

RĪGAS TEHNISKA UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
RĪGA TECHNICAL UNIVERSITY

Māra PLOTNIECE

**FULLERĒNA C₆₀ CIKLOPIEVĪENOŠANĀS
REAKCIJAS UN REAKCIJAS SĀNU ĶĒDĒ**

Promocijas darba kopsavilkums

CYCLOADDITION AND SIDE-CHAIN REACTIONS OF FULLERENE C₆₀

Summary of Doctoral Theses

Zinātniskie vadītāji:

Supervisors:

Dr.habil.chem.profesors **Ojārs Neilands**

Dr.habil.chem.profesors **Valdis Kampars**

Dr.habil.chem.profesors **Gunārs Duburs**

Rīga, 2005

Problēmas būtība un aktualitāte

Pēdējos desmit gados fullerēnu ķīmija ir kļuvusi par organiskās ķīmijas nozīmīgu daļu, īpašu uzmanību pievēršot mērķtiecīgai fullerēna molekulas funkcionalizēšanai un jaunu savienojumu iegūšanai, kā arī tālākām pārvērtībām sānu ķēdē jau zināmajiem atvasinājumiem.

Runājot par fullerēna funkcionalizāciju, jāatzīmē plašā ciklopievienošanās reakciju klase, kas ļauj iegūt C_{60} ciklopropāna, aziridīna, oksirāna, pirolidīna, triazola, cikloheksāna, kā arī sešlocekļu heterociklu atvasinājumus. Sintezējot jaunus ciklopievienošanās produktus, ievērojami papildinās zināšanas par paša fullerēna ķīmiskajām īpašībām. Pētot fullerēna atvasinājumu reakcijas sānu ķēdē, jāatzīmē šo savienojumu negaidīti zemā reaģētspēja, ko var skaidrot tikai ar fullerēna sfēras izraisīto reakcijas centra pasivāciju un savienojumu slikto šķīdību vispārlietotajos organiskajos šķīdinātājos.

Fullerēna un tā atvasinājumu elektronakceptorās īpašības un spēju apgriezenis - ki saistīt līdz pat sešiem elektroniem var izmantot elektromagnētiskā starojuma izraisītās elektronu pārnesei realizācijai ilglaicīgi eksistējoša elektrisko lādiņu sadalījuma izmaiņu radīšanai materiālos. Viens no perspektīvākajiem šādu materiālu ieguves ceļiem ir kovalenti saistītu donora-akceptora pāru sintēze, kuros elektronu akceptora funkciju izpilda fullerēns vai modificēts fullerēns. Atkarībā no aktīvo fragmentu skaita, šāda tipa savienojumus sauc, piemēram, par diādēm, triādēm vai pentādēm.

Pēdējo gadu laikā, kopš ir atrisināts jautājums par fullerēna atvasinājumu šķīdības uzlabošanu polāros šķīdinātājos, bioloģisko aktivitāšu meklējumi ir minami kā jauns un ļoti perspektīvs virziens C_{60} atvasinājumu praktiskajā izmantošanā. Tāpat fullerēna atvasinājumi var tikt izmantoti kā selektīvi zāļu nesēji atsevišķu audu šūnu selektīvai sasniegšanai.

Darba mērķis

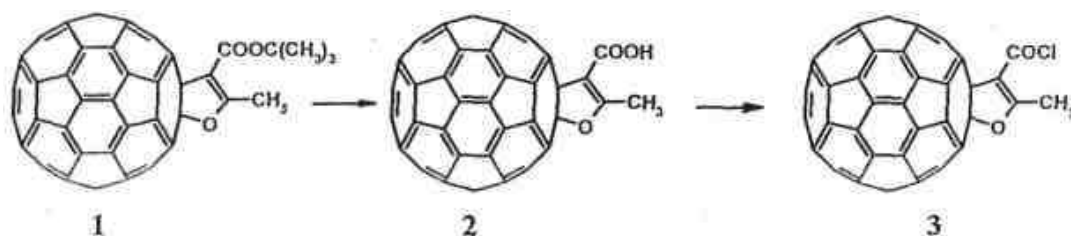
Balstoties uz plašajiem literatūras datiem par fullerēna un tā atvasinājumu ķīmiskajām, fizikoķīmiskajām un bioloģiskajām īpašībām, darba mērķis bija iegūt jaunas savienojumu grupas, kas kā vienu fragmentu molekulā saturētu fullerēna sfēru, bet otru - jau kādu zināmu, bioloģiski, optiski vai elektroķīmiski aktīvu vienību. Tā, piemēram, fullerēna-tetratriafulvalēna (C_{60} -TTF) gadījumā, būtu iespēja iegūt jaunas donora-akceptora sistēmas (C_{60} -TTF) optiski ierosināmu elektrovadošu elementu izveidošanai un elektroķīmiskajiem pētījumiem, bet fullerēna-1,4-dihidropiridīna (C_{60} -

1,4-DHP) gadījumā - ne tikai donor-akceptoras sistēmas (C_{60} -4-DHP) iepriekšminētajiem pētījumiem, bet arī jaunus antioksidantu aktivitāti (AOA) uzrādošus savienojumus (ņemot vērā literatūras datus par abu konkrēto klašu savienojumu antioksidantu īpašībām).

Darba rezultāti

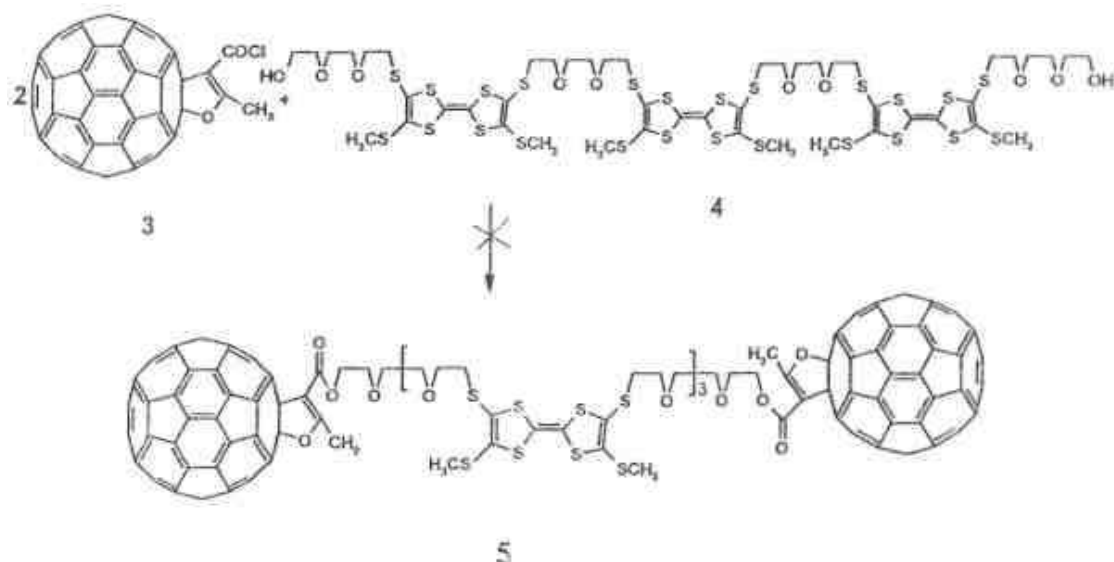
1. Fullerēna dihidrofurānkarbonskābes terobutilesteris kā izejviela pentādes A-D-D-D-A sintēzei

Domājot par izvirzītā mērķa sasniegšanu, pirmkārt, fullerēnkarbonskābes hloranhidrīds tika izvēlēts kā potenciāla reaģētspējīga grupa. Izvērtējot literatūru un ņemot vērā samērā trūcīgos datus par karbonskābju hloranhidrīdu iegūšanu fullerēna atvasinājumu rindā, plānojām sintezēt fullerēna karbonskābi, ko tālāk varētu pārvērst par attiecīgo hloranhidrīdu un censties realizēt pārvērtības sānu ķēdē, iegūstot dažādus fullerēna atvasinājumus. Tā, izmantojot literatūrā [OhnoM. et al, 1996] aprakstīto β -dikarbonilsavienojumu formālo [2+3] ciklopievienošanas un to, ka terobutilesteri viegli hidrolizējas skābā vidē, sintezēts C_{60} -dihidrofurāna terobutilestera atvasinājums **1**, kas tālāk gandrīz ar kvantitatīvu iznākumu hidrolizēts līdz attiecīgajai karbonskābei **2**. Ļoti slikti šķīstošo karbonskābi **2** apstrādājot ar tionilhlorīdu, ieguvām karbonskābes hloranhidrīdu **3**, ko kā fullerēnu saturošu izejvielu plānojām tālāk izmantot dažādās sānu ķēdes modifikācijas reakcijās.

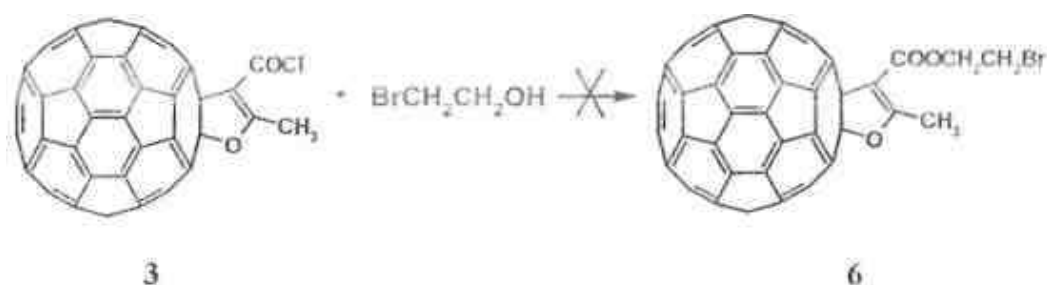


Kā pirmo realizējot esteru veidošanās reakciju starp hloranhidrīdu **3** un dihidroksi-TTF-trimēru **4** (D.Damgaard, Odense), tika mēģināts veikt pentādes A-D-D-D-A sintēzi, iegūstot attiecīgo rotaksāna komponenti **5**. Pentāde **5** saturētu divas elektronakceptoras fullerēna vienības, kas savstarpēji saistītas ar trīs elektrondonorām TTF vienībām un kas būtu interesants un oriģināls objekts pētījumiem par ilglaicīgi eksistējoša elektriskā lādiņu sadalījuma ģenerēšanu organiskos materiālos. Novērtējot daudzo dubultsaišu klātbūtni anhidrida molekulā, prognozējām tā visai augstu reakcijas spēju (pielīdzinājām benzoilhlorīdam), taču reakcijas apstākļu variēšana (temperatūras maiņa no -20° C līdz pat toluola viršanas temperatūrai; katalizatoru: piridīns, dimetilami-

nopiridīns lietošana), nedeva vēlamo reakcijas produktu. Reakcijas gaitai sekojot ar plazmas desorbcijas masspektroskopiju (PDMS), izdevās novērot tikai molekulāros jonus, kas atbilda fullerēnam (m/z 720) un spirta-TTF-trimēram **4** (m/z 1572). Šajā gadījumā apstrādājot reakcijas maisījumu, izolējām nereaģējušo TTF atvasinājumu **4** un hloranhidrīda **3** hidrolīzes produktu - attiecīgo fullerēnkarbonskābi **2**.



Lai iegūtu vairāk informācijas par hloranhidrīda **3** reakcijas spēju esteri veidošanas reakcijās un izstrādātu jaunus ceļus līdzīgi būvētu poliāžu sintēzei, tālāk reakciju realizējām ar 2-brometanolu, kā katalizatoru lietojot kālija karbonātu. Tomēr plānotais esters **6** kā reakcijas produkts neveidojās, jo pēc reakcijas maisījuma apstrādes atkal ieguvām tikai attiecīgo karbonskābi **2**.



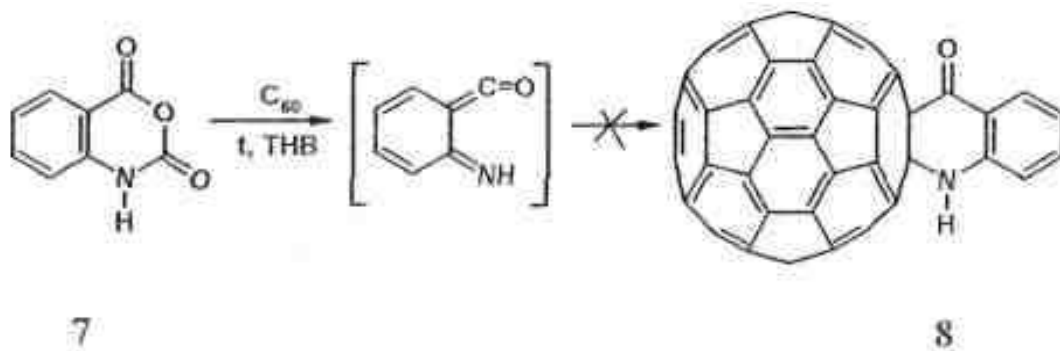
Iegūto savienojumu **2** un **3** ļoti sliktā šķīdība biežāk lietotajos organiskajos šķīdinātājos neļāva to struktūras pierādīt ar ^{13}C KMR spektriem, savukārt, uzņemtie IS spektri šķita nepilnīgi struktūru apstiprināšanai. Pateicoties Dānijas Izglītības ministrijas stipendijai un sadarbībai ar profesora Kjelda Somburga (Kjeld Schaumburg Kopenhāgenas Universitāte, CISMI) grupu, tika uzņemti šo savienojumu ^{13}C TOSS (rotācijas signālu maksimāla samazināšana) KMR spektri vielām cietā stāvoklī un to struktūras pilnībā pierādītas. Oglekļa kodolmagnētiskās rezonanses spektrā hloranhid-

rīdām **3** papildus tika novēroti arī signāli, kas atbilst dimetilformamīda (DMFA) ogļekļa atomu signāliem. DMFA lietojām kā šķīdinātāju, taču tas darbojas arī kā katalizators hloranhidrīda iegūšanā. Tā kā žāvējot savienojumu **3** augstā vakuumā paaugstinātā temperatūrā diennakts laikā no DMFA klātbūtnes atbrīvojoties neizdevās, varam domāt, ka savienojums ar DMFA veido kompleksu, kā rezultātā attiecīgā hloranhidrīda reaģētspēja ir ievērojami samazināta. Tādejādi ne tikai fullerēna sfēras tiešs tuvums reakcijas centram, bet arī šķīdinātāja molekulu kompleksēšana varētu būt fullerēna atvasinājumu zemās reaģētspējas cēlonis. Attiecīgā fullerēna karbonskābes hloranhidrīda **3** reakcijas netika tālāk pētītas hloranhidrīda sliktās šķīdības un mazās reaģētspējas dēļ.

