



(51) МПК
 C07C 57/40 (2006.01)
 C07C 51/09 (2006.01)
 C07C 27/02 (2006.01)
 A61K 31/194 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011111780/04, 30.03.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 30.03.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.03.2011

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2012 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 10.03.2013 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Mutig, Tatyana et al. «Crystal and molecular structures of C2-C70(CF3)8.1.5PhMe.» *Mendeleev Communications*, 18(2), 73-75, 2008. Goryunkov, Alexey A. et al. «Crystal and molecular structures of C70(CF3)8-PhMe.» *Mendeleev Communications* (6), 225-227, 2005. Kareev, Ivan E et al. «Synthesis, Structure, and 19F NMR Spectra of (см. прод.)

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., г. Черноголовка,
 пр-кт академика Семенова, 1, директору
 ИПХФ РАН, академику С.М. Алдошину

(72) Автор(ы):

**Корнев Алексей Борисович (RU),
 Трошин Павел Анатольевич (RU),
 Разумов Владимир Федорович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

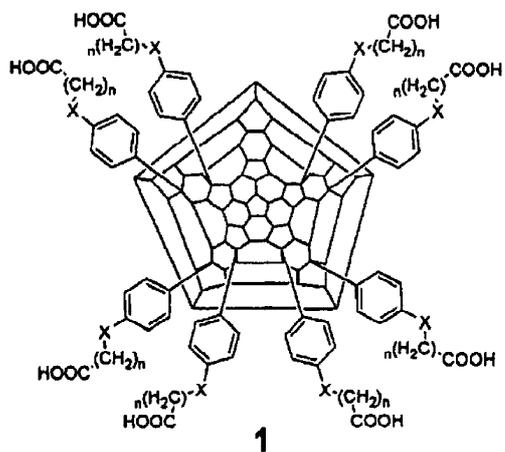
**Учреждение Российской академии наук
 Институт проблем химической физики РАН
 (ИПХФ РАН) (RU)**

(54) ВОДОРАСТВОРИМЫЕ АРИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА C₇₀ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химической промышленности и касается химической функционализации фуллерена C₇₀, в частности метода синтеза органических производных [70] фуллерена, в том числе растворимых в воде и физиологических средах. Изобретение может найти применение в биомедицинских исследованиях и в производстве новых лекарственных препаратов, предназначенных для терапии заболеваний человека и животных. Более конкретно, изобретение относится к новым водорастворимым производным фуллерена C₇₀ общей формулы 1, где в общей формуле 1 X означает метиленовую группу

(CH₂), кислород (O), серу (S), азот (NH или NR, где R - остаток алифатической кислоты - (CH₂)_mCOOH, где m может быть от 1 до 99); число метиленовых звеньев n в цепи, связывающей солюбилизирующую группу COOH и фрагмент C₆H₄X, составляет от 0 до 99; а также к способу получения водорастворимых арилированных производных фуллерена C₇₀ общей формулы 1 при взаимодействии хлорфуллеренов с эфирами ароматических кислот с последующим гидролизом, где в качестве хлорфуллеренов берут хлорфуллерены C₇₀C₁₈ и/или C₇₀Cl₁₀. 2 н.п. ф-лы, 5 ил., 3 пр.



(56) (продолжение):

1, 3, 7, 10, 14, 17, 23, 28, 31, 40-C₆₀(CF₃)₁₀.» Journal of the American Chemical Society, 127(23), 8362-8375, 2005. Avent, Anthony G. et al. «Formation of C₇₀Ph₁₀ and C₇₀Ph₈ from the electrophile C₇₀Cl₁₀.» Tetrahedron, 52(14), 5235-46, 1996.

R U 2 4 7 7 2 6 7 C 2

R U 2 4 7 7 2 6 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 57/40 (2006.01)*C07C 51/09* (2006.01)*C07C 27/02* (2006.01)*A61K 31/194* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011111780/04, 30.03.2011

(24) Effective date for property rights:
30.03.2011

Priority:

(22) Date of filing: 30.03.2011

(43) Application published: 10.10.2012 Bull. 28

(45) Date of publication: 10.03.2013 Bull. 7

Mail address:

142432, Moskovskaja obl., g. Chernogolovka, pr-kt
akademika Semenova, 1, direktoru IPKhF RAN,
akademiku S.M. Aldoshinu

(72) Inventor(s):

**Kornev Aleksej Borisovich (RU),
Troshin Pavel Anatol'evich (RU),
Razumov Vladimir Fedorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

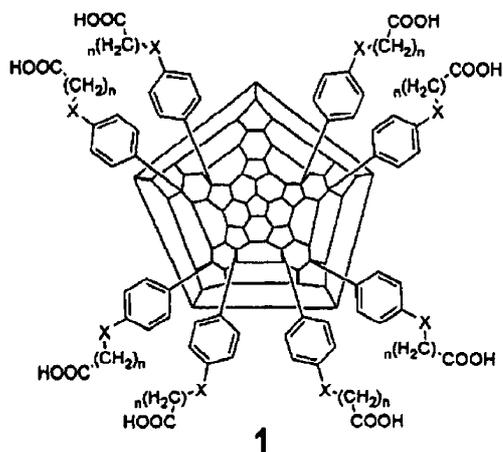
**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
problem khimicheskoy fiziki RAN (IPKhF RAN)
(RU)**

(54) WATER-SOLUBLE ARYLATED C₇₀ FULLERENE DERIVATIVES AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to chemical industry and chemical functionalisation of fullerene C₇₀, particularly a method for synthesis of organic derivatives of [70] fullerene, including those soluble in water and physiological media. More specifically, the invention relates to novel water-soluble derivatives of fullerene C₇₀ of general formula



, where in general formula 1, X denotes a methylene group (CH₂), oxygen (O), sulphur (S), nitrogen (NH or NR, where R is an aliphatic acid residue - (CH₂)_mCOOH, where m ranges from 1 to 99); the number of methylene links n in the chain which binds the solubilising COOH group and a C₆H₄X fragment ranges from 0 to 99; as well as to a method of producing water-soluble arylated C₇₀ fullerene derivatives of general formula 1 upon reaction of chlorofullerenes with aromatic acid esters followed by hydrolysis, where the chlorofullerenes used are C₇₀C₁₈ and/or C₇₀Cl₁₀ chlorofullerenes.

EFFECT: invention can be used in biomedical research and in production of novel medical drugs for therapy in human and animal diseases.

2 cl, 3 ex, 5 dwg

Изобретение относится к химической и фармацевтической отраслям промышленности и касается химической функционализации фуллерена C_{70} , в частности метода синтеза органических производных [70] фуллерена, в том числе растворимых в воде и физиологических средах. Изобретение может найти применение в биомедицинских исследованиях и в производстве новых лекарственных препаратов, предназначенных для терапии заболеваний человека и животных. Более конкретно, изобретение относится к новым водорастворимым производным фуллерена C_{70} и способу их получения.

