

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 577.112.345

**АЛКИЛ-ИНДОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАПЕПТИДОВ  
НЕПРИРОДНОГО СТРОЕНИЯ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ**

**Маргарита Сергеевна Стяжкина<sup>1</sup>, Ульяна Александровна Буданова<sup>2</sup>,  
Юрий Львович Себякин<sup>3</sup>**

<sup>1-3</sup> 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

**Автор, ответственный за переписку:** Маргарита Сергеевна Стяжкина, c-221@yandex.ru

**Аннотация.** Пептидомиметики представляют собой небольшие молекулы, способные воспроизводить функциональные и структурные особенности пептидов. Рациональный дизайн в процессе разработки концепции позволяет предложить их в качестве эффективных антибактериальных агентов с улучшенными фармакокинетическими свойствами. В работе сконструирована серия катионных амфифилов на основе алкил-индольного производного L-серина, различающихся аминокислотным составом в полярном блоке, с потенциальной антимикробной активностью. Разработана универсальная схема получения соединений, позволяющая создать целевые образцы в количествах, необходимых для изучения биологических свойств. На основе анализа антимикробной активности установлено, что структуры с более высоким значением липофильности и меньшим объемом полярного блока демонстрируют наилучшие результаты.

**Ключевые слова:** пептидомиметики, липотетрапептиды, катионные амфифилы, минимальная ингибирующая концентрация, антибактериальная активность

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2023-64-2-187-194

**Список сокращений:** АМП – антимикробные пептиды; МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-04-00672). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА, получившего поддержку Минобрнауки РФ (соглашение от 01.09.2021 № 075-15-2021-689).

**Для цитирования:** Стяжкина М.С., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Алкил-индольные производные тетрапептидов неприродного строения: синтез и биологическая активность // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 64. № 2. С. 187–194.

ORIGINAL ARTICLE

**ALKYL-INDOLE DERIVATIVES OF UNNATURAL TETRAPEPTIDES:  
SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY**

**Margarita S. Stiazhkina<sup>1</sup>, Ulyana A. Budanova<sup>2</sup>, Yuri L. Sebyakin<sup>3</sup>**

<sup>1-3</sup> 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, Moscow, Russian Federation.

**Corresponding author:** Margarita S. Stiazhkina, c-221@yandex.ru

**Abstract.** Peptidomimetics are small molecules that are able to mimic the functional and structural features of peptides. The application of rational design during the development process allows their use as effective antibacterial agents with improved pharmacokinetic properties. In this work, we have constructed a series of cationic amphiphiles based on the alkyl-indole derivative of L-serine, differing in amino acid composition in the polar block and have potential antimicrobial activity. A universal preparation scheme has been developed, which makes it possible to obtain target compounds in quantities necessary for further study of biological properties. Based on the analysis of antimicrobial activity, it was found that structures with a higher lipophilicity value and a smaller polar block volume demonstrate the best results.

**Keywords:** peptidomimetics, lipotetrapeptides, cationic amphiphiles, minimum inhibitory concentration, antibacterial activity

**Abbreviations used:** AMP – antimicrobial peptides; MIC – minimum inhibitory concentration.

**Financial Support.** The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (project No. 20-04-00672). The work was carried out using the equipment of the RTU MIREA Central Research Center, supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-689 dated 01.09.2021).

**For citation:** Stiazhkina M.S., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Alkyl-indole Derivatives of Unnatural Tetrapeptides: Synthesis and Evaluation of Biological Activity // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 64. № 2. P. 187–194.

В последние десятилетия устойчивость к антибиотикам признана одной из серьезных проблем мирового общественного здравоохранения, поскольку инфекционные заболевания, вызываемые бактериями, достигли опасного уровня. Для решения проблемы резистентности были разработаны различные конструкции новых противомикробных агентов, которые учитывают влияние структурных особенностей на проявляемую активность. На данный момент создание молекул с высокой биодоступностью и низкой токсичностью, способных оказывать эффективное антибактериальное действие, является наиболее актуальной задачей [1].

Особое внимание при разработке новых препаратов получили производные пептидов, поскольку они являются ключевым звеном многих физиологических механизмов и легко поддаются химической модификации. АМП представляют собой многочисленную и разнообразную группу молекул, демонстрирующих высокую эффективность и биодоступность [1]. Механизмы их действия предполагают не только разрушение мембраны, но и взаимодействие с множеством внутриклеточных молекул-мишеней, что отличает их от антибиотиков, нацеленных преимущественно на специфические бактериальные

рецепторы [2, 3]. Однако низкая селективность, высокая токсичность *in vivo* и высокая стоимость производства значительно ограничивают их использование в качестве клинических антибактериальных средств [4].

Для преодоления ограничений пептидных препаратов разрабатывается особый вид малых молекул, способных имитировать структурные и функциональные особенности пептидов. Такие молекулы названы пептидомиметиками [5]. Для них характерны не только незначительность побочных эффектов, но также простота состава и возможность модификации структуры в широком диапазоне. В отличие от своих предшественников они модифицируются и адаптируются с учетом обхода возможных механизмов устойчивости патогенов, при этом бактерии проявляют низкую резистентность к этим агентам. Очевидно, что пептидомиметики превосходят пептиды по стабильности, сохраняя при этом профиль активности исходных продуктов [6].

Главная особенность миметиков этого вида заключается в их амфипатичности и катионной природе. Такое строение позволяет эффективно взаимодействовать с отрицательно заряженной мембраной бактерий и быстро разрушать ее путем образования пор, не затрагивая при

этом клетки млекопитающих. Рациональное конструирование молекул делает пептидные имитаторы антибактериальными агентами будущего, способными заменить природные препараты [7, 8].

Полярная часть амфифильной молекулы чаще всего представлена различными аминокислотами и азотсодержащими гетероциклическими соединениями [9]. Связывание молекул с поверхностью патогенной клетки происходит за счет электростатического притяжения к отрицательно заряженным фосфолипидам, составляющим основную часть мембраны. При этом чем больше в амфифиле положительно заряженных групп, тем сильнее предполагается связывание [10, 11].

Селективность действия молекул является результатом тонкого баланса гидрофобных и электростатических взаимодействий между антимикробным агентом и мембраной. Многие пептидомиметики умеренно липофильны во избежание нежелательного токсического действия и потери специфичности [12, 13]. Их неполярный блок чаще всего представлен остатками жирных кислот и спиртов разной длины, а также может содержать ароматические и гетероциклические фрагменты [14, 15].

Цель настоящей работы – разработка схемы получения ряда новых амфифильных производных тетрапептидов нетипичного строения на основе природных аминокислот с разным объемом полярной части и предварительное изучение зависимости антибактериальной активности полученных соединений по отношению к грамположительным и грамотрицательным штаммам бактерий от уровня липофильности амфифилов.

### Экспериментальная часть

$^1\text{H}$  ЯМР-спектры регистрировали в дейтерированном растворителе  $\text{CDCl}_3$  на ЯМР-спектрометре «Bruker WM-300» с рабочей частотой 300 МГц. Внутренний стандарт – тетраметилсилан. ИК-спектры регистрировали на фурье-спектрометре «Spectrum Two». Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках с силикагелем («Silufol», Чехия), колоночную хроматографию проводили на силикагеле 0,040–0,063 мм («Macherey-Nagel», Германия). Обнаружение пятен веществ по ТСХ осуществляли нагреванием над пламенем спиртовки. Для обнаружения веществ, содержащих свободную аминогруппу, использовали 3%-й раствор нингидрина при нагревании до 50 °С.

Ненасыщенные и ароматические соединения обнаруживали в насыщенном растворе перманганата калия.