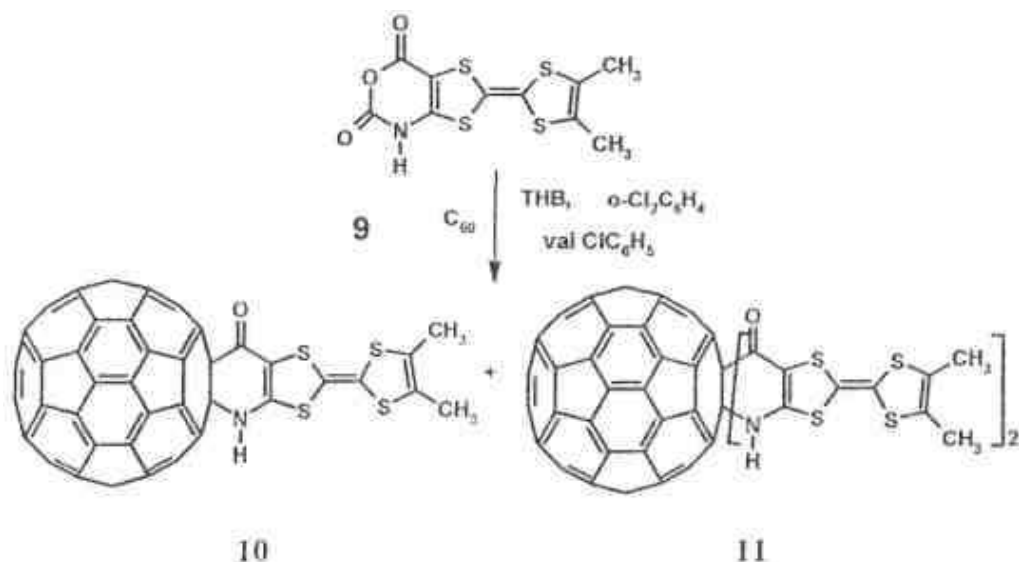
2. Dienu sintēze diādes D-A un triādes D-A-D iegūšanai

Neskatoties uz pirmajām neveiksmēm C_{60} -TTF-TTF-TTF- C_{60} pentādes sintēzē izmantojot esterveidošanās reakciju, neatkāpāmies no mērķa iegūt jaunas donor-akceptorās sistēmas, kas saturētu fullerēna un tetratiafulvalēna fragmentus. Ņemot vērā literatūras datus [Юрковская М.А. и др., 2002] par fullerēnu stāšanos dienu sintēzes reakcijās un mūsu katedras plašo pieredzi un iestrādnes par donoro TTF sintēzi un ķīmiskajām īpašībām, tika veikta rinda eksperimentu jaunu šāda tipa diāžu un triāžu iegūšanai.

Kā zināms, Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcijā kā diena komponenti var izmantot arī heterodiēnu. Mūsu katedrā tika sintezēti izatskābes anhidrīds **7** (N.Kiričenko) un [2,6-diokso-3H-1,3-oksazino]dimetiltetratiafulvalēns (TTF-izatskābes atvasinājums) **9** (Dr.chem. V.Tīlika), kurus tad arī lietojām ciklopievienošanās reakcijās kā šādas komponentes. Plānojot sintēzes, ņēmām vērā, ka produkti būtu interesanti ne tikai kā donor-akceptorās sistēmas (D-A tipa diādes) elektroķīmiskajiem pētījumiem par lādiņpārneses kompleksu veidošanos, bet arī kā jauna tipa fullerēna ciklopievienošanās produkti, kas reakcijas rezultātā izveido jaunas $C_{\text{fullerēns}} - \text{NH}$ un $C_{\text{fullerēns}} - \text{C} = \text{O}$ saites līdz šim visvairāk aprakstīto C-C saišu vietā.



Veicot reakciju ar izatskābes anhidrīdu **7**, nonācām pie secinājuma, ka anhidrīds **7** ir termiski ļoti stabils un tik vienkārši neveido reaģētspējīgo heterodiēna komponenti, jo reakciju līdz šim vēl nav izdevies realizēt, pat vārot reakcijas maisījumu 1,2,4-trihlorbenzolā (THB), kura viršanas temperatūra ir 214° C. Viegļāk reakcija norit, ja kā diēna komponenti lieto TTF-izatskābes atvasinājumu **9**, kad iegūstam diādi D-A **10** un triādi D-A-D **11**.

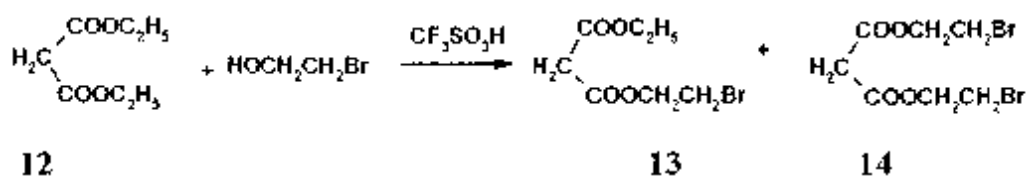


Tas, kādās attiecībās veidojas abi ciklopievienošanās produkti, atkarīgs no reakcijas ilguma, temperatūras un izvēlētajā šķīdinātāja, kā arī no C_{60} un vielas **9** molārajām attiecībām. Variējot reakcijas apstākļus (reakcijas laiku, šķīdinātāju, temperatūru, reaģējošo vielu attiecības), vairākumā gadījumu kā galvenais (THB gadījumā kā vienīgais) veidojās domājams bispievienošanās produkts jeb triāde **11**. Veicot reakciju o-dihlorbenzolā, kad reaģējošo vielu attiecības ir 1:1.5 (C_{60} : **9**), abi pievienošanās produkti rodas vienādā daudzumā, bet vārot hlorbenzolā, ja reakcija norit tikai 2h, monopievienošanās produkts jeb diāde **10** rodas nedaudz vairāk kā triāde **11**. Iegūto savienojumu **10** un **11** sliktā šķīdība (**11** ir praktiski nešķīstošs) ir jāmin kā iemesls tam, ka līdz šim savienojumu struktūras nav bijis iespējams apstiprināt ar ^1H un ^{13}C KMR spektriem, pat kā šķīdinātāju lietojot DMFA, kurā viela vislabāk šķīst, jo iegūtā šķīduma koncentrācija nav pietiekama spektra reģistrēšanai. Tā kā savienojuma **11** struktūru apstiprina tikai IS spektrs ($\text{C}=\text{O}$ 1664 cm^{-1}) un elementanalīze S(%): aprēķinātais 20.2, noteiktais 21.3, bet savienojuma **10** struktūra apstiprināta ar IS spektru ($\text{C}=\text{O}$ 1650 cm^{-1}) un UV spektru (DMFA) λ nm (ϵ) : 285(53000); 500(12000), šeit tiek apskatīti produkti, kuru struktūras pagaidām nav pietiekami korekti pierādītas.

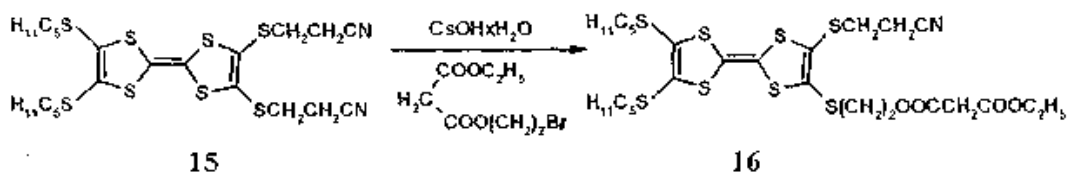
3. Bingela ciklopropanēšanas reakcijas izmantošana diādes D-A sintezē

Vēl viens no veidiem kā iegūt C_{60} -TTF tipa diādes ir Bingela ciklopropanēšanas reakcija [Martin N. et al, 2000; Gonzalez S. et al., 2003]. Šajā gadījumā darbu sākām ar TTF saturošu malonesteru sintēzi (šī darba daļa veikta Odenses Universitātes (OU) Ķīmijas fakultātē profesora Jana Behera grupā (Dānija)).

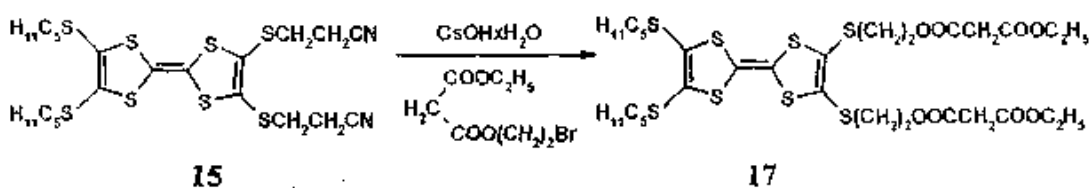
Vairākas reizes mēģinot malonesteri **12** pāresterificēt ar 2-brometanolu tri-fluormetānsulfoskābes klātbūtnē, ieguvām atšķirīgus rezultātus. Piemēram, reaģējošās vielas ņemot stehiometriskajās attiecībās 1:1, iegūstam produktu maisījumu, kas sastāv no monopāresterificēšanās produkta **13** (iznākums 44%) un bispāresterificēšanās produkta **14** (iznākums 16%). Eksperimentu rezultātā secinājām, ka jālieto svaigi pār-destilēti reaģenti un pāresterificēšanās reakcijas temperatūra nedrīkst pārsniegt 70°C . Neievērojot augstākminētos nosacījumus, reakcijas maisījums ātri kļūst tumšs, veidojot sveķainu masu, un pāresterificēšanās produktus iegūt neizdodas. Iegūtos augstu virstošos pāresterificēšanās produktus **13** un **14** atdalījām augstvakuumā destilācijā.



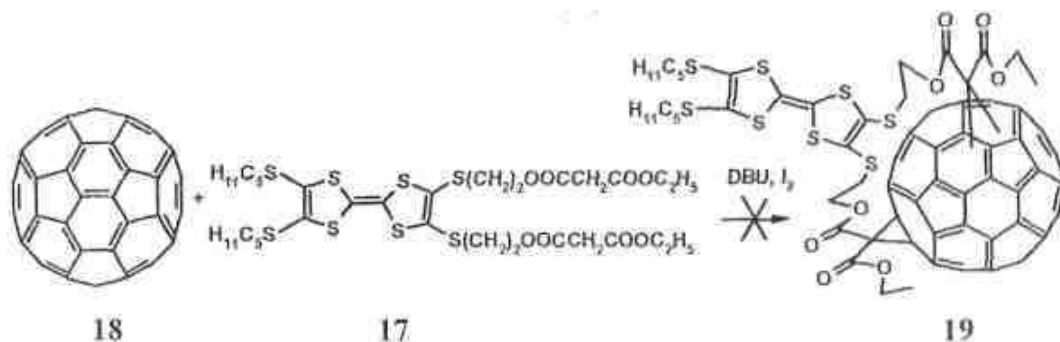
Izmantojot malonesteri **13** un Odenses Universitātē (OU) sintezēto TTF atvasinājumu **15**, pēc OU izstrādātas metodoloģijas, veicām jauna TTF atvasinājuma **16** sintēzi. TTF atvasinājumu **16** izvēlējāmies tādēļ, ka tajā TTF sistēma satur arī divas vidēji garas (C_5) alkilķēdes, kas ievērojami uzlabo savienojuma šķīdību, un tādējādi varētu palielināt arī plānotā gala produkta - diādes C_{60} -TTF šķīdību. Izvēlētās metodes priekšrocība: 2-cianoetilgrupa uz doto brīdi ir zināma kā vispiemērotākā aizsarggrupa, lai no attiecīgajiem TTF tiolātiem ar labiem iznākumiem iegūtu modificētus tetraalkiltiotetratiafulvalēnus. Apstrādājot šādu 2-cianoetiltio-TTF atvasinājumu ar cēzija hidroksīdu ($\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$), var iegūt stabilus cēzija mono- vai ditiolātus tumšsarkanbrūnā krāsā. Savienojumi ir pietiekami stabili istabas temperatūrā un izmantojami tālāku pārvērtību veikšanai. Piemēram, tos alkilējot ar atbilstošajiem alkilējošajiem aģentiem, var iegūt jaunus tetraalkiltetratiafulvalēnus [Simonsen K.B. et al., 1997]



Tomēr produkts **16** tika iegūts gaidītā bispāralkilēšanās produkta **17** vietā, jo pēc produkta izdalīšanas un identifikācijas izrādījās, ka brommalonestera **13** un TTF atvasinājuma **15** stehiometriskās attiecības 2:1 šajā gadījumā nebija pietiekamas, lai reakcija noritētu līdz galam. Lietojot reaģējošās vielas attiecībās 2.4:1 (**13:15**), ieguvām vēlamo produktu **17**.



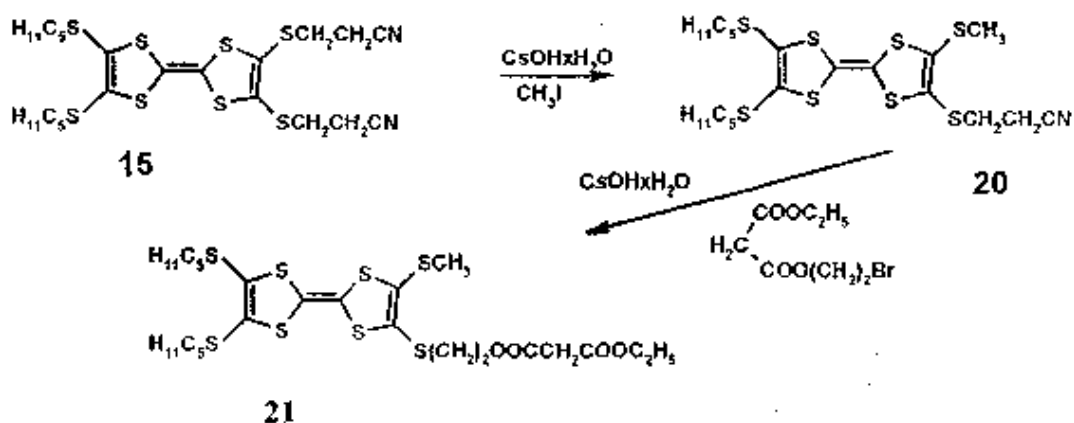
Savienojumu **17** izmantojot kā komponenti ar aktīvām metilēngrupām, plānojām realizēt fullerēna C_{60} **18** ciklopropanēšanas reakciju un iegūt bisciklopropanēšanās produktu **19**. Savienojumam prognozējam donor-akceptormijiedarbību starp donoro TTF un akceptoro fullerēna daļu, pieļaujot telpisku TTF cikla „novietošanos” virs kāda no divdesmit fullerēna sešlocekļu cikliem.



