

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64>



УДК 577.115.083; 577.112.345

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Синтез производных аминокислот на основе диэтанолamina
с симметричными и асимметричными радикалами
в гидрофобном домене с потенциальной антимикробной
активностью**

**М.Д. Короткин^{1,✉}, С.М. Филатова¹, З.Г. Дениева², У.А. Буданова¹,
Ю.А. Себякин¹**

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: maks.korotkin.99@mail.ru

Аннотация

Цели. Резистентность к антибиотикам и другим антимикробным препаратам является острой проблемой современности. Поиск новых антибактериальных агентов, преодолевающих резистентность патогенных штаммов бактерий, является востребованным в химико-фармацевтической промышленности. На сегодняшний день известно, что молекулы, обладающие антимикробной активностью, должны быть амфифильной природы, иметь небольшой размер, нести один или несколько положительных зарядов, а также обладать необходимой степенью гидрофобности, выраженной величиной гидрофильно-липофильного баланса. Такими структурами могут выступать антимикробные пептиды или пептидомиметики. Целью данного исследования была разработка универсальной схемы и проведение синтеза ряда производных аминокислот на основе диэфиров диэтанолamina с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном блоке с потенциальной антибактериальной активностью.

Методы. Анализ химических реакций, выделение и очистку полученных соединений проводили с помощью тонкослойной и колоночной хроматографии. Обнаружение веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии с использованием нингидриновой реакции для их визуализации на пластине. Структуры полученных соединений подтверждали методом ¹H-ЯМР спектроскопии.

Результаты. Проведен расчет величин гидрофильно-липофильного баланса производных диэтанолamina и выбраны образцы для последующего синтеза. Разработаны схемы получения производных аминокислот на основе диэфиров диэтанолamina с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене и проведен синтез пяти новых соединений, в состав гидрофильных блоков которых входят остатки таких аминокислот, как глицин, β -аланин, L-орнитин и L-лизин.

Выводы. Произведена оценка потенциальной антимикробной активности синтезированных пептидомиметиков по величине их гидрофильно-липофильного баланса с помощью программы ACD/Labs Log P. Синтезированы новые амфифилы на основе аминокислот и диэтанолamina, структуры которых подтверждены данными ^1H -ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: антибактериальные агенты, антимикробные пептиды, резистентность, гидрофильно-липофильный баланс, амфифилы, аминокислоты, диэфиры диэтанолamina

Для цитирования: 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>

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of diethanolamine-based amino acid derivatives with symmetric and asymmetric radicals in their hydrophobic domain and potential antimicrobial activity

Maxim D. Korotkin^{1,✉}, Svetlana M. Filatova¹, Zaret G. Denieva², Ulyana A. Budanova¹, Yury L. Sebyakin¹

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: maks.korotkin.99@mail.ru

Abstract

Objectives. Resistance to antibiotics and other antimicrobial drugs is an acute problem in the world today. Therefore, the chemical and pharmaceutical industries are still in search of new antibacterial agents that can overcome the resistance of pathogenic bacterial strains. To date, it has been established that molecules with antimicrobial activity must have an amphiphilic nature, a small size, one or more positive charges, and the required degree of hydrophobicity, that is, a significant hydrophilic-lipophilic balance (HLB) value. Some examples of such structures are antimicrobial peptides or peptidomimetics. This study aimed to develop a universal scheme for synthesizing several amino acid derivatives based on diethanolamine diesters with symmetric and asymmetric radicals in a hydrophobic block and potential antibacterial activity.

Methods. The progression of chemical reactions was analyzed using thin-layer chromatography (TLC) on Sorbfil plates. The obtained compounds were isolated and purified using preparative TLC on Kieselgel (Merck) 60 F254 plates and column chromatography on Merck silica gel 0.040–0.063 mm. The TLC method was used to detect substances using a 3% ninhydrin solution, followed by heating to 70 °C. The structures of the obtained compounds were confirmed by hydrogen-1 nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectroscopy on a Bruker WM-300 pulse NMR spectrometer, with hexamethyldisiloxane serving as the internal standard.

Results. The HLB values of the diethanolamine derivatives were calculated, and samples were selected for subsequent synthesis. A scheme was developed for preparing amino acid derivatives based on diethanolamine diesters with symmetric and asymmetric radicals in the hydrophobic domain, and five new compounds were synthesized. The hydrophilic blocks of these compounds included residues of amino acids such as glycine, β -alanine, L-ornithine, and L-lysine.

Conclusions. The potential antimicrobial activity of the synthesized peptidomimetics was assessed by their HLB values using the ACD/Labs Log P program. New amphiphiles were synthesized using amino acids and diethanolamine, and their structures were confirmed by ^1H NMR spectroscopy data. The synthesized compounds were prepared for antibacterial activity analysis.

Keywords: antimicrobial peptides, antibacterial agents, resistance, hydrophilic-lipophilic balance, amphiphiles, amino acids, diethanolamine esters

For citation: 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>

ВВЕДЕНИЕ

Серьезную проблему для здравоохранения представляют штаммы патогенных микроорганизмов с множественной лекарственной резистентностью. Динамика распространения антибиотико-устойчивых бактерий показала насколько важно проводить разработку новых противобактериальных препаратов [1, 2]. В мире проводится множество исследований и экспериментов, связанных с поиском новых биологически активных соединений, способных поражать различные бактериальные инфекции и грибковые заболевания, однако количество новых одобренных препаратов за последние 20 лет сильно сократилось [3–5].

