

УДК 548.736.1:546.26-126

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.29

**СИНТЕЗ ЛИПОФИЛЬНЫХ МЕТАНОФУЛЛЕРЕНОВ C₆₀
С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ**©Р. Н. Маликова*¹, Г. М. Гиндуллина², И. М. Сахаутдинов¹¹Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.

²Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

*Email: rolimalika@mail.ru

Производные дитерпеновых кислот, в частности малеопимаровая кислота, являются легко доступными соединениями на основе растительного сырья, находят применение для синтеза биологически активных веществ и для получения материалов, пригодных в промышленности. Целью данной работы является синтез жирорастворимых дитерпеносодержащих конъюгатов фуллерена C₆₀ на основе бром- и хлорметилкетонов N-замещенных малеопимаримидов. Синтез конъюгатов фуллерена C₆₀ с циклопропановым кольцом осуществлен по реакции Бингеля. Показано, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами. Полученные метанофуллерены с дитерпеновым фрагментом обладают способностью растворяться в растительных маслах, где их содержание достигает масс. 6%.

Ключевые слова: [2+1]-циклоприсоединение, реакция Арндта-Эйстерта, малеопимаровая кислота, метанофуллерены, реакция Бингеля, аминокислоты.

Введение

Фуллерен C₆₀ обладает высоким сродством к электрону и относится к одним из самых мощных нейтраллизаторов активных форм кислорода и свободных радикалов. При многих заболеваниях головного мозга нарушается процесс регистрации и хранения информации в долговременной памяти. Есть большая доля вероятности, что такие сильные антиокислители, как фуллерены, помогут снизить риск возникновения болезни Паркинсона и синдрома Альцгеймера. При помощи методов спиновой ловушки 5,5-диметил-1-пирролин N-оксид / СОЭ, а также с помощью анализов β-каротина и DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) была исследована антиоксидантная активность фуллеренолов и их аддуктов [1–4]. Введение в дорзальный гиппокамп (микроринъекции) комплекса C₆₀ с поливинилпирролидоном (за 1 ч до ингибитора) полностью предотвращало нарушение пространственной памяти [5]. В опытах *in vitro* впервые было показано, что препарат на основе фуллерена оказывает сильное антиагрегационное действие на β-амилоидные (Aβ) филаменты, характерные для болезни Альцгеймера [6–7].

Так как практически весь объем потребляемого клеткой кислорода восстанавливается в митохондриях, получение липофильных митохондриально-адресованных антиоксидантов является важным направлением современной биохимии [8]. Основным препятствием широкого применения и исследования фуллеренов является их низкая растворимость. Эта проблема может быть решена функционализацией фуллеренового ядра солубилизирующими группами [9–13]. В связи со сказанным выше, цель настоящей работы – синтез новых

липофильных производных фуллерена C₆₀, содержащих дитерпеновый остаток.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР получили на спектрометре Bruker-AM 500 с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H), 125.76 МГц (¹³C), внутренний стандарт – тетраметилсилан (TMS). Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР для продуктов реакций использовали методы гомо- и гетероядерной двумерной корреляции COSY, NOESY, HSQC и HMBC. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью УФ-облучения, паров йода, опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя с последующим нагреванием при 100–120 °С. Масс-спектры MALDI регистрировались на масс-спектрометре ULTRAFLEX III (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия) в линейном режиме с использованием р-нитроанилина в качестве матрицы. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Nagma PHMK-05. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле «Сhemapol» с размером частиц 40/100 мкм и 100/160 мкм.

Методика синтеза и физико-химические характеристики соединений **1a-d** описаны в [14].

Методика получения диазосоединений в условиях реакции Арндта-Эйстерта: К суспензии 20 ммоль N-малеопимаримид замещенной аминокислоты в 100 мл обезвоженного хлористого мети-

лена прибавляли 120 ммоль оксалилхлорида и оставили на ночь. После упаривания растворителя полученный хлорангидрид без дополнительной очистки вовлекали в дальнейшие превращения. К охлажденному до -5°C раствору 10 ммоль хлорангидрида в 20 мл CH_2Cl_2 прибавляли в один прием охлажденный раствор диазометана, полученного из 40 ммоль нитрозометилмочевины. Смесь перемешивали 2 ч, затем реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 8/2).

