

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений
Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 577.112.345

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-3-202-213>

EDN FORUND



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Производные L-орнитина с гетарильными и алкильными фрагментами в структуре: синтез и антибактериальная активность

Т.Г. Бодрова, У.А. Буданова✉, Ю.Л. Себякин

МИРЭА — Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова),
Москва, 119571 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: c-221@yandex.ru

Аннотация

Цели. Катионные амфифилы и антимикробные пептидомиметики широко исследуются в качестве антибактериальных средств в связи с их мембрано-активным механизмом действия. Особое внимание уделяется рациональному дизайну данных соединений для достижения высокой антимикробной активности. Целью данной работы является синтез и определение эффективности антибактериального действия бивалентных катионных амфифилов с L-орнитином в качестве разветвителя. Соединения отличаются степенью гидрофобности за счет варьирования N-концевых алифатических аминокислот в полярном блоке и чередованием диалкильного и алкил-гетарильного радикалов в липофильном блоке.

Методы. Для синтеза неполярных фрагментов амфифилов использованы методы алкилирования аминов алкилбромидами в присутствии карбонатных солей. Формирование амидных связей производных L-орнитина с аминокислотами осуществлялось карбодимидным методом. Для выделения продуктов реакции из реакционной смеси использовалась колоночная хроматография на силикагеле и окиси алюминия II степени активности по Брокману. Определена антимикробная активность синтезированных соединений по отношению к грамположительным *B. subtilis* 534 и грамотрицательным *E. coli* M17 штаммов бактерий. Значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) фиксировались с помощью метода серийных микроразбавлений в питательной среде.

Результаты. Разработаны схемы получения бивалентных катионных амфифилов на основе производных L-орнитина. В дизайне целевых соединений использовались различия в структуре алифатических аминокислот (глицин, β-аланин, γ-аминомасляная кислота (ГАМК)), в длине алкильных радикалов (C₈, C₁₂) или в наличии индольного фрагмента. Показана высокая антибактериальная активность синтезированных соединений. Наиболее активными оказались липоаминокислоты с терминальными остатками ГАМК и несимметричным неполярным блоком (триптамил-додециламин). Значения МИК составили 0.39 мкг/мл в отношении грамположительных бактерий и 1.56 мкг/мл для грамотрицательных бактерий. Производное ГАМК с симметричным липофильным фрагментом на основе диоктиламина продемонстрировало активность с МИК 0.78 мкг/мл в отношении *B. subtilis* и 3.12 мкг/мл в отношении *E. coli*.

Выводы. Синтезировано девять новых липоаминокислотных катионных бивалентных амфифилов на основе L-орнитина. Структура полученных соединений подтверждена данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса ¹H и масс-спектрометрии. Определены соединения-лидеры по антимикробной активности как по отношению к грамположительным, так и по отношению к грамотрицательным штаммам бактерий. Показано влияние степени липофильности в асимметричном неполярном блоке на уровень проявляемой антимикробной активности.

Ключевые слова

пептидомиметики, катионные амфифилы, производные L-орнитина, минимальная ингибирующая концентрация, антибактериальная активность

Поступила: 03.07.2023

Доработана: 07.11.2023

Принята в печать: 15.04.2024

Для цитирования

Бодрова Т.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Производные L-орнитина с гетарильными и алкильными фрагментами в структуре: синтез и антибактериальная активность. *Тонкие химические технологии*. 2024;19(3):202–213. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-3-202-213>

RESEARCH ARTICLE

L-Ornithine derivatives with structural hetaryl and alkyl moiety: Synthesis and antibacterial activity

Tatyana G. Bodrova, Ulyana A. Budanova✉, Yury L. Sebyakin

MIREA — Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

✉ Corresponding author; e-mail: c-221@yandex.ru

Abstract

Objectives. Cationic amphiphiles and antimicrobial peptidomimetics are widely investigated as antibacterial agents due to their membrane-active mechanism of action. Particular attention is focused on the rational design of compounds in this class to achieve high antimicrobial activity. The aim of the present work is to synthesize bivalent cationic amphiphiles with L-ornithine as a branching element and evaluate the effectiveness of their antibacterial action. The compounds differ in terms of hydrophobicity due to the variation of *N*-terminal aliphatic amino acids in the polar block and alternation of dialkyl and alkyl-hetaryl radicals in the lipophilic block.

Methods. For the synthesis of nonpolar fragments of amphiphiles, methods for the alkylation of amines with alkyl bromides in the presence of carbonate salts were used. The formation of amide bonds of L-ornithine derivatives with amino acids was carried out using the carbodiimide method. For the reaction products recovery from the reaction mixture, column chromatography on silica gel and aluminum oxide activated Brockmann Grade II was used. The antimicrobial activity of the synthesized compounds against gram-positive *B. subtilis* 534 and gram-negative *E. coli* M17 bacterial strains was evaluated. Minimum inhibitory concentration (MIC) values were recorded using a serial microdilution method in a nutrient medium.

Results. Developed schemes for the preparation of bivalent cationic amphiphiles based on L-ornithine derivatives are presented. Differences in the structure of aliphatic amino acids (glycine, β -alanine, γ -aminobutyric acid (GABA)), in the length of alkyl radicals (C_8 , C_{12}), or in the presence of an indole moiety, were used in the design of target compounds. The high antibacterial activity of the synthesized compounds was demonstrated. The most active compounds were lipoamino acids with terminal GABA residues and asymmetrical non-polar block (tryptamyl–dodecylamine). The MIC values were 0.39 $\mu\text{g/mL}$ for gram-positive bacteria and 1.56 $\mu\text{g/mL}$ for gram-negative bacteria. A GABA derivative with a symmetrical lipophilic moiety based on dioctylamine demonstrated activity with an MIC of 0.78 $\mu\text{g/mL}$ against *B. subtilis* and 3.12 $\mu\text{g/mL}$ against *E. coli*.

Conclusions. Nine new lipoamino acid cationic bivalent amphiphiles based on L-ornithine were synthesized. The structure of the obtained compounds was confirmed by nuclear magnetic resonance ^1H spectroscopy and mass spectrometry data. Leading compounds in antimicrobial activity against both gram-positive and gram-negative strains of bacteria were determined. The influence of the degree of lipophilicity in the asymmetric nonpolar block on the level of exhibited antimicrobial activity is demonstrated.

