

ПРОБЛЕМЫ, ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ  
И АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ

УДК 544.35.03+541.11/.118+544.971.62

АДДУКТЫ ЛЕГКИХ ФУЛЛЕРЕНОВ И АМИНОКИСЛОТ: СИНТЕЗ,  
ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КВАНТОВО-МЕХАНИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

© 2021 г. Н. А. Чарыков<sup>a,b</sup>, В. А. Кескинов<sup>a,\*</sup>, А. В. Петров<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
190013, Санкт-Петербург, Россия

<sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет (ЛЭТИ),  
197022, Санкт-Петербург, Россия

<sup>c</sup> Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета,  
198504, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: keskinov@mail.ru

Поступила в редакцию 09.04.2021 г.

После доработки 08.05.2021 г.

Принята к публикации 11.05.2021 г.

Рассмотрены различные методы синтеза *бис*-, *трис*- и *окта*-аддуктов легких фуллеренов  $C_{60}$  и  $C_{70}$ ; описаны выход и чистота получаемых аддуктов. Идентификация аддуктов проведена группой методов физико-химического анализа: элементный анализ, ИК-, электронная и рамановская спектроскопия, ВЭЖХ, масс-спектрометрия, комплексный термический анализ. Рассмотрено применение на атомно-молекулярном уровне компьютерного моделирования физико-химических свойств методами функционала плотности и молекулярной динамики.

**Ключевые слова:** *бис*-, *трис*-, *окта*-аддукты, легкие фуллерены, аминокислоты, лизин, треонин, аргинин, оксипролин, элементный анализ, ИК-, электронная и рамановская спектроскопия, ВЭЖХ, масс-спектрометрия, комплексный термический анализ, метод функционала плотности, молекулярная динамика

DOI: 10.31857/S0044453721120049

Фуллерены, обладающие уникальными химическими и физическими свойствами, привлекают большое внимание исследователей с момента их открытия в 1985 г. [1] благодаря широким возможностям их перспективного практического использования. Однако они фактически несовместимы с водой и водными растворами [2–5] что накладывает существенные ограничения на их применение. Так, по данным [2], растворимость  $C_{60}$  в воде составляет 0.02 нг/л. То же относится и к большинству производных легких фуллеренов [галоген- (фтор-, хлор-, бром- и иод-), оксо-, amino-, карбоксо-] — они, как правило, весьма малорастворимы в воде и в растворах [5–7]. Между тем водорастворимые формы производных фуллеренов могут находить самое широкое применение в машиностроении, строительстве и, особенно, в медицине и фармакологии (вследствие хорошей совместимости с водой, физиологическими растворами, кровью, лимфой, желудочным соком), косметологии (при использовании водных и водно-спиртовых основ), а также науке и технике. Из всего разнообразия путей, по

которым шли исследования в этом направлении, следует отметить следующие: создание стабильных водных дисперсий фуллерена, например, [8, 9] (размер фуллереновых кластеров зависит от конкретного метода и изменяется в нанометровом диапазоне); получение устойчивых комплексных ассоциатов с гидрофильными веществами [3, 4, 10–12]. И в том, и в другом способе устойчивость систем сильно зависит от среды, в которой они находятся, кроме того, такие продукты не являются индивидуальными веществами, поэтому применение их как исходных реагентов для получения широкого спектра водорастворимых аддуктов фуллерена неприемлемо [13]. Третий путь функционализации фуллеренов — присоединение гидрофильных групп к фуллереновому кору, т.е. получение аддуктов. Данный способ наиболее универсален благодаря наличию у фуллеренов слабосопряженных двойных связей и высокой склонности их к реакции по двойной связи — реакции нуклеофильного и радикального присоединения. Большинство образующихся в результате этих процессов аддуктов имеют доста-

точную стабильность, что позволяет применять дальнейшие химические модификации для создания новых биологически активных веществ [13]. Наиболее известны в химии фуллерена реакции циклоприсоединения, известного в органической химии как диеновый синтез Дильса–Альдера, где  $C_{60}$  всегда выступает в роли диенофила [3, 14]. Реакции одностадийного присоединения первичных и вторичных аминов и реакции прямого присоединения аминокислот и дипептидов к фуллерену идут по радикальному механизму [15, 16]. Полученные соединения стабильны и физиологичны, так как при синтезе используют природные аминокислоты. Последнее было подтверждено биологическими тестами еще в конце 90-х и позднее [17–19]. Таким образом, одна из наиболее важных проблем применимости фуллеренов в биологическом и химическом смысле – создание водорастворимых соединений фуллеренов и получение их производных на основе матриц различных аминокислот. Этой теме и посвящен настоящий обзор.

#### СИНТЕЗ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ АДДУКТОВ ЛЕГКИХ ФУЛЛЕРЕНОВ С АМИНОКИСЛОТАМИ

К настоящему времени синтезированы различные классы водорастворимых производных фуллеренов – фуллеренолов, сложных эфиров с карбоновыми и дикарбоновыми кислотами, с аминокислотами, пептидами и белками и др. [15–53]. Например, полиамино- и полигидроксифуллерены, (а также несколько монофункциональных производных  $C_{60}$ , содержащих полярные боковые цепи) были исследованы еще в первой половине 90-х годов [27, 28]. Так, в обзоре [53] сообщается о большом количестве различных полигидроксилированных производных фуллеренов, протестированных в различных химических и биологических модельных системах, которые показали как свои антиоксидантные, так и проокислительные характеристики. Было предложено несколько механизмов антиоксидантной активности фуллеренола. Кроме того, в этой статье также представлены патенты, касающиеся антиоксидантных свойств фуллеренола. Первая публикация о фуллеренах, содержащих множественные ковалентно связанные заместители производного амина, Хирша и др. [15], датирована 1991 годом. Все производные демонстрировали высокую растворимость в воде [15–30]. Было показано, что чем больше количество водорастворимых групп, добавленных к фуллерену, тем больше его растворимость в воде.

Главная проблема синтеза водорастворимых аддуктов фуллерена с гидрофильными соединениями (аминокислоты, пептиды) – несовместимость по растворимости компонентов реакции:

очень гидрофобного фуллерена и гидрофильных аминокислот. Фуллерен для растворения требует апротонной неполярной среды, а аминокислоты – полярной водной среды. Гетерогенность реакционной системы увеличивает длительность реакционного процесса и уменьшает выход целевого продукта; применяемое при этом нагревание может приводить к рацемизации присоединяемого адденда (аминокислоты, пептида и т.п.) [13].

В США в 2001 г. запатентован метод получения функционализированного фуллерена симметрично расположенными полярными органическими фрагментами, содержащими от 1 до 20 атомов углерода и необязательно дополнительно содержащими кислород или азот [54], однако, из-за сложности и многостадийности его скорее следует считать чисто препаративным. Первое запатентованное решение было принято по получению аминокислотных аддуктов (производное лизина) путем синтеза фуллеренового производного аминокaproновой кислоты и последующего его присоединения к лизиновому производному гликопептида [55]. Для реакции с фуллереном использовали соли аминокaproновой, аминокислотной кислот со щелочными металлами в форме комплексов с 18-краун-6, система гетерогенная: *o*-дихлорбензол – вода, нагрев при 60°C в течение 6–8 ч, после чего растворители отгоняют, остаток обрабатывают насыщенным раствором хлористого калия и водой.

Ряд работ посвящен теоретическому исследованию производных фуллеренов с аминокислотами. В [56] на теоретическом уровне исследована способность фуллерена  $C_{60}$  взаимодействовать с аминокислотами. Как показали расчеты, наиболее благоприятны взаимодействия фуллерена с аргинином, лейцином и триптофаном, что связано с каркасной структурой соответствующих аминокислот (расчеты проводились с использованием DFT-B3LYP/3-21G). В [57] квантово-химическими методами рассчитаны молекулярные структуры гибридных производных  $C_{60}$  с аминокислотами. Более подробно применение расчетных методов на атомно-молекулярном уровне к производным фуллеренов и аминокислот будет изложено ниже в разделе “Компьютерное моделирование физико-химических свойств производных фуллеренов с аминокислотами”.

За последующие годы были синтезированы и изучены (как с точки зрения идентификации и чистоты получаемых продуктов, так и их некоторых физико-химических свойств) не только фуллерены  $C_{60}$ , но и  $C_{70}$ , функционализированные аминокислотами [58–81]. Работы [9, 29, 82–86] посвящены изучению биологической активности полученных водорастворимых производных фуллеренов и аминокислот.

В работе [45] были синтезированы и охарактеризованы амфифильные производные фуллерена  $C_{60}$  с аланином, цистеином и аргинином. Авторы пришли к выводу, что производные фуллерена  $C_{60}$  с аминокислотами способны предотвращать окислительную стресс-индуцированную гибель клеток без очевидной токсичности. В работе [50] синтезировано производное фуллерена  $C_{60}$  с лизинином и изучена его биологическая активность. Авторы [51] синтезировали производное фуллерена  $C_{60}$  с глицином. Изучение цитотоксичности полученного производного на раковые клеточные линии показали, что производное  $C_{60}$  с глицином вызывает гибель раковых клеток. В работах [18, 78] были изучены нейропротективные свойства гибридных структур на основе  $C_{60}$  и производных пролина. Авторы установили, что все изученные соединения обладали антиоксидантной активностью и подавляли глутамат-индуцированное поглощение ионов  $Ca^{2+}$  в синапсоммах коры головного мозга крысы.

Основное число представленных в научной литературе синтезов относится преимущественно к фуллерену  $C_{60}$ , значительно меньшее количество работ относится к синтезу производных на основе фуллерена  $C_{70}$ . Несмотря на кажущуюся близость этих фуллеренов, их биологическое действие и физико-химические свойства могут существенно различаться [80, 81].

