

На правах рукописи



ХАКИНА Екатерина Александровна

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ
ГАЛОГЕНИДОВ $C_{60}F_{18}$, $C_{60}Cl_6$ И $C_{70}Cl_{10}$ В ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНОВ C_{60} И C_{70}**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Черноголовка - 2016

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: **Травень Валерий Фёдорович**

доктор химических наук, профессор, декан Высшего химического колледжа РАН, заведующий кафедрой органической химии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, г. Москва

Юровская Марина Абрамовна

доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва

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

Защита состоится «13» сентября 2016 г. в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 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).

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.102.01



к.х.н. С. В. Афанасьева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. К настоящему времени среди производных фуллеренов обнаружен широкий круг соединений с ценными свойствами, которые могут найти практическое применение. Так, фуллерены и их производные уже используются в качестве присадок в моторные масла и компонентов антивозрастных косметических средств. Известны водорастворимые производные фуллеренов, зарекомендовавшие себя в качестве перспективных противовирусных, антибактериальных, нейрозащитных препаратов, эффективных средств для фотодинамической терапии рака. Кроме того, фуллереносодержащие соединения являются компонентами устройств органической электроники.

Для направленной модификации физических свойств производных фуллерена, например, для придания им высокой растворимости в водных средах, необходимо одновременное присоединение к фуллереновому каркасу нескольких органических аддендов, содержащих различные функциональные группы. Классические методы функционализации фуллеренов, основанные на реакциях циклоприсоединения по кратным связям фуллеренового каркаса, позволяют селективно получать лишь продукты присоединения одного адденда [V.N. Charushin et al. Mendeleev Commun. 2005. V.15. P.45], тогда как присоединение двух и более циклов дает многокомпонентные сложно разделяющиеся смеси регио- и стереоизомерных продуктов [D.K. Susarova et al. Sol. Energ. Mat. Sol. Cells 2014. V.120. P.30]. В противоположность реакциям циклоприсоединения, многие реакции галогенирования фуллеренов протекают со 100% селективностью и количественными выходами [S.I. Troyanov et al. Curr. Org. Chem. 2012. V.16. P.1060]. Подвижность атомов галогена, присоединенных к фуллереновому каркасу, открывает большие возможности для химической функционализации. Наиболее удобными предшественниками для синтеза полифункциональных производных фуллеренов являются галогениды $C_{60}F_{18}$, $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$, что связано с их структурными особенностями, растворимостью в органических растворителях и доступностью в граммовых количествах.

Ранее было показано, что реакция фторфуллерена $C_{60}F_{18}$ с некоторыми нуклеофилами приводит к образованию соединений, называемых траннуленами, в структуре которых наблюдается необычный тип «плоскостной» ароматичности [X.-W. Wei et al. Angew.Chem. Int. Ed. 2001. V.40. P.2989]. Благодаря своему уникальному строению траннулены являются интересным объектом фундаментальных и прикладных исследований. Так, траннулены поглощают свет в красной области спектра (т.е. свет, проникающий глубоко в живые ткани), что, в совокупности со способностью фуллеренов генерировать синглетный кислород с высоким квантовым выходом [J.W. Aborgast et al. J. Am. Chem. Soc. 1991. V.113. P.8886], делает их перспективными препаратами для фотодинамической терапии рака. Ранее траннулены были доступны лишь в миллиграммовых количествах, в результате чего их химические и биологические свойства не были исследованы.

На сегодняшний день изучены только некоторые реакции хлоридов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ с C-, N- и O-нуклеофилами. В качестве эффективных методов синтеза полифункциональных производных фуллеренов можно рассматривать лишь арилирование $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$

ароматическими углеводородами [O.A. Troshina et al. Org. Biomol. Chem. 2007. V.5. P.2783; P.R. Birkett et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1997. №6. P.1121; A.B. Kornev et al. Chem. Commun. 2011. V.47. P.8298], взаимодействие $C_{60}Cl_6$ с аминами [O.A. Troshina et al. Tetrahedron 2006. V.62. P.10147] и эфирами аминокислот [A.B. Kornev et al. Chem. Commun. 2012. V.48. P.5461]. Для решения актуальных задач в области медицинской химии и органического материаловедения необходима разработка новых подходов к химической функционализации углеродного каркаса, позволяющих синтезировать различные полифункциональные производные фуллеренов в граммовых количествах.

Цели и задачи работы. Целью диссертационной работы являлась разработка новых методов химической трансформации галогенидов $C_{60}F_{18}$, $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ в функциональные производные фуллеренов C_{60} и C_{70} . В рамках поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. исследование химической трансформации фторфуллерена $C_{60}F_{18}$ в траннулены и изучение их реакционной способности;
2. исследование реакционной способности хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ по отношению к органическим цианидам, фосфитам, тиолам и спиртам.

Научная новизна. Получены первые водорастворимые траннулены. Обнаружена уникальная реакция термической изомеризации траннуленов в триумфены. Впервые исследована реакция хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с органическими цианидами. Получена соль с фуллеренсодержащим анионом $[C_{60}(CN)_5]^-$, стабильным по отношению к кислороду, влаге и другим электрофилам. Обнаружены и исследованы реакции хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ со спиртами, тиолами и фосфитами и на их основе разработаны высокоэффективные методы синтеза функциональных производных фуллеренов, в том числе водорастворимых соединений. Получена совокупность экспериментальных данных, свидетельствующих о радикальном механизме исследованных реакций. Показано, что синтезированные водорастворимые производные фуллерена C_{60} обладают низкой токсичностью и высокой ингибирующей активностью по отношению к ряду вирусов: гриппа А (H3N2), ВИЧ-1, ВИЧ-2, простого герпеса, вакцинии, респираторному синцитиальному вирусу.

Теоретическая значимость работы. Обнаружена реакция термической изомеризации траннуленов $C_{60}F_{15}R_3$ в триумфены, включающая три формальных δ -сдвига трёх органических аддендов R в молекуле траннулена, которые могут происходить внутримолекулярно или через образование тесной радикальной или ионной пары. Термическая изомеризация траннуленов открывает большие перспективы для синтеза новых триумфенов с алифатическими заместителями.

Показано, что реакция $C_{60}Cl_6$ с органическими цианидами приводит к образованию солей, содержащих анион $[C_{60}(CN)_5]^-$, стабильный не только во внешней среде, но и при воздействии органических и неорганических кислот и электрофилов. Известно, что соли с анионами C_{60}^{n-} ($n=1-3$) демонстрируют ценные свойства: металлическую проводимость, сверхпроводимость, ферромагнитное упорядочение спинов. Однако применению этих материалов на практике препятствует их высокая реакционная способность по отношению к кислороду и влаге воздуха. Эта проблема может быть решена посредством замены анионов C_{60}^- на $[C_{60}(CN)_5]^-$, стабильные по отношению к воздействию влаги и кислорода.

В работе установлено, что хлорфуллерен $C_{60}Cl_6$ гладко реагирует со спиртами в присутствии четвертичных аммонийных солей и третичных аминов. Показана возможность получения пяти типов продуктов ($C_{60}[OR]_5H$, $C_{60}[OR]_5Cl$, $C_{60}[OR]_5Br$, $C_{60}[OR]_4O$, $C_{60}[OR]_2$) при варьировании условий проведения реакции.

Обнаружены и исследованы реакции хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ с тиолами и фосфитами. Получена совокупность экспериментальных данных, свидетельствующих об участии радикалов в реакциях с тиолами и фосфитами.

Практическая значимость работы. На основе реакций хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с тиолами и фосфитами разработаны высокоэффективные методы, позволяющие получать разнообразные функциональные производные фуллерена C_{60} , включая водорастворимые соединения, в граммовых количествах и часто без использования трудоёмкой хроматографической очистки.

Установлено, что кислота $C_{60}[P(O)(OH)_2]_5H$ является перспективным материалом для протонпроводящих мембран, на основе которых в дальнейшем могут быть созданы водородные топливные элементы, способные эффективно функционировать при повышенных температурах (65-100°C).

Показано, что синтезированные в рамках данной работы водорастворимые производные фуллерена C_{60} обладают низкой токсичностью в совокупности с высокой ингибирующей активностью по отношению к ряду вирусов, что открывает новые возможности для разработки перспективных лекарственных препаратов на их основе.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в постановке задач исследования; в проведении анализа литературных данных; в планировании и проведении экспериментов по исследованию реакций галогенидов фуллеренов с нуклеофилами и синтезу производных фуллеренов; в анализе, обсуждении и оформлении результатов исследований физико-химических и биологических свойств полученных соединений, подготовке статей к публикации и апробации работы. Спектры ЯМР были зарегистрированы д.х.н. А.С. Перегудовым (ИНЭОС РАН) и к.х.н. А.В. Черняком (АЦКП ИПХФ РАН). РСА кристаллов некоторых соединений был проведён д.х.н. С.И. Трояновым (МГУ им. М. В. Ломоносова). Характеризация соединений с помощью масс-спектрометрии осуществлена при содействии к.х.н. В.М. Мартыненко (ИПХФ РАН) и к.х.н. И.В. Сулименкова (ФинЭПХФ РАН). Спектры ЭПР были зарегистрированы д.ф.-м.н. А.В. Куликовым (ИПХФ РАН) и к.х.н. Н.П. Пивень (ФинЭПХФ). Острая токсичность водорастворимых соединений была изучена к.б.н. Д. В. Мищенко и сотрудниками группы экспериментальной химиотерапии опухолей ИПХФ РАН. Исследования противовирусной активности и цитотоксичности полученных соединений были проведены сотрудниками НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского: д.б.н. А.А. Куш, к.б.н. Р.Р. Климовой, к.б.н. Н.Е. Фёдоровой, к.б.н. Е.В. Чичевым, а также профессором Яном Бальзарини и сотрудниками его лаборатории (Институт медицинских исследований, Католический университет г. Лёвена, Бельгия).

Апробация работы. Результаты работы были представлены и обсуждены на конкурсе научных работ им. С. М. Батурина (г. Черноголовка, 2015 г.) и следующих конференциях V Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине», Троицк, 2012 г.; 3-ий Международный симпозиум «Молекулярная фотоника», Санкт-Петербург, Россия,

2012 г.; III конференция с элементами научной школы для молодежи «Органические и гибридные материалы», оздоровительный лагерь ИвГУ «Рубское озеро», 2013 г.; XII Международная конференция по наноструктурированным материалам (NANO 2014), Москва, Россия, 2014 г.; Международная конференция по исследованию материалов (EMRS-2015), Лилль, Франция, 2015 г.

Публикации. По материалам работы подготовлено 13 публикаций в рецензируемых научных журналах и получено 4 патента.

