

УДК 547.544:547.582:547.68

СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ [60]ФУЛЛЕРЕНО[1,2-c1] ИЗОКСАЗОЛИНОВ*

В.Н. КНЯЗШ Г.П. ТОКМАКОВ, Н.М. ПРЖЕВАЛЬСКИЙ, И.В. МАГЕДОВ, Л.Б. ДМИТРИЕВ

(Кафедра органической химии)

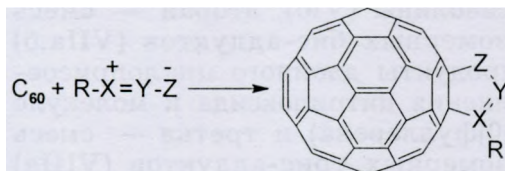
При взаимодействии [60]фуллерепа и нитрилоксидов пиколиновой и 4-диметилamina-3-хлорбензойной кислот получены моноаддукты (3К-[60]фуллурена[1,2-c1]изоксазолины), а также бис- и трис-аддукты.

Разработка методов функционализации фуллеренов является одним из наиболее перспективных направлений в области изучения фуллеренов и атомных кластеров в связи с возможностью получения новых уникальных материалов и препаратов для применения в электронной технике, биологии и медицине. С точки зрения биохимических исследований особый интерес представляют производные [60] фуллерепа, содержащие аннелированные фрагменты пятичленных гетероциклов.

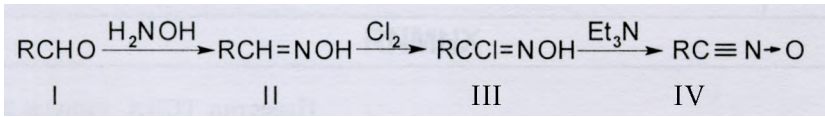
Согласно литературным данным [5], одним из наиболее эффективных методов синтеза таких производных [60]фуллерепа является реакция [2+3]-циклоприсоединения 1,3-гетеродиполей к [60]фуллерену.

Ранее мы изучали взаимодействие [60]фуллерепа с различными моно- и динитрилоксидами, протекающее по двойной (6,6)-связи 60]фуллерепа по схеме [2+3]-циклоприсоединения с образованием соответствующих 3-И-[60]фуллерепа[1,2-c1]изоксазолинов [1, 2]. Продолжая данное исследование, представляло интерес получить [60] фуллерепа[1,2-c1]изоксазолины, содержащие в положении 3 изоксазолинового цикла азотсодержащие заместители, что потенциально должно усиливать биологическую значимость получаемых соединений.

Большинство нитрилоксидов (IV) — очень нестабильные соединения и легко димеризуются в фуроксаны [3], поэтому их обычно генерируют *in situ*, например, дегидрогалогенированием гидроксимоилхлоридов (III) триэтиламинол. В свою очередь, гидроксимоилхлориды получают хлорированием соответствующих оксимов (II).

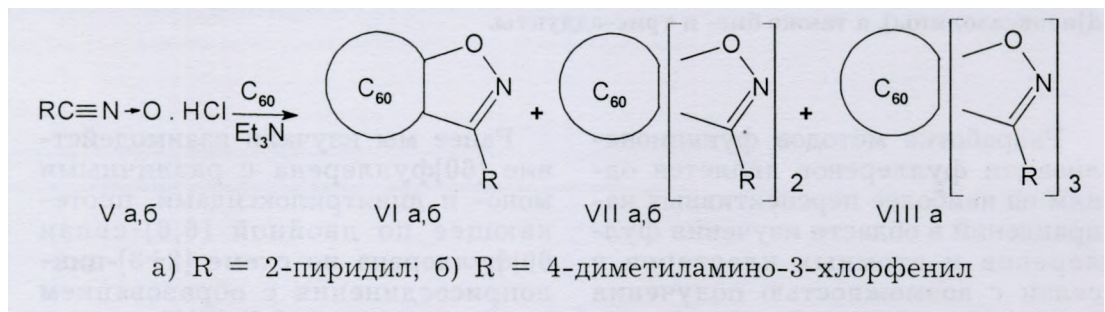


* Работа выполнена по договору с ГКНТ № 27-ИТР/04.



В качестве исходных соединений (I) для получения нитрилоксидов с азотсодержащим радикалом R были выбраны пиридин-2-карбальдегид (I, R = 2-пиридил) и п-диметиламинобензальдегид (I, R = п-диметиламинофенил). Соответствующие оксимы (II), пиридин-2-альдоксим и п-диметиламинобензальдоксим получены по стандартной методи-

ке [4] реакцией с гидросиламином. Обработка раствора пиридин-2-альдоксима в CCl₄ хлором при 0°C приводит к получению нестабильного продукта, для которого авторами работы [6] на основании косвенных доказательств была постулирована структура не гидросимоилхлорида (III), а гидрохлорида нитрилоксида пиколиновой кислоты (Va).



Проведенное в аналогичных условиях хлорирование п-диметиламинобензальдоксима также приводит к образованию нестабильного гидрохлорида бензонитрил-1Г-оксида, но сопровождается электрофильным хлорированием в ароматическое кольцо (известно, что сильные электронодонорные заместители в ароматическом ядре резко ускоряют электрофильное замещение), в результате чего образуется гидрохлорид 4-диметиламино-3-хлорбензонитрил-1Г-оксид (Vб).

Взаимодействие [60]фуллерена с полученными гидрохлоридами нитрилоксидов (Va,б) осуществляли путем постепенного добавления триэтиламина к смеси исходных веществ в толуоле, контролируя ход реакции тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент — бензол). После завершения реакции реакцию смесь хроматографи-

ровали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь бензола с гексаном (1:1) для отделения непрореагировавшего [60] фуллерена и первой фракции продуктов реакции и бензол для выделения второй и третьей фракций продуктов реакции. Как показал элементный анализ, в обоих случаях первая более хроматографически подвижная фракция продуктов реакции представляет собой моноаддукты — 3-(2-пиридил)-[60]фуллерено (VIa) и 3-(4-диметиламино-3-хлорфенил)-[60]фуллерено [1,2-с1]изоказолины (VIб), вторая — смесь изомерных бис-аддуктов (VIIa,б) (продукты двойного циклоприсоединения нитрилоксида к молекуле [60]фуллерена) и третья — смесь изомерных трис-аддуктов (VIIIa) (продукт циклоприсоединения трех молекул нитрилоксида к молекуле [60]фуллерена). В случае взаимо-

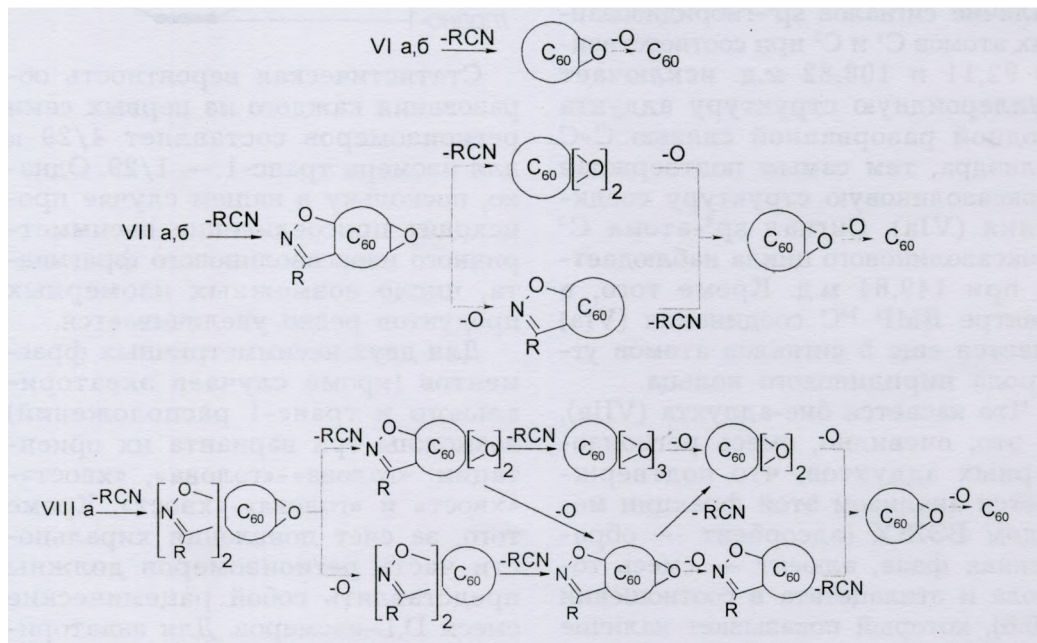
действия [60]фуллере́на с 4-диметиламино-3-хлорбензонитрилокси-дом трис-аддукт (VIIIб) образуется в очень незначительном количестве, и нами не выделялся.