Следует отметить, что в большом числе работ не приводятся методики синтеза, а также данные по идентификации производных, а результаты изучения физико-химических свойств производных фуллеренов достаточно ограничены, несмотря на их значимость в оптимизации и разработке основных наиболее перспективных направлений практического использования углеродных нанокластеров. Кроме того, представленные в литературе методики синтеза производных фуллеренов в большинстве своем препаративны и позволяют получать только миллиграммовые количества, а в данных по биологической активности производных фуллеренов не проводится сопоставление и выявление взаимосвязи с физико-химическими свойствами производных [87].

Структурные формулы некоторых аддуктов  $C_{60}$  с аминокислотами представлены на рис. 1.

Структурные формулы некоторых аддуктов  $C_{60}$  с аминокислотами представлены на рис. 1. В табл. 1 представлены схемы синтеза некоторых аддуктов фуллеренов с различными аминокислотами, характеризующиеся конкретным стехиометрическим составом, а также приведены методы их идентификации. Как правило, это ИК-спектроскопия, рамановские спектры, электронная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс, высокоэффективная жидкостная хромато-

графия, (хромато)-масс-спектрометрия, элементный анализ, реже масс-спектроскопия, термический анализ. Некоторые примеры методов идентификации [87] представлены на рис. 2–6 и табл. 2.

### КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ С АМИНОКИСЛОТАМИ

Основные методы теоретического подхода к изучению производных фуллеренов с аминокислотами и расчета физико-химических свойств — теория функционала плотности (DFT — Density Functional Theory) и молекулярная динамика. В основе применения теории DFT лежит зависимость свойств молекул от электронной структуры, тогда как в молекулярной динамике для свойств моделируемых систем определяющую роль играют межмолекулярные взаимодействия, которые опосредованно (через силовые поля), также зависят от электронной структуры.

В работе [65] впервые выполнен расчет теплоемкости для легкого производного фуллерена с аминокислотой  $C_{60}$ –Arg в широком диапазоне температур. Расчеты теплоемкости проведены в гармоническом приближении методом DFT, реализованным в модуле DMol<sup>3</sup> программного комплекса Materials Studio. Оптимизация геометрии  $C_{60}$ –Arg выполнена с использованием функционалов PBE, PW91 и HCTH, полного электронного атомного базиса DNP (4.4) и допуска по общей энергии, равного  $2 \times 10^{-5}$  Хартри.

Расчеты теплоемкости проведены для двух типов молекул  $C_{60}$ –Arg с различным расположением аминокислотных остатков: с равномерным (рис. 7а) и “сатурноподобным” распределением (рис. 7б) при температуре от 50 до 320 К. По результатам расчетов выяснено, что при ~50 К наблюдается очень хорошее согласие между расчетными и экспериментальными данными, при этом систематическое различие увеличивается с повышением температуры и достигает 20% при 320 К. Последний факт связан с существенным вкладом ангармонизма при высоких температурах. Показано, что различные изомеры не влияют на величину теплоемкости.

В работе [88] электронная структура производного  $C_{70}$  и L-треонина ( $C_{70}$ –Thr) рассчитывалась методом DFT, реализованным в модуле DMol<sup>3</sup> (программный пакет Materials Studio) с использованием функционала PW91 с базисом *dnp* (4.4) в полноэлектронном подходе. После полной оптимизации геометрии молекул заряды атомов оценивались по схеме Малликена. Динамические и структурные характеристики  $C_{70}$ , Thr и  $C_{70}$ –Thr определялись классическим методом молекуляр-



Таблица 1. Синтез и идентификация аддуктов легких фуллеренов (C<sub>60</sub>) с аминокислотами

№	Аминокислота, аддукт	Синтез	Идентификация. Методы и условия	Ссылка
1	аргинин, C <sub>60</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> H <sub>8</sub> , (рис. 1а)	производитель – ЗАО ИЛИП	чистота 99.5 мас. % ИК- и УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ	[42, 43]
2	аланин и аланил-аланин, C <sub>60</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NO) и C <sub>60</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	в [16] изучено модифицирующее действие водорастворимых производных C <sub>60</sub> с DL-аланином и DL-аланил-DL-аланином на структуру и проницаемость липидного бислоя фосфатидилхолиновых липосом	отсутствует; ссылка на работы [16] и [45]	[44]
3	β-аланин, цистин и аргинин (рис. 1в, г, д)	аддукты готовились для других производных; аминокислота (10 ммоль) и гидроксид натрия (20 ммоль) растворяли в 3 мл воды, а затем в этаноле (10–20 мл), полученный раствор добавляли в толуольный раствор C <sub>60</sub> (0.1 ммоль, 60 мл) по каплям, затем опять добавляли капли 10% гидроксида тетрабутиламмония при перемешивании; раствор перемешивали при комнатной температуре 60 ч в атмосфере азота; водный слой отделяли от органического слоя, фильтровали, затем добавляли воду (3 мл), этанол (40 мл), чтобы вызвать осаждение продукта, который в дальнейшем переосаждался с H <sub>2</sub> O/EtOH 3 раза. Потом продукт очищали гель-эксклюзионной хроматографией с использованием декстрана (G25, Pharmaceutical Biotech) колонка с H <sub>2</sub> O. Продукт элюировали, затем элюировали непрореагировавшую аминокислоту и гидроксид натрия	не описана, ссылка на более ранние работы [46]	[46]
4	β-аланин (рис. 1в)	получение производного β-аланина C <sub>60</sub> [23] 1.5 г β-аланина и 0.85 г гидроксида натрия растворяли в 3 мл воды, а затем добавляли 20 мл этанола; полученный раствор добавляли в C <sub>60</sub> (раствор толуола) (55 мг, 35 мл) по каплям. Раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота; чтобы убедиться, что реакция была полной, раствор перемешивали 48 ч. Водный слой отделяли от бесцветного органического слоя, фильтровали, разбавляли 3 мл воды; затем добавляли 40 мл этанола, чтобы вызвать осадок продукта, который затем повторно осаждали с H <sub>2</sub> O/EtOH трижды. Затем продукт дополнительно очищали методом ВЭЖХ с использованием декстрана (G-25, Pharmacia Biotech), колонка с H <sub>2</sub> O. Сначала элюировали продукт, затем непрореагировавший β-аланин и гидроксид натрия элюировали. Тест с нингидрином не показал наличия свободного β-аланина в продукте	Продукт охарактеризован методом ИК-фурье-спектроскопия, <sup>1</sup> H ЯМР, <sup>13</sup> C ЯМР, ВЭЖХ и элементный анализ. Аналитические данные синтезированного и очищенного соединения: ИК (KBr) ν: 3384 (NH), 2963 (C-H), 1575, 1407 (COO <sup>-</sup> ), 1258, 1048 (C-N), 599, 528 см <sup>-1</sup> (кор C <sub>60</sub> ); <sup>1</sup> H ЯМР (D <sub>2</sub> O) δppm: 2.27 (d, CH <sub>2</sub> ), 2.80 (d, CH <sub>2</sub> ), 3.56, 3.12, 1.08 (m, C <sub>60</sub> -H); <sup>13</sup> C ЯМР (D <sub>2</sub> O) δppm: 180.7 (s, COOH), 165.0 (m, C <sub>60</sub> ), 37.5 (s, CH <sub>2</sub> ), 38.5 (s, CH <sub>2</sub> ); ESI-MS m/z (%): 1343 (M <sup>+</sup> , 18.8), 1252 (30.0), 1165 (23.7), 1076 (31.3), 985 (13.7), 898 (17.9), 809 (7.95), 720 (100). Рассчитано для C <sub>81</sub> H <sub>49</sub> N <sub>7</sub> O <sub>14</sub> : C 72.38, H 3.65, N 7.30; найдено C 72.01, H 3.59, N 7.34. Результаты показывают: на молекулу C <sub>60</sub> приходится семь β-аланиновых фрагментов	[46–48]