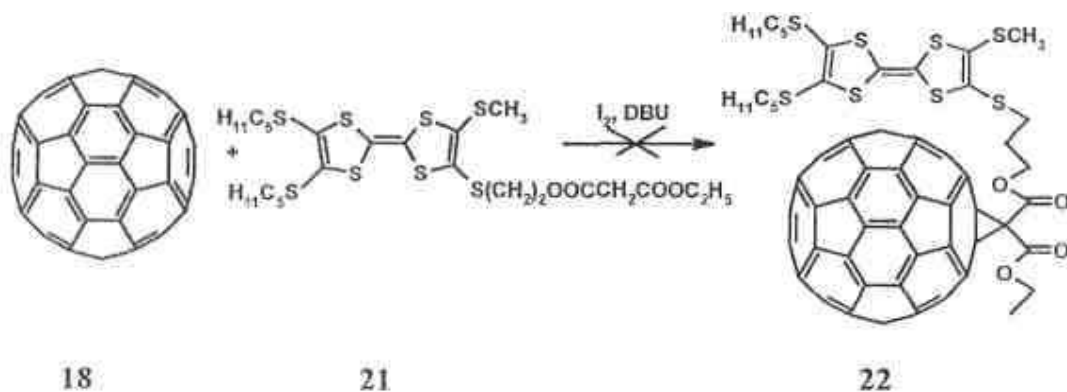
Diemžēl gaidīto produktu **19** netikām izolējuši. Veicot Bingela reakciju parastajos apstākļos (toluols, istabas temperatūra), jau stundas laikā reakcijas maisījumā nedz ar plānslāņa hromatogrāfiju, nedz PDMS, neizdodas identificēt izejas TTF-dimalonesteru atvasinājumu **17**. Tomēr reakcijas maisījums satur ievērojamu neizreāģējušā C_{60} daudzumu un no tā izdodas izdalīt 25% no sākotnēji lietotā C_{60} . Veicot atlikuma tālāku analīzi, plānslāņa hromatogrāfija uzrāda grūti sadalāmu daudzu produktu maisījumu, bet PDMS kā vienu no vismaz desmit molekulārajiem joniem, uzrāda iespējamā monopievienošanās produkta molekulāro jonu (m/z 1507). Analizējot reakcijas neveiksmju cēloņus, sākumā vairāk uzmanības pievēršām diviem: i) bispievienošanās

produkts var neveidoties, jo saišu garumi starp abām aktīvajām metilēngrupām TTF **17** malonesteru vienībās nav pietiekami, lai veidotos stabili bispievienošanas produkti donor-akceptormijiedarbības rezultātā; ii) ja kāda no izejvielām satur TTF ciklu, jods varētu nebūt piemērots reaģents Bingela reakcijā, jo tas oksidē TTF ciklu. Veicām rindu eksperimentu, lai pārbaudītu abas izvirzītās hipotēzes.

Pirmkārt, lietojot iepriekš minēto pāralkilēšanas reakciju, ieguvām monoalkilēto TTF atvasinājumu **20**, ko izmantojām kā izejvielu cita monomalonesteri saturoša TTF **21** sintēzei.

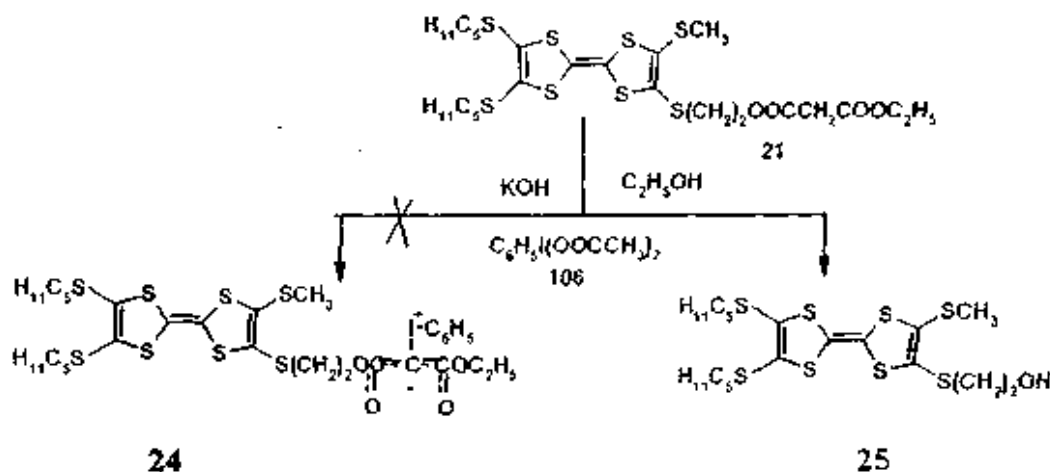


Realizēt Bingela ciklopropanēšanas reakciju ar savienojumu **21** un iegūt ciklopropanēšanas produktu **22** tāpat neizdevās. No reakcijas vides izdalījām neizreāģējošo fullerēnu **18**, kamēr pārējās reakcijas komponentes ar PDMS un plānslāņa hromatogrāfiju netika identificētas.



Otrkārt, rēķinoties ar joda nepiemērotību reakcijās, kurās kāda no molekulām satur TTF ciklu, mēģinājām modificēt reakcijas apstākļus. Lai sintezētu attiecīgo halogēnmalonestera-TTF atvasinājumu **24**, joda vietā kā maigāku reaģentu izvēlējāmies feniljodozodiacetātu **23**. Lai pārliecinātos par reakcijas sekmīgu norisi, samazinātu reaģējošo vielu skaitu nākošajā ciklopropanēšanas stadijā un, iespējamās neveiksmes gadījumā, ietaupītu fullerēnu C_{60} , produktu **24** plānojām izdalīt kā individuālu vielu. Taču tā kā malonestera feniljodonija betaīna **24** sintēze tiek veikta bāziskā vidē (eta-

nols, kālija hidroksīds), pat variējot reakcijas apstākļus (reāģentu pievienošanas secību un reakcijas ilgumu), gaidītā savienojuma **24** vietā ar 70-80% iznākumu izolējam malonestera 21 hidrolīzes produktu **25**. TTF-spirta **25** struktūra apstiprināta ar ^1H KMR un PDMS spektriem.



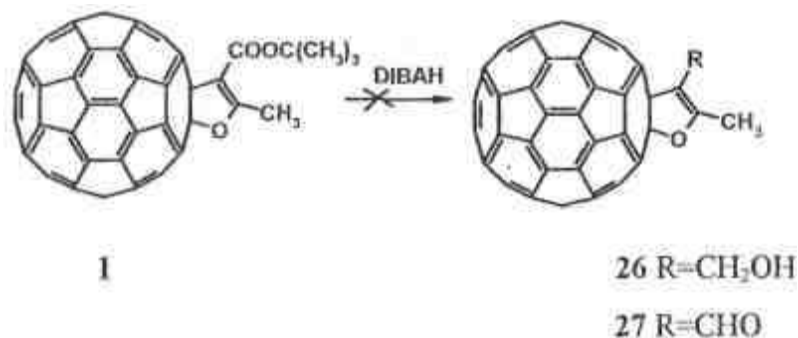
Diemžēl, plānotos C_{60} -TTF tipa diāžu un triāžu tipa savienojumus pagaidām iegūt un noraksturot nav izdevies.

Literatūrā [Gonzalez S. et al., 2003] ir aprakstīts, ka līdzīgus Bingela ciklopropanēšanas produktus izdevies iegūt no attiecīgajiem malonesteru atvasinājumiem un fullerēna, kā reāģentu α -halogēnmalonāta ģenerēšanai lietojot tetrabromoglekli, bet kā šķīdinātāju lietojot toluolu vai biežāk *o*-dihlorbenzolu. Arī šie autori uzsver, ka produktu iznākumi nav lieli un ir ļoti atkarīgi no attiecībām, kādās ņemtas reaģējošās vielas, kā arī to, ka bieži reakcijas tiek veiktas pazeminātā temperatūrā. Bisciklopropanēšanās produktu iegūšanā un stabilitātē nozīmīgu lomu spēlē alkilķēžu garumi starp abiem ciklopropāna cikliem, kas veidojās uz fullerēna sfēras un nodrošina donor-akceptormijiedarbību starp fullerēnu un tetratiafulvalēnu.

4. Fullerēna dihidrofurānkarbonskābes ferc-butilestera un fullerēnkarbonskābju izmantošanas iespēju pētījumi aldehīdu vai spirtu sintēzē

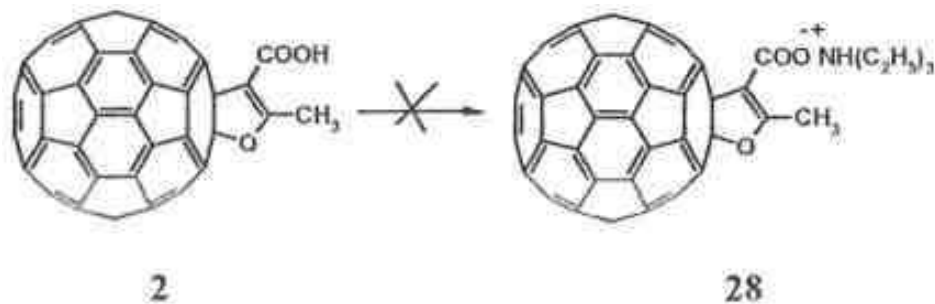
Domājot par citām iespējām sānu ķēdes modifikācijai fullerēna atvasinājumu rindā, izvēlējamies ķīmiski pasīvākā estera transformāciju par reaģētspējīgāko spirta vai aldehīda atvasinājumu. Tieši šo funkcionālo grupu klātbūtne pavērtu plašas iespējas jaunu 1,4-dihidropiridīnu sintēzēm, kur caur īsāku vai garāku ķēdi pie heterocikla varētu piesaistīt fullerēna sfēru. Uzdevumu atvieglāja fakts, ka mūsu gadījumā attiecīgais esteris **1** ir iegūstams ar vidējiem iznākumiem (40%, jeb 59%, rēķinot uz neizrea-

ģējušo C_{60}) samērā īsā reakcijas ceļā, produktu izdalot hromatogrāfiski. Kā reducējošo aģentu izvēlējamies diizobutilalumīnija hidrīdu (DIBAH), tā kā daudzo dubultsaišu klātbūtne reducējamā fullerēna molekulā nepieļauj kā reducējošos aģentus izmantot litijs alumīnija hidrīdu vai nātrija borhidrīdu, jo ir dati, kas apliecina paša C_{60} hidrēšanu [An Y.- Z *et al.*, 1995].



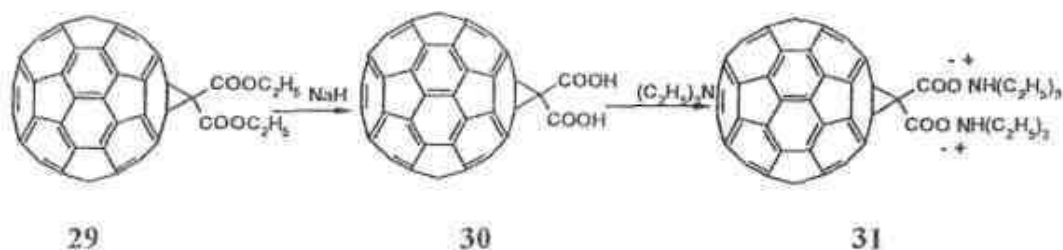
Diemžēl daudzu eksperimentu rezultātā (kā šķīdinātājus lietojot toluolu vai o-dihlorbenzolu; plašā temperatūru intervālā; variējot reducējošā aģenta pievienošanas veidu), izdalām izejvielu **1** (85% no sākumā lietotās) nevis iegūstam plānotos produktus **26** vai **27**.

Plānojot palielināt fullerēna dihidrofurānkarbonskābes 2 šķīdību un reaģētspēju, apstrādājam to ar trietilamīnu, mēģinot iegūt sāli **28**. Reakciju realizēt neizdevās, un kā iespējamo neveiksmes iemeslu varam minēt skābes zemo aciditāti. Tā kā fullerēns pats reaģē ar trietilamīnu [Юровская М.А. *u dr.*, 2002], reakciju nemēģinājām veikt paaugstinātā temperatūrā.



Hidrolizējot klasiskās Bingela pievienošanās [Bingel C, 1993] produktu **29**, ieguvām fullerēndikarbonskābi **30**, kuru apstrādājot ar trietilamīnu, izdalījām attiecīgo fullerēnciklopropāndikarbonskābes bistrietilamonija sāli **31**. Sekmīgu reakcijas norisi apstiprina iegūtā produkta šķīdības maiņa (salīdzinājumā ar karbonskābi **30**, viela šķīst tādos polāros šķīdinātājos kā metanols, acetonitrils) un IS spektrs (karbonilgrupas svārstības karbonskābei **30** novēro pie 1700 un 1675 cm^{-1} , bet attiecīgajam sālim **31** pie 1660 un 1600 cm^{-1}). Elementanalīze uzrāda slāpekļa klātbūtni molekulā (aprē-

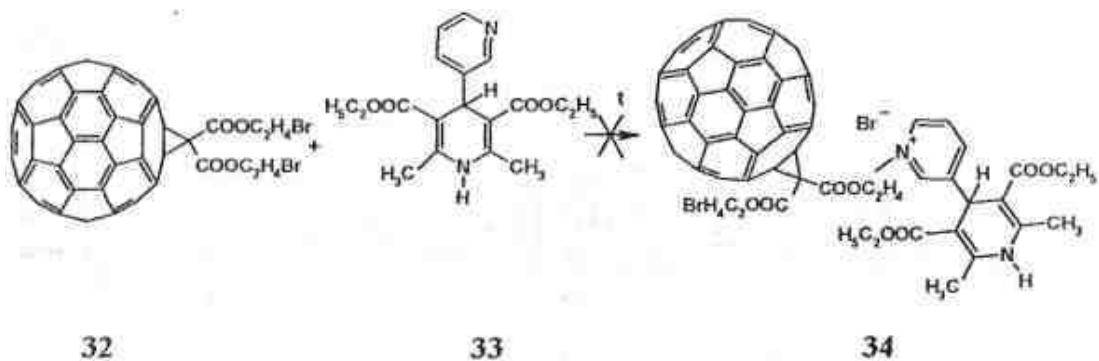
ķinātais N 2.74%, noteiktais 2.99%). Domājams, ka salīdzinājumā ar karbonskābi **2** fullerēndikarbonskābes **30** aciditāte ir lielāka, un sāļu veidošanās ir iespējama.



