

УДК 54.084

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ В СИНТЕЗЕ ПЕПТИДНЫХ МАКРОЦИКЛОВ

Фейлер Л.А., магистрант, I курс
Шаньдунского университета (КНР)

Данная работа носит поисковый характер и находится на начальном этапе исследования. Задача заключается в проведении литературного обзора для подготовки фундамента под проведение эксперимента.

Растет интерес к разработке макроциклических лекарственных средств в качестве стратегии для решения сложных биологических задач. Макроциклы обладают как фармакологическими, так и физико-химическими преимуществами по сравнению с ациклическими молекулами в отношении модуляции этих проблемных молекулярных мишеней. Фармакологическое преимущество проистекает из предварительной организации биоактивных конформаций, что позволяет избежать энтропийных потерь при *связывании, которое уменьшило бы сродство* [1].

Химия макроциклических соединений сформировалась за последние несколько десятилетий на стыке координационной и органической химии как новая интенсивно развивающаяся отрасль науки. Следует отметить, что природные макроциклические соединения — порфирины и коррины — известны давно. Они входят в состав многих ферментов и коферментов, и поэтому представляют особый интерес для биохимии.

Применение синтетических макроциклических соединений (краун-эфиров, криптанов) и их ациклических аналогов (подандов) в качестве комплексообразователей катионов, анионов и нейтральных низкомолекулярных веществ вызывает значительный научный и практический интерес. В настоящее время постоянно синтезируются новые макроциклические соединения и открываются новые области их применения [2].

Макроцикл — это — циклическая макромолекула или макромолекулярная циклическая часть макромолекулы. По сути это молекула, содержащая кольцо из более чем девяти атомов. Физико-химические преимущества макроциклов обусловлены их формой, меньшим количеством вращающихся связей, и, в некоторых случаях, их способностью скрывать полярную функциональность путем образования стабильных внутримолекулярных водородных связей в средах с низким диэлектриком [1].

Но, несмотря на эти потенциальные преимущества у них есть синтетические проблемы, связанные с созданием макроциклов, препятствующие прогрессу в области создания лекарств.

Построение макроциклических колец путем циклизации линейного предшественника проблематично в том смысле, что химия циклизации также

является химией олигомеризации. Следовательно, макроциклизацию обычно проводят при *высоком (около 1 мм) или очень высоком (<около 1 мм) разбавлении*, чтобы замедлить скорость межмолекулярных реакций. Однако это неэффективно с точки зрения расхода растворителя и времени реакции, особенно в больших масштабах. Проблема усиливается в случае макроциклов на нижнем конце определенного размера кольца, где деформация в макроциклическом продукте приводит к более низкой скорости макроциклизации и, следовательно, к низкому выходу макроцикла по сравнению с продуктом нежелательного, но менее *напряженного, межмолекулярная реакция*. В некоторых случаях это может сделать макроциклизацию [3].

Рассмотрим применение ядерного магнитного резонанса (ЯМР) *спектроскопа* в синтезе пептидных макроциклов. Влияние деформации на эффективность макроциклизации.

Эффективность реакций макроциклизации при заданной концентрации реакции отражается как в соотношении продукта к димеру (наблюдаемом с помощью УФ-спектроскопии), так и в выделенных выходах продуктов макроцикла после хроматографии.

Многие химики давно пришли к выводу, что в настоящее время метод ядерного магнитного резонанса при изучении строения соединений эффективнее ультрафиолетовой спектроскопии. Поэтому при проведении дальнейшего исследования целесообразно будет использовать ЯМР спектроскоп.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса – вид спектроскопии, которая регистрирует переходы между магнитными энергетическими уровнями атомных ядер, вызываемые радиочастотным излучением. Стоит отметить, что только ядра со спиновым квантовым числом I , отличным от «0», могут вызывать сигнал ЯМР, или быть активными в ЯМР [4].

Ядерный магнитный резонанс — резонансное поглощение или излучение электромагнитной энергии веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, обусловленное переориентацией магнитных моментов ядер.