**О-додецил-L-серин (3).** Смесь 5 г (47,6 ммоль) L-Ser, 13,29 г (71,4 ммоль)  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OH}$  и 16,38 г (95,1 ммоль) рTSA растворяли в 100 мл толуола и нагревали при 130 °С в течение 3 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ. После завершения процесса растворитель упаривали под вакуумом. Оставшуюся реакционную массу растворяли в хлороформе и обрабатывали 5%-м раствором  $\text{NaHCO}_3$  с добавлением  $\text{NaCl}$  и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали растворитель на ротормном испарителе. Продукт выделяли, используя флеш-хроматографию на силикагеле в системе толуол : ацетонитрил = 1:1. Получали 6,79 г продукта **3** (52,2%).

ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356–3200 ( $\text{NH}_2$  (st), OH), 2954 (C–H), 2922 (C–H), 2853 ( $\text{CH-NH}_2$ ), 1740 (C=O), 1665–1535 ( $\text{NH}_2$  ( $\delta$ )), 1466 ( $\text{CH}_2$ ), 1377 ( $\text{CH}_3$ ), 1208–1180 (C–O), 1124 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 1011 (C–Cl ( $\delta$ )), 1034 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 815 ( $\text{NH}_2$  ( $\delta$ )), 683–568 (C–Cl (st)).

**N-(трет-бутоксикарбонил)-О-додецил-L-серин (4).** К 6,79 г (24,9 ммоль) соединения **3**, растворенного в 15%-м растворе  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , порционно добавляли раствор 8,14 г (37,3 ммоль) дитрет-бутилдикарбоната в 8 мл изопропанола и перемешивали при 40 °С в течение 5 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ. По окончании реакции изопропанол отгоняли под вакуумом, а оставшуюся реакционную массу растворяли в хлороформе. Экстрагировали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали на ротормном испарителе. Получали 6,87 г продукта **4** (73,9 %).

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.65–0.85 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18–1.23 (m, 37H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{CCCH}_3$ ), 1.48–1.62 (m, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 3.56 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, OH), 3.79–3.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 4.03–4.13 (m, 4H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 4.33 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{CH-NH}$ ).

**О-додецил-O'-(индол-3-ил-бутаноил)-L-серин (5).** Реакцию получения соединения **5** проводили аналогично получению соединения **3**. Из 6,87 г (18,4 ммоль) **4**, 2,49 г (12,3 ммоль) ИВА и 4,23 г (24,5 ммоль) рTSA получали 5,94 г (85,4%) продукта **5**.

ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3360 ( $\text{NH}_2$  (st),  $\text{NH}^{\text{ar}}$ ), 2922 (C–H), 2853 ( $\text{CH-NH}_2$ ,  $\text{CH}^{\text{ar}}$ ), 1733 (C=O), 1535 ( $\text{CH}^{\text{ind}}$ ), 1653 ( $\text{NH}_2$  ( $\delta$ )), 1535 ( $\text{CH}^{\text{ar}}$ ), 1458 ( $\text{CH}_2$ ), 1373 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1392–1304 ( $\text{CH}^{\text{ar}}$ ),

1196 (C–O), 1124 (CH<sub>2</sub>–O), 1048 (C–Cl (δ)), 808 (NH<sub>2</sub> (δ)), 607–554 (C–Cl (st)).

**О-додecil-О'-(индол-3-ил-бутаноил)-L-серил-[α-N,δ-N-бис(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитин] (6).** К охлажденному до 0 °С раствору 5,19 г (15,5 ммоль) Вос<sub>2</sub>-Orn (**2d**) и 5,89 г (15,5 ммоль) HVTU в 20 мл безводного ацетонитрила при перемешивании добавляли 3,8 мл (23,3 ммоль) DIPEA. Через 30 мин добавляли раствор 5,94 г (13,0 ммоль) соединения **5** в 10 мл безводного хлористого метилена и выдерживали смесь при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе тетрахлорметан : этилацетат = 3:1. Получали 1,33 г соединения **6** (26,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0.65–0.90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17–1.32 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 18H, CCH<sub>3</sub>), 1.46–1.72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O), 1.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH), 2.07 (p, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 2.39–2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 3.03 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-ar), 3.27 (ddq, *J* = 79.8, 13.8, 5.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–NH), 3.98 (dt, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH), 4.06–4.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O), 4.16–4.22 (m, 1H, CH–CH<sub>2</sub>–O), 4.40–4.51 (m, 1H, CH–CH<sub>2</sub>–O, CH–CH<sub>2</sub>–O), 7.05 (dq, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>29</sup>), 7.14 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>25</sup>), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>26</sup>), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>27</sup>), 7.59–7.69 (m, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>24</sup>).

