

Аддукт фуллерена C_{60} с L-лизинем с α -амино-присоединением как платформа для синтеза препаратов с антиоксидантной активностью

Сиднев П.С.^{1,2}, Андреев С.М.¹, Турецкий Е.А.¹, Хаитов М.Р.¹

sid-pronis@mail.ru

¹ ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

² ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет»

Введение.

Аддукты фуллерена C_{60} представляют значительный интерес как перспективные соединения для создания биологически активных препаратов, обладающих антиоксидантной, противоопухолевой и противовирусной активностью. Одним из подходов к решению проблемы гидрофобности фуллерена является функционализация фуллереновой сферы аминокислотами. В свою очередь C_{60} -аддукты с лизином являются удобной платформой для присоединения к ней биологически активных соединений, аминокислот, пептидов и полифенолов, в частности галловой кислоты (ГК), которая является природным фенольным антиоксидантом и структурным фрагментом ряда флавоноидов, обладая множественными биологическими активностями.

Цель. Разработка метода синтеза водорастворимого аддукта фуллерена с L-лизинем, $C_{60}(\text{Lys})_n$, с селективным ее присоединением через α -аминогруппу. Для синтеза аддукта использовать силильный метод в апротонной среде, что в отличие от известного «водно-толуольного» метода в щелочной среде, позволяет избегать образования фуллеренолов и решать проблему следов толуола в аддукте. Выбрать оптимальные способы конъюгированием полученного аддукта с ε -Вос- производным L-лизина ГК. Провести анализ антиоксидантной активности полученного конъюгата в сравнении с водной дисперсией C_{60} , различными C_{60} -аддуктами и аскорбиновой кислотой.

Материалы и методы. В работе использовали фуллерен C_{60} (99,5%, «НеоТехПрод», Россия). ε -Вос-L-лизин силилировали с помощью бис-N,O(триметилсилил)-ацетамида в ДМФА, затем полученное ТМС-производное вводили в реакцию с C_{60} в той же среде. Вос-группу у лизин-аддукта удаляли трифторуксусной кислотой, и дальнейшую очистку аддукта проводили обработкой исчерпывающим диализом. ГК предварительно модифицировали уксусным ангидридом с образованием 3,4,5-три-O-ацетилпроизводного для защиты фенольных гидроксильных групп. Ацилирование C_{60} -лизин-аддукта производным ГК проводили с использованием карбодиимидных реагентов. Продукты охарактеризовали спектральными методами, элементным анализом, анализировали размер наночастиц и дзета-потенциал в водных растворах, используя ДСР. Антирадикальную активность препаратов определяли, используя DPPH-тест.

Заключение. Использование силилирования является простым, удобным и экологически безопасным методом получения аддуктов фуллерена с аминокислотами. Показано, что аддукт C_{60} с лизином является удобной платформой для присоединения фенольных кислот. Аддукт с галловой кислотой показывает высокую антиоксидантную активность, и может рассматриваться как перспективный препарат для терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом.