

На правах рукописи



ИСЛАМОВА АЙСЫЛУ ФАНИЛЕВНА

**СИНТЕЗ ЦИКЛОПЕНТЕНОФУЛЛЕРЕНОВ И МЕТАНОФУЛЛЕРЕНОВ
ИЗ АЛЛЕНАТОВ И ГАЛОГЕНМЕТИЛКЕТОНОВ НА ОСНОВЕ
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН))

Научный руководитель:

Сахаутдинов Ильшат Маратович

кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Талипов Рифкат Фаатович

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

Хакина Екатерина Александровна

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории ядерного магнитного резонанса Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита диссертации состоится 20 апреля 2022 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, (УФИЦ РАН, зал заседаний диссертационных советов). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу:

http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2021/12/2021_11_islamovaaf-disser.pdf

Автореферат разослан _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



Цыпышева И.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Значение фуллеренов и их производных в настоящее время трудно переоценить. Изучение биологических свойств выявило, что эти соединения обладают следующими видами активности: радиозащитной, антибактериальной, антиоксидантной, противораковой, противовирусной, мембранотропной. Они могут быть также ингибиторами белков, контрастирующими агентами для МРТ и применимы в фотодинамической терапии. В процессе поиска лекарственных средств изменением структуры конъюгата фуллерена достигается необходимое строение вещества для получения лекарственного препарата с определенным биологическим действием. Более того, подобным образом оптимизируется создание средств доставки молекулы к месту воздействия без побочных эффектов и в иных органах и тканях. В разработке лекарств принципиальное значение для проявления биологических свойств соединений фуллерена имеет такой важный параметр, как липофильность. Она влияет на фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое поведение вещества. В зависимости от целей и задач исследования вполне реально создание производных фуллерена заданного строения, способных действовать целенаправленно. При этом не менее важна рационализация работ, направленных на синтез лекарственных веществ. Следует отметить, что на сегодня синтетические работы по водорастворимым фуллеренам и изучению их свойств достаточно известны, однако не менее интересны липофильные фуллерены освещены в научной литературе довольно скудно, хотя проблемы, связанные с ними, представляются актуальными. В плане функционализации фуллеренового кодра наиболее распространены реакции $[2+n]$ -циклоприсоединения и, прежде всего, проводимые в рамках методологии Бингеля. Основная проблема существующих методов синтеза конъюгатов C_{60} – образование смеси трудно разделимых полиаддуктов. Поэтому поиск практичных синтетических методов, основанных на доступных субстратах и способствующих повышению выхода целевых продуктов функционализации фуллерена с улучшенной растворимостью в липидах и типовых органических растворителях имеет и функциональное, и прикладное значение.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии РАН по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (№ АААА-А17-117011910025-6) и в рамках государственных заданий Министерства образования и науки (№ АААА-А17-117011910027-0). Спектральная часть исследования проведена на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии РАН.

Цель работы. Синтез новых потенциально биологически активных липофильных производных фуллерена C_{60} на основе различных функционализированных алленоатов и галогенметилкетонов путем $[2+3]$ -, $[2+1]$ -циклоприсоединений.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие **задачи**:

- разработка путей синтеза неописанных в литературе имидов на основе норборненового и алкенилзамещенного янтарного ангидридов;
- получение новых функционализированных хлор-, бромметилкетонов и 2,3-алленоатов, исходя из *N*-замещенных аминокислот, жирных кислот, моноэфиров адипиновой кислоты в результате олефинирования кетенов фосфоранами;
- разработка синтеза жирорастворимых метанофуллеренов и циклопентенофуллеренов C_{60} на основе хлор-, бромметилкетонов и алленоатов.

Научная новизна. Разработан метод синтеза неописанных в научной литературе *N*-замещенных аминокислот на основе эндикового и алкенилзамещенного янтарного ангидридов в результате термической активации с различными аминокислотами: глицином, β -аланином, γ -аминомасляной, аминовалериановой, аминогексановой, α -аланином, фенилаланином, валином.

Впервые выделены липофильные производные C_{60} : метанофуллерены в условиях реакции Бингеля и циклопентенофуллерены на основе доступных карбоновых кислот путем фосфин-катализируемой реакции [2+3]-циклоприсоединения алленоатов.

Теоретическая и практическая значимость. Установлено, что путем олефинирования кетенов, полученных на основе моноэфиров адипиновой кислоты, жирных кислот, *N*-замещенных аминокислот фосфониевым илидом по Виттигу, образуются стабильные алленоаты.

Разработан путь синтеза нового типа стабильных экзоциклических алленоатов, исходя из *N*-замещенных аминокислот и 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона.

В отличие от метанофуллеренов, циклопентенофуллерены продемонстрировали улучшенную растворимость в растительных маслах и ТВИН-60, достигающую 6 %.

Методология и методы исследования. Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с привлечением современных методов органической химии, направленных на разработку путей синтеза новых липофильных конъюгатов фуллерена. В ходе проведенных исследований были использованы методы ИК, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- направленный синтез неописанных в научной литературе имидов с норборненовым и сукцинимидным фрагментами путем прямого сплавления с различными аминокислотами;
- способ синтеза нового типа стабильных экзоциклических алленоатов на основе *N*-замещенных аминокислот;

- препаративный синтез практически важных липофильных метанофуллеренов и циклопентенофуллеренов C_{60} , исходя из доступных *N*-замещенных аминокислот, жирных кислот, моноэфиров адипиновой кислоты.

Степень достоверности. Высокая достоверность результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных физико-химических методов анализа (1H -, ^{13}C – одномерных, 1H - 1H COSY, 1H - 1H NOESY, 1H - ^{13}C HMBC, 1H - ^{13}C HSQC – двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР, ИК-, масс-спектропии) для установления структур впервые полученных соединений.

Апробация работы. Результаты исследований представлены на всероссийской научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016, 2017, 2020); III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2018); IX Научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2018); XXI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2018); XXVIII симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2016).

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации, проведении экспериментальных исследований, интерпретации и анализе полученных результатов, подготовке научных статей, патента и тезисов докладов к публикации. В совместных публикациях автору принадлежат результаты и выводы, посвященные синтезу новых липофильных производных фуллерена.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ (в том числе 4 в изданиях, тезисы 22 докладов на Международных и Всероссийских конференциях).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа традиционно состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Объем работы составляет 139 страниц, которые включают 24 схемы, 2 рисунка, 2 приложения. Список литературы состоит из 240 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** основное внимание уделено анализу литературных источников, отражающих способы синтеза производных фуллерена, изучение их реакционной способности и получение потенциальных биологически активных соединений. Во **второй главе** подробно обсуждены результаты проведенных исследований. **Третья глава** содержит методики выполнения экспериментальной части работы и физико-химические характеристики выделенных соединений.

1. Синтез новых циклопентенофуллеренов фосфин-катализируемой реакцией [2+3]-циклоприсоединения 2,3-диеноатов эндикового ангидрида к фуллерену

1.1 Синтез имидов, содержащих норборненовый фрагмент

Наличие ангидридной группы в молекулах эндикового ангидрида позволяет получать различные имиды при взаимодействии с аминокислотами.

Интерес к химии соединений, включающих норборненовый (бицикло[2.2.1]гепт-2-еновый) фрагмент обусловлен разнообразным биологическим действием производных промышленно доступного ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты. В частности, многочисленные имиды на основе ангидрида обладают психотропным, антидепрессантным действием, используются как противоаритмические, жаропонижающие, седативные и противовоспалительные средства.

Для получения новых *N*-замещенных аминокислот с норборненовым фрагментом нами синтезированы имиды эндикового ангидрида **1-5** путем прямого сплавления с такими аминокислотами, как глицин, β -аланин, γ -аминомасляная, 5-аминовалериановая и аминокaproновая кислоты (схема 1).

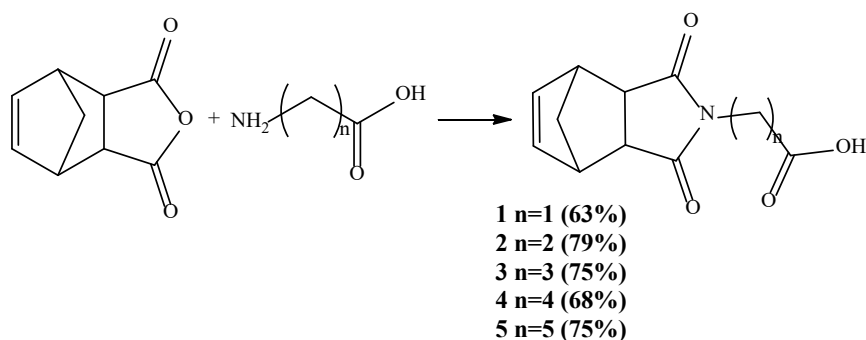


Схема 1

В аналогичных условиях сплавление эндикового ангидрида с аминокислотами D,L-ряда (α -аланином, валином, лейцином и фенилаланином) привели к органическим кислотам **6-9** (схема 2).