**[О-додecil-О'-(индол-3-ил-бутаноил)-L-серил]-L-орнитин (7).** К охлажденному до 0 °С раствору 1,33 г (1,7 ммоль) соединения **6** в 4 мл безводного хлористого метилена добавляли 4 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании. Через 2 ч растворитель упаривали под вакуумом, остаток растворяли в хлороформе и обрабатывали 5%-м раствором NaHCO<sub>3</sub> с добавлением NaCl до pH 7, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Получали 0,407 г соединения **7** (40,0%).

**Трифторацетат [О-додecil-О'-(индол-3-ил-бутаноил)-L-серил]-α-N,δ-N-бис-глицил-L-орнитина (9a).** К охлажденному до 0 °С раствору 0,195 г (1,1 ммоль) Вос-Gly (**2a**) и 0,423 г (1,1 ммоль) HVTU в 5 мл безводного ацетонитрила при перемешивании добавляли 0,2 мл (1,1 ммоль) DIPEA, а через 30 мин – раствор 0,2 г (0,3 ммоль) соединения **7** в 5 мл безводного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Ход реакции контролировали по данным ТСХ. Продукт вы-

деляли, используя колоночную хроматографию в системе толуол : этилацетат = 10:1. Получали 0,024 г соединения **8a**.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.) **8a**: 0.74–0.85 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07–1.31 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 18H, CCH<sub>3</sub>), 1.42–1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 1.57–1.64 (m, 3H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 1.65–1.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 2.00 (p, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 2.29–2.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 2.90 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-ar), 3.07–3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 3.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–NH(Gly)), 3.85–3.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–NH(Gly)), 4.07–4.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O), 4.19–4.34 (m, 2H, CH–CH<sub>2</sub>–O, CH–NH), 4.33–4.46 (m, 2H, CH–CH<sub>2</sub>–O), 7.05 (dq, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>29</sup>), 7.12–7.15 (m, 2H, CH<sub>ar</sub><sup>25</sup>), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>26</sup>), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>27</sup>), 7.59–7.64 (m, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>24</sup>).

Удаление защитной группы проводили действием 0,82 мл (11,01 ммоль) трифторуксусной кислоты в 10 мл безводного хлористого метилена при перемешивании. Растворитель с избытком кислоты удаляли вод вакуумом, получали трифторацетатную соль **9a** с количественным выходом.

**Трифторацетат [О-додecil-О'-(индол-3-ил-бутаноил)-L-серил]-α-N,δ-N-бис-β-аланил-L-орнитина (9b).** Реакцию получения соединения **9c** проводили аналогичным образом. Из 0,2 г (0,4 ммоль) **7** получали 0,026 г (99,2%) продукта **9c**.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.) **8c**: 0.85–0.96 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07–1.34 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 18H, CCH<sub>3</sub>), 1.46–1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 1.54–1.76 (m, 5H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 2.03 (p, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 2.31–2.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–C=O), 2.48 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH (Ala)), 2.52–2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH (Ala)), 2.93 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-ar), 3.07–3.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH), 3.37 (qd, *J* = 5.3, 1.9 Hz, 5H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–NH (Ala)), 4.07–4.28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–O, CH–NH), 4.40–4.48 (m, 3H, CH–CH<sub>2</sub>–O), 7.05 (dq, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>29</sup>), 7.12–7.15 (m, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>25</sup>), 7.15–7.19 (m, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>26</sup>), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>27</sup>), 7.59–7.64 (m, 1H, CH<sub>ar</sub><sup>24</sup>).

