

УДК 577.112.345

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛИФАТИЧЕСКИХ ДИЭФИРОВ ГЛИЦИЛДИЭТАНОЛАМИНА

С.М. Филатова*, Ю.Е. Кузьмина, М.Д. Короткин, М.С. Золотарева,
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: c221@yandex.ru)

Работа посвящена синтезу ряда производных глицина на основе алифатических диэфиров диэтанолamina, различающихся длиной углеводородного радикала, с потенциальной антибактериальной активностью. Разработана простая и универсальная схема получения, которая позволила сформировать серию образцов в препаративных количествах, необходимых для проведения биологических исследований. Показано, что длина алкильной цепи аминокислотных производных диэфиров диэтанолamina чрезвычайно важна для продемонстрированного уровня антибактериальной активности. Наилучшие результаты в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий отмечены для соединений с длиной липофильной цепи C8 и C10 атомов углерода.

Ключевые слова: пептидомиметики, катионные амфифилы, диэтанолamin, глицин, минимальная ингибирующая концентрация, антибактериальная активность.

Прогрессирующий рост устойчивости бактерий к действующим антибиотикам разной молекулярной природы – глобальная проблема современного человечества [1]. К ее решению подключено множество научно-исследовательских групп, занимающихся разработкой дизайна новых антибактериальных агентов, изучением зависимости противомикробной активности от структуры молекулы, а также созданием так называемой «формулы» действующего образца. Эта «формула» представляет собой совокупность нескольких вариантов зависимости структурного оформления соединения с заданным набором свойств, обуславливающих их активное действие против патогенных микроорганизмов.

Разработка научных подходов и способов создания миметиков антимикробных пептидов для решения вопросов, связанных с множественной антибиотической резистентностью к известным препаратам, бактериальными инфекциями, сопровождающимися образованием биопленок, а также серьезными грибковыми заболеваниями, является актуальной задачей.

Как правило, в первую очередь исследуются и разрабатываются антимикробные пептиды (АМП) эндогенного происхождения [2, 3]. Преимущество данных молекул заключается в их разнообразии и высокой активности, однако применение в медицине нашли лишь немногие

соединения из этого класса, поскольку в ходе исследований *in vivo* был выявлен значительный гемолитический эффект в отношении клеток млекопитающих [4]. Поиск структурных особенностей молекулярного дизайна подобных соединений привел к появлению нового класса антимикробных агентов – синтетических высокомолекулярных и низкомолекулярных пептидомиметиков [5, 6].

Основной мишенью этого класса соединений остается бактериальная мембрана. Селективность действия пептидомиметиков обусловлена наличием на ней отрицательного заряда, в то время как цвиттер-ионная мембрана клеток млекопитающих в меньшей степени подвергается воздействию катионных молекул [7, 8].

Установлено, что синтетические аналоги АМП являются достаточно перспективными агентами при условии соблюдения определенных параметров структуры, необходимых для проявления активности [9, 10]. Выделяют несколько наиболее значимых структурно-зависимых свойств: наличие одного или нескольких положительных зарядов, амфифильную природу соединений, пороговую гидрофобность [11].

Положительный заряд позволяет молекуле электростатически взаимодействовать с компонентами клеточных стенок, содержащими липополисахариды (ЛПС) у грамотрицательных бак-

терий и тейхоевые или тейхуроновые кислоты у грамположительных [7]. Посредством такого взаимодействия активная молекула закрепляется и удерживается на мембране [12]. В качестве носителя положительного заряда используют природные аминокислоты, способствующие повышению биодоступности антибактериальных средств [13, 14].

Гидрофобный блок рассматриваемых амфифильных соединений, как правило, формируется одной или несколькими насыщенными и/или ненасыщенными алифатическими цепями (остатки жирных кислот, спиртов или соответствующих аминов), что создает потенциальную возможность для образования слабых гидрофобных взаимодействий. Фрагменты ароматических соединений также обладают этой особенностью и могут быть выбраны в качестве липофильного звена.

