

УДК 577.112.345

СИНТЕЗ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПЕПТИДНЫХ МИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛ- И ДИАЦИЛАМИНОВ

С.М. Филатова*, З.Г. Дениева, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

*(МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, *e-mail: c-221@yandex.ru)*

Работа посвящена получению ряда производных аминокислот на основе диоксиламина и диэфиров диэтаноламина с потенциальной антибактериальной активностью. Разработанные простые и универсальные схемы синтеза позволяют применять их при формировании серии образцов в препаративных количествах, необходимых для проведения физико-химических и биохимических исследований. Синтезированный образец на основе глицилдиоксиламида демонстрирует перспективный уровень антимикробной активности (МИС) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Ключевые слова: пептидомиметики, антибактериальная активность, катионные амфифилы, диоксиламин, диэтаноламин, глицин, бета-L-аланин, ГАМК, L-орнитин, L-лизин.

Существует множество разнообразных по молекулярной структуре антибиотиков и антимикробных средств, действенных по отношению к конкретным видам бактерий, однако с каждым годом резистентность новых штаммов бактерий к известным антибактериальным препаратам неуклонно возрастает [1]. Проблема эта далеко не новая и требует постоянного поиска новых лекарственных веществ – антибиотиков нового поколения, не вызывающих быстрого развития устойчивости у разных видов микроорганизмов.

Достижения в области биотехнологии, геной инженерии и синтетической химии открывают возможности для поиска методов лечения, заменяющих терапию антибиотиками. В настоящее время широко распространено использование бактериофагов и антител. На разных стадиях разработки находятся другие многообещающие стратегии с применением пробиотиков, катионных детергентов и антимикробных пептидов (АМП) [2]. Большинство известных антибиотиков нацелены на клеточные процессы бактерий, поэтому могут оказаться неэффективными в отношении различных мутаций, действия ферментов и других внутриклеточных модификаций. АМП были разработаны как молекулы, нацеленные на мембраны бактериальных клеток, следовательно, они рассматриваются как новые перспективные средства борьбы с упомянутыми трудностями [3]. Выбор мембраны в качестве мишени обеспечивает пре-

имущество пептидных агентов перед обычными антибиотиками, поскольку развитие устойчивости к ним происходит медленно или даже отсутствует. Некоторые из них уже используются в клинике [4], а некоторые проходят клинические испытания [5].

Однако несмотря на высокую биологическую активность большинства представителей АМП лишь немногие из них нашли применение в медицине, вследствие проявления высокого гемолитического эффекта по отношению к клеткам млекопитающих [6].

Множество исследований, проведенных в этом направлении, позволило прийти к выводу, что на токсичность и антибактериальные свойства молекул можно влиять посредством изменения не только химического состава, но и архитектуры определенной молекулы [7]. Поддерживая постоянный химический состав, можно достичь эффективной безопасной гидрофобности молекулы за счет варьирования состава и позиционного расположения гидрофобных фрагментов в структуре соединения. Обнаружено, что определенная пороговая гидрофобность необходима для проявления значительной активности против бактериальных клеток [8]. Однако увеличение гидрофобности не может быть бесконтрольным, так как оно приводит к значительному усилению токсичности, что не позволяет использовать это соединение в клинических исследованиях.

К одному из перспективных направлений, привлекающих внимание исследователей, относится применение амфифильных пептидомиметиков или липопептидов [9]. Они могут обладать высоким уровнем антимикробной активности, отличаться незначительными побочными эффектами, простотой синтеза и возможностью манипуляций с их составом [10]. Именно природные антибиотики послужили основой для создания синтетических мембрано-активных веществ, которые уже сейчас демонстрируют многообещающую способность к модификации в широком диапазоне, что делает их перспективными в качестве будущих антибактериальных агентов [11, 12].

Разрабатываемые соединения низкомолекулярных пептидных миметиков имеют в целом единообразную структуру: одна или две алифатические гидрофобные цепи, аминокислотные участки в качестве гидрофильной головной группы и спейсер, соединяющий два домена. Такая амфифильная структура позволяет им взаимодействовать с отрицательно заряженными бактериальными мембранами [13, 14]. Аминокислоты, выступающие в качестве гидрофильных доменов, также влияют на биодоступность липопептидов. Для них важны такие факторы, как число положительно заряженных групп, структура самих аминокислот и их конфигурация. Молекулы, пептидная часть которых представлена остатками L-лизина или L-фенилаланина, демонстрируют наилучшие результаты по уровню антимикробной активности [15, 16].

Структура, длина и степень насыщенности гидрофобного домена также влияют на антибактериальные свойства соединений. Исследования показали, что существует взаимосвязь между длиной гидрофобного блока амфифильного соединения и минимальной ингибирующей концентрацией (MIC), которая необходима для подавления роста микроорганизмов [17]. Липофильными доменами зачастую выступают насыщенные и ненасыщенные алифатические цепи, встречаются также катионные амфифилы, в составе которых присутствуют ароматические соединения или производные стероидов, например холестерин [18].

