

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.757577.112.345

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АМФИФИЛОВ
НА ОСНОВЕ ИНДОЛИЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
И L-ЛИЗИНА С ЭТИЛЕНДИАМИНОВЫМ ЛИНКЕРОМ****Вячеслав Олегович Овсянников, Анастасия Юрьевна Михайлова, Ульяна Александровна Буданова, Юрий Львович Себякин**

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского

Автор, ответственный за переписку: Ульяна Александровна Буданова, c-221@yandex.ru

Аннотация. В последнее время в связи с ростом бактериальных инфекций, устойчивых к антибиотикам, существует острая потребность в разработке альтернативных антибактериальных препаратов. Алкил-индолил-L-лизинины относятся к перспективным классам соединений, их амфифильная структура является ключевой в антимикробной эффективности. Разработана схема и осуществлен синтез пяти новых производных индолилмасляной и индолилуксусной кислот, содержащих остаток полярной аминокислоты с этилендиаминовым линкером, связывающим алкильные фрагменты разной длины. Проведена оценка антибактериальной активности новых амфифилов по отношению к грамположительным и грамотрицательным штаммам бактерий. Методом молекулярного докинга определена минимальная энергия связывания синтезированных соединений с человеческим сывороточным альбумином (HSA). Показано более низкое сродство изученных объектов по сравнению с контрольным индолмицином.

Ключевые слова: индолил-3-карбоновые кислоты, алкил-индолил-L-лизинины, амфифилов, антибактериальная активность

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-262-271

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА, получившего поддержку Минобрнауки РФ (соглашение от 01.09.2021 № 075-15-2021-689).

Для цитирования: Овсянников В.О., Михайлова А.Ю., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Антибактериальная активность амфифилов на основе индолил-3-карбоновых кислот и L-лизина с этилендиаминовым линкером // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 3. С. 262–271.

ORIGINAL ARTICLE

**ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AMPHIPHILES BASED
ON INDOLYL-3-CARBOXYLIC ACIDS AND L-LYSINE WITH
ETHYLENEDIAMINE LINKER**

Vyacheslav O. Ovsyannikov, Anastasia Yu. Mikhailova, Ulyana A. Budanova, Yurii L. Sebyakin

MIREA – Russian Technology University (Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology), N.A. Preobrazhensky department of chemistry and technology of biologically active compounds, medical and organic chemistry

Corresponding author: Uliana A. Budanova, c-221@yandex.ru

Abstract. Recently, due to the growth of bacterial infections resistant to antibiotics, there is an urgent need to develop alternative antibacterial drugs. Alkyl-indolyl-L-lysine is a promising class of compounds; their amphiphilic structure is key in antimicrobial efficacy. A scheme was developed and the synthesis of five new derivatives of indolylbutyric and indolylacetic acids containing a polar amino acid residue with an ethylenediamine linker binding alkyl fragments of different lengths was carried out. The antibacterial activity of new amphiphiles against gram-positive and gram-negative bacterial strains was evaluated. The minimum binding energy of synthesized compounds with human serum albumin (HSA) was determined by the method of molecular docking. A lower affinity of the studied objects was shown compared to the control indolmycin.

Keywords: indol-3-carboxylic acids, alkyl-indolyl-L-lysine, amphiphiles, antibacterial activity

Financial Support. This work was performed using the equipment of the Shared Science and Training Center for Collective Use 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 01.09.2021.

For citation: Ovsyannikov V.O., Mikhailova A.Yu., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Antibacterial activity of amphiphiles based on indolyl-3-carboxylic acids and L-lysine with ethylenediamine linker // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 3. S. 262–271.

Длительное и чрезмерное применение антибиотиков для лечения бактериальных инфекций как у людей, так и у животных привело к появлению бактерий, устойчивых к лекарственным средствам [1]. Широко используемые фармацевтические препараты теряют эффективность в борьбе с бактериями, для лечения которых они когда-то регулярно использовались. В настоящее время существует острая потребность в разработке новых альтернативных антибактериальных препаратов [2, 3].