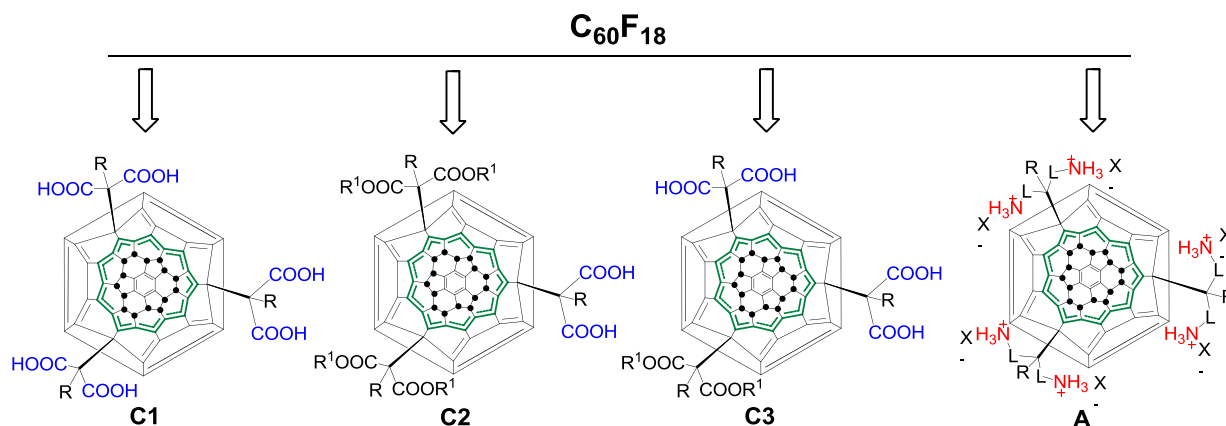
Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 214 страницах, включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список использованной литературы (205 библиографических записей). Текст содержит 101 рисунок, 14 таблиц и 73 схемы. **Во введении** обоснована актуальность темы исследования и дана оценка степени ее разработанности; сформулированы цели и задачи работы; раскрыта ее теоретическая и практическая значимость, а также методология и методы исследований; представлены положения, выносимые на защиту; дана оценка научной новизны полученных результатов; приведены сведения об апробации работы и список публикаций по теме работы. В **Обзоре литературы** дано краткое описание основных принципов построения и реакционной способности производных фуллеренов. Представлена подробная информация о реакциях галогенирования фуллеренов C_{60} и C_{70} , кратко изложены методы синтеза галогенидов трифторметилфуллеренов и соединений фуллеренов, строение молекул которых не подчиняется правилу изолированных пентагонов. Детально рассмотрены химические свойства галогенидов фуллеренов и проанализированы перспективы их использования в качестве предшественников для синтеза различных полифункциональных производных фуллеренов. В **экспериментальной части** указаны использовавшиеся в работе приборы, дано описание экспериментальных методик, приведены физико-химические константы синтезированных веществ. Раздел **«Результаты и обсуждение»** состоит из четырёх подразделов, в которых изложены основные результаты работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

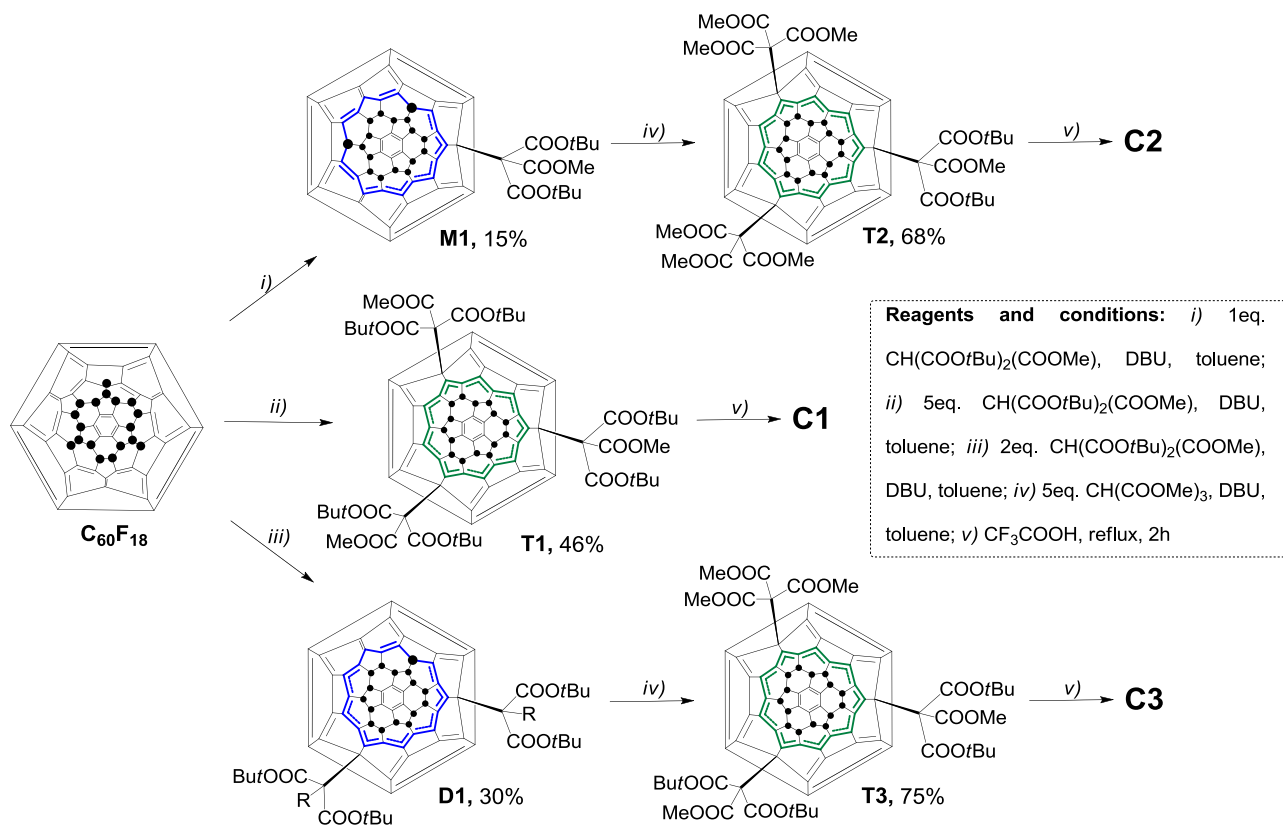
1. Синтез траннуленов и исследование их химических свойств

1.1. Получение водорастворимых траннуленов

Благодаря своим уникальным оптическим свойствам, траннулены в перспективе могут найти практическое применение в медицине в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии рака и агентов для доставки фтора в костную ткань для лечения остеопороза. В связи с этим актуальной задачей является разработка методов синтеза принципиально новой группы траннуленов, растворимых в воде и полярных органических растворителях. В данной работе был осуществлён молекулярный дизайн и синтез траннуленов, которые должны обладать хорошей растворимостью в воде и полярных средах благодаря наличию нескольких карбоксильных или аммонийных групп (Схема 1).

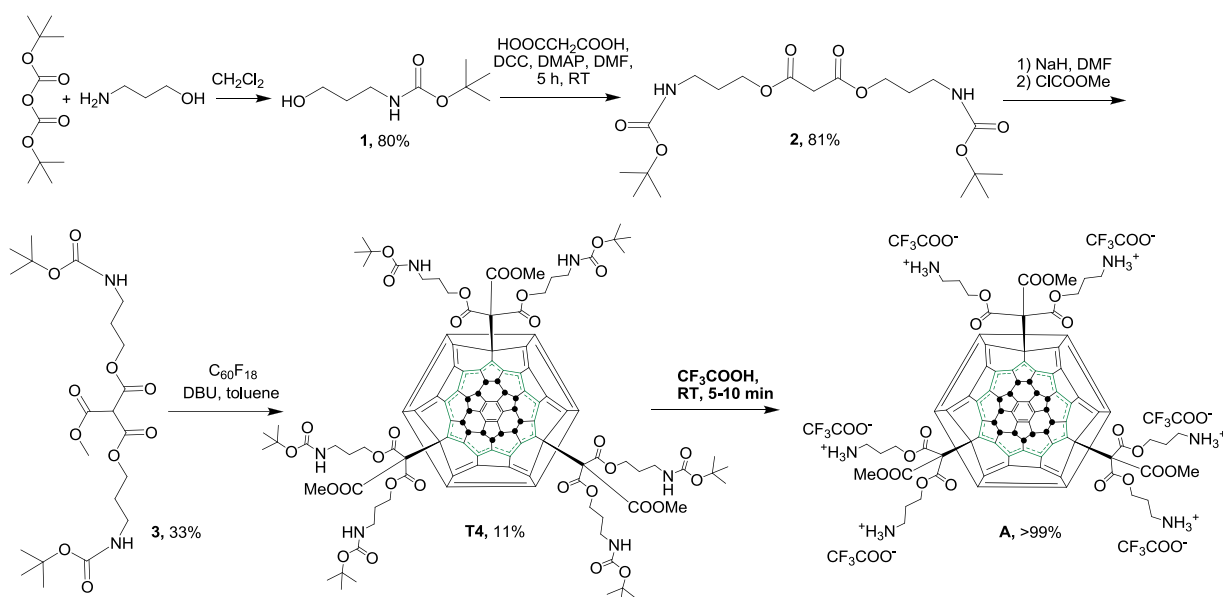


Взаимодействие фторфуллерена $C_{60}F_{18}$ с ди-*трет*-бутилметилметантрикарбоксилатом и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) в качестве основания (Схема 2) позволило селективно получить соединения **M1**, **D1** и траннулен **T1** в зависимости от соотношения реагентов. Строение и состав соединений **M1**, **D1** и **T1**, а также других описанных в разделах 1-2 новых производных фуллеренов подтверждались комплексом современных физико-химических методов исследования: масс-спектрометрией, одномерной и двумерной спектроскопией ЯМР, ИК-спектроскопией. Замещение оставшихся периферийных атомов фтора в соединениях **M1** и **D1** на органические адденды позволило получить траннулены **T2** и **T3**. Кипячение **T1**, **T2** и **T3** в трифторуксусной кислоте в течение 2 ч сопровождалось расщеплением *трет*-бутоксикарбонильных групп и образованием с количественным выходом целевых траннуленов **C1**, **C2** и **C3**, содержащих 6, 2 и 4 карбоксильные группы, соответственно (Схема 2). Несмотря на наличие гидрофильных карбоксильных групп, растворимость полученных траннуленов в воде оказалась крайне низкой. Однако траннулены **C1** и **C3** хорошо растворяются в полярных органических растворителях, например, в уксусной, муравьиной и трифторуксусной кислотах, 1,4-диоксане и ТГФ. Растворы траннулена **C1** в водной среде были получены путем его первоначального растворения в минимальном количестве подходящего органического растворителя и последующего разбавления полученного раствора 10—100 объемами дистиллированной воды.



При взаимодействии фторфуллерена C₆₀F₁₈ с избытком (5 экв.) соединения **3**, синтезированного в несколько стадий, был получен траннулен **T4**, содержащий шесть Вос-защищённых аминогрупп. Удаление защитных групп в **T4** легко проходило под действием трифторуксусной кислоты и приводило к траннулену **A**, содержащему катионоидные аммонийные группы (Схема 3). В противоположность соединениям **C1**, **C2** и **C3**, траннулен **A** оказался гидрофильным: 15 мг **A** могут быть растворены в 100 мкл дистиллированной воды. Таким образом, итогом этой части работы стало получение первых траннуленовых производных фуллерена, растворимых в воде и полярных органических растворителях.

Схема 3



1.2. Исследование химических свойств траннуленов $C_{60}F_{15}R_3$

Траннулены, содержащие в своей структуре макроцикл с «плоскостной» ароматичностью, являются представителями уникального класса органических соединений. В связи с этим, исследование их свойств и реакционной способности представляет значительный научный интерес.

В качестве исходных препаратов из фторфуллерена $C_{60}F_{18}$ были получены траннулены **4a-e** (Схема 4) в соответствии с известной методикой [G.A. Burley et al. Org. Biomol. Chem. 2004. V.2. P.319].

Траннулены **4c-e** являются новыми соединениями. Заметим, что ранее траннулены удавалось получать лишь в количествах 3—30 мг в связи с отсутствием эффективного метода синтеза исходного фторфуллерена $C_{60}F_{18}$. В настоящее время проблема доступности $C_{60}F_{18}$ решена, что позволяет синтезировать

траннулены в граммовых количествах. В частности, из $C_{60}F_{18}$ в течение нескольких часов с выходом более 50% было получено 700 мг чистого траннулена **4e**. Этот пример показывает, что траннулены могут стать доступными соединениями для различного рода исследований и практических приложений.

Ранее считалось, что траннулены являются чрезвычайно стабильными соединениями из-за присутствия в их структуре 18-тичленного ароматического фрагмента. Однако в данной работе была обнаружена термическая изомеризация траннуленов **4a-e** в термодинамически более стабильные триумфены **5a-e** (Схема 5), протекающая с высокими выходами (70-95%) и сопровождающаяся миграцией трёх органических аддендов с одной полусферы фуллеренового каркаса на другую.

Молекулярное строение триумфенов, образующихся при изомеризации траннуленов, было однозначно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (РСА), полученными для соединения **5e**. Две проекции молекулы триумфена **5e** представлены на рисунке 1.