Исследования, проведенные в области изучения влияния длины гидрофобного домена на минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), необходимую для подавления роста патогенных микроорганизмов, т.е. пороговую гидрофобность, показали, что эти параметры тесно связаны. Кроме того, бесконтрольное увеличение гидрофобности молекулы приводит к повышению цитотоксичности [11, 15].

Цель настоящей работы состояла в разработке схем получения и синтеза низкомолекулярных катионных пептидомиметиков на основе алифатических производных глицилдиэтанолamina, различающихся длиной гидрофобного блока. Биологическая часть работы была посвящена определению зависимости активности образцов по отношению к грамположительным и грамотрицательным штаммам бактерий от структуры.

Экспериментальная часть

Спектры ¹H-ЯМР снимали в дейтерированном растворителе на импульсном ЯМР-спектрометре «Bruker WM-400» с рабочей частотой 400 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Сорбфил (Краснодар), 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.

N-трет-бутоксикарбонил-O,O'-дигексаноил-диэтанолaмин (5a). К охлажденному до 0 °С раствору 0,51 г (4,38 ммоль) капроновой кислоты в 20 мл безводного хлористого метилена, перемешивая, добавляли каталитическое количество DMAP, раствор 0,60 г (2,92 ммоль) DCC в 30 мл хлористого метилена и 0,3 г (1,46 ммоль) продукта **4** [16] в 10 мл хлористого метилена. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Выпавший осадок дидецилгексилмочевины отфильтровывали. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе толуол : этилацетат = 1:5 (v/v). Получали 0,52 г продукта **5a** (88,6%).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 6H, CH₃), 1.35 (м, 8H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.64 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.25 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.58 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.34 (т, 4H, NCH₂CH₂).

N-трет-бутоксикарбонил-O,O'-диооктаноил-диэтанолaмин (5b) [16]. Реакцию получения соединения **5b** проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (1,46 ммоль) **4** получали 0,61 г (91%) продукта **5b**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.28 (м, 16H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.61 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.32 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.51 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.20 (т, 4H, NCH₂CH₂).

N-трет-бутоксикарбонил-O,O'-дидеканоил-диэтанолaмин (5c). Реакцию получения соединения **5c** проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (1,46 ммоль) **4** получали 0,67 г (89%) продукта **5c**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.32 (м, 24H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.69 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.28 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.55 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.25 (т, 4H, NCH₂CH₂).

N-трет-бутоксикарбонил-O,O'-дидодеканоил-диэтанолaмин (5d). Реакцию получения соединения **5d** проводили аналогичным образом. Из 0,3 г (1,46 ммоль) **4** получали 0,76 г (91,5%) продукта **5d**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.32 (м, 32H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.68 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.28 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.54 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.22 (т, 4H, NCH₂CH₂).

N-трет-бутоксикарбонил-O,O'-дитетрадеканоил-диэтанолaмин (5e). Реакцию получения соединения **5e** проводили аналогичным образом.

Из 0,3 г (1,46 ммоль) **4** получали 0,8 г (87%) продукта **5e**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.32 (м, 40H, CH₂CH₃), 1.49 (с, 9H, CCH₃), 1.73 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.22 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.58 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.20 (т, 4H, NCH₂CH₂).

О,О'-дигексаноил-диэтанолламин (7a). Соединение **5a** в количестве 0,52 г (1,29 ммоль) растворяли в 10 мл безводного хлористого метилена и прибавляли смесь 10 мл трифторуксусной кислоты в 10 мл безводного хлористого метилена при перемешивании. Через 1 ч реакционную массу упаривали на ротонном испарителе, остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 5%-м водным раствором гидрокарбоната натрия (3×40 мл) и водой до pH 7, сушили над сульфатом натрия, упаривали. Выход продукта **7a** составил 0,3 г (76,9%).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 6H, CH₃), 1.32 (м, 8H, CH₂CHCH₂CH₂), 1.46 (с, 1H, NH), 1.69 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.32 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.86 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.22 (т, 4H, NHCH₂CH₂).

О,О'-диоктаноил-диэтанолламин (7b). Реакцию получения соединения **7b** проводили аналогичным образом. Из 0,61 г (1,33 ммоль) **5b** получали 0,41 г (86,2%) продукта **7b**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 6H, CH₃), 1.30 (м, 16H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 1H, NH), 1.68 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.34 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.95 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.21 (т, 4H, NHCH₂CH₂).

О,О'-дидеканоил-диэтанолламин (7c). Реакцию получения соединения **7c** проводили аналогичным образом. Из 0,67 г (1,30 ммоль) **5c** получали 0,46 г (85,5%) продукта **7c**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 6H, CH₃), 1.29 (м, 24H, CH₂CH₃), 1.46 (с, 1H, NH), 1.70 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.30 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.84 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.20 (т, 4H, NHCH₂CH₂).

О,О'-дидодеканоил-диэтанолламин (7d). Реакцию получения соединения **7d** проводили аналогичным образом. Из 0,76 г (1,33 ммоль) **5d** получали 0,52 г (83%) продукта **7d**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 6H, CH₃), 1.28 (м, 32H, CH₂CH₃), 1.53 (с, 1H, NH), 1.73 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.28 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.88 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.20 (т, 4H, NHCH₂CH₂).

О,О'-дитетрадеканоил-диэтанолламин (7e). Реакцию получения соединения **7e** проводили

аналогичным образом. Из 0,8 г (1,27 ммоль) **5e** получали 0,53 г (79,4%) продукта **7e**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 6H, CH₃), 1.29 (м, 40H, CH₂CH₃), 1.55 (с, 1H, NH), 1.72 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.27 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.86 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.19 (т, 4H, NHCH₂CH₂).

Трифторацетат глицил-О,О'-дигексаноил-диэтанолламина (9a). К охлажденному до 0 °С раствору 0,174 г (0,996 ммоль) BocGly-OH 2 [16] в 5 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли каталитическое количество DMAP, раствор 0,3 г (1,49 ммоль) DCC в 10 мл хлористого метилена и 0,15 г (0,497 ммоль) продукта **7a** в 35 мл хлористого метилена. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль над реакцией осуществляли по данным ТСХ. Выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, реакционную массу промывали дистиллированной водой до pH 7 и сушили над Na₂SO₄. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе толуол : этилацетат = 10:1 (v/v). Получали 0,157 г продукта **8a** (69%).

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) **8a**: 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.28 (м, 8H, CH₂CH₃), 1.32 (с, 9H, CCH₃), 1.58 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.32 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.61 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.21 (с, 2H, NHCH₂), 4.23 (м, 4H, NCH₂CH₂), 5.45 (с, 1H, NH).

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

Трифторацетат глицил-О,О'-диоктаноил-диэтанолламина (9b) [16]. Реакцию получения соединения **9b** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,328 ммоль) **7b** получали 0,172 г (85%) продукта **9b**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) **8b**: 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.28 (м, 16H, CH₂CH₃), 1.36 (с, 9H, CCH₃), 1.56 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.34 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.61 (т, 4H, NCH₂CH₂), 3.88 (с, 2H, NHCH₂), 4.27 (м, 4H, NCH₂CH₂), 5.99 (с, 1H, NH).

Трифторацетат глицил-О,О'-дидеканоил-диэтанолламина (9c). Реакцию получения соединения **9c** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,29 ммоль) **7c** получали 0,151 г (77%) продукта **9c**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) **8c**: 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.32 (м, 24H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.68 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.28 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.54 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.22 (с, 2H, NHCH₂), 4.25 (м, 4H, NCH₂CH₂), 5.48 (с, 1H, NH).

Трифторацетат глицил-О,О'-дидодеcanoил-диэтанолamina (9d). Реакцию получения соединения **9d** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,263 ммоль) **7d** получали 0,164 г (85,8%) продукта **9d**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) **8d**: 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.28 (м, 32H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.7 (м, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.28 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.54 (т, 4H, NCH₂CH₂), 3.75 (с, 2H, NHCH₂), 4.24 (м, 4H, NCH₂CH₂), 5.48 (с, 1H, NH).

Трифторацетат глицил-О,О'-дитетрадеcanoил-диэтанолamina (9e). Реакцию получения соединения **9e** проводили аналогичным образом. Из 0,15 г (0,239 ммоль) **7e** получали 0,159 г (84,9%) продукта **9e**.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) **8e**: 0.89 (т, 6H, CH₃), 1.28 (м, 40H, CH₂CH₃), 1.48 (с, 9H, CCH₃), 1.73 (м, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 2.34 (т, 4H, C(O)OCH₂CH₂), 3.55 (т, 4H, NCH₂CH₂), 4.12 (с, 2H, NHCH₂), 4.24 (м, 4H, NCH₂CH₂), 5.48 (с, H, NH).

Антибактериальная активность образцов 9a-e

По 100 мкл суспензии микроорганизмов разливали по чашкам Петри, затем добавляли 10 мл теплого питательного агара и оставляли до застывания. На поверхности агара в чашках с культурами раскладывали стерильные диски единого размера и массы из плотной фильтровальной бумаги на равном расстоянии друг от друга и от края чашки (внутренний диаметр дисков составлял $6,0 \pm 0,1$ мм). На диски наносили аликвоты исследуемых и стандартного растворов. После внесения образцов чашки выдерживали при комнатной температуре в течение 1–2 ч, затем инкубировали при температуре 36 ± 1 °C в течение 16–18 ч. По завершении эксперимента с помощью линейки определяли диаметры зон подавления роста тест-микроорганизмов с точностью до 0,1 мм. Каждый образец, а также положительный контроль (липофильный трипептид DZ 47, ранее исследованный в нашей лаборатории), тестировали в трех параллельных экспериментах.

