

На правах рукописи



КРАЕВАЯ ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИКАРБОКСИЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ ИЗ ГАЛОГЕНИДОВ  $C_{60}Cl_6$  И  $C_{70}Cl_8$**

1.4.3 – органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Черноголовка - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем химической физики Российской академии наук (ИПХФ РАН)

Научный руководитель: кандидат химических наук

**Трошин Павел Анатольевич**

Официальные оппоненты: **Клюев Михаил Васильевич**

доктор химических наук, Заслуженный работник высшей школы РФ, Почетный работник образования Ивановской области, профессор кафедры фундаментальной и прикладной химии Ивановского государственного университета, г. Иваново

**Биглова Юлия Николаевна**

доктор химических наук, доцент кафедры физической химии и химической экологии Башкирского государственного университета, г. Уфа

Ведущая организация: ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), г. Москва

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_ часов \_\_ минут на заседании диссертационного совета 24.1.139.01 (Д 002.102.01) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИФАВ РАН.  
Автореферат размещен на сайте ИФАВ РАН ([www.ipac.ac.ru](http://www.ipac.ac.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.139.01 (Д 002.102.01)



к.х.н. С. В. Афанасьева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Фуллерены являются необычной молекулярной формой углерода и представляют собой замкнутые трёхмерные каркасы, состоящие из пяти- и шестиугольных фрагментов. Фуллерены были впервые обнаружены в 1985 году Р. Кёрлом, Г. Крото и Р. Смолли при масс-спектрометрическом анализе продуктов лазерного испарения графита, за что в 1996 году им была присуждена Нобелевская премия по химии. Наиболее доступными являются фуллерены  $C_{60}$  и  $C_{70}$ , поскольку они являются основными продуктами испарения графита в электрической дуге, что стало основой метода получения фуллеренов в препаративных количествах.

Фуллерены обладают ценными свойствами и уже нашли практическое применение в качестве компонентов моторных масел и косметических средств. Производные фуллеренов широко используются в активном слое органических солнечных и транспортных слоях перовскитных солнечных батарей. Одной из наиболее перспективных областей применения производных фуллеренов является медицина. Известны водорастворимые производные фуллеренов, обладающие мощной противовирусной, антибактериальной, антиоксидантной, антиамилоидной, противоопухолевой и нейропротекторной активностями.

Основным фактором, ограничивающим практическое внедрение производных фуллеренов, в том числе и водорастворимых, является недостаточная эффективность методов их синтеза (длительность, низкие выходы и др.). Широкое распространение получили методы ковалентной функционализации фуллеренов, основанные на реакциях присоединения по кратным связям углеродного каркаса, такие как реакции Бингеля-Хирша и Прато. К сожалению, вышеупомянутые методы позволяют с высокой селективностью получать лишь продукты присоединения по одной двойной связи, тогда как присоединение большего числа аддендов приводит к образованию многокомпонентных трудноразделимых смесей изомеров. Для направленного изменения свойств производных фуллеренов, в том числе и для придания им растворимости в воде, которая требуется для их применения в медицине, необходимо селективное присоединение к каркасу фуллерена большого числа функциональных групп. Как следствие, разработка новых селективных методов синтеза полифункциональных производных фуллеренов является весьма актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** Разработка эффективных способов получения и очистки фуллеренов привела к активному поиску и развитию методов ковалентной функционализации фуллеренового каркаса. Несмотря на то, что к настоящему моменту количество работ по химии фуллеренов исчисляется тысячами, большинство из них посвящено получению моноаддуктов (в основном с помощью реакций Бингеля-Хирша и Прато), тогда как простой и селективный синтез продуктов полиприсоединения остается нетривиальной задачей.

Большие возможности для селективного присоединения нескольких аддендов к каркасу фуллерена открывает высокая подвижность атомов галогенов в составе галогенофуллеренов. Наиболее удобными предшественниками для синтеза полифункциональных производных фуллеренов являются хлорфуллерены  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$ , что связано с высокой доступностью и простотой их получения (реакции хлорирования проводятся на воздухе и позволяют получать продукт в препаративных масштабах с количественными выходами), хорошей растворимостью в неполярных органических растворителях и селективностью реакций этих соединений.

Ранее было показано, что реакции хлорфуллеренов со спиртами, тиолами, фосфитами и аминами и некоторыми другими нуклеофилами позволяют получать соединения с шестью и более (в случае  $C_{70}$ ) аддендами. Существенным недостатком предложенных методов является наличие в структуре получаемых соединений связей углерод-гетероатом между каркасом фуллерена и органическим аддендом, что приводит к низкой стабильности соединений по отношению к гидролизу.

Приведенные выше соображения подчеркивают важность разработки новых методов ковалентной функционализации фуллеренов, в особенности тех, которые позволяют с высокими выходами получать стабильные соединения со связью углерод-углерод между каркасом фуллерена и присоединёнными аддендами.

**Цели и задачи работы.** Целью данной диссертационной работы стала разработка новых эффективных методов синтеза функциональных производных фуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{70}$ , в том числе водорастворимых соединений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие конкретные задачи данной работы:

1. исследование реакционной способности хлорфуллерена  $C_s-C_{60}Cl_6$  по отношению к С-Н кислотам и силиловым эфирам енолов;
2. исследование реакционной способности хлорфуллеренов  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$  по отношению к сложным эфирам ароматических карбоновых кислот (в том числе тиофенсодержащих);
3. разработка простых и эффективных методов синтеза соединений  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$ ,  $C_s-C_{60}Th_5Cl$ ,  $C_s-C_{70}Th_8$ , в том числе в реакциях прямого арилирования  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$  по Фриделю-Крафтсу карбоновыми кислотами;
4. исследование реакционной способности производных фуллерена  $C_s-C_{60}R_5Cl$ , содержащих в своей структуре лабильный атом хлора, в отношении триалкилфосфитов и производных тиофена.

**Научная новизна.** Впервые исследована реакционная способность хлорфуллерена  $C_s-C_{60}Cl_6$  по отношению к таким С-Н кислотам, как диметилвый эфир малоновой кислоты и ацетилацетон в присутствии карбоната калия. Обнаружена реакция хлорфуллерена  $C_s-C_{60}Cl_6$  с трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом.

В реакциях хлорфуллеренов  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$  с тиофенсодержащими сложными эфирами получены новые типы соединений состава  $C_I-C_{60}Th_6$  и  $C_I-C_{70}Th_9H$ .

Разработан эффективный одностадийный метод синтеза водорастворимых производных фуллерена  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$ ,  $C_s-C_{60}Th_5Cl$  и  $C_s-C_{60}Th_8$  с присоединенными остатками ароматических карбоновых кислот и ароматических амидов.

Найдена уникальная реакция производных фуллерена состава  $C_s-C_{60}R_5Cl$  с триалкилфосфитами  $P(OAlk)_3$ , позволившая получить новый класс производных фуллерена  $C_s-C_{60}R_5Alk$ .

Обнаружена реакция  $C_s$ -симметричных соединений  $C_{60}Ar_5Cl$  с производными тиофена, сопровождающаяся миграцией аддендов и изменением точечной группы симметрии молекулы и приводящая к образованию ранее неизвестной группы производных фуллерена состава  $C_I-C_{60}Ar_5Th$ . Соединения  $C_I-C_{60}Ar_5Th$  также взаимодействуют с замещенными тиофенами  $Th'H$  в присутствии кислоты Льюиса с образованием соединений  $C_I-C_{60}Ar_5ThTh'H$  с тремя типами ароматических аддендов.

С использованием разработанных методов синтезировано более 50 новых, в том числе ранее недоступных производных фуллерена  $C_{60}$ .

Показано, что многие полученные водорастворимые производные фуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{70}$  обладают выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), гриппа, простого герпеса и цитомегаловируса. Обнаружена противоопухолевая активность нескольких соединений в отношении клеток карциномы легкого человека. Исследовано влияние двух производных фуллерена на жизненный цикл фибробластов легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ) и определена острая токсичность одного из перспективных водорастворимых производных фуллерена.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлено, что взаимодействие  $C_s-C_{60}Cl_6$  с диметилowym эфиром малоновой кислоты и ацетилацетоном приводит к образованию преимущественно одного продукта с  $C_s$ -симметричной структурой  $C_{60}[CH(C(O)R)_2]_4$  ( $R=Me, OMe$ ). Обнаружена реакция хлорфуллерена  $C_s-C_{60}Cl_6$  с трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом, протекающая при комнатной температуре без использования катализатора. Продуктом этого превращения является  $C_s$ -симметричное производное фуллерена с четырьмя присоединенными остатками метилацетата  $C_{60}(CH_2COOCH_3)_4$ . Наличие в структуре соединения  $C_{60}(CH_2COOCH_3)_4$  реакционноспособной двойной связи позволило провести его селективную функционализацию с использованием реакции Бингеля-Хирша.

Впервые показано, что продуктами реакций хлорфуллеренов  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$  с тиофенсодержащими сложными эфирами являются не только ожидаемые производные со структурами  $C_s-C_{60}Th_5Cl$  и  $C_s-C_{70}Th_8$ , но и ранее неизвестные соединения  $C_1-C_{60}Th_6$  и  $C_1-C_{70}Th_9H$ .

Обнаружено, что в реакциях арилирования хлорфуллеренов  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$  по Фриделю-Крафтсу, катализируемых тетрахлоридом олова, могут быть использованы незащищенные ароматические карбоновые кислоты и ароматические амиды. Предложенный метод позволяет получать водорастворимые производные фуллеренов, в том числе и ранее недоступные соединения, в одну синтетическую стадию.

Показано, что взаимодействие производных фуллерена  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$  и  $C_s-C_{60}Th_5Cl$  с триалкилфосфитами  $P(OAlk)_3$  приводит к образованию не ожидаемых продуктов реакции Арбузова  $C_s-C_{60}R_5[P(O)(OAlk)_2]$ , а соединений  $C_s-C_{60}R_5Alk$ , содержащих в своей структуре пять ароматических и один алифатический адденд. На основании результатов квантово-химических расчётов предложен механизм этой уникальной реакции.

Впервые исследовано взаимодействие соединений  $C_{60}Ar_5Cl$  с производными тиофена в присутствии  $SnCl_4$  и воды. Установлено, что реакция протекает с замещением хлора на тиофеновый остаток и миграцией аддендов на фуллереновом каркасе, приводя к продуктам состава  $C_1-C_{60}Ar_5Th$ . Предложен механизм данного превращения, объясняющий изменение точечной группы симметрии с  $C_s$  на  $C_1$ . Показано, что соединения  $C_1-C_{60}Ar_5Th$  также взаимодействуют с замещенными тиофенами  $Th'H$  в присутствии кислоты Льюиса с образованием производных  $C_1-C_{60}Ar_5ThTh'H$  с тремя типами ароматических аддендов.

На основе найденных нами реакций хлорфуллеренов  $C_s-C_{60}Cl_6$ ,  $C_s-C_{70}Cl_8$  и производных  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$ ,  $C_s-C_{60}Th_5Cl$  были разработаны методы синтеза новых, ранее недоступных соединений, в том числе и водорастворимых. Некоторые из предложенных методов позволяют получать водорастворимые производные фуллеренов в одну стадию без использования трудоемкой хроматографической

очистки с почти количественными выходами, что является важным практическим результатом работы.

Кроме того, исследования биологической активности синтезированных в рамках диссертационной работы новых водорастворимых производных фуллеренов свидетельствуют о том, что они обладают низкой цитотоксичностью, выраженной противоопухолевой, а также противовирусной активностью в отношении вирусов простого герпеса, гриппа А и В, цитомегаловируса, ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Полученные результаты указывают на перспективы создания на основе водорастворимых производных фуллеренов новых лекарственных препаратов.

**Методология и методы исследования.** Для выполнения диссертационной работы были использованы предложенные ранее методы синтеза хлорфуллеренов  $C_5-C_{60}Cl_6$  и  $C_5-C_{70}Cl_8$ , сложных эфиров и амидов ароматических карбоновых кислот. Арилированные производные фуллеренов состава  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$ ,  $C_5-C_{60}Th_5Cl$ ,  $C_{1-C_{60}}Th_6$ ,  $C_5-C_{70}Th_8$ ,  $C_{1-C_{70}}Th_9H$ ,  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th$ ,  $C_{1-C_{60}}Ar_5ThTh'H$  синтезировали в условиях реакции Фриделя-Крафтса. Производные фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5H$  и  $C_5-C_{60}Th_5H$  были получены по известной реакции  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  или  $C_5-C_{60}Th_5Cl$  с  $PPh_3/H_2O$ . Алкилированные производные фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5Alk$  и  $C_5-C_{60}Th_5Alk$  были получены с использованием разработанного в данной работе метода, основанного на взаимодействии соединений  $C_5-C_{60}R_5Cl$  с триалкилфосфитами. Для получения производных фуллерена с алифатическими аддендами были использованы реакции хлорфуллерена  $C_5-C_{60}Cl_6$  с трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом и 1,3-дикетонами в присутствии карбоната калия.

Для выделения и очистки полученных соединений использовали колоночную хроматографию на силикагеле и препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию. Степень протекания реакций и чистоту выделенных продуктов контролировали с помощью ВЭЖХ. Состав и строение синтезированных соединений были установлены с помощью масс-спектрометрии, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, а в случае соединения **8c** также с использованием рентгеноструктурного анализа.

Биологическая активность полученных производных фуллеренов изучалась коллегами из ИПХФ РАН, Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, Института медицинских исследований Католического университета г. Лёвен (Бельгия), Национального университета Тайваня.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Предложены реакции хлорфуллерена  $C_5-C_{60}Cl_6$  с 1,3-дикарбонильными соединениями и с трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом, которые позволили получить новую группу производных фуллерена  $C_{60}$  с алифатическими аддендами.
2. Разработан эффективный одностадийный метод синтеза водорастворимых производных фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$ ,  $C_5-C_{60}Th_5Cl$  и  $C_5-C_{60}Th_8$  с путем прямого арирования  $C_5-C_{60}Cl_6$  и  $C_5-C_{70}Cl_8$  ароматическими карбоновыми кислотами и амидами.
3. Обнаружена необычная реакция производных фуллерена состава  $C_5-C_{60}R_5Cl$  с триалкилфосфитами  $P(OAlk)_3$ , сопровождающаяся замещением атома хлора на

алкильные остатки. Получены производные фуллерена  $C_5-C_{60}R_5Alk$ , содержащие в своей структуре пять ароматических и один алифатический адденд.

4. Обнаружена реакция арилированных производных фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  с производными тиофена, сопровождающаяся миграцией аддендов на каркасе фуллерена и приводящая к образованию нового класса производных фуллерена  $C_1-C_{60}Ar_5Th$ . Показано, что соединения  $C_1-C_{60}Ar_5Th$  далее взаимодействуют с замещенными тиофенами  $Th'H$  в присутствии кислоты Льюиса с образованием производных  $C_1-C_{60}Ar_5ThTh'H$  с тремя типами ароматических аддендов.

5. Установлено, что полученные в работе новые водорастворимые производные фуллеренов обладают низкой острой токсичностью и цитотоксичностью, выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа, простого герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ, а также противоопухолевой активностью в отношении клеток карциномы легкого человека. Показано, что набор аддендов на каркасе фуллерена определяет способность производных фуллеренов быть индукторами или супрессорами апоптоза в фибробластах легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ).

**Личный вклад автора** в диссертационную работу заключается в анализе литературных данных, постановке задач исследования, в планировании и проведении экспериментов по синтезу производных фуллеренов, разработке и оптимизации методик. Автор проводила анализ полученных экспериментальных данных, в том числе спектральных, и устанавливала строение всех полученных соединений, анализировала результаты исследования биологической активности, готовила статьи к публикации и материалы для апробации работы.

Характеризация соединений методом масс-спектрометрии выполнена совместно с к.х.н. В. М. Мартыненко (ИПХФ РАН), к.х.н. Н. С. Лукониной и д.х.н. В. Ю. Марковым (МГУ имени М.В. Ломоносова). Установление структуры соединений методом спектроскопии ЯМР выполнено совместно с д.х.н. А. С. Перегудовым, к.х.н. И. А. Годовиковым (Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН) и к.х.н. А. В. Черняком, к.х.н. Н. А. Слесаренко (АЦКП ИПХФ РАН). Установление строения производного фуллерена с пятью ароматическими и одним алифатическим аддендами методом РСА проводилось совместно с д.х.н. С. И. Трояновым (МГУ им. М. В. Ломоносова). Квантово-химические расчёты проводились д.х.н. А. Ф. Шестаковым (ИПХФ РАН). В. С. Большакова (ИПХФ РАН) участвовала в синтезе отдельных соединений. Проф. Я. Бальзарини, проф. Д. Сколс (Католический университет г. Лёвен, Бельгия), д.б.н., проф. А. А. Куц, к.б.н. Р. Р. Климова, к.б.н. Н. Е. Фёдорова (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи), д.б.н. В. В. Зарубаев, Е. О. Синегубова (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера) обеспечили проведение исследований цитотоксичности и противовирусной активности производных фуллеренов. К.б.н. Е. С. Ершова, к.б.н. В. Сергеева, к.б.н. Л. В. Каменева, д.б.н. С. В. Костюк (Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова) исследовали эффекты, оказываемые производными фуллерена на ФЛЭЧ. Проф. Shan-hui Hsu и Dr. Hung-Jin Huang (Национальный университет Тайваня) исследовали противоопухолевую активность производных фуллерена. К.б.н. Д. В. Мищенко и сотрудники группы экспериментальной химиотерапии опухолей (ИПХФ РАН) исследовали острую токсичность водорастворимого производного фуллерена.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием обширного комплекса современных физико-химических и биологических методов исследования.

Основные результаты работы были представлены и обсуждены на 20-м конкурсе научных работ им. С.М. Батурина (г. Черноголовка, 2018 г.) и на следующих конференциях: Конференция «Ломоносов-2016» (Москва, Россия, 2016 г.); Международная конференция по исследованию материалов «EMRS Spring Meeting 2016» (Лилль, Франция, 2016 г.); Международная научно-практическая конференция «Образование и наука для устойчивого развития» (Москва, Россия, 2016 г.); Международная научная конференция «Тенденции в исследовании гриппа» (Санкт-Петербург, Россия, 2017 г.); Конференция «Ломоносов-2017» (Москва, Россия, 2017 г.); Международная научно-практическая конференция «Образование и наука для устойчивого развития» (Москва, Россия, 2017 г.); Международная конференция по исследованию материалов «EMRS Spring Meeting 2017» (Страсбург, Франция, 2017 г.); Конференция «Ломоносов-2018» (Москва, Россия, 2018 г.); Международная конференция по исследованию материалов «EMRS Spring Meeting 2018» (Страсбург, Франция, 2018 г.); Конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 2019 г.); Международная конференция по исследованию материалов «EMRS Fall Meeting 2019» (Варшава, Польша, 2019 г.); Международная весенняя конференция по исследованию материалов «MRS Spring Meeting 2021» (онлайн формат, 2021 г.).

**Публикации.** По материалам работы подготовлено 12 публикаций в рецензируемых научных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 193 страницах, включает введение, обзор литературы, раздел обсуждения результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы (171 библиографическая запись). Текст содержит 62 рисунка, 7 таблиц и 70 схем. **Во введении** обоснована актуальность темы работы; сформулированы цели и задачи исследования; описана его научная новизна, теоретическая и практическая значимость; приведены методы исследований и положения, выносимые на защиту; дана оценка научной новизны полученных результатов; приведены сведения об апробации работы и список публикаций. В главе «**Обзор литературы**» дано описание основных принципов реакционной способности хлорфуллеренов. Систематизированы реакции  $C_5-C_{60}Cl_6$ ,  $C_5-C_{70}Cl_8$ ,  $C_5-C_{70}Cl_{10}$ , приводящие к образованию производных фуллеренов с различными типами связей между углеродным каркасом и присоединенными аддендами, проанализированы имеющиеся данные по противовирусной активности производных фуллеренов. Глава «**Обсуждение результатов**» содержит пять разделов, в которых описаны основные результаты диссертационной работы. Глава «**Экспериментальная часть**» содержит полную информацию об использовавшихся в работе реактивах, материалах и приборах. Дано подробное описание методик синтеза производных фуллеренов, приведены спектральные данные новых соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие хлорфуллерена $C_5-C_{60}Cl_6$ с С-Н кислотами и силиловыми эфирами енолов

Одной из задач данной работы была разработка новых региоселективных методов синтеза производных фуллерена со связью С(каркас)-С(адденд), где адденд



представляет собой алифатический остаток, несущий необходимые солюбилизирующие или другие функциональные группы.

Для решения этой задачи были предложены новые подходы, основанные на реакциях хлорфуллерена  $C_5-C_{60}Cl_6$  с С-Н кислотами (диметилмалонатом, ацетилацетоном) и трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом. В частности, была обнаружена реакция  $C_5-C_{60}Cl_6$  с 1,3-дикарбонильными соединениями (диметилмалонатом, ацетилацетоном), которая протекает при нагревании до 50-85°C и приводит к преимущественному образованию  $C_5$ -симметричных производных фуллерена с четырьмя аддендами **1-2** (схема 1). Было также установлено, что соединение  $C_5-C_{60}(CH_2COOMe)_4$  схожего строения образуется в реакции хлорфуллерена  $C_5-C_{60}Cl_6$  с трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом, которая протекает мгновенно при комнатной температуре без использования катализатора. В молекуле соединения **3** присутствует реакционноспособная двойная связь, насыщение которой с использованием реакции циклопропанирования по Бингелю-Хиршу приводит к продуктам с циклопентадиенильным мотивом присоединения аддендов **4-5** (схема 1).