Для подтверждения того факта, что соединение (Va) является гидроксидом нитрилоксида, а не соответствующим гидроксимоилхлоридом была проведена реакция [60]-фуллере́на с соединением (Va) без добавления триэтиламина. Из-за гетерогенности реакционной системы реакцию проводили несколько дольше, но в результате были получены те же продукты, что и при проведении реакции в присутствии триэтиламина.

Помимо элементного анализа структуры всех изоксазолиновых продук-

тов (VIa,б; VIIa,б; VIIIa) подтверждены масс-спектрами, моноаддуктов (VIa,б) — спектрами ЯМР ^1H , а структура моноаддукта (Via) — и спектром ЯМР ^{13}C .

В масс-спектрах всех синтезированных соединений наблюдаются пики молекулярных ионов, распад которых протекает однотипно путем последовательного элиминирования фрагментов RCN и образования ионов с оксидными мостиками. Последние затем теряют атомы кислорода, давая в конечном счете ион [60]фуллере́на. В случае бис-аддуктов (VIIa,б) и трис-аддукта (VIIIa), кроме того, реализуется процесс распада, когда элиминирование атома кислорода оксидного мостика предшествует потере очередного фрагмента RCN.



В спектре ЯМР ^1H фуллереноизоксазолина (Via) наблюдаются 4 сигнала при 8,51, 7,87, 7,32 и 8,61 м.д., обусловленные соответственно резонансным поглощением протонов пиридинового кольца $\text{H}^{3\text{ни}}$. Соответ-

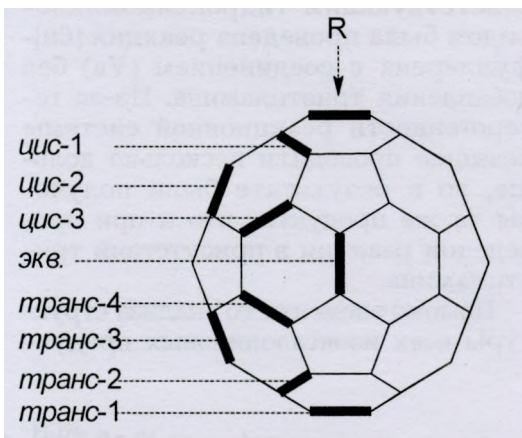
ствующие протоны пиридин-2-альдоксина имеют значения химических сдвигов 7,77 (H^3), 7,66 (H^4), 7,20 (H^5) и 8,47 (H^6) м.д. Следовательно, введение фуллеренового ядра приводит к смещению сигналов всех

протонов в слабые поля, причем особенно сильное смещение наблюдается для сигнала протона H^1 (0,74 м.д.), наиболее близко расположенному к вводимому фуллереновому ядру, и это подтверждает известную электронодефицитность последнего.