Обсуждение результатов

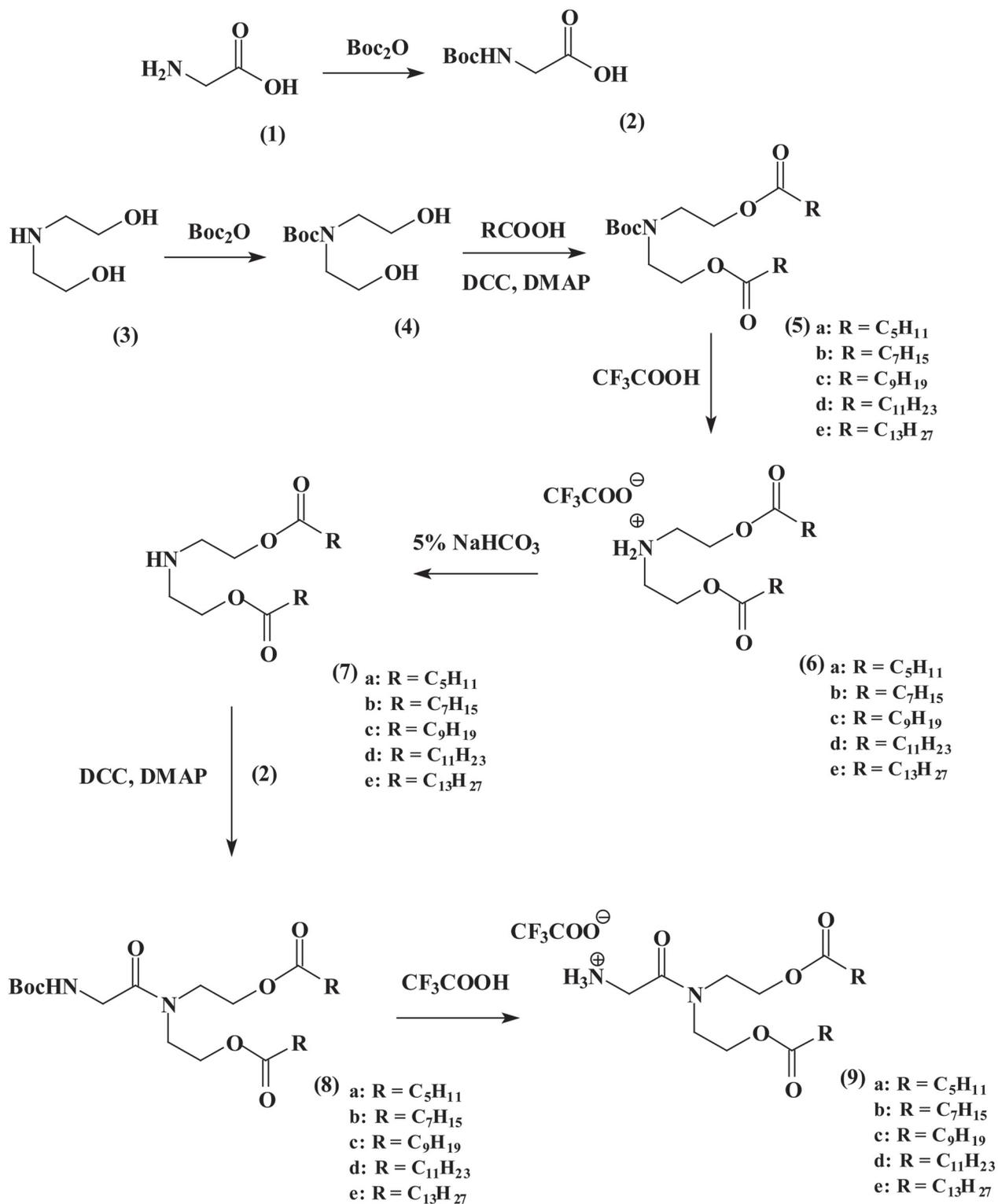
В настоящей работе реализована предложенная ранее концепция блочной системы построения новых целевых низкомолекулярных пептидомиметиков. Концепция включает дизайн гидрофильного и гидрофобного блоков амфифилов [16]. Это обеспечивает единую архитектуру доменов, из которых построены образцы, с целенаправленным варьированием природы аминокислот в полярном блоке, длины и числа алифатических цепей в гидрофобном блоке. Преимущество данного подхода состоит в простоте разработанной универсальной схемы создания целевых соединений, позволяющей получать большое разнообразие структур с потенциальной биологической активностью.

Полярный блок синтезированных амфифилов **9a-e** представлен остатком глицина, а в качестве центрального связующего звена выбраны производные коммерчески доступного диэтанолamina. Полифункциональные соединения обладают возможностью формирования структуры катионных амфифилов путем определенной последовательности введения и удаления защитных группировок с вариациями по полярности и/или степени гидрофобности соответствующих блоков. Это способствует комбинированию в одной структуре нескольких важнейших характеристик пептидомиметиков: величины положительного заряда полярного блока, значения гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) за счет изменения длины алифатического радикала.

Для планируемых низкомолекулярных катионных амфифилов, различающихся длиной насыщенных алифатических цепей в гидрофобном домене, был проведен расчет значений ГЛБ с использованием программы «ACD/Labs, LogP». Полученные данные варьировались в интервале от 3,30 до 11,8 (таблица).

По предложенной схеме [16] первоначально вводили Вос-защитную группировку по свободной аминогруппе глицина. Для этого аминокислоту обрабатывали ди-*трет*-бутилпирокарбонатом (Вос₂O) в среде тетрагидрофурана. Значение pH 8–10 в реакционной массе поддерживали добавлением водного раствора 4 М NaOH. По окончании реакции смесь подкисляли 20%-м раствором лимонной кислоты до pH 3, экстрагировали этилацетатом. Соединение (2) выделяли с выходом 86%.