Индол – ароматическое гетероциклическое органическое соединение, представляющее ценность как с синтетической, так и с терапевтической точки зрения [4]. Считается, что он играет жизненно важную роль в основных функциях бактерий, включая образование спор, биопленок и плазмид, а также реакцию

на противомикробные препараты и вирулентность [5]. Только за последние несколько лет были проведены многочисленные исследования индола и его производных, изучена активность этих соединений при их использовании в качестве противомикробных средств [6, 7]. Известно, что различные заместители в индольном кольце усиливают как специфичность препаратов, так и их антибактериальное воздействие [8, 9].

Содержащие индол соединения – многообещающий класс антибиотиков, проявляющих активность по отношению к широкому спектру грамположительных и грамотрицательных патогенных бактерий [10] и грибкам [11]. Они также обладают активностью в качестве агентов, модифицирующих резистентность (RMA) и повышающих эффективность современных методов лечения антибиотиками [12, 13].

В последнее время появляется все больше научных публикаций, посвященных высокой противомикробной активности комбинации индола с L-лизином [14, 15]. Наиболее вероятный механизм действия таких препаратов предполагает взаимодействие положительно заряженных аминокрупп L-лизина с отрицательно заряженной бактериальной мембраной и ее дальнейшее разрушение [16].

Амфифильная структура алкил-индолил-L-лизинов является ключевой в проявлении антимикробной активности. Комбинация индолил-L-лизинов с гидрофобными алифатическими заместителями длиной C8-C12 и несколькими заряженными гидрофильными фрагментами, содержащими гуанидиновую или аминокгруппу, способна значительно повысить противомикробную активность этого класса соединений [17].

Цель настоящей работы – разработка схемы получения и синтеза производных индолил-масляной/уксусной кислот, содержащих остаток L-лизина с этилендиаминовым линкером, определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) по отношению к *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*, а также компьютерное моделирование взаимодействия с сывороточным альбумином человека (HSA) для более полного представления о потенциальной применимости новых амфифилов в качестве терапевтических средств.

Экспериментальная часть

¹H-ЯМР-спектры регистрировали в дейтерохлороформе (CDCl₃) на импульсном ЯМР-спектрометре «Bruker DPX-300» с рабочей частотой 300 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Масс-спектры получены методом MALDI TOF на времяпролетном масс-спектрометре «VISION 2000» (Великобритания), в качестве матрицы использовали 2,4-дигидроксibenзойную кислоту (ДНВ). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках с силикагелем Silufol (Чехия) в системах с разным соотношением растворителей (А – хлороформ : метанол (20:1), Б – хлороформ : метанол (15:1), В – хлороформ : метанол (10:1), Г – хлороформ : метанол (8:1), Д – хлороформ : метанол (5:1)). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck 0,040–0,063 мм (Германия). Ненасыщенные и ароматические соединения обнаруживали в насыщенном растворе перманганата калия. Вещества, содержа-

щие свободные аминокгруппы, обнаруживали 3%-м раствором нингидрина с последующим нагреванием до 50–80 °С.

Для проведения молекулярного моделирования взаимодействия лигандов с рецептором-мишенью в работе использована пространственная структура HSA из банка данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот (id: 1AO6) [18]. Молекулярный «слепой» докинг в активный сайт проводили с помощью программного обеспечения AutoDock 4.2 (AutoDock Tools 1.5.7). Для докинга использовали следующие параметры: grid box размер (126×126×126) Å, сплайсинг 0,575 Å, генетический алгоритм Ламарка (GA), число итераций 100. Для визуализации взаимодействия лигандов с рецептором использовано программное обеспечение BIOVIA Discovery Studio 2021.

N-трет-бутоксикарбонил-этилендиамин (2)

К раствору 12,23 мл (183,49 ммоль) этилендиамина (1) в 50 мл хлористого метилена в течение 8 ч прикапывали раствор 5 г (22,94 ммоль) дитрет-бутилдикарбоната (Coc₂O) в 50 мл хлористого метилена. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 24 ч. Контроль течения реакции проводили с помощью ТСХ в системе Д. После завершения процесса реакцию массу промывали водой (3×50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли на роторном испарителе, получили 2,94 г (83%) продукта 2.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 1,25 (2H, с, NH₂); 1,45 (9H, с, CH₃); 2,77-2,82 (2H, м, CH₂NH₂); 3,13–3,21 (2H, м, CH₂NH); 4,97 (1H, с, NH).

