

УДК 504.064.36

doi 10.54708/22259309_2025_13242

СИНТЕЗ ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ ФуЛЛЕРЕНОВ для ХИРАЛЬНОГО ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Т. С. ИВАНОВА¹, И. М. КАБИРОВ², Л. Р. ЗАГИТОВА³

¹ti54609@gmail.com, ²insafkabirov5@gmail.com, ³ZagitovaLianaR@uust.ru

¹⁻³ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (УУНИТ)

Аннотация. В ходе исследования разработаны методы синтеза новых хиральных материалов на основе функционализированных фуллеренов. Исходя из коммерчески доступного (-)-лактона Кори синтезировано соединение (3aR,4S,5R,6aS)-Hexahydro-4-([6,6]-chloro-C61-formathoxymethyl)-5-(4-phenylbenzoyloxy)cyclopenta[b]furan-2-one (C60-LCAE). Данное соединение отличается наличием строго определенных хиральных центров, значительного центра π-π стэкингвого взаимодействия (парафенилбензоатная защитная группа) и возможного центра образования водородных связей (лактонный фрагмент) с аналитами. Все стадии синтеза контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: метанофуллерен; сенсорный материал; хиральный селектор; вольтамперометрическое определение; антибиотики.

ВВЕДЕНИЕ

Синтез и применение новых функциональных материалов с целью структурирования чувствительного слоя, способного обеспечивать высокую чувствительность и селективность вследствие различных взаимодействий с аналитом, является фундаментальным подходом к созданию вольтамперометрических сенсоров. В качестве сенсорного материала в данной работе использовали фуллерен, так как в дополнение к своей геометрии он способен действовать как акцептор электронов с электрофильными и нуклеофильными характеристиками, что предполагает множество применений в электроаналитической химии. Также можно выделить такие особые свойства фуллерена как сенсорного материала, как высокое отношение поверхности к объему, нерастворимость в водной среде, большое количество эквивалентных реакционных центров, легкая функционализация [1]. На первом этапе осуществлен синтез ряда метанопроизводных фуллерена S/R-2-хлоро-N-(1-фенилэтил)ацетамид, S/R-N,N'-бис(1-фенилэтил)малонамид фуллерена, содержащих хиральный блок с различной конфигурацией и числом оптических центров [2]. Данные селекторы успешно использованы в составе чувствительного слоя сенсора для определения левофлоксацина в продуктах питания животного происхождения [3]. Однако, следует отметить, что структурный блок фуллерена является сильным центром π-π стэкинга, что влияет на аналитические возможности сенсора, поэтому его следует использовать как независимый центр взаимодействия с аналитом или отделить линкером от хирального центра заместителя для обеспечения максимальной селективности и высокой чувствительности. В данной работе описан синтетический путь к целевому соединению C60-LCAE, между ароматическим фрагментом и лактоновой частью которого находятся два хиральных центра.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнены исследования по разработке методов синтеза новых хиральных материалов с заданной конфигурацией оптического центра и с различной пространственной удаленностью фуллерена от него. На первом этапе работы в качестве молекулы линкера выбрана структура, содержащая галоидную и гидроксильную группу и запланировано получение защищенного 4-бромбутанола-1 из бутандиола-1,2 (**1**). На первой стадии осуществляли замещение одного гидроксила на бром кипячением субстрата с 47 % водным раствором брома в толуоле с применением насадки Дина-Старка. О полноте протекания реакции следили по воде, удаляемой из реакции. После выделения и очистки полученное соединение (**2**) вовлечено в реакцию с TBDMSCl в присутствии имидазола в хлористом метиле, что дало необходимый продукт **Link4** (рис. 1).