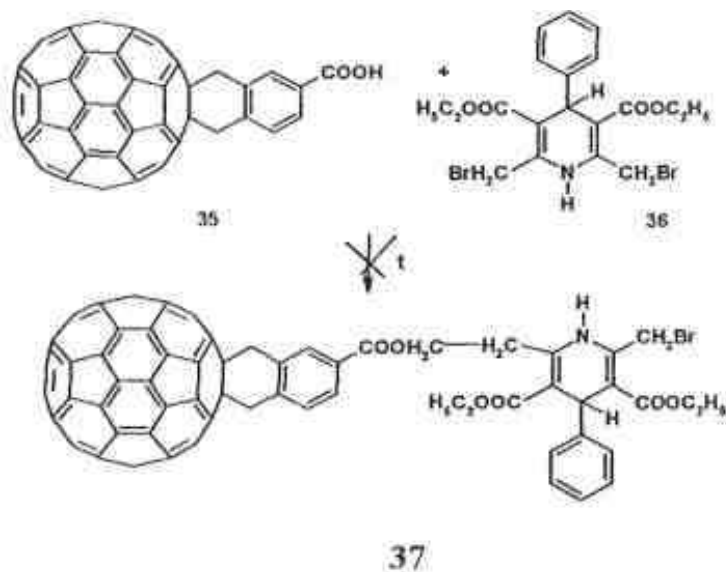
5. Fullerēna-1,4-dihidropiridīna atvasinājumu sintēze

Apkopojot nedaudzus literatūras datus par oksidēšanās-reducēšanās īpašību pētījumiem savienojumu 1,4-DHP:fullerēns C_{60} rindā [Гольдшлегер H.O. u dr., 1996; Fukuzumi S. et al., 1998], informāciju par fullerēna spēju neitralizēt aktīvās skābekļa formas un fullerolu ievērojami lielo antioksidantu aktivitāti [Jensert A.W. et al., 1996] un pagaidām literatūrā vienīgo aprakstīto produktu, kas vienā molekulā satur gan fullerēna, gan 1,4-DHP fragmentus [Illescas B. et al., 2002], jāsecina, ka jauni fullerēna-1,4-dihidropiridīna atvasinājumi būtu interesanti pētījumu objekti vairākās jomās. Piemēram, jaunas donor-akceptorsistēmas varētu tikt iegūtas, kombinējot vienā molekulā elektronakceptoru fullerēna C_{60} un donoro 1,4-DHP daļas. Rēķinoties ar datiem par fullerēna atvasinājumu AOA un balstoties uz nākamajā apakšnodaļā aprakstīto pētījumu par dažu 1,4-DHP struktūras - antioksidantu aktivitātes sakarībām, darbs par jaunu C_{60} -1,4-DHP atvasinājumu kā AOA uzrādošu vielu sintēzi varētu izrādīties ļoti perspektīvs, jo nevaram neizslēgt iespēju par AOA sinerģismu abu aktīvo komponentu mijiedarbībā.

Pagaidām darba uzdevums līdz galam nav veikts, jo nav izdevies izstrādāt pieņemamu sintēzes metodi fullerēnu un 1,4-DHP fragmentus saturošu molekulu iegūšanai. Tā iegūstot 1,2-metān[60]fullerēn-61,61-[bis(2'-dibrom)etilesteri] **32**, plānojam realizēt 1,4-DHP **33** (sintezēts Latvijas Organiskās Sintēzes institūtā (LOS1) Membrānaktīvo savienojumu un β -diketonu laboratorijā) alkilēšanu un iegūt alkilēto 1,4-DHP atvasinājumu **34**. Fullerēna atvasinājumu rindā šāda tipa reakcijas pagaidām vēl nav pētītas. Reakciju veikt pagaidām nav izdevies, pat vārot reakcijas maisījumu 100 stundas toluola: hloroforma maisījumā (1:1). Kā neveiksmes cēloņus varam minēt fullerēna atvasinājuma samazināto reakcijas spēju, kā arī tā slikto šķīdību acetonā, kas ir parasti visbiežāk lietotais šķīdinātājs šāda tipa alkilēšanas reakcijās.



Resintezējot literatūrā aprakstīto fullerēnkarbonskābi **35** [Belik P. et al., 1995] un izmantojot 1,4-DHP atvasinājumu **36** (sintezēts LOSI Membrānaktīvo savienojumu un P-diketonu laboratorijā), centāmieš iegūt jaunu savienojumu **37**, kas saturētu gan fullerēna, gan 1,4-DHP vienības. Tā kā attiecīgā karbonskābe **35** slikti šķīst biežāk lietotajos organiskajos šķīdinātājos, reakciju veicām dimetilsulfoksīdā kālija karbonāta un kālija jodīda klātbūtnē pie 110° C. Taču mēģinājums pagaidām nav sekmīgs un plānotais produkts **37** nav iegūts pat ievērojami palielinot reakcijas laiku.

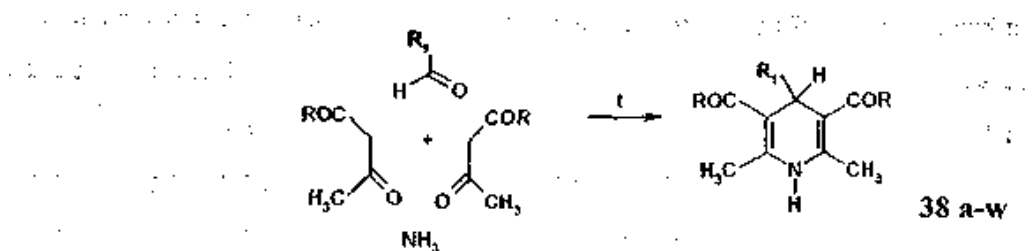


6. Jaunu 1,4-dihidropiridīnu sintēze, to struktūras un AOA kopsakarības

Atsaucoties uz literatūras datiem [Tirzītis G., et al. 1988; Kourimska L. et al., 1993; Курале И., 1988] un turpinot LOSI Membrānaktīvo savienojumu un β-diketonu laboratorijā iesāktos pētījumus par AOA un 1,4-DHP struktūras savstarpējām sakarībām, sintezēta rinda jaunu 1,4-DHP atvasinājumu, kas heterocikla 4. vietā satur oksī-, alkoksī- vai N,N-dimetilaminofenilaizvietotājus, kā arī veikta šo savienojumu AOA pārbaude (LOSI Membrānaktīvo savienojumu un p-diketonu laboratorijas līdzstrādniece Dr. D.Tirzīte un asistente Ž.Koronova).

Lietojot klasisko Hanča sintēzi, sintezēta rinda 1,4-DHP **38 a-w** atvasinājumu.

kas dihidropiridīna gredzena 4. stāvoklī satur ar donoram grupām aizvietotu fenilaizvietotāju. Sintezēto savienojumu struktūras pilnīgi apstiprinātas un pierādītas ar ^1H KMR spektriem un elementanalīzes datiem.



38 a: R=OC₂H₅, R₁=4-HOC₆H₄; **b:** R=OC₃H_{7-n}, R₁=4-HOC₆H₄; **c:** R=OCH(CH₃)C₂H₅, R₁=4-HOC₆H₄; **d:** R=OC₁₄H_{29-n}, R₁=4-HOC₆H₄; **e:** R=NHC₆H₅, R₁=4-HOC₆H₄; **f:** R=OCH₃, R₁=3,4-(HO)₂C₆H₃; **g:** R=OC₂H₅, R₁=3,4-(HO)₂C₆H₃; **h:** R=NHC₆H₅, R₁=3,4-(HO)₂C₆H₃; **i:** R=OCH₃, R₁=4-CH₃OC₆H₄; **j:** R=OC₁₀H_{21-n}, R₁=4-CH₃OC₆H₄; **k:** R=OCH₃, R₁=3,4-(CH₃O)₂C₆H₃; **l:** R=OC₂H₅, R₁=2,4-(CH₃O)₂C₆H₃; **m:** R=OCH₃, R₁=2,3,4-(CH₃O)₃C₆H₂; **n:** R=OCH₃, R₁=4-n-C₃H₇OC₆H₄; **o:** R=OC₁₄H_{29-n}, R₁=4-n-C₃H₇OC₆H₄; **p:** R=NHC₆H₅, R₁=4-n-C₃H₇OC₆H₄; **q:** R=OCH₃, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; **r:** R=OCH₃, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; **s:** R=OC₂H₅, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; **t:** R=OC₁₀H_{21-n}, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; **u:** R=OC₁₄H_{29-n}, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; **v:** R=NHC₆H₅, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; **w:** R=OCH₃, R₁=4-n-C₁₃H₂₇OC₆H₄; **x:** R=OCH₃, R₁=4-(CH₃)₂NC₆H₄; **y:** R=OCH(CH₃)₂, R₁=4-(CH₃)₂NC₆H₄; **z:** R=NHC₆H₅, R₁=4-(CH₃)₂NC₆H₄

Antioksidantu aktivitāte noteikta (3-karotīna-metillinoleāta sistēmā (50°C), 2',2'-azobis-2-amidinopropānu lietojot kā lipīdu peroksidācijas iniciatoru. Mērot β-karotīna koncentrācijas izmaiņas, noteikts oksidācijas ātrums, par standartu lietojot diludīnu (2,6-dimetil-3,5-dietoksikarbonil-1,4-DHP), kurš klīnikā un lauksaimniecībā tiek plaši lietots kā radioprotektors un antioksidants [Tirzitis G. et al., 1988].

1. tabula

Sintezēto 1,4-DHP (**38 a-w**)* antioksidantu aktivitātes (AOA)

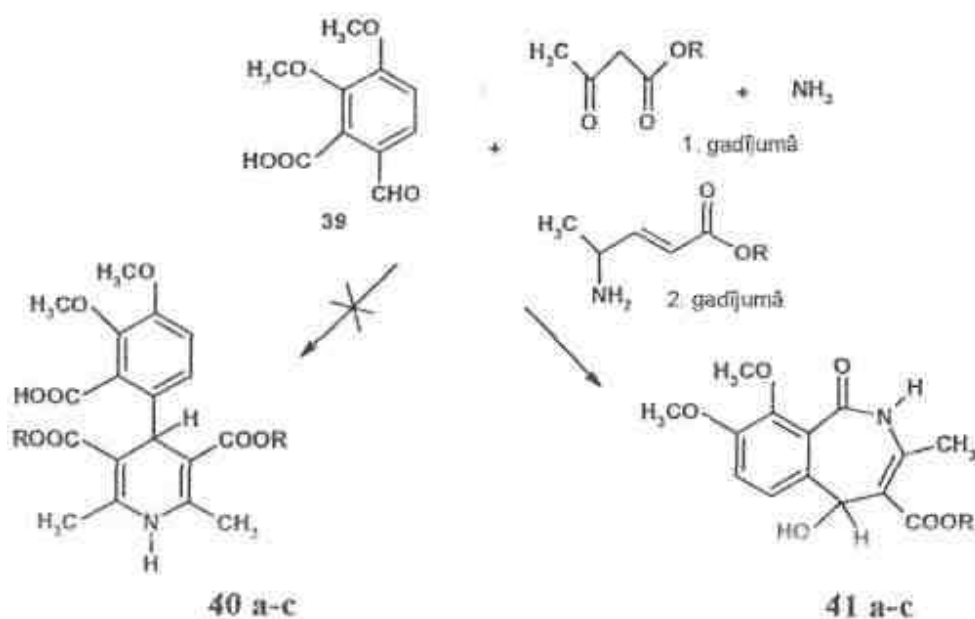
Savienojums	AOA	Savienojums	AOA
38 a	1.4	38 g	6.7
38 b	1.3	39 h	10.3
38 c	1.1	38 p	4.5
38 d	1.2	38 v	3.6
38 e	5.7	38 w	4.5
38 f	7.4	Diludīns	3.6

* norādīti tikai tie 1,4-DHP atvasinājumi, kas uzrāda AOA

Darba rezultātā iegūtie dati (1.tabula) ļauj izdarīt secinājumu, ka i) sintezēto savienojumu rindā izteiktāku AOA uzrāda tie 4-aril-1,4-DHP atvasinājumi, kas 3,5-vietās satur amīda funkcijas (**38 e,h,p,v,w**), kas ir vājāki elektronakceptori grupējumi salīdzinājumā ar esterfunkcijām, ii) savienojuma AOA būtiski nemainās, modificējot 4. stāvokli ar oksifenilaizvietotāju (**38 a,b,c,d,e**), taču ievērojami pieaug gadījumos, kad 4-feniilaizvietotājs satur divas hidroksilgrupas (**38 f,g,h**). Iegūtie dati apstiprina jau iepriekš laboratorijā veiktos pētījumus par 1,4-DHP struktūras-antioksidantu akti-

vitāles sakarībām. Piemēram, veicot dažādu 4-aizvietotu un neaizvietotu 1,4-DHP ķīmisku un elektroķīmisku oksidēšanu [Дубып Г.Я., 1979] un salīdzinot pusvilna potenciālus, noskaidrots, ka vieglāk oksidējas 4-neaizvietotie savienojumi, bet vienādu 4-aizvietotāju gadījumā, tie 1,4-DHP, kas 3,5-vietās satur vājāko elektronakceptoru funkciju, proti - amīdfunkciju. Veicot *in vitro* pētījumus par lipīdu peroksidāciju bioloģiskajās membrānās [Велена А.Х., 1975], iegūti dati, ka efektīvāki antioksidanti ir 4-neaizvietotie 1,4-DHP, kā arī tie, kas 3,5-vietās satur amīdfunkciju.

