

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НАНОКЛАСТЕРОВ
И НАНОМАТЕРИАЛОВ

УДК 544.022

ТВЕРДОТЕЛЬНЫЙ ЯМР АМИНОКИСЛОТНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

© 2019 г. О. В. Ямскава^{a,*}, Ю. Г. Колягин^b, В. С. Романова^a, А. С. Егоров^a, Д. В. Курилов^c,
И. А. Ямсков^a, Н. Д. Зубарева^c, Л. М. Кустов^{b,c}

^aРоссийская академия наук, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия

^bМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

^cРоссийская академия наук, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Москва, Россия

*e-mail:olga_yamskova@mail.ru

Поступила в редакцию 18.04.2018 г.

Методом твердотельного ЯМР исследованы аминокислотные производные фуллерена C₆₀. Сделан вывод, что рассматриваемые соединения представляют собой производные фуллерена C₆₀ и соответствующих аминокислот, причем присоединение к фуллереновому каркасу происходит по аминогруппе.

Ключевые слова: метод твердотельного ЯМР, производные C₆₀ и аминокислот

DOI: 10.1134/S004445371902033X

В настоящее время большое внимание уделяется производным фуллерена как потенциальным препаратами в биологии и медицине. Известно, что водорастворимые производные фуллеренов C₆₀ имеют широкий спектр биологической активности и являются перспективными с точки зрения создания на их основе эффективных лекарственных средств [1, 2]. Ранее нами был разработан метод синтеза аминокислотных и пептидных производных фуллерена C₆₀, а также показана их высокая биологическая активность [3–6]. Важное значение для понимания реакционной способности и молекулярных механизмов действия этих соединений имеет установление их молекулярной структуры. С помощью аминокислотного анализа удалось показать, что происходит присоединение только одного остатка аминокислоты или пептида к фуллереновому каркасу. Тот факт, что присоединение происходит по аминогруппе подтверждено исследованиями полученных аддуктов методами ИК-спектроскопии [7], данными электрофореза [3] и квантово-химическими расчетами [8]. Однако для получения ЯМР-спектров в растворе неожиданным препятствием оказалась значительная ассоциация этих соединений как в водных растворах, так и в органических растворителях [9–11], что приводило к сильному уширению линий в спектрах и невозможности однозначно показать появление ковалентной связи C–N в соответствующем производном C₆₀ и аминокислоты или пептида. Поэтому в данной работе для получения ЯМР-спектров

целесообразным представлялось использовать твердотельный ЯМР, который лишен выше упомянутых недостатков.

В качестве объектов исследования нами были выбраны следующие аминокислотные производные фуллерена C₆₀, полученные по описанной ранее методике [3]: N-(моногидрофуллеренил)-β-аланин (I), N-(моногидро-фуллеренил)-6-аминогексановая кислота (II), N-(моногидрофуллеренил)-L-валин (III) и N-(моногидрофуллеренил)-L-пролин (IV) (схема 1).

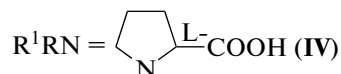
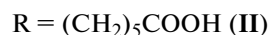
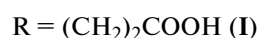
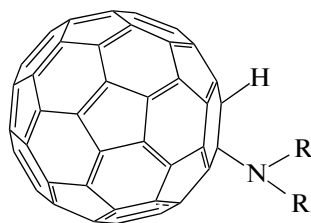


Схема 1.