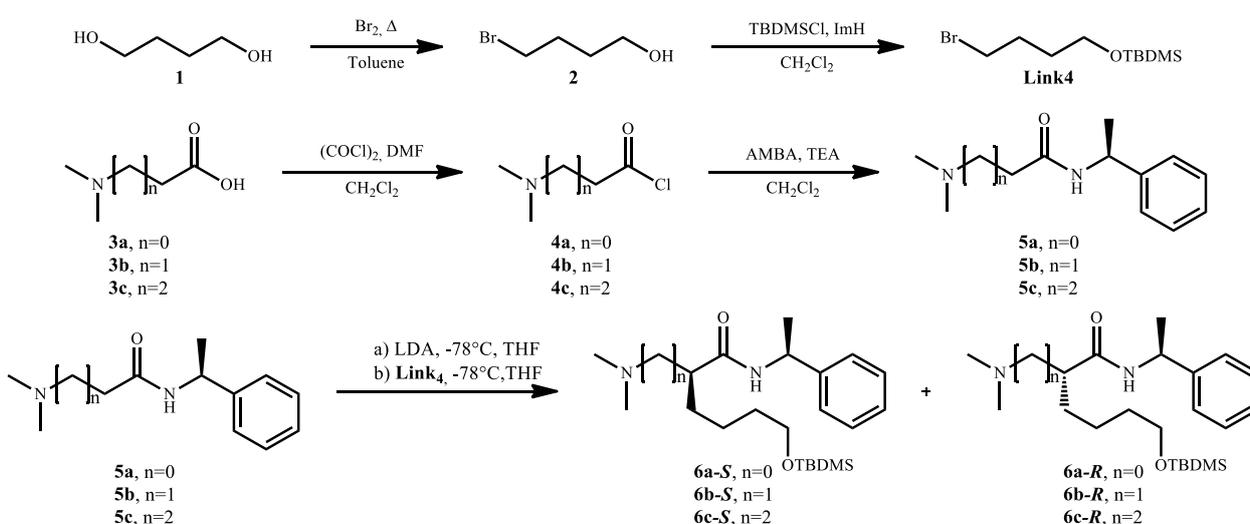


Рис. 1. Синтез соединений 1-6 (a-c), **Link 4**

Далее планировалось осуществить получение блоков с хиральной частью в структуре для синтеза в дальнейшем диастереомеров либо же молекул с наведенной хиральностью. Так, из доступных *N,N*-диметил-2-аминоэтановой (**3a**), *N,N*-диметил-3-аминопропановой (**3b**) и *N,N*-диметил-4-аминобутановой (**3c**) кислот получены соответствующие хлорангидриды (**4a-c**) действием оксалилхлорида в хлористом метиле при катализе ДМФА. Последние взаимодействием с системой α -метилбензиламин-триэтиламин в хлористом метиле дали амиды (**5a-c**).

Полученные амиды испытаны в реакции альфа алкилирования с соединением **Link4**, полученным ранее. Так, изначально соединения (**5a-c**) активировались взаимодействием с LDA при -78°C , после чего в реакционную массу вводилось галоидное соединение **Link4**. Однако получить целевые соединения (**6**) не удалось (см. рис. 1).

На этой стадии данное поведение реакции мы связывали с кислым протоном атома азота в амидной части молекулы. Вследствие чего принято решение осуществить синтез соединений с другой хиральной частью в структуре. Так были получены ментильные производные (**7**), взаимодействием промежуточно образованных хлорангидридов кислот с ментолом в хлористом метиле при присутствии триэтиламина (рис. 2).

Полученные соединения также испытывались в реакции альфа алкилирования с соединением **Link4**, что также не привело к положительным результатам.

Данные результаты можно объяснить тем, что сами молекулы субстрата за счет своей структуры, а именно диметиламинного фрагмента, могут образовывать устойчивые комплексы с молекулой LDA в тетрагидрофуране. В пользу данной теории говорят литературные данные [4], в которых описывается образование комплексов LDA с *N,N,N',N'*-

тетраметилэтилендиамином (TMEDA) и N,N-диметил-2-аминоэтан-1-олом. Образование данных комплексов препятствует нормальному течению реакции.

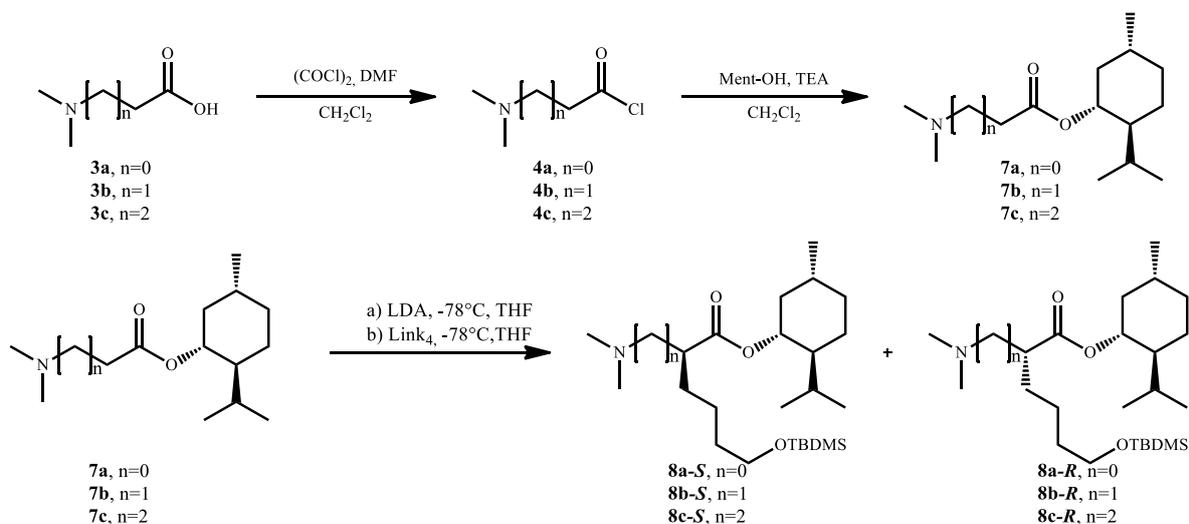


Рис. 2. Синтез соединения 7 (a-c), 8 (a-c; S,R)

Так, изменив несколько условия реакции, нам удалось получить смесь диастереомеров, разделяемую методом колоночной хроматографии. Исходя из соединения (5a) последовательным действием BuLi и TMSCl при -78°C получен стабилизированный енолят, последовательным действием на который LDA и VnBz при -78°C удалось получить пару диастереомерных соединений (9a-S) и (9a-R) (рис. 3).

Также исходя из доступных N,N-диметил-2-аминоэтановой (3a), N,N-диметил-3-аминопропановой (3b) и N,N-диметил-4-аминобутановой (3c) кислот получены соответствующие метиловые эфиры (10a-c) действием диазометана. Из полученных соединений восстановлением с помощью диизобутилалюминий гидроксида получены соответствующие спирты (11a-c) (см. рис. 3).

