

УДК 547.7/8; 547:541.61

А.Е. Аринова, А.Ж. Исаева, С.Д. Фазылов\*, О.А. Нуркенов

Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, г. Караганда, Казахстан  
100008, Караганда, ул. Алиханова, д.1.\*e-mail: [iosu8990@mail.ru](mailto:iosu8990@mail.ru)**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ N-МЕТИЛ-1-[(4-ДИЭТИЛАМИНОФЕНИЛ)-ФУЛЛЕРЕН-С<sub>60</sub>-[1,9С]-ПИРРОЛИДИНА**

Трехкомпонентной конденсацией фуллерена С<sub>60</sub>, саркозина и 4-диэтиламинобензальдегидом в условиях реакции Прато синтезирован новый фуллеропирролидин. Для увеличения растворимости синтезированного N-метил-1-[(4-диэтиламинофенил)-фуллерен-С<sub>60</sub>-[1,9С]-пирролидина в воде были созданы в его структуре дополнительные гидрофильные центры в пирролидиноновом цикле, взаимодействием фуллеропирролидина с винной кислотой. Структура синтезированных соединений были доказаны методами ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии.

**Ключевые слова:** фуллерен С<sub>60</sub>, реакция Прато, фуллеропирролидин, 4-диэтиламинобензальдегид.

Будучи электронодефицитным полиеном, фуллерен легко вступает в реакции нуклеофильного, радикального и циклоприсоединения. Все эти виды химических процессов в настоящее время широко используются для целенаправленной модификации ядра С<sub>60</sub> с целью получения новых соединений с прогнозируемыми биологическими, фотоэлектрическими, электрофизическими, каталитическими, адсорбционными и другими полезными свойствами [1-3]. Наличие фуллеренового фрагмента обеспечивает существенное улучшение или появление качественно новых механических, химических, физических, биологических и других свойств, связанных с проявлением наномасштабных факторов.

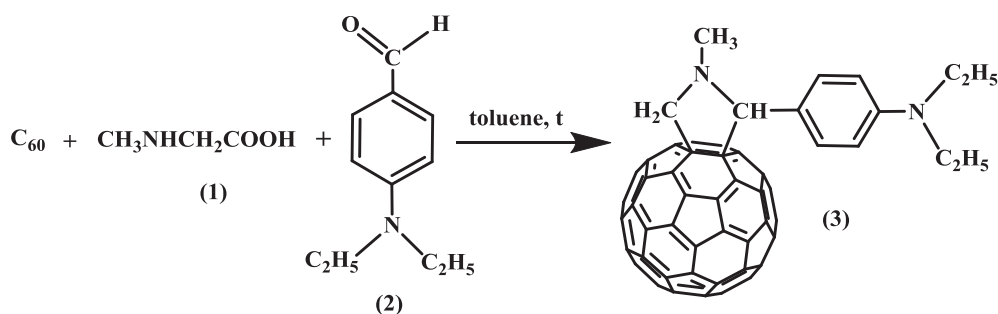
Интерес к азотсодержащим фуллеренам обусловлен их применением в медицине в качестве антибактериальных, иммуномодулирующих, антиоксидантных и других препаратов [4], электронике и нелинейной оптике [5], в качестве органических ферромагнетиков, фотосенсибилизаторов при генерировании синглетного кислорода, фотопреобразователей солнечной энергии и др. областях.

Основными требованиями для создания биоактивных производных фуллерена являются введение в структуру фармакофорных фрагментов и получение высокогидрофильных производных. Несмотря на значительное число публикаций в

данном направлении следует отметить, что в настоящее время еще не разработаны оптимальные методы получения фуллеренсодержащих биоактивных производных, не установлены общие биологические эффекты и возможная токсичность при их использовании на живых объектах, оптимальные концентрации и пр. Отмеченные обстоятельства определяют необходимость дальнейших исследований в разработке оптимальных методов синтеза биоактивных производных фуллерена путем внедрения в структуру фуллерена фрагментов различных природных и синтетических БАВ и комплексном исследовании их биологических свойств.

Среди наиболее удобных методов функционализации фуллерена С<sub>60</sub>, описанных в последние годы, широкое применение имеет 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов, приводящее к образованию фуллеропирролидинов. Этот метод основан на генерировании азометинилидов при декарбоксилировании иммониевых солей, получаемых конденсацией α-аминокислот с альдегидами. Этот метод назван в литературе реакцией Прато [6].

С целью получения фуллеренсодержащих биоактивных производных нами осуществлен синтез нового фуллеренпирролидина (3) взаимодействием фуллерена С<sub>60</sub> с N-метилглицином (саркозином) (1) и 4-диэтиламинобензальдегидом (2) в кипящем толуоле в атмосфере аргона по следующей схеме:



Присутствие в реакционной среде аминокислоты, представляющего собой цвиттер-ионное соединение, возможно негативно влияет на скорость реакции (фактор гетерогенности). Наиболее высокий выход целевого продукта был получен в среде толуола. Чистоту и индивидуальность полученного фуллеропирролидина анализирован с применением ВЭЖХ анализа. Целевой продукт - фуллеропирролидин после колоночной хроматографии был получен с выходом 65% и достаточно высокой чистоты.

