

Облегченный синтез аддуктов фуллерена C₆₀ с аминокислотами

Андреев С.М.¹, Турецкий Е.А.¹, Сиднев А.С.¹, Пархоменко А.А.¹, Сапрыгина Л.В.¹, Шатилов А.А.¹, Шатилова А.В.¹, Курмашева Р.А.¹, Хаитов М.Р.¹

sm.andreev@nrcii.ru

¹ ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

Введение. Аддукты фуллерена C₆₀ с аминокислотами интересны в свете создания новых лекарственных средств с высокой проникающей способностью с антиоксидантной, противоопухолевой и противовирусной активностью. Большинство способов их получения основаны на гетерогенной реакции свободной аминокислоты с фуллереном в водно-органических щелочных средах, часто при повышенной температуре, однако в этих условиях может происходить также окисление и гидроксилирование фуллерена.

Цель. Синтез аддуктов фуллерена апротонной среде, используя гидрофобные триметилсилильные (TMS) производные аминокислот. Разработка платформы для удобного синтеза конъюгатов фуллерена с пептидами и полифенолами, как препаратов с антиоксидантной и антимикробной активностью.

Материалы и методы. Фуллерен C₆₀ (99.95%, НеоТехПрод, Россия). Кристаллические аминокислоты переводили в TMS-производные с помощью N, O-бис-(триметилсилил)-ацетамида в диметилформамиде, или N-метилпирролидоне или диметилсульфоксиде, или вообще без растворителя при комнатной температуре, или при легком нагревании. Реакцию (суспензия фуллерена) проводили при комн. т-ре (1-3 дня). Аддукт выделяли либо обработкой водой (TMS-группа мгновенно удаляется водой), либо осаждением из органической среды эфиром. Для получения аддукта с лизином использовали производное H-Lys(ε-Вос)-ОН. Галловую кислоту присоединяли к аддуктам фуллерена с лизином, серином и треонином, используя карбодимиды.

Результаты и обсуждение. Синтезированы аддукты C₆₀ с аминокислотами Lys, Arg, Trp, Ser, Thr, Met, Asp (ε-аминокапроновая), Cys, Asp, а также дипептидом Lys-Lys, трис(гидроксиметил)аминометаном и галловой кислотой. Продукты охарактеризованы УФ-, ИК-, масс-спектрами, элементным анализом, данными динамического светорассеяния в водном растворе (размер частиц, дзета-потенциал), кривыми кислотно-основного титрования. Молярное соотношение адденд/C₆₀ находится в диапазоне 3 – 8. Растворимость ионогенных аддуктов воде зависит от концентрации и величины pH. Анализ степени гидратации (связанной воды) аддукта C₆₀(-α-Lys)_n, полученного в безводной среде после лиофилизации его водного раствора показал отсутствие присоединенной воды, что подтверждалось и ИК-спектроскопией. Аддукт, содержащий галловую кислоту показывал сильную антиоксидантную активность в тесте DPPH. Ряд аддуктов использовали в анализе их взаимодействия с арилуглеводородным рецептором (AhR).

Выводы. В реакционной среде TMS блокирует все водородные связи, однако, несмотря на замещение одного протона первичной аминогруппы аминокислоты ее нуклеофильность сохраняется благодаря электрон-донорным свойствам TMS. Аддукт C₆₀(-Lys), функционализированный малеимидной группой, является удобной платформой для дизайна новых соединений, в частности, присоединения свободных пептидов и белков. Ранее нами была синтезирована коллекция гибридных соединений в форме конъюгатов фуллерена C₆₀ с катионными дендримерными пептидами и изучена их антибактериальная активность [1].

Ссылки

1. Galkina, A. A., Bolyakina, D. K., Shatilova, A. V., Shatilov, A. A., Babikhina, M. O., Golomidova, A. K., Andreev S.M., Sherashakova N.N., Khaitov M.R. *Extreme Med.*, 2023, 3, 53-60, doi: 10.47183/mes.2023.036.