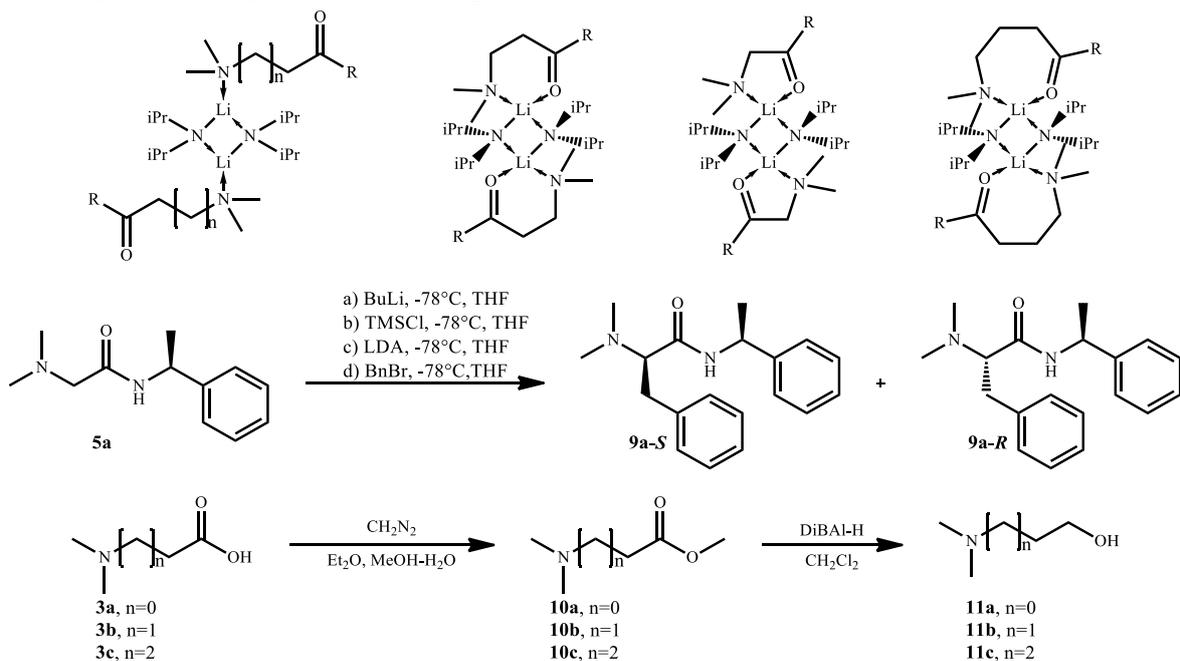


Рис. 3. Синтез соединений 9 (a-S,R), 10 (a-c), 11 (a-c)

Исходя из коммерчески доступного (-)-лактона Кори (12) действием хлорангидрида дихлоруксусной кислоты в присутствии TEA в хлористом метиле получен аддукт

присоединения по свободной первичной гидроксильной группе (**13**). Полученное соединение вовлечено в реакцию Бингеля-Хирша с фуллереном, что позволило получить целевую молекулу (**14**) (3aR,4S,5R,6aS)-Hexahydro-4-([6,6]-chloro-C₆₁-formathoxymethyl)-5-(4-phenylbenzoxy)cyclopenta[b]furan-2-one (C₆₀-LCAE). Данное соединение отличается наличием строго определенных хиральных центров, значительного центра π-π стэкингового взаимодействия (парафенилбензоатная защитная группа) и возможного центра образования водородных связей (лактоновый фрагмент) (рис. 4).

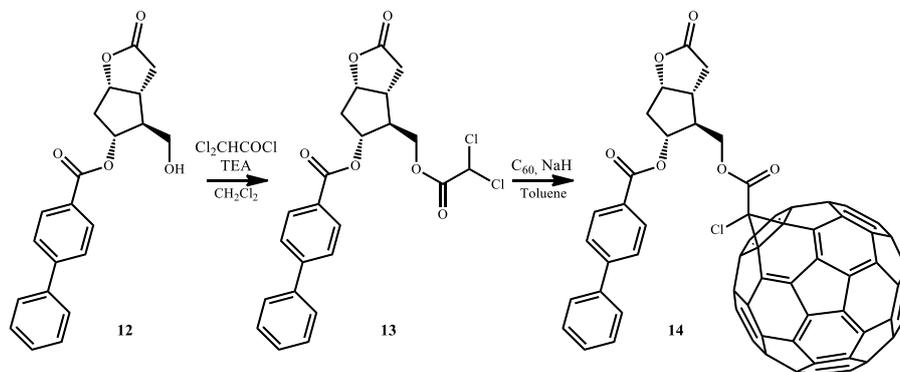


Рис. 4. Синтез целевой молекулы **14** (C₆₀-LCAE)