Строение полученного нового фуллеропирролидина (3) установлено данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии.

В ИК-спектре соединения (3) наблюдаются полосы для C–N связей пиридинового кольца, присутствуют колебательные частоты фуллеренового скелета, C–H и N–H связей.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (3) в сильнополюной части спектра образца наблюдаются синглетные сигналы H-18 (2,336 м.д.), H-20 (2,303 м.д.) и H-6 (2,861 м.д.) метильных групп (рис. 1). Сигналы при 4,319-4,338 и 5,034-5,053 м.д. отвечают протонам третичного и вторичного атомов C-2 и C-5 насыщенного гетероцикла. В области высоких частот (7,513-7,672 м.д., 7,955-8,017 м.д.) в виде дублетов резонируют эквивалентные протоны H-9 и H-11, H-8 и H-12 ароматической системы.

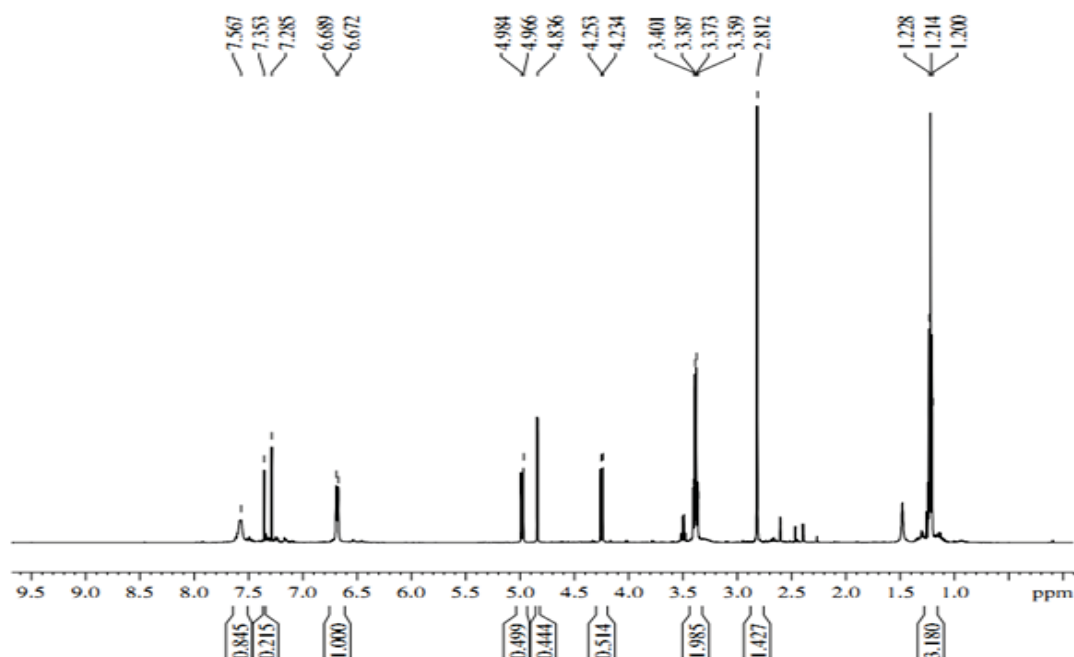


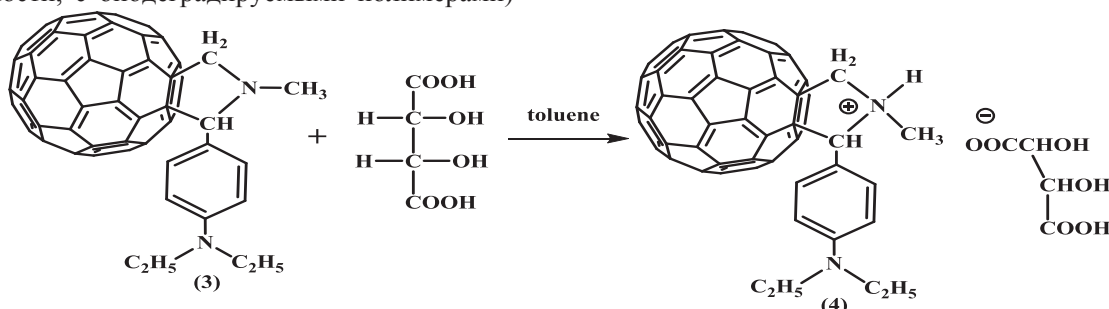
Рис. 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-метил-1-[(4-ди-этиламинофенил]-фуллерен- $\text{C}_{60}$ -[1,9c]-пирролидина (3)

При изучении биологической активности большую роль играет водорастворимость изучаемых соединений. Среди множества способов получения водорастворимых форм выделяют три наиболее приемлемые пути: получение водных нанодисперсий кристаллических органопроизводных фуллерена, создание прочных комплексов с гидрофильными соединениями и введение гидрофильных групп в ядро фуллерена (аддукты).