Схема 4

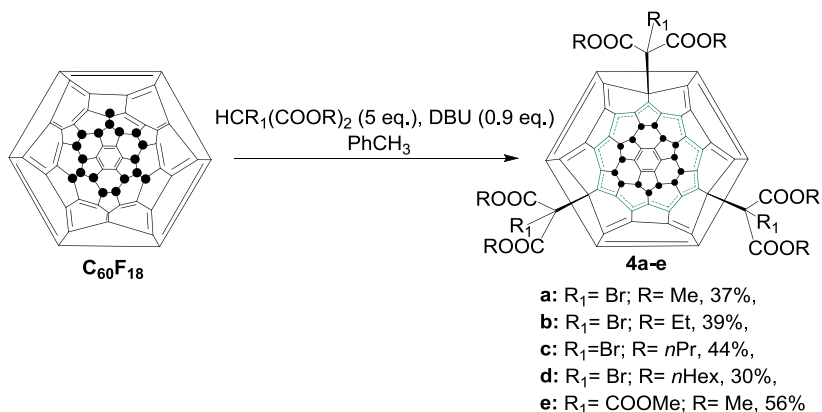
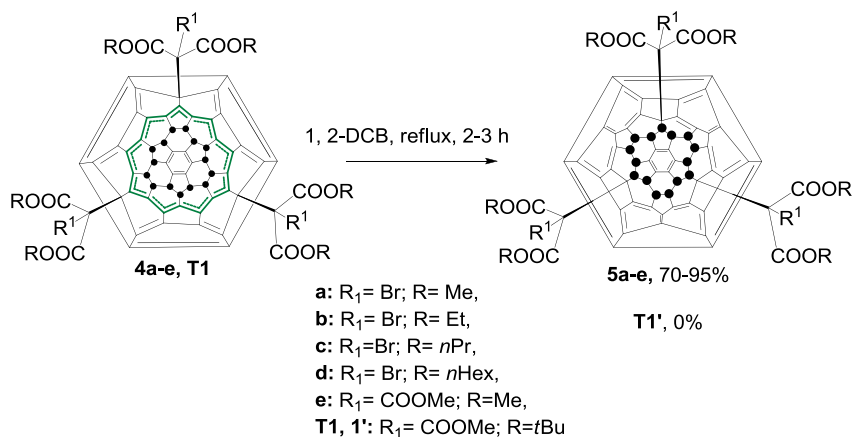


Схема 5



Основываясь на данных РСА, можно сделать вывод о том, что триумфены изоструктурны фториду фуллерена $C_{60}F_{18}$ с тем лишь отличием, что три периферийных атома фтора замещены на органические остатки.

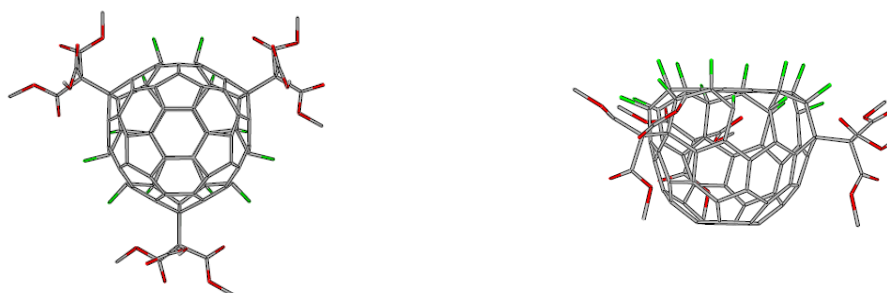


Рис. 1. Две проекции молекулы триумфена 5e по данным РСА

Соединения **5a-e** содержат три алифатических органических адденда. Это отличает их от ранее описанных триумфенов с тремя арильными группами [O.V. Boltalina et. al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1998. P.1827]. Подчеркнем, что термическая изомеризация траннуленов является эффективным методом синтеза нового класса триумфенов с алифатическими аддендами, которые не могут быть получены непосредственно из фторфуллерена $C_{60}F_{18}$.

Некоторую информацию о кинетике превращения траннулена в триумфен удалось получить путем анализа эволюции спектров поглощения реакционной массы как функции от времени нагрева (Рис.2). Полученные экспериментальные данные очень хорошо ложатся в координаты спрямления для реакций второго порядка, где наблюдается линейная зависимость $1/c$ (в нашем случае $1/[A]$) от времени:

$$k \cdot t = 1/[A] - 1/[A_0]$$

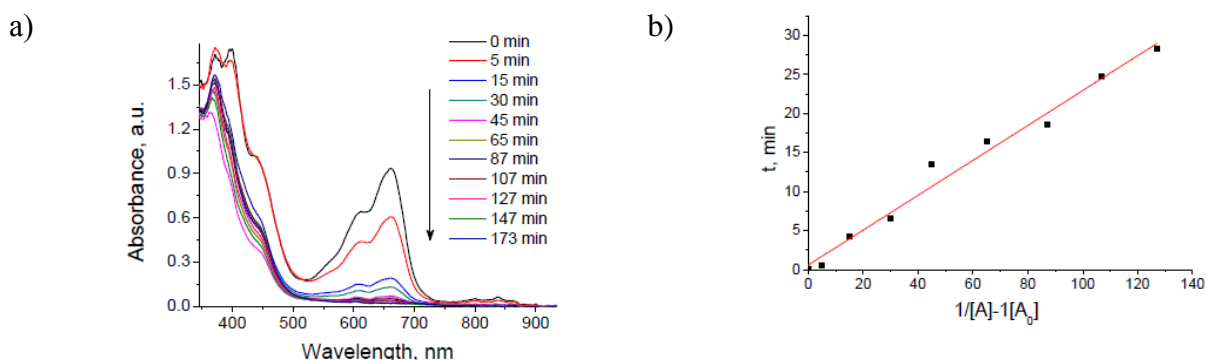
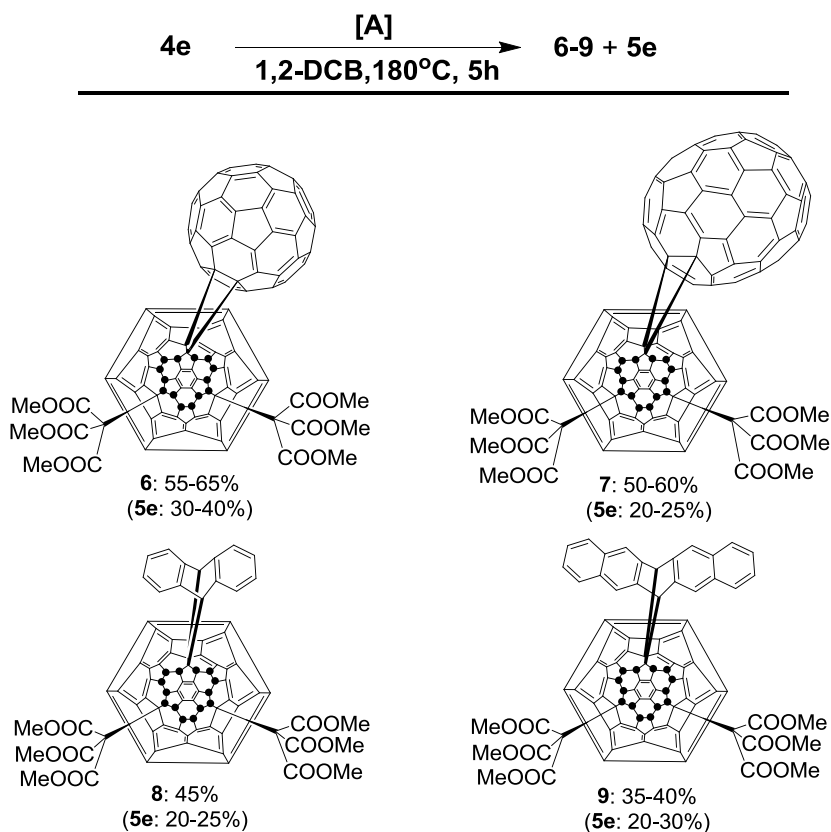


Рис.2. Спектры поглощения реакционной смеси, отражающие временную динамику реакции изомеризации траннулена **4e** в 1,2-дихлорбензоле (а). Иллюстрация линейной зависимости величины обратной концентрации (или оптической плотности, $1/[A]-1/[A_0]$) от времени реакции (b)

Из тангенса угла наклона прямой, представленной на рис. 2b, была оценена константа скорости изомеризации траннулена **4e** ($3,7 \cdot 10^{-3} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$). Таким образом, реакция изомеризации траннулена **4e** имеет второй порядок по реагенту. Этот результат указывает на

сложный многостадийный механизм исследованной реакции и не исключено, что на лимитирующей стадии задействованы сразу две молекулы производного фуллерена.

Схема 6



[A], являющихся ловушками свободных радикалов и/или карбанионов: малеинового ангидрида, фуллеренов C_{60} и C_{70} , антрацена и пентацена. Однако даже в присутствии например, малеинового ангидрида, который является сильным акцептором Михаэля, триумфен **5e** образуется с высоким выходом $\sim 90\%$. Помимо триумфена **5e**, установлено также образование аддуктов $C_{60}F_{14}R_2=A$ (**A** — фрагменты фуллеренов C_{60} и C_{70} , антрацена, пентацена, Схема б) в реакциях изомеризации траннулена **4e** в присутствии соответствующих ненасыщенных соединений. Соединения **6-9** обладают необычным строением и представляют собой диады акцептор-донор. В таких системах может происходить фотоиндуцированное разделение зарядов, что потенциально позволяет рассматривать их как материалы для фотодетекторов и солнечных элементов.

Проведенные эксперименты указывают на то, что в реакции изомеризации траннуленов в триумфены не образуются свободные радикалы или карбанионы. Следовательно, реакция может протекать внутримолекулярно (в этом случае миграция аддендов происходит как последовательность сигматропных сдвигов) или через образование тесных ионных или радикальных пар в «клетке» из молекул растворителя и, возможно, с участием более чем одной молекулы производного фуллерена (на что указывает формально второй порядок реакции по траннулену).

2. Химические превращения хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$

2.1. Синтез соли цианофуллерена $[C_{60}(CN)_5]^- [NEt_4]^+$

В литературе описан единственный известный дицианофуллерен $C_{60}(CN)_2$ [M. Keshavarz et al. J. Am. Chem. Soc. 1995. V.117. P.11371], тогда как многочисленные попытки получения соединений с большим числом цианогрупп не увенчались успехом из-за низкой селективности использованных реакций [B. Jousselme et al. J. Mater. Chem. 2006. V.16. P.3478]. В рамках данной работы показана возможность замещения атомов хлора в $C_{60}Cl_6$ на цианогруппы при взаимодействии с цианидом тетраэтиламмония $Et_4N^+CN^-$ (Схема 7). Реакция протекает в хлорбензоле при комнатной температуре и приводит к образованию соли с анионом $[C_{60}(CN)_5]^-$.

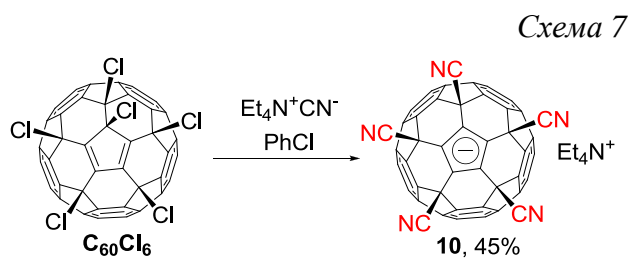
Анион $[C_{60}(CN)_5]^-$ содержит пять электроноакцепторных цианидных групп, стабилизирующих отрицательный заряд, делокализованный в циклопентадиенильном кольце. В результате, $[C_{60}(CN)_5]^-$ демонстрирует удивительную устойчивость,

отличающую его от других известных на сегодняшний день фуллеренсодержащих анионов [P.W.Stephens et al. Nature. 1992. V.355. P.331]. Так, $[C_{60}(CN)_5]^-$ стабилен не только по отношению к кислороду и влаге воздуха, но и полностью инертен к воздействию органических и неорганических кислот и электрофилов. Дальнейшие исследования ионных солей, содержащих такой анион, могут позволить получить стабильные на воздухе материалы с уникальными оптоэлектронными и, возможно, магнитными (в зависимости от катиона) свойствами, обнаруженными ранее для солей на основе аниона C_{60}^- .