Все стадии синтеза контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР- и ИК-спектроскопии. В спектре ЯМР Н¹ производных дихлоруксунной кислоты (**13**) (рис. 5) присутствуют слабопольные сигналы водородов бензольных колец (д, 8.06 м.д., 2H; д, 7.68 м.д., 2H; д, 7.62 м.д., 2H; т, 7.47 м.д., 2H; т, 7.40 м.д., 1H). Показательными являются сигналы прикислородных протонов – протон при третичном атоме углерода у лактонового фрагмента молекулы (дт, 5.40 м.д., 1H), протон при вторичном атоме углерода у спиртового фрагмента (тд, 5.13 м.д., 1H) и протоны при первичном атоме углерода у спиртового фрагмента (дд, 4.41 м.д., 1H; дд, 4.37 м.д., 1H). В сильном поле расположены остальные протоны бициклического кора молекулы. Особенно стоит обратить внимание на сигналы протона фрагмента дихлоруксунной кислоты (с, 5.99 м.д., 1H), так как они являются показательными. В спектрах ЯМР Н¹ продуктов реакции Бингеля-Хирша соединения (**13**) с фуллереном сигнал протона дихлоруксунного фрагмента пропадает. Показательным также является сдвиг протонов при первичном атоме углерода у спиртового фрагмента в более сильнопольную область спектра (дд, 3.75 м.д., 1H; дд, 3.68 м.д., 1H) для фуллеренового производного.

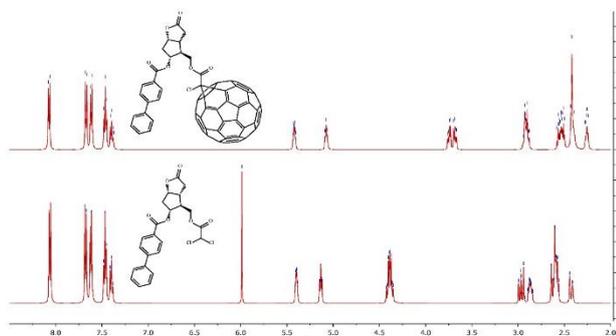


Рис. 5. Спектр ЯМР Н¹ соединений **13** и **14**

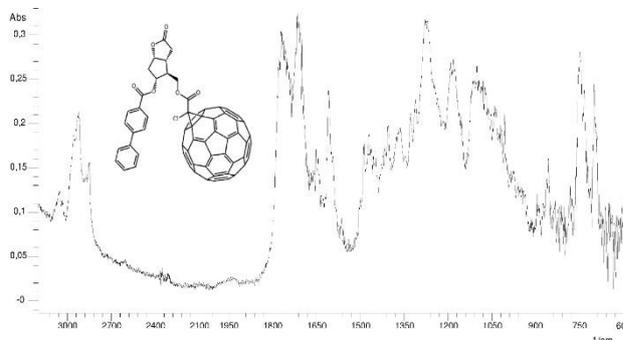


Рис. 6. ИК-спектр целевого соединения **14**

В ИК-спектре фуллеренсодержащего соединения (**14**) (рис. 6) следует выделить следующие сигналы: валентные сигналы C-Cl (702 см⁻¹), деформационные сигналы C-H связей ароматического фрагмента и бициклического кора молекулы (~746 см⁻¹), валентные сигналы C=O (1770 см⁻¹) лактонового фрагмента, валентные сигналы C=O (1713 см⁻¹)

парафенилбензоатной защитной группы и фрагмента дихлоруксусной кислоты, валентные сигналы С-Н связей ароматического кольца (3620 см^{-1}), бициклического ядра молекулы (2920 см^{-1}) и экзометиленовой группы (2849 см^{-1}), а также сигналы фуллеренового кора (1270 см^{-1}).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данном этапе разработаны методы синтеза новых хиральных материалов на основе функционализированных фуллеренов. Исходя из коммерчески доступного (-)-лактона Кори синтезировано соединение C60-LCAE. Так, в ранее синтезированных метанопроизводных фуллерена ароматический фрагмент и центр образования водородной связи расположены у одного хирального центра, когда у соединения C60-LCAE между ароматическим фрагментом (центром π - π стекинга) и лактоновой частью (образование водородной связи) находятся два хиральных центра, что влияет на количественные характеристики вольтамперометрических сенсоров на основе синтезированных соединений при определении антибиотиков левофлоксацина и левомецетина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Shetti N. P., Mishra A., Basu S., Aminabhavi T. M.** Versatile fullerenes as sensor materials // Mater. Today Chem. 2021. V. 20. No. 100454. DOI:10.1016/j.mtchem.2021.100454.
2. **Zagitova L. R., Abramov I. A., Zagitov V. V., Gainanova S. I., Maistrenko V. N.** Effect of the chiral blocks of functionalized fullerene on levofloxacin enantioselective voltammetric sensing // Journal of Electroanalytical Chemistry. 2023. V. 940. No. 117508. DOI: 10.1016/j.jelechem.2023.117508.
3. **Абрамов И. А., Гайнанова С. И., Загитова Л. Р., Майстренко В. Н.** Вольтамперометрическое определение левофлоксацина в мясе и молоке с использованием сенсора на основе электровосстановленного оксида графена и функционализированного фуллерена // Журн. аналит. Химии. 2024. Т. 79. № 6. С. 583–590. DOI: 10.31857/S0044450224060057.
4. **Collum D. B., McNeil A. J., Ramirez A.** Lithium Diisopropylamide: Solution Kinetics and Implications for Organic Synthesis // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. V. 46. P. 3002–3017. DOI: 10.1002/ANIE.200603038.

ОБ АВТОРАХ

Иванова Татьяна Сергеевна, студ. каф. АХ ИХЗЧС.

Кабиров Инсаф Маратович, студ. ИХЗЧС.

Загитова Лиана Рустамовна, к.х.н., ст. преп. каф. АХ ИХЗЧС.

METADATA

Title: Synthesis of functionalized fullerenes for chiral voltammetric determination of antibiotics

Author: T. S. Ivanova¹, I. M. Kabirov², L.R. Zagitova³

Affiliation:

¹⁻³ Ufa University of Science and Technology (UUST), Russia.

Email: ¹ti54609@gmail.com, ²insafkabirov5@gmail.com, ³ZagitovaLianaR@uust.ru

Language: Russian.

Source: Molodezhnyj Vestnik UGATU (scientific journal of Ufa University of Science and Technology), no. 1 (32), pp. 42-46, 2025. ISSN 2225-9309 (Print).

Abstract In the course of the research, methods for the synthesis of new chiral materials based on functionalized fullerenes were developed. Based on the commercially available (-)-lactone Corey, the compound (3aR,4S,5R,6aS)-Hexahydro-4-([6,6]-chloro-C61-formathoxymethyl)-5-(4-phenylbenzoyloxy)cyclopenta[b]furan-2-one (C60-LCAE) was synthesized. This compound is distinguished by the presence of strictly defined chiral centers, a significant center of π - π stacking interaction (paraphenyl benzoate protective group) and a possible center for the formation of hydrogen bonds (lactone fragment) with analytes. All stages of synthesis were controlled using thin-layer chromatography, the structures of the obtained compounds were confirmed by NMR and IR spectroscopy.

Keywords: methanofullerene, sensory material, chiral selector, voltammetric determination, antibiotics

About authors:

Ivanova Tatyana Sergeevna, student, Dept. of analytical chemistry (UUST).

Kabirov Insaf Maratovich, student (UUST).

Zagitova Liana Rustamovna, PhD, Dept. of analytical chemistry (UUST).