Трифторацетат *N*-(2-(*N*-(трет-бутоксикарбонил))-аминоэтил)-4-(индол-3-ил)-бутанамид (5a)

Реакцию осуществляли по описанной методике [19]. Из 7,4 г (36,7 ммоль) индолил-масляной кислоты (3a), 2,9 г (18,3 ммоль) Вос-этилендиамина (2), 7,6 г (36,7 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и каталитического количества 4-диметиламинопиридина (DMAP) получали 2,57 г (40,5%) соединения 4a.

Удаление защитной группы проводили действием 5,2 мл (70 ммоль) трифторуксусной кислоты в 10 мл безводного хлористого метилена при перемешивании. Растворитель с избытком кислоты удаляли под вакуумом, получали трифторацетатную соль 5a с количественным выходом.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.) **4a**: 1,41 (9H, с, CCH_3); 2,10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,23 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,76 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,19 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,28 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 4,9 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,2 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,92 (1H, с, ar- CH^2); 7,15 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,35 (1H, д, ar- CH^4); 7,60 (1H, д, ar- CH^7); 8,21 (1H, с, ar- NH).

Трифторацетат *N*-(2-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-аминоэтил)-2-(индол-3-ил)-этанамид) (5b)

Аналогично получению соединения **5a** из 6,421 г (36,68 ммоль) индолилуксусной кислоты (**3b**) получали 1,84 г (45,7%) соединения **5b**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.) **4b**: 1,41 (9H, с, CCH_3); 3,15 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,28 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,71 (2H, с, CH_2CO); 4,93 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,19 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 7,12 (1H, с, ar- CH^2); 7,2 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,39 (1H, д, ar- CH^4); 7,55 (1H, д, ar- CH^7); 8,7 (1H, с, ar- NH).

***N*-(2-додециламиноэтил)-4-(индол-3-ил)-бутанамид (6a)**

Раствор 1,81 г (7,32 ммоль) соединения **5a** в 100 мл ацетонитрила обрабатывали 5 мл триэтиламина (Et_3N). К раствору добавляли K_2CO_3 (10,0 г), KI в каталитическом количестве, 1,58 мл (6,59 ммоль) 1-бромдодекана и перемешивали при 80 °С в течение 48 ч. Контроль хода реакции осуществляли по данным ТСХ в системе В. Осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метиле (50 мл) и промывали водой (3×50 мл), органическую фазу сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на ротаторном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе Б. Получали 0,96 г (32%) соединения **6a**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,88 (3H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 1,26 (18H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1,63 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 2,0 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,25 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,77 (2H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 2,79 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,92 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,43 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,48 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,15 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,97 (1H, с, ar- CH^2); 7,13 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,35 (1H, д, ar- CH^4); 7,57 (1H, д, ar- CH^7); 8,51 (1H, с, ar- NH).

***N*-(2-дециламиноэтил)-4-(индол-3-ил)-бутанамид (6b)**

Реакцию получения соединения **6b** проводили аналогично соединению **6a**. Из 1,81 г (7,32 ммоль) **5a** получали 0,96 г (34%) продукта **6b**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,87 (3H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 1,23 (14H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,63 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,98 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,22 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,74 (2H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 2,74 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,89 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,38 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,48 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,02 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,94 (1H, с, ar- CH^2); 7,11 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,34 (1H, д, ar- CH^4); 7,56 (1H, д, ar- CH^7); 8,36 (1H, с, ar- NH).

