

УДК 577.112.345

СИНТЕЗ АМФИФИЛЬНЫХ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

З.Г. Дениева*, Н.А. Романова, Т.Г. Бодрова, 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 созданию ряда производных липоаминокислот на основе L-серина, L-орнитина и L-лизина с потенциальной антибактериальной активностью. Разработанные схемы синтеза отличаются простотой и универсальностью предложенного подхода. Это позволяет применять их при получении серии образцов в препаративных количествах, необходимых для проведения последующих физико-химических и биохимических исследований.

Ключевые слова: антибактериальная активность, липоаминокислоты, алифатические производные L-серина, L-лизин, L-орнитин, катионные амфилилы.

Антимикробные пептиды (АМП) эндогенного происхождения участвуют в иммунной защите организмов от патогенов [1]. Они обнаружены практически у всех живых организмов [2] и отличаются высокой скоростью бактерицидного действия [3, 4] за счет формирования пор в мембране бактерий [5, 6].

Как правило, АМП представляют собой амфифильные соединения с ярко выраженными гидрофобной и гидрофильной частями. Они содержат несколько остатков L-лизина и/или L-аргинина и при физиологических значениях pH имеют положительный заряд [7]. Положительно заряженные участки играют важную роль. Именно благодаря им пептиды находят мембрану микроорганизмов, связываясь с молекулами отрицательно заряженных липополисахаридов бактерий [8].

В связи с развитием резистентности бактерий к существующим антибиотикам интерес к АМП в последние годы значительно вырос. Большинство известных антибиотиков нацелены на клеточные процессы бактерий, поэтому они могут оказаться неэффективными в отношении мутаций и действия ферментов. Природные и синтетические антимикробные пептиды рассматриваются как новые перспективные средства борьбы с различными внутриклеточными модификациями [9]. Некоторые из них уже используются в клинике [10] и проходят клинические испытания [11].

Большинство представителей АМП имеют высокую биологическую активность, однако

лишь немногие из них нашли применение в медицине [12], что обусловлено гемолитическим эффектом, присущим большинству представителей этого класса соединений, и их быстрой биодеградацией в условиях *in vivo*. Кроме того, некоторые АМП проявляют антимикробную активность в отношении узкого спектра микроорганизмов. Например, природный агент даптомицин активен только против грамположительных бактерий [13, 14], а полимиксины (полимиксин В и колистин) – только против грамотрицательных бактерий [15, 16]. Перечисленные недостатки, а также относительно высокая стоимость производства ограничивают широкомасштабное использование амфифильных производных пептидов в качестве клинических антибактериальных средств.

Серьезную проблему при лечении инфекционных заболеваний представляют бактериальные биопленки, поскольку они могут увеличивать резистентность к антибиотикам посредством горизонтального переноса генов, а также из-за присущей им устойчивости к лечению антибиотиками [17].

Биопленки представляют собой сплоченные сообщества бактерий, встроенных в самопродуцируемый внеклеточный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков и иногда внеклеточной ДНК [18]. Бактерии ведут себя как многоклеточные организмы внутри биопленки и предотвращают проникновение антибиотиков. Кроме того, внутри биопленки (в отличие от планктонного состояния) они существуют в измененном

метаболическом виде (например, в стационарной фазе), что способствует повышению устойчивости к стандартным антибиотикам примерно в 100–1000 раз [19]. К сожалению, даже такие классы антибиотиков, как аминогликозиды, способствуют образованию биопленки бактерий [20].

Ввиду угрозы, которую представляют бактериальные биопленки, существует значительный интерес к разработке сильнодействующих антибактериальных и антибиопленочных агентов, а также альтернативных стратегий антибактериальной терапии.

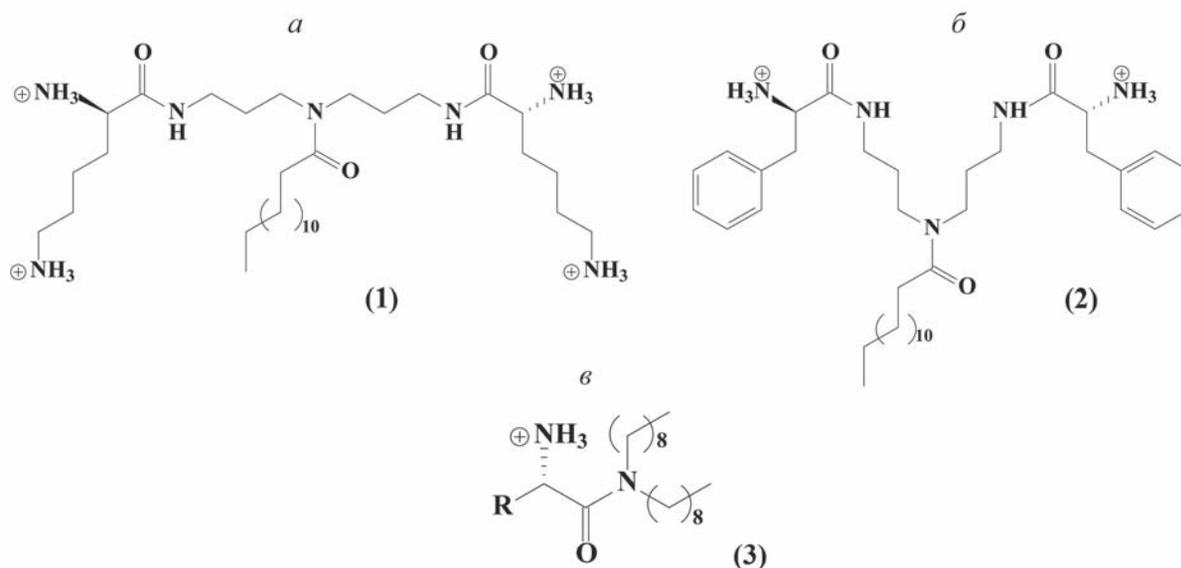
Одно из перспективных направлений, привлекающих внимание исследователей, заключается в применении амфифильных пептидомиметиков или липопептидов [21]. Они могут обладать высоким уровнем антимикробной активности, отличаться небольшими побочными действиями, простотой производства и манипуляций с ними [22]. Именно природные антибиотики послужили основой идеи создания синтетических мембрано-активных веществ, которые уже сейчас демонстрируют многообещающую способность развиваться в качестве будущих антибактериальных агентов [23, 24], открывая при этом простор для последующего дизайна молекулярной структуры соединений этого класса.

На сегодняшний день предложены антибактериальные средства на основе производных норспермидина. Соединения проявляют ши-

рокий спектр антибактериальной активности в отношении разных типов микроорганизмов (грамположительных и грамотрицательных бактерий), устойчивых к действию общеизвестных антибиотиков (например, метициллина), а также проявляют способность к разрушению образующихся биопленок. В качестве полярного фрагмента в их структуре могут выступать остатки лизина (**1**) (рисунок, а) [18] или ароматической аминокислоты фенилаланина (**2**) (рисунок, б) [25]. Наилучшие результаты получены на образцах с остатком тетрадецилового спирта в гидрофобном фрагменте.

Высокую антимикробную активность демонстрирует серия катионных амфифилов, несущих две одинаковые по длине алкильные цепи, связанные спейсером через амидную связь с производными L-аминокислот (**3**) (рисунок, в). Данные соединения активны в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Salmonella enterica*. При этом значения минимальной ингибирующей концентрации (МИС) находятся в диапазоне низких концентраций, сопоставимых с данными для контрольного антибиотика ванкомицина. Эти небольшие бактерицидные агенты функционируют, главным образом, за счет активного взаимодействия и деполаризации клеточных стенок бактерий [26].

Цель данной работы – разработка схемы получения и синтез ряда новых соединений на основе алифатических производных амино-



Амфифильные пептидомиметики как антибактериальные средства

кислот, различающихся структурой полярного блока и величиной его положительного заряда для последующего определения зависимости антибактериальной активности от структуры.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР снимали в дейтерированном хлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре «BrukerWM-400» с рабочей частотой 400 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре EQUINOX 55 («Bruker»). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Сорбфил (Россия), препаративную тонкослойную хроматографию – на силикагеле «Sigma Aldrich TLC standard grade» (Германия), колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле 0,040–0,063 мм («Merck», Германия). Для обнаружения пятен при ТСХ использовали нагревание над пламенем спиртовки. Для выявления веществ, содержащих аминогруппы, применяли 5%-й раствор нингидрина с последующим нагреванием до 50 °С.