Keywords

peptidomimetics, cationic amphiphiles, L-ornithine derivatives, minimum inhibitory concentration, antibacterial activity

Submitted: 03.07.2023

Revised: 07.11.2023

Accepted: 15.04.2024

For citation

Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. L-Ornithine derivatives with structural hetaryl and alkyl moiety: Synthesis and antibacterial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2024;19(3):202–213. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-3-202-213>

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа бактериальных инфекций, устойчивых к антибиотикам, является серьезной проблемой здравоохранения [1]. Это может приводить

к увеличению продолжительности пребывания пациента в стационаре, необходимости более широкого амбулаторного наблюдения и более высокой стоимости новых лекарств, необходимых для лечения [2]. Внутрибольничные инфекции давно

сопровождаются высокой устойчивостью к антибиотикам; однако в последние годы также отмечается постепенный рост внебольничных инфекций. Кроме того, глобализация привела к тому, что бактериальные гены перемещаются быстрее, чем раньше, и штаммы с множественной лекарственной устойчивостью распространяются по всему миру [3].

К сожалению, на сегодняшний день еще ни один антибиотик не прошел клинических испытаний, в отношении которых не было бы зарегистрировано случаев резистентности [4]. Это связано с тем, что существующие антибиотики обычно ингибируют бактериальные процессы, необходимые для выживания, стимулируя тем самым бактериальную эволюцию путем сохранения устойчивых к лекарственным препаратам мутаций [5–6].

Катионные амфифилы и антимикробные пептидомиметики широко исследуются в качестве антибактериальных средств в различных областях в связи с их мембрано-активным механизмом действия, к которому сложнее развивается устойчивость бактерий [7, 8]. Однако большинство из них ограничены в практическом применении из-за невысокой биосовместимости. Именно поэтому особое внимание уделяется рациональному дизайну данных соединений для достижения высокоэффективной антимикробной активности при минимальных дозах с одновременным соблюдением низких токсических побочных эффектов [9–12].

Известно, что производные индола проявляют разнообразные биологические свойства, включая антибактериальную [13–15], противогрибковую [16], противовирусную [17–18], противоопухолевую [19], противовоспалительную [20] и другие виды активности. В связи с этим включение индольного цикла в структуру пептидомиметика представляется перспективным подходом.

Целью данной работы является синтез и определение эффективности антибактериального действия бивалентных катионных амфифилов с L-орнитином в качестве разветвителя. Соединения отличаются степенью гидрофобности за счет варьирования N-концевых алифатических аминокислот в полярном блоке и чередованием диалкильного и алкил-гетарильного радикалов в липофильном блоке (рис.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

Все химические вещества и реагенты коммерчески доступны и использовались без дополнительной очистки: ди-*трет*-бутил-дикарбонат, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, DCC), 4-диметиламинопиридин (4-dimethylaminopyridine, DMAP),

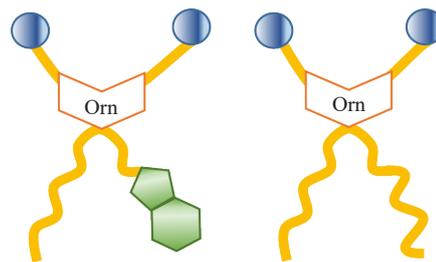


Рис. Схематичное изображение целевых структур; Orn — L-орнитин

Fig. Schematic representation of target structures; Orn — L-ornithine

1-гидроксибензотриазол, L-лизин моногидрохлорид, L-орнитин моногидрохлорид, глицин, триптофан, L-фенилаланин, γ -аминоасляная кислота (ГАМК) (*Sigma-Aldrich*, Германия); β -аланин, триптамин, 1-бромоктан, 1-бромдодекан (*Acros Organics*, Бельгия); калий углекислый, натрий углекислый, натрий сернокислый безводный (*Химмед*, Россия), трифторуксусная кислота (trifluoroacetic acid, TFA) (*Biochem*, Франция).

Спектры, полученные в результате спектроскопии ядерного магнитного резонанса ^1H (ЯМР), регистрировали в дейтерированных растворителях (*Solvex-D*, Россия): дейтерохлороформ (CDCl_3), диметилсульфоксид- d_6 (dimethyl sulfoxide- d_6 , $\text{DMSO-}d_6$) на ЯМР-спектрометре «Bruker DPX-300» (*Bruker BioSpin*, Германия) с рабочей частотой 300 МГц. Внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан (*Sigma-Aldrich*, Германия). Масс-спектры регистрировали на времяпролетном масс-спектрометре VISION 2000 (*Thermo BioAnalysis*, Великобритания) методом MALDI (matrix assisted laser desorption/ionization), в качестве матрицы использовалась 2,4-дигидроксибензойная кислота (*Sigma-Aldrich*, Германия).

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (*ИМИД*, Россия) в системах растворителей (*Компонент-реактив*, Россия): (А) хлороформ–метанол 1 : 1, (Б) хлористый метилен–метанол 1 : 1, (В) толуол–этилацетат 2 : 1, (Г) хлористый метилен–метанол 20 : 1, (Д) толуол–ацетонитрил 1 : 25, (Е) толуол–этилацетат 1 : 1, (Ж) толуол–этилацетат 7 : 1, (З) хлористый метилен–метанол 25 : 1.

Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck 0.040–0.063 мм (*Merck*, Германия), окиси алюминия II степени активности по Брокману L40/250 (*Chemapol*, Чехия). Обнаружение пятен веществ с помощью ТСХ осуществляли нагреванием над пламенем спиртовки. Вещества, содержащие двойные связи, обнаруживали водным раствором перманганата калия (*Химмед*, Россия). Вещества, содержащие свободную аминогруппу, обнаруживали

5%-ным раствором нингидрина (*Acros Organics*, Бельгия) с последующим нагреванием до 55–75°C. Вещества, содержащие вторичные или третичные аминогруппы, обнаруживали в растворе реактива Драгендорфа [21].

N-Триптамин-октиламин (3a)

Растворяли 0.50 г (3.12 ммоль) триптамина **2**, 0.30 г (1.56 ммоль) 1-бромоктана и 0.51 г (1.56 ммоль) карбоната цезия (*Химмед*, Россия) в 60 мл ацетонитрила. Реакцию проводили при перемешивании в течение 6 ч и температуре 25°C. После окончания реакции растворитель упаривали, в реакционную массу добавляли 30 мл дистиллированной воды и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали на ротормном испарителе (*ИКА*, Германия). Контроль реакции осуществляли по данным ТСХ в системе (А). Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия в системе (Д). Получали 0.33 г (44%) продукта **3a**, фактор удерживания R_f (А) 0.38.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (3H, т, CH₃); 1.25 (10H, м, –CH₂–); 1.5 (2H, м, CH₂–CH₂–NH); 2.35 (2H, с, CH₂–CH₂–NH (ar)); 2.70 (2H, т, CH₂–CH₂–NH); 3.0 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (ar)); 3.75 (1H, кв, –NH); 7.15 (1H, м, ar-CH⁵–); 7.20 (1H, тд, ar-CH⁶–); 7.40 (2H, д, ar-CH⁷–), 7.71 (1H, д, ar-CH⁴–); 8.10 (1H, с, ar-NH).