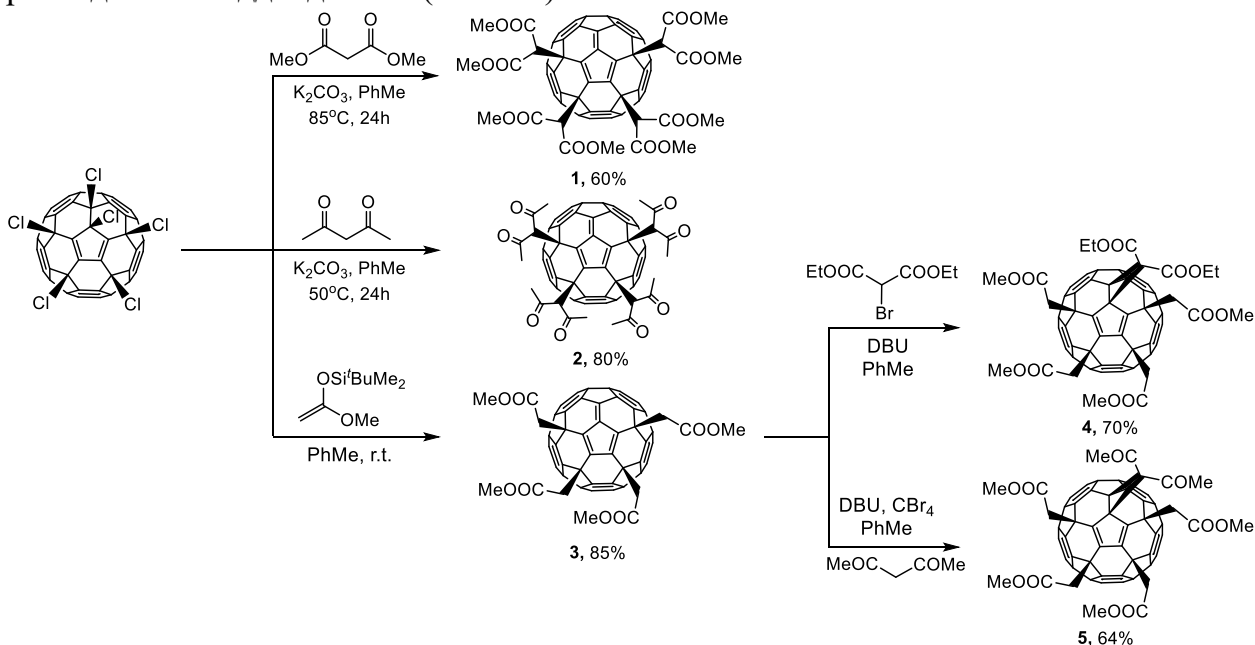


Схема 1

Гидролиз каждого из соединений **1, 3-5** до полного снятия защитных групп привел к образованию трудноразделимых смесей продуктов. Исходя из данных спектроскопии ЯМР, можно предположить, что произошло частичное окисление атомов углерода каркаса и декарбоксилирование малонатных аддендов.

## 2. Взаимодействие хлорфуллерена $C_5-C_{60}Cl_6$ с эфирами фенил- и тиенилалкилкарбоновых кислот в условиях реакции Фриделя-Крафтса

### 2.1. Взаимодействие хлорфуллерена $C_5-C_{60}Cl_6$ с эфирами фенилалкилкарбоновых кислот. Получение соединений $C_5-C_{60}Ar_5Cl$

Существует ряд эффективных методов синтеза водорастворимых производных фуллерена с солюбилизирующими аддендами, присоединенными к каркасу фуллерена по связи С-Н, С-С, С-Р и С-О, однако практическое применение указанных соединений в медицине ограничивает их недостаточная стабильность по отношению к гидролизу в физиологических средах. Высокую стабильность в водных средах демонстрируют в основном лишь производные фуллеренов с аддендами,

присоединенными к каркасу углерод-углеродными связями. Наиболее эффективным подходом к синтезу таких соединений является арилирование  $C_s-C_{60}Cl_6$  по Фриделю-Крафтсу в присутствии каталитического количества  $FeCl_3$ , что приводит к образованию  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$ . Ранее был получен ряд таких производных с присоединенными остатками эфиров фенилуксусной, гидрокоричной, 4-фенилбутановой и других ароматических кислот.

В рамках данной работы мы усовершенствовали существующий подход, заменив катализатор  $FeCl_3$  на  $SnCl_4$ , что позволило в некоторых случаях увеличить выход целевых продуктов реакции  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$  с 40-50% до ~80-90%. Кроме того, нами впервые были получены производные фуллерена с присоединенными остатками эфиров 2-метилфенилуксусной (**7a**), 2-фенилянтранной (**9a**), 3-фенилглутаровой (**10a**), 2-([1,1'-бифенил]-2-илокси)уксусной кислот (**12a**) и флурбипрофена (**13a**). Соединения **6a**, **8a**, **11a** были синтезированы повторно для последующей функционализации (см. раздел 4.4) (схема 2).

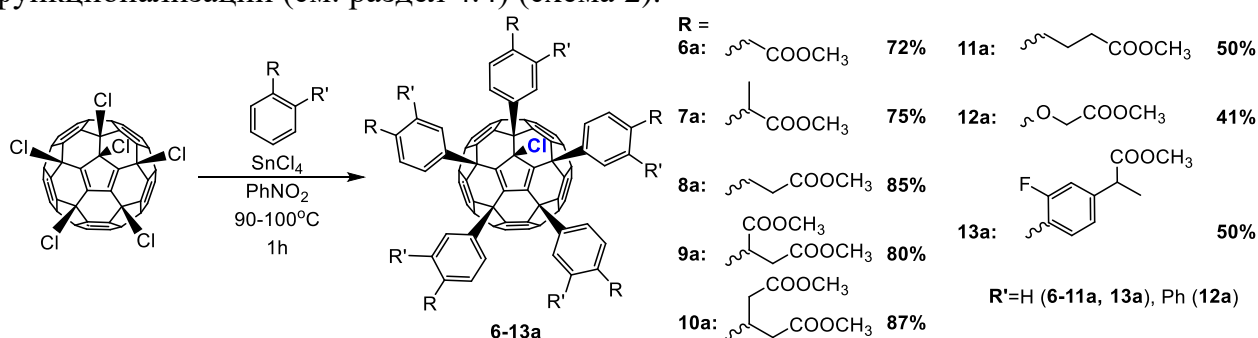


Схема 2

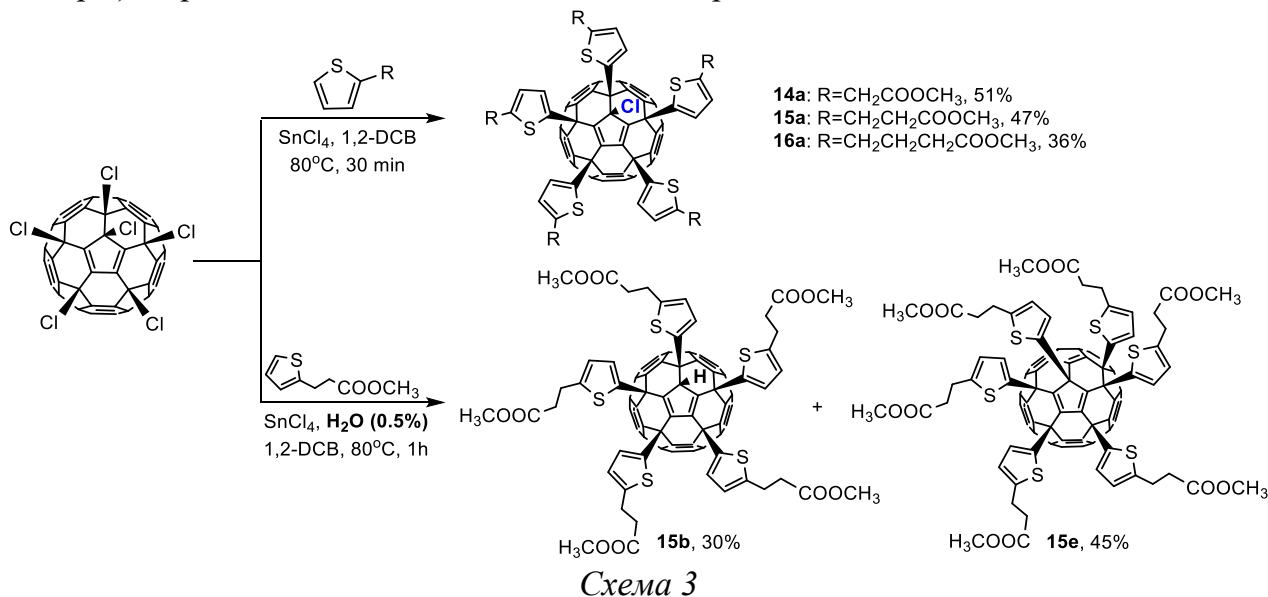
Сложноэфирные группы в составе новых соединений **7a**, **9a**, **10a**, **12a**, **13a** были гидролизированы, что привело к образованию соответствующих поликислот. Полученные кислоты путем обработки стехиометрическим количеством карбоната калия были превращены в калиевые соли, обладающие высокой растворимостью в воде.

## 2.2. Взаимодействие хлорфуллерена $C_s-C_{60}Cl_6$ с эфирами тиенилалкилкарбоновых кислот. Получение соединений $C_s-C_{60}Th_5Cl$ и $C_s-C_{60}Th_6$

В отличие от взаимодействия хлорфуллерена  $C_s-C_{60}Cl_6$  с производными бензола, его реакции с производными тиофена практически не изучены. До недавнего времени была опубликована лишь одна работа, в которой описывалась реакция  $C_s-C_{60}Cl_6$  с тиофеном, однако продукт так и не был полностью охарактеризован. В рамках данной диссертационной работы с целью получения новых водорастворимых производных фуллерена в мягких условиях мы исследовали взаимодействие хлорфуллерена  $C_s-C_{60}Cl_6$  с эфирами тиофенсодержащих кислот (схема 3). С использованием метиловых эфиров 2-(тиофен-2-ил)уксусной, 3-(тиофен-2-ил)пропановой и 4-(тиофен-2-ил)бутановой кислот была получена серия производных фуллерена  $C_s-C_{60}Th_5Cl$  (соединения **14-16a**).

