

Синтез новых водорастворимых производных фуллерена с присоединенными остатками аминокислот и их противовирусная активность в отношении вирусов гриппа и коронавируса SARS-CoV-2

Большакова В.С., Краевая О.А., Трошин П.А.

Фуллерены нашли свое применение во многих областях нашей жизни, в том числе в медицине. Водорастворимые производные фуллерена, содержащие в своем составе аминокислотные группы, являются одними из наиболее перспективных кандидатов для создания фуллеренсодержащих лекарственных препаратов. Эти соединения могут быть использованы в качестве материалов для доставки лекарств, лекарственных средств с противоопухолевой и нейропротекторной активностью, антиоксидантными, антибактериальными и противовирусными свойствами. Однако существующие подходы к синтезу производных фуллерена с остатками аминокислот в основном предполагают образование связи C-N между углеродным каркасом и аминокислотой, что нежелательно для применения в медицине из-за низкой стабильности таких соединений в водных средах (*Chem. Commun.*, 2012, 48, 5461-5463).

Альтернативный подход к синтезу производных фуллерена, содержащих аминокислотные остатки, основан на присоединении аминокислотных фрагментов с помощью линкера, использующего, к примеру, амидную связь (*Org. Lett.*, 2001, 3, 1845-1848; *Chem. Eur. J.*, 2018, 24, 9788-9793). В 2020 году нашей лабораторией был разработан подход, который позволял напрямую присоединять пять остатков ароматических амидоаминокислот к фуллереновому каркасу посредством реакции Фриделя-Крафтса (*Chem. Commun.*, 2020, 56, 1179-1182). С использованием этого метода был синтезирован ряд водорастворимых производных фуллерена с высокой противовирусной активностью в отношении ВИЧ и вируса гриппа. Однако этот подход позволяет получать производные фуллерена, содержащие в качестве шестого адденда только атом хлора, в то время как другие типы соединений, содержащие альтернативные заместители, такие как атом водорода, алкильный радикал или производные тиофена, все еще недоступны (рис. 1а). Кроме того, область применения данного метода строго ограничена теми аминокислотами, которые могут выдержать довольно жесткие условия реакции Фриделя-Крафтса (высокая температура, присутствие кислоты Льюиса). В связи с этим нами были предложены новые подходы к синтезу производных фуллерена, содержащих остатки аминокислот. Условия данных реакций не накладывают ограничений на структуру аминокислоты, а также позволяют варьировать шестой адденд X (Cl, H, Alk) в структуре производных фуллерена $C_{60}Ar_5X$ (рис. 1б).

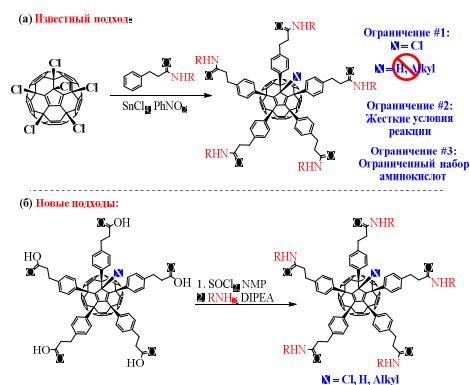


Рисунок 1. Арилирование $C_{60}Cl_6$ ароматическими амидами аминокислот (а) и ацилирование эфиров аминокислот хлорангидридами на основе фуллера (б)

В 2022 году нами был предложен и оптимизирован метод синтеза аминокислотных производных фуллера с присоединенными остатками амидов аминокислот, основанный на взаимодействии фуллеренсодержащих хлорангидридов, получаемых *in situ* из соответствующих кислот, с трет-бутиловыми эфирами аминокислот (рис. 2). Дальнейшее расщепление трет-бутильных групп трифторуксусной кислотой позволило получить ранее недоступные производные фуллера общей структуры $C_{60}Ar_5X$, где Ar – остатки ароматических амидов аминокислот, а X – Cl, H, Alk. Кроме того, неоспоримым достоинством данного подхода является возможность быстрого получения больших библиотек новых производных фуллеренов путем комбинации одной фуллеренсодержащей кислоты и нескольких коммерчески доступных трет-бутиловых эфиров аминокислот.