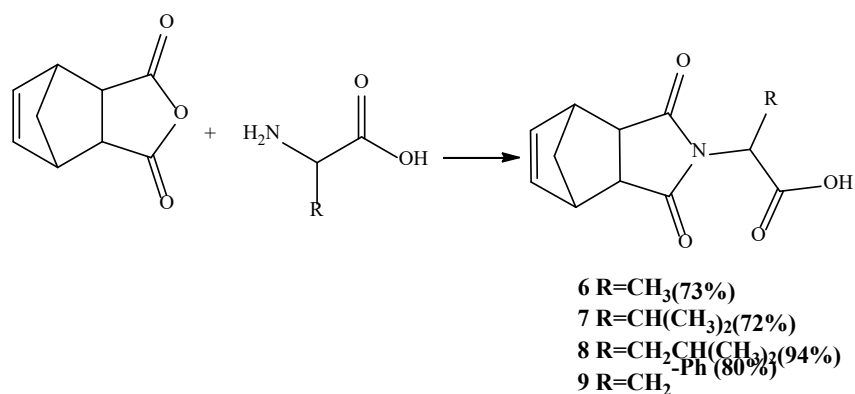


Схема 2

1.2 Синтез 2,3-диеноатов на основе *N*-замещенных аминокислот эндикового ангидрида

Достигнутые в последние годы значительные успехи в области синтеза и исследования химических свойств функционализированных алленоатов очевидны. На основе алленов возможен синтез непредельных органических соединений с открытой и циклической структурами, которые перспективны при создании лекарственных препаратов. Одними из наиболее удобных алленоатов являются кетостабилизированные аллены, поскольку обозначенные аллены доступны и довольно устойчивы.

На основе полученных *N*-замещенных кислот **1-9**, включающих эндиковый фрагмент, осуществили последующие трансформации, приведшие к кетенам. Олефинирование последних как результат реакции с 2-метокси-2-оксоэтилиден трифенилфосфораном в присутствии триэтиламина по Виттигу дает новые алленоаты с норборненовым фрагментом **10-18** (схема 3). Структуры выделенных алленов **10-14** подтверждены с помощью физико-химических методов анализа. В спектре ЯМР ^1H характерные сигналы двух олефиновых протонов алленового фрагмента наблюдаются в области δ 5.56 м.д. и δ 5.58 м.д. А в спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы двух терминальных алленовых атомов углерода C^1 и C^3 в области: δ 96.13 и 91.17 м.д., соответственно, а также центрального четвертичного углеродного атома, который проявлялся в слабом поле в области δ 212.44 м.д.

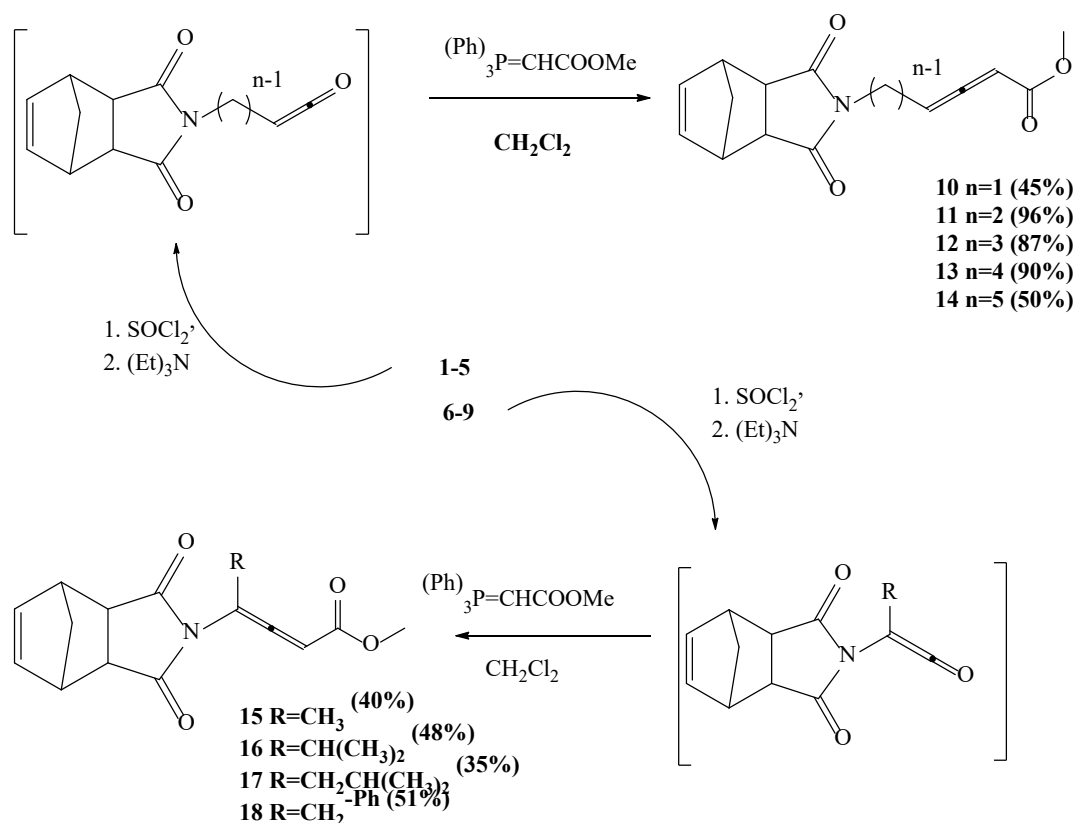


Схема 3

В представленных ранее процессах для получения 2,3-алленоатов нами был использован 2-метокси-2-оксоэтилиден трифенилфосфоран. С целью получения нового типа стабильных алленов с экзоциклической кумуленовой группой, проведен синтез с вовлечением илида, карбанион которого встроен в циклический фрагмент сукцинимида 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона.

Синтез аллена **19** осуществлен на основе соединения **3** (схема 4). Хлорангидрид, полученный из эндикового ангидрида при кипячении с избытком оксалилхлорида в среде сухого хлористого метилена, с триэтиламино образует кетен. Последний, взаимодействуя с илидом, трансформируется в экзоциклический алленоат **19** с выходом 70%.

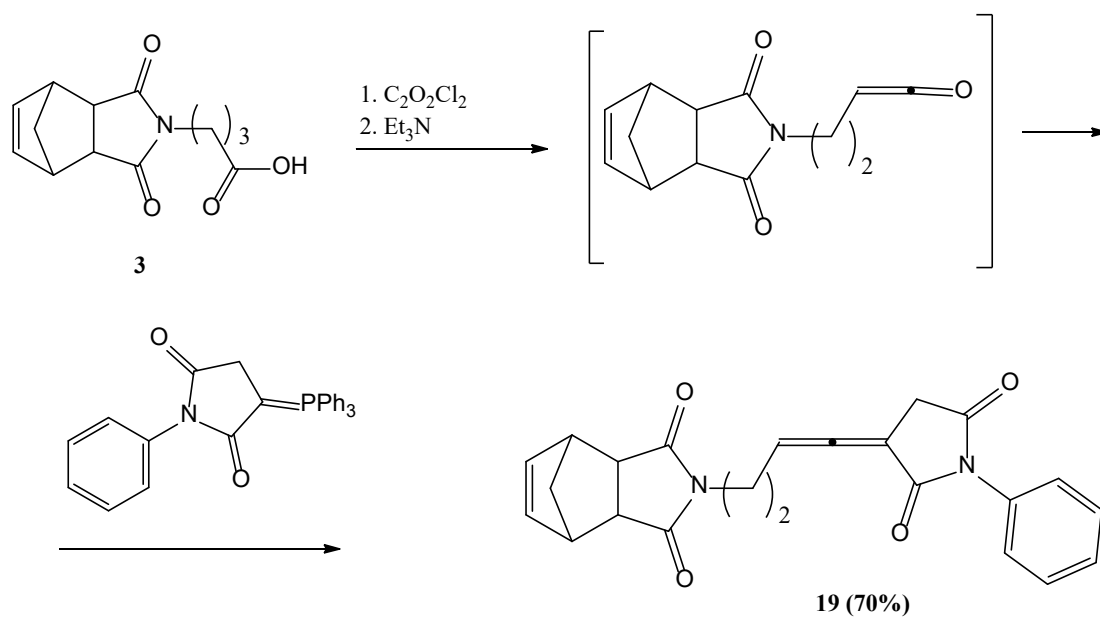


Схема 4

Более детальное уточнение структуры аллена **19** проводили с использованием ЯМР 2D экспериментов HSQC и HMBC. Наиболее значимое гетероядерное взаимодействие в режиме HMBC аллена **19** представлено на рисунке 1.

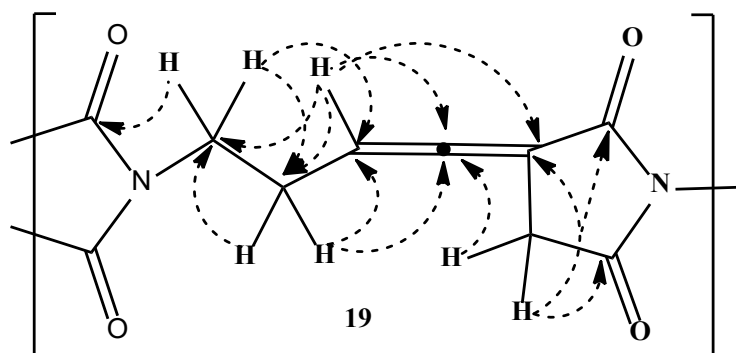


Рисунок 1 – Взаимодействие в режиме HMBC аллена **19**

По представленной методике нами выделены неописанные в научной литературе экзоциклические алленоаты **20**, **21** из *N*-замещенной валериановой и 6-аминогексановой кислот **4**, **5** с выходами 68% и 75% соответственно (схема 5).

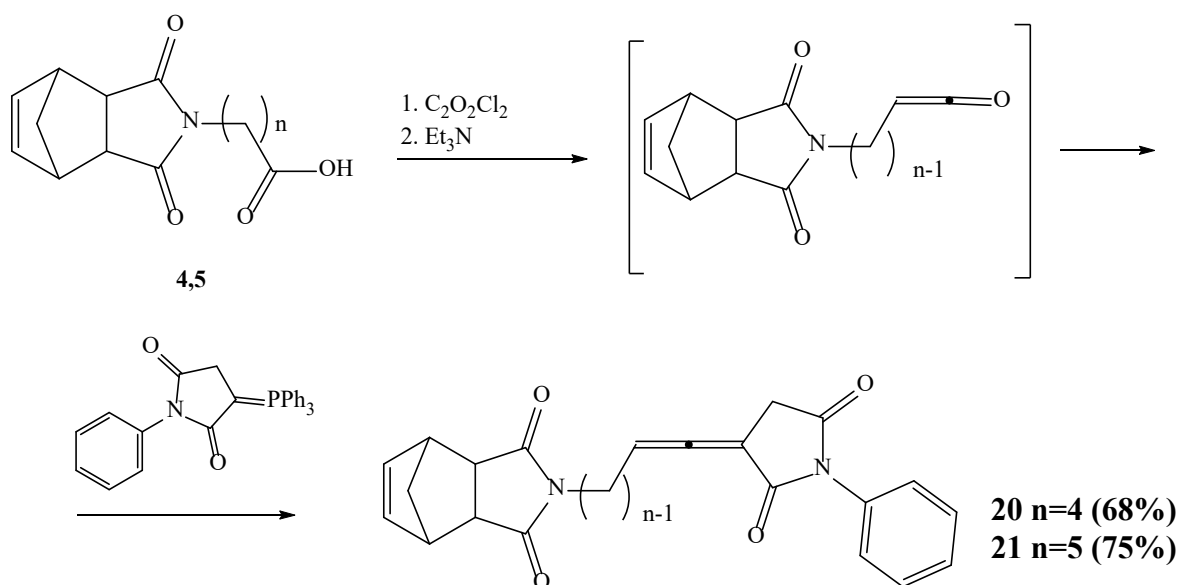


Схема 5

Идентификация выделенных веществ проведена с привлечением спектральных методов. Например, в ИК спектре алленов **19-21** присутствует характеристическая полоса поглощения средней интенсивности, обусловленная валентными колебаниями двойной связи, которая проявляется в области $\sim 1950\text{ см}^{-1}$. В спектре ЯМР 1H характерными являются сигналы протона алленового фрагмента в области $\delta_H\ 5.8$ м.д. В спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы алленовых углеродов в области $\delta_C\ 91.3$ м.д., $\delta_C\ 96.1$ м.д. Информативен также сигнал центрального четвертичного углеродного атома, который проявляется в слабом поле в области $\delta_C\ 204.4$ м.д.

1.3 Синтез новых липофильных конъюгатов фуллерена с норборненовым фрагментом

Повышенный интерес к синтезу новых конъюгатов фуллерена вызван тем, что из их числа обнаружены довольно эффективные антиоксиданты. В частности, соединения, тормозящие преждевременное старение и развитие сердечнососудистых, а также онкологических заболеваний. Более того, эксперименты на животных показывают, что введение соединений фуллерена повышает их устойчивость к окислительным стрессам и препятствует протеканию нейродегенеративных процессов.

Наиболее рациональным путем аннелирования к молекуле C_{60} пятичленных гомо- и гетероциклических фрагментов представляются реакции [2+3]-циклоприсоединения разнообразных 1,3-диполей. Фосфин-катализируемое [2+3]-циклоприсоединение разнообразных алленоатов к фуллереновому каркасу, как диполярофилу, приводит к новым циклопентенофуллеренам. Процесс начинается с

нуклеофильной атаки центрального атома углерода алленоата фосфином, в результате которой возникает цвиттерионный интермедиат. Далее последний, выступающий в роли 1,3-диполя, атакует C_{60} по двойной связи и образуется пятичленный фосфорный илид; элиминирование катализатора ведет к целевому аддукту (схема 6).

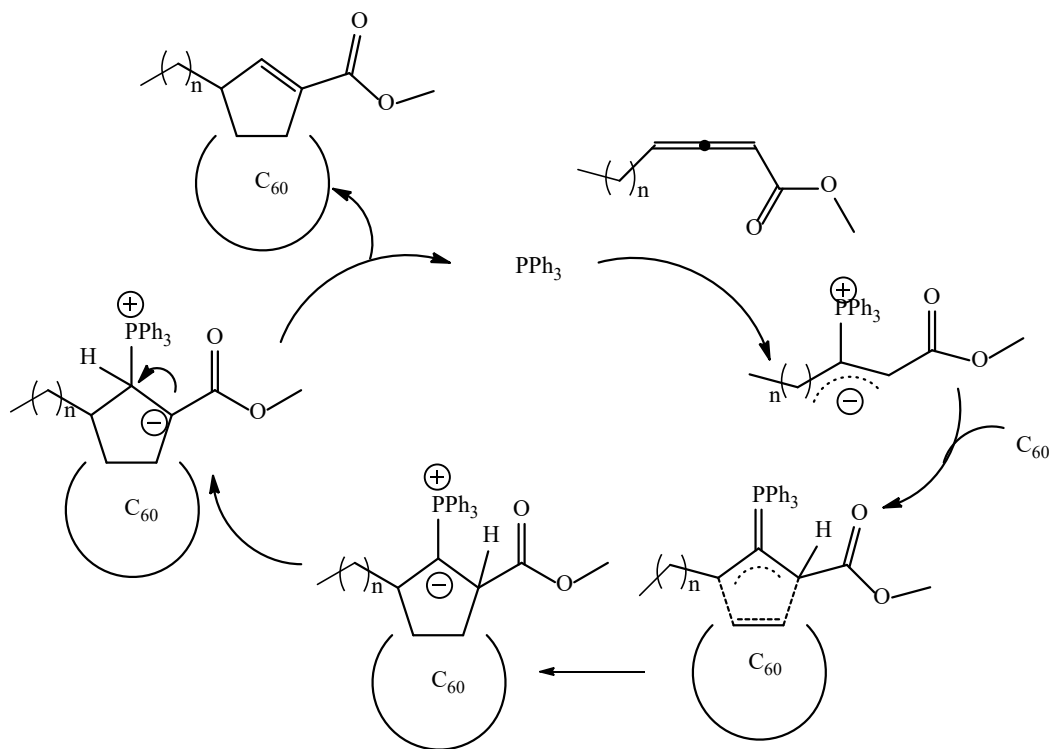


Схема 6

Проведение процесса фосфин-катализируемого [2+3]-циклоприсоединения норборненсодержащих алленоатов **11-14** к фуллереновой сфере завершается образованием новых циклопентенофуллеренов C_{60} **22-25** с выходами, существенно превышающими данные литературных источников (схема 7).

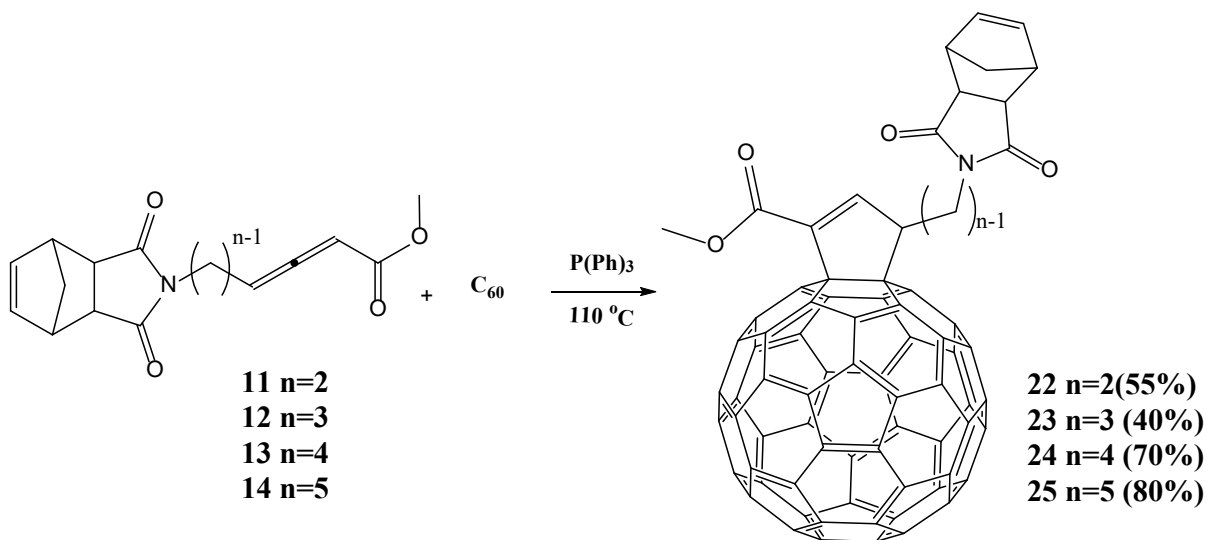


Схема 7

Структуры выделенных соединений доказаны комплексом физико-химических методов, включающих ЯМР 2D эксперименты HSQC и HMBC. Корреляции HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) в циклопентеновом фрагменте соединения **22** представлены на рисунке 2.

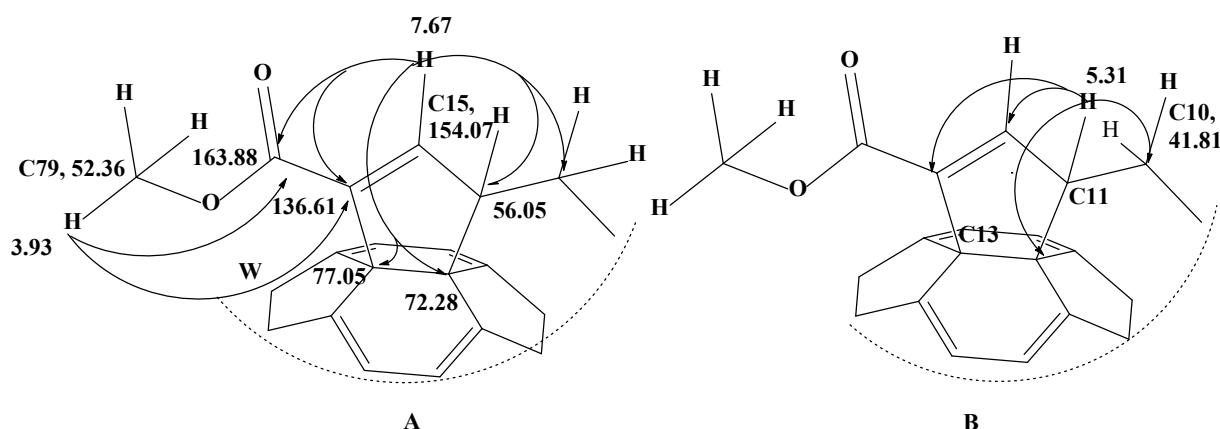


Рисунок 2 – Значимые корреляции в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **22**

Циклопентенофуллерены на основе алленимидов, синтезированных из α -аминокислот **10**, **15-18** и новых экзоциклических алленоатов **19-21**, получить не удалось. По-видимому, наблюдаемое следует отнести за счет стерических затруднений, возникающих в связи с присутствием на одном из терминальных атомов углерода алленового фрагмента с объёмной функциональной группой (схема 8).

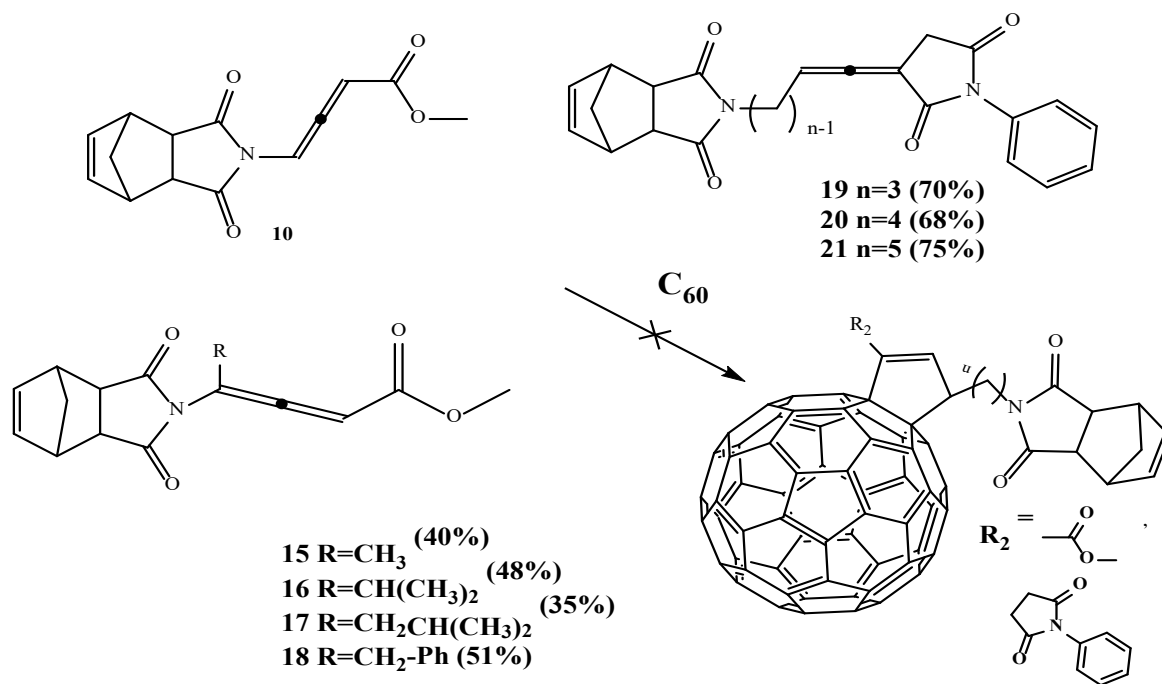


Схема 8

Однако, выделенные конъюгаты фуллеренов отличаются неудовлетворительной растворимостью в растительных маслах. Наилучший результат по растворимости конъюгатов C_{60} имел место в случае алленоата из аминоксаноной кислоты: при растворении в ТВИН-60 в течение 12 ч образовался 3% раствор и возник оттенок на третьи сутки.

2. Синтез новых конъюгатов фуллерена на основе жирных кислот и эфиров адипиновой кислоты

2.2 Синтез циклопентенофуллеренов на основе 2,3-диеноатов жирных кислот

Для реализации задачи – повысить растворимость целевых циклопентенофуллеренов в растительных маслах алленоаты **26-29** синтезировали на основе жирных кислот. Привлекались лауриновая, миристиновая, стеариновая и бегеновая кислоты для участия в олефинировании кетенов фосфониевым илидом по Виттигу (схема 9).