N-Триптамин-додециламин (3b)

Растворяли 2.50 г (15.6 ммоль) триптамина **2** и 3.12 г (12.5 ммоль) додецилбромид в тетрагидрофуране (*Компонент-реактив*, Россия), затем добавляли 2.60 г (18.8 ммоль) K₂CO₃ и KI (*Химмед*, Россия) в каталитическом количестве. Реакцию проводили при комнатной температуре (25°C) и при интенсивном перемешивании в течение 6 ч. После чего осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли, оставшуюся реакционную массу растворяли в этилацетате и промывали H₂O (3 × 50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали на ротормном испарителе. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия в системе (З). Получали 0.89 г (36%) соединения **3b**, R_f (Б) 0.36.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (3H, т, CH₃); 1.25 (18H, м, –CH₂–); 1.5 (2H, м, CH₂–CH₂–NH); 2.35 (2H, с, CH₂–CH₂–NH (ar)); 2.70 (2H, т, CH₂–CH₂–NH); 3.00 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (ar)); 3.75 (1H, кв, –NH); 7.15 (1H, м, ar-CH⁵–); 7.20 (1H, тд, ar-CH⁶–); 7.42 (2H, д, ar-CH⁷–), 7.72 (1H, д, ar-CH⁴–); 8.10 (1H, с, ar-NH).

[α-N,δ-N-Бис-(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитил]-N'-триптамин-октиламид (5a)

Реакцию осуществляли по описанной методике [22]. Из 0.93 г (2.31 ммоль) α-N,δ-N-бис-(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитина (Boc₂Orn) **4** [22] и 0.63 г (2.31 ммоль) соединения **3a** получали 0.60 г (56%) соединения **5a**, R_f (E) 0.45.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (3H, т, CH₃); 1.25 (10H, м, –CH₂–); 1.41 (18H, с, CCH₃), 1.60 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (Orn)); 1.69 (2H, м, β-CH₂); 1.90 (2H, м, ε-NH–CH₂–CH₂–CH₂– (Orn)); 2.90 (2H, с, CH₂–CH₂–NH (ar)); 3.13 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (Orn)); 3.24–3.41 (2H, м, α-CH₂); 3.49 (1H, с, ε-NH); 3.6–4.0 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (ar)); 4.50 (1H, α-NH (Orn)); 5.25 (1H, дд, –CH– (Orn)); 7.05 (1H, д, ar-CH–); 7.15 (1H, м, ar-CH⁵–); 7.20 (1H, тд, ar-CH⁶–); 7.43 (2H, д, ar-CH⁷), 7.70 (1H, д, ar-CH⁴–); 8.25 (1H, с, ar-NH).

[α-N,δ-N-Бис-(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитил]-N'-триптамин-додециламид (5b)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 0.19 г (0.56 ммоль) соединения **4** и 0.19 г (0.56 ммоль) соединения **3b** получали 0.22 г (52%) соединения **5b**, R_f (E) 0.63.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.87 (3H, т, CH₃); 1.25 (18H, м, –CH₂–); 1.41 (18H, с, CCH₃), 1.60 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (Orn)); 1.71 (2H, м, β-CH₂); 1.90 (2H, м, ε-NH–CH₂–CH₂–CH₂– (Orn)); 2.93 (2H, с, CH₂–CH₂–NH (ar)); 3.11 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (Orn)); 3.2–3.4 (2H, м, α-CH₂); 3.49 (1H, с, ε-NH); 3.62–3.98 (2H, м, CH₂–CH₂–NH (ar)); 4.50 (1H, с, α-NH (Orn)); 5.25 (1H, дд, –CH– (Orn)); 7.05 (1H, д, ar-CH–); 7.15 (1H, м, ar-CH⁵–); 7.21 (1H, тд, ar-CH⁶–); 7.40 (2H, д, ar-CH⁷–), 7.72 (1H, д, ar-CH⁴–); 8.25 (1H, с, ar-NH).

L-Орнитил-N-триптамин-октиламид (6a)

К 0.51 г (0.86 ммоль) соединения **5a** в хлористом метиле добавляли 650 мкл (8.60 ммоль) TFA и перемешивали 3 ч. Контроль реакции осуществляли по данным ТСХ в системе (Г). После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 40 мл этилацетата, промывали 5% раствором NaHCO₃ (2 × 30 мл), затем H₂O (30 мл) до pH 7. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Получали 15 мг (45%) соединения **6a**, R_f (А) 0.15. MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight) (m/z): 425 [M+K]⁺, 409 [M+Na]⁺.

L-Орнитил-*N*-триптаминл-додециламид (**6b**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **6a**. Из 0.22 г (0.35 ммоль) соединения **5b** получили 68 мг (44.3%) продукта **6b**, R_f (A) 0.23.

[α -*N*, δ -*N*-Бис-((*N*-трет-бутоксикарбонил)-глицил)-орнитил]-*N'*-триптаминл-октиламид (**8a**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 45 мг (0.26 ммоль) *N*-трет-бутоксикарбонилглицина (Woc-Gly) **7c** [22] и 40 мг (0.10 ммоль) соединения **6a** получали 25 мг (33.5%) соединения **8a**, R_f (Г) 0.49.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_3); 1.25 (10H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.45 (18H, с, CCH_3), 1.57 (2H, уш.с, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 1.61 (2H, уш.с., $\beta\text{-CH}_2$); 1.75 (2H, м, $\delta\text{-NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Orn)); 2.60 (2H, с, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 3.22 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 3.35–3.55 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.95 (2H, уш.с., $-\text{CH}_2-$ (Gly)); 4.10 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 4.51 (1H, $\alpha\text{-NH}$ (Orn)); 5.40 (1H, дд, $-\text{CH}-$ (Orn)); 7.05 (1H, д, ar- $\text{CH}-$); 7.08–7.19 (1H, м, ar- CH^5-); 7.22 (1H, тд, ar- CH^6-); 7.40 (2H, д, ar- CH^7), 7.71 (1H, д, ar- CH^4); 8.25 (1H, с, ar- NH).