Тетрадециловый эфир L – серина (5). Смесь 4,50 г (42,9 ммоль) L-серина, 11,52 г (47,6 ммоль) тетрадецилового спирта и 9,95 г (52,4 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты нагревали на масляной бане при 130 °С в течение 4 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ. После завершения процесса реакцию массу охлаждали до комнатной температуры, перекристаллизовывали из ацетона. Осадок растворяли в хлороформе, промывали 10%-м раствором гидрокарбоната натрия, затем водой до pH 7, сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Получали 11,45 г (81%) аморфного вещества **5**.

^1H -ЯМР-спектр (DMSO, δ , м.д.): 0.85 (т, 3H, CH_3), 1.23 (м, 22 H, CH_2), 1.54 (п, 2H, β CH_2), 2.08 (с, 2H, NH_2), 3.36 (т, 1H, CH), 3.54 (т, 2H, CH_2), 4.01 (т, 2H, α CH_2), 4.82 (м, 1H, OH).

$\text{N}_\alpha, \text{N}_\delta$ -бис(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитин (7a). К раствору 1,28 г (7,6 ммоль) L-Orn·HCl в 15%-м растворе K_2CO_3 прибавляли раствор 4,13 г (18,9 ммоль) ди-трет-бутилпирокарбоната в 10 мл изопропанола и перемешивали при 40 °С в течение 24 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Затем полученное вещество растворяли в воде, насыщали хлоридом натрия, подкисляли 10%-м раствором лимонной кислоты до pH 3, экстрагировали этилацетатом и сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Получали 1,58 г продукта **7a** (63,2%).

ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3354 (N–H), 2975, 2933, 1368 (C–H), 1697 (C=O), 1597, 1522 (NH), 1453, 1368 (C–H), 1251, 1171 (C–O), 863, 764, 660 (C–H).

$\text{N}_\alpha, \text{N}_\delta$ -бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизин (7b). Реакцию получения BocLys(Boc)-OH проводили аналогичным образом. Из 5 г (27,4 ммоль) L-Lys·HCl получали 6,57 г продукта **7b** (69,4%).

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.4 (с, 18H, CH_3), 1.52 (м, 4H, CH_2), 1.60 (м, 2H, CH_2), 3.06 (м, 2H, CH_2), 4.30 (с, 1H, CH), 7.0 (с, 2H, NH_2).

Трифторацетат тетрадецилового эфира L-орнитил-L-серина (9a). К охлажденному до 0 °С раствору 0,34 г (1,03 ммоль) BocOrn(Boc)-OH и 0,17 г (1,4 ммоль) N-гидроксисукцинимиды в 5 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли раствор 0,26 г (1,3 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида в 5 мл безводного хлористого метилена. Через 1,5 ч выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали. После чего к фильтрату добавляли 0,67 г (1,1 ммоль) соединения **5** и выдерживали смесь при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе толуол – этилацетат при объемном соотношении 3:1. Получали 0,62 г продукта **8a** (60,8%). Удаление защитной группы с 0,37 г (0,4 ммоль) технического продукта проводили действием 0,92 мл (8,91 ммоль) трифторуксусной кислоты в 1 мл безводного хлористого метилена при перемешивании, после чего растворитель удаляли под вакуумом. В результате получали 0,21 г (62,8%) трифторуксусной соли **9a**.

ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3252 (N–H), 2943, 2855 (C–H), 2357, 1677 (C=O, I амидная полоса), 1597 (N–H, II амидная полоса), 1461, 1198, 1139 (C–O), 893, 839, 722 (C–H). Масс-спектр, m/z = 414,96 ($M^+ + \text{Na}^+$).