Метил 2-(6'-диазо-5'-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (2d).

Выход 66%, маслообразное вещество желтого цвета. $R_f = 0.2$. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2960, 2111, 1719, 1697, 1649, 1456, 1368, 1354, 1247, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.57 (с, 3H, H-17), 0.91 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.94 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-9}}$), 1.19 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-5}}$), 0.96 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-10}}$), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-9}}$), 1.45-1.52 (м, 2H, $\text{H}_{\text{гем-8}}$), 1.48 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-5}}$), 1.57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-7}}$), 1.60 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-10}}$), 1.65 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-4}}$), 1.67 (м, 2H, H-3'), 1.70 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-7}}$), 1.74 (м, 1H, H-5a), 1.77 (м, 2H, H-2'), 2.17 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.40 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-4}}$), 2.42 (м, 2H, H-4'), 2.77 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.08 (м, 1H, H-11), 3.33 (т, 2H, $J = 7.2$, H-1'), 3.66 (с, 3H, H-20), 5.26 (с, 1H, H-6'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.60 (C-17), 16.67 (C-18), 17.00 (C-8), 19.71 (C-15), 20.78 (C-16), 21.70 (C-5), 23.29 (C-3'), 26.65 (C-2'), 27.45 (C-10), 32.78 (C-14), 35.20 (C-4), 35.54 (C-11), 36.78 (C-7), 37.99 (C-1'), 37.57 (C-9a), 36.90 (C-4'), 38.15 (C-9), 40.71 (C-3b), 44.56 (C-11a), 47.72 (C-6), 49.71 (C-5a), 52.37 (C-3a), 52.10 (C-20), 54.44 (C-9b), 54.77 (C-6'), 124.03 (C-13), 147.09 (C-12), 177.98 (C-3), 178.66 (C-1), 179.45 (C-19), 194.50 (C-5').

Методика получения бромметилкетона: К раствору 1 ммоль диазокетона в 10 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляли 1 мл 48%-го раствора HBr . После окончания выделения газа раствор перемешивали 1 ч. Далее отделяли органический слой, промывали 5%-м раствором соды. Сушили над MgSO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 8/2).

Метил 2-(6'-бром-5'-оксогексил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (4d).

Выход 88%, порошкообразное вещество белого цвета. $R_f = 0.4$. Т.пл. 111–113 $^{\circ}\text{C}$ [петролейный эфир/этилацетат]. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 1768, 1719, 1698, 1456, 1367, 1345, 1245, 724. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.93 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.96 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 0.98 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-9}}$), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.13-1.20 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экв-5}}$, $\text{H}_{\text{ек-10}}$), 1.35-1.55 (м, 5H, $\text{H}_{\text{акс-5}}$, $\text{H}_{\text{экв-7}}$, $\text{H}_{\text{экв-8}}$, $\text{H}_{\text{экв-9}}$, H-9b), 1.59-1.80 (м, 5H, $\text{H}_{\text{акс-4}}$, H-5a, $\text{H}_{\text{акс-7}}$, $\text{H}_{\text{акс-8}}$, $\text{H}_{\text{акс-10}}$, H-2', H-3'), 2.17 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.40 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.45 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-4}}$), 2.60 (м, 2H, H-4'), 2.78 (м, 1H, H-11a), 3.06 (м, 1H, H-11), 3.51 (т, 2H, $J =$

7.4, H-1'), 3.69 (с, 3H, H-20), 3.93 (с, 2H, H-6'), 5.42 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.82 (C-17), 16.28 (C-18), 16.65 (C-8), 19.78 (C-15), 20.21 (C-16), 21.60 (C-5), 22.12 (C-3'), 25.89 (C-2'), 27.50 (C-10), 32.98 (C-14), 34.65 (C-6'), 35.19 (C-4), 35.38 (C-4'), 35.96 (C-11), 36.30 (C-1'), 36.98 (C-7), 37.45 (C-9a), 38.00 (C-9), 40.36 (C-3b), 44.75 (C-11a), 47.02 (C-6), 49.47 (C-5a), 52.02 (C-3a), 51.94 (C-20), 54.17 (C-9b), 124.54 (C-13), 147.78 (C-12), 177.54 (C-3), 178.80 (C-1), 179.45 (C-19), 201.87 (C-5').

Реакция Бингеля бром- или хлорметилкетон с фуллереном C_{60} : Фуллерен C_{60} , 0.1 г (0.138 ммоль) растворяли в 35 мл толуола, и смесь 0.138 ммоль бром- или хлорметилкетон и 0.021 мл (0.138 ммоль) диазабицикло [4.2.0] ундец-7-ен (ДБУ) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали, фильтрат промывали 5%-м водным раствором HCl , и органическую фазу отделяли, сушили над MgSO_4 и выпаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, толуол использовали в качестве неполярной фазы для выделения остатка фуллерена, затем продукт выделяли элюентом петролейный эфир/этилацетат, 8/2.

Метил 2-(1'-метил-2'-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-циклопропанол[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (5a).

Выход 61%. $R_f = 0.4$. ИК (в.м.) ν cm^{-1} 1727, 1704, 1463, 1378, 729, 527. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.62 (с, 3H, H-17), 0.90 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-9}}$), 1.03 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.02 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.26 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-5}}$), 1.28 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-10}}$), 1.42 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-5}}$), 1.45-1.58 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экв-8}}$, $\text{H}_{\text{акс-8}}$), 1.46 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-9}}$), 1.49 (м, 1H, H-9b), 1.56 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-7}}$), 1.62 (д, 3H, $J = 6.9$, H-4'), 1.71 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-7}}$), 1.76 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-10}}$), 1.77 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-4}}$), 1.81 (м, 1H, H-5a), 2.32 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-4}}$), 2.65 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 3.05 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.21 (с, 1H, H-11), 3.67 (с, 3H, H-20), 4.81 (с, 1H, H-3'), 5.12 (м, 1H, H-1'), 5.55 (с, 1H, H-13). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ м.д.): 13.88 (C-4'), 15.75 (C-17), 16.46 (C-18), 17.11 (C-8), 20.19 (C-15), 20.81 (C-16), 21.54 (C-5), 27.36 (C-10), 32.85 (C-14), 35.23 (C-4), 35.56 (C-11), 36.71 (C-7), 37.76 (C-9a), 38.06 (C-9), 41.23 (C-3b), 41.58 (C-3'), 71.43 (C-1f,C-2f), 45.33 (C-11a), 47.06 (C-6), 49.40 (C-5a), 52.52 (C-3a), 52.04 (C-20), 54.15 (C-9b), 54.46 (C-1'), 124.45 (C-13), 136.32-145.71 (C-60f), 147.14 (C-12), 176.54 (C-3), 177.70 (C-1), 179.22 (C-19), 196.31 (C-2').

Метил 2-(1'-бензил-2'-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-циклопропанол[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (5b).

Выход 54%. $R_f = 0.4$. ИК (в.м.) ν cm^{-1} 1725, 1705, 1464, 1378, 728, 527. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-9}}$), 0.98 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.02 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-5}}$), 1.28 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-10}}$), 1.41-1.52 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экв-8}}$, $\text{H}_{\text{акс-8}}$), 1.49 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экв-9}}$), 1.52 (м, 1H, H-9b), 1.53 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-5}}$), 1.57 (м, 1H,