[α -*N*, δ -*N*-Бис-((*N*-трет-бутоксикарбонил)- β -аланил)-орнитил]-*N'*-триптаминл-октиламид (**8b**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 68 мг (0.36 ммоль) *N*-трет-бутоксикарбонил- β -аланина (Woc- β -Ala) **7d** [22], и 55 мг (0.14 ммоль) соединения **6a** получали 41 мг (35%) соединения **8b**, R_f (Г) 0.49.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_3); 1.25 (10H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.43 (18H, с, CCH_3), 1.62 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 1.73 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 1.90 (2H, м, $\delta\text{-NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Orn)); 2.25 (4H, уш.с., $\beta\text{-CH}_2$ (β -Ala)), 2.90 (2H, с, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 3.15 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 3.2–3.4 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.35 (4H, уш.с, $\alpha\text{-CH}_2$ (β -Ala)), 3.49 (1H, с, $\delta\text{-NH}$); 3.6–3.9 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 4.32 (1H, уш.с, $-\text{NH}$ (β -Ala)); 4.50 (1H, $\alpha\text{-NH}$ (Orn)); 5.25 (1H, дд, $-\text{CH}-$ (Orn)); 7.05 (1H, д, ar- $\text{CH}-$); 7.15 (1H, м, ar- CH^5-); 7.20 (1H, тд, ar- CH^6-); 7.41 (2H, д, ar- CH^7), 7.72 (1H, д, ar- CH^4); 8.25 (1H, с, ar- NH).

[α -*N*, δ -*N*-Бис-((*N*-трет-бутоксикарбонил)-ГАМК)-*L*-орнитил]-*N'*-триптаминл-октиламид (**8c**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **8a**. Из 53 мг (0.26 ммоль) *N*-трет-бутоксикарбонил-ГАМК (Woc-ГАМК) **7e** [22] и 40 мг

(0.10 ммоль) соединения **6a** получали 12 мг (34%) соединения **8c**, R_f (E) 0.35.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_3); 1.25 (10H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.41 (18H, с, CCH_3), 1.55–1.66 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 1.62–1.73 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 1.74–1.82 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ГАМК)), 1.90 (2H, м, $\delta\text{-NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Orn)); 2.25 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ГАМК)), 2.91 (2H, с, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 3.00 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ГАМК)), 3.12 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ГАМК)), 3.15–3.19 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 3.2–3.4 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.49 (1H, с, $\delta\text{-NH}$); 3.6–3.9 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 4.02 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ГАМК)), 4.50 (H, $\alpha\text{-NH}$ (Orn)); 5.25 (1H, дд, $-\text{CH}-$ (Orn)); 7.05 (1H, д, ar- $\text{CH}-$); 7.15 (1H, м, ar- CH^5-); 7.20 (1H, тд, ar- CH^6-); 7.41 (2H, д, ar- CH^7); 7.71 (1H, д, ar- CH^4); 8.25 (1H, с, ar- NH).

[α -*N*, δ -*N*-Бис-((*N*-трет-бутоксикарбонил)-глицил)-*L*-орнитил]-*N'*-триптаминл-додециламид (**8d**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 19 мг (0.11 ммоль) Woc-Gly **7c** и 20 мг (0.045 ммоль) соединения **6b** получали 19 мг (29%) соединения **8d**, R_f (Г) 0.49.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_3); 1.25 (18H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.43 (18H, с, CCH_3), 1.50 (2H, уш.с, $\beta\text{-CH}_2$ (alkyl)); 1.71 (2H, уш.с, $\gamma\text{-CH}_2-$ (Orn)); 1.9–2.3 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2-$ (Orn)); 3.11 (2H, уш.с, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 3.30 (2H, м, $\delta\text{-CH}_2-$ (Orn)); 3.40 (4H, уш.с, $-\text{CH}_2-$ (Gly)), 3.7–3.9 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2-$ (ar)); 3.7–3.9 (2H, дм, $\alpha\text{-CH}_2-$ (alkyl)), 4.12 (1H, м, $-\text{CH}-$ (Orn)); 4.60 (1H, уш.с, $\delta\text{-NH}$ (Orn)); 4.80 (2H, уш.с, $-\text{NH}$ (Gly)); 5.11 (1H, уш.с, $\alpha\text{-NH}$ (Orn)); 7.05 (1H, д, ar- $\text{CH}-$); 7.15 (1H, м, ar- CH^5-); 7.20 (1H, тд, ar- CH^6-); 7.41 (2H, д, ar- CH^7), 7.70 (1H, д, ar- CH^4); 8.25 (1H, с, ar- NH).

[α -*N*, δ -*N*-Бис-((*N*-трет-бутоксикарбонил)- β -аланил)-*L*-орнитил]-*N'*-триптаминл-додециламид (**8e**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 26 мг (0.015 ммоль) Woc- β -Ala **7d** и 27 мг (0.006 ммоль) соединения **6b** получали 16 мг (16%) соединения **8e**, R_f (Г) 0.44.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_3); 1.25 (18H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.43 (18H, с, CCH_3), 1.49 (2H, уш.с, $\beta\text{-CH}_2$ (alkyl)); 1.70 (2H, уш.с, $\gamma\text{-CH}_2-$ (Orn)); 1.9–2.3 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2-$ (Orn)); 3.03 (4H, уш.с, $\beta\text{-CH}_2$ (β -Ala)), 3.10 (2H, уш.с, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (ar)); 3.30 (2H, м, $\delta\text{-CH}_2-$ (Orn)); 3.51 (4H, уш.с, $\alpha\text{-CH}_2$ (β -Ala)), 3.7–3.9 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2-$ (ar)); 3.7–3.9 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2-$ (alkyl)); 4.10 (1H, м, $-\text{CH}-$ (Orn)); 4.60 (1H, уш.с, $\delta\text{-NH}$ (Orn)); 4.81 (2H, уш.с, $-\text{NH}$ (β -Ala)); 5.08

(1H, уш.с, α -NH (Orn)); 7.05 (1H, д, ar-CH --); 7.15 (1H, м, ar-CH --); 7.19 (1H, тд, ar-CH --); 7.40 (2H, д, ar-CH --), 7.69 (1H, д, ar-CH --); 8.25 (1H, с, ar-NH).

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-Бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-ГАМК)-L-орнитил]-N'-триптамин-додециламид (**8f**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 28 мг (0.015 ммоль) Вос-ГАМК **7e** и 27 мг (0.006 ммоль) соединения **6b** получали 47 мг (24%) соединения **8f**, R_f (Г) 0.44.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_3); 1.25 (18H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.41 (18H, с, CCH_3), 1.55 (2H, уш.с, β - CH_2 (alkyl)); 1.70 (2H, м, γ - CH_2 (Orn)); 1.89 (4H, м, γ - CH_2 (ГАМК)), 2.21 (2H, м, β - CH_2 (Orn)); 3.03 (4H, уш.с, β - CH_2 (ГАМК)), 3.08 (2H, уш.с, CH_2 - CH_2 -NH (ar)); 3.29 (2H, м, δ - CH_2 (Orn)); 3.50 (4H, уш.с, α - CH_2 (ГАМК)), 3.7–3.9 (2H, м, α - CH_2 (ar)); 3.7–3.9 (2H, м, α - CH_2 (alkyl)), 4.10 (1H, м, $-\text{CH}-$ (Orn)); 4.58 (1H, уш.с., δ -NH (Orn)); 4.77 (2H, уш.с, $-\text{NH}$ (ГАМК)); 5.10 (1H, уш.с, α -NH (Orn)); 7.05 (1H, д, ar-CH --); 7.15 (1H, м, ar-CH --); 7.18 (1H, тд, ar-CH --); 7.40 (2H, д, ar-CH --), 7.71 (1H, д, ar-CH --); 8.25 (1H, с, ar-NH).

