

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-128

**ГАЛОНИТРО-ТРИТЕРПЕНОИДЫ — ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ  
КОВАЛЕНТНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ПЕПТИДАМИ И БЕЛКАМИ\*****HALONITRO-TRITERPENOIDS — PROMISING AGENTS  
OF COVALENT INTERACTION WITH PEPTIDES AND PROTEINS**Э. Ю. Ямансаров<sup>1,2</sup>, О. Б. Казакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа  
<sup>2</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет  
<sup>3</sup>Уфимский институт химии, УФИЦ РАН

E. Y. Yamansarov<sup>1,2</sup>, O. B. Kazakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa  
<sup>2</sup>Ufa State Petroleum Technological University  
<sup>3</sup>Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center RAS

✉ eyuyamansarov@bashgmu.ru

**Аннотация**

Разработка новых методов и реагентов для селективного взаимодействия с остатками цистеина является актуальной задачей в биоконъюгации, медицинской химии, химической биологии. С целью развития нового подхода ковалентной модификации тиолов в настоящей работе осуществлен синтез галонитро-производных тритерпеноидов — перспективных агентов, содержащих в себе реакционноспособный электрофильный центр.

**Abstract**

The development of new methods and reagents for selective interaction with cysteine residues is an urgent task in bioconjugation, medicinal chemistry, and chemical biology. To develop a new approach of covalent modification with thiols, we synthesized halonitro derivatives of triterpenoids — promising agents with a reactive electrophilic center.

Биоконъюгация — современная область исследований, которая посвящена синтезу конъюгатов и гибридов, а также разработке селективных методов химической модификации биополимеров и их олиго- и мономерных единиц: белков, пептидов, аминокислот; углеводов и олигосахаридов; ДНК, РНК и олигонуклеотидов и др. Исследователям для биоконъюгации доступен широкий спектр методов органического синтеза: клик-химия, реакции нуклеофильного замещения, электрофильное замещение в ароматическом кольце, синтез оснований Шиффа, металлокомплексный катализ и т. д. При этом цистеин является наиболее удобной мишенью ввиду исключительной нуклеофильности депротонированной формы сульфгидрильной группы боковой цепи [1]. Кроме того, распространенность цистеина в природных протеинах невелика (всего 1–2 %), и, как правило, только несколько его остатков являются доступными для химической модификации (экспонируются в раствор), что позволяет селективно и контролируемо модифицировать незначительное количество участков белков. Таким образом, цистеин является более предпочтительной мишенью в сравнении с аминогруппами остатков лизина или N-конца пептидной цепи.

Самым распространенным методом работы с SH-группой в пептидах и белках является реакция нуклеофильного замещения. Среди реагентов общепринятым считается  $\alpha$ -галокарбонильные соединения, такие как йодацетамид или остатки хлоруксусной кислоты, первые сообщения о которых появились более 85 лет назад [2].

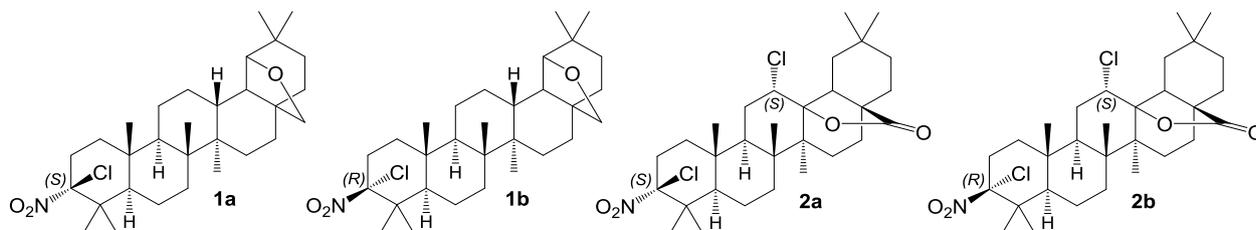
Несмотря на то что соответствующие малеимиды являются более популярными реагентами благодаря более высокой скорости и специфичности реакции, галоацетильное конъюгирование находит широкое применение за счет стабильности продуктов реакции, компактного размера вводимой функции, возможности усилить конверсию реакции за счет варьирования типа галогенид-аниона ( $I > Br > Cl$ ).

При всех преимуществах  $\alpha$ -галокарбонильных соединений они обладают рядом недостатков, ограничивающих их применение. К ним относится в первую очередь кросс-реактивность по отношению к остаткам лизина, метионина, гистидина. Наиболее существенным недостатком является неудовлетворительная кинетика процесса

\* Исследование выполнено при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым в 2023 г.  
© Э. Ю. Ямансаров, О. Б. Казакова, 2024

взаимодействия с цистеином. Применение  $\alpha$ -йодацетильной группы как самой реакционноспособной осложняет процесс наличием свободного йода в растворе, который способен побочно реагировать с ароматическими аминокислотами в составе белков: тирозином, фенилаланином, гистидином, триптофаном.

В настоящей работе нами осуществлен синтез новых производных тритерпеноидов олеананового ряда, несущих в своей структуре гем-нитрохлорзамещенный атом углерода (см. рисунок), который, согласно литературным данным, способен вступать в реакции нуклеофильного замещения с тиолами [3]. Авторы предложили использовать подобные соединения в качестве ковалентных ингибиторов белковых мишеней. В настоящее время соединения **1** и **2** находятся на исследовании их биологической активности: цитотоксичности, противовоспалительного действия, реакционной способности к тиолам и цистеину и др.



Структура галонитро-производных тритерпеноидов **1** и **2**

Таким образом, полученные производные тритерпеноидов являются перспективными соединениями для взаимодействия с цистеином и конъюгации с биомакромолекулами, что может найти отражение в ковалентном ингибировании белков, изучении их механизма биологического действия, синтезе фармакологически активных белковых или пептидных гибридов и др.

### Литература

1. Brotzel F., Mayr H. Nucleophilicities of amino acids and peptides // *Organic Biomol. Chem.* 2007. Vol. 5. P. 3814–3820.
2. Goddard D. R., Michaelis L. Derivatives of keratin // *J. Biol. Chem.* 1935. Vol. 112. P. 361–371.
3. Chen F. Y., Xiang L., Zhan G. et al. Highly stereoselective organocatalytic synthesis of pyrrolidinyl spirooxindoles containing halogenated contiguous quaternary carbon stereocenters // *Tetrahedron Lett.* 2020. Vol. 61. P. 151806.