Антимикробные пептиды эндогенного происхождения являются важнейшей частью врожденного иммунитета [6]. Они обладают высокой эффективностью бактерицидного действия, а также противовирусными, противогрибковыми, противоопухолевыми и антиоксидантными свойствами [7, 8]. Однако низкая избирательность, высокая токсичность *in vivo*, потенциальная иммуногенность, дороговизна и сложность крупномасштабного способа получения в промышленности не позволили этому классу соединений широко применяться в медицинской практике [9].

Эти недостатки послужили стимулом для разработки синтетических стратегий получения антимикробных низкомолекулярных пептидомиметиков [10–13], которые имитируют физические свойства прототипов. Важнейшими структурными особенностями молекулы, обладающей антимикробной активностью, являются амфифильная природа, степень гидрофобности, наличие одного или нескольких положительных зарядов, небольшой размер.

Действие катионных пептидомиметиков направлено на разрушение клеточной мембраны посредством образования пор [14]. Нарушение целостности мембраны бактерий ведет к утечке внутриклеточного содержимого и последующему лизису клетки [15, 16]. Кроме того, пептидомиметики способны потенцировать действие известных антибиотиков при совместном их применении [17]. Есть данные, что для достижения высокой антибактериальной активности необходима пороговая гидрофобность, однако бесконтрольное увеличение гидрофобности приводит к усилению токсичности [12].

Новый класс катионных амфифилов имеет единообразное структурное оформление, состоящее из гидрофобного домена, чаще всего представляющего собой насыщенные или ненасыщенные алифатические цепи, ароматические соединения,

гидрофильной части, несущей один или несколько положительных зарядов. В качестве гидрофильного блока используют различные природные аминокислоты или их последовательность [18, 19]. Спейсерный фрагмент, соединяющий оба этих домена, представлен амидной связью, наличие которой обуславливает высокую биодоступность молекул.

Исследования показывают, что значение минимальной ингибирующей концентрации находится в определенной зависимости от структуры и длины углеводородных радикалов в гидрофобном домене [20].

Целью данной работы является синтез ряда производных глицина, β -аланина, L-лизина и L-орнитина на основе симметричных и асимметричных диэфиров диэтанолamina в гидрофобном блоке для последующего изучения их биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Диэтанолamin, гидроксид натрия, сульфат натрия, лимонная кислота, карбонат калия, иодид калия, 1-бромоктан, трифторуксусная кислота, ди-*трет*-бутилдикарбоната, диметиламинопиридин (ДМАП), дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), октановая кислота, октилбромид и тионилхлорид марки х.ч. (Компонент Реактив, Россия) были использованы для синтеза, выделения и очистки ряда производных глицина, β -аланина, L-лизина и L-орнитина.

Величину гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) структур рассчитывали, используя программу ACD/Labs Log P (версия 14.0.1.11391). ^1H -ЯМР спектры регистрировали в дейтерированном хлороформе (CDCl_3) на импульсном ЯМР-спектрометре WM-300 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 300 МГц и гексаметилдисилоксаном в качестве внутреннего стандарта. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (ИМИД, Россия) с размером частиц 0.005–0.015 мм. Препаративную ТСХ осуществляли на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck, Германия). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 Å 0.040–0.063 мм с меш 230–400 (Merck, Германия). Растворители использовались марок х.ч. и ч.д.а. (Компонент Реактив, Россия). Системы элюентов:

- (А) хлороформ : метанол = 1 : 1
- (Б) толуол : этилацетат = 1 : 1
- (В) гексан : диэтиловый эфир = 4 : 3
- (Г) толуол : этилацетат = 20 : 1
- (Д) толуол : этилацетат = 5 : 1
- (Е) гексан : диэтиловый эфир = 2 : 1
- (Ж) толуол : этилацетат = 10 : 1
- (З) хлороформ : метанол = 20 : 1
- (И) гексан : диэтиловый эфир = 15 : 1.

Обнаружение веществ при использовании метода ТСХ проводили 3%-ным раствором нингидрина (Acros Organics, Бельгия) с последующим нагреванием до 70 °С.

Растворители отгоняли на вакуумном роторном испарителе RV 3 (IKA, Германия).

N-трет-бутоксикарбонил-диэтанолamin (2) [21]

К раствору 0.75 г (7.14 ммоль) диэтанолamina **1** в 20 мл тетрагидрофурана (ТГФ) в течение 1 ч прикапывали раствор 2.34 г (10.7 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната в 35 мл ТГФ, поддерживая 4 М раствором гидроксида натрия уровень pH ~ 8. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (А). После проведения реакции растворитель удаляли в вакууме, полученную смесь подкисляли 20% раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 75 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Получали 0.77 г продукта **2** с выходом 52.6%.

^1H -ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.48 (с, 9H, CH_3), 3.31 (т, 4H, NHCH_2CH_2), 3.86 (т, 4H, NHCH_2CH_2).