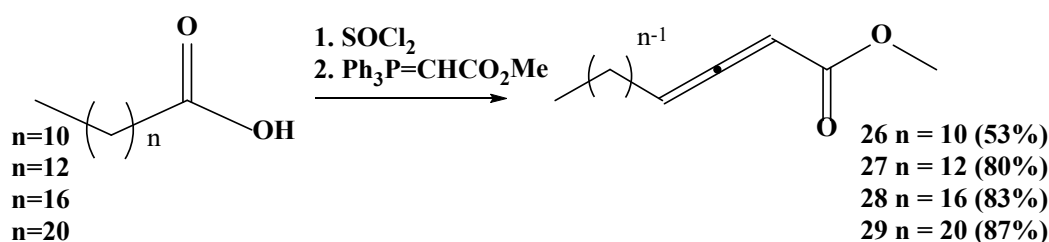


Схема 9

Аллоноаты **26-29** с эквимольным количеством трифенилфосфина добавляли к раствору фуллерена в толуоле и кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч (схема 10). По ТСХ выявляли наличие C_{60} , который не прореагировал и основного продукта **30-33**. С помощью флэш хроматографии (толуол-петролейный эфир) выделяли аддукты в индивидуальном виде, с соответствующими выходами.

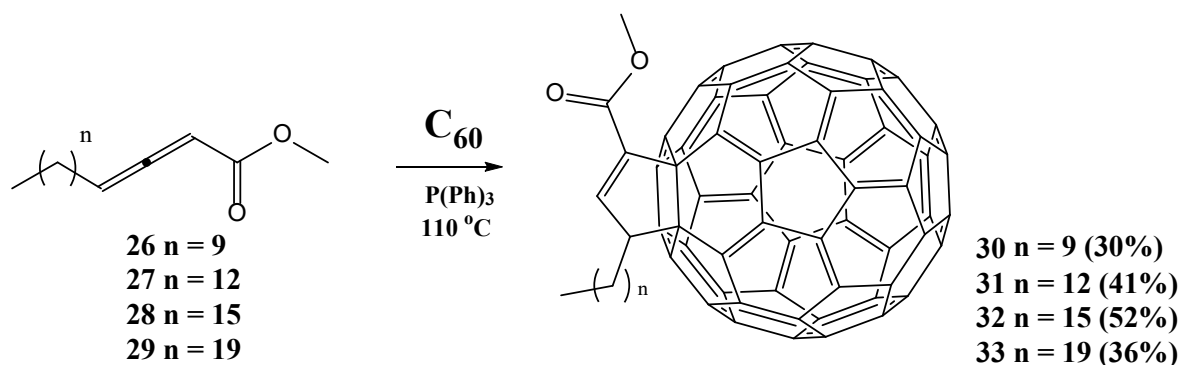


Схема 10

В ходе проведения экспериментов оказалось, что образующиеся в реакции циклопентенофуллерены и фуллерен обладают одинаковой хроматографической подвижностью. Это весьма затрудняет процесс выделения целевого продукта в индивидуальном виде.

2.3 Синтез циклопентенофуллеренов на основе 2,3-диеноатов эфиров адипиновой кислоты

Для получения алленоатов **34** и **35** по Виттигу в качестве основы использовали монометилвый и моноэтиловый эфиры адипиновой кислоты (схема 11).

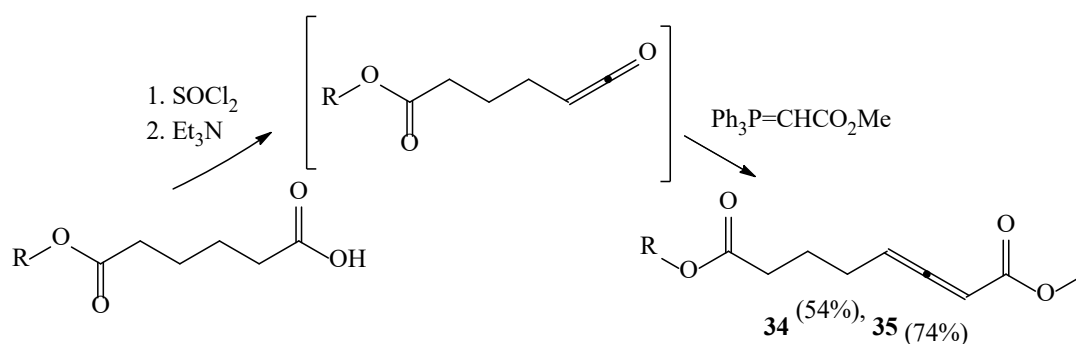


Схема 11

Придерживаясь обозначенной методики, из алленоатов **34**, **35** синтезировали новые, хорошо растворимые в типовых органических растворителях моноаддукты фуллерена **36**, **37** с выходами 56% и 52%, соответственно (схема 12).

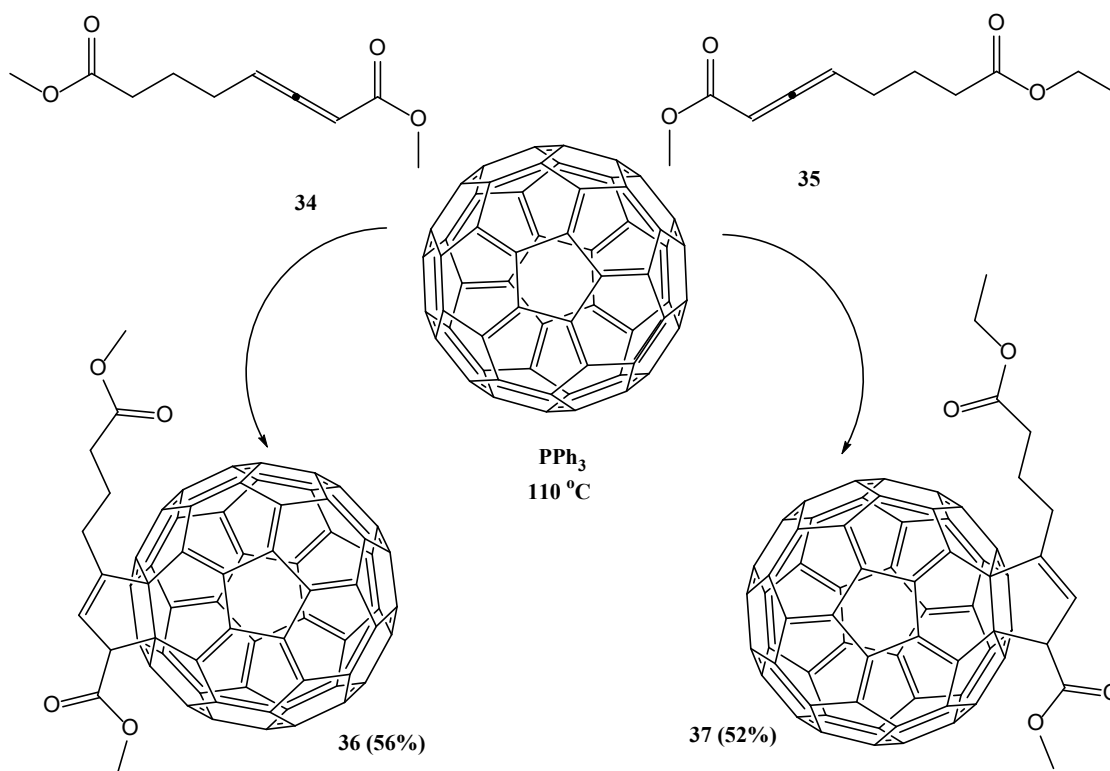


Схема 12

Отметим, что циклопентенофуллерены **36**, **37** растворяются в растительных маслах с образованием уже 3% растворов.

2.4 Синтез бром- и хлорметилкетонов на основе моноэфиров адипиновой кислоты

Синтез хлор- **40**, **41** и бромметилкетонов **42**, **43** осуществляли в условиях реакции Арндта-Эйстера, исходя из моноэфиров адипиновой кислоты. В результате обработки эфиров адипиновой кислоты хлористым тионилем получены хлорангидриды соответствующей кислоты. Они вовлекались в реакцию Арндта-Эйстера в присутствии четырехкратного избытка раствора диазометана в CH_2Cl_2 , что привело к образованию диазокетонов **38**, **39**. В ИК-спектрах диазосоединений присутствует интенсивная полоса поглощения при $\sim 2100 \text{ см}^{-1}$, характерной для диазогруппы. При взаимодействии диазокетонов **38**, **39** с хлор- и бромистоводородной кислотами в хлористом метиле выделены соответствующие хлор- **40**, **41** бромметилкетоны **42**, **43** с хорошими выходами (схема 13).

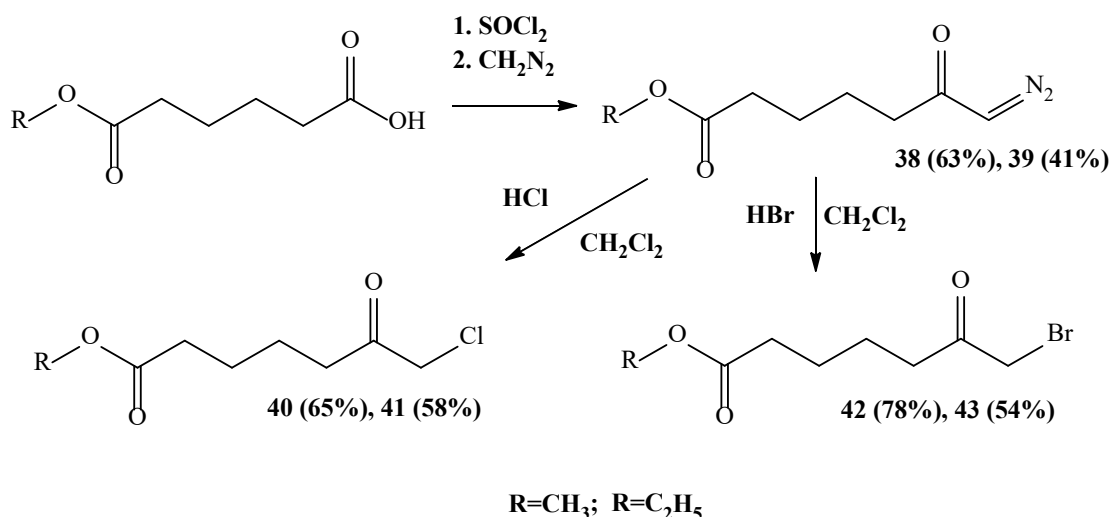


Схема 13

В спектрах ЯМР ^{13}C хлорметиленов **40**, **41** характерные сигналы хлорметиленовой группы идентифицируются в областях 48.11 и 48.14 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны CH_2Cl -группы – в областях 4.04 и 4.13 м.д.

Аналогично для бромметилкетонов **42**, **43**: в спектре ЯМР ^{13}C бромметиленовые группы идентифицируются в областях 34.13 и 34.23 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны CH_2Br -группы – в областях 3.86 и 3.87 м.д.

2.5 Синтез метанофуллеренов

В развитие наших работ по синтезу новых конъюгатов фуллерена C_{60} на основе различных карбоновых кислот, мы провели сопоставительное исследование процесса

циклоприсоединения к фуллерену C_{60} бром- и хлорметилкетонов, полученных из монометилового и моноэтилового эфиров адипиновой кислоты. Наиболее распространенным способом первичной функционализации ядра C_{60} представляется подход Бингеля – [2+1]-циклоприсоединение к фуллереновому каркасу, ведущее к замещенным метанофуллеренам. Введение полученных ранее хлор- **40**, **41** и бромметилкетонов **42**, **43** в реакцию с фуллереном в присутствии DBU в толуоле приводит к получению конъюгатов C_{60} **44-47**. Самые высокие выходы имели место при использовании хлоркетонов **40**, **41** (схема 14).

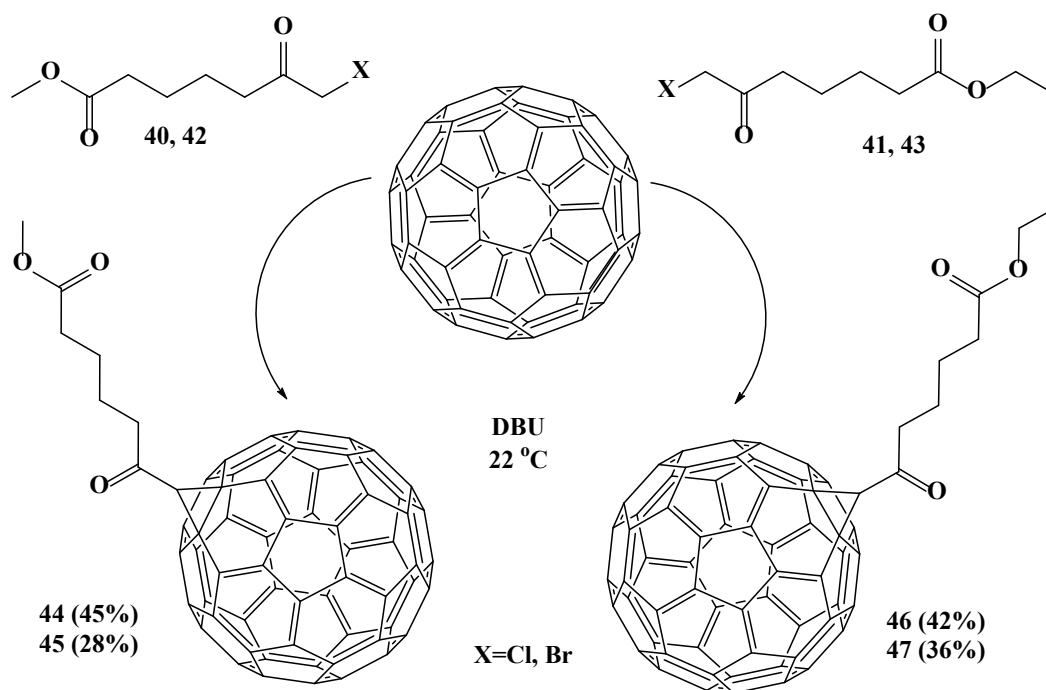


Схема 14

Структуры выделенных соединений доказаны комплексом физико-химических методов, включающим ЯМР 2D эксперименты HSQC и HMBC.

3. Синтез новых производных фуллеренов реакцией [2+3]-циклоприсоединения 2,3-диеноатов к фуллерену C_{60}

3.1 Синтез циклопентенофуллеренов на основе *N*-замещенных аминокислот янтарного ангидрида

С целью синтеза новых замещенных *N*-аминокислот **48-52** на основе 2-додецен-1-илсукцинового ангидрида провели прямое сплавление с аминокислотами неразветвленного строения (схема 15).

16

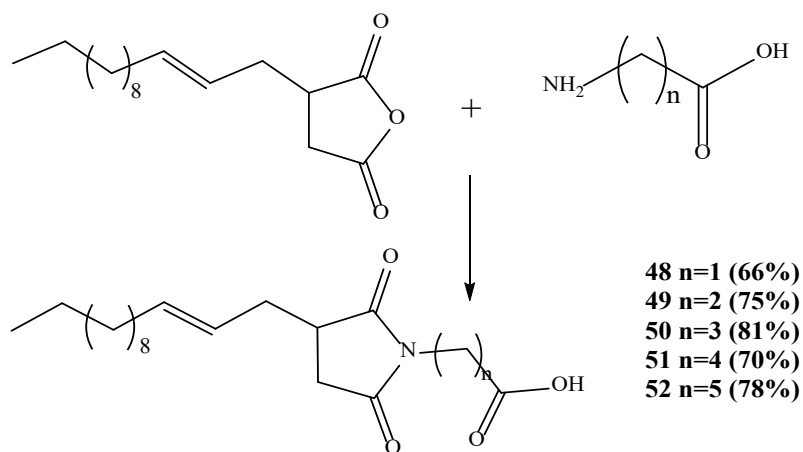


Схема 15

Из *N*-замещенных кислот на основе 2-додецен-1-илсукцинового ангидрида **48-52** осуществлен синтез алленоатов **53-57** путем олефинирования кетенов фосфониевым илидом по Виттигу. Для увеличения выхода целевого продукта реакции при получении хлорангидридов вводили в процесс оксалилхлорид в хлористом метиле (схема 16).

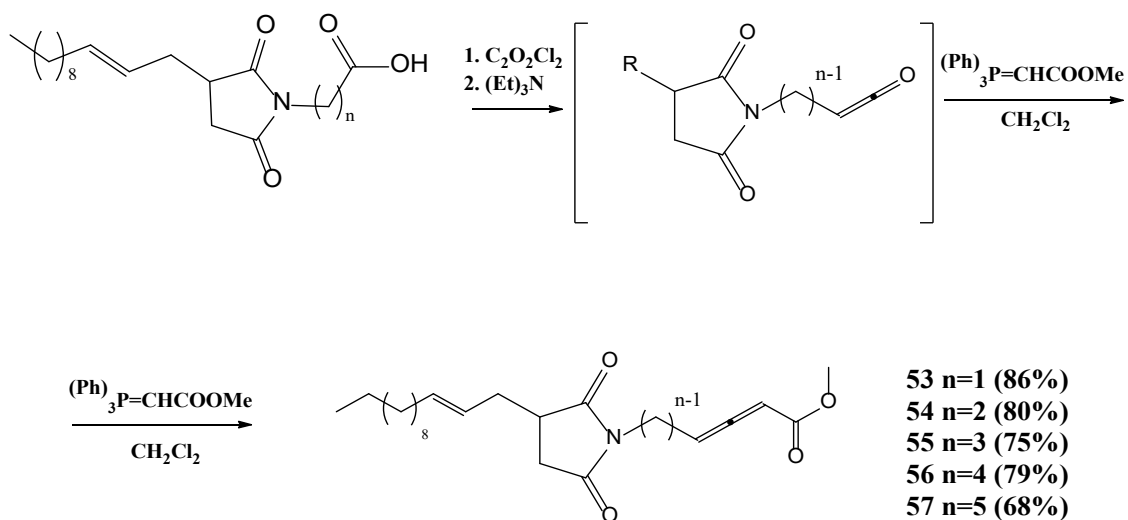


Схема 16

Проведение реакции фосфин-катализируемого [2+3]-циклоприсоединения сукцинимидсодержащих алленоатов **53-57** к фуллереновой сфере позволило выделить новые циклопентенофуллерены C_{60} **58-61** с хорошими выходами (схема 17).