После открытия фуллеренов в 1985 г. [1 - W. Kroto, J.R. Heath, S.C. O'Brien, R.F. Curl, R.E. Smalley. C_{60} : Buckminsterfullerene, *Nature*, 318, 162-163 (1985)], разработки метода их получения в макроколичествах путем электродугового испарения графита [2 - W.Krätchmer, L.D. Lamb, K. Fostiropoulos, D.R. Huffman. C_{60} : a new form of carbon. *Nature*, 347, 354-358 (1990)] или при неполном сгорании углеводородов [3 - H. Murayama, S. Tomonoh, J.M.Alford, M.E.Karpuk. Fullerene production in tons and more: From science to industry. *Full. Nanotub. Carbon Nanostruct.*, 12, 1-9 (2004)] и эффективных методов разделения фуллеренов [4 - K.Nagata, E.Dejima, Y.Kikuchi, M. Hashiguchi. Kilogram-scale [60] fullerene separation from a fullerene mixture: Selective complexation of fullerenes with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). *Chem. Lett.*, 34, 178-179 (2005)] низший фуллерен C_{60} высокой чистоты стал доступен в килограммовых количествах по цене менее 15€/г [5 - <http://www.neotechproduct.ru/str6.php?lang=rus>].

Доступность фуллеренов для исследований позволила найти ряд областей практического использования этих соединений. Наиболее многообещающие результаты получены с использованием химически модифицированных фуллеренов C_{60} и C_{70} . Например, производные фуллеренов являются незаменимыми компонентами органических солнечных батарей с КПД до 7-8% [6 - Y. Liang, Z. Xu, J. Xia, S.-T.Tsai, Y.Wu, G.Li, C.Ray, L.Yu, For the Bright Future - Bulk Heterojunction Polymer Solar Cells with Power Conversion Efficiency of 7.4%. *Adv. Mater.* 22, 1-4, (2010)] и полевых транзисторов [7 - T.D. Anthopoulos, C.Tanase et al. Ambipolar Organic Field-Effect Transistors Based on a Solution-Processed Methanofullerene. *Adv. Mater.*, 16, 2174 (2004)]. Некоторые производные фуллеренов интересны как высокотемпературные сверхпроводники [8 - M.J.Rosseinsky. Recent developments in the chemistry and physics of metal fullerides. *Chem. Mater.*, 10, 2665-2685 (1998)], материалы нелинейной оптики [9 - L.W.Tutt, A.Kost. Optical limiting performance of C_{60} and C_{70} solutions. *Nature*, 356, 225-226 (1992)], протонные проводники [10 - R. Maruyama. Electrochemical mass-flow control of hydrogen using a fullerene-based proton conductor. *Electrochimica Acta*, 48, 85-89 (2002)] и т.д.

В последние годы активно обсуждается возможность создания лекарственных препаратов на основе водорастворимых производных фуллеренов [11 - Л.Б.Пиотровский, О.И.Киселев. Фуллерены в биологии. СПб, Росток, 2006], в основном содержащих ионогенные группы - аминные [12 - O.Troshina, P.Troshin, A.Peregudov, V.Kozlovski, R.Lyubovskaya. Photoaddition of N-Substituted Piperazines to C_{60} : An Efficient Approach to the Synthesis of Water-Soluble Fullerene Derivatives. *Chem. Eur. Journal*, 12, 5569-5577 (2006)] и карбоксильные [13 - M.Brettereich, A.Hirsch. A highly water-soluble dendro[60]fullerene. *Tetrahedron Letters*, 39, 2731-2734 (1998); 14 - O.Troshina, P.Troshin, A.Peregudov, V.Kozlovskiy, J.Balzarini, R.Lyubovskaya. Chlorofullerene $C_{60}Cl_6$: a precursor for straightforward preparation of highly water-soluble polycarboxylic fullerene derivatives active against HIV. *Org. Biomol. Chem.*, 5, 2783-2791 (2007)].

Для водорастворимых производных фуллеренов C_{60} и C_{70} обнаружены различные виды биологической активности, которые могут быть использованы при создании

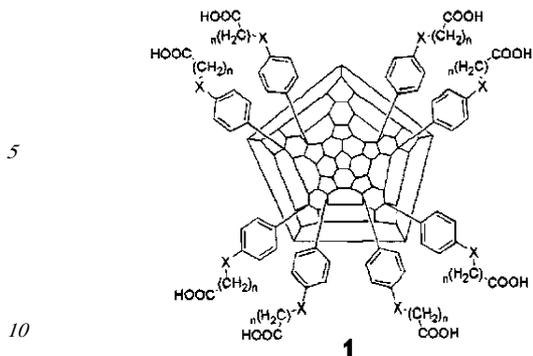
новых лекарственных нанопрепаратов. Так, показана высокая противоопухолевая активность соединений фуллеренов в условиях фотодинамической терапии [15 - Y.Tabata, T.Ishii, T.Aoyama, R.Oki, Y.Hirano, O.Ogawa, Y.Ikada in «Perspectives of Fullerene Nanotechnology», E.Osawa (Ed.) 2001, Kluwer Academ. Publ., Dordrecht-Boston-London.; 16 - Андреев С.М., Лаптев В.П., Панферова Н.Г., Романова В.С., Петров В.В., Овчинников А.Е., Патент РФ RU 2005140680 А «Фармацевтическая композиция для фотодинамической терапии и способ лечения онкологического заболевания с ее использованием»] и химиотерапии раковых опухолей [17 - K.YASUHIKO, O.KENK, IDEAL STAR INC, патент JP 2005053904 (A) «Fullerene and anticancer therapeutic agent»; 18 - Заявка на патент №PST/RU2007/000337. 2007 «Полифункциональные аминокислотные производные фуллерена C₆₀, содержащие биологически активные группировки, пептиды или белки, способы их получения (варианты), применение их в качестве доноров монооксида азота и в качестве вазодилататоров, а также способ ингибирования процесса метастазирования». Котельников А.И., Романова В.С., Богданов Т.Н., Коновалова Н.П., Котельникова Р.А., Файнгольд И.И., Фрог Е.С., Писаренко О.И., Бубнов Ю.Н., Давыдов М.И., Алдошин С.М.]. Мощная антиоксидантная активность производных фуллеренов, обусловленная способностью поглощать и дезактивировать кислородсодержащие свободные радикалы (благодаря этому свойству фуллерены получили название «радикальных губок» [19 - P.J.Krusic, E.Wasserman, P.N.Keizer, J.R.Morton, K.F.Preston. Radical reactions of C₆₀, Science, 254, 1183-1185 (1991)]) может быть использована при создании нейрозащитных препаратов [20 - A.Lin, S.Fang, S.Lin, C.Chou, T.Luh, L.No. Local carboxyfullerene protects cortical infarction in rat brain. NeuroScience Research, 43, 317-321 (2002)].