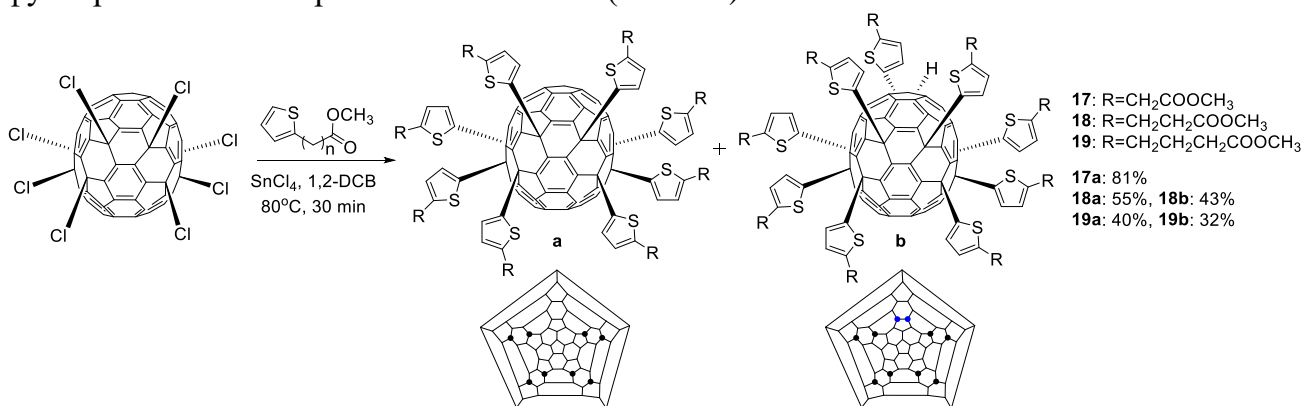
Было обнаружено, что при проведении реакции Фриделя-Крафтса с производными тиофена в присутствии следовых количеств влаги в реакционной смеси вместо ожидаемого продукта  $C_s-C_{60}Th_5Cl$  образуются соединения  $C_s-C_{60}Th_5H$  и  $C_1-C_{60}Th_6$  (схема 3). Это наблюдение было использовано нами для получения производных фуллерена с двумя типами ароматических аддендов (см. раздел 4.4). Строение  $C_1$ -симметричного производного фуллерена  $C_{60}Th_6$  было установлено

методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения (включая корреляционные спектры) с привлечением квантово-химических расчетов.



### 2.3. Взаимодействие хлорфуллерена C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Cl<sub>8</sub> с эфирами тиенилалкилкарбоновых кислот

Основными продуктами реакций хлорфуллерена C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Cl<sub>8</sub> с производными бензола являются соединения со структурой C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Ar<sub>8</sub>. Взаимодействие же C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Cl<sub>8</sub> с производными тиофена до сих пор не изучено. В рамках данной работы мы исследовали возможность использования метиловых эфиров 2-(тиофен-2-ил)уксусной, 3-(тиофен-2-ил)пропановой и 4-(тиофен-2-ил)бутановой кислот в качестве предшественников для получения новых водорастворимых производных фуллерена C<sub>70</sub>. Было показано, что в некоторых случаях реакции протекают с образованием не только продуктов полного замещения атомов хлора C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Th<sub>8</sub>, но и C<sub>i</sub>-симметричных соединений состава C<sub>70</sub>Th<sub>9</sub>H. Последние являются продуктами присоединения еще одного тиофенового остатка и атома водорода к каркасу фуллерена по активированной 6-5 связи (схема 4).



Для уточнения структуры C<sub>i</sub>-симметричных соединений C<sub>70</sub>Th<sub>9</sub>H помимо спектроскопии ЯМР высокого разрешения были дополнительно использованы квантово-химические расчеты, спектроскопия поглощения в УФ и видимом диапазоне.

Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Cl<sub>8</sub> с производными тиофена, изученная с помощью ВЭЖХ, подтвердила *in situ*

превращение  $C_s-C_{70}Th_8$  в производные фуллерена  $C_1-C_{70}Th_9H$  (рисунок 1а). Этот результат указывает на то, что восемь из десяти аддендов в структуре  $C_1-C_{70}Th_9H$  присоединены по тем же положениям, что и в  $C_s-C_{70}Th_8$ . Спектры поглощения в УФ и видимом диапазоне соединений  $C_1-C_{70}Th_9H$  сходны со спектрами ранее описанных производных фуллерена  $C_s-C_{70}(CF_3)_8Cl_2$ ,  $C_s-C_{70}(CF_3)_8(CN)_2$  и  $C_s-C_{70}(CF_3)_8[C(C_6H_4OMe)_2]$ , что позволило предположить, что они имеют одинаковый мотив присоединения (рисунок 1б). Кроме того, были проведены квантово-химические расчеты и предсказаны спектры ЯМР на ядрах  $^1H$  и  $^{13}C$  для возможных изомеров соединения **18b**. Сравнение теоретических и экспериментальных спектров ЯМР показало, что химические сдвиги в спектрах для предложенной структуры наиболее близки к экспериментальным данным.

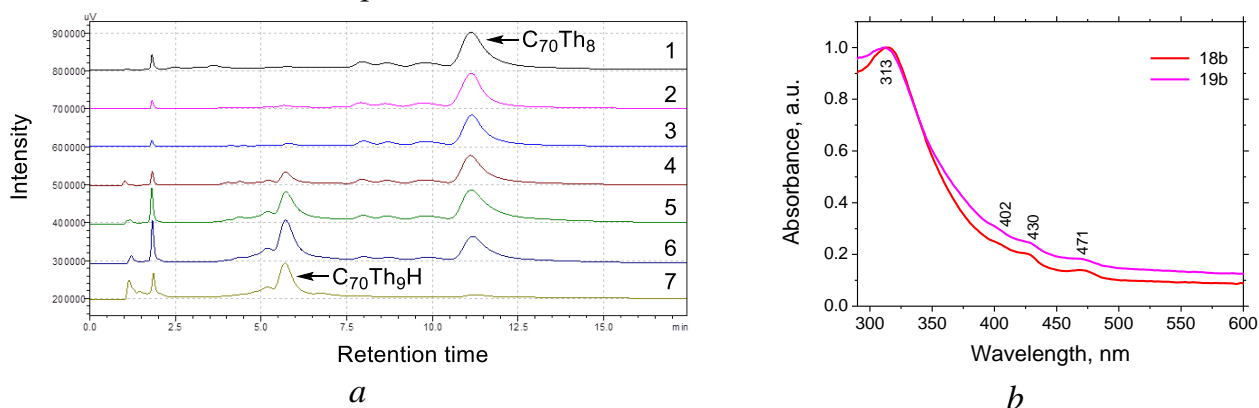


Рисунок 1. Хроматограммы реакции  $C_s-C_{70}Cl_8$  с метиловым эфиром 3-(тиофен-2-ил)пропановой кислоты через ~ 0,5 ч (1), 1 ч (2), 1,5 ч (3), 2,5 ч (4), 3,5 ч (5), 4 ч (6) и 6 ч (7) (а) и спектры поглощения в УФ и видимом диапазоне соединений  $C_1-C_{70}Th_9H$  (б)

Таким образом, из-за небольшого размера атома водорода стерическое отталкивание между орто-расположенными заместителями в структуре  $C_1-C_{70}Th_9H$  невелико, что приводит к присоединению производных тиофена по 7,8-двойной связи  $C_{70}Th_8$ .

Полученные соединения **17-19a,b** были гидролизрованы с образованием соответствующих кислот, которые затем были превращены в полные калиевые соли.

### 3. Взаимодействие хлорфуллеренов $C_s-C_{60}Cl_6$ и $C_s-C_{70}Cl_8$ с ароматическими кислотами

Реакции арилирования хлорфуллеренов по Фриделю-Крафтсу ароматическими соединениями со сложноэфирными группами и их последующий гидролиз приводят к образованию ценных высокостабильных производных фуллеренов, в структуре которых солюбилизирующие адденды присоединены к каркасу углерод-углеродными связями. Однако в препаративном плане этот подход имеет ряд серьезных недостатков. Среди них особенно остро стоит проблема низкой селективности реакций и невысоких выходов продуктов. Значительные сложности также связаны с необходимостью постановки и последующего снятия защитных сложноэфирных групп. Подчеркнем, что стандартные защитные группы (трет-бутиловые, бензиловые и т.п.) несовместимы с условиями проведения реакций арилирования по Фриделю-Крафтсу. Гидролиз сложноэфирных групп в структурах производных фуллеренов протекает медленно (3-5 дней) и в довольно жестких условиях, а также иногда приводит к образованию побочных продуктов из-за частичного декарбоксилирования.

Нам удалось решить обозначенную проблему и разработать высокоэффективный метод синтеза широкого круга водорастворимых производных фуллерена с использованием одностадийного катализируемого тетрахлоридом олова арилирования  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$  (схема 5) ароматическими кислотами. Селективность этих реакций обеспечивается высокой реакционной способностью хлорфуллеренов  $C_s-C_{60}Cl_6$  и  $C_s-C_{70}Cl_8$ , а также оптимизацией условий синтезов. Важно отметить, что разработанная одностадийная процедура арилирования позволила получить ранее недоступные соединения, например, производные с присоединенными остатками амидов (соединения **20-23**), с высокими выходами (~95%) и без хроматографической очистки.

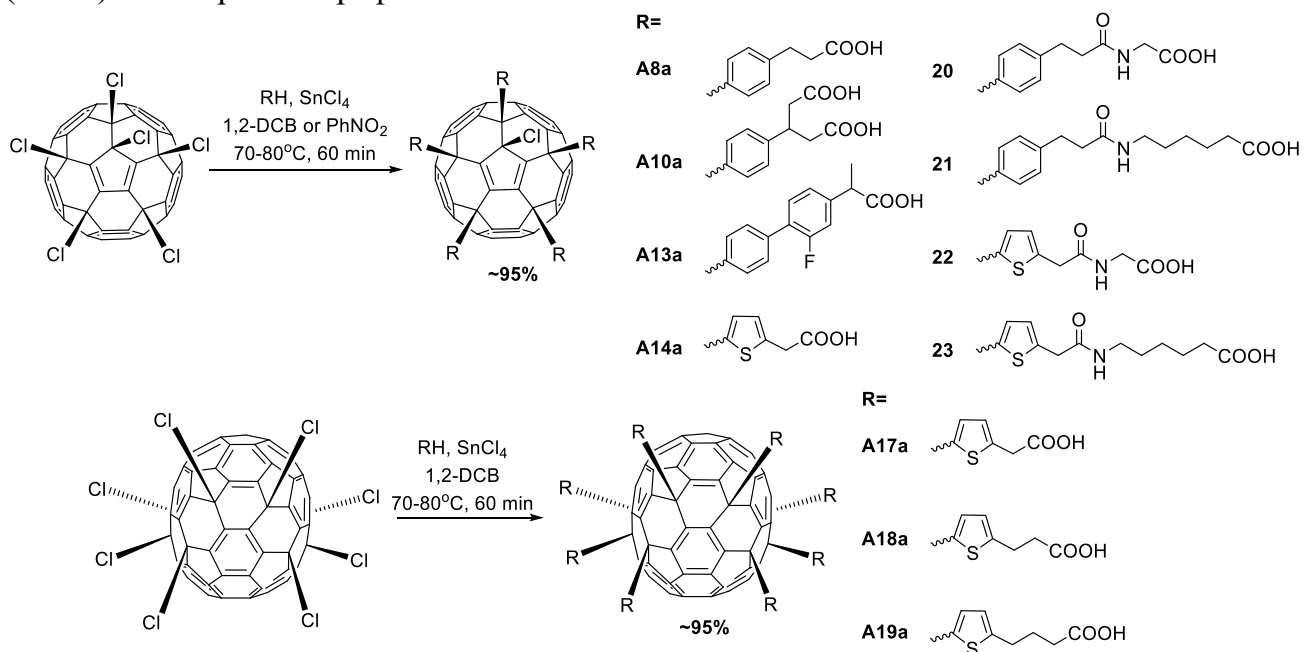


Схема 5

Таким образом, предложенный подход позволяет получать индивидуальные водорастворимые производные фуллеренов в одну стадию с высокими выходами, что делает возможным эффективный синтез этих ценных соединений в больших количествах.