**Трифторацетат [О-додecil-О'-(индол-3-ил-бутаноил)-L-серин]-α-N,δ-N-бис-4-аминобутаноил-L-орнитина (9c).** Реакцию получения соединения **9d** проводили аналогичным образом. Из 0,2 г (0,3 ммоль) **7** получали 0,027 г (98,8%) продукта **9d**.

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.) **8d**: 0.70–0.92 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04–1.39 (m, 18H,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (s, 18H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.46–1.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH}$ ), 1.60–1.67 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--O}$ ,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH}$ ), 1.71–1.85 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH(GABA)}$ ), 1.98 (p,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--C=O}$ ), 2.19–2.42 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--C=O}$ ,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH(GABA)}$ ), 2.64–2.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-ar}$ ), 3.03–3.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH}$ ), 3.22 (q,  $J = 5.5$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH(GABA)}$ ), 4.12 (dt,  $J = 7.3, 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--O}$ ), 4.19–4.29 (m, 2H,  $\text{CH--CH}_2\text{--O}$ ,  $\text{CH--NH}$ ), 4.40–4.48 (m, 2H,  $\text{CH--CH}_2\text{--O}$ ), 7.05 (dq,  $J = 7.0, 0.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}^{29}$ ), 7.08–7.21 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}^{25}$ ), 7.18 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}^{26}$ ), 7.35 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}^{27}$ ), 7.59–7.64 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}^{24}$ ).

### Обсуждение результатов

Одна из главных характеристик амфифильных молекул – соотношение размеров гидрофильного и гидрофобного блоков. В зависимости от этого показателя пептидомиметики могут быть использованы в разных целях [16]. Установлено, что гидрофобные катионные соединения имеют высокое сродство к бактериальной мембране. Активная молекула легко распознает отрицательно заряженные компоненты мембраны и связывается с ними, а её гидрофобная часть встраивается в бислой, что приводит к его разрушению. Такие конструкции являются перспективными антибактериальными агентами будущего [17]. В настоящем исследовании разработана методика (схема), по которой осуществляли синтез ряда новых низкомолекулярных пептидомиметиков, а также проведена предварительная оценка антибактериальной активности и установлена зависимость эффективности от степени липофильности и объема полярного блока молекулы.

В соответствии с разработанной концепцией [18] конструирование структур новых катионных амфифилов с аминокислотами в полярном блоке начиналось с расчета показателя гидрофильно-липофильного баланса с помощью коммерческой программы «ACD/ChemSketch». Полученные значения, соответствующие достоверному диапазону антибактериальной активности [18], использованы в ходе отбора структур для последующего синтеза.

Получение Вос-защищенных аминокислот **2(a-d)** проводили по реакции присоединения ди-*трет*-бутилдикарбоната к соответствующим аминокислотам в среде изопропанола при ин-

тенсивном перемешивании в течение 24 ч, что позволило синтезировать производные с выходами 90,8; 69,6; 53,2 и 88,6 соответственно.

Гидрофобный блок сформирован на основе додецилового эфира и производного индол-3-ил-масляной кислоты L-серина. Этерификацию проводили по отработанным методикам [18] в присутствии кислотного катализатора рTSA при нагревании в течение 3 ч, в качестве растворителя использовали толуол. Продукт реакции обрабатывали 5%-м раствором  $\text{NaHCO}_3$  и получали соединения **3,5** с выходами 52,2 и 85,4%. Во избежание протекания побочных реакций перед присоединением индол-3-ил-масляной кислоты предварительно вводили Вос-защитную группировку по свободной аминогруппе соединения **3**.