Исследования, проводимые на модельных липидных бислоях, позволяют предположить, что антибактериальные пептиды образуют поры в плазматической мембране, которые приводят к неконтролируемой проницаемости клетки бактерии [19–21]. Небольшие бактерицидные агенты функционируют, главным образом, за счет

активного взаимодействия и деполяризации клеточных стенок бактерий [22]. Это в конечном итоге приводит к утечке цитоплазматического материала и лизису клеток [23].

Цель настоящей работы – разработка схем получения и синтеза двух серий новых катионных пептидомиметиков на основе алифатических производных аминов, различающихся структурой аминокислоты в полярном блоке и объемом его положительного заряда для последующего определения зависимости между структурой и антибактериальной активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР снимали в дейтерированном растворителе на импульсном ЯМР-спектрометре «Bruker WM-400» с рабочей частотой 400 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках «Сорбфил» (Краснодар), препаративную тонкослойную хроматографию – на силикагеле «Sigma Aldrich TLC standard grade» (Германия). Обнаружение пятен веществ, содержащих аминогруппы, осуществлялось в процессе проведения ТСХ при нагревании до 50 °С в 5%-м растворе нингидрина.

N-(*трет*-бутоксикарбонил)-глицин (2a). К раствору 0,3 г (3,99 ммоль) глицина в 25 мл дистиллированной воды добавляли по каплям раствор 4 М NaOH (до установления pH 8) и 1,31 г (5,99 ммоль) ди-*трет*-бутил-пирокарбоната в 10 мл ТГФ, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель удаляли под вакуумом. Далее полученное вещество растворяли в 50 мл дистиллированной воды, подкисляли 20%-м раствором лимонной кислоты до pH 3, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Получали 0,58 г продукта **2a** (83,2%). ^1H -ЯМР-спектр (DMSO, δ , м.д.): 1.39 (с, 9H, CCH_3), 3.95 (д, 2H, CH_2), 7.32 (д, 1H, NH).

N-(*трет*-бутоксикарбонил)- β -L-аланин (2b). Реакцию получения Вос-(β -Ala)-OH проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (3,37 ммоль) β -L-Ala получали 0,57 г продукта **2b** (89,4%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.43 (с, 9H, CCH_3), 2.50 (т, 2H, NHCH_2CH_2), 3.29 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 6.72 (д, 1H, NH).

N-(*трет*-бутоксикарбонил)- γ -L-аминомасляная кислота (2c). Реакцию получения Вос-(ГАМК)-OH проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (2,91 ммоль) ГАМК получа-

ли 0,48 г продукта **2c** (81,6%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.43 (с, 9H, CCH_3), 1.74 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.26 (т, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.24 (т, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.58 (д, 1H, NH).

$\text{N}_\alpha, \text{N}_\delta$ -бис(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитин (8a). Получение $\text{WocOrn}(\text{Woc})\text{-OH}$ проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (2,27 ммоль) $\text{L-Orn}\cdot\text{HCl}$ получали 0,55 г продукта **8a** (73,2%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.42 (с, 18H, CCH_3), 1.65 (дд, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75 (м, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.11 (м, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.31 (с, 1H, CH), 6.49 (д, 1H, $\delta\text{-NH}$), 6.65 (д, 1H, $\alpha\text{-NH}$).

$\text{N}_\alpha, \text{N}_\varepsilon$ -бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизин (8b). Реакцию получения $\text{WocLys}(\text{Woc})\text{-OH}$ проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (2,05 ммоль) $\text{L-Lys}\cdot\text{HCl}$ получали 0,56 г продукта **8b** (79,4%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.41 (с, 18H, CCH_3); 1.52 (м, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.60 (д, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.06 (д, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.30 (с, 1H, CH); 6.03 (с, H , $\varepsilon\text{-NH}$); 6.69 (с, 1H, $\alpha\text{-NH}$).

N,N -ди-*n*-октиламин (4). Смесь 1 г (7,74 ммоль) *n*-октиламина, 1,49 (7,74 ммоль) 1-бром-октана и 1,07 (7,74 ммоль) карбоната калия в 8 мл ТГФ перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме, массу растворяли в 25 мл хлороформа, промывали дистиллированной водой (3×25 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии в системе петролейный эфир : этилацетат : триэтиламин (10:1:0,05 по объему). ^1H -ЯМР-спектр (DMSO , δ , м.д.): 0.88 (т, 6H, CH_3), 1.35 (м, 20H, CH_2), 1.58 (м, 4H, NHCH_2CH_2), 2.62 (дд, 4H, NHCH_2CH_2), 2.79 (д, 1H, NH).