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-глицил)-L-орнитил]-N'-триптамин-октиламида (**9a**)

Соединение **8a** 24 мг (0.033 ммоль) растворяли в безводном хлористом метиле и охлаждали до 0°C. К полученному раствору добавляли 0.33 ммоль TFA. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Контроль реакции осуществляли по данным ТСХ в системе (Г). TFA и растворитель отгоняли на роторном испарителе. Получали 23 мг (98%) продукта **9a**. MALDI-TOF (m/z): 537 [M+K] $^+$, 521 [M+Na] $^+$.

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)- β -аланил)-L-орнитил]-N'-триптамин-октиламида (**9b**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 41 мг (0.059 ммоль) соединения **8b** получали 40 мг (99%) продукта **9b**. MALDI-TOF (m/z): 567 [M+K] $^+$, 551 [M+Na] $^+$.

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-ГАМК)-L-орнитил]-N'-триптамин-октиламида (**9c**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 12 мг (0.019 ммоль) соединения **8c**

получали 11 мг (98%) продукта **9c**. MALDI-TOF (m/z): 579 [M+K] $^+$, 595 [M+Na] $^+$.

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-глицил)-L-орнитил]-N'-триптамин-додециламида (**9d**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 19 мг (0.026 ммоль) соединения **8d** получали 18 мг (99%) продукта **9d**. MALDI-TOF (m/z): 595 [M+K] $^+$, 579 [M+Na] $^+$.

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)- β -аланил)-L-орнитил]-N'-триптамин-додециламида (**9e**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 16 мг (0.021 ммоль) соединения **8e** получали 16 мг (99%) продукта **9e**. MALDI-TOF (m/z): 623 [M+K] $^+$, 607 [M+Na] $^+$.

Трифторацетатная соль [α -N, δ -N-ди-((N-трет-бутоксикарбонил)-ГАМК)-L-орнитил]-N'-триптамин-додециламида (**9f**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 41 мг (0.053 ммоль) соединения **8f** получали 43.3 мг (99%) продукта **9f**. MALDI-TOF (m/z): 651 [M+K] $^+$, 635 [M+Na] $^+$.

[α -N, δ -N-Бис-(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитил]-N'-диоктиламид (**11**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 1.00 г (4.14 ммоль) Вос $_2$ Orn **4**, 1.71 г (8.29 ммоль) DCC и 1.66 г диоктиламина **10** получали 0.95 г (75%) соединения **11**, R_f (E) 0.64.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (6H, т, CH_3); 1.27 (20H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.44 (18H, с, CCH_3), 1.55 (4H, уш.с, $-\text{CH}_2$ - CH_2 -NH- CH_2 - CH_2-), 1.73 (2H, м, CH_2 - CH_2 -NH (Orn)); 1.92 (2H, м, δ -NH- CH_2 - CH_2 - CH_2- (Orn)); 3.03–3.25 (2H, м, CH_2 - CH_2 -NH (Orn)); 3.50 (4H, м, CH_2 - CH_2 -NH- CH_2 - CH_2) 4.52 (1H, с, δ -NH); 5.01 (1H, α -NH (Orn)).

L-Орнитил-N-диоктиламид (**12**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **6a**. Из 0.95 г (1.69 ммоль) соединения **11** получали 0.30 г (49%) соединения **12**, R_f (A) 0.19.

[α -N, δ -N-Бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-глицил)-L-орнитил]-N'-диоктиламид (**13a**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 0.12 г (0.07 ммоль) Вос-Gly **7c** и 0.02 г (0.028 ммоль) соединения **12** получали 23 мг (29%) соединения **13a**, R_f (Г) 0.57.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (6H, т, CH_3); 1.27 (20H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.44 (18H, с, CCH_3); 1.55 (4H, уш.с, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.59 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 1.90 (2H, м, δ -NH- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Orn)); 3.10–3.25 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 3.20 (4H, м, $-\text{CH}_2-$ (Gly)); 3.45 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.81 (2H, уш.с, $-\text{NH}$ (Gly)); 4.81 (1H, с, δ -NH); 5.10 (1H, α -NH (Orn)).

[α -N, δ -N-Бис-((N-трет-бутоксикарбонил)- β -аланил)-L-орнитил]-N'-диоктиламид (**13b**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 0.12 г (0.063 ммоль) Вос- β -Ala **7d** и 0.10 г (0.028 ммоль) соединения **12** получали 19.5 мг (31%) соединения **13b**, R_f (З) 0.55.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (6H, т, CH_3); 1.27 (20H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.44 (18H, с, CCH_3); 1.55 (4H, уш.с, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.60 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 1.89 (2H, м, δ -NH- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Orn)); 3.00 (4H, уш.с, β - CH_2 (β -Ala)); 3.12–3.25 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 3.45 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.50 (4H, уш.с, α - CH_2 (β -Ala)); 4.80 (1H, с, δ -NH); 5.10 (2H, уш.с, $-\text{NH}$ (β -Ala)); 5.28 (1H, д, α -NH (Orn)).

[α -N, δ -N-Бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-ГАМК)-L-орнитил]-N'-диоктиламид (**13c**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **5a**. Из 0.14 г (0.07 ммоль) Вос-ГАМК **7e** и 0.10 г (0.028 ммоль) соединения **12** получали 20 мг (27%) соединения **13c**, R_f (З) 0.60.

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (6H, т, CH_3); 1.27 (20H, м, $-\text{CH}_2-$); 1.44 (18H, с, CCH_3); 1.55 (4H, уш.с, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.73 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 1.91 (4H, м, γ - CH_2- (ГАМК)); 1.92 (2H, м, δ -NH- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Orn)); 2.97 (4H, уш.с, β - CH_2 (ГАМК)); 3.01–3.22 (2H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ (Orn)); 3.50 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.58 (4H, уш.с, α - CH_2 (ГАМК)); 4.50 (1H, с, δ -NH); 4.77 (2H, уш.с, $-\text{NH}$ (ГАМК)); 5.01 (1H, α -NH (Orn)).