В связи с этим разработка новых методов получения водорастворимых органических производных фуллерена  $\text{C}_{60}$ , разработка на их основе новых наносомальных лекарственных форм (и в частности, с биодegradуемыми полимерами)

представляет собой актуальную задачу органической и фармацевтической химии.

Для увеличения растворимости синтезированного выше фуллеренсодержащего нового пирролидина - N-метил-1-[(4-диэтиламинофенил]-фуллерен- $\text{C}_{60}$ -[1,9c]-пирролидина в воде необходимо было создать в его структуре дополнительные гидрофильные центры в пирролидиноновом цикле. С этой целью были проведены исследование реакции фуллеропирролидина (3) с винной кислотой с образованием соответствующего тартратапирролидиния:



Полученный тартрат фуллеропирролидиния растворим в смеси вода-диметилсульфоксид (3:1) в отличие от фуллерена C<sub>60</sub>.

Таким образом, изучена реакция фуллерена C<sub>60</sub> с паразамещенным ароматическим альдегидом и N-метилглицином в кипящем толуоле в среде аргона с

образованием замещенного фуллеренпирролидина. Проведена реакция фуллеренпирролидина с мезовинной кислотой и получен с хорошим выходом соответствующий водорастворимый тартрат пирролидиния.

*Аринова Анар Ериковна, магистр естественных наук, научный сотрудник Института органического синтеза и углехимии РК, Казахстан, Караганда.*

*Исаева Аяулым Жанабековна, магистрант 1 курса физическо-технического факультета Карагандинского государственного университета им. Е.А. Букетова, Казахстан, Караганда.*

*Фазылов Серик Драхметович, зам. директора по научной работе Института органического синтеза и углехимии РК, Казахстан, Караганда.*

*Нуркенов Оралгазы Актаевич, д.х.н., профессор, зав. лабораторией Синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углехимии РК, Казахстан, Караганда.*

### Литература

1. Da Ros T., Prato M. Medicinal chemistry with fullerenes and fullerene derivatives chemical communications // Chem. Commun. - 1999. - № 2. - P. 663-669.
2. Юровская М.А., Трушков И.В. Реакции циклоприсоединения к бакминстерфуллерену C<sub>60</sub>: достижения и перспективы // Изв. АН. Сер. хим. -2002. - № 3. - С. 343-414.
3. Mashino T., Nishikawa D., Takanashi K., Usui N., Yamori T., Seki M., Endo T., Mochizuki M. Antibacterial and antiproliferative activity of cationic fullerene derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13. – P. 4395-4397.
4. Wang N. X. Photochemical addition reactions of [60] fullerene with 1,2-ethylenediamine and piperazine // Tetrahedron – 2002. – Vol. 58. – P. 2377-2380.
5. Dugan L.L., Turelsky D.M., Du C., Lobner D., Wheeler M., Almli R., Shen C. K. F., Luh T.Y., Choi D., Lin T.S. Carboxyfullerenes as neuroprotective agents // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 9434-9439.
6. Zhang X., Willems M., Foote C.S. Reaction of C<sub>60</sub> with Benzocyclobutenol Expeditions Route to Fullerene Adducts // Tetrahedron Lett. - 1993. – Vol. 34.- P. 8187-8188.

*Arinova Anar Erikovna, Issayeva Ayaulym Zhanabekovna, Fazylov Serik Drakhmetovich\*, Nurkenov Oralgazy Aktaevich*

Institute of organic synthesis and coal chemistry of the Republic of Kazakhstan, Kazakhstan, Karaganda

\*e-mail: [iosu8990@mail.ru](mailto:iosu8990@mail.ru)

### SYNTHESIS AND STRUCTURE N-METHYL-1-[(4-DIETHYLAMINOPHENYL)-FULLERENE-C<sub>60</sub>-[1,9C]-PIRROLIDINE

#### Abstract

Three-component condensation of the C<sub>60</sub> fullerene, sarcosine and 4-diethylaminobenzaldehyde under the reaction conditions Prato synthesized new fulleropirrolidine. To increase solubility synthesized N-methyl-1-[(4-diethylaminophenyl)-fullerene-C<sub>60</sub>-[1,9c]-pirrolidine it was created in the water in its structure additional hydrophilic centers in the pyrrolidone ring, fulleropirrolidine reaction with tartaric acid. The structure of the synthesized compounds were proved by IR-, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

**Key words:** fullerene C<sub>60</sub>, Prato reaction, fulleropirrolidine, 4-diethylaminobenzaldehyde.