Возможно применение производных фуллеренов в качестве средств доставки других лекарственных препаратов, особенно противоракового действия [21 - P.Chaudhuri, A.Paraskar, S.Soni, R.A.Mashelkar, S.Sengupta. Fullerenol-Cytotoxic Conjugates for Cancer Chemotherapy. ACS Nano, 3(9), 2505-2514 (2009)], а также для трансфекции генов в генной терапии [22 - R.Maeda-Mamiya, E.Noiri, H.Isobe, W.Nakanishi, K.Okamoto, K.Doi, T.Sugaya, T.Izumi, T.Homma, E.Nakamura. In vivo gene delivery by cationic tetraamino fullerene. Proc. Natl. Acad. Set USA, 107(12), 5339-5344 (2010)].

Особенно перспективно использование соединений фуллеренов в качестве потенциальных противовирусных препаратов (в особенности против вируса иммунодефицита человека - ВИЧ) [23 - S.Wilson in «Perspectives of Fullerene Nanotechnology», E.Osawa Ed. 2001, Kluwer Academ; 24 - Патент РФ №RU 2236852 C1 «Средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов, способ его получения, фармацевтическая композиция и способ ингибирования вирусных инфекций», ЗАО "Деско", директор Л.Д.Раснецов]. Приведенные примеры однозначно показывают практическую ценность органических производных фуллеренов.

Отсутствие удобных и экономичных способов синтеза хорошо растворимых в воде производных фуллеренов является существенным препятствием для использования этого класса соединений в биомедицинских исследованиях. Кроме того, если для фуллерена C₆₀ известны методы синтеза отдельных групп водорастворимых производных, то для фуллерена C₇₀ и высших фуллеренов до настоящего времени таковые не описаны.

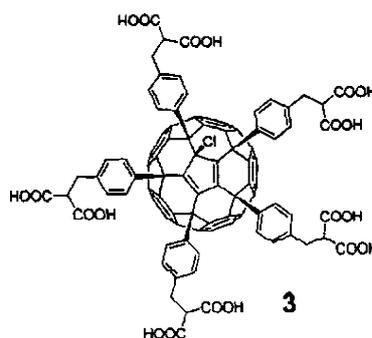
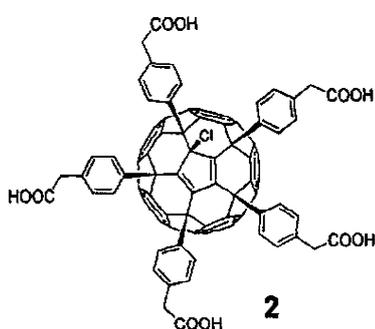
В заявляемом изобретении раскрывается класс водорастворимых арилированных производных фуллерена C₇₀, имеющих состав и строение, соответствующие общей формуле 1, а именно:



где в общей формуле 1 X означает метиленовую группу (CH₂), кислород (O), серу (S), азот (NH или NR, где R - остаток алифатической кислоты -(CH₂)_mCOOH, где m может быть от 1 до 99). Число метиленовых звеньев n в цепи, связывающей солюбилизирующую группу COOH и фрагмент C₆H₄X, может составлять от 0 до 99.

Наиболее близкими аналогами соединений общей формулы 1 являются арилированные производные C₇₀ состава C₇₀Ph₈ и C₇₀Ph₁₀, получаемые по реакции Фриделя-Крафтса из хлорфуллерена C₇₀Cl₁₀ [25 - A.Avent, P.R.Birkett, A.Darwish, H.W.Kroto, R.Taylor, D.R.M.Walton. Formation of C₇₀Ph₁₀ and C₇₀Ph₈ from the electrophile C₇₀Cl₁₀. Tetrahedron, 52, 5235-5246 (1996)]. Так как эти соединения с фенильными заместителями не содержат функциональные группы, обеспечивающие растворимость в полярных средах, они не являются биологически совместимыми и не могут быть использованы в составе лекарственных препаратов.

Отличительной особенностью соединений общей формулы 1 является наличие в их составе восьми карбоксильных групп, способных к ионизации. Эти соединения образуют легко растворимые в воде соли с неорганическими и органическими катионами. Образование таких водорастворимых солей обеспечивает легкость введения производных в организм, высокую биодоступность и приемлемую скорость экскреции при низкой токсичности. Указанные свойства создают необходимые условия для исследования производных фуллеренов в живых системах. Упомянутые выше противовирусная, противоопухолевая и антибактериальная активности, а также другие ценные свойства, присущие фуллеренам и их производным, позволяют рассчитывать на практическое использование заявляемых соединений общей формулы 1 в биологии и медицине, в частности при создании новых лекарственных нанопрепаратов.



Также в изобретении раскрывается способ получения заявляемого класса соединений. Прототипом заявляемого способа получения соединений формулы 1 является описанное в литературе превращение хлорированного производного [60] фуллерена C₆₀Cl₆ в водорастворимые производные 2 и 3 [14 - O.Troshina, P.Troshin, A.Peregudov, V.Kozlovskiy, J.Balzarini, R.Lyubovskaya. Chlorofullerene C₆₀Cl₆: a precursor

for straightforward preparation of highly water-soluble polycarboxylic fullerene derivatives active against HIV. Org. Biomol. Chem., 5, 2783-2791 (2007)]. Заметим, что соединения 2 и 3 обладают высокой растворимостью в воде (в виде солей со щелочными металлами) и выраженной активностью против ВИЧ в тестах *in vitro* (половинное ингибирование индуцированных вирусом цитопатологий наблюдается при концентрациях производных фуллеренов, равных 1.2-3.3 мкМ).

Принципиальным отличием данного изобретения является использование хлоридов [70]фуллерена $C_{70}Cl_8$ и $C_{70}Cl_{10}$ в качестве прекурсоров для синтеза соединений общей формулы 1 (Фиг.1). Использование хлорфуллерена $C_{70}Cl_8$ в качестве прекурсора является предпочтительным. Реакции с участием $C_{70}Cl_8$ протекают более селективно и дают наибольшие выходы продуктов, которые можно легко выделить в чистом виде (см. пример 1). Сходный по строению хлорфуллерен $C_{70}Cl_{10}$ дает сложные смеси продуктов реакции, в которых тем не менее доминируют соединения $C_{70}Ar_8$ (Ar - фрагмент арилкарбоновой кислоты). Производные $C_{70}Ar_8$ образуются из $C_{70}Cl_{10}$ в результате элиминирования двух атомов хлора с фуллеренового каркаса. Однако выделение целевых продуктов арилирования $C_{70}Cl_{10}$ осложнено присутствием близких по свойствам соединений $C_{70}Ar_{10}$, а также, предположительно, $C_{70}Ar_8O$ и $C_{70}Ar_8Cl_2$.