Трифторацетат тетрадецилового эфира L-лизил-L-серина (9b). К охлажденному до 0 °С раствору 0,50 г (1,4 ммоль) BocLys(Boc)-OH в 15 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли каталитическое количество HONSu и раствор 0,49 г (2,4 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида в хлористом метилена. Через 2 ч выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали. После чего к фильтрату добавляли 0,15 г (0,5 ммоль) соединения **5** и выдерживали смесь при интенсивном

перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе толуол – этилацетат при объемном соотношении 4:1. Получали 0,23 г продукта **8b** (77%). Удаление защитной группы проводили действием 0,42 мл (5,51 ммоль) трифторуксусной кислоты в 0,5 мл сухого хлористого метилена при перемешивании, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Получали 0,21 г (87%) трифторуксусной соли **9b**.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.89 (т, 3H, CH_3), 1.26 (м, 22H, CH_2), 1.40 (с, 18H, CH_3), 1.48 (м, 4H, CH_2), 1.93 (м, 2H, β CH_2), 3.1 (м, 2H, CH_2), 3.47 (м, 2H, CH_2), 3.53 (м, 1H, CH (Lys)), 4.31 (м, 1H, CH (Ser)), 4.51 (м, 2H, α CH_2), 4.94 (м, 2H, CH_2), 7.53 (м, 2H, NH).

Тетрадециловый эфир L-орнитина (10). Смесь 5 г (37,8 ммоль) L-орнитина, 24,36 г (113,6 ммоль) тетрадецилового спирта и 21,61 г (113,6 ммоль) *n*-толуолсульфонокислоты нагревали на масляной бане при 130 °С в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ. После завершения процесса реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и перекристаллизовывали из ацетона. Осадок растворяли в хлороформе, промывали 10%-м раствором карбоната калия, затем водой до pH 7, сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Получали 13,82 г (61,8%) продукта **10**.

ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3291 (N–H), 2921, 2852 (C–H), 1654 (C=O), 1491 (C–H), 1056 (C–O), 793, 720 (C–H).

Трифторацетат тетрадецилового эфира $\text{N}_\alpha, \text{N}_\delta$ -ди(L-лизил)-L-орнитина (12). К охлажденному до 0 °С раствору 0,26 г (0,7 ммоль) BocLys(Boc)-OH и каталитического количества 4-диметиламинопиридина в 9 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли раствор 0,15 г (0,8 ммоль) N, N' -дихлоргексилкарбодиимида. Выпавший осадок отфильтровывали. К фильтрату добавляли 0,082 г (0,29 ммоль) соединения **10** и выдерживали смесь при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Продукт выделяли препаративной тонкослойной хроматографией в системе толуол:этилацетат при объемном соотношении 1:3. Получали 100 мг продукта **11** (35%). Удаление защитной группы с 30 мг (0,031 ммоль) вещества в 2 мл безводного хлористого метилена проводили действием 0,047 мл (0,61 ммоль) трифторуксусной кислоты в безвод-

ном хлористом метилена (0,05 мл) при перемешивании, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Получали 29,1 мг (89%) трифторуксусной соли **12**.

^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3), 1.27 (м, 22H, CH_2), 1.42 (с, 45H, Boc), 1.60 (м, 10H, CH_2CH_2 (Lys), CH_2 (Orn)), 1.75 (м, 2H, β CH_2), 1.93 (м, 4H, CH_2 (Lys)), 3.10 (м, 4H, CH_2 (Lys)), 3.64 (кв, 2H, CH (Lys)), 4.27 (м, 2H, α CH_2), 4.29 (м, 2H, NH (Lys)), 4.82 (с, 1H, CH (Orn)), 5.08 (д, 2H, NH (Lys)), 7.66 (с, 1H, NH (Orn)).

Результаты и их обсуждение

Одна из важнейших характеристик потенциальных пептидомиметиков – величина гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Структуры гидрофобного и гидрофильного блоков целевых соединений во многом определяют возможные электростатические и водородные взаимодействия с компонентами клеточной стенки бактерий и закладывают тонкие детали механизма антимикробной активности.