Более информативным является спектр ЯМР ^{13}C , позволивший подтвердить изоксазолиновую структуру соединения (Via). Сигналы sp^2 -гибридизованных атомов углерода фуллеренового ядра наблюдаются в области 137—149 м.д. Эта группа сигналов включает 2 линии одинарной интенсивности, 25 — удвоенной и 1 — ушестеренной интенсивностями (в последнем случае, очевидно, вследствие случайного наложения близко расположенных сигналов). Наличие сигналов sp^3 -гибридизованных атомов C^4 и C^5 при соответственно 92,11 и 108,82 м.д. исключает фуллероидную структуру аддукта с одной разорванной связью С-С полиэдра, тем самым подтверждая изоксазолиновую структуру соединения (Via). Сигнал sp^2 -атома C^3 изоксазолинового цикла наблюдается при 149,84 м.д. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C соединения (Via) имеется еще 5 сигналов атомов углерода пиридинового кольца.

Что касается бис-аддукта (Vila), то это, очевидно, смесь региоизомерных аддуктов, что подтверждается анализом этой фракции методом ВЭЖХ (адсорбент — обращенная фаза, элюент — смесь толуола и этилацетата в соотношении 150:6), который показывает наличие по меньшей мере 5 регио-изомеров. При образовании бис-аддукта второй фрагмент может присоединиться к любой из оставшихся 29 6,6-двойных связей, которые делятся на 8 групп в зависимости от расположения относительно связи, несущей первый

фрагмент. Таким образом, теоретически возможное число регио-изомеров при бис-присоединении к фуллереновому ядру симметричных фрагментов R равно 8 (цис-1, цис-2, цис-3, экваториальный, транс-4, транс-3, транс-2 и транс-1).



Статистическая вероятность образования каждого из первых семи региоизомеров составляет 4/29 и для изомера транс-1 — 1/29. Однако, поскольку в нашем случае происходит присоединение несимметричного изоксазолинового фрагмента, число возможных изомерных продуктов резко увеличивается.

Для двух несимметричных фрагментов (кроме случаев экваториального и транс-1 расположений) возможны три варианта их ориентации: «голова»-«голова», «хвост»-«хвост» и «голова»-«хвост». Кроме того, за счет появления хиральности часть региоизомеров должны представлять собой рацемические смеси Б,Б-изомеров. Для экваториального расположения несимметричных плоских фрагментов, находящихся во взаимно перпендикулярных плоскостях, возможны только две ориентации «головой» и «хвостом». Для расположения транс-1, где фрагменты находятся

в одной плоскости, также возможны две ориентации — цисоидная и трансоидная. В таблице представлен весь набор теоретически возможных изомеров бис-аддуктов. Стрелкой обозначена проекция плоского несимметричного фрагмента на поверхность фуллеренового яд-

ра. Точкой обозначен полюс фуллереновой сферы, направленный к наблюдателю. Пунктирная линия изображает плоскость симметрии. Из таблицы видно, что присоединение двух несимметричных фрагментов к [60]фуллерену может дать 22 региоизомера, 8 из которых име-

Теоретически возможные регио- и стереоизомеры при бис-присоединении несимметричных фрагментов по 6,6 -двойной связи фуллерена

Расположение фрагментов	Ориентация фрагментов относительно друг друга		
	«голова-голова»	«хвост-хвост»	«голова-хвост»
<i>цис-1</i>			
<i>цис-2</i>			
<i>цис-3</i>			
	«головой»		«хвостом»
экваториальное			
<i>транс-4</i>			
<i>транс-3</i>			
<i>транс-2</i>			
	<i>цисоидная</i>		<i>трансоидная</i>
<i>транс-1</i>			

ют плоскость симметрии и, следовательно, ахиральны. Остальные 14 являются хиральными и представлены парами энантиомеров. Таким образом, общее число изомеров в данном случае составляет 36. Такое большое число возможных бис-аддуктов, а также близость их спектральных и, скорее всего, хроматографических характеристик не позволяет с уверенностью говорить о реальном числе этих изомеров во второй фракции и тем более не позволяет делать какие-либо отнесения к конкретным структурам. Здесь можно лишь предположить, что изомеры цис-1 и, возможно, цис-2 (особенно с ориентацией «голова»-«голова») не будут образовываться из-за пространственных препятствий, а содержание изомера транс-1 не должно быть высоким из-за малой статистической вероятности его образования.