Синтез соединений общей формулы 1 проводится в две стадии. На первой стадии хлорфуллерен $C_{70}Cl_8$ или $C_{70}Cl_{10}$ подвергается арилированию эфирами арилкарбоновых кислот 4 с образованием сложноэфирных производных формулы 5. В состав сложноэфирных групп могут входить остатки алифатических и ароматических спиртов C1-C99.

На второй стадии проводится гидролиз сложноэфирных групп в соединениях 5 с образованием поликарбоксильных производных общей формулы 1. Расщепление сложноэфирных групп может проводиться как в кислой, так и в щелочной среде. Предпочтительным является снятие защитных групп в кислой среде, так как это позволяет избежать гидроксирования фуллеренового каркаса, которым обычно сопровождается гидролиз в основной среде (см. пример 2).

Получаемые таким образом поликарбоксильные производные [70] фуллерена общей формулы 1 образуют соли со щелочными металлами. Наиболее удобным методом получения таких солей является обработка раствора кислот 1 в высокополярном органическом растворителе (например, этаноле или тетрагидрофуране) стехиометрическим количеством 2 М водного раствора карбоната щелочного металла (см. пример 3). Отгонка растворителя в вакууме и промывка сухого остатка этанолом с последующей сушкой на воздухе приводит к мелкокристаллическим порошкам солей. Растворимость калиевых солей в воде, как правило, превышает 100 г/л, что достаточно для любого рода биомедицинских испытаний и приложений.

Производные [70] фуллерена малоизучены, особенно в плане своей биологической активности. Уникальным является структурный мотив расположения заместителей в соединениях общей формулы 1 - остатки арилкарбоновых кислот в них расположены по экватору фуллеренового каркаса (Фиг.2), оставляя две равные полусферы доступными для взаимодействия с биологическими мишенями.

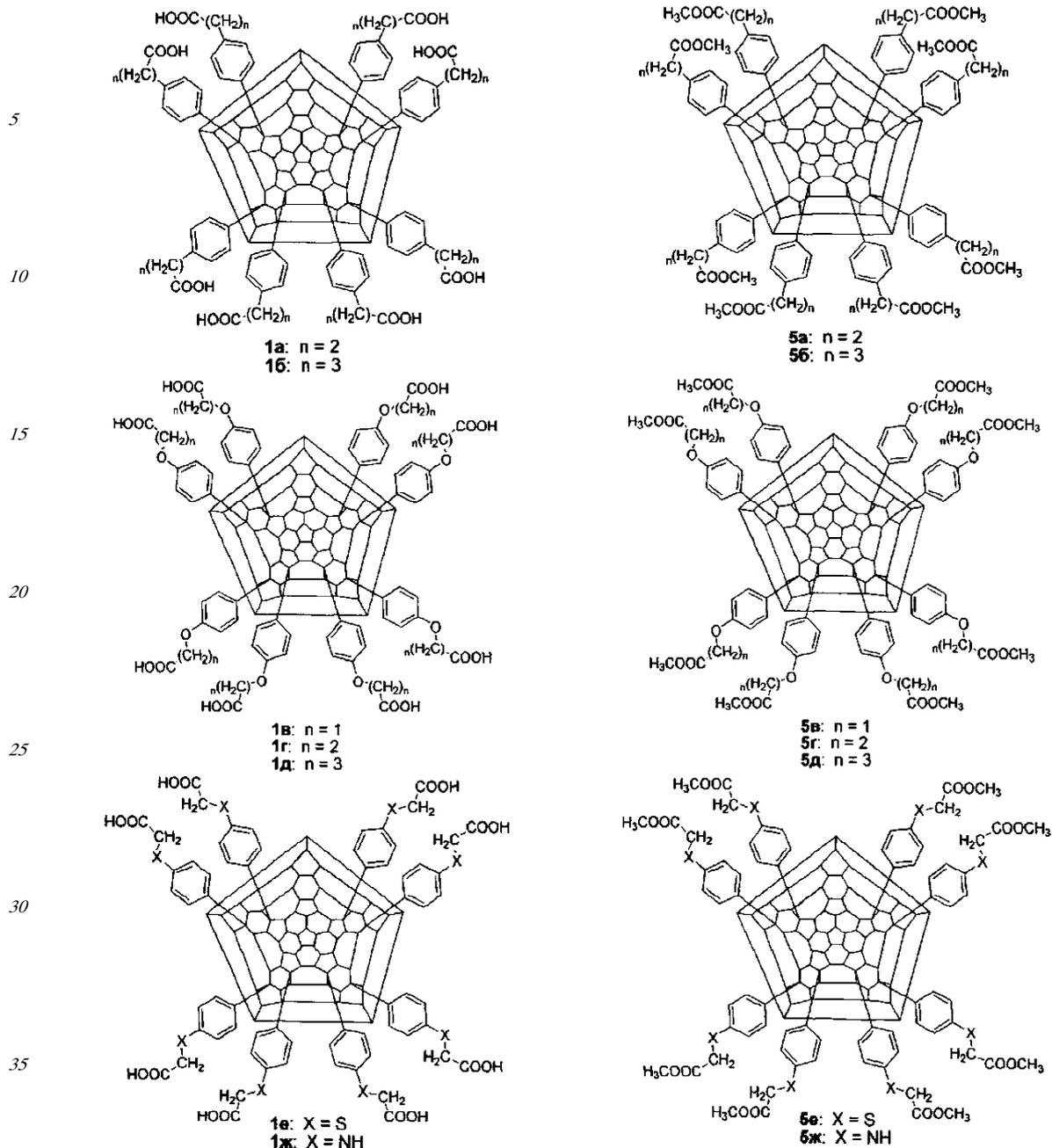
Для защищаемых производных общей формулы 1 проведены испытания острой токсичности при однократном внутрибрюшинном введении препаратов мышам (гибриды BDF₁). Для калиевых солей LD₅₀ составляет 500-600 мг/кг, что позволяет отнести эти вещества к IV классу токсичности по токсикологической классификации,

т.е. к веществам малотоксичным [26 - Н.Ф.Измеров, И.В.Саноцкий, К.К.Сидоров. В кн.: «Параметры токсиметрии промышленных ядов при однократном введении». Москва, «Медицина», 1977, стр.196)]. Низкая токсичность соединений общей формулы 1 указывает на их высокую биологическую совместимость.