Таблица 1. Продолжение

№	Аминокислота, аддукт	Синтез	Идентификация. Методы и условия	Ссылка
5	цистеин (рис. 1б)	цистеин (2.3 г) и гидроксид натрия (0.85 г) растворяли в 5 мл воды, а затем добавляли 20 мл этанола, полученный раствор добавляли к толуолу C <sub>60</sub> (раствор) (60 мг, 60 мл) по каплям, затем 5 капель 10%-го гидроксида тетрабутиламмония добавляли при перемешивании. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, азотная атмосфера; чтобы убедиться, что реакция завершена, раствор перемешивали 60 ч. Водный слой отделяли от органического слоя клена, фильтровали, разбавили 10 мл воды, затем добавили 60 мл этанола чтобы вызвать осаждение продукта, который в дальнейшем повторно осаждают смесью H <sub>2</sub> O/EtOH трижды. Затем продукт дополнительно очищали гель-эксклюзионной хроматографией с использованием колонки с декстраном (G-25, Pharmaceutical Biotech) с H <sub>2</sub> O. Продукт элюировали, а затем элюировали цистин и гидроксид натрия	Соединение анализировали методами ИК-фурье-спектроскопии, <sup>1</sup> H ЯМР, <sup>13</sup> C ЯМР, LC-MS и элементного анализа IR(KBr) ν: 3425 (NH), 1623 (C–C), 1586 (COO <sup>-</sup> ), 1405 (C–N), 1194 (N–C60), 656 (C–S), 541 (S–S), 527 (C60 core), cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (D <sub>2</sub> O) δ ppm: 4.75 (s), 3.91 (s), 3.22 (s), 3.27 (s), 3.0 (m); <sup>13</sup> C NMR (D <sub>2</sub> O) δ ppm: 172.8, 137–155, 77.4–76.8, 52.2, 51.4, 49.7, 32.7, 32.5; ESI-MS m/z (%): 1801 (M <sup>+</sup> –C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> S, 14.4), 1783 (86.4), 1642 (10.3), 1440 (13.8), 1328 (22.7), 1154 (21.7), 915 (9.63), 840 (21.8), 720 (100). Рассчитано для C <sub>90</sub> H <sub>60</sub> N <sub>10</sub> O <sub>20</sub> S <sub>10</sub> : C 56.25, H 3.13, N 7.29; найдено C 56.13, H 3.19, N 7.34 (мас. %). Согласно результатам, существует пять цистеиновых фрагментов на молекулу C <sub>60</sub> .	[49]
6	лизин (рис. 1е)	N-защищенный фуллеро-пирролидин (30 мг, 0.03 ммоль) растворяли в смеси 1 : 1 толуол/трифторуксусная кислота и перемешивали 12 ч. За реакцией следили с помощью ВЭЖХ (SiO <sub>2</sub> ; толуол/пропанол, 9:1). После завершения снятия защиты растворителя выпаривали и добавляли немного MeOH и снова упаривали. Остаток был поглощен CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , и раствор по каплям добавляли к избытку гексана. Выпавшее в осадок твердое вещество отделяли центрифугированием, промывали небольшим количеством Et <sub>2</sub> O, а затем сушили в глубоком вакууме до получения коричневатого твердого продукта. Выход 25 мг (83.3%), т. пл. 251°C.	Охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК-фурье-спектроскопии, <sup>1</sup> H ЯМР, <sup>13</sup> C ЯМР и масс-спектроскопии. ИК-фурье-спектры показали пики соответствующие фрагменту фуллерена, азометиновой связи и карбонильной группы. Два широких пика, соответствующих N–H-растяжению, получены для продукта, что указывает на снятие защиты с аминокруппы. По расчету: C <sub>78</sub> O <sub>4</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> : C, 83.35; H, 2.15; N, 3.74. найдено: C, 83.26; H, 2.14; N, 3.76 (мас. %); ИК (KBr; см <sup>-1</sup> ) 528(C <sub>60</sub> ), 1600 (CH=N), 1659 (C=O stretching), 3257 (NH stretching), 3497 (NH stretching); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , Me <sub>4</sub> Si, 298 K) δ 1.50–1.97(m, 8H, –CH <sub>2</sub> –), 2.82 (3H, s, N–CH <sub>3</sub> ), 4.1(s, 1H, –CH–), 4.45 (d, <sup>2</sup> J = 9.3 Гц, 1H, HNC–N–), 4.90 (s, 1H, HNC–N–), 5.25 (δ, <sup>2</sup> J = 9.3 Гц, 1H, HNC–N–), 7.16 (δ, 3J = 8.0 Гц, 2H, ArH), 7.57(δ, 3J = 8.0 Гц, 2H, ArH), 7.80 (s, 3H, NH <sub>3</sub> ), 8.23 (s, 1H, CH=N), 12.1(s, <sup>1</sup> H, –COOH) ppm.	[50]

Таблица 1. Окончание

№	Аминокислота, аддукт	Синтез	Идентификация. Методы и условия	Ссылка
7	глицин (рис. 1ж)	Глицин (0.3–5.0 г) и гидроксид натрия (2.2 г) растворяли в 8 мл воды, добавляли 40 мл этанола, полученный раствор добавляли к раствору 35–150 мг C <sub>60</sub> в 30–100 мл толуола или 1,2-дихлорбензола (или диоксана) по каплям. Раствор перемешивали при комнатной температуре, его цвет постепенно менялся от пурпурного до темно-коричневого. После перемешивания в течение 1 ч органический слой становился почти бесцветным. Убедившись, что реакция завершилась, раствор перемешивали 7 суток. Изменение цвета с фиолетового (характерного для C <sub>60</sub> в толуоле) до красно-коричневого. Водный слой отделяли от бесцветного; органический слой, профильтрованный, разбавленный водой до 8.60 мл затем добавляли этанол, чтобы вызвать осаждение продукта, который далее переосаждали из H <sub>2</sub> O/EtOH. Нингидрин-тест показал отсутствие свободного глицина в продукте. После высыхания в вакууме был получен окончательный образец.	ИК-спектры записаны на спектрофотометре Perkin-Elmer FT-IR с использованием дисков KBr – ИК-фурье-спектроскопия (КВг): $\nu$ 3429, 2924, 1598, 1492, 1407, 1316, 1119, 670, 520 (C <sub>60</sub> ) см <sup>-1</sup> . Спектры ЯМР <sup>1</sup> H записаны в D <sub>2</sub> O при 20°C на аппарате Bruker AM 300 МГц. Спектры ЯМР <sup>13</sup> C записаны в CDCl <sub>3</sub> при 20°C. Прибор Bruker AM 75 МГц. <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, D <sub>2</sub> O, TMS): $\delta$ = 3.90–4.10 (CH <sub>2</sub> COO), 5.80–6.10 (C <sub>60</sub> -H) ppm; <sup>13</sup> C NMR (75 МГц, CDCl <sub>3</sub> , TMS): $\delta$ = 45 (CH <sub>2</sub> ), 140–150 (C <sub>60</sub> ), 176 (CO) ppm. (УФ–видимая) спектры поглощения записывали на спектрофотометр Hitachi U-3900. Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили в атмосфере азота с ТА. Приборы термогравиметрического анализатора Q500 при 25–1000°C; скорость нагрева 10 К/мин (метод HiRes).	[51]
8	гидроксипролин (рис. 1з)	Производитель – ЗАО ИЛИП, Санкт-Петербург	Чистота 99.8 мас. % Идентификация: ИК- и УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ	[52]

Таблица 2. Комплексный термический анализ производного C<sub>60</sub> с L-лизином (C<sub>60</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)

№	$T^m$ , °C ( $T_b - T_e$ ), °C	$\Delta m_i/m_0^{calc}$ , %	$\Delta m_i/m_0^{exp}$ , %	Процесс
1	343.15 303.15–433.15	8.2	8.2	$C_{60}(C_6H_{14}N_2O_2)_2 \cdot 5H_2O \rightarrow C_{60}(C_6H_{14}N_2O_2)_2 + 5H_2O$
2	483.15 443.15–578.15	11.6	11.1	$C_{60}(C_6H_{14}N_2O_2)_2 + O_2 \rightarrow C_{60}(NH(CH_2)_4CH_3)_2 + 2CO_2 + N_2 + 2H_2O$
3	673.15 593.15–793.15	11.2	10.6	$C_{60}(NH(CH_2)_4CH_3)_2 + 14O_2 \rightarrow C_{60}(NHCH=O)_2 + 8CO_2 + 10H_2O$
4	863.15 833.15–903.15	2.4	2.5	$C_{60}(NHCH=O)_2 \rightarrow C_{60}NH_2(NHCH=O) + CO$
5	963.15 903.15–1033.15	2.9	2.5	$C_{60}NH_2(NHCH=O) \rightarrow C_{60}(NH_2)_2 + CO$
6	1073.15 1053.15–1093.15	2.8	2.8	$C_{60}(NH_2)_2 + O_2 \rightarrow C_{60} + 2H_2O + N_2$
7	1203.15 109.15–1323.15	>14	>14	Частичное окисление C <sub>60</sub>

Обозначения:  $T^m$  – температура максимума термоэффекта,  $T_b$  и  $T_e$  – температуры начала и окончания термического эффекта,  $\Delta m_i/m_0$  – потеря массы,  $m_0$  – начальная масса [87].

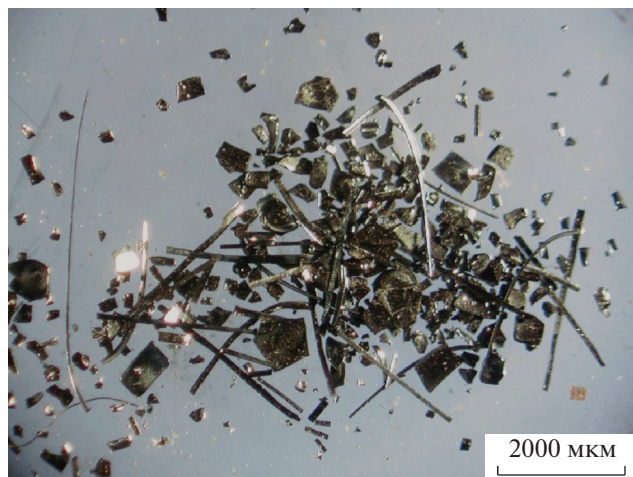


Рис. 2. Фотография кристаллов производного  $C_{60}$  с L-лизином ( $C_{60}(C_6H_{14}N_2O_2)_2$ ).

Распределения электронной плотности для молекул  $C_{70}$ , Thr и  $C_{70}$ -Thr, рассчитанные методом DFT, представлены на рис. 8. Рассчитанные заряды атомов в молекулах Thr и  $C_{70}$ -Thr представлены в табл. 3. Основные особенности полученных результатов связаны с зарядами атомов азота в аминокислоте и в производном фуллерена. Вероятно, электронная система фуллерена притягивает электронную пару атома азота и приводит к уменьшению всех зарядов атомов в аминокислоте. Функция радиального распределения (ФРР) между молекулами воды и атомами азота из аминокислоты (Thr) и производного  $C_{70}$ -Thr представлена на рис. 9. Хорошо видно, что оба атома азота в производных фуллерена защищены

ядром фуллерена и аминокислотными остатками, в то время как отдельные аминокислоты более доступны для воды молекулы. На рис. 9 представлена РФР между атомами углерода ядра фуллерена и молекулами воды. Функционализация фуллерена двумя L-треониновыми группами недостаточна для существенного изменения распределения молекул воды вокруг ядра фуллерена. Радиальные функции распределения между молекулами воды и атомами кислорода из гидроксильной, карбоксильной и карбонильной групп представлены на рис. 10. Анализ полученных результатов показывает, что наиболее близкое положение молекул воды наблюдается у атома кислорода в карбонильной группе.