Трифторацетат глицил-ди-*n*-октиламида (6a). К охлажденному до 0 °С раствору 0,15 г (0,433 ммоль) $\text{WocGly}\text{-OH}$ **2a** и 0,071 г (0,577 ммоль) DMAP в 5 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли раствор 0,07 г (0,289 ммоль) ди-*n*-октиламина **4** в 5 мл безводного хлористого метилена. При интенсивном перемешивании к реакционной массе добавляли 0,12 г (0,577 ммоль) DCC и выдерживали смесь в течение 2 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. После завершения реакции осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, реакционную массу промывали водой до pH 7 и сушили над Na_2SO_4 . Продукт выделяли препаративной тонкослойной хроматографией в системе хлороформ : метанол (9:1 по объему). Получали 0,092 г (80%) продукта **5a**. Удаление защитной группы с

технического продукта проводили действием 0,26 мл (3,46 ммоль) трифторуксусной кислоты в 1 мл безводного хлористого метилена при перемешивании. После чего растворитель с избытком кислоты удаляли вод вакуумом, получали 0,088 г (92,8%) трифторуксусной соли **6a**. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (т, 6H, CH_3), 1.36–1.27 (м, 20H, CH_2), 1.62 (м, 4H, $\beta\text{-CH}_2$), 3.44 (дд, 4H, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.91 (т, 2H, NH_2CH_2), 6.02 (д, 2H, NH_2).

Трифторацетат β -L-аланил-ди-*n*-октиламида (6b). Реакцию получения соединения **5b** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,793 ммоль) **2b** получали 0,19 г (78%) продукта **5b**. После удаления защитной группировки получали 0,18 г (91%) трифторацетатной соли **6b**. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, CH_3), 1.33 – 1.26 (м, 20H, CH_2), 1.64 (м, 4H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.82 (м, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.18 (т, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.49 (дд, 4H, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.59 (д, 2H, NH_2).

Трифторацетат 4-аминобутил-ди-*n*-октиламида (6c). Реакцию получения соединения **5c** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,738 ммоль) **2c** получали 0,17 г (75%) продукта **5c**. После удаления защитной группировки получали 0,175 г (96%) трифторацетатной соли **6c**. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 6H, CH_3), 1.29 (м, 20H, CH_2), 1.61 (м, 4H, $\beta\text{-CH}_2$), 1.97 (м, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (м, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.56 (д, 2H, NH_2), 3.04 (т, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.44 (дд, 4H, $\alpha\text{-CH}_2$).

Трифторацетат L-орнитил-ди-*n*-октиламида (10a). Реакцию получения соединения **9a** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,451 ммоль) **8a** получали 0,11 г (69%) продукта **9a**. После удаления защитных группировок получали 0,107 г (93,1%) трифторацетатной соли **10a**. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3), 1.27 (м, 20H, CH_2), 1.57 (дд, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.66 (м, 4H, $\beta\text{-CH}_2$), 1.84 (м, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.99 (д, 2H, $\delta\text{-NH}_2$), 2.86 (м, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.43 (д, 4H, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.73 (с, 1H, CH), 7.48 (д, 2H, $\alpha\text{-NH}_2$).

Трифторацетат L-лизил-ди-*n*-октиламида (10b). Реакцию получения соединения **9b** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,433 ммоль) **8b** получали 0,114 г (71%) продукта **9b**. После удаления защитных группировок получали 0,112 г (93,1%) трифторацетатной соли **10b**. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.80 (т, 6H, CH_3), 1.31 (м, 20H, CH_2), 1.46 (дд, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.61 (м, 4H, $\beta\text{-CH}_2$), 1.71 (м, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.91 (д, 2H, $\varepsilon\text{-NH}_2$), 2.61

(м, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.45 (м, 4H, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.63 (с, 1H, CH), 7.51 (д, 2H, $\alpha\text{-NH}_2$).

N-трет-бутоксикарбонил-диэтанолламин (12). К раствору 1 г (9,52 ммоль) диэтанолламина **11** в 15 мл ТГФ добавляли по каплям раствор 4 М NaOH в 25 мл дистиллированной воды (до установления pH 8) и раствор 3,12 г (14,26 ммоль) ди-трет-бутил-пирокарбоната в 45 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч с поддержанием pH 8. Растворитель удаляли под вакуумом. Продукт реакции выделяли экстракцией хлороформом (3×75 мл), сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали на ротормном испарителе. Выход продукта **12** составил 1,84 г (93,7%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.48 (с, 9H, CH_3), 3.31 (т, 4H, NHCH_2CH_2), 3.86 (т, 4H, NHCH_2CH_2).

