

УДК 541.64.547.83

## ПОЛИАМИНОКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОТРИФОСФАЗЕНА С ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ<sup>1</sup>

© 2008 г. М. А. Ванцян\*, Д. А. Алекперов\*, Н. Ihara\*\*, Г. В. Попова\*, В. В. Киреев\*

\*Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева  
125047 Москва, Миусская пл., 9

\*\*Kitamoto University  
Kitamoto 850-8555, Japan

Поступила в редакцию 26.09.2007 г.

Принята в печать 24.01.2008 г.

С использованием гексакис-(4-аминофенокси)циклотрифосфазена и 1-пиренбутановой кислоты получены и идентифицированы полиаминокислоты с центральным трифосфазеновым циклом и периферийным пиреновым фрагментом. Введение люминофора привело к образованию высокоупорядоченных структур, содержащих фрагменты по три  $\alpha$ -спирали в транс-положении относительно фосфазенового цикла. Характер люминесцентных спектров позволяет предположить наличие пиреновых димеров, что может быть связано с межмолекулярной агрегацией пептидных цепей с концевыми хромофорными группами. Методом ДСК для таких соединений выявлено стеклование, обусловленное “размораживанием” подвижности боковых цепей, и установлено изменение типа спирали полиаминокислотных фрагментов.

В последние годы интенсивно развиваются исследования по синтезу и изучению соединений с откликом на действие внешних факторов, в частности, различные типы облучения – УФ, ИК, лазерное и другие. Люминесцентные метки представляют большой интерес при использовании их в устройствах молекулярной электроники, а также медицине как для диагностики, так и для лечения [1, 2]. Актуальной задачей является также разработка светоиспускающих материалов с переменной управляемой люминесценцией на основе мультифункциональных соединений, способных к самоорганизации и функционированию в супрамолекулярной фазе, например, в виде жидкого кристалла, органогеля или мультислоев [3, 4]. Производные циклофосфазенов в силу своей полифункциональности, биодеградируемости, способности к стекинг-взаимодействию представляют собой уникальные объекты для получения новых “строительных блоков”, пригодных в синтезе разнообразных целевых мультифункциональных адаптивных систем [5, 6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжая ранее начатые исследования по темплатному синтезу (синтезу по шаблону) производных циклофосфазенов [7, 8], мы провели иммобилизацию пиренового хромофора на гексазамещенные циклотрифосфазены (ЦТФ). В качестве исходного соединения был выбран ариламинозамещенный ЦТФ с функциональными аминогруппами в пара-положении бензольного кольца.

Органоциклофосфазен – гексакис-(4-аминофенокси)циклотрифосфазен (I) был использован для введения полиаминокислот, в данном случае полиглутамильных производных, содержащих люминесцентный фрагмент – остаток 1-пиренбутановой кислоты.