В работе [89] методом DFT с использованием базиса плоских волн в программе CASTEP рассчитаны значения экранирования для всех атомов углерода молекулы  $C_{60}$ -Arg для интерпретации спектров ЯМР. Расчеты проведены с использованием функционала PBE с набором плоских волн, которые определялись значением cutoff, равным 610 эВ. Спектры ЯМР  $^{13}C$  рассчитаны относительно тетраметилсилана. Сравнение экспериментальных и расчетных спектров показывает, что изомер с “сатурноподобным” (рис. 7б) распределением аминокислотных остатков описывает экспериментальный спектр более адекватно (рис. 11). Последний факт подтвержден расчетом полной энергии изомеров. Различие между полными энергиями “сатурноподобного” и изомера с равномерным распределением аминокислотных остатков составляет 6.5 эВ, т.е. “сатурноподобный” изомер более устойчив.

Для расчета динамической структуры использовался метод классической молекулярной динамики

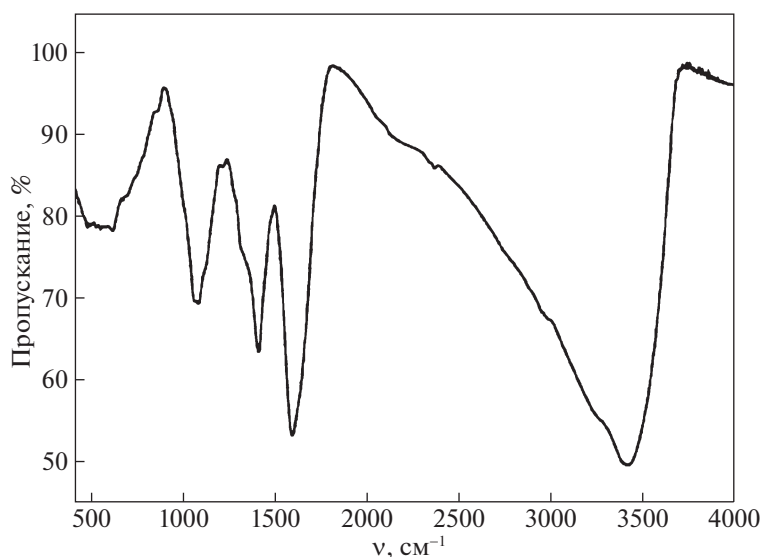
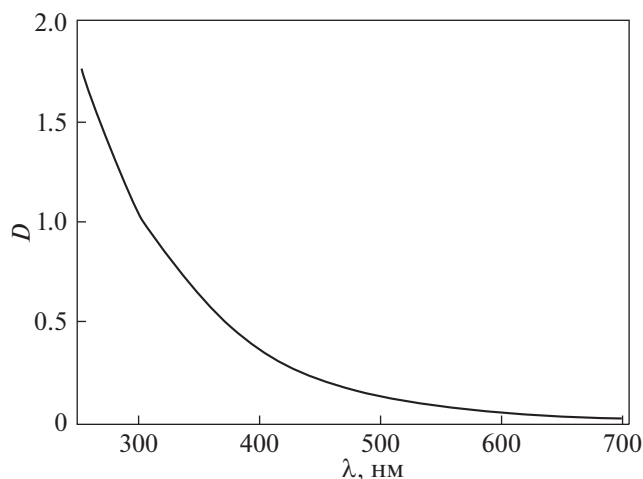


Рис. 3. ИК-спектр производного  $C_{60}$  с L-гидроксипролином ( $C_{60}(C_5H_9NO_3)_2$ ).





**Рис. 4.** Электронный спектр производного  $C_{60}$  с L-аргинином ( $C_{60}(C_6H_{13}N_4O_2)_8H_8$ ).  $D$  – оптическая плотность,  $\lambda$  – длина волны.

в программе FORCITE программного обеспечения Materials Studio. В то же время использовалось силовое поле COMPASS II с соответствующими зарядами. Распределения аминокислотных остатков над ядром фуллера были однородными и “сатурноподобными” (рис. 76). В расчете использовалась ячейка с периодическими граничными условиями, содержащая одну молекулу производного  $C_{60}$ -Arg и 1500 молекул воды. Рассчитана бинарная система  $C_{60}$ -Arg–вода при  $T = 300$  К в ансамбле NVT в течение 1000 пс.

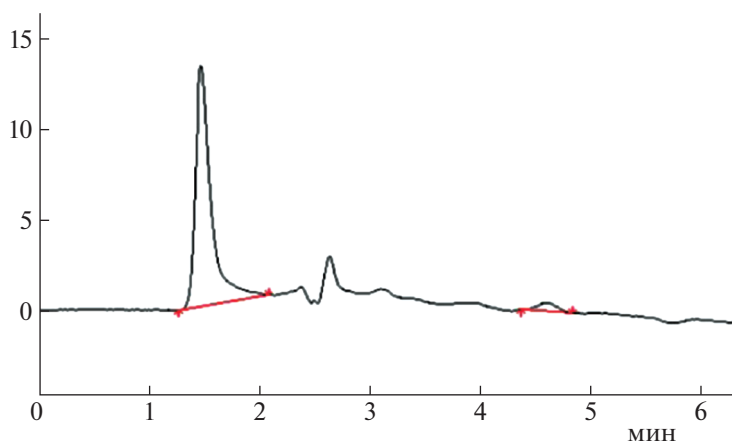
По результатам молекулярно-динамических расчетов можно сделать вывод, что наиболее важной характеристикой, влияющей на взаимодействие производного  $C_{60}$ -Arg с молекулами воды, является стерический фактор. На рис. 12 пред-

ставлены данные о радиальном распределении между каждым типом атомов изомеров  $C_{60}$ -Arg: “сатурноподобное” и равномерное распределения. Можно выделить следующие особенности: (i) в случае “сатурноподобной” структуры молекулы воды располагаются с атомами ядра фуллера ближе, чем с униформой; (ii) атом кислорода гидроксильной группы обоих изомеров наиболее сильно притягивает молекулы воды; (iii) в случае “сатурноподобного” изомера молекулы воды располагаются ближе ко всем атомам молекулы  $C_{60}$ -Arg. Этот факт, вероятно, связан с более высокой степенью ионности “сатурноподобного” изомера.

В работе [90] изомер с полярным расположением аминокислотных остатков гидроксипролина  $C_{60}$ -Нур (см. рис. 13) был выбран исходя из минимума полной энергии, рассчитанной методом DFT, реализованным в программе DMol<sup>3</sup> с функционалом PBE и атомарным базисом DNP, заряды оценивались по схеме Малликена. Для оценки организации молекул воды в водной среде  $C_{60}$ -Нур мы применили метод молекулярной динамики, реализованный в FORCITE, модуль программного комплекса Material Studio. Смоделированная система содержала одну молекулу  $C_{60}$ -Нур и 3000 молекул воды. Мы использовали NVT-ансамбль, длительность 5 нс, шаг по времени 1 фс при температуре  $T = 298.15$  К, силовое поле UFF с расчетными зарядами. В табл. 4 представлены заряды атомов  $a-e$  (рис. 14).

По результатам компьютерного моделирования с использованием метода молекулярной динамики (рис. 13) можно выделить следующие особенности:

молекулы воды расположены ближе всего к атомам кислорода карбоксильной группы (рис. 14, *d, e*) (3.25 и 3.21 Å), благодаря комбини-



**Рис. 5.** Жидкостная хроматограмма производного  $C_{60}$  с L-треонином ( $C_{60}(C_4H_9NO_3)_2$ ). Колонка: “Phenomenex® NH<sub>2</sub>” (150 × 2.0 мм, 5 мкм, 100 Å), элюент: ацетонитрил / водный раствор уксусной кислоты (0.1%) (5:95), 0.2 мл/мин, объем дозируемой пробы 20 мкл, детектирование: диодная матрица.

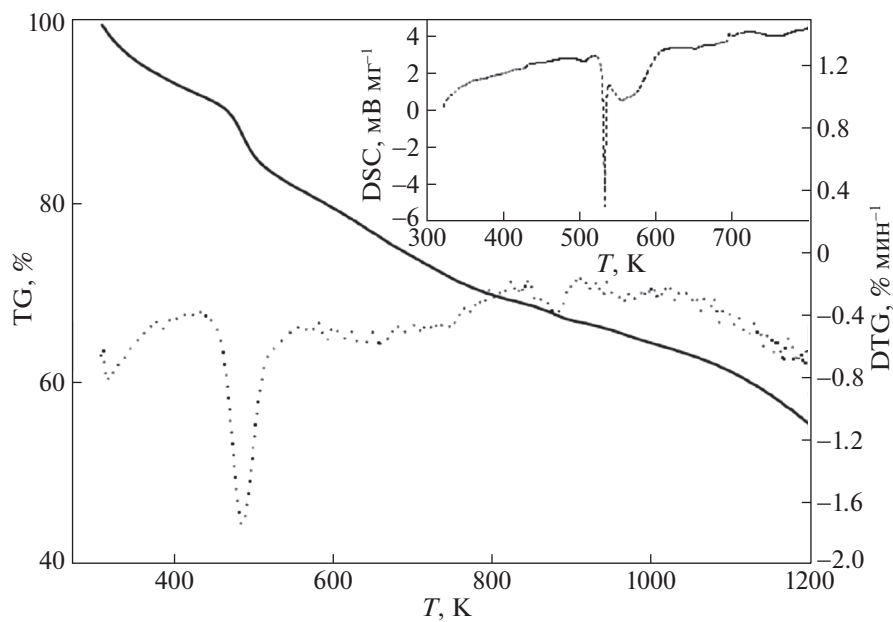


Рис. 6. Термический анализ кристаллогидрата производного  $C_{60}$  с L-лизином ( $C_{60}(C_6H_{14}N_2O_2)_2$ ).