N-трет-бутоксикарбонил-O,O'-диоктаноил-диэтанолламин (13). К охлажденному до 0 °С раствору 4,21 г (29,2 ммоль) октановой кислоты в 50 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли 3,57 г (29,2 ммоль) DMAP, раствор 9,02 г (43,8 ммоль) DCC в 100 мл хлористого метилена и 1,5 г (7,3 ммоль) продукта **12** в 35 мл хлористого метилена. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе толуол : этилацетат (1:5 по объему). Получали 4,2 г продукта **13** (92%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.80 (т, 6H, CH_3), 1.22 (м, 20H, CH_2CH_3), 1.36 (с, 9H, CCH_3), 1.54 (т, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 2.22 (т, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 3.41 (т, 4H, NHCH_2CH_2), 4.10 (т, 4H, NHCH_2CH_2).

O,O'-диоктаноил-диэтанолламин (14). 2 г (3,2 ммоль) соединения **13** растворяли в 40 мл безводного хлористого метилена и прибавляли смесь 20 мл трифторуксусной кислоты в 20 мл безводного хлористого метилена при перемешивании. Через 1 ч реакционную массу упаривали на ротормном испарителе, остаток растворяли в 40 мл хлороформа и промывали 10%-м водным раствором гидрокарбоната натрия (3×40 мл) и водой до pH 7, сушили над сульфатом натрия, упаривали. Выход продукта **14** составил 1,2 г (70,6%). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.89 (т, 6H, CH_3), 1.24 (м, 20H, CH_2CH_3), 1.62 (т, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (т, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (т, 4H, NHCH_2CH_2), 4.21 (т, 4H, NHCH_2CH_2), 4.51 (с, 1H, NH).

Трифторацетат глицил-O,O'-диоктаноил-диэтанолламина (15a). К охлажденному до 0 °С

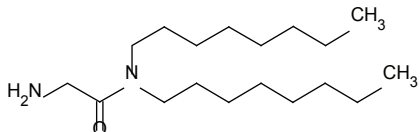
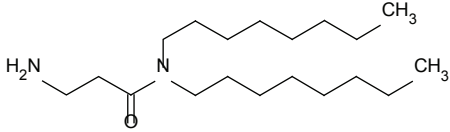
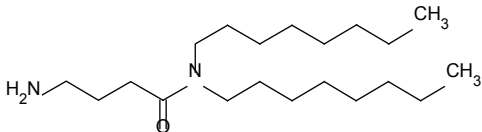
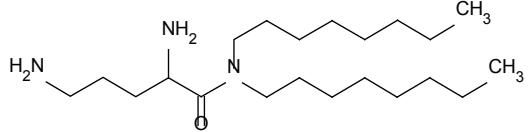
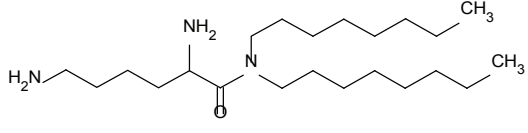
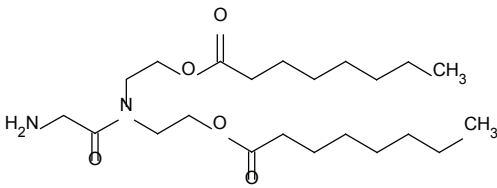
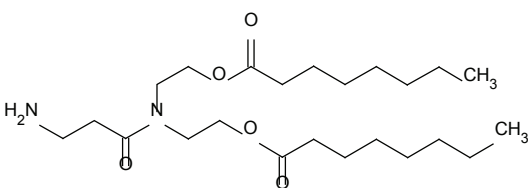
раствору 0,15 г (0,433 ммоль) ВосGly-ОН **2a** в 5 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли 0,071 г (0,577 ммоль) DMAP, раствор 0,12 г (0,577 ммоль) DCC в 10 мл хлористого метилена, а также 0,139 г (0,389 ммоль) продукта **14** в 35 мл хлористого метилена. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, реакционную массу промывали водой до pH 7 и сушили над Na_2SO_4 . Продукт выделяли препаративной тонкослойной хроматографией в системе хлороформ : метанол (20:1 по объему). Получали 0,167 г продукта **15a** (75%). Удаление защитной группы с технического продукта проводили действием 0,37 мл (4,87 ммоль) трифторуксусной кислоты в 10 мл безводного хлористого метилена при перемешивании, растворитель с избытком кислоты удаляли вод вакуумом, получали трифторуксусную соль с количественным выходом. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.89 (т, 6H, CH_3), 1.28 (м, 16H, CH_2CH_3), 1.56 (т, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (т, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 3.61 (т, 4H, NHCH_2CH_2), 3.88 (с, 2H, NH_2CH_2), 4.27 (м, 4H, NHCH_2CH_2), 5.99 (с, 2H, NH_2).