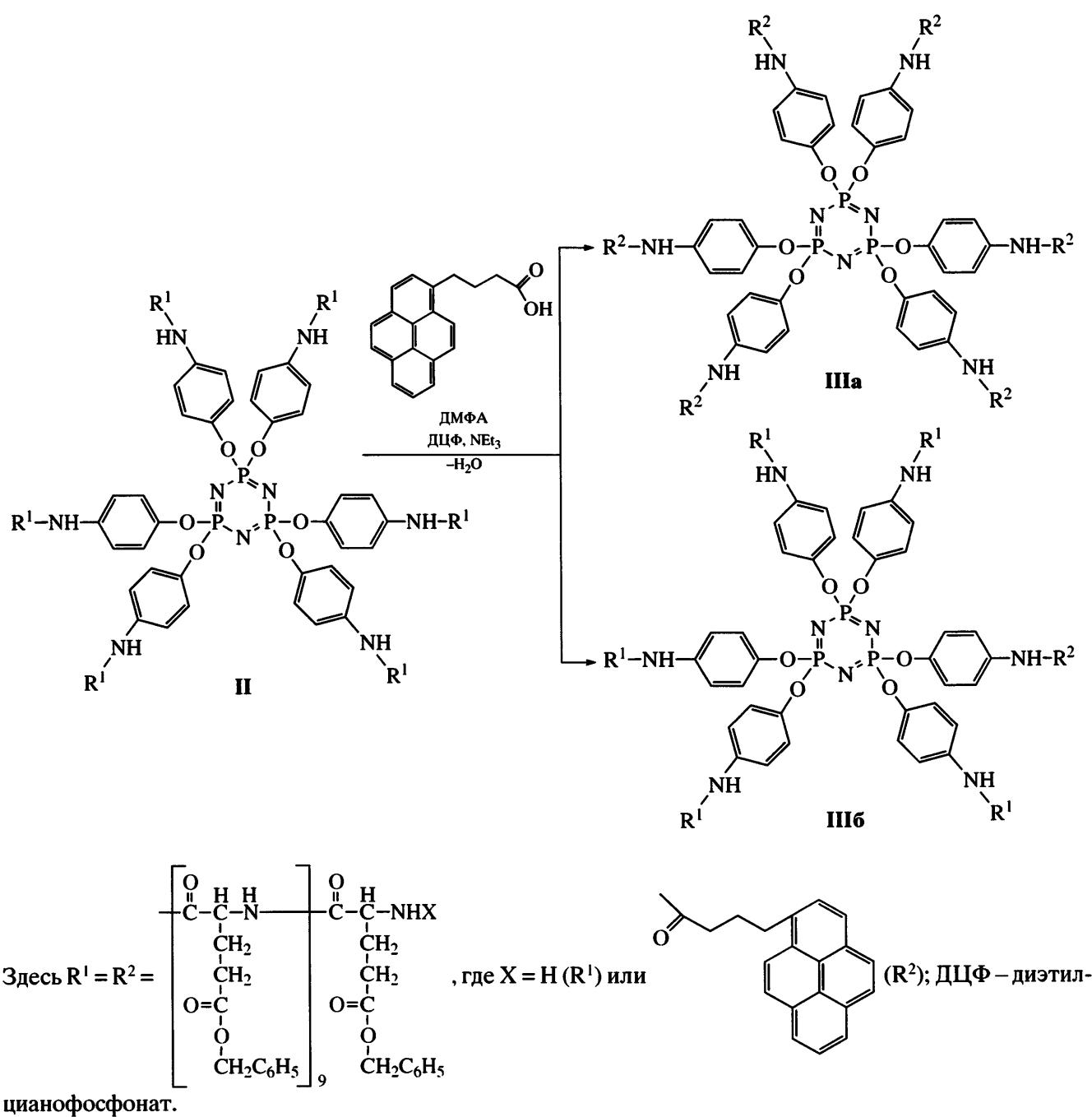
Ранее сообщали об иммобилизации полиглутаминовой кислоты на ЦТФ [7], что привело к высокоупорядоченной звездчатой структуре, в которой “лучи” полиглутаминовой кислоты, отходящие от центрального фосфазенового цикла, находятся в  $\alpha$ -спиральной конформации [9]. Проведенные квантово-химические и структурные исследования подтвердили высокоупорядоченное состояние макромолекулы ЦТФ–ПАК [10]. Ин-

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, Программа “Развитие научного потенциала высшей школы” (подпрограмма 2.2.2).

E-mail: galina@muctr.edu.ru (Попова Галина Викторовна).