***N*-(2-октиламиноэтил)-4-(индол-3-ил)-бутанамид (6c)**

Реакцию получения соединения **6c** проводили аналогично соединению **6a**. Из 1,81 г (7,32 ммоль) **5a** получали 0,73 г (28%) продукта **6c**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,86 (3H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$); 1,25 (10H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 1,69 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 2,02 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,29 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,77 (2H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$); 2,77 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,90 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,40 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,49 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,80 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 7,01 (1H, с, ar- CH^2); 7,11 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,38 (1H, д, ar- CH^4); 7,56 (1H, д, ar- CH^7); 8,34 (1H, с, ar- NH).

***N*-(2-додециламиноэтил)-2-(индол-3-ил)-этанамид (6d)**

Реакцию получения соединения **6d** проводили аналогично соединению **6a**. Из 1,84 г (8,38 ммоль) **5b** получали 0,78 г (24%) продукта **6d**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,86 (3H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 1,24 (18H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1,44 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 2,50 (2H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 2,69 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,27 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,68 (2H, с, CH_2CO); 3,74 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,21 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,97 (1H, с, ar- CH^2); 7,13 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,36 (1H, д, ar- CH^4); 7,52 (1H, д, ar- CH^7); 8,65 (1H, с, ar- NH).

***N*-(2-дециламиноэтил)-2-(индол-3-ил)-этанамид (6e)**

Реакцию получения соединения **6e** проводили аналогично соединению **6a**. Из 1,84 г (8,38 ммоль) **5b** получали 0,90 г (30%) продукта **6e**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,86 (3H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 1,23 (14H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,41 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 2,46 (2H, т, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 2,64 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,27 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,67 (2H, с, CH_2CO); 4,98 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 6,93 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 7,06 (1H, с, ar- CH^2); 7,14 (2H, т, ar- $\text{CH}^{5,6}$); 7,34 (1H, д, ar- CH^4); 7,52 (1H, д, ar- CH^7); 8,86 (1H, с, ar- NH).

**Индолил-N-(2-(додециламино)-2-[Na,Nδ-
бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизиламино]
этил)бутанамид (8a)**

Реакцию получения соединения **8a** проводили аналогично соединению **5a**. Из 0,83 г (2,00 ммоль) **6a**, 2,08 г (6,00 ммоль) Wos_2Lys (**7**), 0,82 г (4,0 ммоль) DCC и каталитического количества DMAP получали 0,89 г (60%) продукта **8a**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,88 (3H, т, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 1,25 (18H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1,42 (18H, с, CCH_3); 1,61 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1,69 (4H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,80 (2H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,01 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,25 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,79 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,98 (2H, м, (Lys)- CH_2NH); 3,22 (2H, м, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 3,29 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,48 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 4,37 (1H, м, CH); 4,65 (1H, с, ωNH); 5,11 (1H, с, αNH); 6,37 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,97 (1H, с, ar-CH^2); 7,13 (2H, т, $\text{ar-CH}^{5,6}$); 7,35 (1H, д, ar-CH^4); 7,57 (1H, д, ar-CH^7); 8,37 (1H, с, ar-NH).

**Индолил-N-(2-(дециламино)-2-[Na,Nδ-
бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизиламино]
этил)бутанамид (8b)**

Реакцию получения соединения **8b** проводили аналогично соединению **8a**. Из 0,77 г (2 ммоль) **6b** получали 1,08 г (76%) продукта **8b**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,88 (3H, т, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 1,26 (14H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,43 (18H, с, CCH_3); 1,61 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,71 (4H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,80 (2H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,01 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,25 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,79 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,05 (2H, м, (Lys)- CH_2NH); 3,25 (2H, м, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 3,34 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,48 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 4,44 (1H, м, CH); 4,63 (1H, с, ωNH); 5,16 (1H, с, αNH); 6,37 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,97 (1H, с, ar-CH^2); 7,13 (2H, т, $\text{ar-CH}^{5,6}$); 7,35 (1H, д, ar-CH^4); 7,57 (1H, д, ar-CH^7); 8,37 (1H, с, ar-NH).