Turpinot iesāktos 1,4-DHP struktūras-AOA pētījumus, tika mēģināts sintezēt 1,4-DHP, kas pie 4-arilaizvietotāja saturētu ne tikai elektrondonorās metoksigrupas, bet arī karbonskābes grupu, kas ļautu paaugstināt iegūto savienojumu šķīdību. Lietojot opiānskābi (**39**) kā aldehīdkomponenti Hanča reakcijā, pretēji gaidītajai 1,4-DHP struktūrai (**40 a-c**), ieguvām jaunu heterociklisku sistēmu 1H-2-benzazepīn-1-onu (**41 a-c**). Iegūto savienojumu struktūras pierādītas ar ^1H , ^{13}C KMR spektriem un elementanalīzes datiem.



a: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; b: $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$; c: $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$

Secinājumi

1. C₆₀ dihidrofurānkarbonskābes hloranhidrīdu raksturo zema reaģētspēja esterifikācijas reakcijās, kas ir saistīta ar C₆₀ sfēras un reakcijas centra tiešu tuvumu, kā arī kompleksa ar dimetilformamīdu veidošanos un savienojuma slikto šķīdību.
2. D-A-D (TTF- C₆₀ -TTF) tipa triādes veidošanās fullerēna C₆₀ un [2,6-diokso-3H-1,3-oksazino]dimetiltetratiafulvalēna (TTF) ciklopievienošanās reakcijā notiek tikai lietojot augsti virstošus šķīdinātājus ($T_{\text{virš}} > 210^{\circ} \text{C}$) un ievērojamu TTF pārākumu (1:3); pārējos gadījumos iespējams iegūt tikai D-A (TTF- C₆₀) tipa diādi.
- 3 D-A (TTF- C₆₀) tipa diādes neveidošanās fullerēna C₆₀ un sintezētā 2,3-bis(3,7-dioksa-4,6-dioksononiltio)-6,7-bis(pentiltio)tetratiafulvalēna Bingela bisciklopropanēšanas reakcijā ir skaidrojama ar nepietiekamo alkilķēžu garumu starp abiem ciklopropāna cikliem, kas ir būtisks nosacījums stabila regioizomēra iegūšanai.
4. Joda nepiemērotība a-halogēnmalonestera-TTF atvasinājuma ģenerēšanai reakcijas vidē fullerēna C₆₀ ciklopropanēšanas reakcijā ar 2-(3,7-dioksa-4,6-dioksononiltio)-3-metiltio-6,7-bis(pentiltio)tetratiafulvalēnu ir saistīta ar tā spēju oksidēt TTF molekulu pirms vēl radies vēlmais reakcijas starpprodukts
5. 1,2-Metān[60]fullerēn-61,61-dikarbonskābes bistrietilamonija sāls iegūšana un dihidrofurānfullerēnkarbonskābes trietilamonija sāls neveidošanās ir skaidrojama ar abu skābju dažādo aciditāti.
6. 1,4-Dihidropiridīnu (1,4-DHP) struktūras modificēšana, iegūstot savienojumus, kas uzrāda antioksidantu aktivitāti (AOA), ļaus izveidot sintonus 1,4-DHP - fullerēna C₆₀ fragmentus saturošu molekulu kā potenciālu antioksidantu sintēzei, jo var paredzēt AOA sinerģismu abu aktīvo komponentu mijiedarbībā.

Pateicība

Visdziļākā pateicība profesoram Ojāram Neilandam par darba vadīšanu, sniegtajiem padomiem, praktiskajiem ieteikumiem un neizsīkstošajām zinātniskajām idejām, ko diemžēl nebija lemts īstenot kopā līdz galam.

Sirsnīgs paldies profesoram Valdim Kamparam un profesoram Gunāram Duburam par palīdzību darba nobeigšanā un atbalstu izšķirošā brīdī.

Paldies Dr.chem. Gunāram Tirzītim, Dr. chem. Jānim Uldriķim un profesoram Gunāram Duburam par zinātnisko, morālo un praktisko atbalstu, uzsākot darbu ķīmiskajā laboratorijā. Esmu pateicīga esošajiem un bijušajiem kolēģiem LOSI Membrānaktīvo savienojumu un β -diketonu laboratorijā par padomiem darbā un kompāniju ārpus darba.

Miļš paldies maniem esošajiem un bijušajiem kolēģiem Ķīpsalā: Austrim, Rainai un Inetai par draudzīgo atbalstu, iejūtoties jaunā kolektīvā, Jurim, Dacītei, Natašai, Ļenai, Mārim, Nelli, Kārlim, Modrim, Janai, Zanei, profesoram Raimondam Valteram un pārējiem tuvākajiem kolēģiem par laipnību un palīdzību, kad nepieciešams padoms, kā arī patīkamo kompāniju brīvajos brīžos.

Īpašs paldies Janai par lietderīgajiem padomiem un darba pārlasīšanai atvēlēto laiku.

Paldies Maijai par sirsnīgo attieksmi un konsultācijām fullerēna atvasinājumu bioloģisko pielietojumu izprašanā.

Gribu pateikties Dr. Baibai Turovscai par konsultācijām elektroķīmijas jautājumos.

Miļš paldies tētim un mātai Aivai par mīlestību un rūpēm. Pateicos Dānijas Izglītības ministrijai par stipendiju un iespēju stažēties Dānijā Odenses Universitātes Ķīmijas fakultātē profesora Jana Behera grupā un Kopenhāgenas Universitātē, CISMI, profesora Kjelda Šomburga grupā.

Paldies draugiem un pārējiem kolēģiem par atbalstu un sapratni disertācijas rakstīšanas laikā.

Par finansiālo atbalstu darba beigu posmā pateicos ES Struktūrfonda Nacionālās programmas projektam "Atbalsts RTU doktorantūras attīstībai".

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

RĪGA TECHNICAL UNIVERSITY

Māra PLOTNIECE

FULLERENA C₆₀ CIKLOPIEVĪENOŠANĀS
REAKCIJAS UN REAKCIJAS SĀNU ĶĒDĒ
Promocijas darba kopsavilkums

**CYCLOADDITION AND SIDE-CHAIN
REACTIONS OF FULLERENE C₆₀**

Summary of Doctoral Theses

Zinātniskie vadītāji:

Supervisors:

Dr.habil.chem.,profesors Ojārs Neilands
--

Dr.habil.chem.,profesors **Valdis Kampars**

Dr.habil.chem.,profesors **Gunārs Duburs**

Rīga, 2005

Introduction

During the last ten years the chemistry of fullerenes has become an exciting part of organic chemistry, especially taking into account recent developments in use of novel materials for biological, photophysical and electrochemical applications. This has stimulated the synthesis of a large number of fullerene derivatives possessing interesting properties.

Thus, the covalent purposeful functionalization of fullerene for the preparation of new compounds, as well as further side-chain transformations of known fullerene derivatives has been performed. Cycloaddition reaction is good tool for the obtaining of fullerene cyclopropane, aziridine, oxirane, pyrrolidine, triazole, cyclohexane and other six-member ring heterocyclic derivatives. Recently performed syntheses of the new classes of fullerene derivatives gave more knowledge about chemical properties of fullerene. After the vigorous investigations of reactivity at side-chain of fullerene derivatives, it is important to note the low reactivity of the compounds. This could be explained by the presence of fullerene sphere at the molecule and very poor solubility of these derivatives in the commonly used organic solvents.

Fullerene and its derivatives are able to accept reversibly up to six electrons, and this property can be used to produce long-lived charge separation states in materials irradiated by electromagnetic rays. However, despite many attempts, electron transfer (ET) between donors and fullerene C_{60} as the acceptor still remains a challenging problem. In the best case, weak spontaneous intermolecular interactions have been exhibited in the solid state, but intramolecular ET has been only recently demonstrated and occur between covalently closely together bound redox counterparts. One of the most perspective ways for resolving of this problem is generation of covalently connected donor-acceptor pairs, where fullerene or functionalized fullerenes would play the acceptor part of the molecule. These compounds are named, for example, dyad, triad, depending on the amount of active centers in molecule.

Since the problem concerning the solubility of fullerene derivatives in polar solvents has been partially solved, C_{60} derivatives may become promising compounds for different biological investigations, as fullerene derivatives offer unique opportunity for the design of organ-specific drugs.

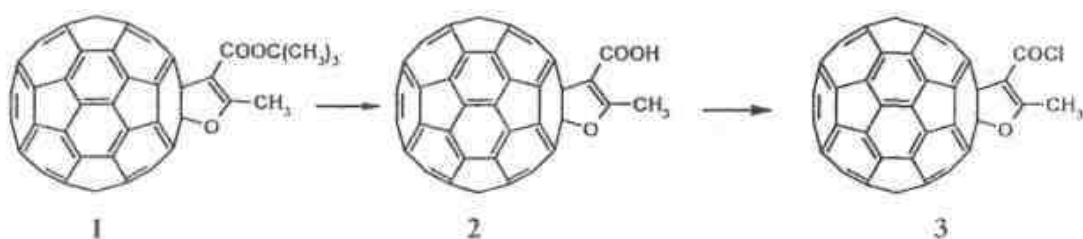
The aim of the work

According to the literature about chemical properties, physicochemical and biological applications of fullerene and derivatives, the aim of the work was to synthesize the new series of fullerene derivatives containing some biologically, optically or electrochemically active moiety. For example, in the case of synthesis of fullerene-tetrathiafulvalene (C₆₀-TTF) derivatives a wide variety of electroactive systems for electrochemical investigations and light-induced charge-separation could be obtained, and in the case of fullerene-1,4-dihydropyridine (C₆₀-1,4-DHP) derivatives - new derivatives of electroactive systems, with the expected antioxidant activity, since it is well known that 1,4-dihydropyridine derivatives possess the remarkable antioxidant activity (AOA).

Results of the work

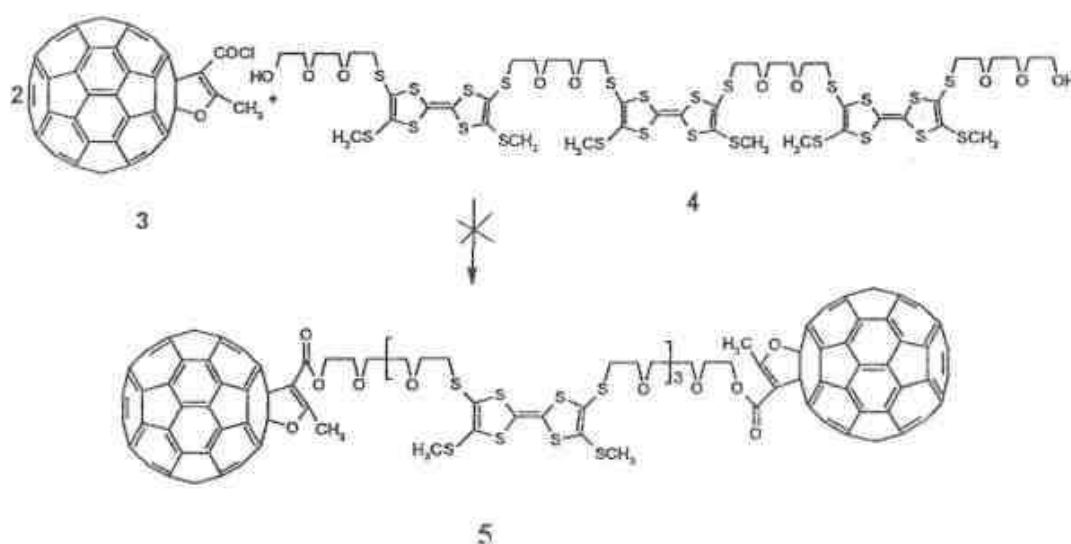
1. Dihydrofuro-fused *tert*-butyl ester of fullerene as starting material for synthesis of pentad A-D-D-D-A

Up to now very few synthetic approaches have been reported for the fullerene carboxylic acid chlorides. We decided to investigate the possibilities of functionalization of fullerene sphere, to carboxylic acid chlorides as a versatile building block for further chemical modifications. Based on the reference data [Ohno *M. et al.*, 1996] about the formal oxidative [2+3] cycloaddition reaction of β -dicarbonyl compounds and the fact that *tert*-butyl ester easily undergoes the hydrolysis in acidic media, dihydrofuro-fused *tert*-butyl ester of fullerene **1** was obtained and hydrolyzed until carboxylic derivative of C₆₀ **2** almost quantitative yields. Carboxylic acid chloride **3** was produced after the treatment of very poorly soluble acid **2** with thionylchloride. This compound has been used as a fullerene containing substance for different side-chain modifications.

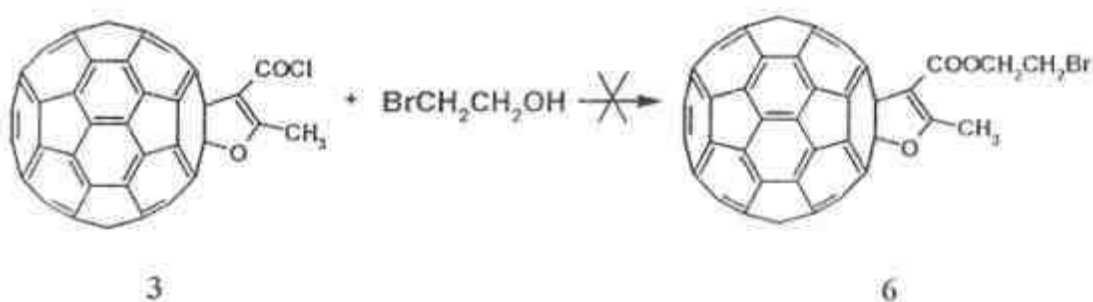


To obtain the rotaxane component **5**, we tried to synthesize pentad A-D-D-D-A via the reaction of carboxylic acid chloride **3** with tetrathiafulvalene (TTF) alcohol **4** (D. Damgaard, Odense). Pentad **5** could be formed from two acceptor fullerene

units connected with three donor TTF units and two functionalized fullerenes with covalently linked various red-ox active chromophores. Taking into account the presence of large amount of double bonds in the molecule of chloride **3**, we predicted high reactivity (same as benzoylchloride) of this compound. However, the variation of reaction conditions (temperature -20°C until boiling temperature of toluene; change of catalysts: pyridine, dimethylaminopyridine) did not give the desired reaction product. The course of reaction process was controlled by plasma desorption masspektroskopy (PDMS), which detected only molecular ions corresponding to fullerene (m/i 720) and TTF alcohol **4** (m/i 1572). Unreacted TTF derivative **4** and the corresponding dihyd-rofuro-fused fullerene carboxylic acid **2** as the product of hydrolysis of carboxylic acid chloride **3** were isolated from the final reaction mixture.



To characterize the reactivity of carboxylic acid chloride **3** in ester formation reactions and to develop the novel methods for syntheses of similar D-A pairs, the second step was to use 2-bromoethanol as a starting alcohol component at the presence of potassium carbonate as the catalyst. However, the expected ester **6** was not obtained, and, instead, the corresponding carboxylic acid **2** was isolated from reaction mixture.