2.2. Взаимодействие хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ со спиртами в присутствии четвертичных аммонийных солей и третичных аминов

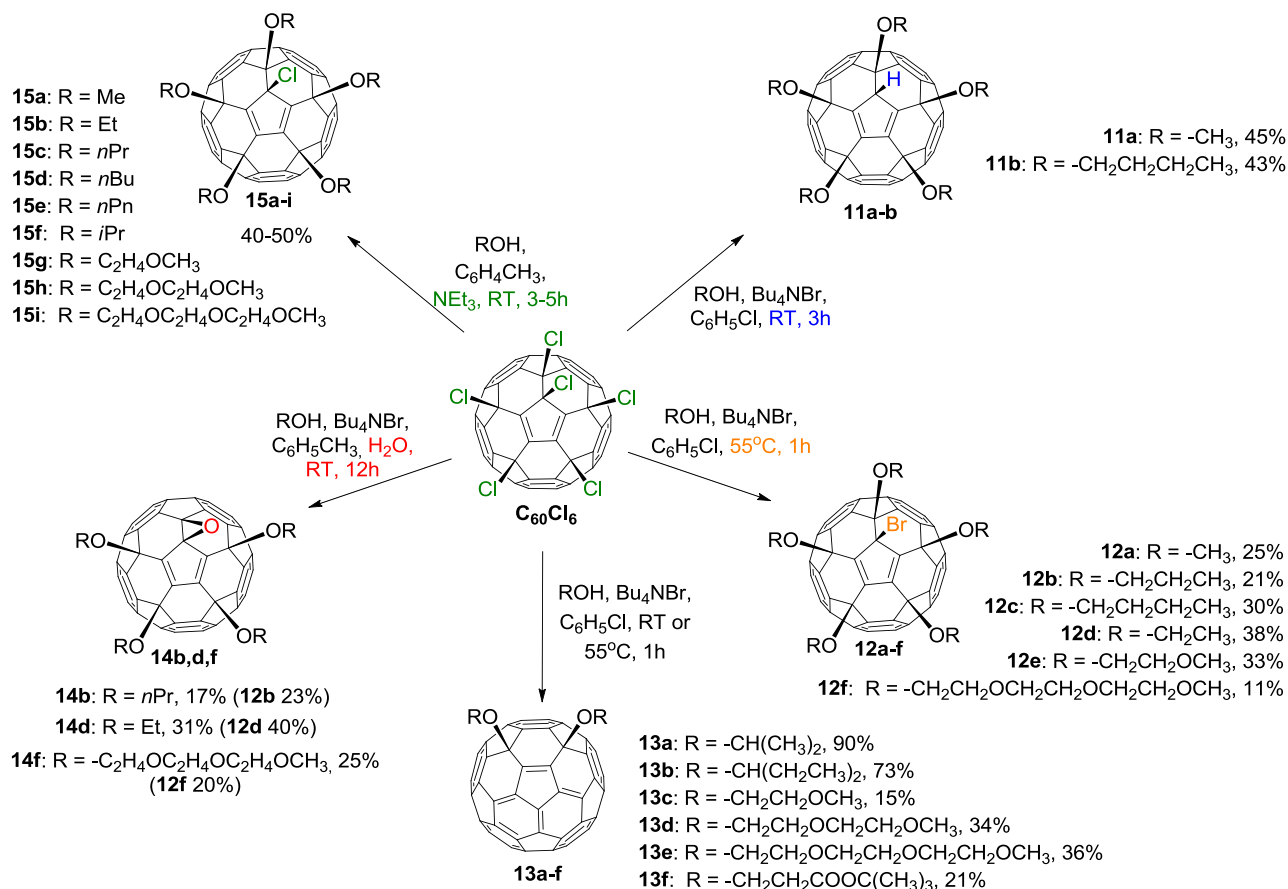
Производные фуллеренов, содержащие группы RO-, присоединенные к углеродному каркасу, могут обладать ценными физико-химическими и биологическими свойствами. Однако способов получения этих соединений в необходимых для исследования количествах на сегодняшний день не существует. Поэтому одной из задач данной работы стало изучение реакционной способности хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ по отношению к спиртам. Ранее были исследованы реакции хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ со спиртами и алкоголями щелочных металлов, приводящие к образованию соединений $C_{60}[OR]_5Cl$ и $C_{60}[OR]_2$, где R=Me, Et, *i*Pr [A.G. Avent et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 2001. P.782]. Описанные в указанной работе синтезы являются чрезвычайно длительными (5-14 суток), а выходы продуктов низки (11-20%).

Мы обнаружили, что хлорфуллерен $C_{60}Cl_6$ гладко реагирует со спиртами в присутствии бромидов тетрабутиламмония. Проведение этой реакции при комнатной температуре приводит к образованию соединений **11a-b** с общей формулой $C_{60}[OR]_5H$ (Схема 8). В результате взаимодействия $C_{60}Cl_6$ со спиртами и бромидом тетрабутиламмония при повышенной температуре (55-60°C) в качестве основных продуктов образуются соединения $C_{60}[OR]_5Br$ (**12a-f**, Схема 8). Побочными продуктами в реакции являются соединения $C_{60}[OR]_2$, образующиеся в результате элиминирования части аддендов с



фуллеренового каркаса. Использование в качестве прекурсоров спиртов с объёмными заместителями приводит к увеличению выхода продуктов элиминирования **13a-f** (Схема 8) как при комнатной температуре, так и при 55-60°C.

Схема 8



Было показано также, что реакция хлорфуллерена C₆₀Cl₆ со спиртами и бромидом тетрабутиламмония в присутствии следовых количеств влаги в растворителе приводит к образованию эпоксидов C₆₀[OR]₄O наряду с продуктами состава C₆₀[OR]₅Br (Схема 8).

Также было обнаружено, что хлорфуллерен C₆₀Cl₆ легко реагирует со спиртами в присутствии триэтиламина, что приводит к образованию соединений C₆₀[OR]₅Cl с выходами около 40-50% (Схема 8).

Таким образом, разработанные методы синтеза алкоксипроизводных [60]фуллерена в реакции хлорфуллерена C₆₀Cl₆ со спиртами открывают возможность получения четырёх типов продуктов при изменении условий проведения реакции. Стоит отметить, что соединения **11a-b**, **12a-f**, **13a-f**, **14b,d,f** и **15a-i** были охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов исследования: масс-спектрометрии,

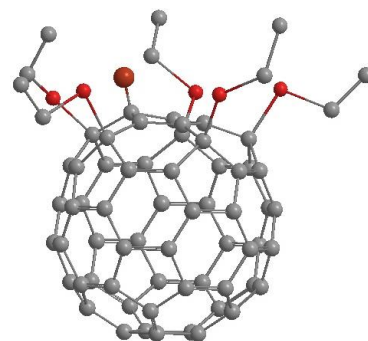
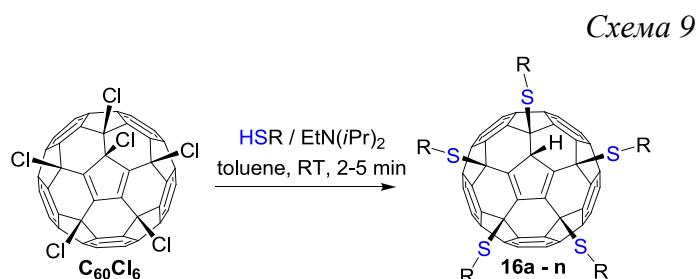


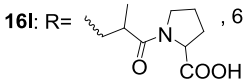
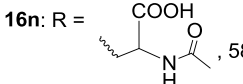
Рис. 3. Трёхмерная модель молекулы соединения **12d по данным РСА. Атомы водорода не показаны для наглядности.**

спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), двумерной корреляционной спектроскопии. Молекулярная структура соединения $C_{60}[OEt]_5Br$ **12d** была однозначно установлена с помощью РСА (Рис.3).

2.3. Взаимодействие хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ с тиолами

Одним из важных результатов работы стало обнаружение реакции хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с тиолами (с участием основания для связывания HCl), которая приводит к образованию нового класса серосодержащих производных C_{60} состава $C_{60}[SR]_5H$. Реакция протекает гладко при комнатной температуре в течение 2-5 минут и дает высокие выходы целевых продуктов (Схема 9). Две проекции молекулы **16b** по данным РСА изображены на рис. 4. Из структуры видно, что в соединениях $C_{60}[SR]_5H$ реализуется циклопентадиенильный мотив расположения аддендов, как и в хлорфуллерене $C_{60}Cl_6$.



- | | |
|--|---|
| 16a: R = $-\text{CH}_2\text{COOMe}$, 80% | 16h: R = $-(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$, 84% |
| 16b: R = $-\text{CH}_2\text{COOEt}$, 92% | 16i: R = $-(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$, 67% |
| 16c: R = $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$, 83% | 16j: R = $-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$, 76% |
| 16d: R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$, 85% | 16k: R = $-(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$, 64% |
| 16e: R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBOC}$, 86% | 16l: R =  , 63% |
| 16f: R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$, 87% | 16m: R = $-(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$, 47% |
| 16g: R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, 95% | 16n: R =  , 58% |

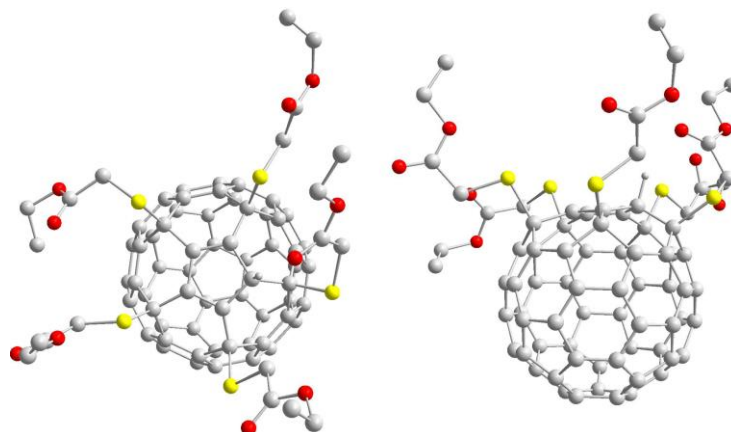
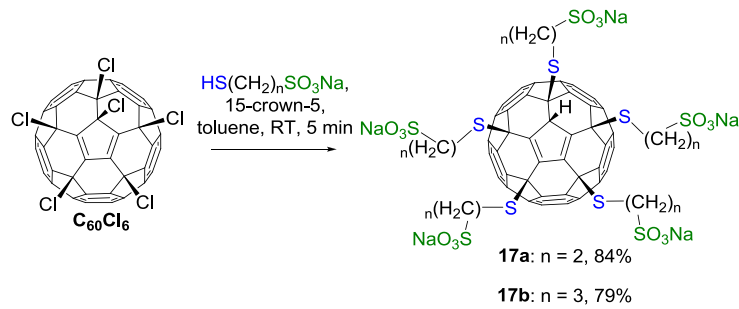


Рис. 4. Две проекции молекулы соединения **16b** по данным РСА. Атомы водорода не показаны для наглядности.

Проведение реакции хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с натриевыми солями меркаптосульфокислот в присутствии 15-краун-5 позволило получить индивидуальные водорастворимые производные фуллерена C_{60} , содержащие сульфатные группы (Схема 10).

Схема 10



Заметим, что поликарбоновые кислоты **16f-l,n** и натриевые соли полисульфокислот **17a-b** были получены в количестве 2-6 г в одну стадию из хлорфуллерена C_{60}Cl_6 , также доступного в граммовых количествах. Высокая чистота продуктов реакции была обеспечена без использования трудоемких хроматографических методов, требующих значительных затрат растворителей и времени экспериментатора. Таким образом, реакция C_{60}Cl_6 с тиолами является эффективным методом синтеза водорастворимых производных фуллерена C_{60} , содержащих карбоксильные группы и сульфогруппы. Этот подход может быть применен для получения водорастворимых производных фуллерена в полупромышленных масштабах.

В отличие от C_{60}Cl_6 , реакция хлорфуллерена $\text{C}_{70}\text{Cl}_{10}$ с тиолами в присутствии основания Хёнига протекает не так селективно и приводит к образованию нескольких продуктов: соединений с пятью сульфидными аддендами $\text{C}_{70}[\text{SR}]_5\text{H}$ и фуллерена C_{70} (Схема 11). В отличие от исходного хлорфуллерена $\text{C}_{70}\text{Cl}_{10}$, в котором все адденды присоединены по экватору фуллеренового каркаса, в соединениях $\text{C}_{70}[\text{SR}]_5\text{H}$ сульфидные группы расположены на одном из полюсов молекулы C_{70} . Изменение мотива присоединения аддендов с экваториального на циклопентадиенильный иллюстрируют диаграммы Шлегеля, изображённые под каждой из структур на схеме 11.