**Индолил-N-(2-(октиламино)-2-[Na,Nδ-
бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизиламино]
этил)бутанамид (8c)**

Реакцию получения соединения **8c** проводили аналогично соединению **8a**. Из 0,71 г (2 ммоль) **6c** получали 0,93 г (68%) продукта **8c**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,88 (3H, т, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$); 1,25 (10H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 1,41 (18H, с, CCH_3); 1,63 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 1,71 (4H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,77 (2H, м,

$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,01 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,21 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,76 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,07 (2H, м, (Lys)- CH_2NH); 3,09 (2H, м, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 3,24 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,45 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 4,29 (1H, м, CH); 4,65 (1H, с, ωNH); 5,20 (1H, с, αNH); 6,44 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,95 (1H, с, ar-CH^2); 7,11 (2H, т, $\text{ar-CH}^{5,6}$); 7,32 (1H, д, ar-CH^4); 7,55 (1H, д, ar-CH^7); 8,59 (1H, с, ar-NH).

**Индолил-N-(2-(додециламино)-2-[Na,Nδ-
бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизиламино]
этил)этанамид (8d)**

Реакцию получения соединения **8d** проводили аналогично соединению **8a**. Из 0,77 г (2,00 ммоль) **6d** получали 0,87 г (61%) продукта **8d**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,89 (3H, т, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 1,25 (18H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1,44 (18H, с, CCH_3); 1,69 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1,71 (4H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,91 (2H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,65 (2H, м, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$); 3,07 (2H, м, (Lys)- CH_2NH); 3,24 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,45 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,72 (2H, т, CH_2CO); 4,15 (1H, м, CH); 4,67 (1H, с, ωNH); 5,06 (1H, с, αNH); 6,29 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 7,13 (1H, с, ar-CH^2); 7,21 (2H, т, $\text{ar-CH}^{5,6}$); 7,38 (1H, д, ar-CH^4); 7,52 (1H, д, ar-CH^7); 8,48 (1H, с, ar-NH).

**Индолил-N-(2-(дециламино)-2-[Na,Nδ-
бис(трет-бутоксикарбонил)-L-лизиламино]
этил)этанамид (8e)**

Реакцию получения соединения **8e** проводили аналогично соединению **8a**. Из 0,71 г (2 ммоль) **6e** получали 0,93 г (68%) продукта **8e**.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,83 (3H, т, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 1,21 (18H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,35 (18H, с, CCH_3); 1,47 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1,57 (4H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,69 (2H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,00 (2H, м, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 3,12 (2H, м, (Lys)- CH_2NH); 3,24 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,37 (2H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3,45 (2H, т, CH_2CO); 4,19 (1H, м, CH); 4,27 (1H, с, ωNH); 5,63 (1H, с, αNH); 6,76 (1H, с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 6,93 (2H, т, ar-CH^5); 7,02 (2H, т, ar-CH^6); 7,15 (1H, с, ar-CH^2); 7,31 (1H, д, ar-CH^4); 7,51 (1H, д, ar-CH^7); 10,91 (1H, с, ar-NH).

**Трифторацетат индолил-N-(2-
(додециламино)-2-[Na,Nδ-бис(трет-
бутоксикарбонил)-L-лизиламино]этил
бутанамид (9a)**

Удаление защитной группы проводили действием 0,5 мл (7 ммоль) трифторуксусной кислоты на 0,74 г (1 ммоль) соединения **8a** в

8e получали трифторацетатную соль **9e** с количественным выходом. Масс-спектр, m/z : 509 $[M+Na]^+$, 525 $[M+K]^+$

Экспериментальная биологическая часть

Биологическая часть работы выполнена совместно с сотрудниками базовой кафедры ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе». В качестве тест-микроорганизмов в эксперименте использовали суспензии *B. subtilis* 534 и *E. coli* M17 с концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл и оптической плотностью 0,5 ед. по Мак-Фарланду. Изучение антибактериальной активности осуществляли по методу серийных микроразбавлений в жидкой питательной среде [19]. По завершении эксперимента определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) веществ – первая прозрачная лунка в ряду при отсчете справа. В качестве объекта сравнения использовался раствор ванкомицина (Acros Organics).