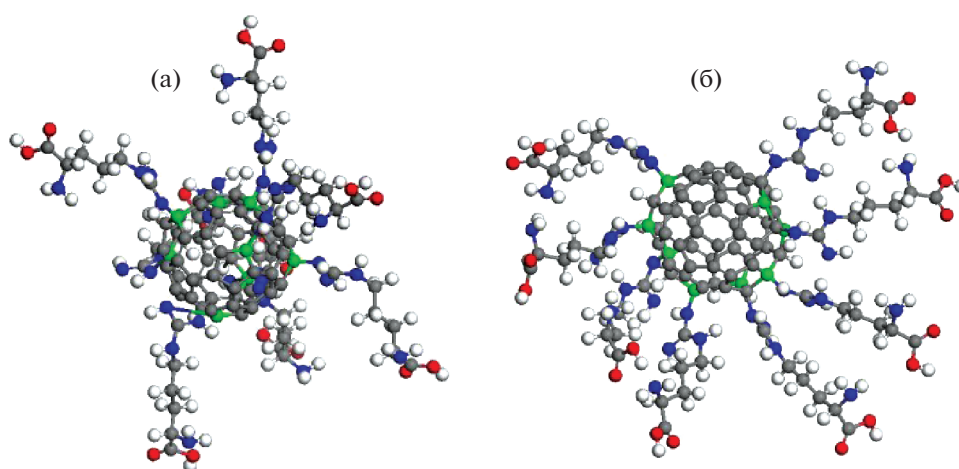


Рис. 7. Производное фуллерена  $C_{60}$ –Arg с равномерным (а) и “сатурнообразным” (б) расположением аминокислотных остатков.

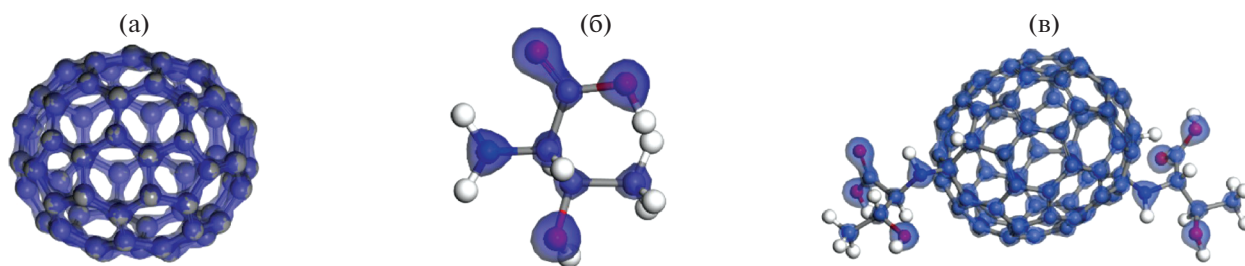


Рис. 8. Распределение электронной плотности в фуллерене  $C_{70}$  (а), треонине (б) и производном  $C_{70}$ –Thr (в).

рованным действиям двух близко расположенных атомов кислорода, чего не наблюдается для более заряженного одиночного атома кислорода гидроксильной группы (рис. 14, *a*) (3.31 Å);

максимальное значение ФРП молекул воды относительно атома углерода ядра фуллерена (рис. 14, *b*), показывает, что молекулы воды приближаются к этому атому намного меньше по сравнению с атомами кислорода аминокислотного остатка;

атомы азота (рис. 14, *c*) (5.55 Å) практически не имеют контакта с молекулами воды вследствие стерических трудностей.

В ряде работ по компьютерному моделированию аддуктов фуллеренов и аминокислот изучаются соединения, в которых аминокислота не связана с фуллереном химической связью, а устойчивый комплекс образуется посредством невалентных взаимодействий. В рассмотренных работах анализируются только взаимодействия между чистым фуллереном и молекулами аминокислот, хотя в работах и проводятся расчеты с модифицированием фуллеренового кора различными атомами и функциональными группами.

Методом DFT были рассчитаны адсорбционные комплексы фуллерена и фенилаланина в газовой фазе и в воде [91]. Для расчетов применялись функционалы M062X и B3LYP с базисом 6-31G(*d*). Было показано, что в выбранных четырех вероятных местах адсорбции молекулы фенилаланина энергия связывания аминокислоты с

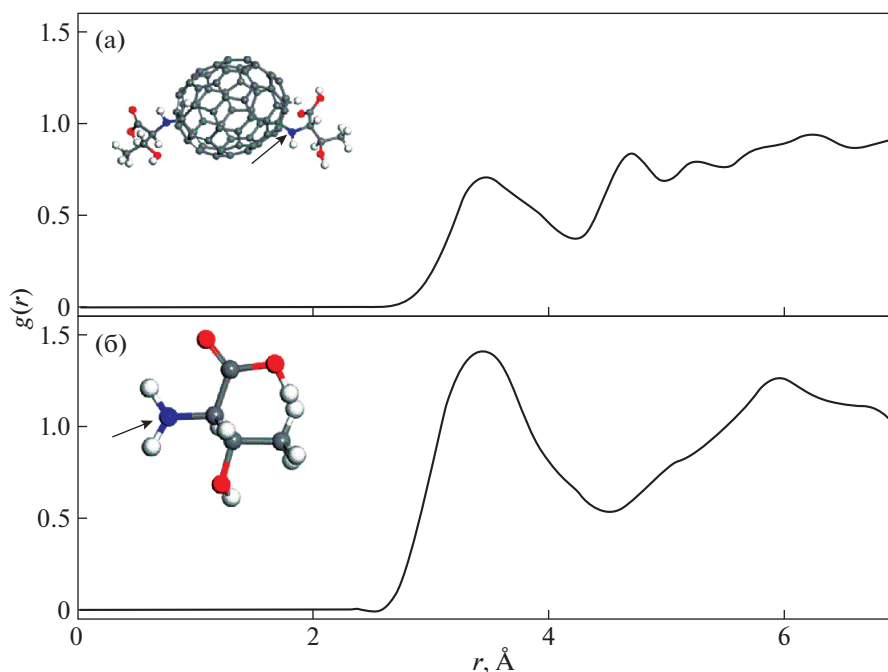
**Таблица 3.** Усредненные заряды (в единицах заряда электрона), атомов азота и кислорода из гидроксильных (–OH), карбоксильных (–COOH) и карбонильных (C=O) групп, определенные по схеме Малликена

Система	O(–COOH)	O(–OH)	O(–C = O)	N
Thr	–0.632	–0.660	–0.337	–0.743
C <sub>70</sub> –Thr	–0.420	–0.496	–0.398	–0.268

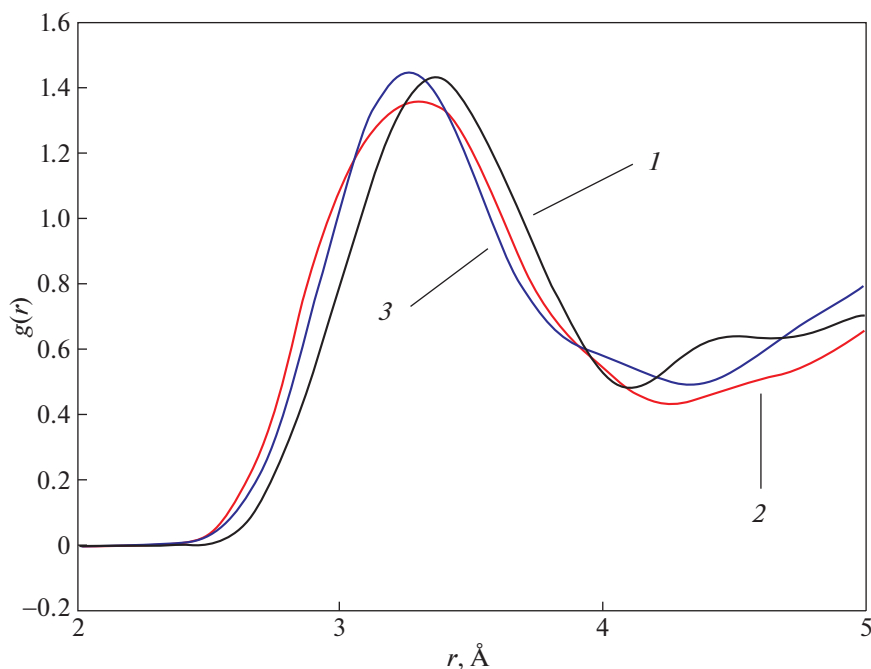
**Таблица 4.** Рассчитанные атомные заряды (в зарядах электрона) производного C<sub>60</sub>–Нур, которые применялись в расчетах методом молекулярной динамики (а–е – см. рис. 13)

Атом	Заряды
O (a)	–0.570
C (b)	0.187
N (c)	–0.561
O (d)	–0.450
O (e)	–0.455

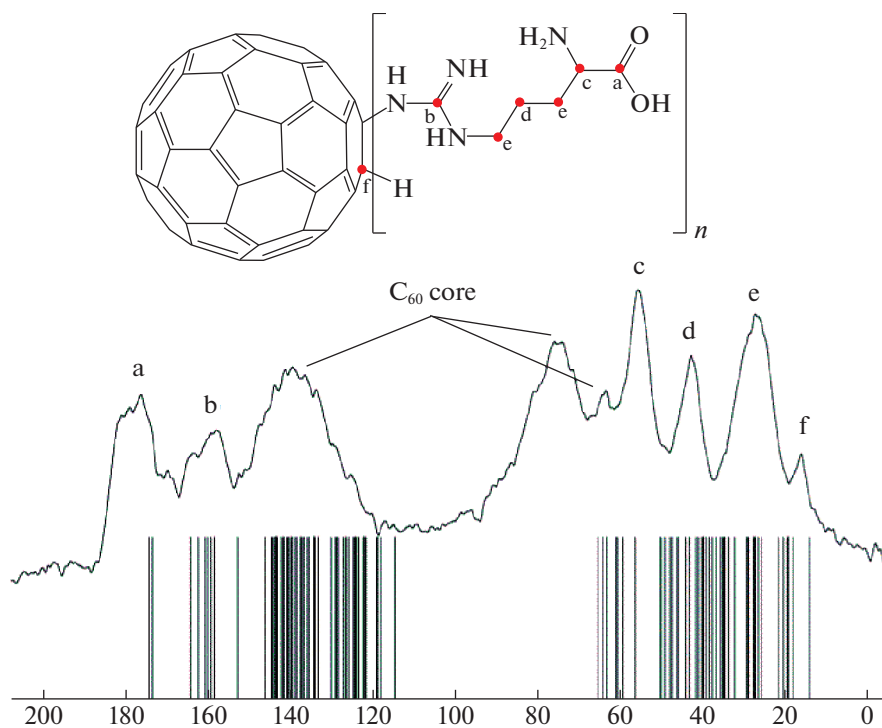
фуллереном зависит от распределения электронной плотности после полной оптимизации геометрии рассчитываемого комплекса. Расстояния молекулы фенилаланина до фуллеренового кора составляли для функционала M062X 3.61 и 3.60 Å в газовой фазе и воде, соответственно, тогда как для функционала B3LYP соответствующие значения составляли 4.38 и 4.45 Å.