Соединения **18a-d** демонстрируют необычно низкую термическую стабильность. При повышенной температуре (50-60°C) или просто при хранении, а также в растворах в присутствии даже следовых количеств влаги, они претерпевают восстановительное элиминирование органических аддендов, что приводит к образованию C_{70} , RSH и RSSR (Схема 12). Элиминирование органических аддендов свидетельствует об их слабом связывании с фуллереновым каркасом, что было подтверждено результатами квантово-химических расчётов (DFT). Подробная информация о проведённых расчетах представлена в публикации Е.А. Khakina et al. *Tetrahedron Letters*. 2016. V.57. P.1215.

Схема 11

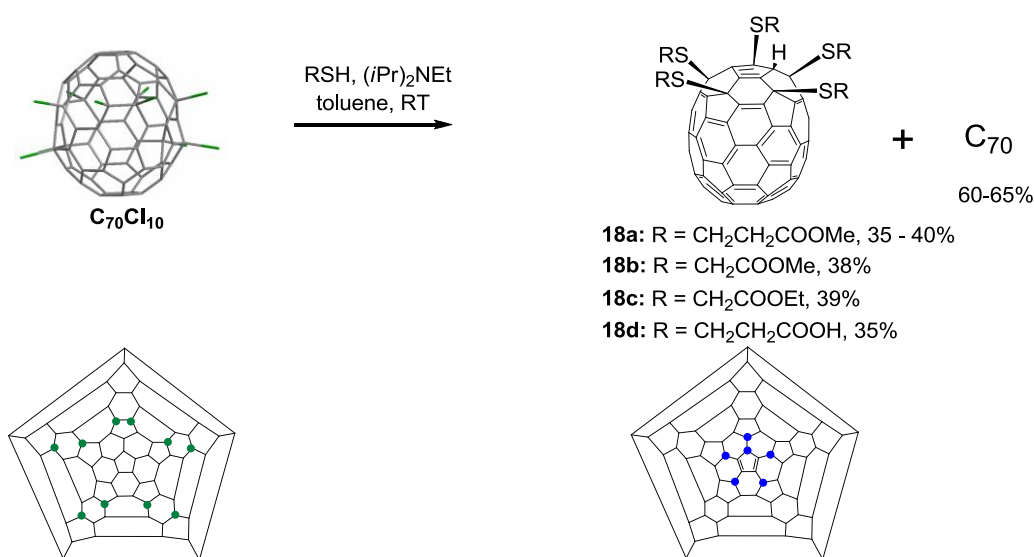
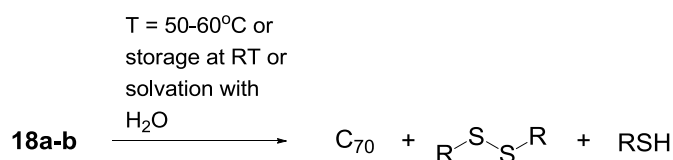
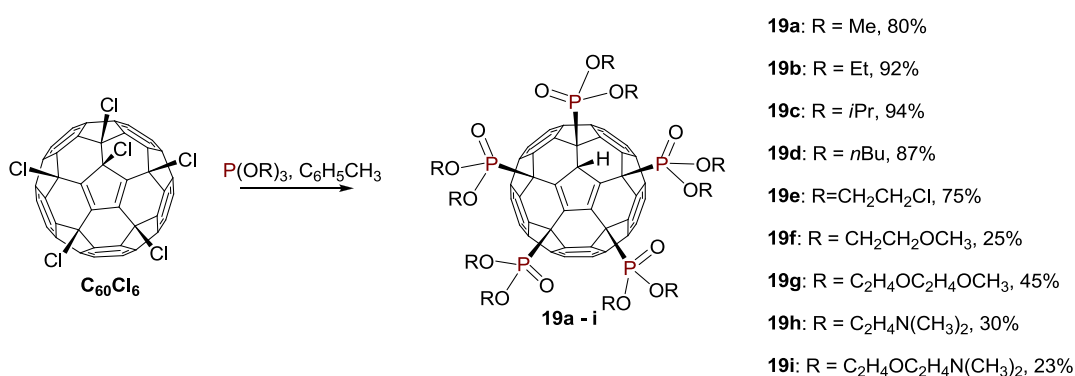


Схема 12



2.4. Взаимодействие хлорфуллеренов C_{60}Cl_6 и $\text{C}_{70}\text{Cl}_{10}$ с фосфитами

Гетероатомы, обеспечивающие связывание органических аддендов с углеродным каркасом, оказывают существенное влияние на свойства производных фуллерена (например, сродство к электрону, определяющее протекание множества окислительно-восстановительных процессов в клетках и тканях). С этой точки зрения, актуальной задачей данной диссертационной работы стал поиск подходов к синтезу нового класса производных фуллеренов, содержащих несколько фосфонатных аддендов, присоединенных к каркасу связями C_{sp^3} каркаса – Р. Решением поставленной задачи стало использование реакций хлорфуллеренов с триалкилфосфитами. Мы впервые показали, что хлорфуллерен C_{60}Cl_6 легко реагирует с триалкилфосфитами уже при комнатной температуре, что приводит к образованию соединений $\text{C}_{60}[\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2]_5\text{H}$ в качестве основных продуктов (Схема 13). Реакция хлорфуллерена C_{60}Cl_6 с триалкилфосфитами аналогична хорошо известной реакции Арбузова [А.Е. Арбузов ЖРФХО. 1906. Т.38. С. 687; В. А. Arbusow Pure Appl. Chem. 1964. V. 9 P.307]. Обычно считается, что реакция Арбузова протекает по механизму нуклеофильного $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения. Очевидно, что в случае C_{60}Cl_6 реализуется иной механизм реакции (см. ниже).



Молекулярная структура соединения **19b** была однозначно установлена с помощью РСА (Рис.5). Состав и строение **19a-b** были подтверждены с помощью масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ³¹P, а также двумерной корреляционной спектроскопии.

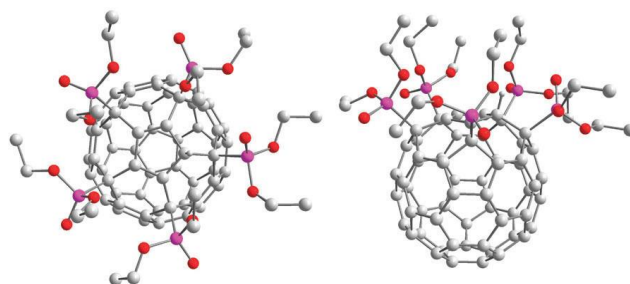
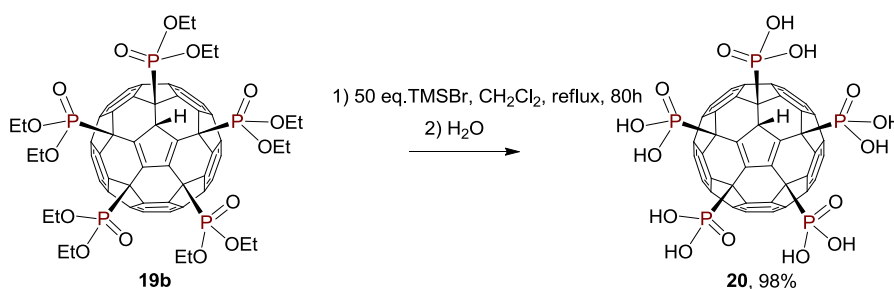


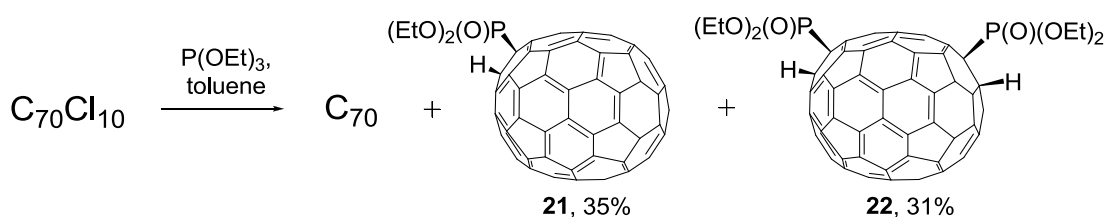
Рис. 5. Две проекции молекулы соединения **19b** по данным РСА. Атомы водорода метильных и метиленовых групп не показаны для наглядности.

Соединения **19a-i** относятся к новому классу производных C₆₀ и представляют собой эфиры кислоты C₆₀[P(O)(OH)₂]₅H. Кислота C₆₀[P(O)(OH)₂]₅H (**20**) была получена при кипячении соединения **19b** в хлористом метиле с большим избытком TMSBr в течение 80 часов (Схема 14). Растворимость кислоты **20**, а также её натриевых и калиевых солей, в дистиллированной воде превышает 100 мг/мл.



Была изучена также реакция хлорфуллерена C₇₀Cl₁₀ с триэтилфосфитом и показано образование смеси продуктов: C₇₀[P(O)(OR)₂]₅H, C₇₀[P(O)(OR)₂]₂H₂ и фуллерена C₇₀ (Схема 15).

Схема 15



Адденды в соединениях **21** и **22** локализованы на одном и двух противоположных полюсах углеродного каркаса молекулы C_{70} , соответственно. Состав и строение соединений **21** и **22** были установлены с помощью комплекса спектральных методов. Подчеркнем, что в отличие от реакции $C_{60}Cl_6$ с триалкилфосфитами, приводящей к селективному образованию $C_{60}[P(O)(OR)_2]_5H$, взаимодействие $C_{70}Cl_{10}$ с триэтилфосфитом включает сложную последовательность реакций замещения атомов хлора на фуллереновом каркасе, элиминирования аддендов и изменения их положения на углеродном каркасе (за счет изомеризации или отщепления-присоединения).

3. Исследование путей протекания реакций хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ со спиртами, тиолами и фосфитами.

Взаимодействие хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с метанолом в присутствии бромидов и йодидов тетрабутиламмония (Схема 8) было исследовано *in-situ* с помощью оптической спектроскопии поглощения. В спектрах реакционных смесей были обнаружены полосы поглощения, соответствующие ионам I^{3-} и Br^{3-} , что указывает на окислительно-восстановительную природу исследуемых реакций. Хлорфуллерен $C_{60}Cl_6$ восстанавливается анионами X^- ($X = Br, I$). Стоит отметить, что скорость и результат реакции зависят от типа галогенид-иона в составе аммонийной соли. В присутствии йодидов тетраалкиламмония реакция $C_{60}Cl_6$ со спиртами протекает практически мгновенно. При этом большая часть $C_{60}Cl_6$ восстанавливается до фуллерена C_{60} . Проведение реакции в присутствии бромидов тетраалкиламмония приводит к образованию в качестве основных продуктов соединений $C_{60}[OR]_5X$ ($X = H, Br$) или $C_{60}[OR]_2$ в зависимости от пространственной затрудненности используемых спиртов. В присутствии хлоридов тетраалкиламмония реакция между $C_{60}Cl_6$ и спиртами не протекает, т.к. Cl^- не способен восстанавливать хлорфуллерен.

Анализ полученных спектральных данных позволил установить, что реакции хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с метанолом в присутствии бромидов или йодидов тетрабутиламмония имеют второй порядок по $C_{60}Cl_6$. Этот результат указывает на сложность и многостадийность этих превращений и может свидетельствовать об участии одновременно двух молекул хлорфуллерена в лимитирующей стадии процесса. Константы скорости реакций хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с метанолом в присутствии бромидов и йодидов тетрабутиламмония составили 220 и 7000 л·моль⁻¹·с⁻¹, соответственно.