В качестве разветвляющего фрагмента в этой серии соединений использовали L-орнитин. Для формирования амидной связи между Вос-защищенной аминокислотой **2d** и соединением **5** использовали HBTU в среде DIPEA. Защитные группировки удаляли раствором трифторуксусной кислоты, а для получения соединения **7** проводили обработку 5%-м раствором  $\text{NaHCO}_3$ .

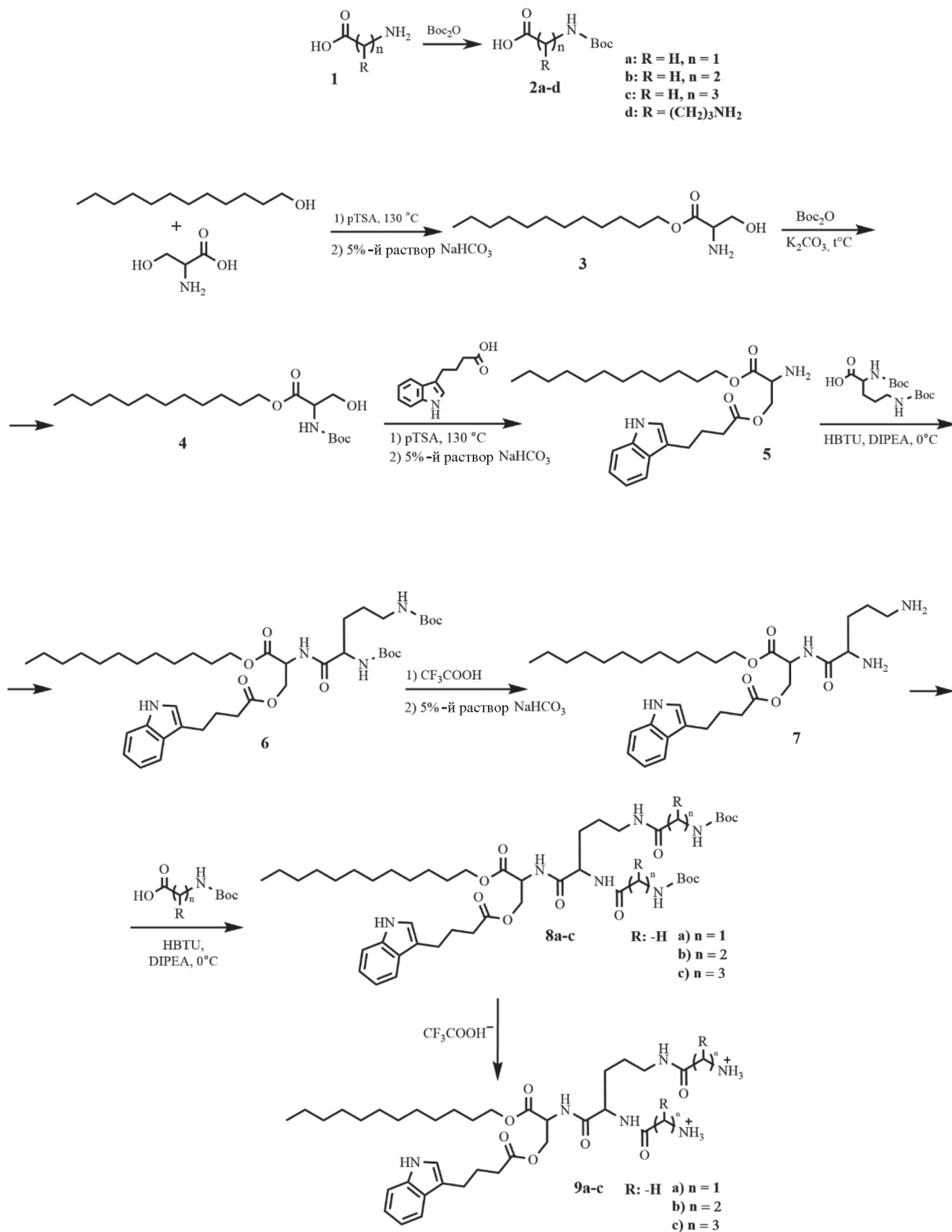
В полярном блоке присоединяли Вос-защищенные алифатические аминокислоты с разной длиной углеводородного радикала. Реакции получения соединений **8(a-c)** осуществлялись аналогичным образом в присутствии HBTU и DIPEA. Целевые соединения **9(a-c)** получены после удаления защитных Вос-группировок действием трифторуксусной кислоты в среде хлористого метилена с количественными выходами.