Трифторацетат β -L-аланил-O,O'-диоктаноил-диэтанолламина (15b). Реакцию проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,793 ммоль) **2b** получали 0,29 г (71%) продукта **15b**. ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.86 (т, 6H, CH_3), 1.28 (м, 16H, CH_2CH_3), 1.55 (м, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 2.38 (м, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2$), 2.74 (с, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.06 (т, 2H, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.57 (дт, 4H, NHCH_2CH_2), 4.19 (м, 4H, NHCH_2CH_2), 4.41 (с, 2H, NH_2).

Результаты и их обсуждение

Величина гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) – одна из важнейших характеристик потенциальных пептидомиметиков. Значения ГЛБ, а следовательно, и структуры гидрофобного и гидрофильного блоков целевых соединений отражают возможность электростатических и водородных взаимодействий терапевтических молекул с компонентами клеточной стенки бактерий, а также закладывают тонкие детали механизма антимикробной активности. Первый этап работы состоял в теоретическом расчете ГЛБ с помощью программы «ACD/Labs, LogP» [24, 25] для планируемых катионных амфифилов, различающихся по длине алифатических цепей в гидрофобном блоке, а также по длине

Значения ГЛБ для синтезируемых соединений

Соединение	Структурная формула	Значение ГЛБ
6a		5,95
6b		6,12
6c		6,34
10a		6,02
10b		5,94
15a		5,43
15b		5,59

углеводородной цепи и количеству заряженных групп в структуре аминокислоты в гидрофильной головной группе, что позволило определить наиболее перспективные образцы для последующих исследований. Расчетные значения ГЛБ исследуемой библиотеки структур лежат в диапазоне вероятной анти-

бактериальной активности и варьируются от 5,43 до 6,34. Полученные данные стали основой для разработки схем получения и синтеза соединений **6 (a-c)**, **10 (a, b)** и **15 (a, b)** (табл. 1).

Для формирования гидрофобного блока соединений **6 (a-c)** и **10 (a, b)** в данной работе пред-