#### 4. Функционализация производных фуллерена $C_s-C_{60}Ar_5Cl$ и $C_s-C_{60}Th_5Cl$

##### 4.1. Переэтерификация сложноэфирных групп в составе производного фуллерена $C_s-C_{60}Ar_5Cl$

Сложноэфирные группы в составе производных фуллерена  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$  можно не только гидролизовать для получения поликарбонновых кислот, но и обрабатывать избытком другого спирта с целью переэтерификации. Такая возможность была продемонстрирована нами на примере реакции производного фуллерена **8a** с пропаргиловым спиртом в присутствии *n*-толуолсульфоновой кислоты (схема 6), которая позволила получить соединение **24** с выходом 73%. Полученное производное фуллерена с пятью концевыми алкиновыми группами может найти применение в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения (клик-реакция).

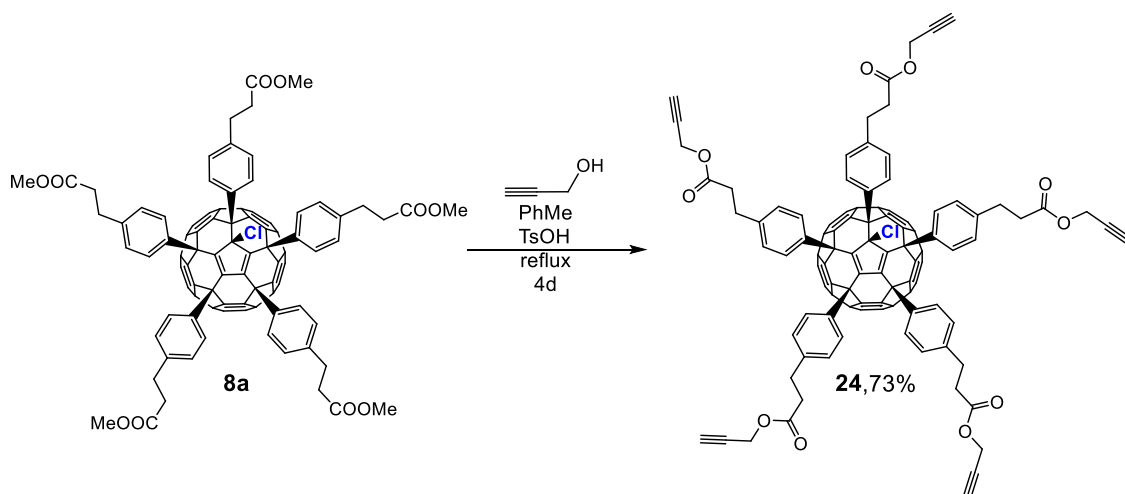


Схема 6

#### 4.2. Получение новых производных фуллерена $C_5-C_{60}Ar_5H$ и $C_5-C_{60}Th_5H$

Известно, что из соединений  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  по реакции восстановительного дегалогенирования с использованием  $PPh_3$  и воды могут быть получены производные состава  $C_5-C_{60}Ar_5H$ , в структуре которых к центральному циклопентадиенильному фрагменту присоединен атом водорода. Последующий гидролиз сложноэфирных групп соединений  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  и  $C_5-C_{60}Ar_5H$  позволяет получать водорастворимые производные фуллерена, демонстрирующие полезные биологические свойства, причем природа центрального заместителя (Cl или H) в значительной степени влияет на биологическую активность соединений. В рамках данной работы мы синтезировали пять новых производных фуллерена с присоединенными остатками эфиров 2-фенилптановой, 3-фенилглутаровой, 2-(тиофен-2-ил)уксусной, 3-(тиофен-2-ил)пропановой и 4-(тиофен-2-ил)бутановой кислот и атомом водорода (схема 7).

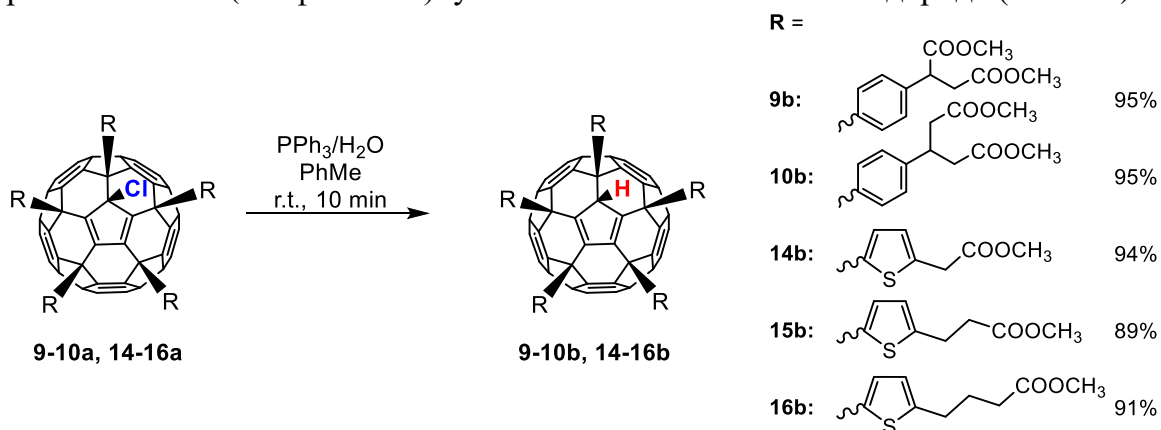


Схема 7

Для получения водорастворимых производных соединения **9-10b** и **14-16b** были гидролизованы до соответствующих кислот, которые были превращены в калиевые соли.

#### 4.3. Реакция производных фуллерена $C_5-C_{60}R_5Cl$ с триалкилфосфитами. Получение соединений $C_5-C_{60}R_5Alk$ ( $Alk=Me, Et, ^iPr, ^nBu$ )

Нами была обнаружена необычная реакция замещения атома хлора на каркасе производных фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  или  $C_5-C_{60}Th_5Cl$  на алкильный радикал при взаимодействии с триалкилфосфитами. Она была использована для синтеза ряда

новых алкилированных производных фуллеренов  $C_s-C_{60}Ar_5Alk$  и  $C_s-C_{60}Th_5Alk$  (схема 8).

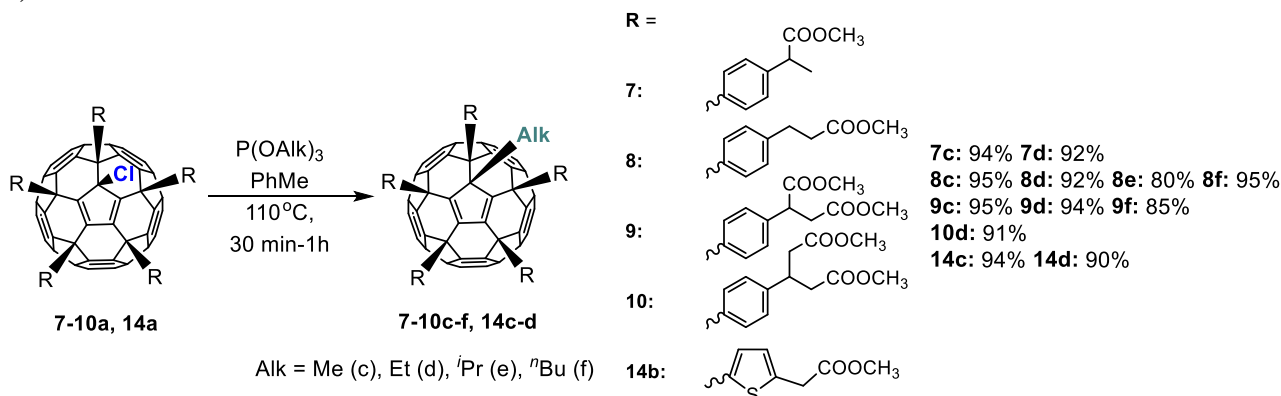


Схема 8

Подобная «обращенная» реакция Арбузова, которая приводит к образованию алкилированных продуктов вместо ожидаемых продуктов с фосфонатной группой, ранее была известна только для таких специфических субстратов, как гексахлорциклопентадиен, 1,2,3,4,5-пентахлорциклопентадиен и гексабромциклопентадиен. Кроме того, алкилфториды и фосфиты реагируют с образованием аномальных продуктов в условиях Арбузова. Мы впервые продемонстрировали возможность протекания данной реакции с производными фуллерена  $C_s-C_{60}Ar_5Cl$  и  $C_s-C_{60}Th_5Cl$ .

Обнаруженная реакция интересна с фундаментальной точки зрения. Чтобы глубже понять механизм этого превращения, было проведено квантово-химическое моделирование взаимодействия в системе « $C_{60}Ph_5Cl + P(OMe)_3$ » с использованием теории функционала электронной плотности (DFT). Показано, что стерические затруднения, вызываемые фенильными заместителями на стадии элиминирования алкилгалогенида из  $C_{60}Ph_5P(OMe)_3Cl$ , блокируют классический путь реакции Арбузова. Это приводит к реализации альтернативного пути и образованию продукта алкилирования со структурой  $C_{60}Ph_5Me$  (схема 9).

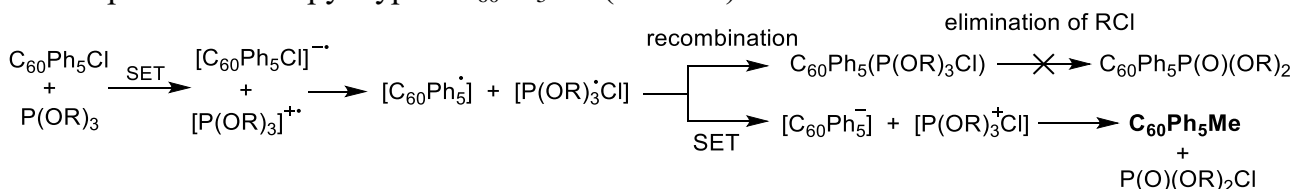


Схема 9

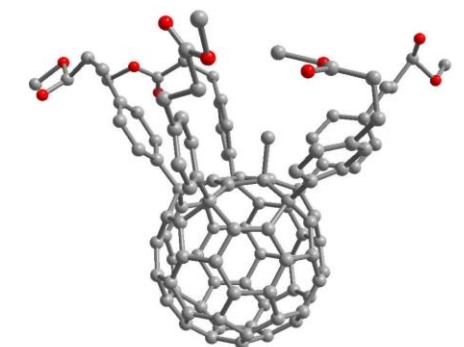


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **8c** по данным рентгеноструктурного анализа

Для соединения **8c** удалось получить монокристалл, что позволило подтвердить его строение также рентгеноструктурным анализом (рисунок 2).