H_{экв}-7), 1.69 (м, 1H, H_{акс}-7), 1.77 (м, 1H, H_{акс}-10), 1.72 (м, 1H, H_{акс}-4), 1.79 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.25 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.55 (м, 1H, H_{экв}-4), 2.67 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 3.11 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.18 (с, 1H, H-11), 3.45 (дд, 2H, J = 7.6, H-4'), 3.66 (с, 3H, H-20), 4.83 (с, 1H, H-3'), 5.45 (т, 1H, J = 7.6, H-1'), 5.51 (с, 1H, H-13), 7.25-7.35 (м, 5H, H-6'-10'). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ м.д.): 15.76 (C-17), 16.75 (C-18), 17.02 (C-8), 20.32 (C-15), 20.74 (C-16), 21.71 (C-5), 27.38 (C-10), 32.74 (C-14), 33.60 (C-4'), 35.09 (C-4), 35.81 (C-11), 36.70 (C-7), 37.71 (C-9a), 38.13 (C-9), 41.01 (C-3b), 43.01 (C-3'), 45.42 (C-11a), 47.13 (C-6), 49.47 (C-5a), 52.21 (C-3a), 52.03 (C-20), 54.59 (C-9b), 60.66 (C-1'), 71.56 (C-1f, C-2f), 124.59 (C-13), 127.26 (C-10'), 128.89 (C-8',9'), 129.24 (C-6',7'), 136.37 (C-5'), 136.51-147.90 (C-60f), 147.25 (C-12), 176.87 (C-3), 178.02 (C-1), 179.18 (C-19), 194.61 (C-2').

Метил 2-(1'-карбонил-5'-метокси-5'-оксипропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-циклопропано[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (5c).

Выход 65%. R_f = 0.4. ИК (в.м.) ν см⁻¹ 1729, 1727, 1705, 1463, 1378, 728, 527. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.60 (с, 3H, H-17), 0.96 (м, 1H, H_{акс}-9), 1.06 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 1.07 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.27 (м, 1H, H_{экв}-5), 1.30 (м, 1H, H_{экв}-10), 1.42 (м, 1H, H_{акс}-5), 1.44-1.58 (м, 2H, H_{экв}-8, H_{акс}-8), 1.47 (м, 1H, H_{экв}-9), 1.49 (м, 1H, H-9b), 1.56 (м, 1H, H_{экв}-7), 1.74 (м, 1H, H_{акс}-10), 1.76 (м, 1H, H_{акс}-7), 1.77 (м, 1H, H_{акс}-4), 1.82 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.32 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.55 (м, 1H, H_{экв}-4), 2.59 (дд, 1H, J=7.7, H_a-4'), 2.72 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 3.07 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.22 (с, 1H, H-11), 3.44 (дд, 1H, J = 7.7, H_b-4'), 3.68 (с, 3H, H-20); 3.77 (с, 3H, H-6'); 4.75 (с, 1H, H-3'); 5.53 (с, 1H, H-13); 5.54 (т, 1H, J = 7.7, H-1'). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ м.д.): 15.82 (C-17), 16.76 (C-18), 17.00 (C-8), 20.39 (C-15), 20.81 (C-16), 21.50 (C-5), 27.28 (C-10), 32.87 (C-14), 35.12 (C-4), 35.27 (C-11), 36.71 (C-7), 37.72 (C-9a), 38.06 (C-9), 41.28 (C-3b), 41.16 (C-3'), 32.94 (C-4'), 45.50 (C-11a), 47.06 (C-6), 49.39 (C-5a), 52.45 (C-3a), 52.06 (C-20), 54.65 (C-9b), 55.80 (C-1'), 52.35 (C-6'), 71.14 (C-1f, C-2f), 124.63 (C-13), 136.43-145.60 (C-60f), 147.61 (C-12), 170.40 (C-5'), 176.35 (C-3), 177.74 (C-1), 179.10 (C-19), 194.75 (C-2').

Метил 2-{5'[1^f,2^f-метанофуллерен-6'-ил]-5'-оксипентил}-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (5d).