Схема 1

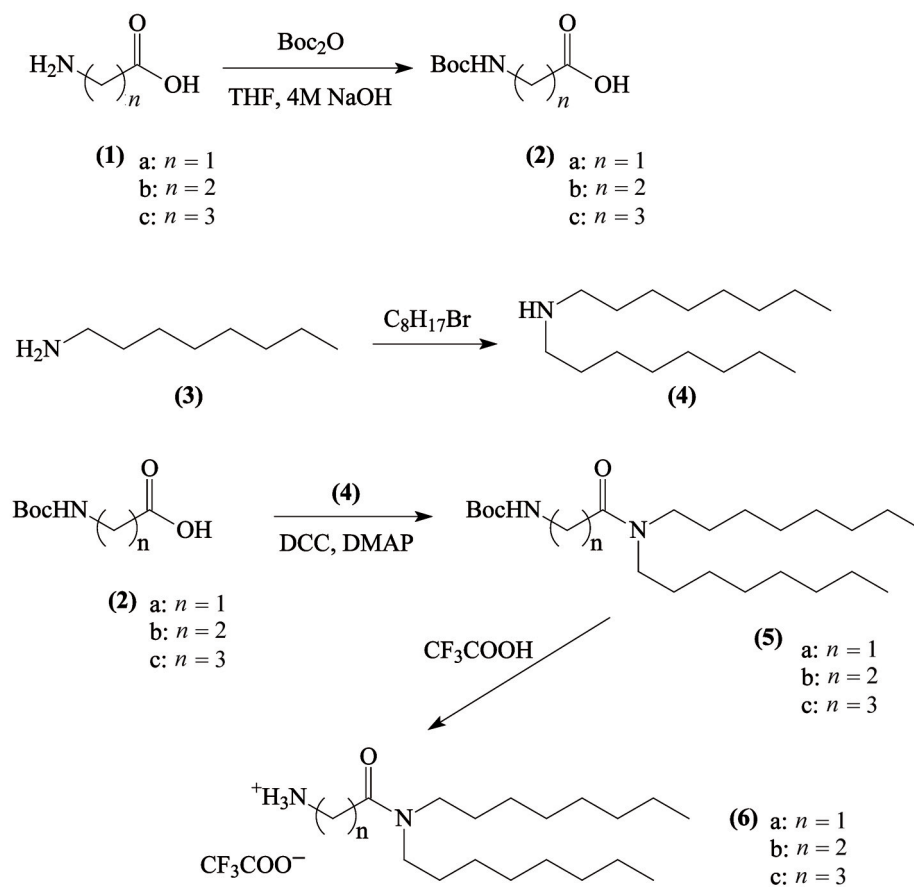
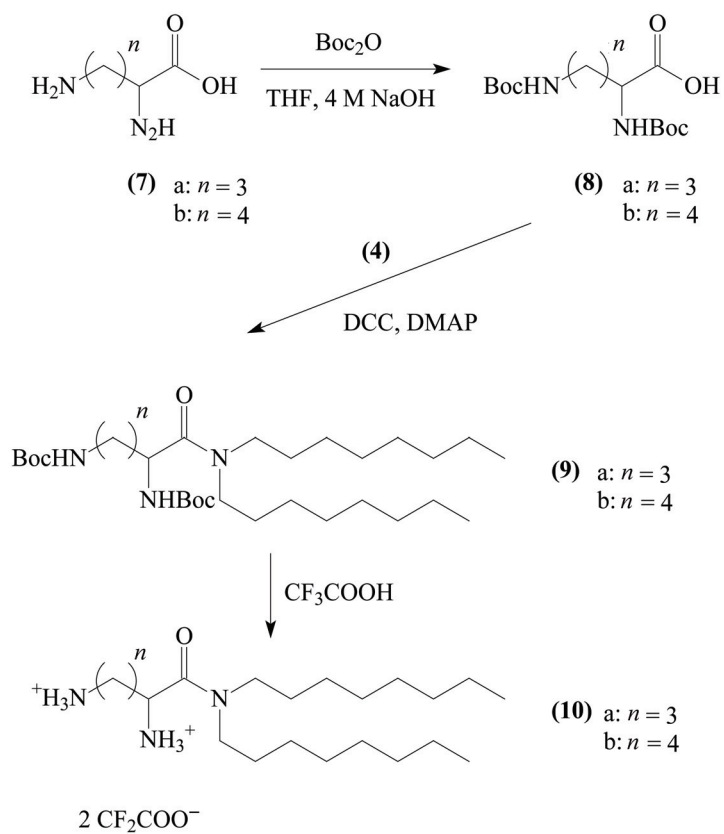
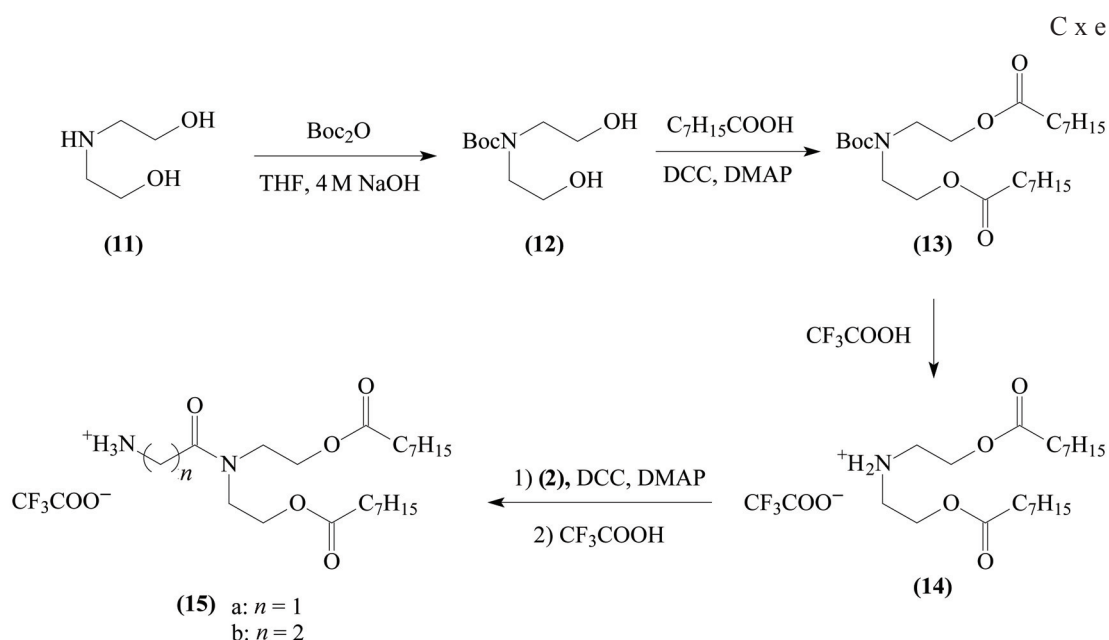


Схема 2





ложено использовать диоктиламин. При этом полярный блок образуют производные глицина **6a**, бета-L-аланина **6b** и ГАМК **6c** (схема 1), а также L-орнитина **10a** или L-лизина **10b** в качестве контроля [26] (схема 2). Диоктиламин **4** получали по реакции октиламина **3** с 1-бромоктаном при нагревании до 80 °С в присутствии K_2CO_3 [27].

Аминокислоты **1 (a–c)** и **7 (a, b)** обрабатывали ди-*tert*-бутил-пирокарбонатом (Boc_2O) и 4 М NaOH в ТГФ в качестве растворителя в течение 1 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч [28]. Полученные вещества растворяли в воде, насыщали раствором хлорида натрия, подкисляли 20%-м раствором лимонной кислоты до pH 3, экстрагировали этилацетатом и сушили сульфатом натрия. Это позволило получить защищенные аминокислоты **2 (a–c)** и **8 (a, b)** с выходами 83,2; 89,4; 81,6; 73,2 и 79,4% соответственно.