Обсуждение результатов

Алкил-индолил-L-лизины являются перспективным классом антибактериальных агентов. Структура целевых соединений представляет собой комбинацию гидрофобного домена,

включающего индольную группу с боковым алкильным фрагментом, и гидрофильного блока на основе производного L-лизина, связанных этилендиаминовым линкером.

Для получения соединений **9a-e** разработана схема синтеза (схема). *N-трет*-бутоксикарбонил-этилендиамин (**2**) получали действием недостатка ди-*трет*-бутилдикарбоната на этилендиамин (**1**) (1:8) в среде хлористого метилена с выходом 83% [20]. Реакцию взаимодействия моно-*Вос*-этилендиамина (**2**) с индолил-кислотами (**3a,b**) проводили в присутствии DCC, DMAP в течение 24 ч. Продукты **4a,b** выделяли колоночной хроматографией на оксиде алюминия в системе хлористый метилен – метанол (20:1). *Вос*-защитные группировки удаляли действием трифторуксусной кислоты в среде хлористого метилена. Положительные заряды продуктов **5a,b** нейтрализовывали обработкой Et_3N . Реакцию алкилирования свободной аминогруппы осуществляли воздействием 1-бромдодекана, 1-бромдекана, 1-бромоктана над карбонатом калия в присутствии KI в среде ацетонитрила при 80 °C [21]. Соединения **6a-e** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в системе хлороформ – метанол (15:1).

Конъюгаты **8a-e** получали аналогично методике **4a,b** с выходами 60, 76, 68, 61 и 68% соответственно. Целевые соединения **9a-e** фор-

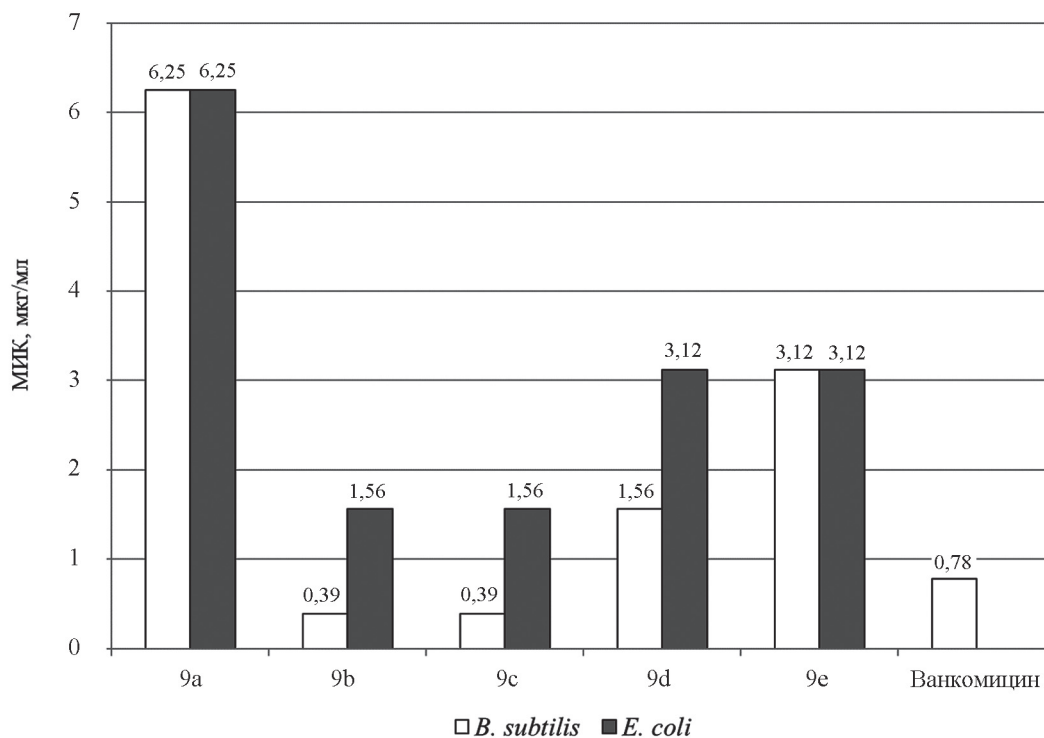


Рис. 1 Значения МИК алкил-индолил-L-лизинов **9a-e**



Рис. 2. Значения минимальных энергий взаимодействия лигандов с белком-мишенью HSA