N-(трет-бутоксикарбонил)-*O*,*O'*-диоктил-диэтанолamin (3) и *N*-трет-бутоксикарбонил-*O*-октил-диэтанолamin (13)

К раствору 0.15 г (0.73 ммоль) *N*-трет-бутоксикарбонил-диэтанолamina **2** в 20 мл ТГФ добавляли 0.42 г (2.2 ммоль) 1-бромоктана, 0.40 г (2.9 ммоль) карбоната калия и каталитическое количество йодида калия. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч при 80 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системах элюентов (Б) и (В). Затем растворитель удаляли под вакуумом, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 75 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия с последующей фильтрацией. Этилацетат выпаривали на роторном испарителе. Соединения **3** и **13** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии, постепенно повышая полярность элюирующей системы (Г) до системы (Д). Получали 39 мг соединения **3** (12.5%) и 92 мг соединения **13** (39.7%).

^1H -ЯМР спектр соединения **3** (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (6H, т, CH_2CH_3); 3.40 (4H, т, $^{\alpha}\text{CH}_2$); 1.54 (4H, п, $^{\beta}\text{CH}_2$); 1.27 (20H, м, CH_2); 3.40 (2H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.51 (2H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.51 (4H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.48 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^1H -ЯМР спектр соединения **13** (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (3H, т, CH_2CH_3); 3.44 (2H, м, $^{\alpha}\text{CH}_2$); 1.57 (2H, п, $^{\beta}\text{CH}_2$); 1.27 (10H, м, CH_2); 3.44 (4H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.69 (4H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.45 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.57 (1H, с, OH).

Трифторацетат *O,O'*-диоктил-диэтаноламина (4)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 39 мг (0.09 ммоль) соединения **3** в 10 мл хлороформа добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, после чего перемешивали реакционную массу в течение 20 мин. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (Е). Затем удаляли растворитель и остаток трифторуксусной кислоты под вакуумом. Получали 37 мг соединения **4** с выходом 92.3%.

***N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-глицин (6а)**

К раствору 1.00 г (13.33 ммоль) глицина **5а** в 20 мл дистиллированной воды в течение 1 ч прикапывали раствор 5.81 г (26.66 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната в 30 мл изопропилового спирта, поддерживая 4 М раствором гидроксида натрия уровень pH ~ 8. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (А). После проведения реакции растворители удаляли под вакуумом. Полученную смесь подкисляли 20% раствором лимонной кислоты и проводили экстракцию этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия. Этилацетат отгоняли на роторном испарителе. Получали 2.13 г продукта **6а** с выходом 91.4%.

¹H-ЯМР спектр соединения **6а**: 1.48 (9H, с, C(CH₃)₃); 12.26 (1H, с, COOH); 6.85 (1H, т, NHС(R)CO); 4.33 (2H, д, NCH₂CO).

***N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-β-аланин (6б)**

Получение *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-β-аланина **6б** проводили аналогично соединению **6а**. Из 1.00 г (11.24 ммоль) β-аланина **5б** получали 1.85 г продукта **6б** с выходом 87.1%.

¹H-ЯМР спектр соединения **6б**: 1.49 (9H, с, C(CH₃)₃); 12.21 (1H, с, COOH); 6.80 (1H, т, NHС(R)CO); 3.21 (2H, с, NCH₂CH₂CO); 2.35 (2H, с, NCH₂CH₂CO).

***Na,Nδ*-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-L-орнитин (10а)**

Получение *N,N'*-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-L-орнитина **10а** проводили аналогично соединению **6а**. Из 1.00 г (7.58 ммоль) L-орнитина **9а** получали 1.96 г (5.90 ммоль) продукта **10а** с выходом 77.8%.

¹H-ЯМР спектр соединения **10а**: 1.47 (9H, с, C(CH₃)₃); 12.27 (1H, с, COOH); 5.12 (1H, т, NHС(R)CO); 4.01 (1H, д, NCH(R)CO); 3.02 (2H, к, NCH₂CH₂CH₂C); 1.62 (2H, п, NCH₂CH₂CH₂C); 1.84 (2H, п, NCH₂CH₂CH₂C); 4.21 (1H, к, NHСH(R)CO).

***Na,Nε*-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-L-лизин (10б)**

Получение *N,N'*-ди(*трет*-бутоксикарбонил)-L-лизина **10б** проводили аналогично соединению **6а**.

Из 1.00 г (6.85 ммоль) L-лизина **9б** получали 1.99 г (5.75 ммоль) продукта **10б** с выходом 83.9%.

¹H-ЯМР спектр соединения **10б**: 1.48 (9H, с, C(CH₃)₃); 12.25 (1H, с, COOH); 5.14 (1H, т, NHС(R)CO); 4.03 (1H, д, NCH(R)CO); 3.09 (2H, к, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.63 (2H, п, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.32 (2H, п, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.83 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 4.76 (1H, к, NHСH(R)CO).