тересно было синтезировать подобные соединения с периферическими хромофорами, в данном случае люминесцентными фрагментами, и рассмотреть структурные особенности полученных гибридов. Известно, что полициклические люминесцентные способы к самоорганизации и стекинг-взаимодействиям [11, 12], поэтому следовало ожидать образования организованных ансамблей при введении люминесцентных фрагментов в полiamинокислотные производные ЦТФ. Как правило, светочувствительные производные

полипептидов получают полимераналогичными превращениями боковых функциональных групп аминокислот [13, 14]. В настоящей работе, синтез ПАК, содержащей хромофор на конце цепи, можно было реализовать непосредственным раскрытием N-карбоксиангидрида  $\gamma$ -эфира глутаминовой кислоты первичной аминогруппой циклофосфазенного производного с последующим связыванием амидной связью остатка 1-пиренбутановой кислоты с концевой аминогруппой ПАК по схеме, приведенной ниже.



Полимеризацию N-карбоксиангидрида  $\gamma$ -бензилглутамата (инициатор – гексакис-(4-аминофенокси)циклотрифосфазен) проводили при исходном соотношении мономер : инициатор = 70 : 1,  $M_w$ , полученного продукта, определенная методом ГПХ, составляла 11600 (соединение II), ММР при этом достаточно узкое (не более 1.3). Введение 1-пиренбутановой кислоты осуществляли алкилфосфонатным методом при значительном избытке люминофора. Полученные ранее данные кругового дихроизма (КД) и ИК-спектроскопии показали, что присоединенные к ЦТФ полипептидные цепи находятся в  $\alpha$ -спиральной конформации [9, 10]. В спектре КД наблюдали максимальное поглощение при 190 нм и два минимума при 208 и 220 нм, что указывает на образование правовращающих  $\alpha$ -спиральных структур [7]. В ИК-спектре присутствуют полосы поглощения валентных колебаний Амид I ( $1652\text{ cm}^{-1}$ ) и Амид II ( $1548\text{ cm}^{-1}$ ), свидетельствующих о предпочтительной спиральной конформации. Эта конформация была доминирующей и в целевых соединениях (IIIa, IIIb) – продуктах конденсации 1-пиренбутановой кислоты с концевыми аминогруппами поли- $\gamma$ -бензилглутаматов. Анализ криевых ГПХ позволяет предположить, что ММ полимеров в результате присоединения хромофора выросли (время выхода на хроматограмме уменьшилось). Кроме того, на хроматограмме наблюдалось уширение пика основного продукта.

Данные ИК-, ЯМР-спектров и спектров люминесценции не противоречат структуре ЦТФ-ПАК как с шестью, так и с одним остатком 1-пиренбутановой кислоты (соединения IIIa и IIIb).

Максимумы испускания при 374, 382 и 396 нм на эмиссионных кривых IIIa и IIIb соответствуют мономерным молекулам пирена. Однако наблюдаемый максимум в области 480 нм обусловлен так называемым эксимерным излучением, что позволяет предположить наличие пиреновых димеров. Поскольку отношение интенсивностей при 396 и 480 нм не менялось с изменением концентрации хромофора в пределах 0.1–2.0 ммоль/л, природа возникновения эксимерного излучения у соединения IIIa скорее связана с внутримолекулярными особенностями структуры, нежели с межмолекулярной агрегацией пептидных цепей с концевыми хромофорными группами, так как для образования эксимера пиреновые кольца должны находиться в параллельных плоскостях и

на расстоянии около 4–8 Å [15]. Полипептидные цепи, “растущие” от фосфазенового центра, могут собираться в своеобразные “пучки”, что приводит к достаточно плотному расположению концевых пиреновых групп. Косвенно на это указывает и наличие  $\alpha$ -спиральной конформации, которая стабилизируется внутримолекулярным межцепным взаимодействием [16]. В случае соединения IIIb возникновение эксимерного излучения, возможно, связано с межмолекулярным взаимодействием цепей, содержащих пиреновый фрагмент.