Трифторацетатная соль

[α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-глицил)-L-орнитил]-N'-диоктиламида (**14a**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 23 мг (0.033 ммоль) соединения **13a**

получали 23 мг (99%) продукта **14a**. MALDI-TOF (m/z): 508 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 492 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Трифторацетатная соль

[α -N, δ -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)- β -аланил)-L-орнитил]-N'-диоктиламида (**14b**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 19 мг (0.028 ммоль) соединения **13b** получали 20 мг (99%) продукта **14b**. MALDI-TOF (m/z): 536 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Трифторацетатная соль

[α -N, β -N-бис-((N-трет-бутоксикарбонил)-ГАМК)-L-орнитил]-N'-диоктиламида (**14c**)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **9a**. Из 20 мг (0.028 ммоль) соединения **13c** получали 21 мг (99%) продукта **14c**. MALDI-TOF (m/z): 564 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 548 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Антибактериальная активность

Изучение антибактериальной активности проводили с помощью определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) методом серийных микроразбавлений в жидкой питательной среде [23]. В качестве тест-микроорганизмов использовали суспензии *B. Subtilis* 534 и *E. coli* M17 с концентрацией 1.5×10^8 КОЕ/мл и оптической плотностью 0.5 единиц по Мак-Фарланду. В лунки 96-луночного планшета наносили по 50 мкл зараженного бульона и соответствующие количества исследуемых соединений. Планшеты инкубировали при температуре $36 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 16–18 ч. МИК веществ — первая прозрачная лунка в ряду при отсчете справа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В дизайне целевых соединений использовались различия в структуре алифатических аминокислот (глицин, β -аланин, ГАМК), в длине алкильных радикалов (C_8 , C_{12}) или в наличии индольного фрагмента.

Разработана схема получения бивалентных катионных амфифилов на основе производных L-орнитина, содержащих остаток триптамина, различающихся длиной алифатических цепей C_8 и C_{12} (схема 1).

Для получения соединения **3a** алкилирование триптамина **2** проводили октилбромидом в присутствии карбоната калия и йодида калия в ацетонитриле. Реакцию алкилирования додецилбромидом осуществляли в тетрагидрофуране в присутствии карбоната цезия. Продукты выделяли с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия.

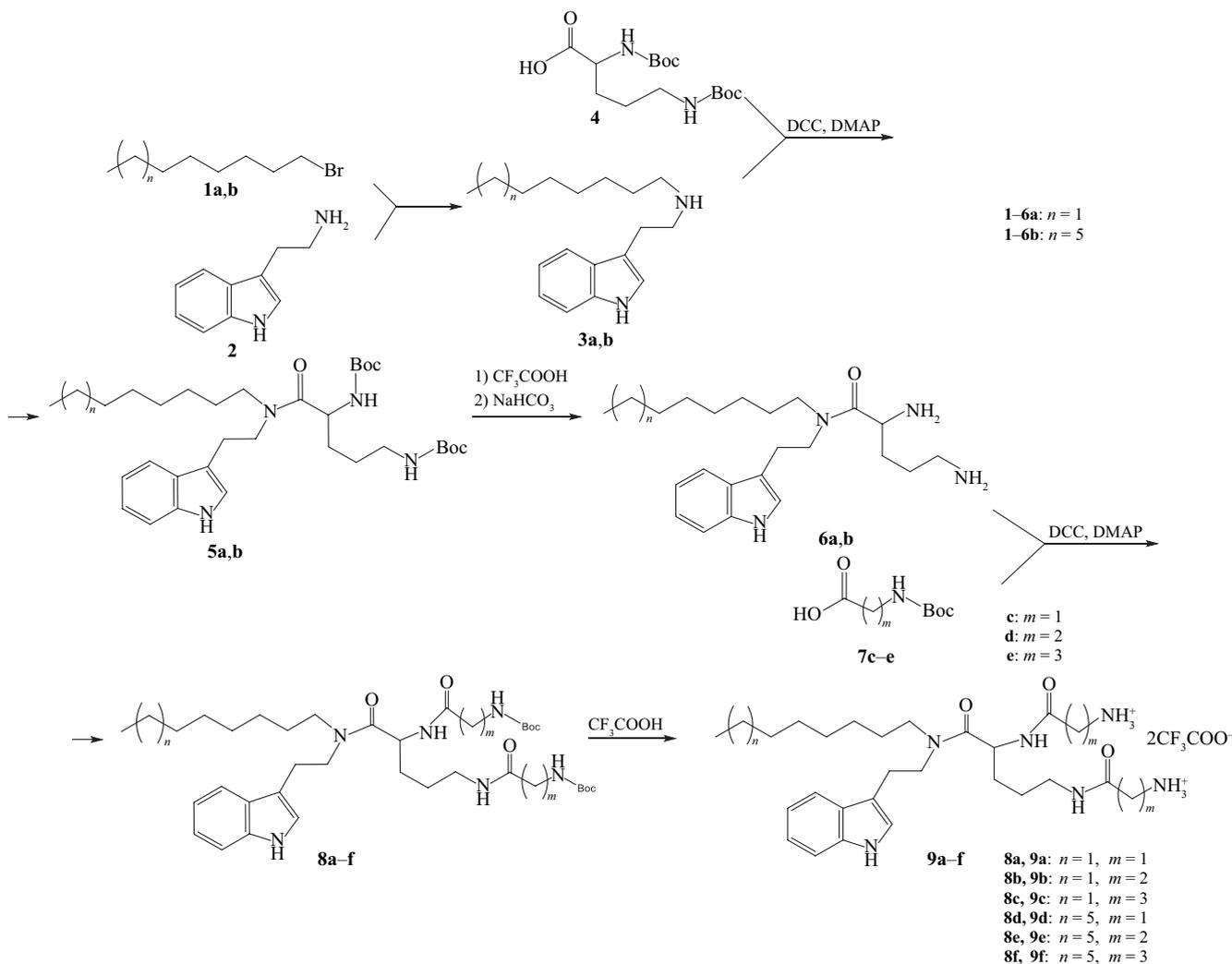


Схема 1. Синтез амфифилов с гетарильным фрагментом

Scheme 1. Synthesis of amphiphiles with hetaryl moiety

К полученным производным триптамина присоединяли Boc-защищенный L-орнитин по карбодиимидному методу. Продукты выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Для получения соединений **6a,b** со свободными аминогруппами на **5a,b** действовали раствором TFA в хлористом метиле (соотношение объемов 1 : 1) с последующей обработкой 5% раствором NaHCO_3 .

Присоединение остатков Boc-защищенных глицина, β -аланина и ГАМК к **6a,b** проводили в присутствии DCC и DMAP. Защитные группы удаляли стандартным способом с получением трифторацетатных солей **9a-f**. Структура целевых и промежуточных соединений подтверждалась данными ^1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ЯМР-спектрах присутствовали сигналы протонов, характерные для алифатических радикалов в гидрофобном блоке, ароматических колец остатка триптамина и углеводородного скелета аминокислот.

Для получения производных L-орнитина с симметричным липофильным фрагментом из двух алкильных цепей использовалась схема 2.