***N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-глицил)-*O,O'*-диоктил-диэтаноламин (7а)**

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 37 мг (0.08 ммоль) соединения **4** в 20 мл хлороформа добавляли каталитическое количество ДМАП, 28 мг (0.16 ммоль) *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-глицина **6а** и 49 мг (0.24 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (Е). Полученную смесь центрифугировали с последующей декантацией раствора. Осадок промывали хлороформом, повторно центрифугировали и декантировали раствор. Полученные растворы объединяли, после чего отгоняли хлороформ на роторном испарителе. Соединение **7а** выделяли из смеси методом препаративной ТСХ в системе элюентов состава (Ж). Получали 22 мг промежуточного продукта **7а** с выходом 53.6%.

¹H-ЯМР спектр соединения **7а**: 0.86 (6H, т, CH₂CH₃); 3.74 (4H, т, ^αCH₂); 1.65 (4H, п, ^βCH₂); 1.26 (20H, м, CH₂); 3.74 (4H, т, NCH₂CH₂O); 4.17 (4H, т, NCH₂CH₂O); 1.50 (9H, с, C(CH₃)₃); 4.48 (2H, с, NCH₂CO); 5.23 (1H, с, CONHCH₂CO).

Трифторацетат глицил-*O,O'*-диоктил-диэтаноламина (8а)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 22 мг (0.05 ммоль) соединения **7а** в 10 мл хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Растворитель и остаток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом. Получали 21 мг соединения **8а** с выходом 93.3%.

***N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-октил-*O'*-октаноил-диэтаноламин (14)**

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 92 мг (0.29 ммоль) соединения **13** в 20 мл хлороформа добавляли каталитическое количество ДМАП, 0.13 г (0.87 ммоль) октановой кислоты и 0.12 г (0.58 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч. Затем полученную смесь фильтровали, отгоняли растворитель под вакуумом и проводили экстракцию этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным

сульфатом натрия. Этилацетат отгоняли на ротормном испарителе. Соединение **14** выделяли из смеси методом препаративной ТСХ в системе элюентов состава (Е). Получали 103 мг промежуточного продукта **14** с выходом 80.3%.

^1H -ЯМР спектр соединения **14**: 0.89 (6H, т, CH_2CH_3); 3.42 (2H, т, $^{\text{a}}\text{CH}_2$); 1.56 (2H, п, $^{\text{b}}\text{CH}_2$); 2.31 (2H, т, $^{\text{c}}\text{CH}_2$); 1.63 (2H, п, $^{\text{d}}\text{CH}_2$); 1.28 (18H, м, CH_2); 3.42 (2H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.51 (2H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.51 (4H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.48 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Трифторацетат *O*-октил-*O'*-октаноил-диэтанол-амин (15)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 103 мг (0.23 ммоль) соединения **14** в 25 мл хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Растворитель и остаток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом. Получали 99 мг соединения **15** с выходом 93.1%.

N-((*трет*-бутоксикарбонил)-глицил)-*O*-октил-*O'*-октаноил-диэтанол-амин (16)

К охлажденному до 0 °С раствору 99 мг (0.22 ммоль) соединения **15** в 25 мл хлороформа добавляли каталитическое количество ДМАП, 77 мг (0.44 ммоль) *N*-((*трет*-бутоксикарбонил)-глицина **6a** и 136 мг (0.66 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Полученную смесь центрифугировали с последующей декантацией раствора. Осадок промывали хлороформом и повторно центрифугировали. Полученные растворы объединяли, после чего выпаривали хлороформ на ротормном испарителе. Соединение **16** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии в системе элюентов состава (Ж). Получали 72 мг промежуточного продукта **16** с выходом 66.4%.

^1H -ЯМР спектр соединения **16**: 0.87 (6H, т, CH_2CH_3); 3.78 (2H, т, $^{\text{a}}\text{CH}_2$); 1.53 (2H, п, $^{\text{b}}\text{CH}_2$); 2.35 (2H, т, $^{\text{c}}\text{CH}_2$); 1.63 (2H, п, $^{\text{d}}\text{CH}_2$); 1.25 (18H, м, CH_2); 3.78 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.11 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.51 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.34 (2H, с, NCH_2CO); 5.23 (1H, с, CONHCH_2CO).

Трифторацетат глицил-*O*-октил-*O'*-октаноил-диэтанол-амин (17)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 72 мг (0.14 ммоль) соединения **16** в 20 мл хлористого метилена добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Растворитель и остаток трифторуксусной

кислоты удаляли под вакуумом. Получали 67 мг соединения **17** с выходом 90.3%.

N,N-ди(2-хлорэтил)амин (18)

К раствору 5.10 г (42.9 ммоль) тионилхлорида в 10 мл хлористого метилена прикапывали в течение 1 ч раствор 1.50 г (14.29 ммоль) соединения **1** в 40 мл хлористого метилена при 0 °С. Затем реакционную массу продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 48 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (А). Растворитель и остаток тионилхлорида удаляли под вакуумом. Полученную смесь подщелачивали 15% раствором карбоната калия до значения pH 7–8, после чего проводили экстракцию этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Получали 1.30 г соединения **18** с выходом 64.0%.

^1H -ЯМР спектр соединения **18**: 1.7 (1H, с, NH); 2.92 (4H, м, NHCH_2); 3.55 (4H, м, NHCH_2CH_2).

