

И. А. Нуретдинов, В. П. Губская, О. Г. Синяшин

## НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНОВ, СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ

Ключевые слова синтез производных фуллеренов, биологическая активность.

Разработаны методы получения новых производных фуллерена  $C_{60}$ , содержащие нитроксидные радикалы. Исследовано распределение в организме теплокровных животных новых производных фуллерена методом ЭПР. Впервые были получены трифосфонатные производные бис-метано-фуллеренов. Структура новых трифосфонатных фуллереновых производных подтверждено спектральными методами.

Key words: synthesis of new fullerene derivatives, biological activity.

The methods of obtaining of new  $C_{60}$  fullerene derivatives with nitroxide radicals has been developed. The distribution of new fullerene derivatives in the organism of animals by EPR method has been investigated. For the first time triphosphonate derivative of bis-methanofullerenes were obtained. The structure of new triphosphonate fullerene derivatives is confirmed by spectral methods.

### Введение

Фуллерены были открыты в 1985 г. при изучении состава продуктов возгонки графита в инертной атмосфере. [1]. С тех пор весь научный мир заинтересовался необычными молекулами, состоящими только из атомов углерода.

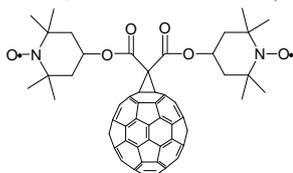
### Обсуждение

Наш интерес к таким молекулам был обусловлен возможностями получения новых биологически активных веществ, способных воздействовать на жизненно важные центры человека. Наша работа была начата в конце 1995 года. Первые опыты были поставлены с целью получения новых фосфорилированных производных фуллерена. Эти соединения были получены на основе производных фос-фонусной кислоты и дифосфонметанов.

Изучение строения и свойств полученных производных фуллерена проводилось спектральными методами ЯМР, ИК, масс-спектрами, ВЭЖХ. и др..

В последнее время нами получены метанофуллерены, содержащие нитроксидный радикал. Соединения этого типа могут быть использованы как биологически активные препараты при лечении раковых заболеваний [2]. В то же время наличие нитроксидного фрагмента позволяет проводить контроль за распределением препарата в организме животного.

Эта часть работы выполнена совместно с проф. Н.П.Коноваловой с сотр. (ИПХФ РАН,Черноголовка, Московской обл.).



бис-  
нитроксидметанофуллерен

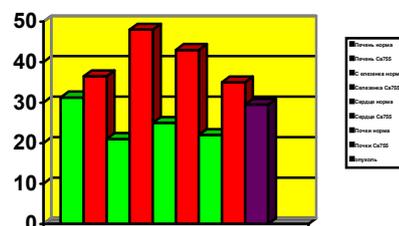


Рис. 1 - Распределение бис-нитроксидного метанофуллерена в организме мышей при внутрибрюшинном введении препарата

Детальное исследование распределения производного метанофуллерена показало, что происходит его проникновение и накопление в разных органах мышей, в том числе в мозге животного.

Это дает основание для направленного поиска новых препаратов на основе фуллерена для лечения болезней мозга теплокровных животных.

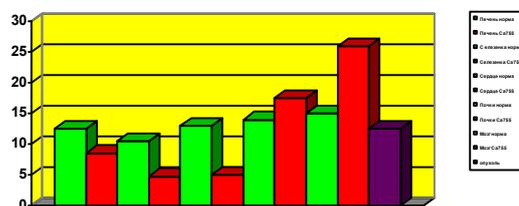


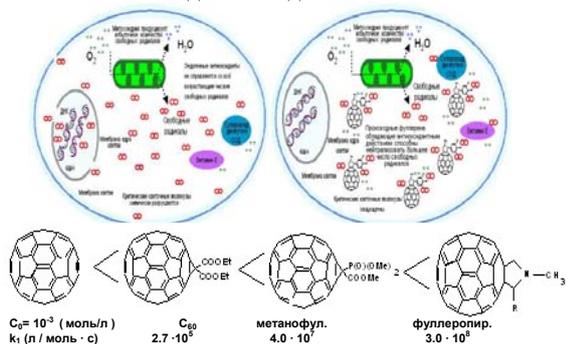
Рис. 2 - Распределение нитроксидного метанофуллерена в организме мышей

Подробное исследование биологической активности бис-нитроксидметанофуллерена показало, что это вещество излечивает до 70% животных больных лейкемией [2].