Соединение **11** получали аналогично **5a,b** из Boc-защищенного L-орнитина **4** и диоксиламина **10** по карбодиимидному методу. Продукт реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. К свободным аминогруппам производного L-орнитина **12** присоединяли алифатические аминокислоты с последующим удалением Boc-защитных группировок. Структуру полученных соединений подтверждали данными масс-спектрометрии методом MALDI. В масс-спектрах соединений **14a-c** присутствовали пики молекулярных ионов.

Для синтезированных соединений определена антимикробная активность по отношению к грамположительным *B. subtilis* и грамотрицательным *E. coli* штаммам бактерий. Значения МИК фиксировались с помощью метода серийных микроразбавлений в питательной среде (табл.).

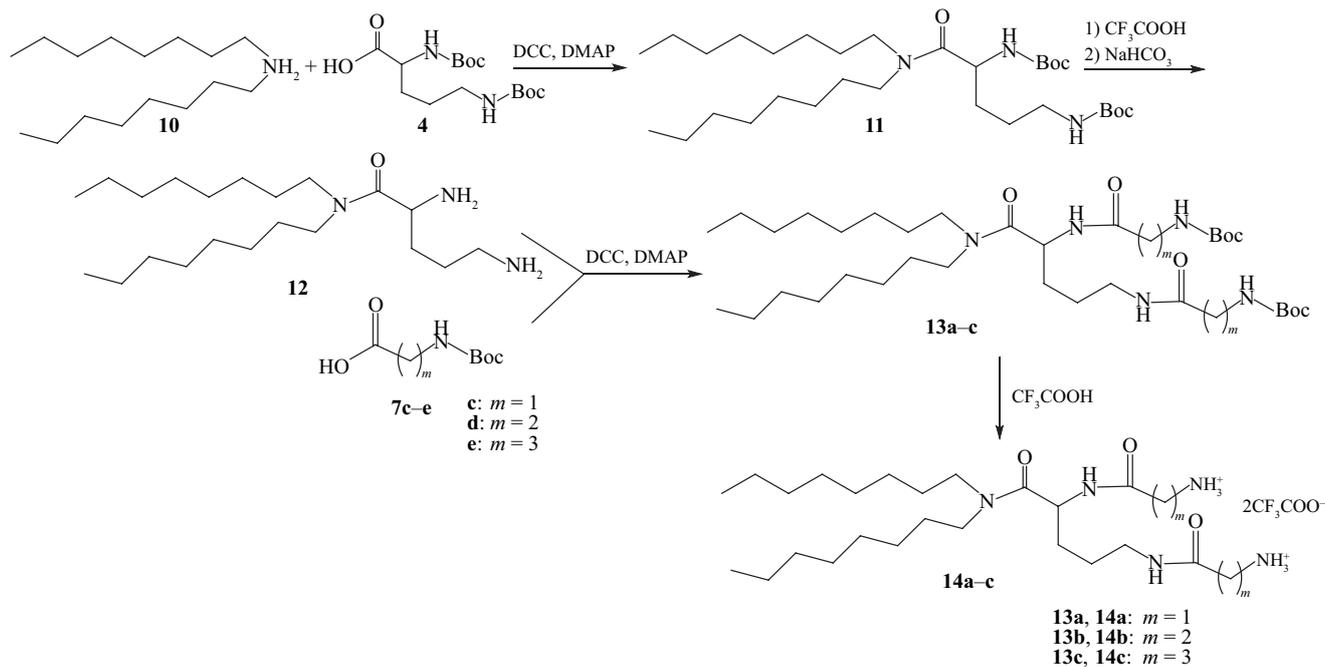


Схема 2. Синтез амфифилов с диалкильным фрагментом

Scheme 2. Synthesis of amphiphiles with dialkyl moiety

Таблица. Минимальная ингибирующая концентрация соединений **9a–f**, **14a–c** в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* и грамположительных бактерий *B. subtilis*Table. Minimum inhibitory concentration (MIC) of compounds **9a–f**, **14a–c** against gram-negative bacteria *E. coli* and gram-positive bacteria *B. subtilis*

Структуры Structures	Шифр образца Sample code	–R	МИК, мкг/мл MIC, µg/mL	
			<i>E. coli</i> M17	<i>B. subtilis</i> 534
				9a
9b	β-Ala	3.12	1.56	
9c	ГМК	1.56	1.56	
	9d	Gly	6.25	3.12
9e	β-Ala	3.12	0.39	
9f	ГМК	1.56	0.39	
	14a	Gly	6.25	6.25
14b	β-Ala	6.25	1.56	
14c	ГМК	3.12	0.78	

Наиболее активными оказались липоаминокислоты с терминальными остатками ГАМК и несимметричным неполярным блоком (триптамил–додециламин). Значения МИК составили 0.39 мкг/мл в отношении грамположительных бактерий и 1.56 мкг/мл для грамотрицательных бактерий. Производное ГАМК с симметричным липофильным фрагментом на основе диоксиламина продемонстрировало активность с МИК 0.78 мкг/мл в отношении *B. subtilis* и 3.12 мкг/мл в отношении *E. coli*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы осуществлен синтез девяти новых липоаминокислотных бивалентных катионных амфифилов на основе L-орнитина. Структура полученных соединений подтверждена данными ¹H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Показана высокая антибактериальная активность синтезированных соединений. Выявлены соединения-лидеры с низкими показателями значения МИК как по отношению к грамположительным, так и по отношению к грамотрицательным штаммам бактерий. Показано влияние степени липофильности в асимметричном неполярном блоке на уровень проявляемой антимикробной активности.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования РТУ МИРЭА при

поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г.

Acknowledgments

This work was performed using the equipment of the Shared Science and Training Center for Collective Use at the RTU MIREA and supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of agreement No. 075-15-2021-689 dated September 01, 2021.

Вклад авторов

Т.Г. Бодрова — проведение исследований, сбор и предоставление материала.

У.А. Буданова — проведение отдельных этапов исследования, написание статьи.

Ю.Л. Себякин — разработка концепции научной работы, обзор литературы, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.G. Bodrova — conducting research, collecting and providing material.

U.A. Budanova — carrying out individual stages of the study, writing the text of the article.