**Рис. 9.** Радиальные функции распределения между молекулами воды и атомами азота в C<sub>70</sub>–Thr (а) и в отдельной молекуле треонина (б).



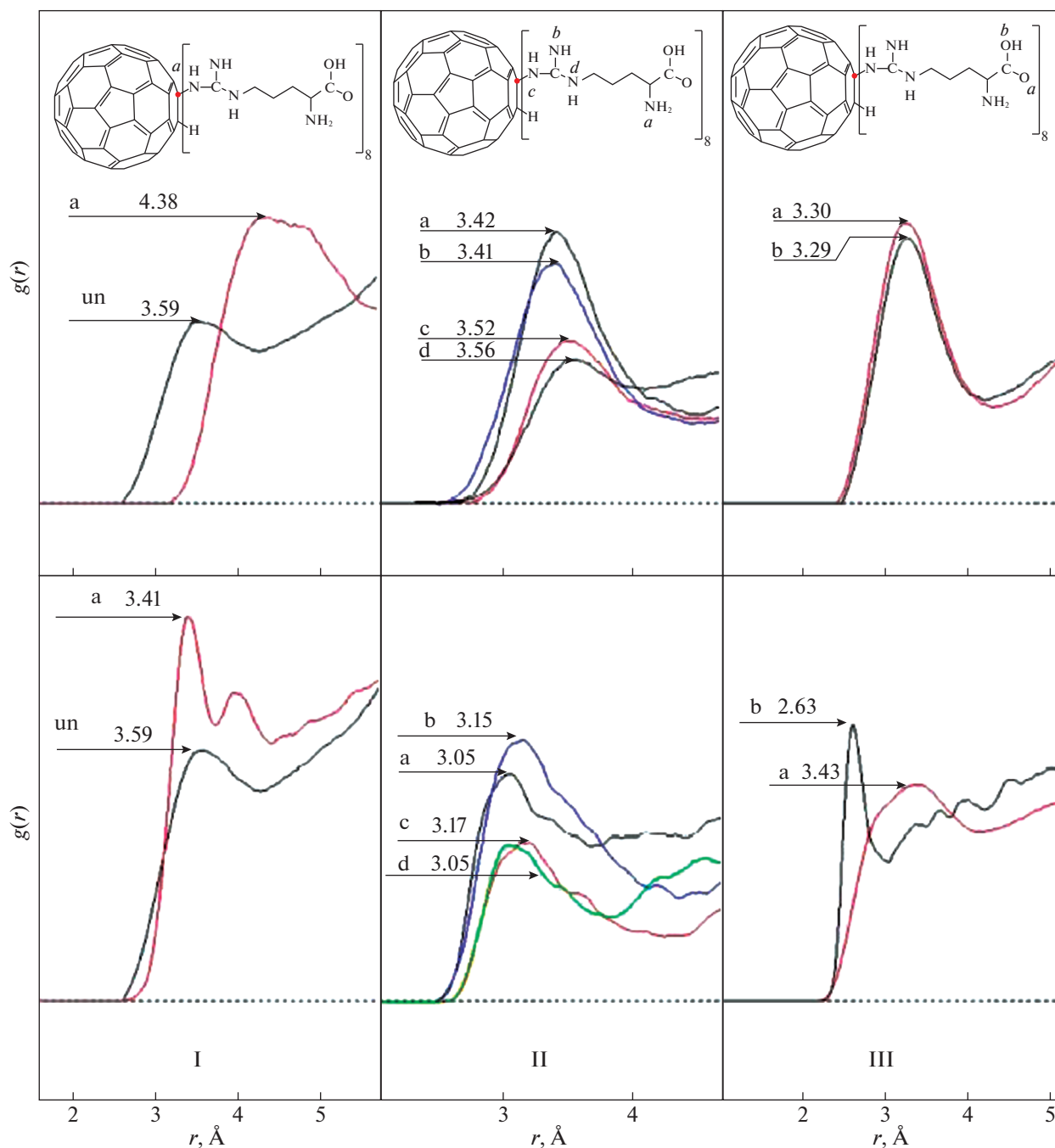
**Рис. 10.** Функции радиального распределения между молекулами воды и атомами кислорода гидроксильной (1), карбоксильной (2) и карбонильной (3) групп.



**Рис. 11.** Экспериментальный спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , полученный с помощью метода CP/MAS (время контакта 2 мс) и рассчитанный с помощью DFT.

Компьютерное моделирование взаимодействия фуллерена  $\text{C}_{60}$  с молекулой L-гистидина представлено в работе [92]. Для расчетов элек-

тронной структуры и полной оптимизации геометрии применялся метод RHF с базисом 6-31G\*. Оценка энергии взаимодействия молекулы ами-

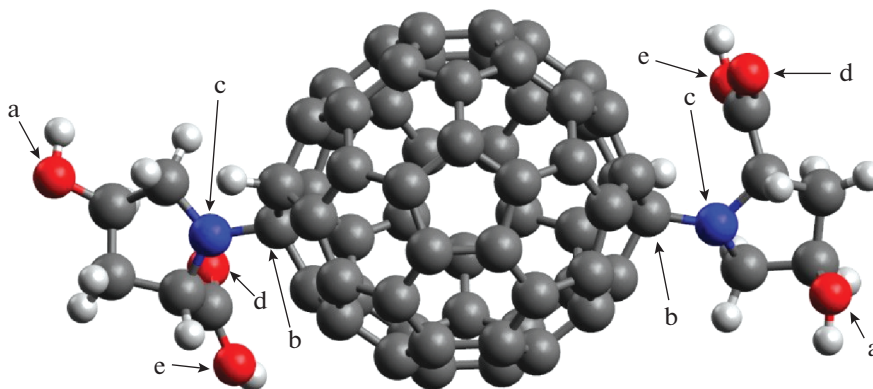


**Рис. 12.** Радиальная функция распределения между атомами кислорода воды и различными атомами производного  $C_{60}$ -Arg; I – атомы углерода остова фуллера, II – атомы азота остатков аргинина, III – атомы кислорода остатков аргинина. Верхние графики соответствуют равномерным распределениям функциональных групп, нижние – “сатурноподобным” распределениям; un – немодифицированный фуллерен.

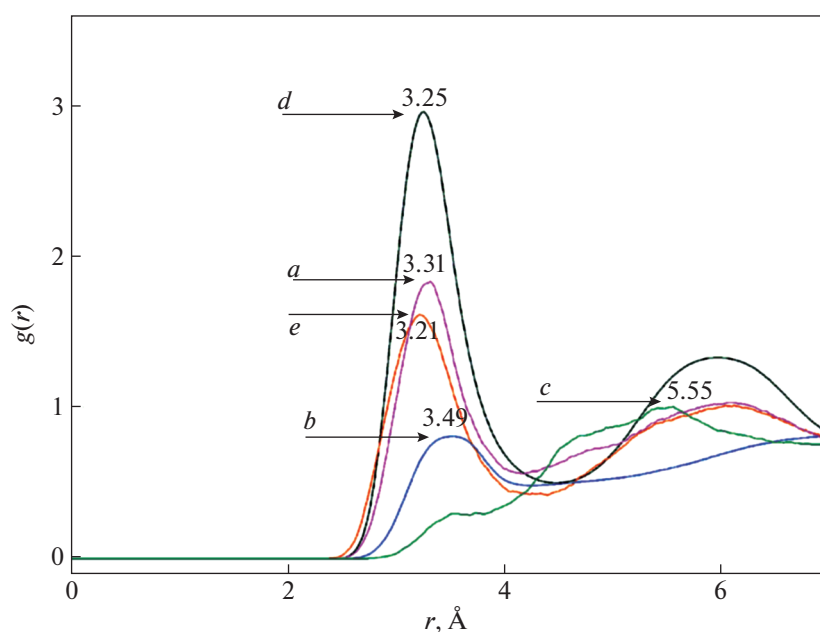
нокислоты и кора фуллера проводилась с помощью метода MP2. Расстояние между атомами водорода молекулы аминокислоты, которые имеют слабо положительный заряд, и между атомами молекулы фуллера определены как 3.0–3.1 Å.

В [93] было изучено невалентное взаимодействие 20 L-аминокислот с фуллереновым кором

$C_{60}$  методом DFT (модуль DMol<sup>3</sup> из пакета Materials Studio), с применением функционала PBE, базиса DNP и поправки Гримме для невалентных взаимодействий. Полностью оптимизировалась геометрия комплексов в газовой фазе и водной среде и рассчитывалась полная энергия системы. В работе проведен сравнительный анализ энер-



**Рис. 13.** Изомер  $C_{60}$ -Нур с полярным расположением аминокислотных остатков. Буквы а–е соответствуют атомам, представленным в табл. 4.