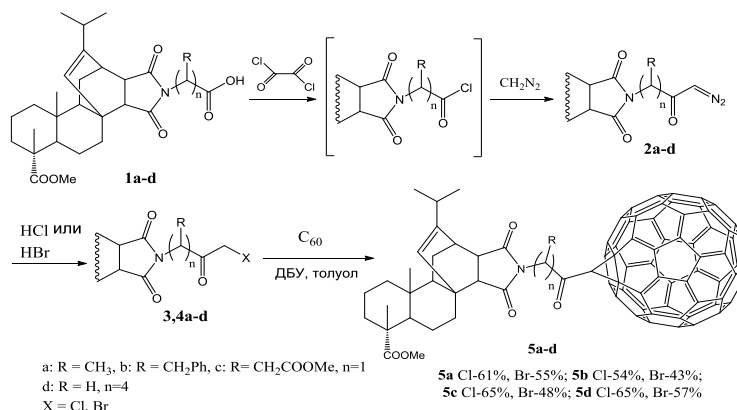
Выход 65%. R_f = 0.4. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2880, 1725, 1694, 1464, 1380, 1243, 1164, 741. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Гц): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.97 (м, 1H, H_{акс}-9), 0.99 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 1.04 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{экв}-5), 1.26 (м, 1H, H_{экв}-10), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.41 (м, 1H, H_{экв}-9), 1.44 (м, 1H, H_{акс}-5), 1.55 (м, 1H, H_{экв}-7), 1.56-1.61 (м, 2H, H_{ге}-8), 1.62 (м, 2H, H-2'), 1.66 (м, 1H, H_{акс}-7), 1.70 (м, 1H, H_{акс}-4), 1.72 (м, 1H, H_{акс}-10), 1.74 (м, 1H, H-5a), 1.83 (м, 2H, H-3'), 2.21 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.44 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.52 (м, 1H, H_{экв}-4), 2.81 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.17 (м, 2H, H-4'), 3.05 (м, 1H, H-11), 3.46 (т, 2H, J = 7.0, H-1'), 3.64 (с, 3H, H-20), 4.99 (с, 1H, H-6'), 5.41 (с, 1H, H-13). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ м.д.): 15.54 (C-17), 16.62 (C-18), 16.88 (C-8), 19.88 (C-15), 20.43 (C-16), 20.59 (C-3'), 21.69 (C-5), 26.98 (C-2'), 27.40 (C-10), 32.52 (C-14), 35.18 (C-4), 35.47 (C-11), 36.54 (C-7), 37.32 (C-1'), 37.54 (C-9a), 37.94 (C-9), 40.61 (C-3b), 43.23 (C-4'), 44.84 (C-11a), 45.13 (C-6'), 46.95 (C-6), 49.36 (C-5a), 51.82 (C-3a), 52.17 (C-20), 54.06 (C-9b), 71.87 (C-1f, C-2f), 124.24 (C-13), 136.18-146.83 (C-60f), 147.98 (C-12), 177.36 (C-3), 178.42 (C-1), 178.98 (C-19), 200.37 (C-5'). Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1229 [MH⁺, 100]. C₉₂H₄₅NO₄. Вычислено M 1228.

Результаты и их обсуждение

Используемый нами широкораспространенный способ первичной функционализации ядра C₆₀ – [2+1] – циклоприсоединение к фуллереновому каркасу – приводит к замещенным метанофуллеренам (реакция Бингеля) [15].

В условиях реакции Арндта-Эйстерта из карбоновых кислот **1a-d** через соответствующие хлорангидриды получили диазокетоны **2a-d**. Взаимодействием диазокетонов **2a-d** с хлористоводородной или бромистоводородной кислотами получили хлор- или бромметилкетоны **3,4a-d** с хорошими выходами (схема).

Схема



В результате взаимодействия хлор- и бромкетонов с фуллереном C_{60} в присутствии ДБУ в толуоле получены конъюгаты с дитерпеновыми блоками. Использование в качестве растворителя льняного масла «Imperial Oil» (ISO 22000:2018), Tween-60, Tween-85 и подсолнечного масла (ГОСТ 1129-2013) в течение 12 ч приводит к образованию 6%-х растворов производных фуллерена **5a-d**. Структуры выделенных соединений доказаны комплексом ЯМР 2D экспериментами HSQC, HMBC, COSY, NOESY.

Выводы

Таким образом, синтезированы метанофуллерены путем [2+1]-циклоприсоединения хлор- и бромметилкетонов к фуллерену C_{60} по Бингелю в присутствии ДБУ. Метанофуллерены образуются с большими выходами при использовании хлорметилкетонов. Полученные конъюгаты фуллерена C_{60} с дитерпеновым фрагментом обладают способностью растворяться в натуральных растительных маслах, где их содержание достигает 6%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания №АААА-А20-120012090026-9 с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии УФИЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

- Kato S., Aoshima H., Saitoh Y. and Miwa N. Highly hydroxylated or γ -cyclodextrin-bicapped water-soluble derivative of fullerene: the antioxidant ability assessed by electron spin resonance method and beta-carotene bleaching assay // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. Pp. 5293–296.
- Injac R., Prijatelj M., Strukelj B. Fullerenol nanoparticles: toxicity and antioxidant activity // Methods Mol. Biol. 2013. Vol. 1028. Pp.75–100.
- Elshater A. A., Haridy MAM, Salman MMA, et al. Fullerene C_{60} nanoparticles ameliorated cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity in rats // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 97. Pp.53–59.
- Zhou Y., Li J., Ma H. Biocompatible [60]/[70] Fullerenols: Potent Defense against Oxidative Injury Induced by Reduplicative Chemotherapy // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. Vol. 9. Pp. 35539–35547.
- Подольский И. Я., Кондратьева Е. В., Щеглов И. В., Думпис М. А., Пиотровский Л. Б. Аддукт фуллерена C_{60} с поливинилпирролидоном предупреждает нарушение формирования долговременной памяти // Физ. твер. тела. 2002. Т. 44. №3. С. 552–553.
- Podolski I. Y., Podlubnaya Z. A., Kosenko E. A., Mugantseva E. A., Makarova E. G. Effects of hydrated forms of C_{60} fullerene on amyloid 1-peptide fibrillization in vitro and performance of the cognitive task // J. Nanosci. Nanotechnol. 2007. Vol. 7. Pp. 1479–1485.
- Huy P. D., Li M. S. Binding of fullerenes to amyloid beta fibrils: size matters // Phys. Chem. Chem. Phys. 2014. Vol. 16. Pp. 20030–20040.
- Turrens J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species // J. Physiol. 2003. Vol. 552.2. Pp. 335–344.
- Priyadarsini K. I., Mohan H., Birkett P. R., Mittal J. P. Identity of Transients Formed from Chlorinated Fullerenes in Organic Solvents: A Pulse Radiolysis Study // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100. Pp. 501–506.
- Luo C., Fujitsuda M., Watanabe A., Ito O., Gan L., Huang Y., Huang C. H. Substituent and solvent effects on photoexcited states of functionalized fullerene[60] // J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1998. Vol. 94. Pp. 527–532.
- Nakamura Y., Taki M., Tobita S., Shizuka H., Yokoi H., Ishiguro K., Sawaki Y., Nishimura J. Photophysical properties of various regioisomers of [60]fullereneo-quinodimethane bisadducts // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1999. Vol. 2. Pp. 127–130.
- Nakamura Y., Suzuki M., Kawa K. O., Konno T., Nishimura J. Photoreactions between [60]Fullerene and Various Aromatic Tertiary Amines // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. № 1. Pp. 8472–8477.
- Aschberger K., Johnston H. J., Stone V. Review of fullerene toxicity and exposure – appraisal of a human health risk assessment, based on open literature // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010. Vol. 58. №3. Pp.455–473.
- Sakhautdinov I. M., Malikova R. N., Khasanova D. V., Zainullina L. F., Vakhitov V. A., Lobov A. N., Vakhitova Y. V., Yunusov M. S. Effective synthesis and cytotoxic activity of methyl maleopimarate imides // Lett. Org. Chem. 2018. Vol. 15. №10. Pp. 854–862.
- Camps X., Hirsch A. J. Efficient cyclopropanation of C_{60} starting from malonates // Chem. Soc. Perkin Trans. 1997. Vol. 1. Pp. 1595–1596.