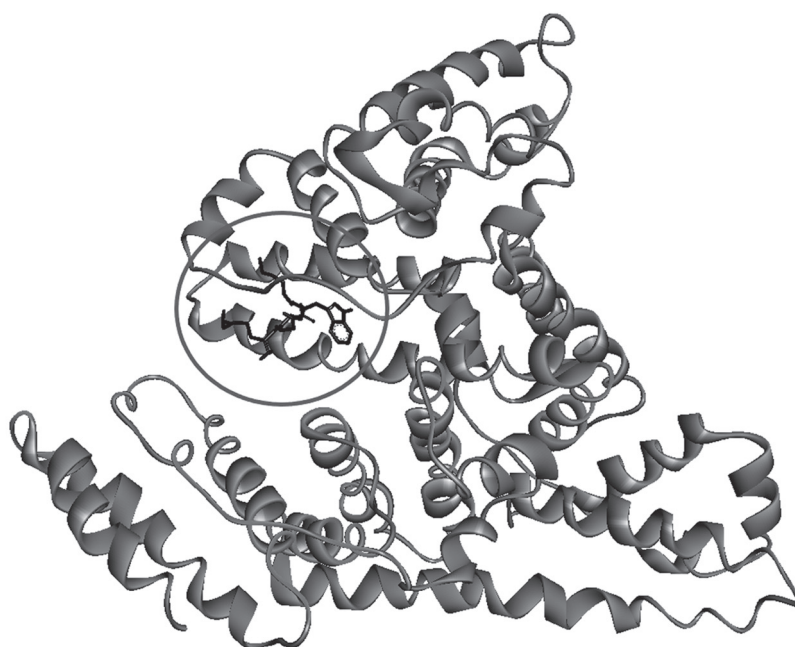


Рис. 3. Изображение взаимодействия соединения 9b с HSA

мировались путем удаления Вос-защитных группировок под действием трифторуксусной кислоты в безводном хлористом метиле с количественными выходами. В масс-спектрах целевых соединений 9a-e присутствовали пики $[M+Na]^+$ и $[M+K]^+$. Результаты эксперимента по оценке антибактериальной активности целевых соединений 9a-e свидетельствуют

о том, что целевые соединения обладают высокой антибактериальной активностью. Наиболее эффективными оказались производные индолмасляной кислоты 9b и 9c со значениями МИК 0,39 мкг/мл (*B. subtilis*) и 1,56 мкг/мл (*E. coli*) (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ключевым фактором, влияющим на биологические свойства целевых

амфифилов, является оптимальное значение гидрофобности, полученное за счет комбинации производных индолилмасляной кислоты с алифатическими фрагментами разной длины.

Для получения более полного представления о потенциальной применимости синтезированных соединений в качестве терапевтических средств методом молекулярного докинга изучено взаимодействие амфифилов **9a-e** с HSA [22]. Это позволяет оценить вероятность нежелательного формирования комплекса с соответствующим белком, который будет способствовать снижению биодоступности антибактериальных агентов *in vivo*.