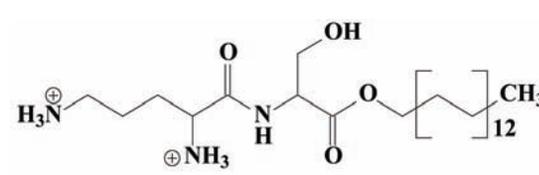
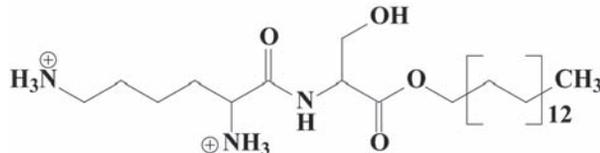
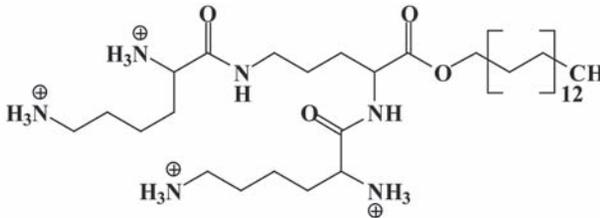
Ранее с помощью компьютерной программы ACD/Labs LogP нами был проведен расчет значений ГЛБ [27] более 60 структур катионных амфифилов, различающихся длиной алифатических цепей в гидрофобном блоке, а также природой и числом заряженных группировок в гидрофильном фрагменте. Рассчитанные значения созданной библиотеки структур варьировали в интервале от 4,26 до 16,74, а веществам с вероятной антибактериальной активностью соответствовал диапазон ГЛБ со значениями 4–6. Полученные данные стали основой для разработки схем получения и синтеза соединений **9 (a, b)** и **12** (таблица).

Для формирования гидрофобного фрагмента соединений **9 (a, b)** в данной работе предложено использовать алифатическое производное L-серина с длиной углеводородного радикала C_{14} . Наличие свободной гидроксильной группы, как отмечается в ряде источников [28], может способствовать более эффективному связыванию с клеточной стенкой бактерий. При этом полярный блок формируют производные L-орнитина **6a** или L-лизина **6b** (схема 1).

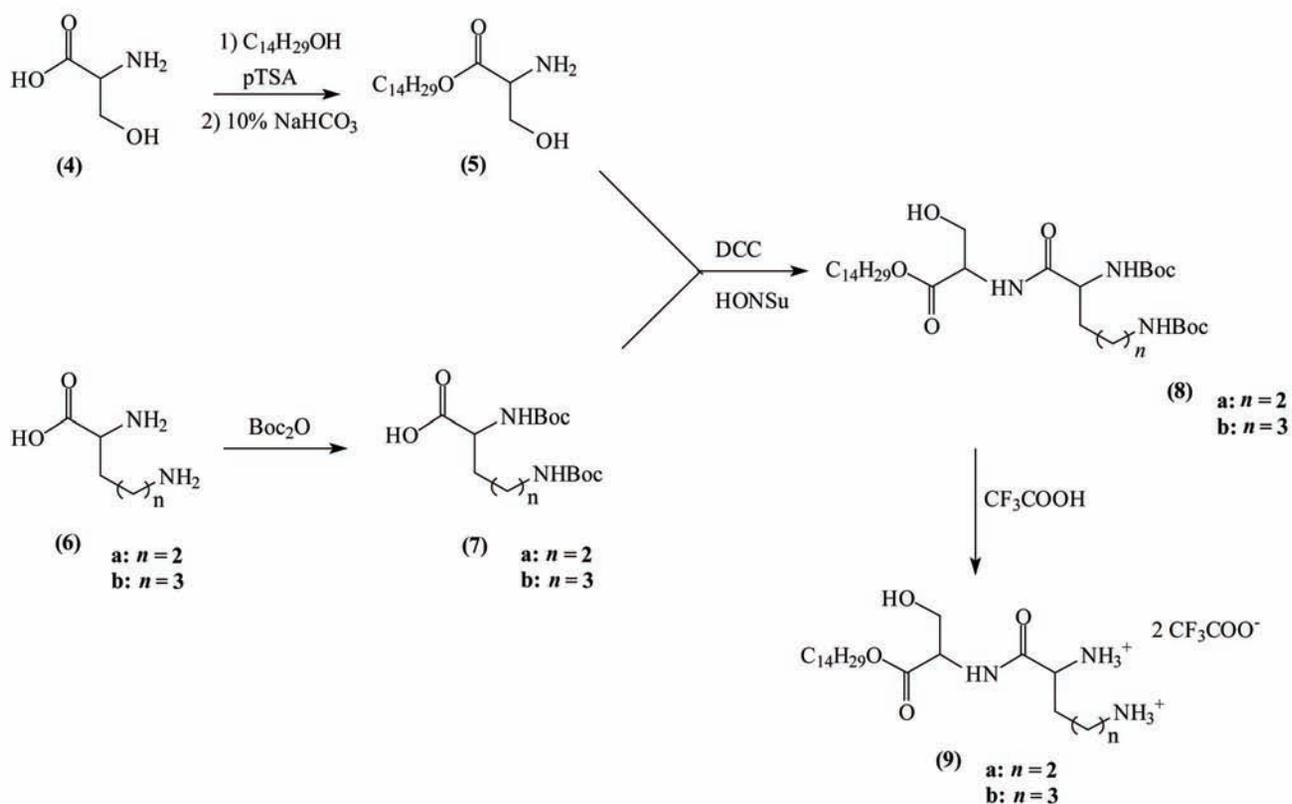
Эфир **5** получали по реакции L-серина с миристиловым спиртом при нагревании в присутствии *n*-толуолсульфонокислоты в качестве катализатора [29, 30]. Продукт перекристаллизовывали из ацетона, затем промывали 10%-м раствором NaHCO_3 .