Yu.L. Sebyakin — development of the concept of scientific work, literature review, scientific editing of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Francine P. Systems Biology: New Insight into Antibiotic Resistance. *Microorganisms*. 2022;10(12):2362. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122362>
2. Van Duin D., Paterson D.L. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2020;34(4):709–722. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>
3. Mayegowda S.B., Ng M., Alghamdi S., Atwah B., Alhindi Z., Islam F. Role of Antimicrobial Drug in the Development of Potential Therapeutics. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022;2022:2500613. <https://doi.org/10.1155/2022/2500613>
4. Bakka T.A., Strøm M.B., Andersen J.H., Gautun O.R. Synthesis and antimicrobial evaluation of cationic low molecular weight amphiphilic 1, 2, 3-triazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017;27(5):1119–1123. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.092>
5. Taubes G. The bacteria fight back. *Science*. 2008;321(5887):356–361. <https://doi.org/10.1126/science.321.5887.356>
6. Bortolotti A., Troiano C., Bobone S., Konai M.M., Ghosh C., Bocchinfuso G., Acharya Y., Santucci V., Bonacorsi S., Di Stefano C., Haldar J., Stella L. Mechanism of lipid bilayer perturbation by bactericidal membrane-active small molecules. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2023;1865(1):184079. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2022.184079>
7. Kristiansson E., Fick J., Janzon A., Grabic R., Rutgersson C., Weijdegård B., Söderström H., Larsson D.G. Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS One*. 2011;6(2):e17038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017038>
8. Guo Y., Hou E., Wen T., Yan X., Han M., Bai L.P., Fu X., Liu J., Qin S. Development of Membrane-Active Honokiol/Magnolol Amphiphiles as Potent Antibacterial Agents against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J. Med. Chem.* 2021;64(17):12903–12916. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01073>
9. Schweizer L., Ramirez D., Schweizer F. Effects of Lysine N- ζ -Methylation in Ultrashort Tetrabasic Lipopeptides (UTBLPs) on the Potentiation of Rifampicin, Novobiocin, and Niclosamide in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*. 2022;11(3):335. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030335>
10. Neubauer D., Jaśkiewicz M., Bauer M., Gołacki K., Kamysz W. Ultrashort Cationic Lipopeptides-Effect of N-Terminal Amino Acid and Fatty Acid Type on Antimicrobial Activity and Hemolysis. *Molecules*. 2020;25(2):257. <https://doi.org/10.3390/molecules25020257>

- Dawgul M.A., Greber K.E., Bartoszewska S., Baranska-Rybak W., Sawicki W., Kamysz W. *In Vitro* Evaluation of Cytotoxicity and Permeation Study on Lysine- and Arginine-Based Lipopeptides with Proven Antimicrobial Activity. *Molecules*. 2017;22(12):2173. <https://doi.org/10.3390/molecules22122173>
- Wang M., Feng X., Gao R., Sang P., Pan X., Wei L., Lu C., Wu C., Cai J. Modular Design of Membrane-Active Antibiotics: From Macromolecular Antimicrobials to Small Scorpionlike Peptidomimetics. *J. Med. Chem.* 2021;64(14):9894–9905. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00312>
- Rehberg N., Sommer G.A., Drießen D., Kruppa M., Adeniyi E.T., Chen S., Wang L., Wolf K., Tasch B.O.A., Ioerger T.R., Zhu K., Müller T.J.J., Kalscheuer R. Nature-Inspired (di)Azine-Bridged Bisindole Alkaloids with Potent Antibacterial *in Vitro* and *in Vivo* Efficacy against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Chem.* 2020;63(21):12623–12641. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00826>
- Yu H.F., Qin X.J., Ding C.F., Wei X., Yang J., Luo J.R., Liu L., Khan A., Zhang L.C., Xia C.F., Luo X.D. Nepenthe-Like Indole Alkaloids with Antimicrobial Activity from *Ervatamia chinensis*. *Org. Lett.* 2018;20(13):4116–4120. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01675>
- Liu J., Li H., He Q., Chen K., Chen Y., Zhong R., Li H., Fang S., Liu S., Lin S. Design, synthesis, and biological evaluation of tetrahydroquinoline amphiphiles as membrane-targeting antimicrobials against pathogenic bacteria and fungi. *Eur. J. Med. Chem.* 2022;243:114734. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114734>
- Lawrence C.L., Okoh A.O., Vishwapathi V., McKenna S.T., Critchley M.E., Smith R.B. *N*-alkylated linear heptamethine polyenes as potent non-azole leads against *Candida albicans* fungal infections. *Bioorg. Chem.* 2020;102:104070. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104070>
- Whitby L.R., Boyle K.E., Cai L., Yu X., Gochin M., Boger D.L. Discovery of HIV fusion inhibitors targeting gp41 using a comprehensive α -helix mimetic library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012;22(8):2861–2865. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.062>
- Lee W.G., Gallardo-Macias R., Frey K.M., Spasov K.A., Bollini M., Anderson K.S., Jorgensen W.L. Picomolar inhibitors of HIV reverse transcriptase featuring bicyclic replacement of a cyanovinylphenyl group. *J. Am. Chem. Soc.* 2013;135(44):16705–16713. <https://doi.org/10.1021/ja408917n>
- Pape V.F., Tóth S., Füredi A., Szebényi K., Lovrics A., Szabó P., Wiese M., Szakács G. Design, synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazones, hydrazinobenzothiazoles and arylhydrazones as anticancer agents with a potential to overcome multidrug resistance. *Eur. J. Med. Chem.* 2016;117:335–354. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.078>
- Özdemir A., Altıntop M.D., Turan-Zitouni G., Çiftçi G.A., Ertoran İ., Alataş Ö., Kaplancikli Z.A. Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;89:304–309. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.056>
- Короткин М.Д., Филатова С.М., Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез производных аминокислот на основе диэтанолamina с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене с потенциальной антимикробной активностью. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(1):50–64. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64> [Korotkin M.D., Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of diethanolamine-based amino acid derivatives with symmetric and asymmetric radicals in their hydrophobic domain and potential antimicrobial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(1): 50–64 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64>]
- Гусева М.К., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез и оценка антимикробной активности катионных амфифилов на основе бивалентных производных диэтилентриамина. *Хим.-фарм. журн.* 2022;56(12):30–35. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-12-38-43> [Guseva M.K., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Synthesis and evaluation of the antimicrobial activity of cationic amphiphiles based on bivalent diethylenetriamine derivatives. *Pharm. Chem. J.* 2023;56(12):1607–1612. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02834-z>] [Original Russian Text: Guseva M.K., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Synthesis and evaluation of the antimicrobial activity of cationic amphiphiles based on bivalent diethylenetriamine derivatives. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2023;56(12):38–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-12-38-43>]

Об авторах

Бодрова Татьяна Геннадьевна, магистрант, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: btatg2014@yandex.ru

Буданова Ульяна Александровна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, SPIN-код РИНЦ 3901-8710, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Себякин Юрий Львович, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, SPIN-код РИНЦ 3491-3514, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>

About the authors

Tatyana G. Bodrova, Master Student, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: btatg2014@yandex.ru

Ulyana A. Budanova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, RSCI SPIN-code 3901-8710, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Yury L. Sebyakin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, RSCI SPIN-code 3491-3514, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>