Заявляемое изобретение иллюстрируется, но никак не ограничивается следующими примерами.

Пример 1. Арилирование хлорфуллеренов $C_{70}Cl_8$ и $C_{70}Cl_{10}$

Для получения соединений 1а и 1б хлорфуллерен $C_{70}Cl_8$ или $C_{70}Cl_{10}$ (0.2-1.0 г) прибавляли при перемешивании к сухому нитробензолу (80-250 мл) в атмосфере аргона. Колбу вакуумировали при легком нагревании (30-40°C) для удаления содержащихся в растворителе газов и следов воды. При этом хлорфуллерен $C_{70}Cl_{10}$ полностью растворялся с образованием прозрачного желтого раствора, а $C_{70}Cl_8$ растворялся незначительно. К раствору прибавляли перегнанные в вакууме метиловые эфиры фенилпропионовой или фенилмасляной кислоты (10-50 мл), после чего еще раз вакуумировали систему до прекращения выделения газов. Затем прибавляли безводный трихлорид железа на кончике шпателя (10-20 мг), после чего систему снова вакуумировали, заполняли аргоном и быстро нагревали до температуры начала реакции (70-110°C).



40 Контроль образования продуктов арилирования 5а-б осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле и высокоэффективной жидкостной хроматографии (обращенная фаза С18, растворитель - смесь метанола с толуолом 30%). При достижении температуры 70-80°C хлорфуллерен $C_{70}Cl_8$ быстро (5 минут) растворялся. Анализ реакционной смеси свидетельствовал о селективном

45 образовании одного основного продукта реакции. Реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 15 минут, после чего охлаждали. Для проведения арилирования хлорфуллерена $C_{70}Cl_{10}$ необходима более высокая температура (100-110°C) и увеличение продолжительности синтезов до 30-40 минут.

50 После завершения синтеза охлажденную реакционную смесь выливали в делительную воронку, содержащую 1 л разбавленной (2-3%) соляной кислоты, и встряхивали для удаления соединений железа из органической фазы. Органический слой промывали 3-4 раза дистиллированной водой, после чего отделяли и сушили над сульфатом натрия или магния.

Продукты 5а-б выделяли методом колоночной хроматографии. Для этого реакционную смесь разбавляли вдвое петролейным эфиром и наносили на хроматографическую колонку (диаметр 30 мм, высота слоя силикагеля 300 мм). Удаляли нитробензол пропусканием через колонку чистого толуола, а затем медленно элюировали продукты элиминирования $C_{70}Ar_{2-6}$ с использованием 0,4-0,5% раствора метанола в толуоле. Целевые продукты вымывали 0,6-0,7% метанолом в толуоле, контролируя их чистоту методом ВЭЖХ. Фракции продукта с чистотой более 95% собирали вместе и упаривали на ротационном испарителе, а недостаточно чистые фракции концентрировали до небольшого объема и повторно хроматографировали в тех же условиях.

После упаривания растворителя в вакууме сухой остаток продукта промывали метиловым или этиловым спиртом и сушили на воздухе. Выход продуктов 5а-б колеблется от 30 до 60% в зависимости от качества исходных реагентов и загрузки хлорфуллерена. Чистота полученных производных 5а-б (95-98%) подтверждена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. На Фиг.3 представлена в качестве примера хроматограмма продукта 5а.

Аналогичным образом проводится армирование хлорфуллеренов $C_{70}Cl_8$ и $C_{70}Cl_{10}$ метиловыми эфирами феноксиуксусной, феноксипропионовой и феноксимасляной кислот, которые обладают более высокой реакционной способностью благодаря наличию электронодонорного атома кислорода. Реакции протекают в более мягких условиях: температура 50-60°C, четыреххлористое олово или титан в качестве катализатора, 1,2-дихлорбензол или 1,2,4-трихлорбензол в качестве растворителя. Продолжительность синтезов: 15-25 минут. Таким путем были получены соединения 5в-д.

При использовании в качестве реагентов метиловых эфиров 2-(фенилтио)уксусной кислоты и 2-(фениламино)уксусной кислоты в условиях, аналогичных условиям получения соединений 5в-д, были получены соединения 5е-ж.

Строение полученных производных было доказано методами ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , а также с помощью двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии.

5а. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д): 2.48-2.60 (м, 12H), 2.66 (т, 4H), 2.78-2.90 (м, 12H), 2.98 (т, 4H), 3.69 (с, 6H), 3.70 (с, 6H), 3.72 (с, 6H), 3.74 (с, 6H), 6.80 (д, 4H), 6.85 (д, 4H), 6.88 (д, 4H), 7.11 (д, 4H), 7.33 (д, 4H), 7.38 (д, 4H), 7.45 (д, 4H), 7.70 (д, 4H).

5б. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д): 1.81-1.93 (м, 12H), 1.98 (м, 4H), 2.29 (м, 12H), 2.37 (т, 4H), 2.48-2.60 (м, 12H), 2.67 (т, 4H), 3.68 (с, 6H), 3.69 (с, 6H), 3.71 (с, 6H), 3.72 (с, 6H), 6.79 (д, 4H), 6.83 (д, 4H), 6.86 (д, 4H), 7.09 (д, 4H), 7.35 (д, 4H), 7.40 (д, 4H), 7.48 (д, 4H), 7.72 (д, 4H).

^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д): 26.51 (CH_2), 26.55 (CH_2), 26.58 (CH_2), 26.62 (CH_2), 33.19 (CH_2), 33.21 (CH_2), 33.24 (CH_2), 33.28 (CH_2), 34.48 (CH_2), 34.51 (CH_2), 34.65 (CH_2), 51.53 (OCH_3), 51.54 (OCH_3), 51.56 (OCH_3), 51.59 (OCH_3), 60.47 (sp^3 каркас), 60.66 (sp^3 каркас), 60.94 (sp^3 каркас), 61.53 (sp^3 каркас), 127.93 (Ar), 127.96 (Ar), 128.20 (Ar), 128.26 (Ar), 128.46 (Ar), 128.80 (Ar), 131.91, 132.63, 134.25, 136.06, 136.30, 136.56, 136.92, 138.05, 139.97, 140.06, 140.58, 142.40, 142.57, 143.14, 143.48, 145.22, 145.66, 145.91, 146.41, 146.72, 146.73, 148.11, 148.89, 149.62, 150.35, 150.44, 152.27, 152.63, 152.82, 152.88, 153.61, 153.98, 154.09, 154.14, 154.72, 154.97, 155.20, 162.25, 173.87 ($COOCH_3$), 173.89 ($COOCH_3$), 173.91 ($COOCH_3$).