Полученные с использованием найденной новой реакции соединения **7c-d**, **8c-f**, **9c,d,f**, **10d**, **14c,d** были превращены в соответствующие кислоты путем кислотного гидролиза защитных сложноэфирных групп. Водорастворимые калиевые соли были получены путем обработки соответствующих кислот стехиометрическим количеством карбоната калия.

#### 4.4. Взаимодействие производных фуллерена $C_5-C_{60}Ar_5Cl$ с замещенными тиофенами

Неконтролируемое образование большого числа региоизомеров во время многократного присоединения функциональных групп к каркасу фуллерена представляет собой главную проблему в синтезе производных фуллерена с несколькими типами аддендов.

Производные фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  представляют большой интерес для синтеза бифункциональных соединений путем замещения довольно лабильного атома хлора. Нами была обнаружена промотируемая следовыми количествами воды реакция производных  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  с производными тиофена (схема 10).

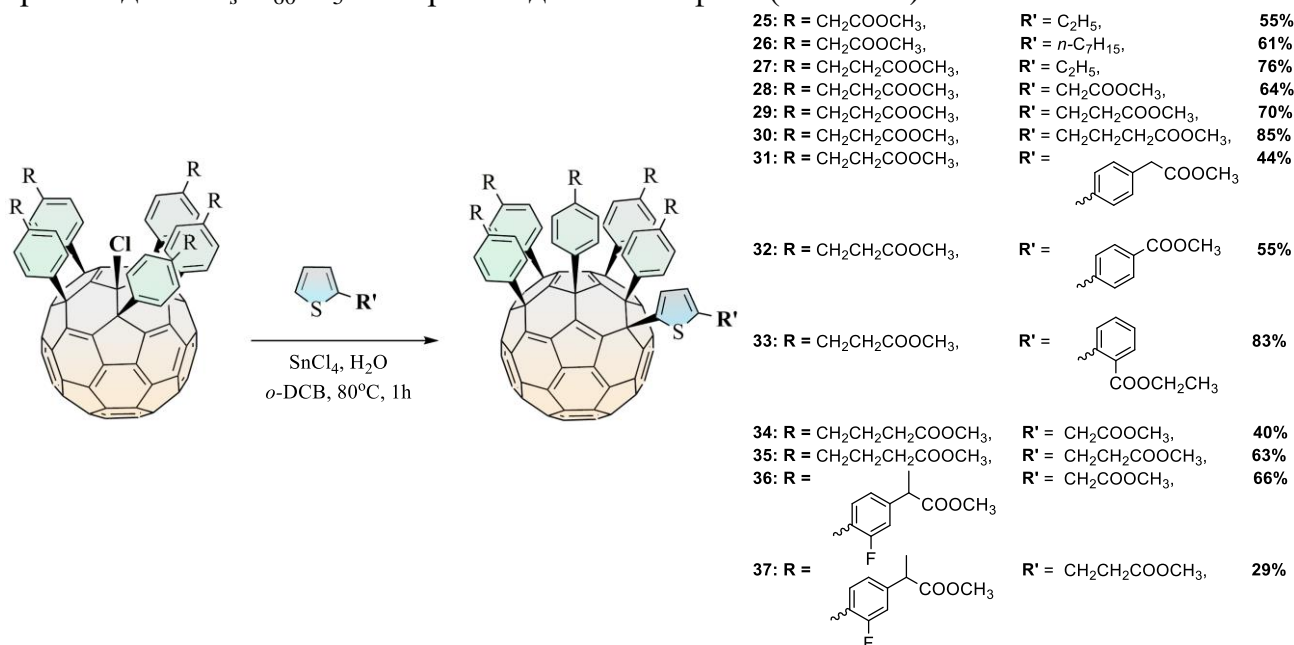


Схема 10

Используя ряд соединений  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$ , полученных как описано в разделе 2.1., и различные производные тиофена с заместителями в  $\alpha$ -положении, мы синтезировали бифункциональные производные с выходами 29–85%. Помимо основных продуктов в некоторых случаях в следовых количествах были выделены побочные  $C_5-C_{60}Ar_5H$  и  $C_1-C_{60}Ar_5Th_2H$ . Обнаруженная нами реакция является первым примером эффективного синтеза производных фуллерена с двумя типами ароматических аддендов.

Был предложен механизм образования производных  $C_1-C_{60}Ar_5Th$ , объясняющий изменение точечной группы симметрии молекулы (схема 11). Вероятно, реакция начинается с генерации протонов в реакции  $SnCl_4$  с  $H_2O$ . Протоны являются достаточно мобильными и небольшими, что позволяет им атаковать стерически труднодоступный атом Cl в  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$ . Удаление хлорид-аниона в форме HCl приводит к образованию нестабильного антиароматического катиона. Известно, что такой катион легко претерпевает 1,2-сдвиг одного из аддендов, что приводит к образованию более стабильного аллильного карбокатиона. Аллильный карбокатион реагирует с производным тиофена, что приводит к присоединению адденда в наиболее реакционноспособном и наименее стерически затрудненном положении. Наконец, депротонирование интермедиата приводит к образованию  $C_1$ -симметричного производного фуллерена  $C_{60}Ar_5Th$ .



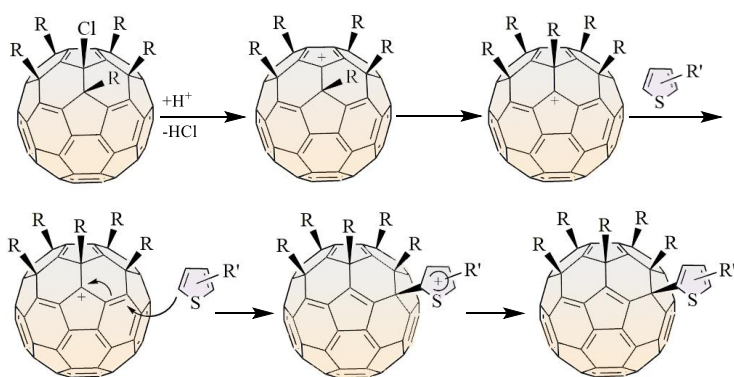


Схема 11

Для дополнительного подтверждения предлагаемого мотива присоединения аддендов были проведены квантово-химические расчеты DFT. Предложенная структура  $C_{60}Ar_5Th$ , представленная на схеме 10, имеет самую низкую энергию среди ряда выбранных изомерных структур и демонстрирует превосходное

соответствие между предсказанными химическими сдвигами  $sp^3$  гибридованных атомов углерода фуллеренового каркаса и их экспериментальными значениями. Последующая функционализация производных фуллерена  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th$  (см. раздел 4.5) привела к образованию новых соединений  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th_2H$  и  $C_{1-C_{60}}Ar_5ThTh'H$ . Однозначное определение их строения стало ключевым моментом в доказательстве мотива присоединения также и в структурах соединений **25-37**.

Производные фуллерена **25-32**, **34-35** были превращены в кислоты, которые обработкой карбонатом калия были переведены в водорастворимые соли.

#### 4.5. Взаимодействие производных фуллерена $C_{1-C_{60}}Ar_5Th$ с замещенными тиофенами

Образование в следовых количествах в реакционной смеси производных  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th_2H$  при синтезе соединений  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th$  позволило нам предположить, что эти соединения можно получить непосредственно из  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th$  в условиях реакции Фриделя-Крафтса. С использованием этого подхода было синтезировано четыре новых соединения **38-41**, содержащих в своей структуре семь ароматических аддендов и атом водорода (схема 12). Причиной селективного образования единственного изомера  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th_2H$  является, вероятно, наличие в структуре исходного соединения  $C_{1-C_{60}}Ar_5Th$  реакционноспособной двойной 6-5 связи, по которой и происходит присоединение молекулы производного тиофена. Стоит отметить, что данное превращение в целом схоже с образованием соединений  $C_{1-C_{70}}Th_9H$  из  $C_{1-C_{70}}Th_8$  (см. раздел 2.3), которое тоже представляет собой формальное присоединения остатка тиофена и атома водорода к двойной связи фуллеренового каркаса. Вероятно, механизм данной реакции схож с механизмом взаимодействия алкенов (в данном случае производного фуллерена с реакционноспособной двойной связью) и аренов (в данном случае производного тиофена) в условиях катализа кислотами, и включает в себя стадии протонирования двойной связи молекулы алкена (производного фуллерена) с образованием карбокатиона, который затем взаимодействует с ареном по механизму  $S_EAr$ . Источником протонов в данном случае могут сложить продукты взаимодействия  $SnCl_4$  со следовыми количествами влаги, которые присутствуют в реакционной смеси.\*

\* Данная часть работы была выполнена совместно с лаборантом ИПХФ РАН В.С. Большаковой.

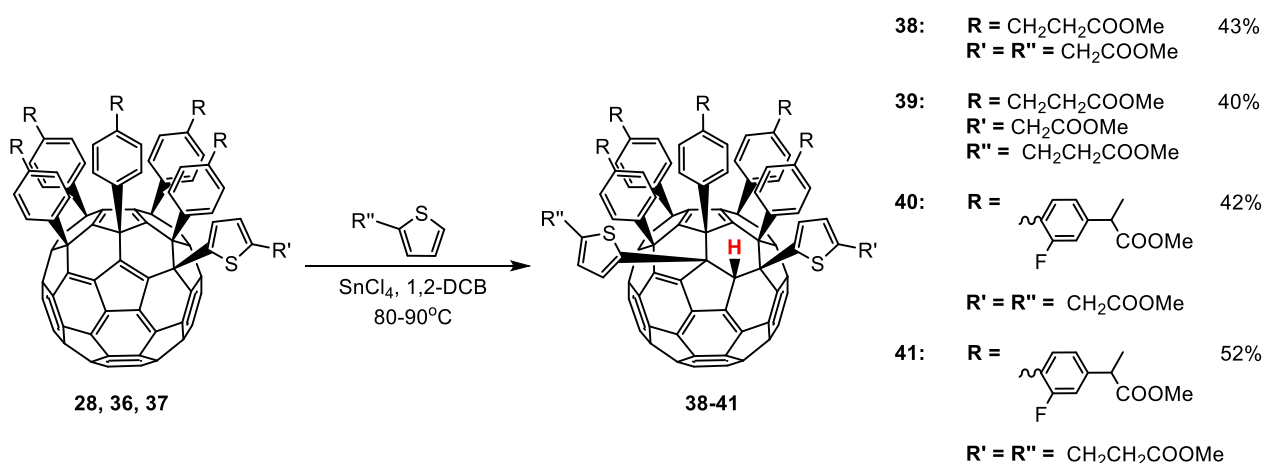


Схема 12

Обнаруженное превращение интересно не только с точки зрения развития представлений о реакционной способности арилированных производных фуллерена, но и в плане возможности его использования для синтеза новых функциональных производных фуллеренов. Соединение **39** представляет собой на момент написания данной работы единственное производное фуллерена с тремя различными функциональными ароматическими аддендами.