С х е м а



Предварительные данные минимальной ингибирующей концентрации и ГЛБ для соединений 9a-c

Соединение		9a	9b	9c	9d	9e
ГЛБ		3,30	5,43	7,55	9,68	11,8
МИК, мкг / мл	<i>Bacillus subtilis</i> 534	>100	1	1	10	10
	<i>Escherichia coli</i> M17	>100	100	100	>100	>100

Аналогичным образом получали Вос-производное диэтанолamina (4) [16], которое использовали в последующих реакциях ацилирования соответствующими кислотами C6, C8, C10, C12 и C14 в присутствии DCC и DMAP. В результате были получены алифатические производные диэтанолamina **5a-e**. Структура соединений подтверждена данными ¹H-ЯМР-спектроскопии.

Последующие операции связаны с удалением Вос-защиты с производных **5a-e** действием трифторуксусной кислоты в среде хлористого метилена и получением трифторуксусных солей **6a-e** с количественными выходами, которые нейтрализовали обработкой 5%-м водным раствором гидрокарбоната натрия. Структуры соединений **7a-e** подтверждены данными ¹H-ЯМР-спектроскопии.

Основной реакцией предложенной схемы является конъюгация N-трет-бутоксикарбонил-глицина (2) с синтезированными продуктами гидрофобного домена **7a-e** по карбодиимидному методу в присутствии DMAP [17]. Выход продуктов составил от 69,0 до 85,8%. Структура полученных таким образом соединений **8a-e** подтверждена данными ¹H-ЯМР-спектроскопии.

После удаления защитных Вос-группировок с использованием трифторуксусной кислоты в среде хлористого метилена получали целевые катионные амфифилы **9a-e** с количественными выходами.

Преимущество разработанной схемы синтеза катионных амфифилов на основе производных алифатических аминов заключается в простоте и универсальности предложенного подхода, который применяется при разработке целенаправленно модифицированных образцов в препаративных количествах для проведения последующих биологических исследований.

Предварительную оценку антибактериального действия синтезированных соединений **9a-e** проводили на линиях клеток грамположительных (*Bacillus subtilis* 534) и грамотрицательных (*Escherichia coli* M17) микроорганизмов.

Эксперимент был поставлен на пяти амфифилах с остатком глицина в полярном фрагменте, имеющих разную длину алифатических цепей производного диэтанолamina (C6–C14). В целях изучения способности синтезированных соединений подавлять рост микроорганизмов готовили соответствующие суспензии с концентрацией бактерий 1,5×10⁸ КОЕ/мл. Для синтезированных катионных амфифилов определяли зависимость активности от структуры, изменяемым параметром которой является длина алкильной цепи. Эта зависимость может быть разной и часто служит важной характеристикой при выборе оптимальной структуры конкретных синтетических образцов для достижения поставленной цели, например приемлемого уровня терапевтической эффективности.

Все образцы тестировали при значениях концентрации 1, 10 и 100 мкг/мл. Полученные результаты (таблица) свидетельствуют о том, что наибольшей активностью по подавлению роста исследованных штаммов бактерий обладают амфифилы **9b** и **9c** со значениями МИК 1 и 100 мкг/мл в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов и значениями ГЛБ 5,43 и 7,55 соответственно. Это хорошо согласуется с литературными данными по перспективным образцам антимикробного действия низкомолекулярных пептидомиметиков с рассчитанными показателями баланса в диапазоне от 5 до 8 [18].

Таким образом, в результате проделанной работы осуществлен синтез серии новых аминокислотных пептидомиметиков, различающихся длиной алифатических цепей в гидрофобном блоке, а также проведено предварительное изучение антимикробной активности на двух штаммах бактерий. Анализ зависимости «структура – активность» позволил выявить соединения-лидеры для последующих исследований.