5в. Молекулярная формула: $C_{142}H_{72}O_{24}$. Рассчитано С, 78.88; Н, 3.36. Найдено: С 78.90, Н 3.20. Электроспрей масс-спектр (в присутствии KCN как вспомогательного

агента для ионизации): m/z 2161 ($[5в]^-$), 2187 ($[5в+CN]^-$).

5г. Молекулярная формула: $C_{150}H_{88}O_{24}$. Рассчитано С, 79.22; Н, 3.90. Элементный анализ: С 79.15, Н 3.95. Электроспрей масс-спектр (в присутствии KCN как

5 вспомогательного агента для ионизации): m/z 2274 ($[5г]^-$), 2300 ($[5г+CN]^-$).

5д. Молекулярная формула: $C_{158}H_{104}O_{24}$. Рассчитано С, 79.52; Н, 4.39. Элементный анализ: С 79.51, Н 4.31. Электроспрей масс-спектр (в присутствии KCN как вспомогательного агента для ионизации): m/z 2386 ($[5д]^-$), 2412 ($[5а+CN]^-$).

5е. Молекулярная формула: $C_{142}H_{72}O_{16}S_8$. Рассчитано С, 74.46; Н, 3.17; S, 11.20.

10 Элементный анализ: С 74.40, Н 3.00, S 11.0. Электроспрей масс-спектр (в присутствии KCN как вспомогательного агента для ионизации): m/z 2290 ($[5е]^-$), 2316 ($[5е+CN]^-$).

5ж. Молекулярная формула: $C_{142}H_{80}O_{16}$. Рассчитано С, 79.17; Н, 3.74; N, 5.20.

15 Элементный анализ: С 78.98, Н 3.78, N 5.03. Электроспрей масс-спектр (в присутствии KCN как вспомогательного агента для ионизации): m/z 2154 ($[5ж]^-$), 2180 ($[5ж+CN]^-$).

Пример 2. Арилирование смеси хлорфуллеренов $C_{70}Cl_8$ и $C_{70}Cl_{10}$

20 Пример иллюстрирует возможность использования в качестве исходного материала для получения арилированных производных фуллерена C_{70} смеси хлорфуллеренов $C_{70}Cl_8$ и $C_{70}Cl_{10}$. При использовании образца хлорфуллерена $C_{70}Cl_8$, содержащего в качестве примеси 18% $C_{70}Cl_{10}$ (что было установлено методом элементного анализа), и проведении арилирования в условиях, описанных в примере 1 для случая

25 использования в качестве исходного вещества хлорфуллерена $C_{70}Cl_8$, соединения 1а и 1б были получены в чистом виде с выходами 32 и 40% соответственно. Спектральные характеристики полученных веществ идентичны приведенным ранее.

Пример 3. Получение поликарбокисильных производных формулы 1 расщеплением

30 защитных сложноэфирных групп в соединениях формулы 5

Для удаления сложноэфирных групп путем кислотного гидролиза соединения 5а-б растворяли в толуоле (200-300 мл/г) в атмосфере аргона, после чего к раствору прибавляли равный объем уксусной кислоты и концентрированную соляную

35 кислоту (50 мл на 1 г производного фуллерена). Двухфазную смесь нагревали при интенсивном перемешивании до 90-95°C в течение 16-24 часов, приливая периодически новые порции (5-10 мл) соляной кислоты.

По окончании гидролиза органическую фазу, содержащую поликарбокисильные производные 1а-б, отделяли и упаривали на ротационном испарителе. Для удаления

40 следов толуола сухой остаток несколько раз упаривали с ледяной уксусной кислотой. Красно-коричневые порошки кислот 1а-б промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 96-99%.

Строение полученных поликарбокисильных производных 1а-б было доказано

45 методами ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , а также с помощью двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии. На Фиг.4-5 приведены спектры ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C для производного 1а.

Производные 1в-ж получали аналогичным образом при использовании вместо соединений 1а-б соответствующих соединений 5в-ж.

50 1а. 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д): 2.35-2.50 (м, 16H), 2.55-2.63 (м, 12H), 2.79 (т, 4H), 6.84 (д, 4H), 6.89 (д, 4H), 6.90 (д, 4H), 7.11 (д, 4H), 7.24 (д, 4H), 7.31 (д, 4H), 7.35 (д, 4H), 7.57 (д, 4H).

¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д): 30.22 (CH₂), 30.26 (CH₂), 30.40 (CH₂), 35.41 (CH₂), 35.74 (CH₂), 35.79 (CH₂), 35.86 (CH₂), 60.51 (sp³ каркас), 60.56 (sp³ каркас), 60.84 (sp³ каркас), 61.40 (sp³ каркас), 127.73 (Ar), 127.88 (Ar), 128.22 (Ar), 128.64 (Ar), 128.72 (Ar), 129.27 (Ar), 129.32 (Ar), 130.77, 131.18, 131.60, 131.82, 134.15, 135.57, 135.77, 136.25, 136.29, 137.34, 140.34, 140.41, 140.48, 140.87, 141.81, 142.24, 142.38, 143.31, 145.00, 145.66, 146.04, 146.45, 146.63, 146.65, 146.67, 147.98, 148.75, 149.51, 150.18, 150.29, 150.47, 152.17, 152.45, 152.34, 153.01, 153.71, 153.86, 154.05, 154.28, 154.65, 155.07, 155.19, 162.40, 174.04 (COOH), 174.06 (COOH), 174.10 (COOH).

16. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д): 1.67 (м, 12H), 1.75 (м, 4H), 2.11 (м, 12H), 2.19 (т, 4H), 2.45 (м, 12H), 2.54 (м, 4H), 6.80 (д, 4H), 6.84 (д, 4H), 6.86 (д, 4H), 7.06 (д, 4H), 7.28 (д, 4H), 7.34 (д, 4H), 7.39 (д, 4H), 7.60 (д, 4H).

¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д): 26.74 (CH₂), 26.81 (CH₂), 33.21 (CH₂), 33.27 (CH₂), 33.33 (CH₂), 34.14 (CH₂), 34.37 (CH₂), 60.50 (sp³ каркас), 60.58 (sp³ каркас), 60.86 (sp³ каркас), 61.38 (sp³ каркас), 127.78 (Ar), 127.84 (Ar), 127.89 (Ar), 128.21 (Ar), 128.75 (Ar), 129.32 (Ar), 131.82, 132.65, 135.55, 135.69, 135.79, 136.19, 136.26, 137.26, 140.94, 141.05, 142.22, 142.40, 143.29, 145.00, 145.76, 146.61, 147.97, 148.72, 149.49, 150.18, 150.41, 152.18, 152.78, 153.05, 153.70, 153.83, 154.26, 155.09, 174.71 (COOH), 174.74 (COOH).