Соединения **5 (a–c)** и **9 (a, b)** получали по карбодиимидному методу с использованием N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) [29]. Для этого к раствору смеси аминокислоты и DMAP в безводном хлористом метиле при перемешивании добавляли раствор аминокислоты **4**. Смесь охлаждали до 0 °С, добавляли раствор DCC в безводном хлористом метиле и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали. Вос-защиту удаляли действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле (1:1 по объему) и получали моно- и бивалентные катионные амфи-

филы **6 (a–c)** и **10 (a, b)** соответственно. Структуры полученных продуктов подтверждали данными ^1H -ЯМР спектроскопии.

По предложенной схеме 3 гидрофобный участок формируется альтернативным способом на основе алифатического производного диэтанол-амина (**14**), которое получали по реакции с октановой кислотой в присутствии DCC и DMAP. Для этого предварительно формировали Вос-производное диэтанол-амина (**12**), а после реакции присоединения углеводородных радикалов удаляли защиту действием трифторуксусной кислоты. Целевые амфифилы **15 (a, b)** получали по реакции конъюгации гидрофильного блока **2 (a, b)** и гидрофобного домена **14** с помощью DCC в присутствии DMAP. После удаления защитных групп выход катионных амфифилов **15a** и **15b** составили 75 и 71% соответственно. Структура соединений подтверждена данными ^1H -ЯМР спектроскопии.

Преимущество разработанных и реализованных схем синтеза катионных амфифилов на основе производных алифатических аминов заключается в простоте и универсальности предложенного подхода, который можно применять при наработке нескольких серий целенаправленно модифицированных образцов в препаративных количествах, необходимых для проведения последующих биохимических исследований.

Предварительная оценка антибактериального действия синтезированных соединений, проведенная в НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, продемонстрировала удовлет-

ворительный уровень активности в отношении нескольких штаммов бактерий. Для образца на основе глицилдиоксиламида показан перспективный уровень со значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИС) в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) микроорганизмов – 2, 50 и 5 мкг/мл соответственно. Под-

робные результаты исследования будут представлены в последующей публикации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-04-00672).

Конфликта интересов нет.

Дополнительных материалов нет.