Соединение IIIb дополнительно изучали методами РСА и ДСК. Дифрактограмма IIIb в больших углах ( $q = 0.21\text{--}2.8\text{ \AA}^{-1}$ ,  $q = 4\pi\sin\vartheta/\lambda$ ) содержит ~18 узких рефлексов (рис. 1). Вместе с тем некоторые рефлексы оказываются как бы наложеными на аморфное гало в области от  $q = 1.06\text{ \AA}^{-1}$  до  $q = 2.45\text{ \AA}^{-1}$ ; это свидетельствует о том, что боковые заместители ПБГ-звеньев разупорядочены, в то время как основная пептидная цепь находится в  $\alpha$ -спиральной конформации. Данная дифракционная картина не может быть отнесена к какой-либо из известных форм чистого ПБГ. Проведенный расчет структуры IIIb показал, что образуется триклинная элементарная ячейка с параметрами  $a = 15.52\text{ \AA}$ ,  $b = 16.32\text{ \AA}$ ,  $c = 9.037\text{ \AA}$ ,  $\alpha = 119.24^\circ$ ,  $\beta = 92.64^\circ$ ,  $\gamma = 89.21^\circ$ . Подобное наблюдение соответствует литературным данным, согласно которым присоединение пиренового фрагмента к концевой группе полииаминокислотной цепи может приводить к образованию различных упорядоченных структур [17, 18].

ДСК-кривая соединения IIIb (рис. 2) отмечена двумя пиками. Первый пик (при  $50^\circ\text{C}$ ), вероятно, отвечает переходу в мезофазу; пик около  $100^\circ\text{C}$  может отвечать превращению 7/2-спирали (в которой на два витка приходится семь мономерных звеньев) в спираль 18/5 (на 5 витков 18 звеньев). Около  $20^\circ\text{C}$  происходит стеклование, вызванное “размораживанием” подвижности боковых цепей, что характерно и для поли- $\gamma$ -бензил- $L$ - $\alpha$ -глутамата без фрагментов люминофора [19, 20].

Таким образом, соединения IIIa и IIIb, содержащие остатки 1-пиренбутановой кислоты, являются высокоорганизованными структурами. Вероятно, наибольшей упорядоченностью обладает ЦТФ-ПАК с шестью люминесцентными фраг-

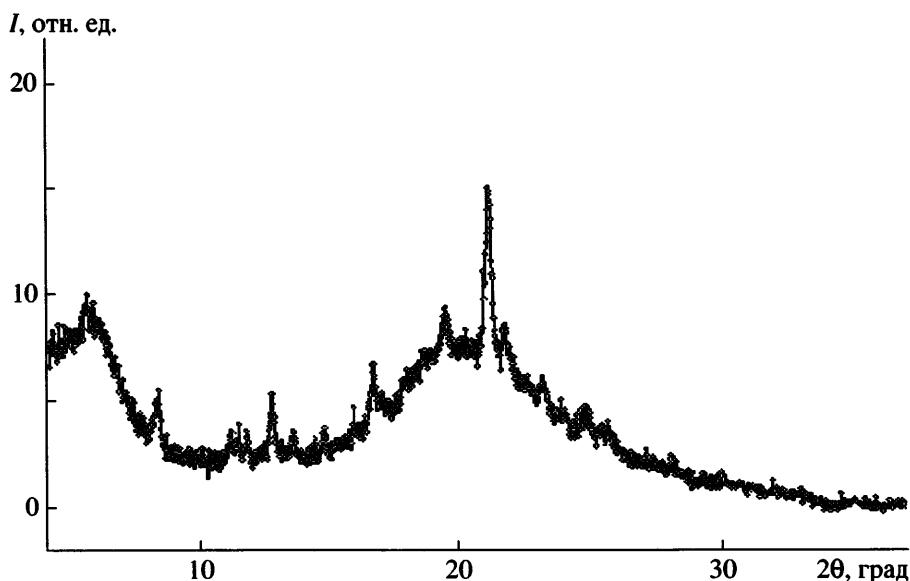
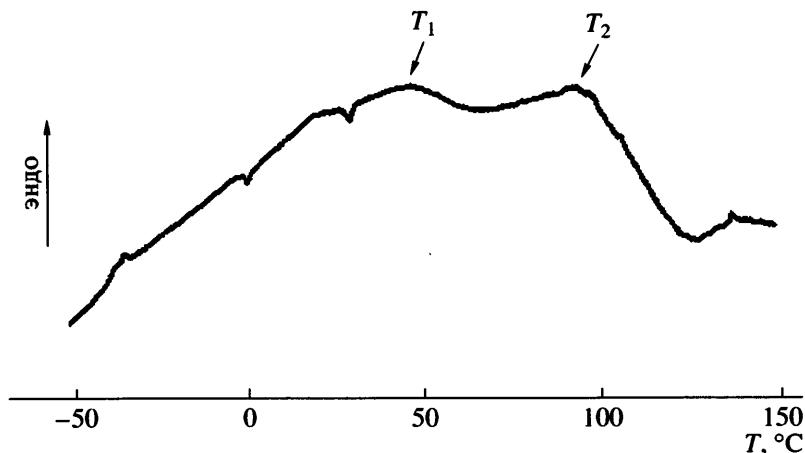