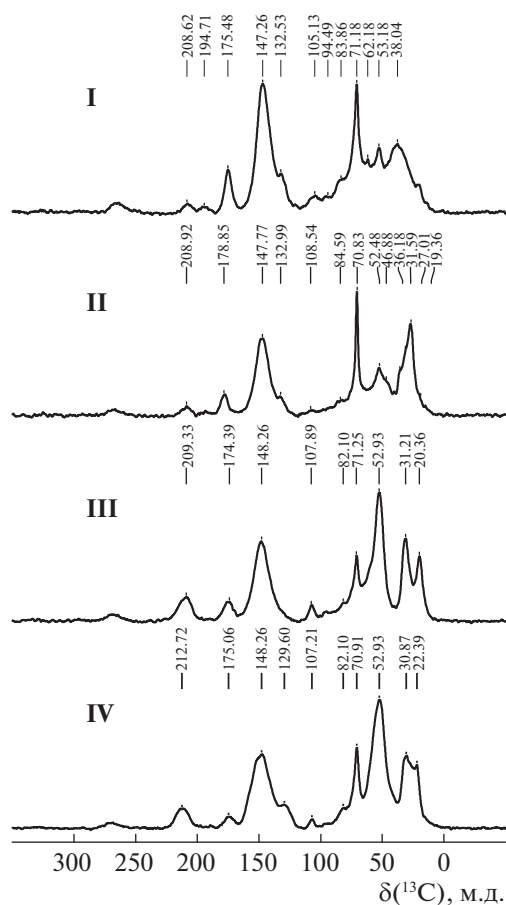


Рис. 1. ^{13}C КП/ВМУ ЯМР спектры соединений: N-(моногидрофуллеренил)- β -аланин (I), N-(моногидрофуллеренил)-6-аминогексановая кислота (II), N-(моногидрофуллеренил)-L-валин (III) и N-(моногидрофуллеренил)-L-пролин (IV).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ВМУ (вращение под “магическим” углом) ^{13}C были получены на спектрометре ЯМР AVANCE-II 400WB фирмы BRUKER с частотами 400.1 и 100.4 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно (рисунок 1). Для регистрации спектров использовался двухканальный твердотельный датчик с системой ВМУ с внешним диаметром ротора 4 мм. Образец в виде порошка помещался в специальные ВМУ-ротаторы из оксида циркония. Во время регистрации спектров образец вращался со скоростью 12000 Гц. Спектры ЯМР ВМУ на ядрах ^{13}C регистрировались с использованием методики переноса поляризации с линейно убывающим импульсом по ядрам ^1H во время переноса поляризации [12, 13] и высокомогущей развязкой SW-TPPM ($\tau = 8$ мкс, $\phi = 15^\circ$) по протонам во время регистрации спектра [14]. Время контакта составляло 2 мс, время между сканами – 2 с, время 90-градусного импульса по ^1H – 5 мкс. В качестве внешнего стандарта шкалы химических сдвигов использовался кристалличе-

ский алмаantan [15, 16]. Спектры были обработаны с использованием программного пакета Topspin 2.3 фирмы Bruker.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Спектры $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ КП/ВМУ (КП – кросс-поляризация) для всех охарактеризованных образцов содержат несколько групп сигналов, из которых, в целом, можно выделить сигналы, относящиеся к углеродным атомам фуллеренового остова и присоединенной аминокислоты (β -аланин, 6-аминогексановая (капроновая) кислота, а также L-пролин и L-валин). Интенсивные сигналы в области 120–160 м.д. соответствуют sp^2 -гибридным атомам углерода в фуллерене C_{60} . Присоединение аминогруппы к фуллерену происходит с одновременным образованием связей С–N и С–Н, причем оба указанных атома углерода при образовании аддукта переходят в sp^3 -гибридное состояние со смещением сигналов в спектре в область с более низким значением химического сдвига. В спектрах наблюдаются характерные сигналы около 53 и 71 м.д., которые отвечают sp^3 -гибридному состоянию атомов углерода фуллеренового остова, связанного с азотом [17] и водородом [18]. В случае L-пролина и L-валина сигнал в области 53 м.д. перекрывается с сигналами от аминокислоты.

Важно отметить, что фрагмент С–Н, по-видимому, может подвергаться спонтанному окислению кислородом воздуха с образованием гидроксильной формы соответствующего производного фуллерена, на что убедительно указывает сигнал в области 85 м.д. [19].