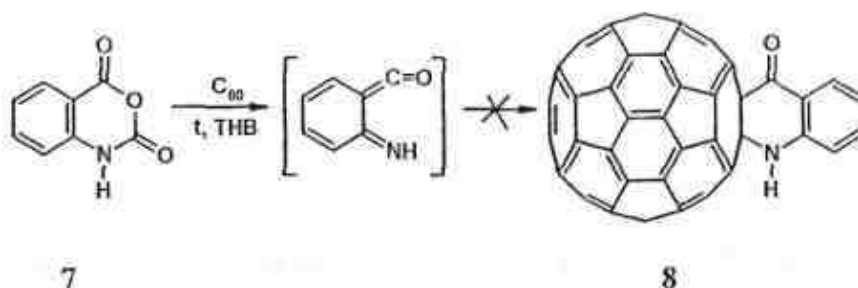


The low solubility of compounds **2** and **3** in commonly used organic solvents did not allow establishing the structures with ^{13}C NMR spectra, and IR characterization is less efficient for identification. For that reason, the structures of both compounds **2** and **3** were confirmed by solid state ^{13}C NMR spectroscopy in collaboration with Professor Kjeld Schaumburg (CISMI, University of Copenhagen). ^{13}C TOSS (total suppression of spinning sidebands) NMR spectra for compound **3** presented lines for solvent N,N-dimethylformamide (DMFA), which was used as solvent, but acted also as a catalyst for obtaining of carboxylic acid chloride **3**. It was not possible to remove DMFA even after drying of the compound **3** in vacuum at high temperature for 24 hours. This could be explained by formation of complex between above mentioned compound and DMF. Therefore, the reduced reactivity of corresponding dihydrofuro-fused carboxylic acid chloride **3** could be explained not only by the closeness of fullerene sphere to reaction centre, but also by the formation of complex between compound **3** and DMFA. Due to the low solubility and reduced reactivity of dihydrofuro-fused carboxylic acid chloride **3** further reactions were not investigated.

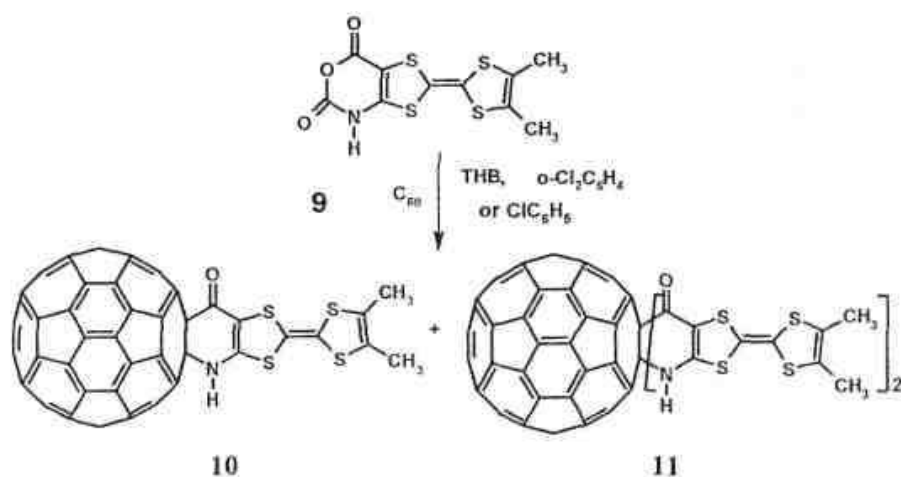
2. Diels-Alder reaction for synthesis of dyad D-A and triad D-A-D

Despite the first unsuccessful synthesis of pentad $\text{C}_{60}\text{-TTF-TTF-TTF-C}_{60}$, we continued to search for the novel approaches to obtain donor-acceptor system containing fullerene and tetrathiafulvalene moieties. Based on the reference [Юровская M.A. и др., 2002] about Diels-Alder reaction of fullerenes and extensive experience of our group in synthesis and investigation of chemical properties of donor tetrathiafulvalenes, we undertook the synthesis of novel dyads and triads.

Isatoic acid anhydride (2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione) **7** (N.Kiricenko) and [2,6-dioxo-3H-1,3-oxazino]dimethyltetrathiafulvalene **9** (Dr. chem. V.Tilika) were synthesized at our department and used as heterodienes in Diels-Alder reaction of cycloaddition. Obtained cycloadducts would be interesting not only for electrochemical investigations, but also as novel classes of donor-acceptor dyads (D-A) and heterocyclic-fused fullerene C_{60} derivatives with original bounds $\text{C}_{\text{fullerene}}\text{-NH}$ and $\text{C}_{\text{fullerene}}\text{-C=O}$ instead of commonly used C-C bounds.



Unfortunately, the conversion of **7** into cycloadduct **8** was not successful, even when the reaction mixture was refluxed in 1,2,4-trichlorobenzene (THB). We concluded that anhydride **7** is thermally very stable and does not form highly reactive heterodiene component even at reaction temperatures higher than 210° C. To the contrary, reaction proceeded easily when compound **9** was used as a heterodiene component. In this case dyad D-A **10** and triad D-A-D **11** were obtained, as expected.



The yields and ratio of obtained cycloaddition products **10** and **11** were depended on the reaction conditions (solvent, reaction temperature and time), as well as ratio between the, starting substances (C_{60} and TTF derivative **9**). Triad **11** was obtained as the major product (as exclusive product when THB was used as solvent) after modification of reaction conditions (time, solvent, temperature, and ratio between reactants). Equivalent amount of both cycloadducts was obtained if *o*-dichlorobenzene was used as the solvent and the ratio between reactants was 1:1,5 (C_{60} : **9**). Interestingly, dyad **10** was the major product when reaction mixture was refluxed in chlorobenzene for 2 hours.

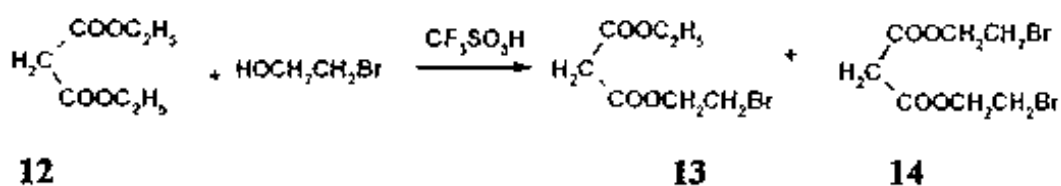
We were not able to established the structures of dyad **10** and triad **11** by H and ^{13}C NMR spectra, because products are practically insoluble (**11** is completely insoluble). DMFA is known to be the best solvent for solubilization of dyad **10**, how-

ever, (the concentration of solution was not high enough to obtain readable ^1H NMR spectra. Up to now the structure for triad **11** has been confirmed only by IR spectra ($\text{C}=\text{O}$ 1664 cm^{-1}) and elementanalysis (S (%): calculated 20.2, found 21.3, but the structure of dyad **10** has been determined by IR spectra ($\text{C}=\text{O}$ 1650 cm^{-1}) and UV spectra (DMFA) λ nm (ϵ): 285(53000); 500(12000). Thus, the additional analytical experiments are needed to establish the complete structures of synthesized compounds.

3. Synthesis of dyads D-A via Bingel cyclopropanation reaction

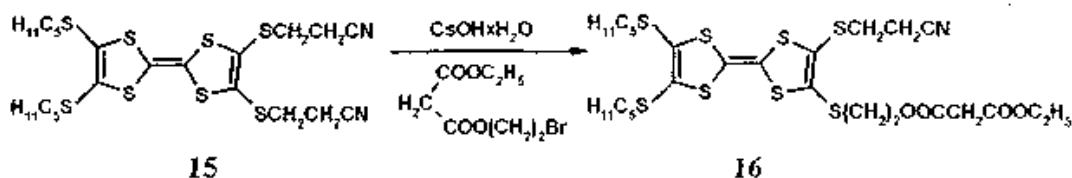
Bingel reaction [*Martin N. et al., 2000; Gonzalez S. et al., 2003*] is a convenient way of synthesis of different dyads of C_{60} -TTF type. Therefore, this approach was used for the synthesis of malonate containing tetrathiafulvalene moiety. The part of the synthesis was done in Professor Jan Becher's group in Odense University (OU), Department of Chemistry (Denmark).

In the present work a series of transesterification reactions of diethylmalonate **12** with 2-bromoethanol at the presence of trifluoromethanesulfonic acid as catalyst were carried out and different results were obtained. In the best case the mixture of monoester adduct **13** (44%) and bisester adduct **14** (16%) was obtained, if stoichiometry of reactants was 1:1. According to the obtained experimental results we can conclude, that the yield of reaction was highly dependent on the temperature and purity of solvents. Thus, the best result was obtained using freshly distilled reactants at the temperatures of transesterification reaction lower than 70°C . Both highly boiling products **13** and **14** were separated by high vacuum distillation.

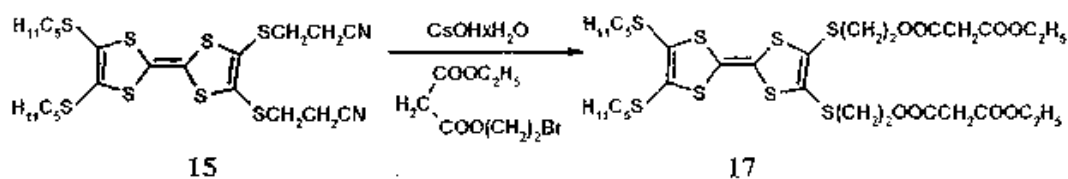


Synthesized (2'-bromoethyl)ethyl malonate **13** and TTF derivative **15** (synthesized at OU, professor J. Becher's group) were used as precursors for the synthesis of the new TTF derivative **16**. Due to the necessity to increase solubility of obtained C_{60} -TTF dyad **16** compound **15** containing two middlelength alkylchains (C_5) was chosen. Advantage of the used method lays in the fact that 2-cyanoethylgroup has been shown to be an excellent starting material for the preparation of TTF thiolates by following

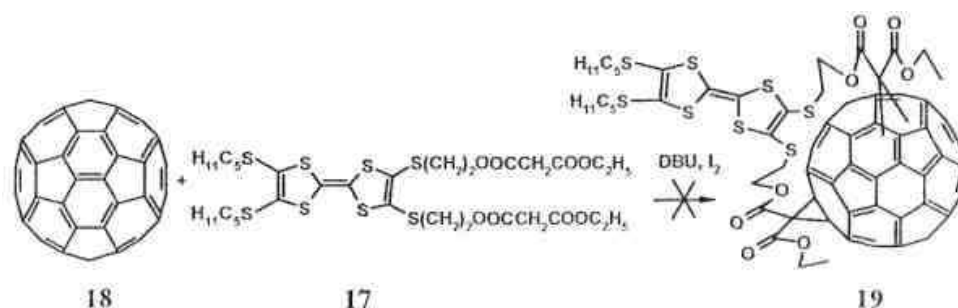
alkylation and high yield synthesis of new TTF derivatives. After the treatment of bis-(2-cyanoethyl)TTF with the appropriate amount of cesium hydroxide ($\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) a deep red mono- or bis-thiolates of TTF were obtained. These products are stable enough at room temperature and could be used for latter transformations, for example, the realkylation reactions using different alkylating agents [Simonsen K.B. *et al.*, 1997].



Starting from the bis(2-cyanoethyl)TTF **15** and using 2:1 stoichiometric ratio for (2-bromoethyl)ethyl malonate **13** and TTF derivative **15**, only TTF derivative **16** was obtained. Thus, the stoichiometry 2:1 was not the most suitable for the formation of compound **17**. Above mentioned TTF derivative **17** was obtained when stoichiometry of reactants was 2.4:1 (**13**:**15**).



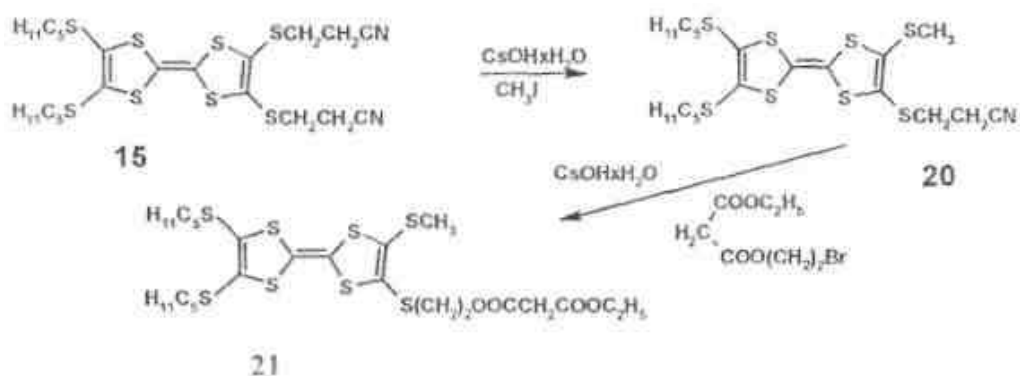
Presence of two active methylene groups at TTF unit for compound **17** should allow to obtain bismethanofullerene derivative **19** in Bingel biscyclopropanation reaction between fullerene C_{60} **18** and TTF derivative **17**. We had predicted donor-acceptor interaction between TTF unit as donor and C_{60} as acceptor with spatial localization of donor TTF above one of the twenty six-member cycles of fullerene



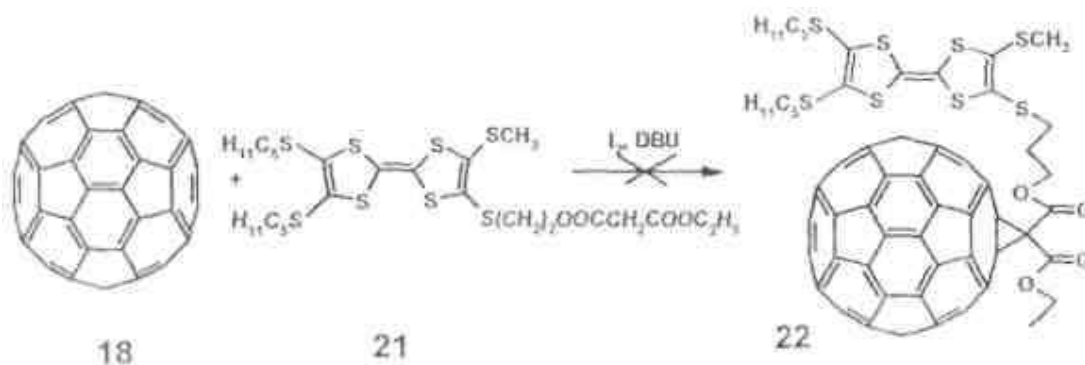
Unfortunately, the desired product **19** was not isolated. After using typical conditions for the Bingel reaction (toluene, room temperature) starting material TTF-derivative

17 were not detected with thin layer chromatography (TLC) and plasma desorption mass spectroscopy (PDMS) in reaction mixture after one hour. However, the reaction mixture contained notable amount of unreacted fullerene C_{60} (we had isolated 25% from total C_{60}). In TLC analysis and PDMS of the residuent reaction mixture showed, respectively, inseparable mixture of components and molecular ion of possible monocycloadduct (m/i 1507) as one out of ten detected molecular ions. To obtain the expected product, we put forward following hypotheses: i) obtained biscyclopropane adduct of fullerene C_{60} was not stable due to short distance between the active methylene groups on TTF molecule and, because of that, the donor-acceptor interaction between TTF and C_{60} was not possible; ii) for generation of α -halomalonate derivative *in situ* from substrates containing TTF unit, iodine was not suitable reagent because of its ability to oxidize TTF. Therefore, we performed some experiments to test both these ideas.

First, monoalkylated TTF derivative **20** was obtained as the precursor for synthesis of TTF-malonate compound **21** using above mentioned transalkylation reaction.

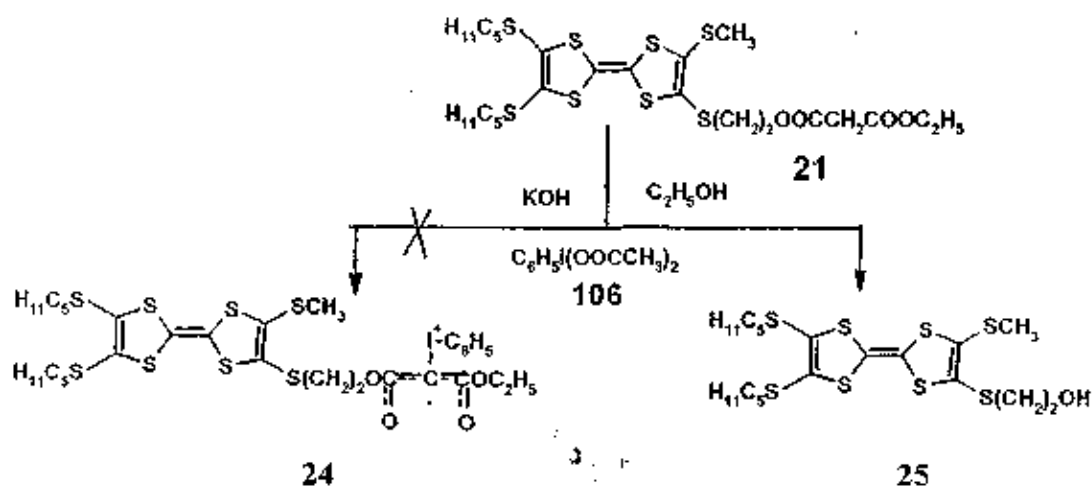


Bingel cyclopropanation reaction using compound **21** did not proceed and, again, fullerene cyclopropane derivative **22** was not synthesized. Unreacted fullerene **18** was isolated from the reaction mixture, while another starting material, compound **21**, was not identified with PDMS and TLC analysis.



Second, reaction conditions were modified, taking into account that iodine was not good reagent for the generation of α -halomalonate derivative. Phenyliodoacetate **23** was selected instead of iodine as a gentle reagent. We had planned to isolate intermediate **24** as individual substance for the next cyclopropanation step. Synthesis of iodonium betaine of malonate **24** was performed in basic media (ethanol, potassium hydroxide). However, same modifications of reaction conditions lead to isolation of compound **25** as product of hydrolysis of corresponding malonate derivative **21** with 70-80% yield. Structure of TTF hydroxyderivative **25** was confirmed by ^1H NMR and PDMS spectra.

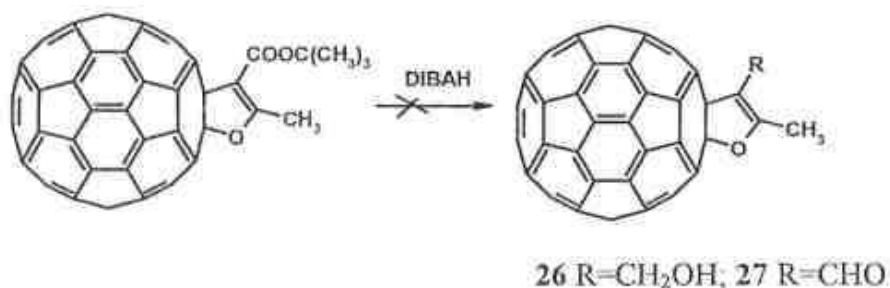
Unfortunately, up to now we have not managed to synthesize the planned Bingel cycloaddition type of dyads or triads of TTF- C_{60}



It has been mentioned in the literature [Gonzalez S. *et al.*, 2003] that similar products of Bingel cyclopropanation were obtained using carbon tetrabromide as the reagent for generation of α -haloderivative of the corresponding malonates in toluene or *o*-dichlorobenzene. Authors had pointed out that the yields of cycloadducts were moderate and very dependent on the stoichiometry of reagents. It was also mentioned that reactions were usually performed at lower temperatures ($\sim -10^\circ\text{C}$). Stability of obtained bis-addition products was dependent on the length of alkyl chains connecting the malonate moieties and the central TTF due to formation of stable donor-acceptor interaction between donor TTF and acceptor C_{60} units at molecule.

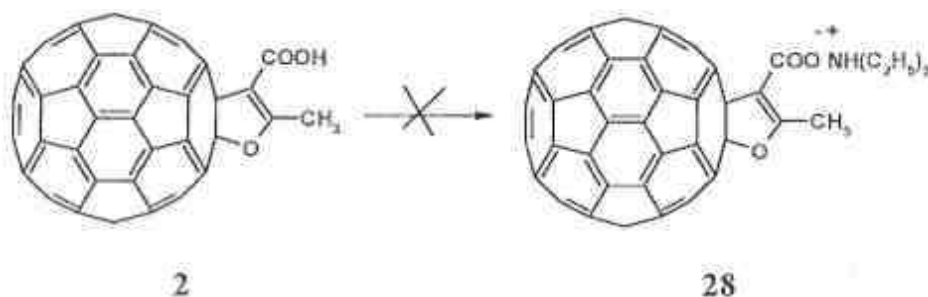
4. Carboxylic acids of fullcrene and terc-butylester of dihydrofuro-fused fullerene carboxylic acid as starting material for investigation of synthesis of corresponding aldehyde or alcohol derivatives

Other possibility for side - chain modification of fullerene derivatives is to use the transformation of less reactive ester group to more active moiety, for example, to aldehyde or alcohol groups. The presence of one of these groups at fullerene sphere would open wide possibilities for connection of new 1,4-DHP's with fullerene unit via alkyl or ester chain. It turned out to be a good approach and ester **1** was synthesized quite easily with moderate yields (overall 40%, or 59% from recovered C₆₀) using chromatographic purification. Since lithium aluminium hydride (LiAlH₄) or sodium borohydride (NaBH₄) can reduce C₆₀ double bounds [An Y.-Z. *et al.*, J995], we decided to use diisobutylaluminium hydride (DEBAH) as the reducing agent to avoid reduction of double bounds of fullerene core.

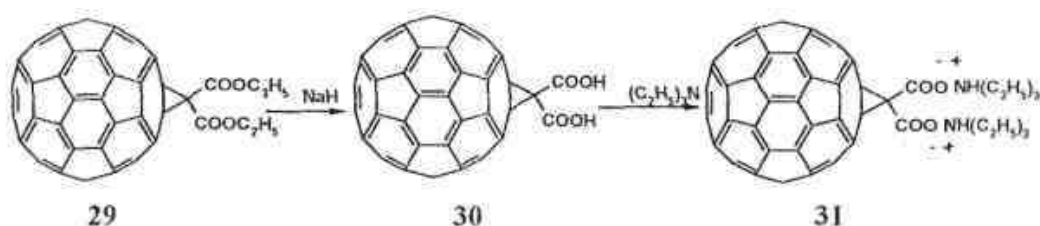


Unfortunately, starting ester **1** was recovered (up to 83% from initial amount) instead of desired products **26** or **27** in all experimental conditions used (toluene or *o*-dichlorobenzene were used as solvents; wide interval of temperature; different way for addition of reducing agents).

To obtain more soluble derivative of fullerene salt **28**, the fullerene carboxylic acid **2** was treated with triethylamine. In this case the reaction did not proceed due to the low acidity of dihydrofuro-fused carboxylic acid **2**. We did not attempt to investigate the formation of salt with triethylamine at higher temperatures, because of the known ability of fullerene to react with fullerene [Юрoвская М.А., *и др.*, 2002],



Classical product of Bingel reaction **29** [Bingel C, 1993] was hydrolyzed and fullerenebiscarboxylic acid **30** was obtained. Corresponding bistriethylammonium salt of fullerenebiscarboxylic acid **31** was produced after the treatment of C_{60} derivative **30** with triethylamine. Successful running of reaction was confirmed with the change of solubility of resulting product in the comparison with carboxylic acid **30** (product is soluble in polar solvents, for example, in methanol, acetonitrile) and IR spectra (for compound **30** C=O was detected at 1700 and 1675 cm^{-1} , and for **31** at 1660 and 1600 cm^{-1}). Presence of nitrogen was detected by elementanalysis (calculated N 2.74%, found 2.99%). Apparently, the formation of salts was possible due to higher acidity of fullerene carboxylic acid **30**.

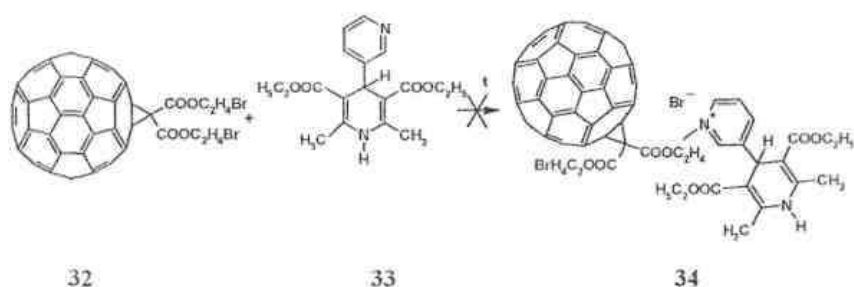


5. Synthesis of derivatives of fullerene C_{60} - 1,4-dihydropyridine

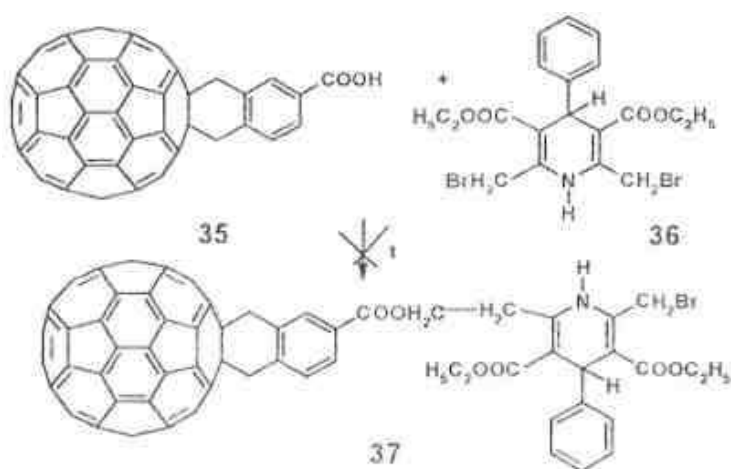
The first compound of new fulleropyrrolidine bearing 1,4-DHPs unit as biologically active substituent have been reported recently [Illescas B. *et al.*, 2002]. The properties of some electroactive 1,4-DHP: C_{60} systems have been studied before [Гольдшлегер Н.Ф. *и др.*, 1996; Fukuzumi S. *et al.*, 1998]. The ability of fullerene to neutralize oxyradicals and remarkable AOA of fuilerols has also been described [Jensen A. W. *et al.*, 1996]. Therefore, we concluded that the properties of new fullerene-1,4-DHP derivatives could be investigated in the fields of medicine and material sciences. For example, a new donor-acceptor systems could be obtained by connecting electronacceptor fullerene and donor 1,4-dihydropyridine in one molecule. Taking into account the data about AOA of fullerene derivatives and investigations of structure-AOA relationships of 1,4-DHP (see chapter 6, page 30), the synthesis of new fullerene - 1,4-DHP compounds as potential antioxidants were considered to be very perspective due to possible synergism of AOA of both units.

Thus far the suitable method for synthesis of molecule bearing fullerene C_{60} and 1,4-DHP has not been found until now. We had planned to make alkylated product of 1,4-DHP **34** after alkylation of 1,4-dihydropyridine **33** (synthesized at Latvian Institute of Organic Synthesis (LIOS), Laboratory of Membrane active compounds

and p-diketones) with bis(2'-dibromo)ethyl ester of fullerencyclopropane dicarboxylic acid **32**. Alkylation reactions are widely used for derivatization of 1,4-DHP, but have not been investigated for the class of fullerene compounds. Thus far the reaction has not been realized even after refluxing of reaction components in mixture toluene: chloroform (1:1) during 100 hours. Acetone is commonly used solvent for this type of alkylation reactions, but in this case it is not suitable because respective fullerene derivative is not soluble in acetone. The alkylation reaction was not successful probably because of solvent problem, as well as low reactivity of compound due to the presence of fullerene core at the molecule.