Рис. 1. Дифрактограмма соединения IIIб.

Рис. 2. ДСК-кривая соединения IIIб.  $T_1$  – температура перехода в мезофазу,  $T_2$  – температура изменения типа спирали.

ментами, что делает его перспективным для последующего изучения ансамблей с переменной люминесценцией.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гексахлорциклотрифосфазен (“Aldrich”) дважды перекристаллизовали из *n*-гексана,  $T_{\text{пл}} = 114^\circ\text{C}$ . 4-Нитрофенол, гидрид натрия, диоксид платины (“Aldrich”), ДМФА (для пептидного синтеза), анилин (“Wako”),  $\gamma$ -бензиловый эфир *L*-глутаминовой кислоты, 1-аминопирен, 1-пиренбутановая кислота, этил-4-гидроксибензоат (“Wako”), диэтилцианоfosфонат (“Aldrich”) применяли без

дополнительной очистки. Тетрагидрофуран очищали обработкой бензофеноном и натрием и перегонкой над алюмогидридом лития. Диоксан высушивали едким калием, перегоняли над металлическим натрием.

Гексакис-(4-нитрофенокси)циклотрифосфазен получали по методу, предложенному Allcock [21]. Характеристики соединения:  $T_{\text{пл}} = 263\text{--}265^\circ\text{C}$ , ЯМР  $^{31}\text{P}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_p$ , м.д.: 8.32 (c). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_h$ , м.д.: 8.15 и 7.30 (каждый  $d_{AB}$ , каждый 12Н, аром.). ИК (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 1590 (аром.), 1520 и 1350 (нитрогруппа); 1210, 1185 и 1160 (фосфазеновый цикл).

Соединение I синтезировали в соответствии с ранее описанной методикой [9]. После перекристаллизации из *o*-дихлорбензола получали соединение I в виде бесцветных пластинок с  $T_{пл} = 171\text{--}173^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^{31}\text{P}$  (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta_p$ , м.д.: 11.07 (с). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta_H$ , м.д.: 6.44 и 6.54 (каждый  $d_{AB}$ , каждый 12Н, аром.) и 4.92 (с, 12Н, амино). ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 1625 (амино), 1508 (аром.), 1195, 1178 и 1165 (фосфазеновый цикл).

N-Карбоксиангидрид  $\gamma$ -бензил-L-глутамата (БГ-КА) получен фосгенированием  $\gamma$ -бензил-L-глутамата с использованием трифосгена в сухом ТГФ по методу Dorman [22],  $T_{пл} = 97\text{--}98^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_H$ , м.д.: 7.3–7.4 (м, 5Н, аром.), 6.71 (с, 1Н, NH), 5.14 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>-бензил), 4.40 (тр, 1Н, CH), 2.61 (м, 2Н, глутамат  $\gamma$ -C), 2.10–2.31 (м., 2Н, глутамат  $\beta$ -C). ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 1859 (C=O, ангидридный), 1789 (C=O, ангидридный), 1730 (C=O, сложный эфир).