O,O'-диоктил-диэтанол-амин (19)

К раствору 1.00 г (7.04 ммоль) *N,N*-ди(2-хлорэтил)амин **18** в 40 мл ацетонитрила добавляли 4.5 мл октанола-1, 3.89 г (28.16 ммоль) карбоната калия и каталитическое количество йодида калия. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч при 80 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (З). Раствор фильтровали, после чего удаляли ацетонитрил под вакуумом. Остаток экстрагировали этилацетатом (3 раза по 50 мл). Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Получали 1.60 г соединения **19** с выходом 69.1%.

^1H ЯМР спектр соединения **19**: 0.99 (6H, т, CH_2CH_3); 0.99 (1H, с, NH); 1.32 (20H, м, CH_2CH_3); 1.53 (4H, м, OCH_2CH_2); 2.81 (4H, т, NHCH_2CH_2); 3.40 (4H, т, OCH_2CH_2); 3.52 (4H, м, NHCH_2CH_2).

N-((*трет*-бутоксикарбонил)-глицил)-*O,O'*-диоктил-диэтанол-амин (20a)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 0.24 г (0.73 ммоль) соединения **19** в 30 мл хлористого метилена добавляли каталитическое количество ДМАП, 0.26 г (1.46 ммоль) *N*-((*трет*-бутоксикарбонил)-глицина **6a** и 0.45 г (2.19 ммоль) ДЦК. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Затем хлористый метилен удаляли под вакуумом. Полученную смесь промывали 20 мл гексана, после чего раствор центрифугировали и декантировали. Осадок повторно промывали гексаном с последующими центрифугированием и декантацией раствора. Полученные растворы объединяли,

после чего выпаривали растворитель на роторном испарителе. Соединение **20a** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии, постепенно повышая полярность системы (И) до системы (Е). Получали 0.31 г промежуточного продукта **20a** с выходом 87.4%.

¹H-ЯМР спектр соединения **20a**: 0.87 (6H, т, CH₂CH₃); 3.62 (4H, т, ^αCH₂); 1.55 (4H, п, ^βCH₂); 1.26 (20H, м, CH₂); 3.62 (4H, т, NCH₂CH₂O); 4.11 (4H, т, NCH₂CH₂O); 1.49 (9H, с, C(CH₃)₃); 4.48 (2H, с, NCH₂CO); 5.23 (1H, с, CONHCH₂CO).

N-((*трет*-бутоксикарбонил)-β-аланил)-*O,O'*-диоктил-диэтанолamin (**20b**)

Из 0.240 г (0.73 ммоль) соединения **19** аналогичным образом получали 0.267 г промежуточного продукта **20b** с выходом 73.2%.

¹H-ЯМР спектр соединения **20b**: 0.87 (6H, т, CH₂CH₃); 3.62 (4H, т, ^αCH₂); 1.60 (4H, п, ^βCH₂); 1.25 (20H, м, CH₂); 3.62 (4H, т, NCH₂CH₂O); 4.06 (4H, т, NCH₂CH₂O); 1.41 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.49 (2H, т, NCH₂CH₂CO); 3.35 (2H, к, NCH₂CH₂CO); 5.02 (1H, с, CONHCH₂CH₂CO).

Na,Nδ-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)-L-орнитил)-*O,O'*-диоктил-диэтанолamin (**22a**)

Из 0.240 г (0.73 ммоль) соединения **19** аналогичным образом получали 0.340 г промежуточного продукта **22a** с выходом 72.5%.

¹H-ЯМР спектр соединения **22a**: 0.84 (6H, т, CH₂CH₃); 3.42 (4H, т, ^αCH₂); 1.50 (4H, п, ^βCH₂); 1.26 (20H, м, CH₂); 3.42 (4H, т, NCH₂CH₂O); 4.08 (4H, т, NCH₂CH₂O); 1.40 (18H, с, C(CH₃)₃); 4.23 (1H, к, NCH(R)CO); 5.07 (1H, с, CONHCH(R)CO); 3.10 (2H, к, NCH₂CH₂CH₂C); 1.60 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂C); 1.79 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂C); 4.61 (1H, с, NH(CH₂)₃C).

Na,Nδ-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)-L-лизил)-*O,O'*-диоктил-диэтанолamin (**22b**)

Из 0.240 г (0.73 ммоль) соединения **19** аналогичным образом получали 0.282 г промежуточного продукта **22b** с выходом 58.8%.

¹H-ЯМР спектр соединения **22b**: 0.87 (6H, т, CH₂CH₃); 3.46 (4H, т, ^αCH₂); 1.48 (4H, м, ^βCH₂); 1.25 (20H, м, CH₂); 3.46 (4H, т, NCH₂CH₂O); 4.10 (4H, т, NCH₂CH₂O); 1.42 (18H, с, C(CH₃)₃); 4.24 (1H, к, NCH(R)CO); 5.08 (1H, с, CONHCH(R)CO); 3.09 (2H, к, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.61 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.36 (2H, п, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 1.78 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₂C); 4.58 (1H, с, NH(CH₂)₄C).