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

Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mukherjee S., Barman S., Mukherjee R., Haldar J. // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020. Vol. 8. P. 55. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00055>.
2. Ageitos J.M., Sánchez-Pérez A., Calo-Mata P., Villa T.G. // *Biochem. Pharmacol.* 2017. Vol. 133. P. 117. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.018>.
3. Musin K.G. // *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018. Vol. 8. N 3. P. 295. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-295-308>.
4. Faber C., Stallmann H.P., Lyaruu D.M., Joosten U., von Eiff C., van NieuwAmerongen A., Wuisman P.I.J.M. // *Antimicrob // Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. P. 6. P. 2438. <https://doi.org/10.1128/aac.49.6.2438-2444.2005>.
5. Teng P., Nimmagadda A., Su M., Hong Y., Shen N., Li C., Tsai L.-Yu., Cao J., Li Q., Cai J. // *Chem. Commun.* 2017. Vol. 53. N 87. P. 11948. <https://doi.org/10.1039/c7cc07285f>.
6. Marusova (Soloveva), V.V., Zagitova R.I., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull. (Engl. Transl.)* 2018. Vol. 73. N 2. P. 74. <https://doi.org/10.3103/S0027131418020098>.
7. Matsuzaki K. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1999. Vol. 1462. P. 1.
8. Mojsoska B., Jenssen H. *Pharmaceuticals.* 2015. Vol. 8. N 3. P. 366. <https://doi.org/10.3390/ph8030366>.
9. Ntwasa M. // *Binding Protein.* 2012. P. 139. <https://doi.org/10.5772/48492>.
10. Rotem S., Mor A. // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Biomembranes.* 2009. Vol. 1788. N 8. P. 1582. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.020>.
11. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. // *Lancet Infect Dis.* 2006. Vol. 6. N 9. P. 589. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70580-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70580-1).
12. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., Yin H.-Y., Zhang Y.-J., Qin S., Liu H.-M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 143. P. 1489. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.044>.
13. Konai M.M., Ghosh C., Yarlagadda V., Samaddar S., Haldar J. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. N 22. P. 9409. <https://doi.org/10.1021/jm5013566>.
14. Konai M. M., Haldar J. // *Bioconjugate Chem.* 2017. Vol. 28. N 4. P. 1194. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00055>.
15. Ghosh C., Manjunath G. B., Akkapeddi P., Yarlagadda V., Hoque J., Uppu D. S., Konai M. M., Haldar J. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. N 4. P. 1428. <https://doi.org/10.1021/jm401680a>.
16. Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull. (Engl. Transl.)*. 2020. Vol. 75. N 6. P. 320. <https://doi.org/10.3103/S0027131420060048>.
17. Denieva Z.G., Romanova N.A., Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull. (Engl. Transl.)*. 2019. Vol. 74. N 6. P. 300. <https://doi.org/10.3103/S0027131419060087>.
18. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., Yin H.-Y., Zhang Y.-J., Qin S., Liu H.-M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 143. P. 1489. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.044>.

Поступила в редакцию 11.03.2021

Получена после доработки 14.03.2021

Принята к публикации 20.03.2021

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ALIPHATIC DIESTERS OF GLYCYLDIETHANOLAMINE

S.M. Filatova*, Kuzmina Yu.E., Korotkin M.D., Solotareva M.S., 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)

The present study is devoted to the synthesis of a number of glycine derivatives based on aliphatic diesters of diethanolamine, varying in the length of a hydrocarbon radicals, having a potential antibacterial activity. A simple and universal scheme was developed, which made it possible to form a series of samples in preparative quantities required for biological research. It was stated that the alkyl chain length of the amino acid derivatives of diethanolamine diesters crucially important for the demonstrated level of antibacterial activity. The best results with gram-positive and gram-negative bacteria were obtained for compounds with lipophilic chain lengths of C8 and C10 carbon atoms.

Key words: peptidomimetics, cationic amphiphiles, diethanolamine, glycine, minimum inhibitory concentration, antibacterial activity.

Сведения об авторах: Филатова Светлана Михайловна – магистр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической хи-

мии им. Н.А. Преображенского, института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА (c-221@yandex.ru); *Кузьмина Юлия Евгеньевна* – 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); *Короткин Максим Дмитриевич* – 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); *Золотарева Мария Сергеевна* – ассистент кафедры биотехнологии и промышленной фармации института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА (mariya.solotareva20142@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, зав. лабораторией химии биоконъюгатов, профессор, докт. хим. наук (c-221@yandex.ru).