Crouzy S., Defaye J. *J. Phys. Chem. B*. **2011**, 115, 7524. doi 10.1021/jp2035345
6. Byen H.-S., Zhong N., Bittman R. *Org. Synth.* **2000**, 77, 225. doi 10.15227/orgsyn.077.0225
7. Petter R.C., Salek J.S., Sikorski C.T., Kumaravel G., Lin F.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3860. doi 10.1021/ja00166a021
8. Trelenkamp T., Ritter H. *Macromolecules*. **2010**, 43, 5538. doi 10.1021/ma100812q
9. Brady B., Lynam N., O'Sullivan T., Ahern C., Darcy R., Shea K.M., Danheiser R.L. *Org. Synth.* **2000**, 77, 220. doi 10.15227/orgsyn.077.0220

Synthesis of Mono[6^A-O-(4-tolylsulfonyl)]-β-cyclodextrin

V. V. Novokshonov^a, Nguyen Thi Thu Xuan^b, and N.S. Shaglaeva^{b, *}

^a *Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo 1, Irkutsk, 664033 Russia*

^b *Irkutsk National Research Technical University, ul. Lermontova 83, Irkutsk, 664074 Russia*
*e-mail: ShaglaevaNS@yandex.ru

Received December 4, 2018; revised August 15, 2019; accepted August 16, 2019

An improved method for the synthesis of mono [6^A-O-(4-tolylsulfonyl)]-β-cyclodextrin by the reaction of β-cyclodextrin with *p*-toluenesulfonyl chloride in an aqueous alkaline medium is proposed. It was found that the repeated use of unreacted *p*-tosyl chloride acid chloride to treat the newly alkalized filtrate after separation of the target product, halving the volume of water used and the selected optimal process conditions increase the yield of [6^A-O-(4-tolylsulfonyl)]-β-cyclodextrin to 58% without loss of reaction product quality.

Keywords: β-cyclodextrin, *p*-toluenesulfonyl chloride, mono[6^A-O-(4-tolylsulfonyl)]-β-cyclodextrin