При поиске новых биологически активных препаратов необходимо решать множество вопросов, связанных с проблемой распределения

активно действующего препарата в организме животного.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ**



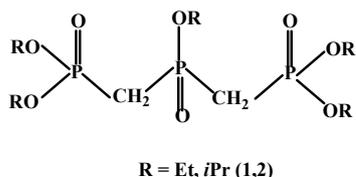
Совместная работа с сотрудниками Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова

Рис.3 Взаимодействие свободных радикалов с производными фуллера исследовано методом ЭПР.

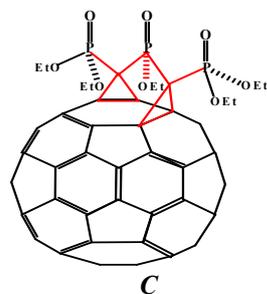
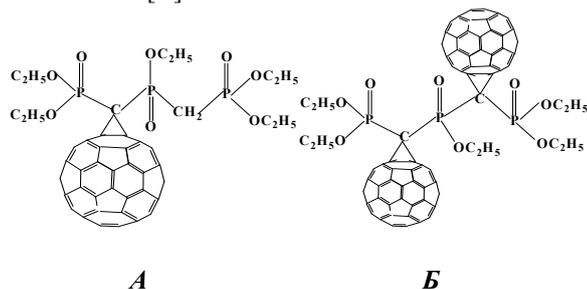
Нами было показано, что функциональные производные фуллера проявляют способность реагировать со свободными радикалами в биологических средах. На этом рис. показано, что функционализация фуллеренов приводит к усилению антирадикальных свойств,

Ранее нами были получены новые метанофуллерены.

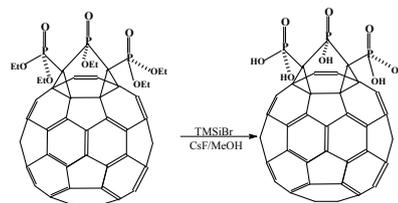
Содержащие бис-фосфонатные фрагменты [4]. В связи с этим было интересно исследовать возможность получения трифосфорных производных фуллера. Для этого нами синтезированы этиловый и изопропиловый эфиры трифосфонбис-метана [5].



В обычных условиях реакции Бингеля это соединение может давать продукты присоединения по одной метиленовой группе [А] по двум метиленовым группам [Б] о двум связям одного шестичленного цикла фуллера во оболочке [С]



Анализ спектральных данных дает основание полагать, что продукт изученной реакции представляет собой продукт бициклопропанирования по связям одного шестичленного цикла фуллереновой оболочки (продукт С). Это согласуется с данными всех спектральных методов. Гидролиз этого продукта дает соответствующую пентатрифосфовую кислоту – формальный фуллереновый аналог аденозинтрифосфорной кислоты, играющей важнейшую роль в жизнедеятельности живых организмов.



Другое направление использования производных фуллера, синтезированных в нашей лаборатории состоит в использовании нитроксильных производных фуллера для лечения болезней костных органов. Эта работа проводится совместно с проф. Н.Б.Мельниковой, зав. кафедрой фармхимии Нижегородской госмед-академии.

**Фосфорсодержащие фуллерены в терапии заболеваний костной ткани ( проф.Мельникова Н.Б.)**

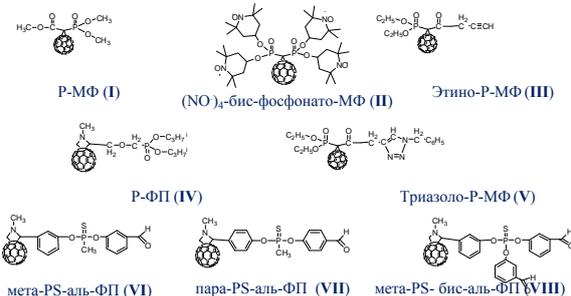
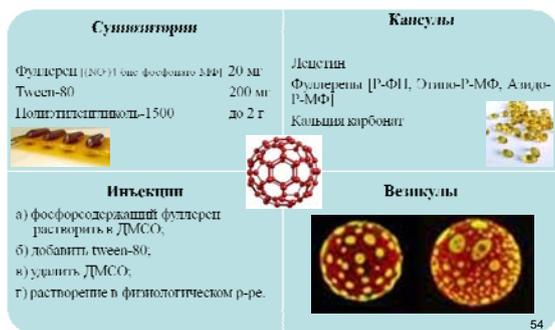