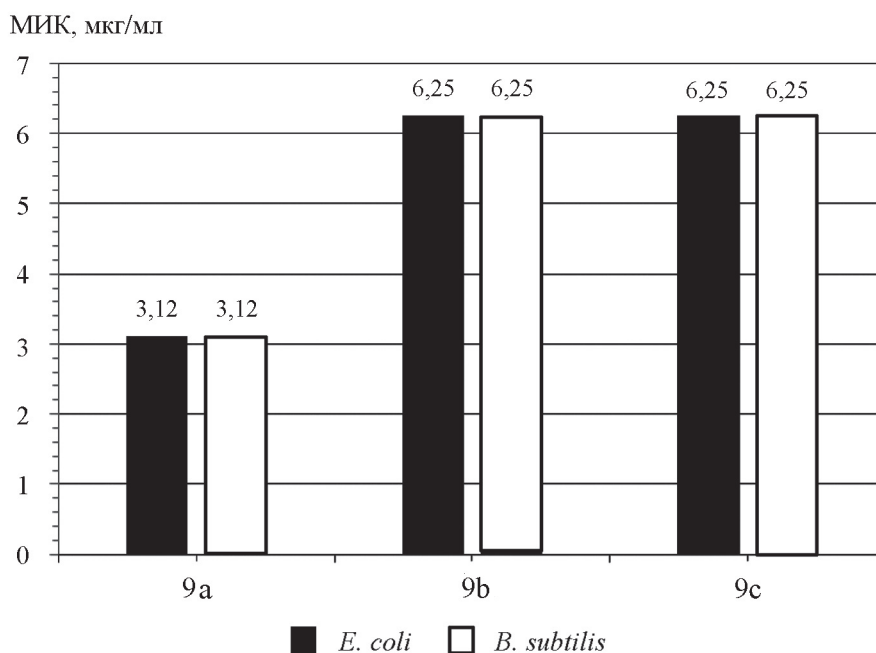
Преимущество разработанной схемы синтеза липотетрапептидов нетипичного строения на основе природных аминокислот заключается в простоте и универсальности. Данный подход к модификации природных аминокислот позволяет получать новые соединения в препаративных количествах, необходимых для биологических исследований.

Предварительную оценку антибактериальной активности целевых соединений **9(a-c)** осуществляли в жидкой питательной среде на штаммах грамотрицательных *Escherichia coli* и грамположительных *Bacillus subtilis* микроорганизмов с концентрацией  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл.

Для изучения способности синтезированных амфифилов подавлять рост микроорганизмов использован метод серийных разведений в бульоне. В ходе эксперимента изучалась зависимость между проявляемой активностью и структурой,

## С х е м а





Зависимость значений МИК от структуры амфифилов 9(a-c)

в качестве изменяемого параметра выступал размер полярной части.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что целевые соединения обладают удовлетворительной антибактериальной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Наиболее эффективным оказался образец, содержащий остаток глицина (9a) в полярном блоке со значениями МИК 3,12 мкг/мл. Это означает, что структуры с меньшей длиной аминокислотного остатка в полярном блоке проявляют большую противомикробную активность (рисунок). Полученные значения хорошо коррелируют с литературными данными по перспективным разработкам антимикробных пептидомиметиков, где для производных индола наблюдались значения МИК 1,56–12,5 мкг/мл против грамположительных и 6,25–25 мкг/мл против грамотрицательных бактерий [19, 20]. Аналоги синтезированных соединений с одной алифатической цепью и двумя аминокислотами в полярном блоке демонстрировали значения МИК, равные 4–8 и 8 мкг/мл против