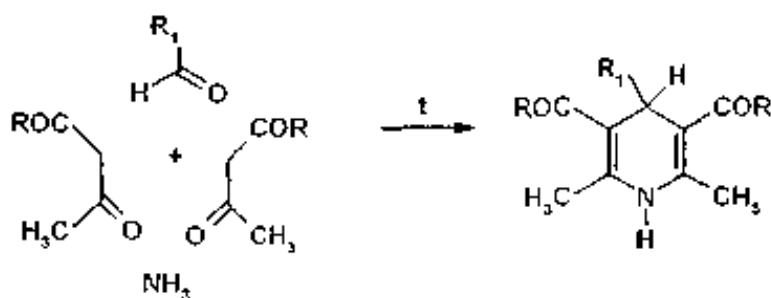
We tried to carry out the ester formation reaction between resynthesized fullerene carboxylic acid **35** [Belik P. *et al.*, 1995] and 1,4-DHP (synthesized at LIOS, laboratory of Membrane active compounds and P-diketones) to get other fullerene C₆₀-1,4-DHP containing substances. Dimethylsulfoxide was used as the solvent due to low solubility of fullerene carboxylic acid **35** in commonly used organic solvents and reaction was performed in the presence of potassium carbonate and potassium iodide at 110°C. Experiment has not been successful up to now, and desired ester **37** was not obtained even after increasing of reaction time for several times.



6. Synthesis of novel derivatives of 1,4-dihydropyridines and their structure-activity relationships

As a continuation of the work started at Laboratory of Membrane active compounds and β -diketones (LIOS) regarding structure-antioxidant activity for 1,4-dihydropyridines, and taking into account the literature data [Tirzitis G et al., 1988; Kourimska L. et al., 1993; Курале И., 1988], series of new 1,4-DHPs bearing hydroxy-, alkoxy- or N,N- dimethylaminophenylsubstituents at the fourth position of heterocyclic ring were synthesized, and AOA of the synthesized compounds was determined (Dr. D.Tirzite, assistant Zh. Koronova, LIOS).

According to Hantzsch's classical method, derivatives of 1,4-DHP 38 a-w were synthesized from benzaldehydes containing donor substituents, esters of acetoacetic acid and ammonia. Structures of compounds were confirmed by ^1H KMR spectra and elementanalysis.



38 a-w

38 a:R=OC₂H₅, R₁=4-HOC₆H₄; b:R=OC₃H_{7-n}, R₁=4-HOC₆H₄; c:R=OCH(CH₃)C₂H₅, R₁=4-HOC₆H₄; d:R=OC₁₄H_{29-n}, R₁=4-HOC₆H₄; e:R=NHC₆H₅, R₁=4-HOC₆H₄; f:R=OCH₃, R₁=3,4-(HO)₂C₆H₃; g:R=OC₂H₅, R₁=3,4-(HO)₂C₆H₃; h:R=NHC₆H₅, R₁=3,4-(HO)₂C₆H₃; i:R=OCH₃, R₁=4-CH₃OC₆H₄; j:R=OC₁₀H_{21-n}, R₁=4-CH₃OC₆H₄; k:R=OCH₃, R₁=3,4-(CH₃O)₂C₆H₃; l:R=OC₂H₅, R₁=2,4-(CH₃O)₂C₆H₃; m:R=OCH₃, R₁=2,3,4-(CH₃O)₃C₆H₂; n:R=OCH₃, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; o:R=OC₁₄H_{29-n}, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; p:R=NHC₆H₅, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; r:R=OCH₃, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; s:R=OC₂H₅, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; u:R=OC₁₀H_{21-n}, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; t:R=OC₁₄H_{29-n}, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; v:R=NHC₆H₅, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; z:R=OCH₃, R₁=4-n-C₇H₁₅OC₆H₄; x:R=OCH₃, R₁=4-(CH₃)₂NC₆H₄; y:R=OCH(CH₃)₂, R₁=4-(CH₃)₂NC₆H₄; w:R=NHC₆H₅, R₁=4-(CH₃)₂NC₆H₄.

The AOA was determined in a disperse system of joint oxidation of β -carotene and methyl linoleate. Peroxidation of the lipids was initiated with 2',2'-azobis-2-aminopropane hydrochloride. The oxidation rate was estimated from the decrease in β -carotene concentration. The activities of the compounds studied were compared with the activity of diludine (2,6-dimethyl-3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine). Diludine is used as an antioxidant in agriculture and as a radiation protector in clinical practice [Tirzitis G. et al., 1988].

As it is evident from the obtained data (Table 1): i) 4-aryl-1,4-DHPs bearing less acceptor amide functions at 3,5-positions of DHP ring (**38 c,h,p,v,w**) were the most active among the synthesized compounds; ii) the introduction of hydroxyl group into the 4-aryl substituent (**38 a,b,c,d,e**) did not change AOA substantially, but a significant increase of AOA was observed after introduction of second hydroxyl group at 4-aryl substituent (**38 f,g,h**).

Table 1

Antioxidant activity (AOA) of compounds **38 a-w***

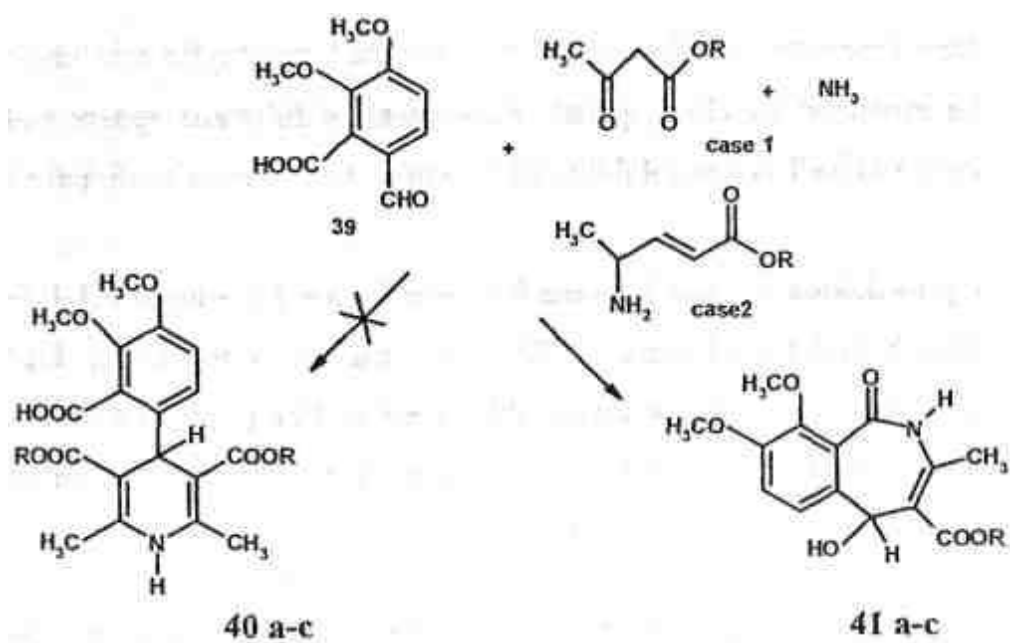
Compound	AOA	Compound	AOA
38 a	1.4	38 g	6.7
38 b	1.3	39 h	10.3
38 c	1.1	38 p	4.5
38 d	1.2	38 v	3.6
38 e	5.7	38 w	4.5
38 f	7.4	Diludin	3.6

*only derivatives of 1,4-DHP possessing AOA are included

The obtained results are in agreement with previous investigations about structure-AOA for 1,4-DHPs. For example, after the electrochemical oxidation of series of different 4-substituted and unsubstituted derivatives of 1,4-DHP [Дубур Г.Я., 1979] obtained potentials were compared. After that it was concluded that: i) 4-unsubstituted 1,4-DHPs could be oxidized more easy; ii) in case of identical 4-substituents at 1,4-DHP ring, compounds containing weaker acceptor amide group at 3,5 positions were oxidized easier. Moreover, these 1,4-DHP derivatives are more effective antioxidants, as it has been shown in *in vitro* studies of lipid peroxidation in biological membranes [Велена А.Х., 1975].

Taking into account the encouraging results, the investigations of structure-AOA relationships for derivatives of 1,4-dihydropyridines were continued. For this purpose novel 1,4-DHP derivatives were synthesized. In this case 4-aryl substituent in addition to electron donor group contained also electron acceptor group, and, therefore, opianic acid (2,3-dimethoxy-6-formylbenzoic acid) (**39**) was used as aldehyde component in Hantzsch's synthesis. It is possible that the presence of carboxyl group in 1,4-DHP molecule could increase its solubility in aqueous media. However, the structure of reaction products was different from the expected 1,4-DHPs (**40 a-c**) The structure

of the 1H-2-benzazepin-1-ones (**41 a-c**) was confirmed by ^1H , ^{13}C NMR and element-analysis.



a: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; b: $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$; c: $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$

Conclusions

1. Low reactivity of fullerene dihydrofuro-fused carboxylic acid chloride could be explained by close spatial arrangement of fullerene sphere and reaction centre as well as low solubility and complex formation with dimethylformamide.
2. Cycloaddition reaction between fullerene C₆₀ and [2,6-dioxo-3H-1,3-oxazino]-dimethyltetrathiafulvalene (TTF) was possible only using high boiling solvents (T_b>210°C) and remarkable excess of TTF (1:3) for formation of triad type D-A-D (TTF-C₆₀-TTF); dyad type D-A was exclusive product in all other conditions.
3. Stability of obtained dyad type D-A (TTF-C₆₀) at Bingel cyclopropanation reaction between fullerene C₆₀ and synthesized 2,3-bis(3,7-dioxa-4,6-dioxanonilthio)-6,7-bis(pentylthio)tetrathiafulvalene was dependent on the length of alkyl chains connecting the malonate moieties and the central TTF due to formation of stable donor-acceptor interaction.
4. Iodine was not suitable reagent for generation of α-halomalonate derivative *in situ* at cyclopropanation reaction of fullerene C₆₀ with 2-(3,7-dioxa-4,6-dioxanonilthio)-3-methylthio-6,7-bis(pentylthio)tetrathiafulvalene because it oxidized TTF unit before desirable intermediate was formed.
5. Different acidity of methano[60]fullerene dicarboxylic acid and fullerene dihydrofuro-fused carboxylic acid was the main reason for formation of bistrimethylammonium salt of methano[60]fullerene dicarboxylic acid unlike other case.
6. The series of novel 1,4-dihydropyridine's (1,4-DHP's) possessing remarkable antioxidant activity (AOA) have been synthesized and could be further used to obtain novel fullerene derivatives bearing 1,4-DHP-fullerene C₆₀ units. These compounds are expected to bring about original properties due to possible synergism of AOA ability of both structural moieties.

Acknowledgments

I wish to express my sincere gratitude to Professor Ojars Neilands for being my scientific supervisor, teacher of independent thinking, for support, helpful advice and inexhaustible scientific ideas which, sadly, were not completed.

I am thankful to Professor Valdis Kampars and Professor Gunārs Duburs for assistance in completion of my work and guidance.

Many thanks to Dr.chem. Gunars Tirzītis, Dr.chem. Jānis Uldriķis and Professor Gunārs Duburs for creating a stimulating intellectual atmosphere and practical support at the beginning of my work in the laboratory. I am thankful to my colleagues at Latvian Institute of Organic Synthesis, Laboratory of Membrane active compounds and β -diketones for their helpful advice at work and nice company during leisure time.

I thank with all my heart my present and former colleagues at Riga Technical University: Austris, Raina and Ineta for friendly support at the first time in the new laboratory team: Juris, Dacīte, Natasha, Jeļena, Māris, Nelli, Modris, Jana, Zane, professor Raimonds Valters and others for their kindness and helpful advice, as well as a marvelous company during leisure hours that makes life more fun.

Especially I wish to express my sincere gratitude to Jana for good advice, friendly support and helping me with revision of my thesis.

I am grateful to Maija for friendly support and consultation about biological application of fullerenes.

I am grateful to Dr. Baiba Turovska for consultation about electrochemistry of fullerenes and tetrathiafulvalenes.

I am thankful to my father and sister Aiva for support and love.

I am thankful to Danish Ministry of Higher education for Nordic scholarship and the possibility to stay in the Department of Chemistry Odense University at Professor Jan Becher group and CISMI, Copenhagen University at Professor Kjeld Schaumburg group.

I thank my friends and other colleagues for friendship and support.

Supported by grant from the European Social Fond.

Darba rezultāti atspoguļoti sekojošās publikācijās un tēzēs:

The results of this thesis have been presented in the following publications and papers:

1. Plotnietse M., Tirzitis G., Uldrikis Ya., Koronova Zh., Tirzite D., Makarova N., Duburs G. - Synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives having a oxy-, alkoxy-, or dimethylaminophenylsubstituent in the 4 position, their antioxidant activity, and their binding to phospholipid membranes. - *Chem. Het. Comp.*, 1996, 32, pp. 1166-1172.
 2. Plotnietse M., Makarova N., Popelis Yu., Tirzitis G. - Derivatives of 1-H-2-benzazepin-1-one as products of the Hantsch reaction. - *Chem. Het. Comp.*, 1998, 34, pp. 1198-1200.
 3. Plotniece M, Shabanova El., Neilands O., Schaumburg Kj. - Dihydrofuro-fused Fullerene C₆₀ Derivatives: Side-Chain Reactions and Characterization. - *Acta Chem. Scand.*, 1999, 53, pp. 528-529.
 4. Plotniece M, Kampars V. - Fulerenu reakcijas un izmantošana. - *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 2004, 4, 311-335 lpp.
-
1. Plotniece M., Koronova Z. - Chemistry of 4-phenyl-1,4-dihydropyridine antioxidant and membranotropic agents. - IXth Conference on Organic Chemistry and Biochemistry of Young Scientists, 1995, Praha (The Czech Republic); Abstr. book pp. 62-63.
 2. Plotniece M, Neilands O. - Sidechain reactions of dihydrofuro-fused fullerene C₆₀ derivative. - Xth Conference on Organic Chemistry and Biochemistry of Young Scientists, June 15-20, 1998, Praha (The Czech Republic); Abstr. book pp. **87-88'**.
 3. Plotniece **M.**, Neilands **O.** - Side-chain reactions of fullerene C₆₀ derivatives. - 37th **IUPAC Congress and 27th GDCh Meeting**, August 14-19, 1999, Berlin (Germany); Abstr. book p.564.
 4. Plotniece M., Tilika V., Neilands O. - Cycloaddition of isatoic anhydride derivatives to fullerene C₆₀ - International Conference on Organic Synthesis, BOS 2002, June 23-27, 2002, Vilnius (Lithuania); Abstr. book p. 106.
 5. Davidenko N.A., Kuvshinsky N.G., Melenevsky D.A., Derevyanko N.A., Ischenko A.A., Kulinich A.V., Neilands O., Plotniece M. - Polymeric compositions having near IR photoconduction. - 5-th international Conference ELECTRONIC PROCESSES IN ORGANIC MATERIALS (ICEPOM-5), May 24-29, 2004, Kyiv (Ukraine); Abstr. book p. 4.14.