**Рис. 14.** Радиальные функции распределения различных типов атомов в  $C_{60}$ -Нур; *a* – кислород гидроксильной группы, *b* – углеродные атомы модифицированного остова фуллереина, *c* – атом азота, *d* – атом кислорода карбонильной группы, *e* – атом кислорода карбоксильной группы.

гий образования комплексов в вакууме и воде. Показана ограниченность подхода, объясняющего взаимодействие молекулы аминокислоты с фуллереновым кором только гидрофобным механизмом.

Взаимодействию молекулы пролина с поверхностью фуллеренового кора  $C_{60}$  посвящена работа [94]. В расчете методом DFT (реализация в Spartan) применялся функционал B3LYP и базис 6-31G(d). Рассчитывались такие показатели, как оптимальная геометрия (длины связей) и ИК-спектры в интервале температур 298.15–398.15 К, энергия адсорбции, орбитальные энергии НОМО и LUMO. Показано, что адсорбция пролина на

фуллереновом коре эндотермична и невозможна в реальном эксперименте.

Эффективный подход для расчета  $pK_a$  аддукта L-аланин- $C_{60}$  с помощью квантово-химических методов представлен в [95]. Применялись методы HF и DFT (программа Gaussian) с базисом 6-31G(d) и функционалом B3LYP для расчета равновесной геометрии и колебательных частот в газовой фазе. Затем рассчитывались энергии гидратации и электронные энергии в воде (континуальная модель PCM). В работе детально рассмотрены изомеры аддукта и найден наиболее энергетически выгодный; показано, что образование цвиттер-ионов  $COO^- - CH(Me) - NH_2^+$

$C_{60}H$  и  $COOH-CH(Me)-NH_2^+-C_{60}^-$  с отрицательными зарядами, локализованными на  $COO^-$  или  $C_{60}^-$  очень маловероятно.

В [96] методом DFT были рассчитаны энергии взаимодействий фуллерена и пептидов из аминокислот лизина и аланина с функционалами BLYP и VWN и базисом DNP (модуль DMol<sup>3</sup> из пакета Materials Studio). Показано, что функционал BLYP не годится для моделирования такого рода систем, тогда как функционал VWN дает надежные, хотя и несколько заниженные значения. Также в [96] применялся метод молекулярной механики, были исследованы силовые поля AMBER и MM+, входящие в пакет HyperChem. При этом наилучшие результаты относятся к применению силового поля AMBER. Такого рода расчеты наглядно демонстрируют возможности применения расчетных методов и для выяснения природы взаимодействия белковых молекул и фуллерена.

Адсорбция аланина на фуллерене  $C_{60}$  моделировалась методом DFT в работе [97]. Модельный комплекс оптимизировался с применением функционала M062X и базиса 6-31G\* (программа Gaussian). Рассчитывались энергии адсорбции, индексы реакционной способности, атомные заряды и глобальный перенос электронной плотности (GEDT) в газовой и водной среде. Показано, что устойчивое соединение образуется при расстояниях между молекулой аланина и фуллереновым кором в 3.03–3.07 Å.

Невалентные взаимодействия глицина, инкапсулированного в фуллерен  $C_{60}$ , изучены в [98]. Применялся функционал M06-2X и базис 6-311G(d,p). Результаты расчетов показывают, что фуллереновый кор значительно влияет на структуру и электронные свойства молекулы глицина, находящейся внутри. В частности, несмотря на значительное отталкивание молекулы глицина от атомов углерода фуллерена, молекула аминокислоты деформируется и склонна образовывать цвиттер-ион, а пространственное расположение молекулы глицина определяется взаимодействием атома азота с электронной системой фуллерена.

Энергия гидратации аддуктов фуллерена аспарагиновой кислоты и метионина рассчитывалась в работе [99]. Рассматривались объекты, состоящие из фуллеренового остова и пяти однородных аминокислотных остатков. Энергия гидратации рассчитывалась методом DFT с применением как UA- и РСМ-подходов для континуального учета среды, так и обобщенного метода Борна. Заряды на атомах определялись по схеме Малликена после расчета с применением функционала B3LYP и базисов 6-31G(d) и 6-31+G(d,p). Показано, что с помощью обобщенного метода Борна можно достаточно хорошо воспроизводить энергию гидра-

тации для нейтральных и заряженных аддуктов фуллерена  $C_{60}$  и аминокислот.

В работе [100] моделируется адсорбция аминокислоты с фуллереном  $C_{60}$ . Для расчетов применялся метод DFT (программа GAMESS) с функционалом B3LYP и базисом 6-31G\*. Расчеты показали, что наибольшую роль в адсорбции аминокислоты играет электростатическая энергия. При этом электронные свойства и геометрическая структура фуллеренового кора меняется незначительно.

Таким образом, современные методы компьютерного моделирования на атомно-молекулярном уровне позволяют глубже понять как электронные и структурные особенности производных фуллеренов с аминокислотами, так и их физико-химические свойства.

Работа была поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (код проекта № 20-13-50017 Экспансия).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C. et al. // Nature. 1985. V. 318. № 6042. P. 162.
2. Ruoff R.S., Tse D.S., Malhorta R., Lorents D.S. // J. Phys. Chem. 1993. V. 97. № 13. P. 3379.
3. Сидоров Л.Н., Юровская М.А. Фуллерены: учебное пособие. М.: Экзамен, 2005. 688 с.
4. Пиотровский Л.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии: учебное пособие. СПб.: Росток, 1.2006. 336 с.
5. Semenov K.N., Charykov N.A., Keskinov V.A. // J. Chem. Eng. Data. 2010. V. 55. P. 13.
6. Семенов К.Н., Чарыков Н.А., Кескинов В.А. // Журн. физ. химии. 2013. Т. 87. № 1. С. 62.
7. Семенов К.Н., Чарыков Н.А., Кескинов В.А. и др. // Журн. прикл. химии. 2010. Т. 83. № 6. С. 946.
8. Andrievsky G.V., Kosevich M.V., Vovk O.M. et al. // J. Chem. Soc. 1995. V. 12. P. 1281.
9. Парнес З.Н., Романова В.С., Андреев С.М. и др. Адьюванты. Патент РФ 2129436 // 27.04.1999.
10. Andersson T., Nilsson K., Sundahl M. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992. P. 604
11. Yamakoshi Y.N., Yagami T., Fukuhara K. et al. // Ibid. 1994. P. 517.
12. Nakanishi T., Ariga K., Morita M. et al. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2006. V. 284–285. P. 607.
13. Андреев С.М., Башкатова Е.Н., Башкатова Ю.Н. и др. Способ получения аддуктов фуллерена. Патент РФ 2462474 // 27.09.2012 Бюл. № 27.
14. Юровская М.А. // Соросовский образовательный журнал. 2000. № 5. С. 26.
15. Hirsch A., Li Q., and Wudi F. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991. V. 30. P. 309.
16. Романова В.С., Цырякин В.А., Ляховецкий Ю.А. и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 1994. № 6. С. 1154.