Обширная группа сигналов отвечает атомам углерода в остатках аминокислот (β -аланин – 38 и 175.5 м.д., 6-аминогексановая кислота – 19.4, 27.1, 31.6 и 178.9 м.д.; L-пролин – 22.4, 30.9, 52.9 и 175.1 м.д.; L-валин – 20.4, 31.2, 54.1 и 174.4 м.д.). На всех спектрах также имеется довольно интенсивный сигнал в районе 210 м.д., который, вероятно, может быть отнесен к остаточным количествам ацетона, используемого в качестве растворителя при выделении продуктов реакции присоединения аминокислот к фуллерену C_{60} .

Методом туннельной сканирующей микроскопии ранее было установлено, что даже при высушивании происходит удерживание мицеллами молекул используемого растворителя [19]. В настоящей работе упомянутое выше обстоятельство подтверждено появлением в спектре сигналов остаточных количеств растворителя.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований с использованием метода твердотельного ЯМР однозначно подтверждено, что присоединение к фуллереновому

каркасу происходит по аминогруппе с образованием ковалентной C–N-связи.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00126).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ros T.D.* Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes. Italy. Springer, 2008. 408 p.
2. *Пиотровский Л.Б., Киселев О.И.* Фуллерены в биологии. СПб.: "Росток", 2006. 336 с.
3. *Vol'pin M.E., Romanova V.S., Parnes Z.N.* // Molecular crystals and liquid crystals science and technology. 1996. V. 7. P. 53.
4. Средство для ингибирования ВИЧ- и ЦМВ-инфекций и способ его использования. *Миллер Г.Г., Куц А.А., Романова В.С.* Заявка № 2002101294 от 22.01.02. Пат. № 2196602. Б.И. № 2. 2003.
5. Фармацевтическая композиция для фотодинамической терапии и способ лечения онкологического заболевания с ее использованием. *Лантев В.П., Петров В.В., Андреев С.М., Романова В.С., Панферова Н.Г., Овчинников А.Е.* Заявка № 2005140680 от 26.12.05. Пат. № 2323722 Б.И. № 13. 10.05.2008.
6. Полифункциональные производные фуллерена C₆₀. *Котельников А.И., Романова В.С., Богданов Г.Н., Коновалова Н.П., Писаренко О.И., Котельникова Р.А., Файнгольд И.И., Фрог Е.С., Бубнов Ю.Н., Давыдов М.И., Алдошин С.М.* Заявка 2009140099. Пат. 2462473 от 19.06.2007.
7. *Klemenkova Z.S., Romanova V.S., Tsyryapkin V.A. et al.* // Mendeleev Commun. 1996. № 2. P. 60.
8. *Долинина Т.Ю., Лужков В.Б.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. № 8. С. 1614.
9. *Белавцева Е.М., Романова В.С., Кулешова Е.Ф. и др.* // Биофизика. 2000. Т. 45. № 2. С. 257.
10. *Тимофеева Г.И., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2007. № 12. С. 2307.
11. *Тимофеева Г.И., Тепанов А.А., Лопанов В.А., Романова В.С.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. № 8. С. 1618.
12. *Cook R.L.* // Anal. Bioanal. Chem. 2004. V. 378. № 6. P. 1484.
13. *Metz G., Wu X.L., Smith S.O.* // J. Magn. Reson. Ser. A. 1994. V. 110. I. 2. P. 219.
14. *Thakur R.S., Kurur N.D., Madhu P.K.* // Chem. Phys. Lett. 2006. V. 426. P. 459.
15. *Earl W.L., Vanderhart D.L.* // J. Magn. Reson. 1982. V. 48. P. 35.
16. *Morcombe C.R., Zilm K.W.* // Ibid. 2003. V. 162. P. 479.
17. *Kumar A. and Menon S.K.* // Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures. 2010. V. 18. P. 126.
18. *Meier M.S., Spielmann H.P., Bergosh R.G., Haddon R.C.* // J. Am. Chem. Soc. 2002. V. 124. № 27. P. 8090.
19. *Белавцева Е.М., Киченко Е.В., Романова В.С. и др.* // Изв. РАН. сер. хим. 1996. № 4. С. 876.