1в. Молекулярная формула: C₁₃₄H₅₆O₂₄. Рассчитано С, 78.51; Н, 2.75. Найдено: С 78.43, Н 2.96. Электроспрей масс-спектр: m/z 2048 ([1в-Н]⁻), 1024 ([1в-2Н]²⁻).

1г. Молекулярная формула: C₁₄₂H₇₂O₂₄. Рассчитано С, 78.88; Н, 3.36. Элементный анализ: С 78.85, Н 3.35. Электроспрей масс-спектр: m/z 2160 ([1г-Н]⁻), 1079 ([1г-2Н]²⁻).

1д. Молекулярная формула: C₁₅₀H₈₈O₂₄. Рассчитано С, 79.22; Н, 3.90. Элементный анализ: С 79.34, Н 4.01. Электроспрей масс-спектр: m/z 2273 ([1д-Н]⁻), 1136 ([1д-2Н]²⁻).

1е. Молекулярная формула: C₁₃₄H₅₆O₁₆S₈. Рассчитано С, 73.88; Н, 2.59; S, 11.78. Элементный анализ: С 73.86, Н 2.52, S 11.7. Электроспрей масс-спектр: m/z 2177 ([1е-Н]⁻), 1088 ([1е-2Н]²⁻).

1ж. Молекулярная формула: C₁₃₄H₆₄N₈O₁₆. Рассчитано С, 78.82; Н, 3.16; N, 5.49.

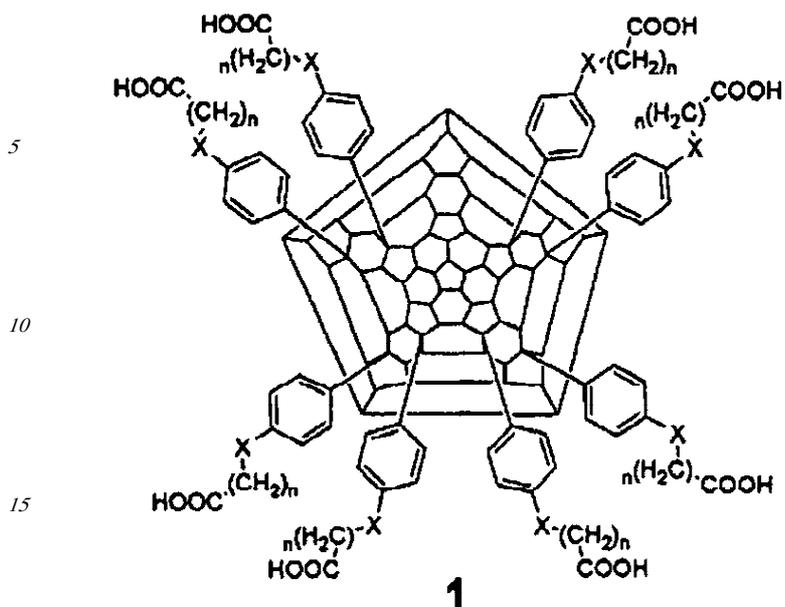
Элементный анализ: С 79.05, Н 3.18, N 5.60. Электроспрей масс-спектр: m/z 2040 ([1ж-Н]⁻), 1019 ([1ж-2Н]²⁻), 2042 ([1ж+Н]⁺).

Пример 4. Получение водорастворимых солей арилированных производных C₇₀ Соединения 1а-б растворяли в высокополярном органическом растворителе (тетрагидрофуране, ацетоне, метиловом или этиловом спирте) и обрабатывали стехиометрическим количеством 2М водного раствора карбоната щелочного металла (натрия или калия). Растворитель удаляли на ротационном испарителе, остаток промывали этанолом и сушили на воздухе. Мелкокристаллические порошки соответствующих солей получали с выходом 95-98%. Полученные соли легко растворяются в воде с образованием прозрачных оранжево-красных растворов, стабильных при хранении в течение нескольких месяцев.

Таким образом, в заявляемом изобретении раскрывается класс водорастворимых арилированных производных фуллерена C₇₀, имеющих состав и строение, соответствующее общей формуле 1, и способ получения соединений этого класса.

Формула изобретения

1. Водорастворимые арилированные производные фуллерена C₇₀ общей формулы 1, а именно:



где в общей формуле 1 X означает метиленовую группу (CH_2), кислород (O),
 20 серу (S), азот (NH или NR, где R - остаток алифатической кислоты $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 где m может быть от 1 до 99); число метиленовых звеньев n в цепи, связывающей
 солюбилизирующую группу COOH и фрагмент $\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$, составляет от 0 до 99.

2. Способ получения водорастворимых арилированных производных фуллерена
 25 C_{70} общей формулы 1 по п.1 при взаимодействии хлорфуллеренов с эфирами
 ароматических кислот с последующим гидролизом, отличающийся тем, что в качестве
 хлорфуллеренов берут хлорфуллерены C_{70}Cl_8 и/или $\text{C}_{70}\text{Cl}_{10}$.