Структуры индивидуально выделенных соединений были подтверждены совокупностью физико-химических методов, включая HSQC и HMBC ЯМР 2D эксперименты.

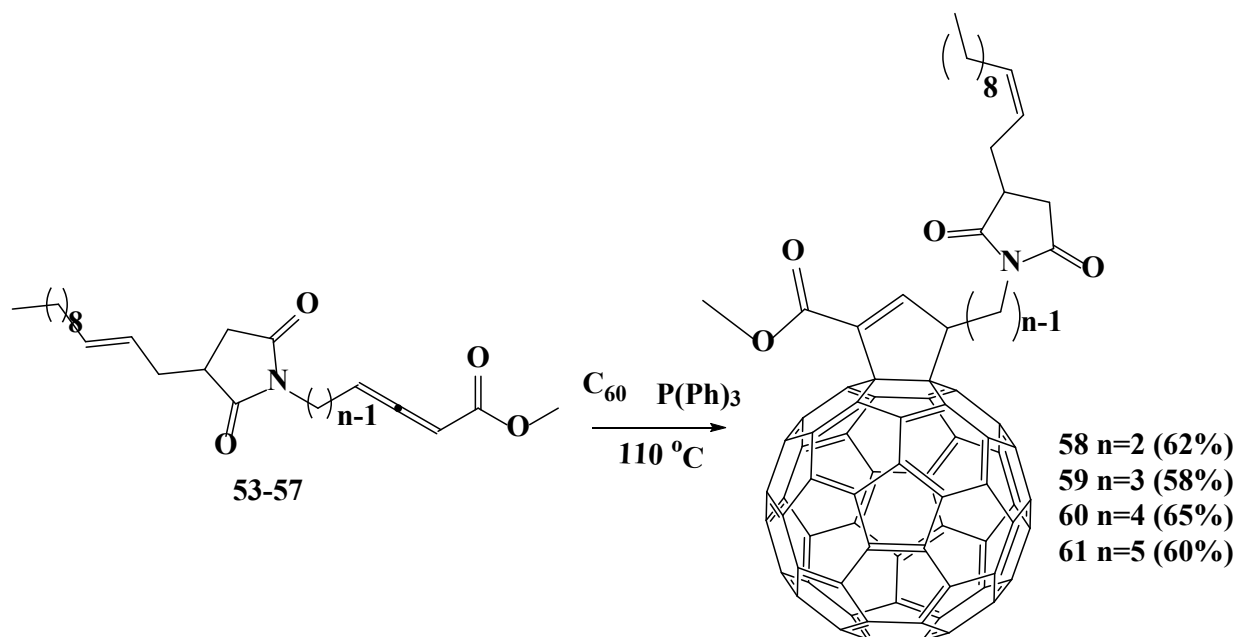


Схема 17

Целевые продукты хорошо растворяются в растительных маслах с образованием 6 % растворов, а в ТВИН-60 – 4-6% растворы.

3.2 Синтез бром- и хлорметилкетонов на основе *N*-алкенилзамещенного янтарного ангидрида

В условиях реакции Арндта-Эйстера из *N*-замещенных карбоновых кислот через соответствующие хлорангидриды получали diaзокетоны **62-66**. Взаимодействие последних с хлористоводородной или бромистоводородной кислотами приводит к образованию хлор- **67-71** и бромметилкетонов **72-76** (схема 19).

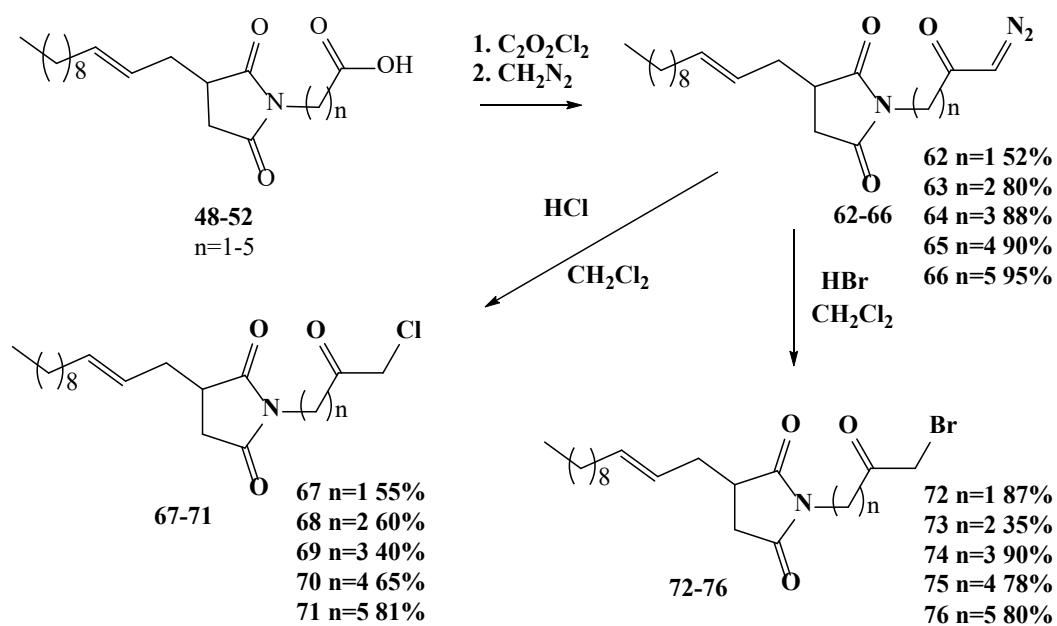


Схема 18

В продолжение исследований по реакции Бингеля получены метанофуллерены **77-81** из хлор- **67-71** и бромметилкетонов **72-76**, исходя из содержащих сукцинимидный фрагмент *N*-замещенных аминокислот (схема 19).

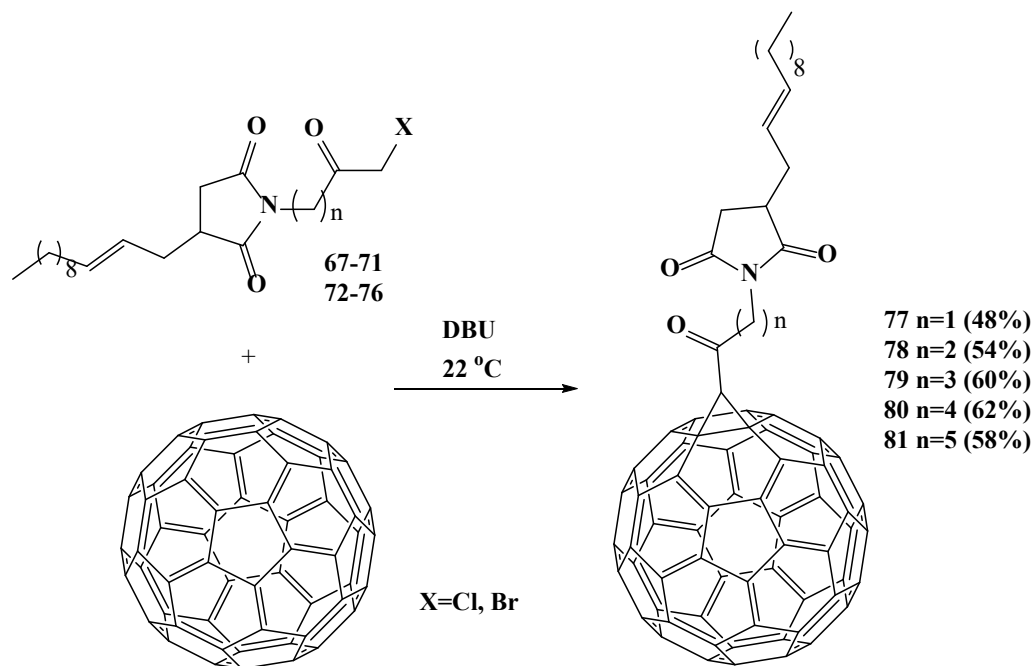


Схема 19

Структуры выделенных соединений доказаны комплексом физико-химических методов, включающих ЯМР 2D эксперименты HSQC и HMBC.