С целью прояснить природу обнаруженных реакций $C_{60}Cl_6$ с метанолом в присутствии бромида тетрабутиламмония, йодида тетрабутиламмония и триэтиламина были проведены *in-situ* эксперименты с помощью ЭПР спектроскопии с использованием

спиновой ловушки 5,5-диметил-1-пирролин N-оксида (DMPO) (Схема 16) [G.R. Buettner *Free Radical Biology and Medicine*. 1987. V.3 P.259]. На рис. 6 представлен спектр ЭПР раствора смеси $C_{60}Cl_6$ + DMPO + MeOH + Bu_4NBr в толуоле, свидетельствующий об участии радикальных частиц в исследуемой реакции. Спектры ЭПР, зарегистрированные для систем, в которых в качестве реагентов были использованы Bu_4NI , Bu_4NBr и NEt_3 , оказались идентичными, что свидетельствует об образовании преимущественно одних и тех же радикальных частиц в исследуемых процессах. Наблюдаемый ЭПР-сигнал может соответствовать радикалу $[DMPO-OMe]^\bullet$, что согласуется с литературными данными [L. Soltes et al. *Carbohydrate research*. 2006. V.341 P.639].

По аналогии с описанными выше реакциями $C_{60}Cl_6$ со спиртами, было изучено взаимодействие хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ с S- и P-нуклеофилами *in-situ* с помощью оптической спектроскопии поглощения.

С использованием полученного набора спектральных данных были определены порядки исследованных реакций по хлорфуллеренам и оценены константы их скорости. Согласно проведённым расчётам, реакции хлорфуллеренов $C_{60}Cl_6$ и $C_{70}Cl_{10}$ с метил-2-меркаптоацетатом и триэтилфосфитом имеют первый порядок по хлорфуллерену. При этом значения констант скорости этих реакций чрезвычайно близки ($3,2 \cdot 10^{-2}$ и $2,9 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$ соответственно), что может указывать на схожесть механизмов этих процессов. Соответствующие реакции хлорфуллерена $C_{70}Cl_{10}$ с RSH и $P(OEt)_3$ также имеют очень близкие значения констант скорости: $1,7 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ и $1,6 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, соответственно.

Установлено, что введение в реакционную систему 6 эквивалентов спиновой ловушки DMPO подавляет реакцию $C_{60}Cl_6$ с триэтилфосфитом: вместо целевого $C_{60}[P(O)(OEt)_2]_5H$ образуется сложная смесь преимущественно продуктов элиминирования. Состав компонентов смеси был установлен с помощью хромато-масс-спектрометрии (Рис. 7d).

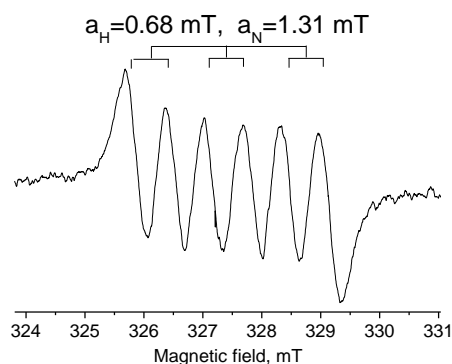
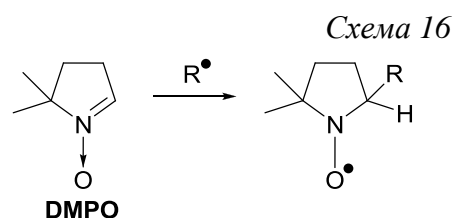


Рис. 6. Спектр ЭПР раствора смеси $C_{60}Cl_6$ + DMPO + MeOH + Bu_4NBr в толуоле.

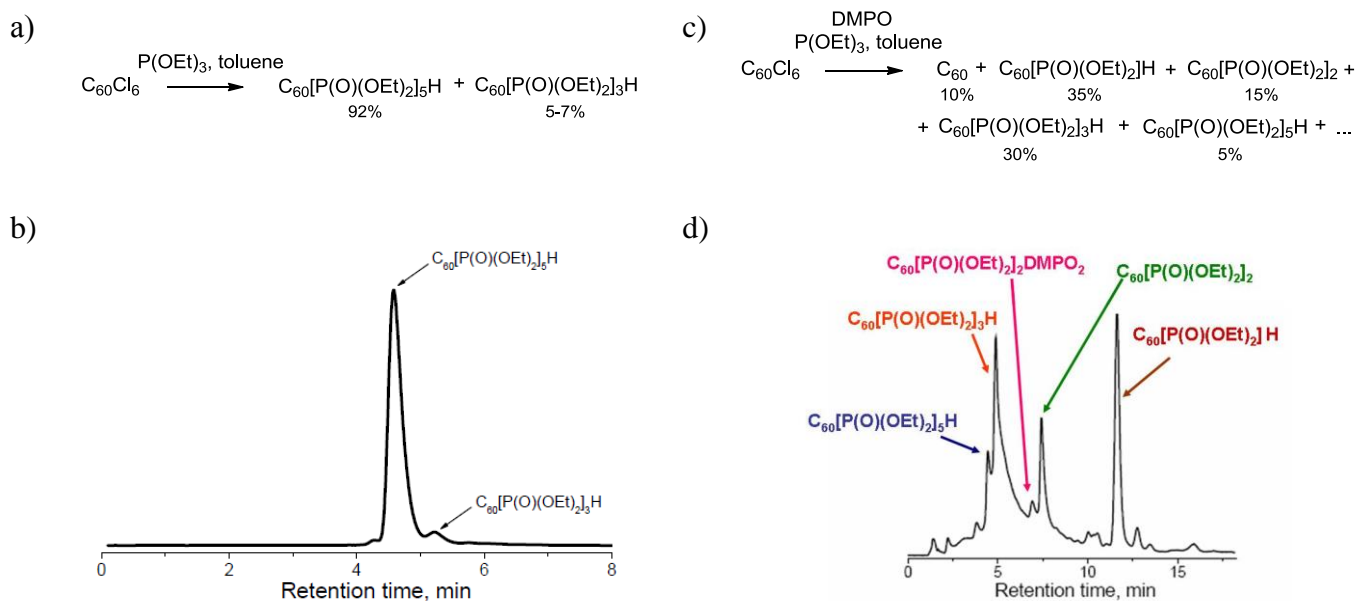


Рис.7. Схема реакции хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с триэтилфосфитом без спиновой ловушки (a) и с ловушкой (c), хроматограммы (b, d) соответствующих реакционных смесей.

Существенное снижение селективности реакции хлорфуллерена $C_{60}Cl_6$ с триэтилфосфитом в присутствии спиновой ловушки, а также образование аддукта со спиновой ловушкой, свидетельствует о радикальной природе этой реакции. Это предположение подтверждается также результатами исследования реакций хлорфуллеренов с фосфитами и тиолами *in-situ* с помощью спектроскопии ЭПР (Рис. 8).

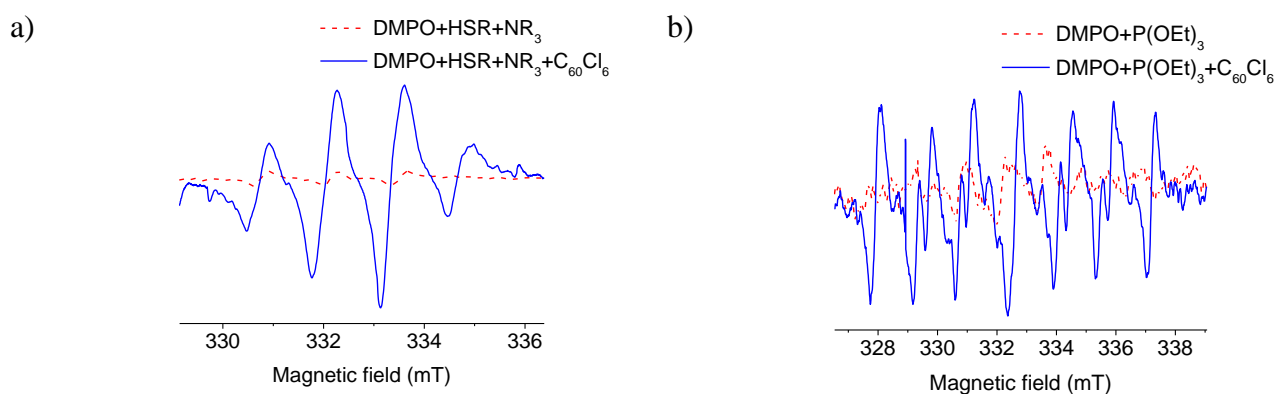
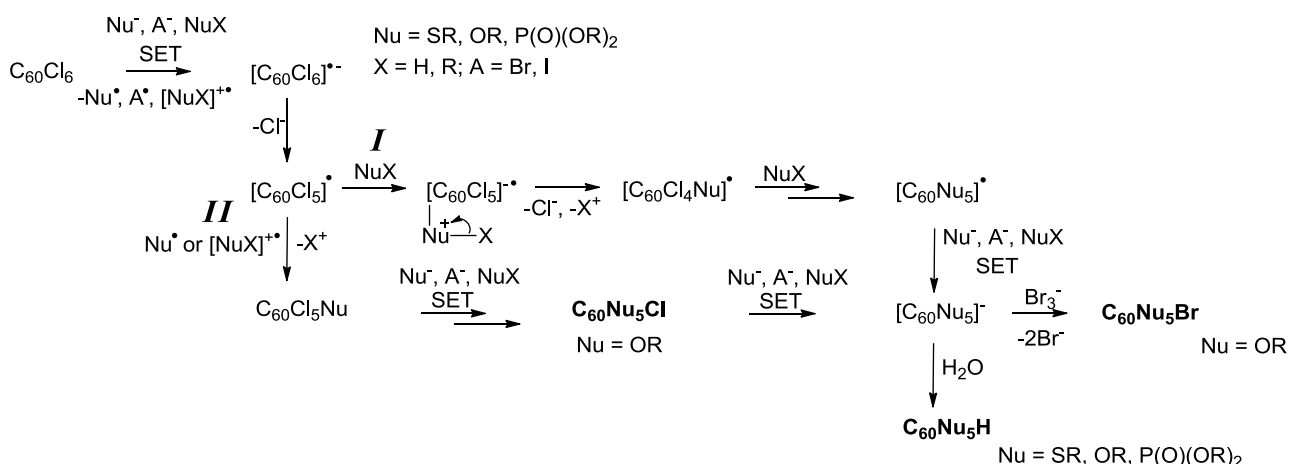


Рис.8. Спектры ЭПР смесей DMPO с метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты и диизопропилэтиламином (a), триэтилфосфитом (b) в сравнении со спектрами ЭПР соответствующих реакционных смесей DMPO+Nu+ $C_{60}Cl_6$ в толуоле.

Стоит отметить, что спектры ЭПР смесей DMPO+P(OEt)₃+ $C_{60}Cl_6$ и DMPO+P(OEt)₃+ $C_{70}Cl_{10}$ имеют одинаковую структуру, также как и спектры смесей DMPO+HSCH₂COOCH₃+ $C_{60}Cl_6$ и DMPO+HSCH₂COOCH₃+ $C_{70}Cl_{10}$. По-видимому, в реакциях обоих хлорфуллеренов с триэтилфосфитом образуется один и тот же радикал, который связывается DMPO с образованием аддукта [DMPO-P(OEt)₃]^{•+}, ЭПР спектр которого описан в литературе [L. Ebersson. J. Chem. Soc. Perkin Trans.2. 1994. P.171] и согласуется с

полученными нами экспериментальными данными. В случае реакций с тиолом образуется $[\text{DMPO-SCH}_2\text{COOCH}_3]^{\bullet}$. Отметим, что структура спектра ЭПР, представленного на рис. 8а, согласуется с литературными данными для радикала $[\text{DMPO-SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOC}_2\text{H}_5]^{\bullet}$ [R. Clancy et al. J. Med. Chem. Soc. 2001. V.44. P.2035].