Дополнительной информации нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghosh C., Manjunath G.B., Akkapeddi P., Yarlagadda V., Hoque Uppu J.D., Konai M.M., Haldar J. // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. N 4. P. 1428 (DOI: 10.1021/jm401680a).
2. Fjell C.D., Hiss J.A., Hancock R.E., Schneider G. // Nat. Rev. Drug Discov. 2011. Vol. 11. N 1. P. 37 (DOI: 10.1038/nrd3591).
3. Yount N.Y., Yeaman M.R. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004. Vol. 101. N 19. P. 7363 (DOI: 10.1073/pnas.0401567101).
4. Pirri G., Giuliani A., Nicoletto S.F., Pizzuto L., Rinaldi A.C. // Cent. Eur. J. Biol. 2009. Vol. 4. P. 258. DOI: 10.2478/s11535-009-0031-3.
5. Fjell C.D., Hiss J.A., Hancock R.E. W., Schneider G. // Nat. Rev. Drug Discovery. 2012. Vol. 11. P. 37.
6. Faber C., Stallmann H., Lyaruu D., Joosten U., Von Eiff C., Van Nieuw Amerongen A., Wuisman P.I. // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49. P. 2438 (DOI: 10.1128/AAC.49.6.2438-2444.2005).
7. Jung D., Rozek A., Okon M., Hancock R.E. // Chem. Biol. 2004. Vol. 11. N 7. P. 949 (DOI: 10.1016/j.chembiol.2004.04.020).
8. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. // Lancet Infect Dis. 2006. Vol. 6. N 9. P. 589 (DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1).
9. Niu Y., Wang M., Cao Y., Nimmagadda A., Hu J., Wu Y., Ye X.-S. // J. Medicinal Chemistry. 2018. Vol. 61. N 7. P. 2865 (DOI: 10.1039/C7CC07285F).
10. Haug B.E., Stensen W., Kalaaji M., Rekdal O., Svendsen J.S. // Journal of Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 51. N 14. P. 4306 (DOI: 10.1021/jm701600a).
11. Radzishhevsky I. S., Rotem S., Bourdetsky D., Navon-Venezia S., Carmeli Y., Mor A. // Nat. Biotechnol. 2007. Vol. 25. P. 657 (DOI: 10.3390/ijms12095971).
12. Zou H., Koh J.J., Li J., Qiu S., Aung T.T., Lin H., Lakshminarayanan R., Dai X., Cao D., Liu S., Beuerman R.W. // J. Med. Chem. 2013. Vol. 56. P. 2359 (DOI: 10.1021/jm301683j).
13. Hurdle J.G., O'Neill A.J., Chopra I., Lee R.E. // Nat Rev Microbiol. 2011. Vol. 9. N 1. P. 62 (DOI: 10.1038/nrmicro2474).
14. Hoque J., Konai M.M., Sequeira S.S., Samaddar S., Haldar J. // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. N 23. P. 10750 (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01435).
15. Konai M.M., Haldar J. // Bioconjugate Chem. 2017. Vol. 28. N 4. P. 1194 (DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00055).
16. Konai M.M., Ghosh C., Yarlagadda V., Samaddar S., Haldar J. // Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 57. N 22. P. 9409 (DOI: 10.1021/jm5013566).
17. Ghosh C., Sarkar P., Samaddar S., Uppua D., Haldar J. // Chem. Commun., 2017. Vol. 53. P. 8427 (DOI: 10.1039/C7CC04206J).
18. Sheng R., Zhuang X., Wang Z., Cao A., Lin K., Zhu J. // Nanomaterials. 2016. Vol. 6. N 69. P. 223 (DOI: 10.3390/nano6040069).
19. Brogden K.A. // Nat Rev Microbiol. 2005. Vol. 3. N 3. P. 238 (DOI: 10.1038/nrmicro1098).
20. Pouny Y., Rapaport D., Mor A., Nicolas P., Shai Y. // Biochemistry. 1992. Vol. 31. N 49. P. 12416 (DOI: 10.1021/bi00164a017).
21. Baumann G., Mueller P. // J. Supramol. structure. 1974. Vol. 2. N 5–6. P. 538 (DOI: 10.1002/jss.400020504).
22. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q. // European Journal of Medicinal Chemistry. 2018. Vol. 143. P. 1489 (DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.10.044).
23. Jennings M. C., Minbiole K. P. C., Wuest W. M. // ACS infectious diseases. 2015. Vol. 1. N. 7. P. 288 (DOI: 10.1021/acsinfecdis.5b00047).
24. Szymanowski J., Hiron C.G. // J. Chem. Technol. Biotechnol. 1984. P. 218.
25. Denieva Z.G., Romanova N.A., Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // Moscow University Chemistry Bulletin. 2019. Vol. 74. N 6. P. 300 (DOI: 10.3103/S0027131419060087).
26. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-E., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., Liu H.-M. // 2017. Vol. 0223–5234. N 17. P. 30844 (DOI: j.ejmech.2017.10.044).
27. Meka R.R., Godeshala S., Marepally S., Thorat K., Rachamalla H., Dhayani A., Hiwale A., Banerjee R., Chaudhuria A., Vemula V. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. P. 77841 (DOI: 10.1039/C6RA07256A).
28. Marusova (Soloveva) V.V., Zagitova R.I., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // Moscow University Chemistry Bulletin. 2018. Vol. 73. N 2. P. 74

(DOI: 10.3103/S0027131418020098).
29. Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // Men-

delev Commun. 2019. Vol. 29. P. 32 (DOI: 10.1016/j.mencom.2019.01.009).

Поступила в редакцию 10.01.2020
Получена после доработки 12.02.2020
Принята к публикации 20.02.2020

SYNTHESIS OF LOW-MOLECULAR ANTIBACTERIAL PEPTIDE MIMETICS BASED ON DIALKYL- AND DIACYLAMINES

S.M. Filatova*, Z.G. Denieva, U.A. Budanova, Yu.L. Sebyakin

(MIREA – Russian Technology University (Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology), N. Ah. Preobrazhensky department of chemistry and technology of biologically active compounds, medical and organic chemistry, * e-mail: c-221@yandex.ru)

This work is aimed at creating a number of derivatives of natural amino acids based on dioctylamine and diethanolamine diesters with potential antibacterial activity. Simple and universal synthesis schemes allow them to be used in preparing of a series of samples in preparative quantities necessary for implementation physicochemical and biochemical studies. The synthesized sample based on glycyldioctylamide shows a promising level of antimicrobial activity (MIC) against gram-positive and gram-negative bacteria.

Key words: peptidomimetics, antibacterial activity, cationic amphiphiles, dioctylamine, diethanolamine, glycine, beta-L-alanine, GABA, L-ornithine, L-lysine.

Сведения об авторах: *Филатова Светлана Михайловна* – бакалавр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА (c-221@yandex.ru); *Дениева Зарет Гезимахмаевна* – магистр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА (c-221@yandex.ru); *Буданова Ульяна Александровна* – ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, канд. хим. наук (c-221@yandex.ru); *Себякин Юрий Львович* – профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, зав. лабораторией химии биоконъюгатов, профессор, докт. хим. наук (c-221@yandex.ru).