Соединение II получали следующим образом. Полимеризацию БГ-КА с соединением I в качестве инициатора проводили в растворе сухого ТГФ или ДМФА по методике [9].

Синтез соединения III проводили так. К раствору 274 мг (0.016 ммоля) соединения II и 90 мг (0.3 ммоля) 1-пиренбутановой кислоты в 5 мл ДМФА, охлажденной до 0°C, прибавляли 30 мг (0.19 ммоля) диэтилцианофосфоната при перемешивании. Далее в реакционную смесь при охлаждении вводили 20 мг (0.19 ммоля) триэтиламина в 1 мл ДМФА и перемешивали при 0°C 4 ч, затем при комнатной температуре 36 ч. Реакционную массу переосаждали из воды, осадок промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты, водой и метанолом последовательно, выход 75%. Аналогично получали соединение IIIб, при этом мольное соотношение концевых аминогрупп I и пиренбутановой кислоты равно 1 : 1.1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_H$ , м.д.: 7.95–8.25 (аром., пирен), 7.90 (с, 1Н, NH), 7.11–7.39 (м, 5Н, аром.), 5.16 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>-бензил), 4.63 (тр, 1Н, CH), 2.45 (м, 2Н, глутамат  $\gamma$ -C), 2.18 и 1.94 (м., 2Н, глутамат  $\beta$ -C). Спектр ИК (KBr), см<sup>-1</sup>: 1732 (C=O), 1652 (Амид I), 1548 (Амид II). Молекулярная масса соединения IIIa  $M_w = 13600$ , IIIб – 11900 (ГПХ).

Хроматографический контроль однородности химических соединений осуществляли на пластинах "Silufol UV-254". Проявители: нингидрин, пары йода, УФ-облучение.

Спектры ЯМР записывали на приборе "Varian 400 МГц", внутренний стандарт для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  тетраметилсиликан, для спектров ЯМР  $^{31}\text{P}$  – 0.485 М раствор трифенилфосфата в CDCl<sub>3</sub>. Измерение кругового дихроизма проводили в гексафтормизопропаноле на спектрополяризаторе Jasco J-725 в кювете объемом 3 мл, длиной пути 1 см, со сканированием от 300 до 185 нм каждые 0.5 нм, в среднем 8 сканирований. ИК-Фурье спектры записывали на спектрометре FTIR-5M в таблетке с KBr и (или) в пленке из смеси гексафтормизопропанол : хлороформ (1 : 1). Спектры люминесценции записывали на приборе ЕР-550А при длине волны возбуждения  $\lambda = 337$  нм, источник излучения – азотный лазер. ММ находили методом ГПХ на высокоскоростном жидкостном хроматографе "Waters-600", элюент – ДМФА при 30°C с адсорбентом TSK-gel-Super NMM, стандарт – ПС.

РСА выполняли с помощью дифрактометра ДРОН-3 (CuK $\alpha$ -излучение, изогнутый кварцевый монохроматор). Порошки запаивали в лавсановые пакеты, при этом толщина образца составляла 1.0–1.5 мм. Анализ соединений с помощью ДСК осуществляли на калориметре "Perkin-Elmer" (модель DSC-7) со скоростью нагревания/охлаждения 20 град/мин в области  $-50\text{...}+130^{\circ}\text{C}$ , навеска 5–6 мг. Температуру переходов определяли как максимумы соответствующих эндотермических пиков на кривой нагревания с точностью  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barry C.E. // Modern drug development. Infect. Diseases. 2003. V. 2. № 2. P. 137.
- Deo S.K., Dourant S. // J. Analyt. Chem. 2001. V. 369. № 4. P. 258.
- Malinsky J.E., Vienot J.G., Jabbour J.E. // Chem. Mater. 2002. V. 14. № 7. P. 3054.
- Sun T.X., Jabbour J.E. // MRS Bull. 2002. V. 27. № 5. P. 309.
- Advanced Macromolecules and Supramolecular Materials and Processes / Ed. by K.E. Geckeler. New York: Kluwer Acad. Plenum Publ., 2003.
- Percec V. // Nature. 2002. V. 417. № 6890. P. 384.
- Alekperov D., Shiroasaki T., Sakurai T., Popova G., Kireev V., Ihara H. // Polym. J. 2003. V. 35. № 5. P. 417.