Эксперимент, охватывающий всю область белка HSA («слепой» докинг), продемонстрировал, что соединения **9a-e** образуют комплексы с меньшей аффинностью (от $-6,09$ до $-6,90$ ккал/моль) по сравнению с контрольным индолмицином ($-9,07$ ккал/моль) (рис. 2, 3) [23, 24]. Таким образом, проведено комплексное исследование, включающее разработку схемы получения и синтез пяти новых соединений – алкил-индолил-L-лизинов, определение эффективности их антимикробного действия, а также компьютерное моделирование для прогнозирования степени аффинности взаимодействия агентов с HSA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang S., Qiu X., Wang R., Sun L., Zhu Z., Shan G., Li Z. // *Future Med. Chem.* 2020. Vol. 12. N 10. P. 877.
- Philoppes J.N., Abdelgawad M.A., Abourehab M.A.S., Sebak M., Darwish M. A., Lamie P.F. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2023. Vol. 38. N 1. P. 246.
- Sokhraneva V.A., Yusupova D.A., Boriskin V.S., Groza N.V. // *Fine Chemical Technologies.* 2022. Vol. 17. N 3. P. 210.
- Simakov S., Kartsev V., Petrou A., Nicolaou I., Geronikaki A., Ivanov M., Kostic M., Glamoclija J., Sokovic M., Talea D., Vizirianakis I.S. // *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. Vol. 14. N 11. P. 1096.
- Nieto M.J, Lupton H.K. // *Curr. Med. Chem.* 2021. Vol. 28. N 24. P. 4828.
- Kumar V.P., Renjitha J., Salfeena F.C.T., Ashitha K.T., Keri R.S., Varughese S., Somappa S.B. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2017. Vol. 90. N 5. P. 703.
- Tiwari S., Kirar S., Banerjee U.C., Neerupudi K.B., Singh S., Wani A.A., Bharatam P.V., Singh I.P. // *Bioorg Chem.* 2020. Vol. 99. P. 103787.
- Lepri S., Buonerba F., Goracci L., Velilla I., Ruz-ziconi R., Schindler B.D., Seo S.M., Kaatz G.W., Cruciani G. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. N 3. P. 8671.
- Akunuri R., Veerareddy V., Kaul G., Akhir A., Unnissa T., Parupalli R., Madhavi Y.V., Chopra S., Nanduri S. // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 116. P. 105288.
- Shaikh T., Debebe H. // *Journal of Chemistry.* 2020. Vol. 5. P. 1.
- Yang T., Moreira W., Nyantakyi S.A., Chen H., Aziz D.B., Go M.-L., Dick T. // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. N 7. P. 2745.
- Turner D.N., Edwards L., Kornienko A., Frolova L.V., Rogelj S. // *Future Microbiol.* 2020. Vol. 15. N 8. P. 579.
- Qin H.L., Liu J., Fang W.Y., Ravindar L., Rakesh K.P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 194. P.112245.
- Ramamourthy G., Park J., Seo C., Vogel J.H., Park Y. // *Microorganisms.* 2020. Vol. 8. N 5. P. 758.
- Ghosh C., Harmouche N., Bechinger B., Haldar J. // *ACS Omega.* 2018. Vol. 3. P. 91820.
- Chen Y.-F., Lai Y.-D., Chang C.-H., Tsai Y.-C., Tang C.-C. , Jan J.-S // *Nanoscale.* 2019. Vol. 11. N 24. P. 11696.
- Chen Y., Li H., Liu J., Zhong R., Li H., Fang S., Liu S., Lin S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 226. P. 113813.
- RCSB Protein Data Bank. URL: <https://www.rcsb.org> (26.08.2023).
- Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A. Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 75. N 6. P. 320.
- Trindade A., Frade R., Maçôas E., Graça C., Rodrigues C., Martinho J., Afonso C. // *Organic & Biomolecular Chemistry.* 2014. Vol. 12. N 20. P. 3181.
- Korotkin M.D., Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Fine Chemical Technologies.* 2022. Vol. 17. N 1. P. 50.
- Jhaumeer Lalloo S., Caumul P., Joondan N., Jawaheer S., Parboteeah S., Dyall S., Bhowon M. // *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2021. Vol. 12. P. 7356.
- Hurdle J.G., O'Neill A.J., Chopra I. // *J Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 54. N 2. P. 549.
- Yang Y., Xu Y., Yue Y., Wang H., Cui Y., Pan M., Zhang X., Zhang L., Li H., Xu M., Tang Y., Chen S. // *ACS Chem. Biol.* 2022. Vol. 7. N 1. P. 39.

Информация об авторах

Вячеслав Олегович Овсянников – 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);

Анастасия Юрьевна Михайлова – 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);

Ульяна Александровна Буданова – 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);

Юрий Львович Себякин – 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.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 30.10.2023;
одобрена после рецензирования 12.11.2023;
принята к публикации 14.11.2023