Очевидно, что третья фракция — трис-аддукты (Vila) — также представляет собой смесь регио- и стереоизомеров, число которых теоретически значительно больше, чем изомеров бис-аддуктов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Varian XL-400» (рабочая частота 399,95 и 100,58 МГц соответственно). Анализ образцов методом МАЛДИ был проведен на времяпролетном масс-спектрометре Vision 2000 с азотным лазером, длина волны излучения 336 нм. Регистрировали отрицательные ионы. В качестве матрицы использовали [3-(4-трет-бутилфенил)-2-метилпроп-2-енилид] малонитрил (DCTB). Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на приборе «Миличром»: детектор-УФ (360 нм), колонка 2x х64 мм, НФ — «Нуклеосил С-18» —

5 тк, элюент — толуол/этилацетат (100/18), скорость потока 25 мкл/мин. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель «Мегк-60», а для хроматографирования в тонком слое — пластины «Силуфол-254».

Взаимодействие [60]фуллерена с гидрохлоридами нитрилоксидов (Va,6) (общая методика). К раствору 0,5 ммоль [60]фуллерена в 350 мл толуола добавляли 6 ммоль соответствующего гидрохлорида нитрилоксида (Va,6) и при перемешивании в течение 6 ч раствор 10 ммоль триэтиламина в 10 мл толуола. Реакционную смесь выдерживали 18 ч, растворитель удалили в вакууме и остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя непрореагировавший [60]фуллерен смесью гексан-бензол (1:1). Продукты элюировали: соединение (Via) смесью гексан-бензол (1:1), бис- и трис-аддукты (Vila, Vila), а также соединение (VI6) и бис-аддукт (VII6) — бензолом. Растворители удалили в вакууме, продукты обработали ацетоном и сушили в вакуум-эксикаторе.

3-(2-Пиридил)-[60]фуллерено [1,2-с1]изоксазолин (Via). Выход 20%
Найдено (%): С 94,09; Н 0,52; N 3,30.
С_{вв}Н₄IM₂O. Вычислено (%): С 94,29; Н 0,48; N 3,33. Спектр ЯМР ^1H (5, м.д., С₂С₁₄-CDC1₃): 7,32 д.д (1H, H⁵, J₄₅ 7,5 Гц, J₅₆ 4,7 Гц); 7,88 д.д.д (1H, H⁴, J₃₄ 7,8 Гц, J₄₁ 1,6 Гц); 8,51 д (1H, H³); 8,61 д.д (1H, H⁶) (2-пиридил). Спектр ЯМР ^{13}C (8, м.д., С₂С₁₄-CDC1₃, для атомов С фуллеренового ядра в скобках указана относительная интенсивность сигналов): 92,11 (С⁴), 108,82 (С⁵), 149,84 (С³) (изоксазолин); 124,03 (С³), 120,20 (С⁵), 136,38 (С⁴), 149,06 (С⁶), 151,85 (С²) (пиридин); 137,06 (2), 139,54 (2), 140,39 (2), 141,76 (2), 142,16 (2), 142,46 (2), 142,53 (2), 142,65 (2),

142,76 (2), 142,92 (2), 142,97 (2), 142,99 (2), 144,45 (2), 144,48 (2), 144,84 (2), 145,17 (2), 145,30 (2), 145,32 (2), 145,71 (6), 145,89 (2), 146,08 (2), 146,11 (2), 146,36 (2), 146,48 (2), 146,52 (2), 147,31 (1), 147,90 (1), 148,77 (2) (C_{58}). MALDI-TOF MS m/z (%): 840 (25) $[M^-]$, 736 (41) $[M-C_6H_4N_2]^-$, 720 (100) $[M-C_6H_4N_2O]^-$.