17. Масалова О.В., Шенелев А.В., Атанадзе С.Н. и др. // Докл. РАН. 1999. Т. 369. № 3. С. 411.
18. Меджидова М.Г., Абдуллаева М.В., Федорова Н.Е. и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49 № 8–9. С. 13.
19. Андреев С.М., Бабахин А.А., Петрухина А.О. и др. // Докл. РАН. 2000. Т. 390. № 2. P. 261.
20. Friedman S.H., DeCamp D.L., Sijbesma R. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. P. 6506.
21. Sijbesma R., Srdanov G., Wudl F. et al. // Ibid. 1993. V. 115. P. 6510.
22. Schinazi R.F., Sijbesma R., Srdano G. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1993. V. 37. P. 1707.
23. Friedman S.H., Wudl F., Rubin Y., Kenyon G.L. // Proc. Electrochem. Soc. 1994. V. 24. P. 662.
24. Schinazi R.F., McMillan A., Juodawlkis A.S. et al. // Ibid. 1994. V. 24. P. 689.
25. Trigg D.J. // Chemtracts: Org. Chem. 1994. V. 7. P. 57.
26. Schinazi R.F., Bellavia C., Gonzalez R. et al. // F. Proc. Electrochem. Soc. 1995. V. 10. P. 696.
27. Chiang L.Y., Wang L.-Y., Swirczewski J.W. et al. // Org. Chem. 1994. V. 59. P. 3960.
28. Wudl F., Hirsch A., Khemani K. et al. // ACS Syrup. Ser. 1992. V. 481. P. 161.
29. Андреев С.М., Лаптев В.П., Панферова Н.Г. и др. Фармацевтическая композиция для фотодинамической терапии и способ лечения онкологического заболевания с ее использованием. Патент РФ 2323722 // 10.05.2008 Бюл. № 13.
30. Андреев С.М., Башкатова Е.Н., Хаитов М.Р., Пургина Д.Д. Способ получения водных нанодисперсий фуллерена. Патент РФ 2548971 // 20.04.2015 Бюл. № 11.
31. Li J., Takeuchi A., Ozawa M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993. V. 23. P. 1784.
32. Chiang L.Y., Bhonsle J.B., Wang L. et al. // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 4963.
33. Chiang L.Y., Upasani R.B., Swirczewski J.W. // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. P. 10154.
34. Meier M.S., Kiegiel J. // Org. Lett. 2001. V. 3. P. 1717.
35. Szymanska L., Radecka H., Radecki J. et al. // Biosens. Bioelectron. 2001. V. 16. P. 911.
36. Mirkov S.M., Djordjevic A.N., Andric N.L. et al. // Nitric Oxide. 2004. V. 11. P. 201.
37. Kokubo K., Matsubayashi K., Tategaki H. et al. // ACS Nano. 2008. V. 2. № 2. P. 327.
38. Yang J.M., He W., Ping H. et al. // Chinese. J. Chem. 2004. V. 22. № 9. P. 1008.
39. Sheng W., Ping H., Jian Min Z. et al. // Synthetic Communications. 2005. V. 35. № 13. P. 1803.
40. Chiang Long Y. Fullerene Derivatives as Free Radical Scavengers. US patent 5648523. July 15, 1997.
41. Lamparth I., Hirsch A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1994. P. 1727–1728.
42. Shestopalova A.A., Keskinov V.A., Klepikov V.V. et al. // J. Mol. Liq. 2015. V. 211. P. 301.
43. Шестопалова А.А., Чарыков Н.А., Калачева С.С., Семенов К.Н. // В сб.: Химия и химическое образование XXI века, 2015. С. 96.
44. Kotelnikova R.A., Kotelnikov A.I., Bogdanov G.N. et al. // FEBS Letters. 1996. V. 389. № 2. P. 111.
45. Vol'pin M.E., Belavtseva E.M., Romanova V.S. et al. // Mendeleev Comm. 1995. V. 4. P. 129.
46. Hu Z., Guan W., Wang W. et al. // Carbon. 2008. V. 46. P. 99; Cell Biol Int. 2007. V. 31. P. 798.
47. Wang I.C., Tai L.A., Lee et al. // J. Med. Chem. 1999. V. 42. № 22. P. 4614. <https://doi.org/10.1021/jm990144s>
48. Gan L.B., Luo C.P. // Chinese Chem. Letters. 1994. Vol. 5. № 4. P. 275.
49. Hu Z., Guan W., Wang W. et al. // Chem-Biol Interact. 2007. V. 167. P. 135.
50. Kumar A., Rao M.V., Menon S.K. // Tetrahedron Lett. 2009. V. 50. P. 6526.
51. Jiang G., Yi F., Duan J., Li G. // J. Mater. Sci: Mater. Med. 2015. V. 26. P. 1.
52. Semenov K.N., Meshcheriakov A.A., Charykov N.A. et al. // RSC Advances. 2017. № 7. P. 15189.
53. Djordjevic A., Srdjenovic B., Seke M. et al. // J. Nanomaterials. Hindawi Publishing Corporation. 2015. Article ID 567073. P. 15.
54. Friedman S.H., Schinazi R.F., Wudl F. et al. Method of Treatment of Viral Infection Including HIV Using Water Soluble Fullerenes. Патент США US6613771B2 // 15.11.2001
55. Жмак М.Н., Вольпина О.М., Куприянова М.А. и др. Фуллереновое производное гликопептида, обладающее адъювантной активностью. Патент РФ 2124022 // 21.12.1998
56. Leon A., Jalbout A.F., Basiuk V.A. // Chem. Phys. Lett. 2008. V. 452. P. 306.
57. Dolinina T.Yu., Luzhkov V.B. // Russ. Chem. Bull. 2012. V. 61. № 8. P. 1631.
58. Semenov K.N., Charykov N.A., Murin I.V., Pukhareenko Yu.V. // J. Mol. Liq. 2015. V. 202. P. 50.
59. Семенов К.Н., Иванова Н.М., Чарыков Н.А. и др. // Журн. физ. химии. 2017. Т. 91. № 2. С. 318.
60. Noskov B.A., Timoshen K.A., Akentiev A.V. et al. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2017. V. 529. P. 1.
61. Lelet M.I., Semenov K.N., Andrusenko E.V. // J. Chem. Thermodynamics. 2017. V. 115. P. 7.
62. Semenov K.N., Charykov N.A., Meshcheriakov A.A. // J. Mol. Liq. 2017. V. 242. P. 940.
63. Semenov K.N., Andrusenko E.V., Charykov N.A. et al. // Progress in Solid State Chemistry. 2017. V. 47–48. P. 16.
64. Serebryakov E.B., Semenov K.N., Stepanyuk I.V. // J. Mol. Liq. 2018. V. 256. P. 507.
65. Iurev G.O., Lelet M.I., Pochkayeva E.A. et al. // J. Chem. Thermodynamics. 2018. V. 127. P. 39.
66. Burley G.A., Keller P.A., Pyne G.S. // Full. Sci. Technol. 1999. V. 7. P. 973.
67. Bianco A., Da Ros T., Prato M., Toniolo C. // J. Pept. Sci. 2011. V. 7. P. 208.
68. Gan L., Zhou D., Luo C. et al. // J. Org. Chem. 1996. V. 61. P. 1954.
69. Klemenkova Z.S., Romanova V.S., Tsyryapkin V.A. et al. // Mend. Comm. 1996. V. 6. № 2. P. 602.



70. *Enes R.F., Tome A.C., Cavaleiro J.A.S.* // *Tetrahedron*. 2005. V. 61. P. 1423.
71. *Watanabe L.A., Bruiyan M.P.I., Jose B. et al.* // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. P. 7137.
72. *Varon A., Naide F* // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol. 28. P. 31.
73. *Bianco A., Lucchini, Maggini M.* // *J. Peptide Sci.* 1998. V. 4. P. 364.
74. *Bianco A., Bertolini T., Crisma M. et al.* // *Ibid.* 1997. V. 50. P. 159.
75. *Раснецов Л.Д., Шварцман Я.Ю., Лялина И.К. и др.* Способ получения водорастворимых аминокислотных производных фуллера. Патент РФ 2213039 // 27.09.2003 Бюл. № 27.
76. *Котельников А.И., Романова В.С., Богданов Г.Н. и др.* Полифункциональные аминокислотные производные фуллера C<sub>60</sub>. Патент РФ 2462473 // 27.09.2012. Бюл. № 27.
77. *Магдесиева Т.В., Левицкий О.А., Амбарцумян А.А., Кочетков К.А.* Способ получения энантиомерно чистых (s) аминокислот на основе комплекса [(s)-brb-gly] ni (ii), напрямую связанных с фуллереновым ядром через α-углеродный атом, в форме хиральных (a) и (c) 1,4-аддуктов [60]фуллера. Патент РФ 2614247 // 24.03.2017 Бюл. № 9.
78. *Tat'yanenko L.V., Dobrokhotova O.V., Kotel'nikova R.A., et al.* // *Pharm. Chem. J.* 2011. V. 45. № 6. P. 329.
79. *Semenov K.N., Charykov N.A., Postnov V. et al.* // *Russ. Chem. Rev.* 2016. V. 85. P. 38.
80. *Liu Q., Zhang X., Zhang X. et al.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2013. V. 5. № 21. P. 11101.
81. *Liu Q., Zheng J., Guan M. et al.* // *Ibid.* 2013. V. 5. № 10. P. 4328.
82. *Раснецов Л.Д.* Средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов, способ его получения, фармацевтическая композиция и способ ингибирования вирусных инфекций. Патент РФ 2236852 // 27.09.2004. Бюл. № 27.
83. *Пиотровский Л.Б.* // *Рос. нанотехнологии.* 2007. Т. 2. № 7–8. С. 6.
84. *Grigoriev V.V., Petrova L.N., Ivanova et al.* // *Biology Bull.* 2011. V. 38. P. 125.
85. *Kotel'nikova R.A., Faingol'd I.I., Poletaeva D.A. et al.* // *Russ. Chem. Bull.* 2011. V. 6. P. 1172.
86. *Jensen A.W., Wilson S.R., Schuster D.I.* // *Bioorg. Med. Chem.* 1996. V. 4. P. 767.
87. *Семенов К.Н.* Синтез, идентификация, физико-химические свойства и фазовые равновесия в системах, содержащих легкие фуллерены и их производные: Дис. ... докт. хим. наук. СПб.: СПбГУ. 2016. 338 с.
88. *Serebryakov E.B., Zakusilo D.N., Semenov K.N. et al.* // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 279. P. 687. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.02.013>
89. *Ageev S.V., Iurev G.O., Podolsky N.E. et al.* // *Ibid.* 2019. V. 291. P. 111256. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111256>
90. *Meshcheriakov A.A., Iurev G.O., Lutsev M.D. et al.* // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2020. V. 196. P. 111338.
91. *Kaya M.F., Alver Ö., Parlak C. and Ramasami P.* // *Main Group Met. Chem.* 2019. V. 42. P. 135.
92. *Lal B.* // *J. Mol. Model.* 2007. V. 13. P. 531. <https://doi.org/10.1007/s00894-007-0179-6>
93. *Basiuk V.A., González-Luciano E.* // *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures.* 2016. V. 24. P. 371. <https://doi.org/10.1080/1536383X.2016.1163687>
94. *Ahmadi R., Sarvestani M.R.J., Taghaviad R., Rahim N.* // *Chem. Methodologies.* 2020. V. 4. P. 68.
95. *Luzhkov V.B., Romanova V.S., Kotelnikov A.I.* // *Russ. Chem. Bull., Intern. Edition.* 2014. V. 63. P. 567.
96. *Basiuk V.A., Bassiuk M.* // *J. Computational and Theoretical Nanoscience.* 2011. V. 8. P. 243.
97. *Khavidaki H.D., Soleymani M.* // *Phys. Chem. Res.* 2020. V. 8. P. 657. <https://doi.org/10.22036/pcr.2020.227279.1759>
98. *Shahamirian M., Azami S.M.* // *Physics Letters A.* 2019. V. 383. P. 126004. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2019.126004>
99. *Krapivin V.B., Luzhkov V.B.* // *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.* 2019. V. 525 P. 012033 <https://doi.org/10.1088/1757-899X/525/1/012033>
100. *Kiaa M., Golzar M., Mahjoub K., Soltani A.* // *Superlattices and Microstructures* 2013. V. 62. P. 251. <https://doi.org/10.1016/j.spmi.2013.07.010>