Трифторацетат глицил-*O,O'*-диоктил-диэтанолamina (**21a**)

К предварительно охлажденному до 0 °С раствору 0.310 г (0.64 ммоль) соединения **20a** в 30 мл хлористого метилена добавляли 1 мл

трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе элюентов состава (В). Растворитель и остаток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом. Получали 0.296 г целевого продукта **21a** с выходом 92.8%.

Трифторацетат β-аланил-*O,O'*-диоктил-диэтанолamina (**21b**)

Из 0.267 г (0.53 ммоль) соединения **20b** аналогичным образом получали 0.248 г целевого продукта **21b** с выходом 90.3%.

Трифторацетат L-орнитил-*O,O'*-диоктил-диэтанолamina (**23a**)

Из 0.340 г (0.53 ммоль) соединения **22a** аналогичным образом получали 0.316 г целевого продукта **23a** с выходом 89.0%.

Трифторацетат L-лизил-*O,O'*-диоктил-диэтанолamina (**23b**)

Из 0.282 г (0.429 ммоль) соединения **22b** аналогичным образом получали 0.259 г целевого продукта **23b** с выходом 88.1%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциальную антимикробную активность пептидомиметиков предварительно можно оценить по величине их ГЛБ [22]. Этот параметр во многом определяет возможные электростатические взаимодействия и образование водородных связей молекулы с компонентами клеточной стенки бактерий.

Для выбора наиболее эффективных структур был произведен расчет величин ГЛБ производных диэтанолamina (DEA) и ряда аминокислот, таких как глицин (Gly), β-аланин (βAla), L-фенилаланин (Phe), L-тирозин (Tyr), γ-аминомасляная кислота (GABA), L-триптофан (Trp), L-лизин (Lys) и L-орнитин (Orn), с длиной алкильных радикалов C₆-C₁₂ углеродных атомов (рисунки).

В нужный диапазон ГЛБ 5–8 попал ряд производных аминокислот на основе диэфиров диэтанолamina. Структуры целевых соединений приведены в таблице.

Производные глицина и β-аланина выбраны с целью изучения зависимости антибактериальной активности от длины углеродного скелета, тогда как производные L-орнитина и L-лизина для оценки влияния количества метиленовых групп бокового радикала аминокислот.

Для осуществления синтеза выбранных соединений разработана схема 1.

Для формирования гидрофобного блока соединение **2** обрабатывали октилбромидом в присутствии

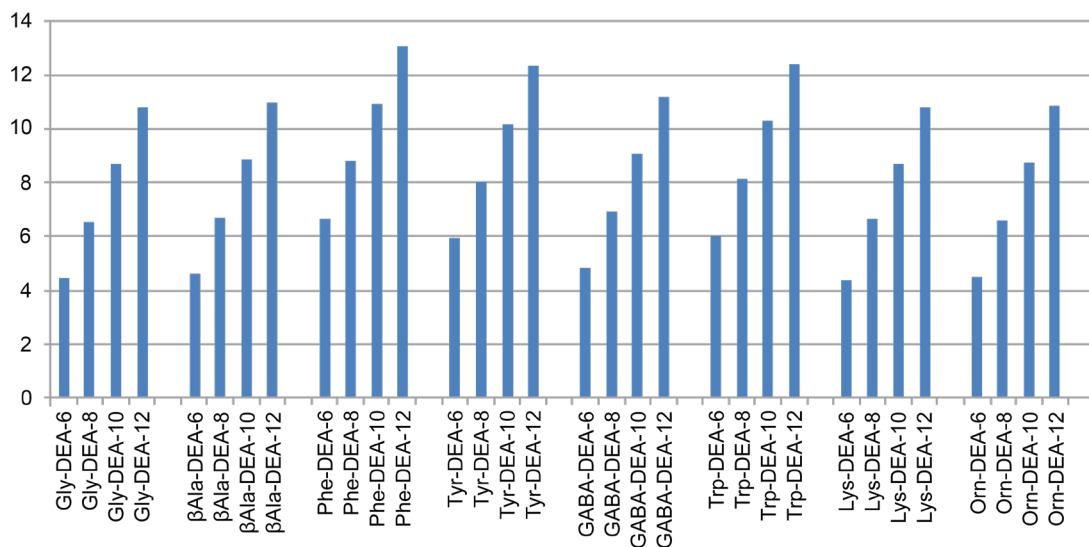


Рисунок. Зависимость значений ГЛБ от структуры амфифила с симметричными алкильными заместителями в неполярном блоке. Сокращения в названиях: DEA – диэтаноламин; 6, 8, 10, 12 – количество атомов углерода в насыщенной алифатической цепи.

Figure. Dependence of HLB values on the structure of amphiphiles with symmetrical alkyl substituents in the nonpolar block. DEA stands for diethanolamine, while 6, 8, 10, and 12 represent the number of carbon atoms in the saturated aliphatic chains.

