

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.