Поступила в редакцию 14.05.2021 г.

SYNTHESIS OF LIPOPHILIC METHANOFULLERENES C₆₀ WITH DITERPENE FRAGMENT

© R. N. Malikova^{1*}, G. M. Gindullina², I. M. Sakhautdinov¹

¹*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*Email: rolimalika@mail.ru

Fullerene C₆₀ has a high electron affinity and is one of the most powerful neutralizers of reactive oxygen species and free radicals. There is a high degree of probability that anti-oxidants as powerful as fullerenes will help reduce the risk of Parkinson's disease and Alzheimer's syndrome. Introduction into the dorsal hippocampus (microinjection) of the C₆₀ complex with polyvinylpyrrolidone (1 h before the inhibitor) completely prevented impairment of spatial memory. In experiments in vitro, it was shown for the first time that a preparation based on fullerene has a strong antiaggregatory effect on β -amyloid filaments characteristic of Alzheimer's disease. Since almost entire volume of oxygen consumed by the cell is restored in the mitochondria, the production of lipophilic mitochondria-targeted antioxidants is an important area of modern biochemistry. The main obstacle to the widespread use and study of fullerenes is their low solubility. This problem can be solved by functionalizing the fullerene nucleus with solubilizing groups. In this work, a diterpene residue was used as such groups, the introduction of which into the fullerene core increased its solubility by an order of magnitude. The synthesis of diterpene-containing C₆₀ fullerene conjugates with a cyclopropane ring was carried out according to the Bingel reaction. The yields of methanofullerenes were higher when chloromethyl ketones were used. The diterpene-containing conjugates were able to dissolve in vegetable oils with the formation of 6% solutions.

Keywords: [2+1]-cycloaddition, Arndt-Eistert reaction, maleopimaric acid, methanofullerenes, Bingel reaction, amino acids.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Kato S., Aoshima H., Saitoh Y. and Miwa N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. Pp. 5293–296.
2. Injac R., Prijatelj M., Strukelj B. *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 1028. Pp.75–100.
3. Elshater A. A. *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 97. Pp.53–59.
4. Zhou Y., Li J., Ma H. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9. Pp. 35539–35547.
5. Podol'skii I. Ya., Kondrat'eva E. V., Shcheglov I. V., Dumpis M. A., Piotrovskii L. B. *Fiz. tver. tela.* 2002. Vol. 44. No. 3. Pp. 552–553.
6. Podolski I. Y., Podlubnaya Z. A., Kosenko E. A., Mugantseva E. A., Makarova E. G. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007. Vol. 7. Pp. 1479–1485.
7. Huy P. D., Li M. S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. Vol. 16. Pp. 20030–20040.
8. Turrens J. F. J. *Physiol.* 2003. Vol. 552.2. Pp. 335–344.
9. Priyadarsini K. I., Mohan H., Birkett P. R., Mittal J. P. J. *Phys. Chem.* 1996. Vol. 100. Pp. 501–506.
10. Luo C., Fujitsuda M., Watanabe A., Ito O., Gan L., Huang Y., Huang C. H. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1998. Vol. 94. Pp. 527–532.
11. Nakamura Y., Taki M., Tobita S., Shizuka H., Yokoi H., Ishiguro K., Sawaki Y., Nishimura J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1999. Vol. 2. Pp. 127–130.
12. Nakamura Y., Suzuki M., Kawa K. O., Konno T., Nishimura J. *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. No. 1. Pp. 8472–8477.
13. Aschberger K., Johnston H. J., Stone V. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010. Vol. 58. No. 3. Pp.455–473.
14. Sakhautdinov I. M., Malikova R. N., Khasanova D. V., Zainullina L. F., Vakhitov V. A., Lobov A. N., Vakhito-va Y. V., Yunusov M. S. *Lett. Org. Chem.* 2018. Vol. 15. No. 10. Pp. 854–862.
15. Camps X., Hirsch A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1997. Vol. 1. Pp. 1595–1596.

Received 14.05.2021.