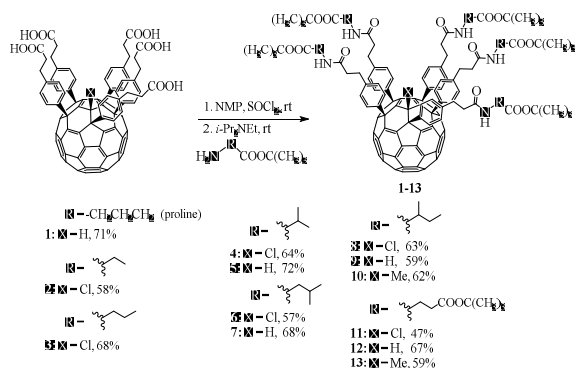


Рисунок 2. Схема синтеза производных фуллера с присоединенными остатками трет-бутиловых эфиров аминокислот

Описанный подход к получению производных фуллера с присоединенными остатками амидов аминокислот через трет-бутиловые эфиры аминокислот позволил нам значительно расширить круг подобных соединений. Хотя трет-бутильный остаток – довольно удобная защитная группа, легко удаляемая с помощью кислот, получение таких эфиров весьма сложная и трудоемкая задача с синтетической точки зрения. В связи с этим в 2023 году мы предложили улучшенный подход (рис. 3), предполагающий использование аминокислоты напрямую, что позволило как значительно расширить круг возможных аминокислотных заместителей, так и сократить число стадий (отсутствуют стадии постановки и снятия трет-бутильных групп). Стоит отметить, что с использованием данного метода удалось впервые получить производные фуллера с присоединенными остатками дипептидов – глицилглицина (**24**, **25**) и глициллейцина (**26**, **27**).

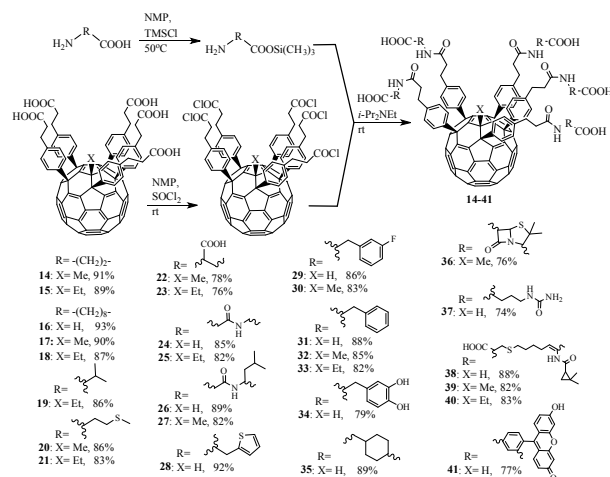


Рисунок 3. Схема синтеза производных фуллерена с присоединенными остатками амидов аминокислот

Синтезированные производные продемонстрировали выраженную противовирусную активность в отношении вирусов гриппа и коронавируса. В 2025 году нами впервые были представлены результаты экспериментального исследования *in vitro*, демонстрирующего мощную анти-SARS-CoV-2 активность широкого спектра индивидуальных поликарбоксильных водорастворимых производных фуллеренов. Было обнаружено, что наиболее эффективными ингибиторами данного вируса оказались соединения с присоединенными остатками аминокислоты циластатина, описанные в рамках данной работы. Они показали высокую противовирусную активность в сочетании с низкой цитотоксичностью, что привело к высоким индексам селективности, достигающим 214.

Таким образом, в ходе данной работы было два новых подхода к синтезу производных фуллеренов с присоединенными остатками аминокислот. С использованием предложенных методов получено более 40 соединений и показаны перспективы их практического использования в качестве противовирусных препаратов.

Авторы работы выражают благодарность коллегам из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера за исследование цитотоксичности и противовирусной активности соединений, а также коллегам из ФИЦ ПХФ и МХРАН и ИНЭОС РАН за регистрацию ЯМР и масс-спектров.

Список публикаций

1. Valeriya S. Bolshakova, Ekaterina O. Sinegubova, Yana L. Esaulkova, Alexander S. Peregudov, Ekaterina A. Khakina, Nikita A. Slesarenko, Alexander F. Shestakov, Vladimir V. Zarubaev, Pavel A. Troshin, Olga A. Kraevaya Facile synthesis of amino acid decorated water-soluble fullerene derivatives with anti-influenza activity // *Chinese J. Chem.*, **2023**, V. 41(6), P. 1803-1808 doi: 10.1002/cjoc.202300050.
2. Olga A. Kraevaya, Valeriya S. Bolshakova, Alexander V. Slita, Iana L. Esaulkova, Alexander V. Zhilenkov, Mikhail G. Mikhalsky, Ekaterina O. Sinegubova, Ilya I. Voronov, Alexander S. Peregudov, Alexander F. Shestakov, Vladimir V. Zarubaev, Pavel A. Troshin, Buckyballs to fight pandemic: Water-soluble fullerene derivatives with pendant carboxylic groups emerge as a new family of promising SARS-CoV-2 inhibitors // *Bioorg. Chem.*, **2025**, V. 154, 108097, doi: 10.1016/j.bioorg.2024.108097.