Таблица. Значение ГЛБ выбранных соединений

Table. HLB value of the selected compounds

Соединение Compound	Структура Structure	Значение ГЛБ HLB value
8a (21a)		6.56
8b (21b)		6.73
12a (23a)		6.62
12b (23b)		6.65

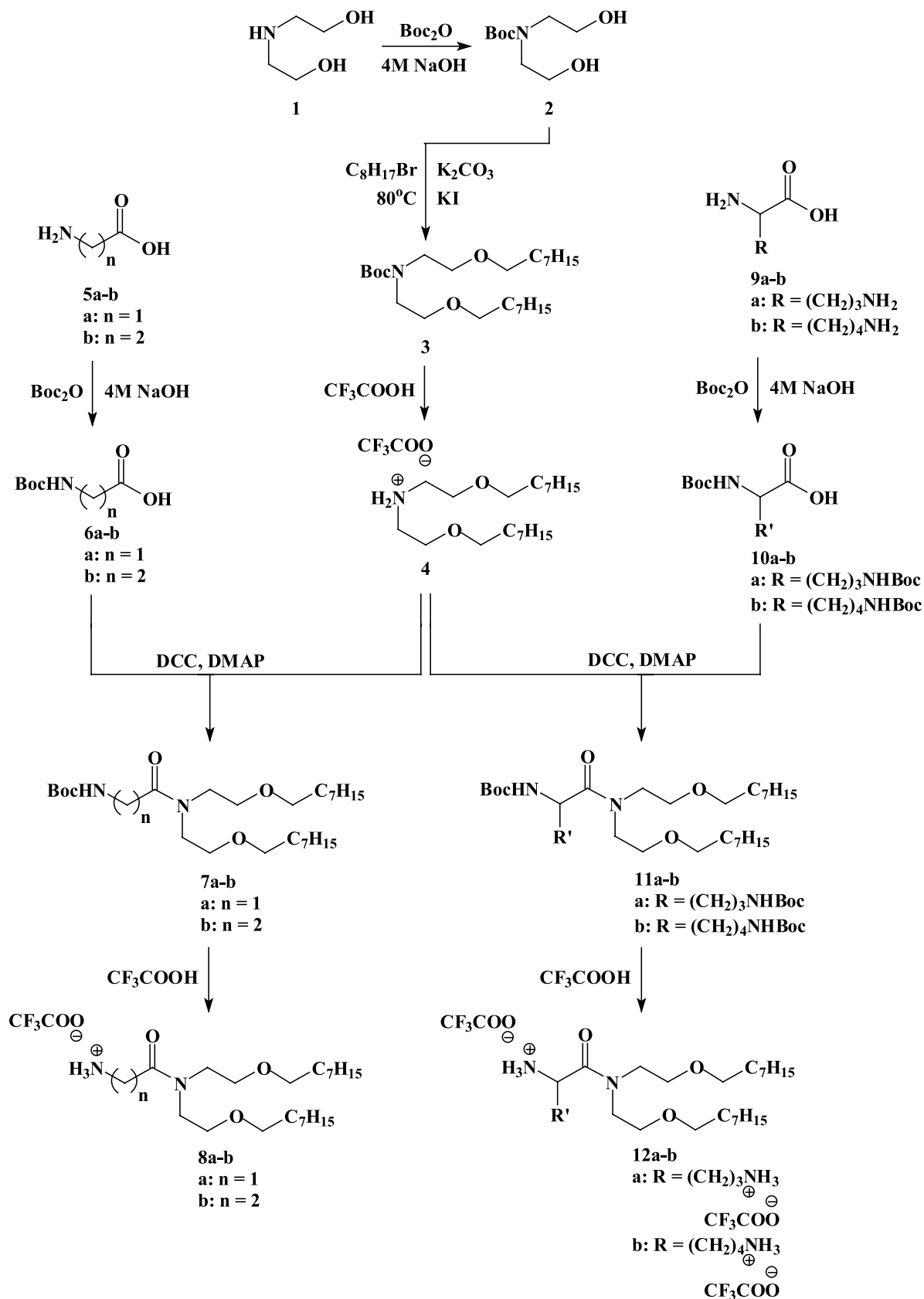


Схема 1. Получение производных аминокислот на основе диэфиров диэтаноламина.

DCC – *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, DMAP – 4-диметиламинопиридин,
 Boc – *tert*-бутоксикарбонильная защитная группировка.

Scheme 1. Preparation of the diethanolamine diester-based amino acid derivatives.

DCC – *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, DMAP – 4-dimethylaminopyridine, Boc – *tert*-butoxycarbonyl protecting group.

карбоната калия и каталитического количества йодида калия в среде ТГФ. Анализ продуктов методами тонкослойной хроматографии и ^1H -ЯМР спектроскопии показал, что по данной методике преимущественно образуется моноэфир **13**, содержащий свободную гидроксильную группу и один алкильный радикал. Соединения **3** и **13**, выход которых составил 12.5 и 39.7%, соответственно, выделяли из смеси методом колоночной хроматографии.

Защитную группировку соединения **3** удаляли действием трифторуксусной кислоты. После проведения реакции растворитель и остаток кислоты удаляли под вакуумом, получая соль **4** с выходом 92.3%.

Конъюгацию полярной части **6a** и гидрофобного блока **4** проводили по карбодиимидному методу в присутствии ДМАП. После удаления защитной группировки получали целевой амфифил **7a**, выход которого составил 53.6%.