7. Исследование биологической активности полученных соединений

Сотрудниками лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики РАН под руководством чл.-корр. РАН, проф. Вахитовой Ю.В. *in vitro* исследовано цитотоксическое действие синтезированных соединений в отношении эмбриональных клеток почки человека (HEK293), клеток карциномы печени человека (HepG2) и клеток лимфобластной лейкемии (Jurkat).

Получены данные о влиянии структуры на биологическую активность данного класса соединений. Наименьшую цитотоксическую активность проявляют экзоциклические алленоаты. Наиболее выраженное действие в отношении клеток опухолевого происхождения обнаруживают алленоаты с норборненовым фрагментом **10** и **12**, полученные на основе глицина и γ -аминомасляной кислот. Повышенную чувствительность к данным соединениям проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы разработан метод получения неописанных в научной литературе имидов с норборненовым фрагментом, а также синтез нового типа стабильных экзоциклических алленоатов на основе *N*-замещенных аминокислот. Скрининг противоопухолевой активности в ряду синтезированных алленоатов проявил их в качестве перспективных противораковых агентов. Устойчивые функционализированные аллены, бром- и хлорметилкетоны с норборненовым и сукцинимидными фрагментами оказались эффективными группами, усиливающими солюбилизирующее действие модифицированного фуллерена. Среди синтезированных липофильных производных обнаружены соединения, проявляющие ингибирующую способность в процессах жидкофазного радикально-цепного окисления. Полученный результат представляется весьма перспективным в качестве основы для направленной разработки биологически активных препаратов антиоксидантного действия.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены *N*-замещенные аминокислоты на основе эндикового и алкенилзамещенного янтарного ангидридов. Показано, что олефинирование трифенилфосфоралиденом кетенов моноэфиров адипиновой кислоты, жирных кислот, *N*-замещенных аминокислот по Виттигу приводит к образованию новых стабильных 2,3-алленоатов.
2. Разработан метод синтеза нового типа стабильных экзоциклических алленоатов на основе *N*-замещенных аминокислот и 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона.
3. Осуществлен синтез новых циклопентенофуллеренов путем фосфин-катализируемого [2+3]-циклоприсоединения к фуллереновой сфере алленоатов на основе моноэфиров адипиновой кислоты, жирных кислот, *N*-замещенных аминокислот.
4. В условиях реакции Бингеля впервые получены метанофуллерены из бром- и хлорметилкетонов на основе моноэфиров адипиновой кислоты и *N*-алкенилзамещенного янтарного ангидрида.
5. Показана улучшенная растворимость циклопентенофуллеренов **58-61** в ТВИН-60 и растительных маслах с образованием 6%-ных растворов.
6. В ряду синтезированных алленоатов выявлена выраженная цитотоксическая активность в отношении клеточных линий опухолевого происхождения Jurkat. Большинство полученных метанофуллеренов обнаружило ингибирующее действие в процессах жидкофазного радикально-цепного окисления.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Реакции циклоприсоединения бром(хлор)метилкетонов и алленоатов моноэфиров адипиновой кислоты к фуллерену C_{60} / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), И.М. Сахаутдинов** // Журнал общей химии – 2018. – Т. 88. – № 12. – С. 2011-2017. DOI:10.1134/S0044460X18120120
2. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Синтез новых циклопентенофуллеренов с норборненовым фрагментом / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), И.М. Сахаутдинов** // Журнал органической химии – 2019. – Т. 55. – №9. – С. 1359-1366. DOI: 10.1134/S0514749219050112
3. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Синтез новых экзоциклических алленов с норборненовым фрагментом / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), И.М. Сахаутдинов, Т.Р. Нугуманов, М.С. Юнусов** // Журнал органической химии – 2019. – Т. 55 – №5. – С.742-746. DOI: 10.1134/S0514749219050112
4. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Синтез новых липофильных циклопентенофуллеренов C_{60} на основе алленоатов жирных кислот / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), И.М. Сахаутдинов, Т.Р. Нугуманов, Ю.Н. Биглова** // Журнал органической химии – 2020. – Т. 56. – №7. – С. 2-7. DOI:10.31857/S0514749220070113
5. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Синтез циклопентенофуллеренов на основе эндикового ангидрида / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), И.М. Сахаутдинов** // Известия уфимского научного центра РАН – 2020. – № 1. – С. 5-18
6. **Исламова, А.Ф.** Синтез новых липофильных производных фуллерена C_{60} / **И.М. Сахаутдинов, А.Ф. Исламова, Т.А. Мананов, А.М. Гумеров** // Вестник Башкирского университета – 2021. – № 3. – С. 650-654
7. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Получение нового хлорметилкетонов на основе эндикового ангидрида / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, К.А. Валиуллина, И.М. Сахаутдинов** // Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза – Уфа, 2018. - С.31
8. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Синтез циклопентенофуллерена на основе N-замещенного ангидрида с норборненовым фрагментом / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, К.А. Валиуллина, И.М. Сахаутдинов** // Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза – Уфа, 2018. – С.35
9. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Прямое сплавление цитизина с бромистым додецилом с получением N-алкилцитизина / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, К.А. Валиуллина, Р.Н. Маликова, И.М. Сахаутдинов** // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений – Уфа, 2018. – С.36
10. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф.** Взаимодействие 2-оксипиридина с алкилгалогенидами / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова), А.Г. Досниязова, С.М.**

Ишбаева, К.А. Валиуллина // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений – Уфа, 14-17 ноября 2018. – С.37

11. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Синтез новых жирорастворимых циклопентенофуллеренов фосфин-катализируемой реакцией [3+2]-циклоприсоединения 2,3-диеноатов к фуллерену C_{60} / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, А.Б. Атангулов, Ю.Н. Биглова, И.М. Сахаутдинов // XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) тезисы докладов – Нижний Новгород, 2018. – С.90
12. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Взаимодействие хлор - и бромметил–6-оксогептоноата с фуллереном C_{60} / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, А.Б. Атангулов, Ю.Н. Биглова, И.М. Сахаутдинов // XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) тезисы докладов – Нижний Новгород, 2018. – С.111
13. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Взаимодействие 8-метил и 8-этил-1-метилокта-2,3-диеноата с фуллереном C_{60} / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, С.М. Ишбаева, А.Г. Досниязова, А.Б. Атангулов // XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) тезисы докладов – Нижний Новгород, 2018 – С.112
14. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Взаимодействие 2-оксипиридина с алкилгалогенидами / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, К.А. Валиуллина // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений – Уфа, 2018. – С.37
15. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Взаимодействие бромкетонов моноэфиров адипиновой кислоты с фуллереном C_{60} / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, А.Г.Досниязова, С.М.Ишбаева, А.Б.Атангулов, К.А. Валиуллина, И.М.Сахаутдинов //Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений – Уфа, 2017. – С. 42
16. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Синтез новых 2,3-алленоатов на основе эндикового ангидрида / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, А.Г.Досниязова, С.М. Ишбаева, А.Б. Атангулов,К.А. Валиуллина, И.М. Сахаутдинов // Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений – Уфа, 2017. – С. 54
17. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Синтез нового циклопентенофуллерена на основе *N*-замещенного эндикового ангидрида / **А.Ф. Мухаметьянова (Исламова)**, А.Г. Досниязова, С.М. Ишбаева, А.Б. Атангулов, К.А. Валиуллина, И.М. Сахаутдинов //Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений – Уфа, 2017. – С. 87
18. **Мухаметьянова (Исламова), А.Ф** Синтез и электрофизические свойства конъюгатов фуллерена C_{60} с метил *N*-Pht-2,3-диеноатами / **А.Ф.**

Мухаметьянова (Исламова), И.М. Сахаутдинов, Ю.Н. Биглова, М.С. Юнусов
XXVIII Симпозиум. Современная химическая физика – Туапсе, 2016. – С. 289

Автор выражает глубокую благодарность академику РАН Юнусову М.С. за научные консультации, помощь и поддержку, оказанные при выполнении работы, сотрудникам лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН за оценку цитотоксических свойств синтезированных соединений, д.х.н. Сафиуллин Р.Л. и сотрудникам лаборатории химической кинетики за определение ингибирующей способности радикально-цепного окисления полученных конъюгатов фуллерена.