В сущности, эксперимент ЯМР состоит в том, чтобы сообщить энергию ядру и перевести его с одного энергетического уровня на другой, более высокий уровень. Поскольку точное значение ΔE зависит от молекулярного окружения возбуждаемого ядра, имеется возможность связать величину ΔE со строением молекулы и в конечном итоге определить структуру всей молекулы.

Стоит добавить, что сигналы в спектрах ЯМР могут давать только ядра атомов, обладающих нечетным спиновым числом [4].

Магнитные свойства ядер, в свою очередь, обусловлены тем, что ядра атомов, вращающиеся во круг собственной оси, имеют момент количества движения, который называется спином ядра. Спин характеризуется ядерным спиновым квантовым числом I , которое может при этом иметь значения 0, 1/2, 1, 3/2, ... и определяется числом протонов и нейтронов, составляющих ядро [5].

Наши исследования основаны на гомологичной серии циклофановых макроциклов, подобных лекарственным препаратам, предназначенных для систематического изучения постепенных структурных изменений, что было бы непросто в системе, основанной на натуральных продуктах, с использованием комбинации рентгенокристаллографических, спектроскопических и вычислительных подходов.

Простейший способ наблюдения ЯМР поглощения и блок-схема спектрометра ЯМР CW типа показаны на рис. 1. Термин CW (continuous waves) означает непрерывное облучение радиочастотным полем. Приборы стационарного типа, использовавшиеся с момента открытия ЯМР, во многих лабораториях используются и сейчас.

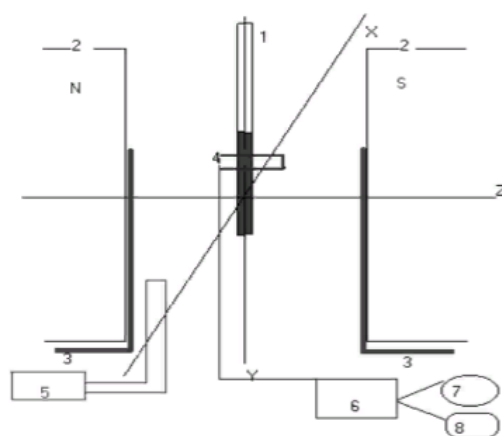


Рис. 1. Блок-схема ЯМР-спектрометра стационарного типа.

1 - ампула с образцом; 2 - магнит; 3 - "свипирующие" катушки; 4 - приемная катушка; 5 - радиопередатчик; 6 - усилитель; 7 - осциллограф; 8 - самописец

Образец (1), содержащий ядра, которые обладают магнитным моментом, помещается между полюсами магнита (2) Напряженностью поля B_0 . Стремление магнитных моментов ориентироваться по направлению поля (ось Z) приводит к появлению результирующего макроскопического магнитного момента образца. Воздействие магнитного поля B_0 , как показано в предыдущих разделах, вызывает прецессию макроскопического момента вокруг направления поля с угловой частотой γB_0 . На образец надета небольшая катушка (4), ось которой перпендикулярна направлению приложенного поля. Если теперь на катушку подать высокочастотное напряжение от генератора (5), то на образец начнет действовать слабое переменное магнитное поле с напряженностью B_1 , вращающееся вокруг направления B_0 с частотой, задаваемой генератором[5].

Однако для данного исследования будет использована модель Bruker DRX-600, Bruker DRX-500 или Bruker AMX-400. Блок-схема представлена на рис.2.