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что одной из стадий реакций хлорфуллеренов с S-, P- и O- нуклеофилами является одноэлектронное восстановление фуллеренового каркаса (Схема 17) с образованием анион-радикала $[\text{C}_{60}\text{Cl}_6]^{\bullet-}$. В результате элиминирования аниона Cl^- , анион-радикал $[\text{C}_{60}\text{Cl}_6]^{\bullet-}$ превращается в $[\text{C}_{60}\text{Cl}_5]^{\bullet}$. Дальнейшие превращения радикала $[\text{C}_{60}\text{Cl}_5]^{\bullet}$ могут протекать по двум различным маршрутам. Радикал $[\text{C}_{60}\text{Cl}_5]^{\bullet}$ может вступить в реакцию с нейтральной молекулой NuX (маршрут I), сопровождающуюся элиминированием ионов Cl^- и X^+ и образованием радикала $[\text{C}_{60}\text{Cl}_4\text{Nu}]^{\bullet}$. Последовательная многократная реализация этого процесса может привести к образованию $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^{\bullet}$. Радикал $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^{\bullet}$ не может присоединить ещё одну молекулу NuX в следствие стерических затруднений. В результате восстановления $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^{\bullet}$ образуется циклопентаденильный анион $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^-$. Его протонирование в ходе выделения при взаимодействии с влагой воздуха, следами воды, присутствующими в растворителях, приводит к образованию соединения $\text{C}_{60}\text{Nu}_5\text{H}$. Вероятно, маршрут I реализуется при взаимодействии C_{60}Cl_6 со спиртами (в присутствии четвертичных аммоний солей, при комнатной температуре), тиолами и фосфитами. При проведении реакции C_{60}Cl_6 со спиртами и бромидом тетраалкиламмония при повышенной температуре $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^-$ может быть окислен анионом Br_3^- с образованием $\text{C}_{60}\text{Nu}_5\text{Br}$. Альтернативой маршруту I является рекомбинация радикала $[\text{C}_{60}\text{Cl}_5]^{\bullet}$ с радикалом $[\text{Nu}]^{\bullet}$ или $[\text{NuX}]^{+\bullet}$ с образованием аддукта $\text{C}_{60}\text{Cl}_5\text{Nu}$, если одноэлектронный перенос происходит, например, в клетке молекул растворителя (маршрут II). Благоприятствует рекомбинации также сильное кулоновское взаимодействие между катион-радикалом и анион-радикалом в среде малополярного растворителя. Реализация пяти последовательных стадий, включающих восстановление $\text{C}_{60}\text{Cl}_{5-2}(\text{Nu})_{1-4}$, элиминирование хлорид-аниона, взаимодействие $[\text{C}_{60}\text{Cl}_{4-1}(\text{Nu})_{1-4}]^{\bullet}$ с радикалом $[\text{Nu}]^{\bullet}$, одноэлектронное восстановление $\text{C}_{60}\text{Nu}_5\text{Cl}$ с последующим элиминированием хлорид-аниона и восстановлением $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^{\bullet}$ приводит к образованию аниона $[\text{C}_{60}\text{Nu}_5]^-$, дальнейшие превращения которого описаны выше при рассмотрении маршрута I. Маршрут II потенциально реализуется при взаимодействии хлорфуллерена со спиртами в присутствии третичных аминов в среде малополярного растворителя (толуола), где соединение $\text{C}_{60}\text{Nu}_5\text{Cl}$ выделяется в качестве основного продукта реакции.



4. Токсичность и противовирусная активность водорастворимых серо- и фосфорсодержащих производных C₆₀

Как уже было упомянуто выше, на основе реакций хлорфуллерена C₆₀Cl₆ с тиолами и фосфитами были разработаны эффективные методы синтеза водорастворимых производных фуллерена C₆₀. В данной работе было получено 14 новых производных C₆₀, обладающих высокой растворимостью в воде. Молекулярные формулы полученных соединений представлены на Рис. 9.

Низкая токсичность водорастворимых производных фуллерена была установлена в *in-vivo* тестах на мышах и в *in-vitro* экспериментах на клетках различных линий. В таблице 1 приведены некоторые из полученных результатов. Видно, что значение цитотоксической дозы ЦД₅₀ для большинства производных фуллеренов на клетках линий Vero и HEL превышает 100 мкг/кг, что свидетельствует о низкой цитотоксичности исследованных соединений. Нельзя не отметить и низкую острую токсичность: величина полулетальной дозы ЛД₅₀ составляет 150-250 мг/кг, а в некоторых случаях достигает 900 мг/кг.

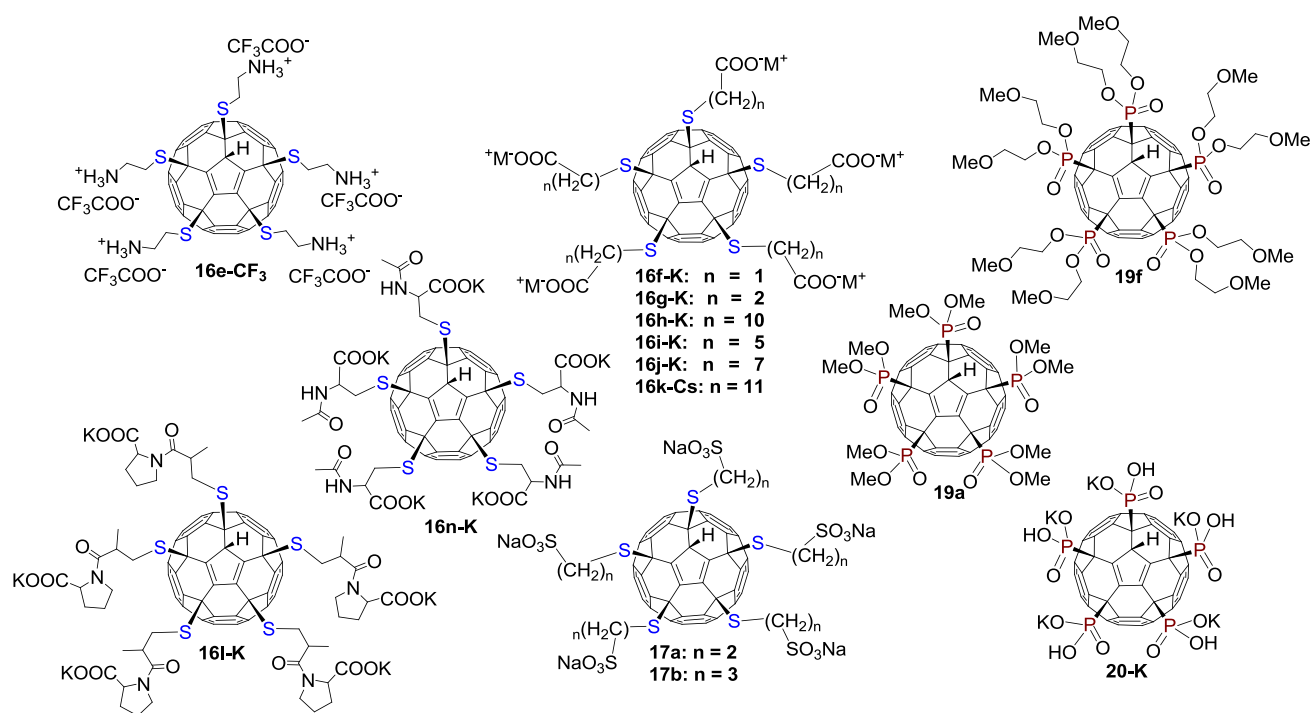


Рис. 9. Молекулярные формулы полученных и исследованных водорастворимых производных фуллерена C₆₀

Таблица 1.

Токсичность водорастворимых серо- и фосфорсодержащих производных C₆₀.

Соединение	ЦД ₅₀ ^а , мкг/мл, для клеток		МПД ^б , мг/кг	ЛД ₅₀ ^с , мг/кг	ЛД ₁₀₀ ^д , мг/кг
	Vero	HEL			
16e-CF₃	>100	20	- ^е	-	-
16g-K	1402	>100	150	250	350
16h-K	>100	37,6	400	900	1400
16i-K	100	20	-	-	-
16j-K	100	20	-	-	-
16l-K	8000	>100	-	-	-
16n-K	>100	>100	-	-	-
17a	1300	-	-	-	-
17b	444	100	100	150	300
20-K	100	>100	50	200	400

^аЦД₅₀ – цитотоксическая доза, концентрация соединения в культуральной среде, при которой количество клеток сокращается на 50% по сравнению с контролем; ^бМПД, мг/кг – максимальная переносимая доза; ^сЛД₅₀, мг/кг – среднесмертельная доза, показывает, какое количество введенного соединения приводит к гибели 50% животных в течение определенного промежутка времени (1 месяц); ^дЛД₁₀₀, мг/кг – непереносимая доза, показывает, какое количество введенного соединения приводит к гибели всех животных в течение определенного промежутка времени (1 месяц); ^е- испытания не проводились.

В экспериментах *in-vitro* была исследована активность полученных водорастворимых производных фуллерена C₆₀ по отношению к вирусам иммунодефицита человека (ВИЧ) первого и второго типа. Оказалось, что из 14 исследованных соединений 7 проявляют

активность по отношению к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в среднем микромолярном диапазоне концентраций (7,55-45мкМ). Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Противовирусные свойства производных фуллерена в отношении двух штаммов вируса ВИЧ.

Соединение	Клетки	ЦД ₅₀ , мкМ	ИД ₅₀ ,* мкМ	
			ВИЧ-1	ВИЧ-2
16g-K	СЕМ	>100	45,2	н/а**
16h-K	СЕМ	>100	24	42
16l-K	СЕМ	>100	17,1	20,6
16n-K	MT-4	>250	17,3	22,6
17a	TZM-bI	>100	7,55	-
17b	MT-4	140	17,1	26
20-K	СЕМ	>100	33,4	32

*ИД₅₀ – ингибирующая доза, концентрация соединения, ингибирующая вирус на 50%.

**н/а – не активно.

На клетках линии MDCK была исследована активность производных фуллерена С₆₀ в отношении различных штаммов вируса гриппа (грипп А Н1N1, грипп А Н3N2, грипп В). Наиболее выраженными противогриппозными свойствами обладают два производных фуллерена: **16g-K**, содержащее пять фрагментов калиевой соли 3-меркаптопропионовой кислоты, и **20-K** с пятью фосфонатными группами (Таблица 3). Необходимо отметить, что активность соединений **16g-K** и **20-K** против штамма вируса гриппа А Н3N2 превосходит показатели наилучшего на сегодняшний день клинического препарата осельтамивира карбоксилата (Тамифлю®).

Таблица 3.

Противовирусные свойства производных фуллерена в отношении различных серотипов и подтипов вируса гриппа

Соединение	Клетки	ЦД ₅₀ , мкМ	ИД ₅₀ , мкМ*		
			Грипп А Н1N1	Грипп А Н3N2	Грипп В
16g-K	MDCK	14	>3	2,0	>3
20-K	MDCK	>100	14,0	4,9	15,0
Осельтамивир карбоксилат (Тамифлю®)	MDCK	>100	2,3	13,8	18,4

ИД₅₀, μМ* - ингибирующая доза, показывает, какая концентрация препарата необходима для подавления активности вируса на 50% (или защиты 50% клеток от поражения вирусом).

Была также исследована активность водорастворимых производных фуллерена по отношению к ряду других вирусов: вирусу простого герпеса (ВПГ-1), вакцинии, аденовирусу, вирусу Синдбис, респираторному синцитиальному вирусу и др. Шесть из 14 исследованных соединений оказались активны по отношению к ВПГ-1 в малом и среднем

микромольном диапазоне концентраций. Наивысшая активность по отношению к ВПГ была выявлена для соединений **17a-b**, содержащих пять групп $-\text{SO}_3\text{Na}$. Также было обнаружено, что **17b** обладает достаточно высокой активностью по отношению к вирусу вакцинии. Стоит отметить, что достоинством исследованных водорастворимых производных фуллерена является их способность подавлять активность сразу нескольких вирусов. Так, соединение **17b** активно одновременно по отношению к 8 вирусам, включая ВИЧ; **16n-K** и **16-K** – к 7 вирусам; **16l-K** – к 3 вирусам. Полученные результаты указывают на перспективы создания комплексных защитных средств и, возможно, также лекарственных препаратов, позволяющих эффективно осуществлять профилактику и предотвращать распространение целого ряда опасных вирусных инфекций.