8. Popova G., Kireev V., Spitsyn A., Ihara H., Scherbi-na M., Chvalun S. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2003. V. 390. № 1. P. 91.
9. Попова Г.В., Алексперов Д.А., Sakurai T., Ihara H., Киреев В. В. // Высокомолек. соед. Б. 2006. Т. 48. № 8. С. 1514.
10. Ванцян М.А., Бобров М.Ф., Попова Г.В., Киреев В.В., Цирельсон В.Г. // Высокомолек. соед. А. 2007. Т. 49. № 3. С. 533.
11. Lee S., Chen B., Fredrickson D. C., DiSalvo F. J., Lobkovsky E., Adams J. A. // Chem. Mater. 2003. V. 15. № 7. P. 1420.
12. Wang Y., Wang H., Liu Y., Di C., Sun Y., Wu W., Gui Yu G., Zhang D., Zhu D. // J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. № 40. P. 13058.
13. Sisido S., Inai Y., Imanishi Y. // Macromolecules. 1990. V. 23. № 6. P. 1665.
14. Махер Халид, Елисеева Е.Н., Попова Г.В., Юдин С.Г. // Высокомолек. соед. Б. 1994. Т. 36. № 3. Р. 515.
15. Someharju P. // Chem. Phys. Lipids. 2002. V. 116. № 1. P. 57.
16. Higashi N., Koga T., Niwa N., Niwa M. // Chem. Commun. 2000. V. 5. № 5. P. 361.
17. Jones G., Vullev V.I. // Org. Lett. 2001. V. 3. № 16. P. 2457.
18. Jones G., Vullev V.I. // Org. Lett. 2002. V. 4. № 23. P. 4001.
19. Papadopoulos P., Floudas G., Klok H.-A., Schnell I., Pakula T. // Biomacromolecules. 2004. V. 5. № 1. P. 81.
20. Watanabe J., Uematsu I. // Polymer. 1984. V. 25. № 12. P. 1711.
21. Allcock H., Austin P., Rakowsky T. // Macromolecules. 1981. V. 14. № 6. P. 1622.
22. Dorman L.C., Shiang W.R., Meyers P.A. // Synth. Commun. 1992. V. 22. № 22. P. 3257.

## Poly(amino acid) Derivatives of Cyclotriphosphazene with Luminescent Fragments

**М. А. Ванцян<sup>a</sup>, Д. А. Алексперов<sup>a</sup>, Н. Ихара<sup>b</sup>, Г. В. Попова<sup>a</sup>, and В. В. Киреев<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Mendeleev University of Chemical Technology, Miusskaya pl. 9, Moscow, 125047 Russia

<sup>b</sup> Kumamoto University, Kumamoto 850-8555, Japan

e-mail: galina@muctr.edu.ru

**Abstract**—Poly(amino acid)s with the central triphosphazene cycle and the peripheral pyrene moiety were synthesized from hexakis(4-aminophenoxy)cyclotriphosphazene and 1-pyrenebutanoic acid and were characterized. The introduction of the luminophore resulted in the formation of highly ordered structures containing fragments with three  $\alpha$ -helices in the trans position to the phosphazene cycle. The character of luminescence spectra suggests the presence of pyrene dimers, their appearance may be associated with the intermolecular aggregation of peptide chains with chromophore end groups. The DSC data revealed the glass transition due to the freezing-out of the mobility of side chains, as well as an alteration in the helix type of the poly(amino acid) fragments.