На основании тщательного анализа <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY и <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY спектров ЯМР удалось установить, что каждый из аддендов на основе тиофена находится в 1,2 положении по отношению к атому водорода, присоединенному к каркасу. Данное условие выполняется лишь для изомера, структура которого изображена на схеме 12.

## 5. Биологическая активность полученных водорастворимых производных фуллеренов

### 5.1. Противовирусная активность производных фуллеренов в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ)

Коллегами из Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи (Москва) было проведено систематическое исследование противовирусной активности соединений, полученных в рамках диссертационной работы, в отношении возбудителей герпесвирусных инфекций *in vitro*. Подчеркнем, что 8 соединений из 28 исследованных имели

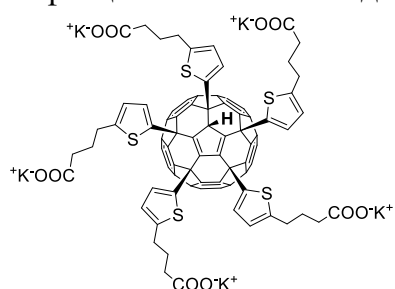


Рисунок 3. Структурная формула соединения **K16b**

ХТИ > 100 (ХТИ = ЦД<sub>50</sub>/ИД<sub>50</sub>, где ИД<sub>50</sub> – концентрация, на 50% снижающая цитопатогенный эффект, вызванный вирусом; ЦД<sub>50</sub> – концентрация соединения, в присутствии которой погибает 50% неинфицированных клеток) по отношению к ЦМВ хотя бы в одной из схем воздействия. Наиболее селективным ингибитором ЦМВ (ХТИ = 277) является соединение **K16b** – тиофенсодержащее производное фуллерена с присоединенными остатками калиевой соли 4-(тиофен-2-ил)бутановой кислоты (рисунок 3).

Селективными ингибиторами ВПГ (ХТИ > 100) оказались тринадцать соединений из двадцати восьми изученных. Рекордные значения ХТИ продемонстрировали тиофенсодержащие водорастворимые производные фуллерена C<sub>70</sub> с восьмью аддендами **K18a** и **K19a** (ХТИ = 40380 и 40000, соответственно) (рисунок 4).

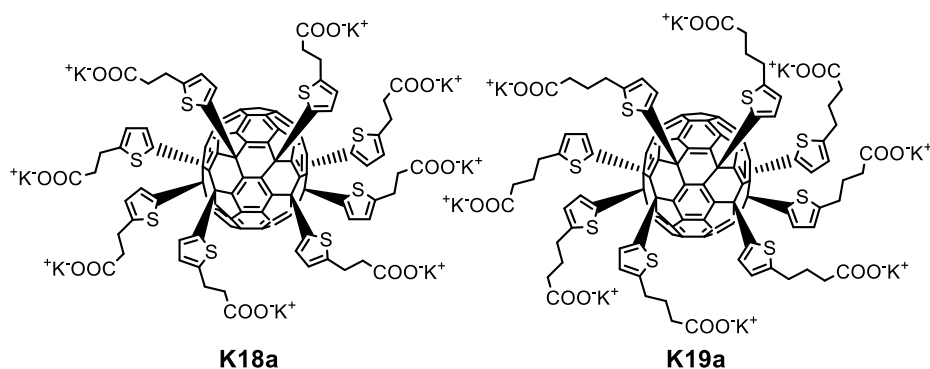
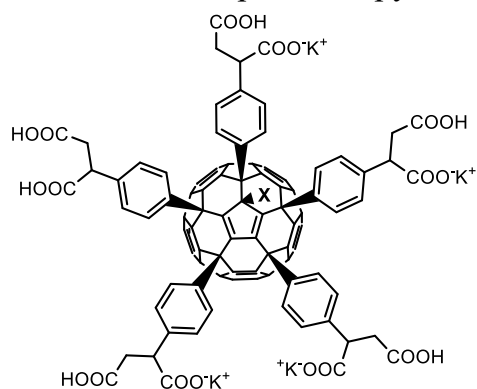


Рисунок 4. Структурные формулы соединений **K18a**, **K19a**

### 5.2. Противовирусная активность производных фуллеренов в отношении ВИЧ

Коллегами из Католического университета Левена (Бельгия) было проведено исследование противовирусной активности серии соединений, полученных в рамках



X= H (**K9b**), Me (**K9c**), Et (**K9d**)

Рисунок 5. Структурные формулы соединений **K9b-d**

диссертационной работы, в отношении ВИЧ *in vitro*. Значения эффективных концентраций (ИД<sub>50</sub>) большинства соединений в отношении всех трех штаммов не превышали 10  $\mu$ M. Одними из самых перспективных оказались производные фуллерена C<sub>60</sub> с присоединенными остатками калиевой соли фенолянтранной кислоты **K9b-d** (рисунок 5), которые не только эффективно подавляют цитопатогенное действие ВИЧ (ИД<sub>50</sub>=150-350 нМ), но и обладают низкой цитотоксичностью. Сравнение полученных для соединений **K9c-d** значений ИД<sub>50</sub> с опубликованными для производных фуллеренов результатами позволяет утверждать, что они являются лидерами среди всех исследованных *in vitro* на предмет анти-ВИЧ активности производных фуллеренов.

### 5.3. Противовирусная активность производных фуллеренов в отношении вирусов гриппа

Коллегами из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера была изучена

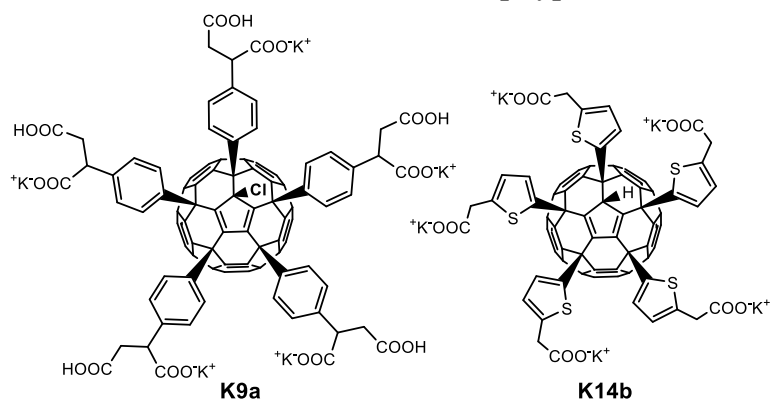


Рисунок 6. Структурные формулы соединений **K9a**, **K14b**

противовирусная активность двадцати шести производных фуллеренов по отношению к вирусу гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), устойчивому к ремантадину. Значения ХТИ более 20 были получены для соединений **K28**, **K14b** (рисунок 6).

Коллегами из Католического университета Левена (Бельгия) исследована противовирусная активность производных фуллеренов в отношении трех других

штаммов вируса гриппа. Наиболее многообещающие результаты получены для соединений **K8c**, **K8d**, **K9a**, **K15b**, каждое из которых не только обладает относительно низкой цитотоксичностью ( $IC_{50} > 40 \mu M$ ), но и способно подавлять цитопатогенное действие вируса гриппа А/НК/7/87 в концентрации  $< 1 \mu M$ , тогда как клинические препараты Занамивир и Амантадин имели значения  $ID_{50} > 1.3 \mu M$ . Соединение **K9a** с присоединенными остатками соли фенилянтранной кислоты и атомом хлора было способно ингибировать все три штамма вируса гриппа (рисунок 6).

#### 5.4. Противоопухолевая активность водорастворимых производных фуллерена

Для нескольких полученных производных фуллерена коллегами из Национального университета Тайваня (Тайбэй, Тайвань) была изучена противоопухолевая активность на трех различных линиях клеток рака легкого человека: A549, H460, H1299. Среди исследованных соединений производное **K14d** оказалось одним из самых цитотоксичных для линии A549, **K22** – для H460, **K23** – для H1299. Стоит отметить, что все соединения-лидеры содержат в своей структуре адденды на основе замещенных тиофенов.

#### 5.5. Влияние производных фуллерена на жизнедеятельность ФЛЭЧ

Коллеги из Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова исследовали токсические эффекты, вызываемые двумя производными фуллерена **K9a** и **K9c** (рисунок 7) в фибробластах легкого эмбриона человека.

Соединение **K9a** в концентрации 0,3–30 мкг/мл вызывает повреждение ДНК, увеличивая количество двуниевых разрывов на 50–280% в течение 1 часа после добавления к клеткам. В течение 3 часов количество разрывов возвращается к контрольным уровням за счет активации системы репарации. Повреждение ДНК активирует апоптоз, в то время как общее число клеток в популяции уменьшается.

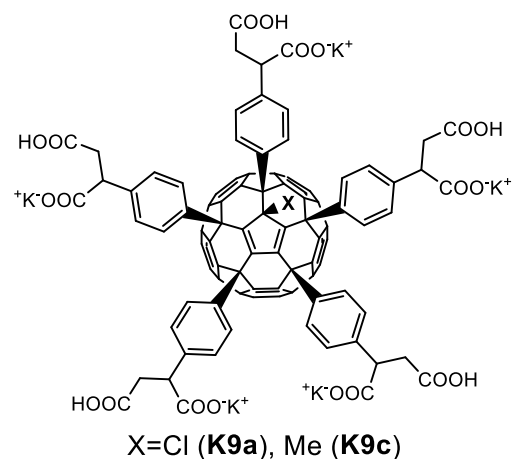


Рисунок 7. Структурные формулы производных фуллерена **K9a,c**.

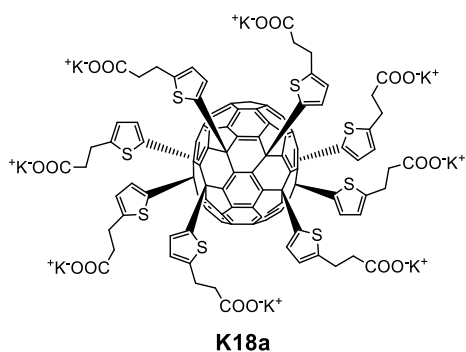
Производное фуллерена **K9c** в концентрации 0,3–30 мкг/мл не вызывает разрывов ДНК в ФЛЭЧ. Интересно, что в течение 1 часа после добавления **K9c** экспрессия антиапоптотического гена BCL2 повышается на 200-400% по сравнению с контролем, а соотношение экспрессии антиапоптотических BCL2 и проапоптотических генов BAX увеличивается почти на порядок. Таким образом, **K9c** ингибирует апоптоз в ФЛЭЧ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что незначительная модификация химической структуры производного фуллерена кардинально меняет действие этих соединений на ФЛЭЧ: **K9a** ведет себя как индуктор апоптоза, а **K9c** – как сильный супрессор апоптотической гибели клеток.