Бис-аддукты (VIIa). Выход 34%. Найдено (%): C 89,94; H 1,14; N 5,86. $C_{72}H_8N_4O_2$. Вычислено (%): C 90,00; H 0,84; N 5,83. MALDI-TOF MS m/z (%): 960 (64) $[M^-]$, 856 (57) $[M-C_6H_4N_2]^-$, 840 (94) $[M-C_6H_4N_2O]^-$, 752 (56) $[M-C_{12}H_8N_4]^-$, 736 (61) $[M-C_{12}H_8N_4O]^-$, 720 (100) $[M-C_{12}H_8N_4O_2]^-$.

Трис-аддукты (VIIa). Выход 17%. Найдено (%): 86,81; H 1,10; N 7,65. $C_{78}H_{12}N_6O_3$. Вычислено (%): 86,67; H 1,12; N 7,77. MALDI-TOF MS m/z (%): 1080 (23) $[M^-]$, 976 (25) $[M-C_6H_4N_2]^-$, 960 (50) $[M-C_6H_4N_2O]^-$, 872 (24) $[M-C_{12}H_8N_4]^-$, 856 (36) $[M-C_{12}H_8N_4O]^-$, 840 (83) $[M-C_{12}H_8N_4O_2]^-$, 768 (33) $[M-C_{18}H_{12}N_6]^-$, 752 (57) $[M-C_{18}H_{12}N_6O]^-$, 736 (94) $[M-C_{18}H_{12}N_6O_2]^-$, 720 (100) $[M-C_{18}H_{12}N_6O_3]^-$.

3-(4-Диметиламино-3-хлорфенил)-[60]фуллерено [1,2-d]изокса-

золин (VIb). Выход 26%. Найдено (%): C 89,03; H 1,39; Cl 4,82; N 3,13. $C_{69}H_9ClN_2O$. Вычислено (%): C 90,35; H 0,99; Cl 3,86; N 3,05. Спектр ЯМР 1H (d, м.д., C_6D_6): 2,44 с (6H, CH_3), 6,61 д (1H, H^5 , $J_{5,6}$ 8,8 Гц), 8,12 дд (1H, H^6 , $J_{2,6}$ 2,2 Гц), 8,53 д (1H, H^2). MALDI-TOF MS m/z (%): 916 (33) $[M^-]$, 736 (72) $[M-C_9H_9ClN_2]^-$, 720 (100) $[M-C_9H_9ClN_2O]^-$.

Бис-аддукты (VIIb). Выход 16%. Найдено (%): C 84,07; H 2,15; Cl 6,71; N 5,11. $C_{78}H_{18}Cl_2N_4O_2$. Вычислено (%): C 84,10; H 1,63; Cl 6,37; N 5,03. MALDI-TOF MS m/z (%): 1112 (25) $[M^-]$, 932 (24) $[M-C_9H_9ClN_2]^-$, 916 (33) $[M-C_9H_9ClN_2O]^-$, 752 (32) $[M-C_{18}H_{18}Cl_2N_4]^-$, 736 (60) $[M-C_{18}H_{18}Cl_2N_4O]^-$, 720 (100) $[M-C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_2]^-$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрозд В.Н. и др. // Изв. АН. Сер. хим., 1997. № 1. — 2. Князев В.Н. и др. // Изв. АН. Сер. хим., 1999. № 1. — 3. Хмельницкий Л.И. и др. Химия фуросанов (строение и синтез). М.: Наука, 1981. — 4. Шрайнер Р. и др. Идентификация органических соединений. М.: Мир. — 5. Юровская М.А. и др. // Изв. АН. Сер. хим., 2002, № 3. — 6. Wiley R.H. // J. Org. Chem., 1960. 25.

*Статья поступила
14 сентября 2004 г.*

SUMMARY

By the interaction of [60]fullerene and nitrile oxides of picolinic and 4-dimethylamino-3-chlorobenzoic acids, the monoadducts (3-R-[60]fullereno[1,2-d]isoxazolines) and also bis- and trisadducts have been obtained.