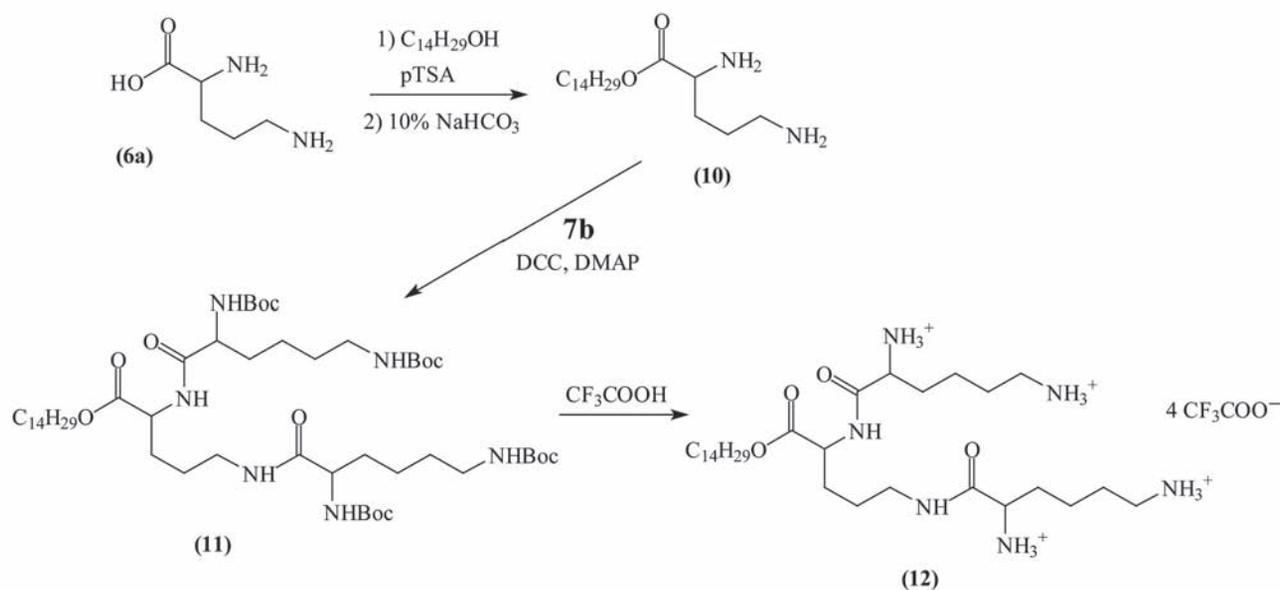
Монохлоргидраты соединений **6 (a, b)** первоначально обрабатывали ди-*трет*-бутил-