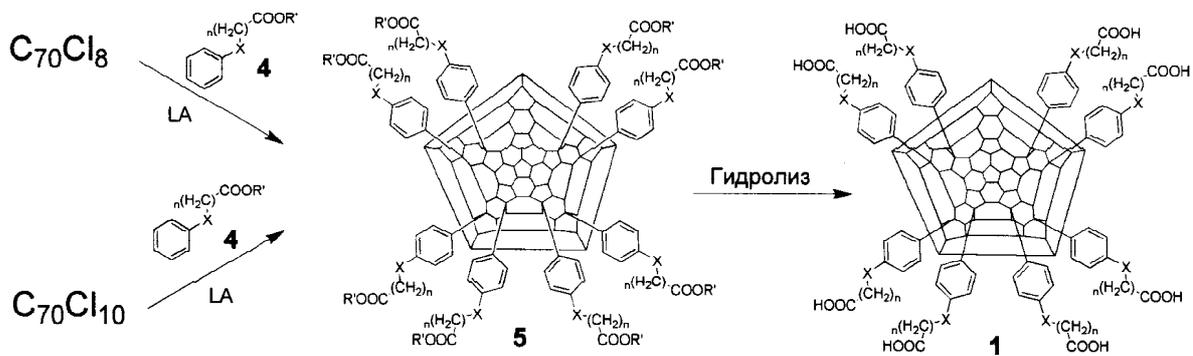
30

35

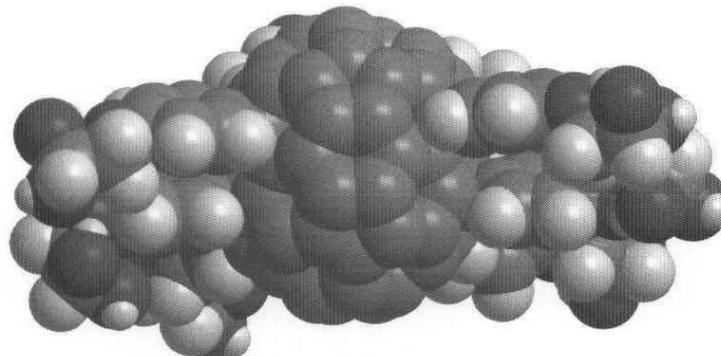
40

45

50

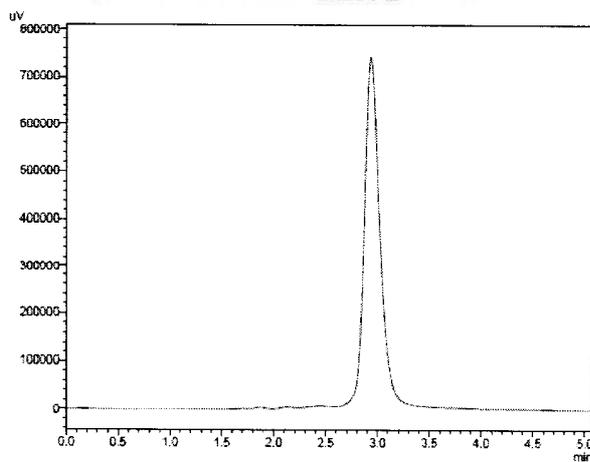


Способ синтеза арилированных производных [70]фуллерепа общей формулы 1
Фиг. 1



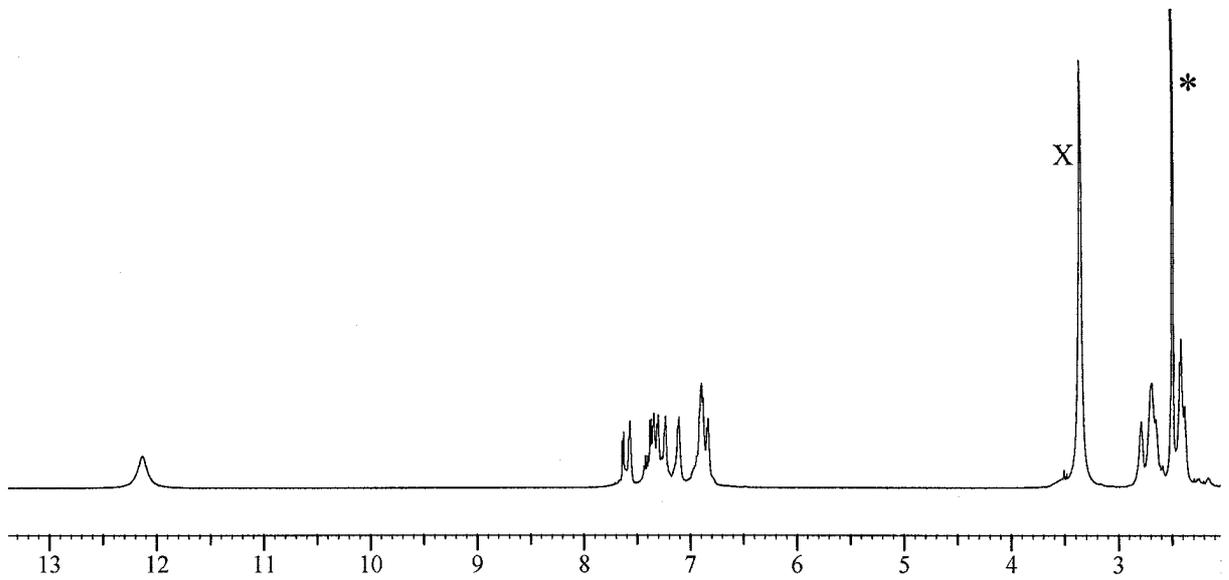
Трехмерная модель молекулы соединения $C_{70}(C_6H_4OCH_2COOH)_8$

Фиг. 2



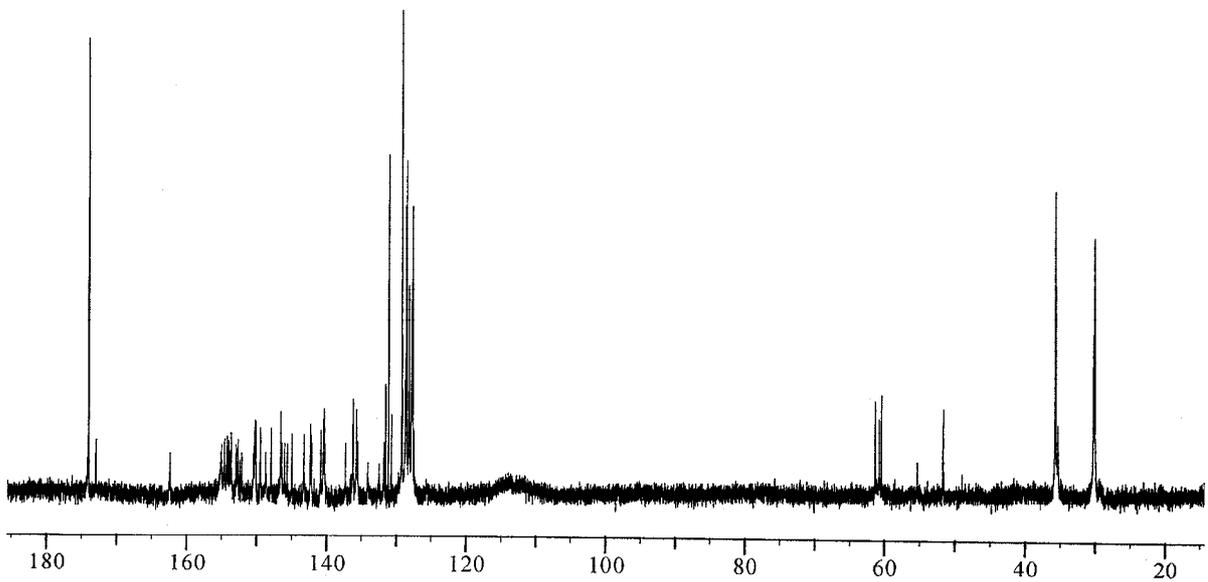
Хроматограмма ВЭЖХ соединения 5a

Фиг. 3



¹H ЯМР спектр соединения 1a

Фиг. 4



¹³C ЯМР спектр соединения 1a

Фиг. 5