Рис. 4 - Препараты удовлетворяют условию аффинности к кальций содержащему гидроксипатиту костной ткани

Для лучшего взаимодействия производного фуллера с жизненно важными центрами подопытного животного были разработаны специальные формы применения.

**Фосфорсодержащие фуллерены в терапии заболеваний костной ткани**  
**Лекарственные формы (ЛФ) введения фуллеренов**

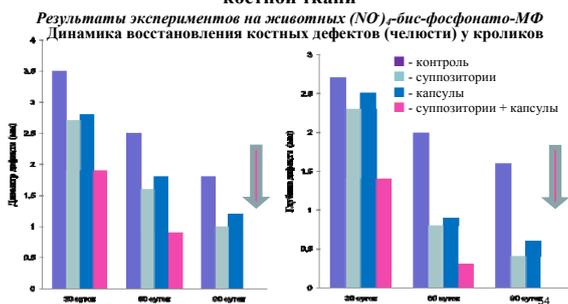


**Рис. 5 - Производные фуллеренов при лечении болезней костных органов животных**

Применение производных фуллеренов для лечения болезней костной ткани имеет значение на разных стадиях развития болезней. В связи с этим разработка методов лечения заболеваний костной ткани животных имеет значение для создания методов лечения заболеваний человека.

В этом случае применение методов лечения болезней разработанных на животных более легко переносятся на болезни человека.

**Фосфорсодержащие фуллерены в терапии заболеваний костной ткани**



**Рис. 6 - Фуллерены в терапии костных заболеваний теплокровных животных**

**Фосфорсодержащие фуллерены в терапии заболеваний костной ткани**



**Рис. 7 - Производные фуллеренов при лечении болезней костных тканей животных**

Таким образом, поиск новых биологически активных препаратов среди производных фуллерена весьма перспективен и может привести к новым лекарственным веществам для лечения тяжелых заболеваний теплокровных организмов.

Авторы доклада выражают свою благодарность за использование результатов совместных исследований проф. Н.Б. Коноваловой с сотр. и проф. Н.Б. Мельниковой с сотр. и сотр. ИОФХ Ш.К. Латыпову, В.В. Янилкину, В.И. Морозову, Г.М. Фазлеевой, Ф.Г. Сибгатуллиной и др.

Авторы выражают благодарность Оргкомитету за предоставленную возможность выступить на этой Конференции, посвященной памяти крупного ученого Казанской химической школы и организатора химико-технологического образования в нашей стране академика П.А. Кирпичникова.

**Литература**

- G. Kroto, Health I.R., O'Brien S.C., Cerl R.F., Smalley R.E., Nature, 1985, V318 P 162-163
- Gubskaya V.P., Berezhnaya L.Sh., Gubaidullin A.T., Faingold I.I., Kotelnikova R.A., Konovalova N.P., Morozov V.I., Litvinov I.A., Nuretdinov I.A., Org. Biomol. Chemistry, 2007, 5: 976-981
- Р.Г. Гасанов, В.В. Башилов, Б.Л. Туманский, В.И. Соколов, И.А. Нуретдинов, В.В. Зверев, В.П. Губская, Л.Ш. Бережная, Изв. Акад. наук. сер. хим. 52, №2, 380-384, 2003
- И.А. Нуретдинов, В.П. Губская, Н.И. Шишкина, Г.М. Фазлеева, Л.Ш. Бережная, И.П. Еарасева, Ф.Г. Сибгатуллина, В.В. Зверев Изв. Акад. наук, сер. хим. 51, № 2. 317-320. 2002
- В.К. Бельский, Т.А. Зябликова, А.Р. Пантелеева, И.М. Шермергорн, Доклады Акад. наук, 177, 340. 1967.