ВЫВОДЫ

1. Исследована химическая трансформация фторфуллерена $\text{C}_{60}\text{F}_{18}$ в траннулены $\text{C}_{60}\text{F}_{15}\text{R}_3$. Получены первые водорастворимые траннулены. Обнаружена и исследована уникальная реакция термической изомеризации траннуленов в триумфены.
2. Впервые исследована реакция хлорфуллерена C_{60}Cl_6 с органическими цианидами. Получена соль с фуллеренсодержащим анионом $[\text{C}_{60}(\text{CN})_5]^-$, стабильным по отношению к кислороду, влаге воздуха и различным электрофилам.
3. Обнаружены и исследованы реакции хлорфуллеренов C_{60}Cl_6 и $\text{C}_{70}\text{Cl}_{10}$ со спиртами, тиолами и фосфитами, которые легли в основу высокоэффективных методов синтеза функциональных производных фуллерена C_{60} , в том числе водорастворимых соединений. Получена совокупность экспериментальных данных, свидетельствующих о радикальном механизме исследованных реакций.
4. Показано, что синтезированные водорастворимые производные фуллерена C_{60} обладают низкой токсичностью и высокой ингибирующей активностью по отношению к целому ряду вирусов: гриппа А (H_3N_2), иммунодефицита человека I и II типов, простого герпеса, вакцинии, респираторному синцитиальному вирусу.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. **Khakina, E. A.** Unusual multistep radical substitution reaction of $\text{C}_{70}\text{Cl}_{10}$ with thiols yielding $\text{C}_{70}[\text{SR}]_5\text{H}$ with a high selectivity / E. A. Khakina, A. A. Yurkova, A. S. Peregudov, N. P. Piven, A. F. Shestakov, P. A. Troshin // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – V.57. – P.1215-1219.
2. Deryabin, D. G. L. A zeta potential value determines the aggregate's size of penta-substituted [60]fullerene derivatives in aqueous suspension whereas positive charge is required for toxicity against bacterial cells / D. G. Deryabin, L. V. Efremova, L. S. Vasilchenko, E. V. Saidakova, E. A. Sizova, P. A. Troshin, A. V. Zhilenkov, **E. A. Khakina** // *J. Nanobiotechnology*. – 2015. – V.13. - DOI: 10.1186/s12951-015-0112-6.
3. Полетаева, Д. А. Применение метода гигантского комбинационного рассеяния для детектирования водорастворимых производных фуллерена C_{60} и их ковалентных конъюгатов с красителями/ Д. А. Полетаева, **Е. А. Хакина**, В. И. Кукушкин, А. Ю. Рыбкин, Н. С. Горячев, А. Ю. Белик, А. В. Жиленков, П. А. Трошин, Р. А. Котельникова, А. И. Котельников // *Доклады Академии Наук*. – 2015. – Т.460 – С.52–56.

4. **Khakina, E. A.** Radical reaction of $C_{70}Cl_{10}$ with $P(OEt)_3$: isolation and characterization of $C_{70}[P(O)(OEt)_2]_nH_n$ ($n=1, 2$) / E. A. Khakina, A. A. Yurkova, A. V. Novikov, N. P. Piven, A. V. Chernyak, A. S. Peregudov, P. A. Troshin // *Mendeleev Commun.* – 2014. – P.211-213.
5. Татьянаенко, Л. В. Влияние водорастворимых полизамещённых производных фуллерена на активность Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума и фосфодиэстеразы циклического гуанозинмонофосфата / Л. В. Татьянаенко, Р. А. Котельникова, Д. А. Полетаева, О. В. Доброхотова, И. Ю. Пихтелева, А. Б. Корнев, **Е. А. Хакина**, П. А. Трошин, А. И. Котельников // *Химико-фармацевтический журнал* – 2013. – Т.47 – С.405-408.
6. Kotelnikov, A. I. Hybrid photoactive fullerene derivative – ruboxyl nanostructures for photodynamic therapy / A. I. Kotelnikov, A. Yu. Rybkin, **E. A. Khakina**, A. B. Kornev, A.V. Barinov, N. S. Goryachev, A. V. Ivanchikhina, A. S. Peregudov, V. M. Martynenko, P. A. Troshin // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V.11 – P.4397
7. Yurkova, A. A. Arbuzov chemistry with chlorofullerene $C_{60}Cl_6$: a powerful method for selective synthesis of highly functionalized [60]fullerene derivatives / A. A. Yurkova, **E. A. Khakina**, S. I. Troyanov, A. Chernyak, L. Shmygleva, A. A. Peregudov, V. M. Martynenko, Y. A. Dobrovolskiy, P. A. Troshin // *Chem. Commun.* – 2012. – V.48 – P.8916–8918.
8. **Хакина, Е. А.** Синтез и исследование траннуленовых производных фуллеренов / Е. А. Хакина, А. С. Перегудов, С. И. Троянов, П. А. Трошин // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2012. – С.264-279.
9. **Khakina, E. A.** Highly selective reactions of $C_{60}Cl_6$ with thiols for synthesis of functionalized [60]fullerene derivatives / E. A. Khakina, A. A. Yurkova, A. A. Peregudov, S. I. Troyanov, V. Trush, A. I. Vovk, A. V. Mumyatov, V. M. Martynenko, J. Balzarini, P. A. Troshin // *Chem. Commun.* – 2012. – V.48 – P.7158 – 7160.
10. Kornev, A. B. Facile preparation of amine and amino acid adducts of [60]fullerene using chlorofullerene $C_{60}Cl_6$ as a precursor / A. B. Kornev, **E. A. Khakina**, S. I. Troyanov, A. A. Kushch, D. G. Deryabin, A. S. Peregudov, A. Vasilchenko, V. M. Martynenko, P. A. Troshin // *Chem. Commun.* – 2012. - V.48 – P.5461-5463.
11. **Khakina, E. A.** The remarkable chemistry of trannulenes, the green fluorinated fullerenes with unconventional aromaticity / E. A. Khakina, S. I. Troyanov, A. S. Peregudov, N. V. Polyakova, P. A. Troshin // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V.16 – P.12947 – 12955.
12. Troshin, P. A. $[C_{60}(CN)_5]^-$: a Remarkably Stable [60]Fullerene Anion / P. A. Troshin, **E. A. Khakina**, A. S. Peregudov, D. V. Konarev, I. V. Soulimenkov, S. M. Peregudova, R. N. Lyubovskaya // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P.3265-3268.
13. Troshin, P. A. Synthesis and spectroscopic characterization of the first symmetrically and non-symmetrically substituted fluorinated emerald green trannulenes $C_{60}F_{15}R_3$ soluble in polar media and water / P. A. Troshin, **E. A. Khakina**, A. V. Zhilenkov, A. S. Peregudov, O. A. Troshina, V. I. Kozlovskii, N. V. Polyakova, R. N. Lyubovskaya // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P.1037-1045.

Патенты:

1. Наноагрегаты водорастворимых производных фуллеренов и их применение для понижения токсичности и усиления терапевтического действия противоопухолевого препарата рубоксила: пат. 2550030 Рос. Федерация : МПК С07F9/40, С09С1/44, С01В31/00, С07С23/46, С07С61/28, С07D241/12, А61К31/025, А61Р35/00 / Корнев А. Б., **Хакина Е. А.**, Иванчихина А. В., Коновалова Н. П., Разумов В. Ф., Трошин П. А. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики РАН. - № 2012128402/04 ; заявл. 09.07.2012 ; опубл. 10.05.2015, Бюл. № 13.

2. Фосфорсодержащие производные фуллерена C_{60} и способ их получения : пат. 2509083 Рос. Федерация : МПК C07F9/38, C07F9/40 / Трошин П. А., **Хакина Е. А.**, Разумов В. Ф., Юркова А. А.; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии наук Институт проблем химической физики РАН. - № 2011129880/04 ; заявл. 20.07.2011 ; опубл. 10.03.2014, Бюл. № 7.

3. Серосодержащие производные фуллеренов и способ их получения : пат. 2477273 Рос. Федерация : МПК C07C321/22, C07C323/22, C07C319/12, C07C323/52 / **Хакина Е. А.**, Трошин П. А., Разумов В. Ф. ; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии наук Институт проблем химической физики РАН. - № 2011111783/04; заявл. 30.03.2011; опубл. 10.03.2013, Бюл. № 7.

4. Аминофуллерены и способ их получения : пат. 2460688 Рос. Федерация : МПК C01B31/00, C07C229/00, B82B1/00, B82B3/00, B82Y5/00, B82Y30/00 / Трошин П. А., Корнев А. Б., **Хакина Е. А.**, Разумов В. Ф. ; заявители и патентообладатели Учреждение Российской академии наук Институт проблем химической физики РАН, Российская Федерация в лице Министерства образования и науки. - № 2010127788/05; заявл. 07.07.2010; опубл. 10.09.2012, Бюл. № 25.

Тезисы докладов:

1. Авилова И. А., **Хакина Е. А.**, Солдатова Ю. В., Котельникова Р. А., Котельников А. И., Трошин П. А., Волков В. И. Самодиффузия водорастворимых производных фуллеренов в эритроцитах по данным ЯМР ИГМП. // Сборник материалов. V конференция с элементами научной школы для молодежи «Органические и гибридные наноматериалы». 29 июня - 2 июля 2015г. г. Иваново. С.69-72.

2. Авилова И. А., Черняк А. В., **Хакина Е. А.**, Жиленков А. В., Трошин П. А., Волков В. И. Ассоциация водорастворимых производных фуллеренов по данным ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля // Сборник тезисов. XII Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффектов в растворах к новым материалам». 29 июня-3 июля 2015г. г. Иваново. С.125-126.

3. P. A. Troshin, **E. A. Khakina**, A. A. Kushch, J. Balzarini. Design of water soluble fullerene derivatives and their antiviral properties // Symposia and program. E-MRS 2014 Spring Meeting. 26-29 May 2014, Lille, France. <http://www.european-mrs.com/2014-spring-symposium-p-european-materials-research-society>.

4. **E. A. Khakina**, A. A. Yurkova, A. S. Peregudov, A. Chernyak, S. I. Troyanov, A. V. Mumyatov, V. M. Martynenko, P. A. Troshin. Chlorofullerene $C_{60}Cl_6$: a versatile precursor for synthesis of water-soluble [60]fullerene derivatives for biomedicine applications // Thesis catalog. XII International Conference on Nanostructured Materials (NANO 2014). 13-18 July 2014, Moscow, Russia. <http://www.nano2014.org/thesis/catalog/524>.

5. Котельников А.И., Рыбкин А.Ю., Горячев Н.С., Полетаева Д.А., Котельникова Р.А., Корнев А.Б., **Хакина Е.А.**, Трошин П.А. Фотодинамические препараты нового поколения на основе гибридных наноструктур фуллерен-краситель. // Сборник тезисов. V Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6). 2-6 июня 2014 г. г. Троицк. С.3.

6. Л. В. Татьянаенко, Р. А. Котельникова, Д. А. Полетаева, И. И. Файнгольд, О. В. Доброхотова, И. Ю. Пихтелева, А. Б. Корнев, **Е. А. Хакина**, П. А. Трошин, А. И. Котельников. Влияние водорастворимых полизамещённых производных фуллерена на активность Ca^{2+} -АТФазы СР и ФДЭцГМФ // Российский биотерапевтический журнал, материалы Белорусско-Российской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты», Минск, 23-25 мая, 2013г., С.80.

7. D. A. Poletaeva, R. A. Kotelnikova, A. B. Kornev, **E. A. Khakina**, P. A. Troshin, A. I. Kotelnikov. Localization of water soluble polysubstituted fullerene derivatives in membrane of phosphatidylcholine liposomes // Book of Abstracts. The 3-rd International Symposium "Molecular Photonics". June 24-29, 2012, St. Petersburg, Russia. P. 116.
8. Полетаева Д.А., Котельникова Р.А., Корнев А.Б. **Хакина Е.А.**, Трошин П.А., Котельников А.И. Мембранотропные свойства водорастворимых полизамещенных производных фуллеренов. Сборник материалов. V Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине». 4-8 июня 2012 г. г. Троицк Московской обл. С. 266-268.
9. Баринов А. В., Горячев Н. С., **Хакина Е. А.**, Корнев А. Б., Трошин П. А., Котельников А. И. Эффект фотосенсибилизации в гибридных наноструктурах на основе фуллерена и рубоксила. Сборник абстрактов Всероссийской конференции «Фотоника органических и гибридных наноструктур». 5-9 сентября 2011 г. г. Черноголовка. С. 35.
10. **E. A. Khakina**, P. A. Troshin, D. V. Konarev, A. S. Peregudov, I. V. Soulimenkov, S. M. Peregudova, and R. N. Lyubovskaya, $[C_{60}(CN)_5]^-$: a Remarkably Stable [60]Fullerene Anion. Book of abstracts. International Conference "Organic Nanophotonics", ICON-2009. 22-29 June 2009, St. Petersburg, Russia. P. 60.