#### 5.6. Острая токсичность водорастворимого производного фуллерена **K18a**

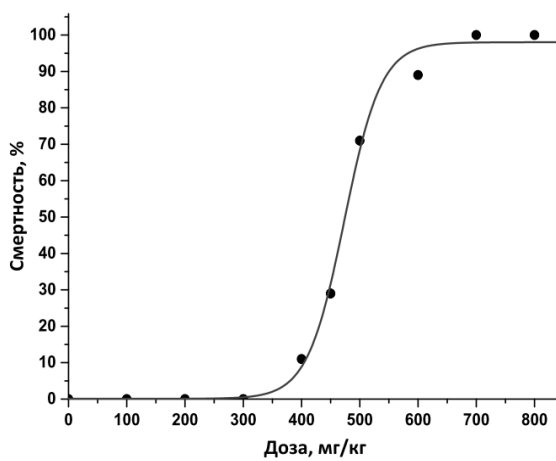
Результаты исследования острой токсичности производного фуллерена **K18a**, продемонстрировавшего рекордную активность в отношении вируса простого герпеса

(ВПГ) со значением ХТИ, равным 40 380, были предоставлены к.б.н. Д.В. Мищенко (Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка).

В качестве тест-объекта были использованы самки лабораторных мышей линии BDF<sub>1</sub>. Исследования острой токсичности вещества **K18a** при внутрибрюшинном введении его водных растворов показали, что полумлетальная доза LD<sub>50</sub> составляет 483±27 мг/кг, это позволяет отнести его к III классу токсичности, т.е. соединение **K18a** является умеренно токсичным в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76.



*a*



*b*

Рисунок 8. Структурная формула водорастворимого производного фуллера **K18a** (a) и кривая зависимости «доза–эффект» процента смертности лабораторных животных от дозы соединения **K18a** при внутрибрюшинном введении (b).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного диссертационного исследования было найдено 7 новых в химии фуллеренов реакций, которые стали важными методами получения ранее недоступных функциональных производных C<sub>60</sub> и C<sub>70</sub>, в том числе водорастворимых. Всего в работе получено и охарактеризовано 99 новых производных фуллеренов.

Новым подходом к синтезу производных фуллеренов с присоединенными остатками алифатических карбоновых кислот стала найденная нами реакция хлорфуллера C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>Cl<sub>6</sub> с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии карбоната калия, приводящая к образованию преимущественно одного продукта с C<sub>s</sub>-симметричной структурой C<sub>60</sub>[CH(C(O)R)<sub>2</sub>]<sub>4</sub> (R=Me, OMe). Продукт сходного строения C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>[CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>]<sub>4</sub> получен в новой реакции хлорфуллера C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>Cl<sub>6</sub> с трет-бутил((1-метоксивинил)окси)диметилсиланом.

Показано, что при взаимодействии хлорфуллеренов C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>Cl<sub>6</sub> и C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Cl<sub>8</sub> с тиофенсодержащими сложными эфирами помимо ожидаемых продуктов C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>Th<sub>5</sub>Cl и C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Th<sub>8</sub> образуются также ранее неизвестные соединения C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>Th<sub>6</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>70</sub>Th<sub>9</sub>H.

Впервые в реакциях арилирования хлорфуллеренов C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>Cl<sub>6</sub> и C<sub>s</sub>-C<sub>70</sub>Cl<sub>8</sub> по Фриделю-Крафтсу использованы незащищенные ароматические карбоновые кислоты и ароматические амиды. Предложенный метод позволяет получать водорастворимые производные фуллеренов, в том числе и ранее недоступные соединения, в одну синтетическую стадию с количественными выходами.

Обнаружена необычная реакция производных фуллера C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>R<sub>5</sub>Cl с триалкилфосфитами P(OAlk)<sub>3</sub>, приводящая к продуктам замещения хлора на алкильные остатки C<sub>s</sub>-C<sub>60</sub>R<sub>5</sub>Alk.

Показано, что реакция производных фуллерена  $C_5-C_{60}Ar_5Cl$  с производными тиофена в присутствии тетрахлорида олова и воды сопровождается миграцией аддендов и приводит к образованию соединений состава  $C_1-C_{60}Ar_5Th$ . С использованием предложенного метода получена серия новых производных фуллерена с двумя типами функциональных ароматических аддендов. Установлено, что соединения  $C_1-C_{60}Ar_5Th$  взаимодействуют далее с замещенными тиофенами  $Th'H$  в присутствии кислоты Льюиса с образованием производных  $C_1-C_{60}Ar_5ThTh'H$  с тремя типами ароматических аддендов.

Результаты исследования биологической активности полученных в диссертационной работе новых водорастворимых производных фуллеренов свидетельствуют о том, что они обладают низкой цитотоксичностью, выраженной противоопухолевой и противовирусной активностью в отношении вирусов простого герпеса, гриппа А и В, цитомегаловируса, ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Полученные результаты указывают на перспективы создания на основе водорастворимых производных фуллеренов новых лекарственных препаратов.

В дальнейшем планируется развитие исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, в том числе направленный синтез новых водорастворимых производных фуллеренов с тремя и более типами ароматических аддендов с выраженной противовирусной или противоопухолевой активностями, а также поиск новых реакций хлорфуллеренов  $C_5-C_{60}Cl_6$  и  $C_5-C_{70}Cl_8$ , позволяющих получать поликарбокисильные производные  $C_{60}$  и  $C_{70}$  с углерод-углеродными связями между фуллереновым каркасом и солюбилизирующими аддендами.

## СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме работы опубликовано 12 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

1. **Краевая, О. А.** Thiophene-based water-soluble fullerene derivatives as highly potent antiherpetic pharmaceuticals / O. A. Kraevaya, A. S. Peregudov, N. E. Fedorova, R. R. Klimova, I. A. Godovikov, D. V. Mishchenko, A. F. Shestakov, D. Schols, A. A. Kushch, P. A. Troshin // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – № 42. – P. 8702-8708.
2. **Краевая, О. А.** Water-soluble fullerene-based nanostructures with promising antiviral and myogenic activity / O. A. Kraevaya, A. V. Novikov, A. F. Shestakov, E. S. Ershova, E. A. Savinova, L. V. Kameneva, N. Veiko, D. Schols, J. Balzarini, S. V. Kostyuk, P. A. Troshin // *Chem. Comm.* – 2020. – V. 56. – № 70. – P. 10203-10206.
3. **Краевая, О. А.** Direct arylation of  $C_{60}Cl_6$  and  $C_{70}Cl_8$  with carboxylic acids: a synthetic avenue to water-soluble fullerene derivatives with promising antiviral activity / O. A. Kraevaya, A. S. Peregudov, I. A. Godovikov, E. V. Shchurik, V. M. Martynenko, A. F. Shestakov, J. Balzarini, D. Schols, P. A. Troshin // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – № 8. – P. 1179-1182.
4. **Краевая, О. А.** Diversion of the Arbuzov reaction: alkylation of C–Cl instead of phosphonic ester formation on the fullerene cage / O. A. Kraevaya, A. S. Peregudov, S. I. Troyanov, I. Godovikov, N. E. Fedorova, R. R. Klimova, V. A. Sergeeva, L. V. Kameneva, E. S. Ershova, V. M. Martynenko, S. Claes, A. A. Kushch, S. V. Kostyuk, D. Schols, A. F. Shestakov, P. A. Troshin // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – № 30. – P. 7155-7160.
5. **Краевая, О. А.** Facile synthesis of isomerically pure fullerlenols  $C_{60}(OH)_5Br$  and  $1,4-C_{60}(OH)_2$  from chlorofullerene  $C_{60}Cl_6$  / O. A. Kraevaya, A. S. Peregudov, V. M. Martynenko, P. A. Troshin // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 59. – № 7. – P. 605-607.

6. Khakina, E. A. Synthesis of different types of alkoxy fullerene derivatives from chlorofullerene C<sub>60</sub>Cl<sub>6</sub> / E. A. Khakina, **O. A. Kraevaya**, M. L. Popova, A. S. Peregudov, S. I. Troyanov, A. V. Chernyak, V. M. Martynenko, A. V. Kulikov, D. Schols, P. A. Troshin // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – № 4. – P. 773-777.
7. Lou, N. Synthesis of Pentapyrazolyl, Pentapyrrolyl, and Pentaanilino C<sub>60</sub> Derivatives / N. Lou, **O. A. Kraevaya**, P. A. Troshin, L. Gan // *Synthesis.* – 2018. – V. 50. – № 21. – P. 4283-4289.
8. Kostyuk, S. V. Effects of Functionalized Fullerenes on ROS Homeostasis Determine Their Cytoprotective or Cytotoxic Properties / S. V. Kostyuk, E. V. Proskurnina, E. A. Savinova, E. S. Ershova, **O. A. Kraevaya**, L. V. Kameneva, P. E. Umryukhin, O. A. Dolgikh, S. I. Kutsev, P. A. Troshin, N. N. Veiko // *Nanomaterials.* – 2020. – V. 10. – № 7. – P. 1405.
9. Sergeeva, V. Antioxidant Properties of Fullerene Derivatives Depend on Their Chemical Structure: A Study of Two Fullerene Derivatives on HELFs / V. Sergeeva, **O. Kraevaya**, E. Ershova, L. Kameneva, E. Malinovskaya, O. Dolgikh, M. Konkova, I. Voronov, A. Zhilenkov, N. Veiko, P. Troshin, S. Kutsev, S. Kostyuk // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – P. 4398695.
10. Huang, H. J. Identification of potential descriptors of water-soluble fullerene derivatives responsible for antitumor effects on lung cancer cells via QSAR analysis / H.-J. Huang, M. Chetyrkina, C.-W. Wong, **O. A. Kraevaya**, A. V. Zhilenkov, I. I. Voronov, P.-H. Wang, P. A. Troshin, S.-h. Hsu // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2021. – V. 19. – P. 812-825.
11. Huang, H. J. Fullerene Derivatives as Lung Cancer Cell Inhibitors: Investigation of Potential Descriptors Using QSAR Approaches / H.-J. Huang, **O. A. Kraevaya**, I. I. Voronov, P. A. Troshin, S.-h. Hsu // *Int. J. Nanomedicine.* – 2020. – V. 15. – P. 2485-2499.
12. Wong, C.-W. Toward Understanding the Antitumor Effects of Water-Soluble Fullerene Derivatives on Lung Cancer Cells: Apoptosis or Autophagy Pathways? / C.-W. Wong, A. V. Zhilenkov, **O. A. Kraevaya**, D. V. Mischenko, P. A. Troshin, S.-h. Hsu // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62. – № 15. – P. 7111-7125.