грамположительных грамотрицательных бактерий соответственно [21]. Для улучшения показателей антибактериальной активности планируется продолжение структурной модификации разработанных пептидомиметиков.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработана схема, по которой осуществлен синтез серии новых липотетрапептидов не природного строения, а также проведено первичное изучение их противомикробного действия. Анализ зависимости «структура – активность» позволил выявить связь между показателем липофильности, объемом полярной части и значением МИК. Эта зависимость может использоваться для конструирования наиболее оптимальной структуры амфифилов в целях достижения наилучших фармакокинетических показателей. Сопоставление антибактериальной активности синтезированных соединений с показателями описанных в литературе аналогов свидетельствует о перспективности работы по дальнейшей модификации этой группы пептидомиметиков.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang J., Dou X., Song J., Lyu Y., Zhu X., Xu L., Shan A. // Med. Res. Rev. 2019. Vol. 39. P. 831–859.
2. Amerikova M., Pencheva El-Tibia I., Maslarskaba V., Bozhanov S., Tachkov K. // Biotechnology & Biotechnological equipment. 2019. Vol. 33. N 1. P. 671–682.
3. Zhang Q.-Y., Yan Z.-B., Meng Y.-M. et al. // Mil. Med. Res. 2021. Vol. 8. P. 48.

4. Cardoso P., Glossop H., Meikle T.G. et al. // *Biophys. Rev.* 2021. Vol. 13. P. 35–69.
5. Andrea A., Molchanova N., Jenssen H. // *Biomolecules.* 2018. Vol. N 2. P. 27.
6. Konai M. M., Samaddar S., Bocchinfuso G., Santucci V., Stella L., Haldar J. // *Chem. Commun.* 2018. Vol. 54. N 39. P. 4943–4946.
7. Zhou C., Wang Y. // *Current Opinion in Colloid & Interface Science.* 2019. Vol. 45. P. 28–43.
8. Kuppusamy R., Willcox M., Black D. StC., Kumar N. // *Antibiotics (Basel).* 2019. Vol. 8. N 2. P. 44.
9. Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Mendeleev Commun.* 2021. Vol. 31. P. 509–511.
10. Zhou M., Zheng M., Cai J. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2020. Vol. 12. P. 21292–21299.
11. Zhang N., Ma S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 184. P. 111743.
12. Trabocchi A. // *Small Mol. Drug Discovery.* 2020. P. 163–195.
13. Lin L., Chi J., Yan Y., Luo R., Feng X., Zheng Y., Pan X. // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2021. Vol. 11. N 9. P. 2609–2644.
14. Lachowicz J.I., Szczepski K., Scano A., Casu C., Fais S., Orru G., Jaremko M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N 19. P. 7349.
15. Lombardo D., Kiselev M. A., Magazu S., Calandra P. // *Adv. Condens. Matter Phys.* 2015. P. 1–22.
16. Lenci E., Trabocchi A. // *Chem. Soc. Rev.* 2020. Vol. 49. N 11. P. 3262–3277.
17. Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 75. N 6. P. 320–327.
18. Denieva Z.G., Romanova N.A., Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 74. N 6. P. 300–305.
19. Chen Y., Li H., Liu J., Zhong R. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 226. P. 113813.
20. Bhukta S., Sangram K.S., Sahana V., Hema B.S. *ChemistrySelect.* 2022. Vol. 7. N 8. P. e202102743.
21. Maluch I., Stachurski O., Kosikowska-Adamus P. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N 23. 8944.

### Информация об авторах

Стяжкина Маргарита Сергеевна – 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 – доцент 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, профессор, докт. хим. наук, c-221@yandex.ru.

### Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.09.2022;  
одобрена после рецензирования 12.10.2022;  
принята к публикации 14.10.2022.