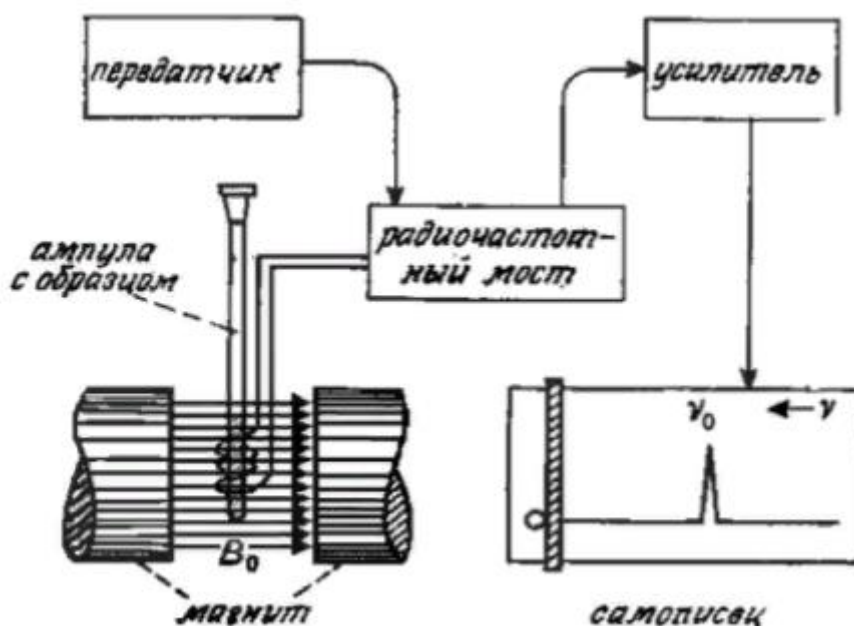


Рис. 2. Блок-схема ЯМР-спектрометра Bruker DRX-600

У данной модели есть ряд преимуществ, на основании которой он был выбран в качестве прибора для реализации вычислительных подходов. Bruker Avance III 600 - это универсальный ЯМР-спектрометр, который позволяет записывать спектры как в жидких, так и в твердых образцах. Устройство оснащено оптимальным набором датчиков (для 5 и 10 ампул в дейтерированных растворителях и роторов диаметром 3,2 мм в твердом теле), которые позволяют решать сложные задачи определения химической структуры и металлоорганических соединений, определения конформации молекул и наблюдения за внутримолекулярными превращениями. В работе используются как традиционные методы регистрации одномерных спектров, так и методы для регистрация двойных и резонансных, а также двумерных корреляционных гомо-и гетероядерных спектров (CZY, TOCSY, NOESY, ROESY, HSQC, HMBC и др. Многомерные методы). Система поддержания температуры испытуемых образцов позволяет проводить эксперименты в диапазоне от -195 до +200 °C (точность установки и поддержания температуры: $\pm 0,1$ °C).

Результаты могут быть отображены как в виде спектра для самостоятельной обработки с использованием программ TopSpin, Mnova, ACDLabs, так и в графическом виде в форматах pdf, jpeg и tiff.

На начальном этапе исследования важно грамотно подобрать компоненты и оборудование. Просчитать все возможные стратегии синтеза пептидных макроциклов и продумать каждый этап исследования. Данная работа содержит в себе материалы касающиеся вычислительного оборудования, без которого трудно было бы получить результат.

Список литературы:

1. Эндрю Р. Богдан., Стивен В. Джером., К. Хук., Кит Джеймс. Напряженные циклофановые макроциклы: Влияние прогрессивного размера кольца сокращение по синтезу и структуре / JACS /2021, номер 10.
2. Сюэхай Чжан., Ган Лу., Мэн Сун., Мадху Маханкали. Общая стратегия синтеза пептидных макроциклов на основе циклофана путем внутримолекулярного арилирования sp^3 C–H, катализируемого палладием/ Natural chemistry /2016, номер 1.
3. Ган Хэ., Ган Лу., Чжан Вэйго., Пэн Лю., Гун Чан. Синтез бензазетидина путем внутримолекулярного C–H-аминирования, катализируемого палладием/ Natural chemistry /2018, номер 10.
4. Ионин Б.И., Ерпюв Б.А., Кольцов А.И. ЯМР – спектроскопия в органической химии. - Л.: Химия, Л/О, 1983. - 296с.
5. Каратаев Ф.Х., Клочков В.В. Спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C в органической химии. Казань: Издательство КГУ, 2007. – 154с.