Значения гидрофильно-липофильного баланса для синтезированных соединений

Соединение	Структурная формула	ГЛБ
9a		6,17
9b		5,03
12		4,32

С х е м а 1





пирокарбонатом (CO_2O), используя изопропанол в качестве растворителя, при $40\text{ }^\circ C$ в течение 24 ч. Затем полученные вещества растворяли в воде, насыщали раствором хлорида натрия, подкисляли раствором лимонной кислоты до pH 3, экстрагировали этилацетатом и сушили сульфатом натрия. Это позволило получить защищенные аминокислоты **7 (a, b)** с выходом 63,2 и 69,4%, соответственно.

Соединение **8a** получали по методу активированных эфиров с использованием N,N' -дициклогексилкарбодиимида (DCC) и N -гидроксисукцинимид (HONSu). Для этого к охлажденному до $0\text{ }^\circ C$ раствору $CO_2Orn(CO_2)OH$ (**7a**) и HONSu в безводном хлористом метиле при перемешивании добавляли раствор DCC. Через 1,5 ч выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, после чего к фильтрату добавляли эфир **5** в дихлорметане и смесь выдерживали при комнатной температуре и интенсивном перемешивании еще 24 ч. Вос-защиту удаляли действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле при их объемном соотношении, равном 1:1.

Конъюгацию полярной части (**7b**) и гидрофобного блока (**5**) проводили аналогичным образом с последующим удалением CO_2 -защитных групп.

Структуры полученных продуктов **9 (a, b)** подтверждали данными ИК- и 1H -ЯМР спектроскопии.

Гидрофобный участок формировали по предложенной схеме 2 альтернативным способом на основе алифатического эфира L -Orn

(**10**), который также получали по реакции с тетрадециловым спиртом в присутствии n -толуолсульфокислоты в качестве катализатора. Данное производное **10** позволяет формировать разветвленную конструкцию амфифила **12** с двумя остатками L -лизина, несущими четыре положительных заряда. Целевой амфирил получали взаимодействием соединений **7b** и **10** с помощью DCC в присутствии DMAP. После удаления защитных групп выход катионного амфифила **12** составил 35%. Структура всех промежуточных и конечных соединений была подтверждена данными ИК- и 1H -ЯМР спектроскопии.

Преимущество разработанных и реализованных схем синтеза катионных амфифилов на основе L -аминокислот заключается в простоте и универсальности предложенного подхода, который можно применять при получении серии образцов в препаративных количествах, необходимых для проведения последующих биохимических исследований.

При проведении предварительной оценки антибактериального действия синтезированных соединений обнаружен удовлетворительный уровень активности в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Подробные результаты исследования будут представлены в последующей публикации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-04-01141).

Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Giuliani A., Pirri G., Nicoletto S.* // *Cent. Eur. J. Biol.* 2007. Vol. 2. N 1. P. 1 (DOI: 10.1371/journal.ppat.1001067).
2. *Yeaman M., Yount N.Y.* // *Pharmacol. Rev.* 2003. Vol. 55. N 1. P. 27 (DOI: 10.1124/pr.55.1.2).
3. *Pranting M., Negrea A., Rhen M., Andersson D.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. Vol. 52. N 8. P. 2734 (DOI:10.1128/AAC.00205-08. 6).
4. *Zasloff M.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2810 (DOI: 10.1681/ASN.2007050611).
5. *Brogden K.* // *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3. P. 238 (DOI: 10.1038/nrmicro1098).
6. *Окороченков С.А., Желтухина Г.А., Небольсин В.Е.* // *Биомедицинская химия.* 2012. Т. 58. № 2. С. 131 (DOI: 10.18097/pbmc20125802131).
7. *Powers J.-P. S., Hancock R.E.* // *Peptides.* 2003. Vol. 24. N 11. P. 1681 (DOI: 10.1155/2012/460702).
8. *Morris M., Depollier J., Mery J., Heitz F., Divita G.* // *Nat. Biotechnol.* 2001. Vol. 19. P. 1173 (DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002101).
9. *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).
10. *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).
11. *Fjell C.D., Hiss J.A., Hancock R.E. W., Schneider G.* // *Nat. Rev. Drug Discovery.* 2012. Vol. 11. P. 37.
12. *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).
13. *Mascio C. T., Alder J. D., Silverman J. A.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. Vol. 51. P. 4255. DOI: 10.1128/AAC.00824-07.
14. *Steenbergen J. N., Alder J., Thorne G. M., Tally F. P.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 55. P. 283 (DOI: 10.1007/s10096-013-1875-z).
15. *Kvitko C.H., Rigatto M.H., Moro A.L., Zavascki A.P.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66. P. 175 (DOI: 10.1007/s15010-012-0349-z).
16. *Deris Z.Z., Swarbrick J.D., Roberts K.D., Azad M.A. K., Akter J., Horne A.S., Nation R.L., Rogers K.L., Thompson P.E., Velkov T., Li J.* // *Bioconjugate Chem.* 2014. Vol. 25. P. 750 (DOI: 10.1021/bc500094d).
17. *Savage V. J., Chopra I., O'Neill A. J.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. P. 1968 (DOI: 10.12691/ajmr-4-1-1).
18. *Konai M. M., Haldar J.* // *Bioconjugate Chem.* 2017. Vol. 28. N 4. P. 1194 (DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00055).
19. *Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., Molin S., Ciofu O.* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010. Vol. 35. P. 322. 10.1371/journal.pone.0173559.
20. *Konai, M. M., &Haldar, J.* // *ACS Infectious Diseases.* 2015. Vol. 1. N 10. P. 469 (DOI: 10.1021/acsinfecdis.5b00056).
21. *Niu Y., Wang M., Cao Y., Nimmagadda A., Hu J., Wu Y., Ye X.-S.* // *Journal of Medicinal Chemistry.* 2018. Vol. 61. N 7. P. 2865 (DOI: 10.1039/C7CC07285F).
22. *Haug B.E., Stensen W., Kalaaji M., Rekdal O., Svendsen J.S.* // *J. Medicinal Chemistry.* 2008. Vol. 51. N 14. P. 4306 (DOI: 10.1021/jm701600a).
23. *Radzishovsky I. S., Rotem S., Bourdetsky D., Navon-Venezia S., Carmeli Y., Mor A.* // *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25. P. 657 (DOI: 10.3390/ijms12095971).
24. *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.
25. *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).
26. *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).
27. *Szymanowski J., Hiron C.G.* // *Chem. Tech. Biotechnol.* 1984. P. 218.
28. *Rietwyk S., Peer D.* // *ACS Nano.* 2017. Vol. 11. N 8. P. 7572.
29. *Шуина Е.Д., Щелик И.С., Себякин Ю.Л.* // *Тонкие химические технологии.* 2017. Т. 12. № 4. С. 65.
30. *Sarychev G.A., Mironova M.S., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L.* // *Mend. Comm.* 2017. Vol. 27. P. 155 (DOI: 10.1016/j.mencom.2017.03.016).

Поступила в редакцию 10.02.2019

Получена после доработки 12.02.2019

Принята к публикации 14.03.2019

SYNTHESIS OF AMPHIPHYL PEPTIDOMYMETICS BASED ON ALIPHATIC DERIVATIVES OF NATURAL AMINO ACIDS

Z.G. Denieva*, N.A. Romanova, T.G. Bodrova, 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 several derivatives of lipoamino acids based on L-serine, L-ornithine and L-lysine with potential antibacterial activity. The developed synthesis schemes are distinguished by the simplicity and versatility of the proposed approach. It allows them to be used in preparing a series of samples in preparative quantities necessary for the subsequent physical, chemical and biochemical studies.

Key words: antibacterial activity, lipoamino acids, aliphatic L-serine derivatives, L-lysine, L-ornithine, cationic amphiphiles.

Сведения об авторах: 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 (zaret03@mail.ru); Романова надежда Александровна – 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 (nadyuha.levina@yandex.ru); Бодрова Татьяна Геннадьевна – 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); 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).