Структуры промежуточных и целевых соединений подтверждали данными ^1H -ЯМР спектроскопии.

Побочный продукт **13**, полученный в ходе данного синтеза, который составлял 39.7% от общей реакционной массы, было решено использовать для получения амфифильного производного диэтанолamina **17**, содержащего гибридные алкил-ацильные радикалы в гидрофобном блоке, по схеме 2.

Реакцию взаимодействия соединения **13** с октановой кислотой проводили в присутствии ДЦК и ДМАП в среде хлороформа. Промежуточный продукт **14** с выходом 80.3% выделяли из смеси методом препаративной ТСХ. Структуру соединения **14** подтверждали данными ^1H -ЯМР спектроскопии.

Действием трифторуксусной кислоты в среде хлористого метилена удаляли *tert*-бутоксикарбонильную группу алкил-ацильного производного диэтанолamina **14**. Выход соединения **15** составил 93.1%.

Амфифил **16** получали с использованием карбодиимидного метода в присутствии ДМАП в среде хлороформа в течение 48 ч аналогично реакции конъюгации, проводимой по схеме 1. По окончании взаимодействия растворитель удаляли под вакуумом. Продукт **16** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 66.4%. Структуру подтверждали данными ^1H -ЯМР спектроскопии.

После удаления *tert*-бутоксикарбонильной группы получали трифторуксусную соль **17** с выходом 90.3%.

Получение целевых производных диэфиров диэтанолamina **8a-b** и **12a-b** по схеме 1 оказалось неэффективным вследствие преимущественного

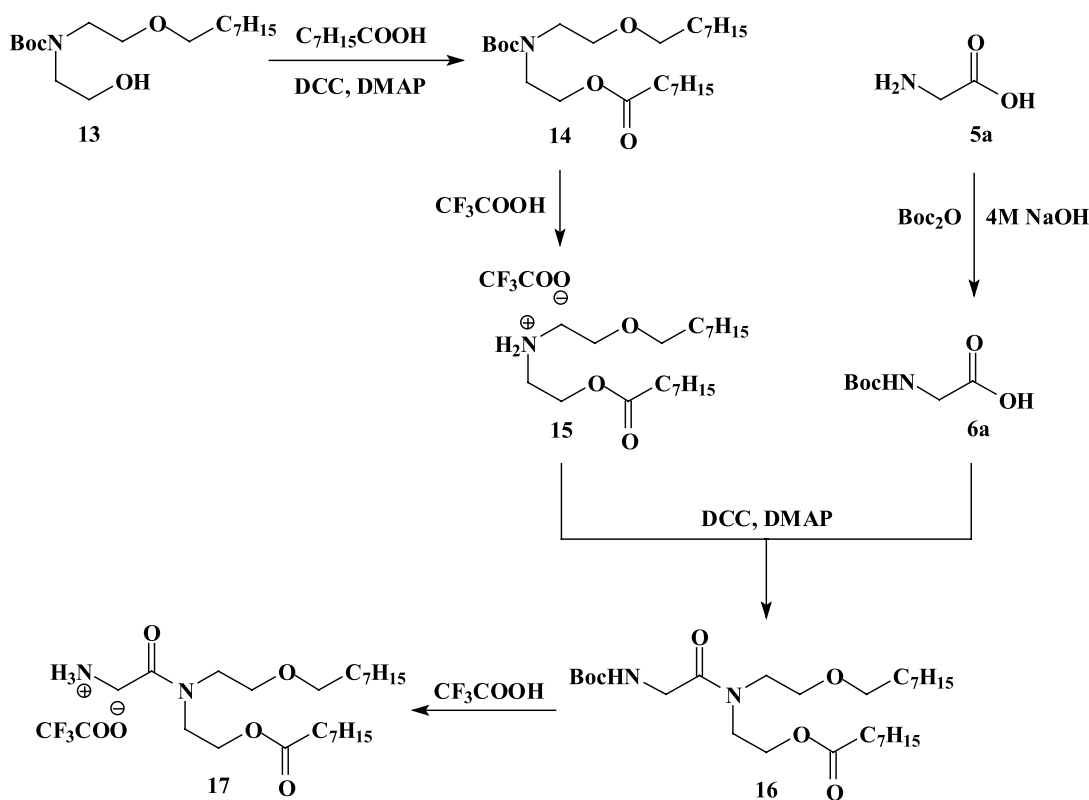


Схема 2. Получение соединения **17** с ассиметричными радикалами в гидрофобном блоке.

DCC – *N,N*-дициклогексилкарбодиимид, DMAP – 4-диметиламинопиридин,
Boc – *tert*-бутоксикарбонильная защитная группировка.

Scheme 2. Preparation of compound **17** with asymmetric radicals in the hydrophobic block.

DCC – *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide, DMAP – 4-dimethylaminopyridine, Boc – *tert*-butoxycarbonyl protecting group.

образования побочного продукта – моноэфира 13. Для решения данной проблемы была разработана схема 3, отличающаяся сравнительно более высокими выходами промежуточных соединений за счет

увеличения реакционной способности диэтаноламина, а также отсутствием необходимости использования *tert*-бутоксикарбонильной защитной группировки, что значительно упрощает синтез.

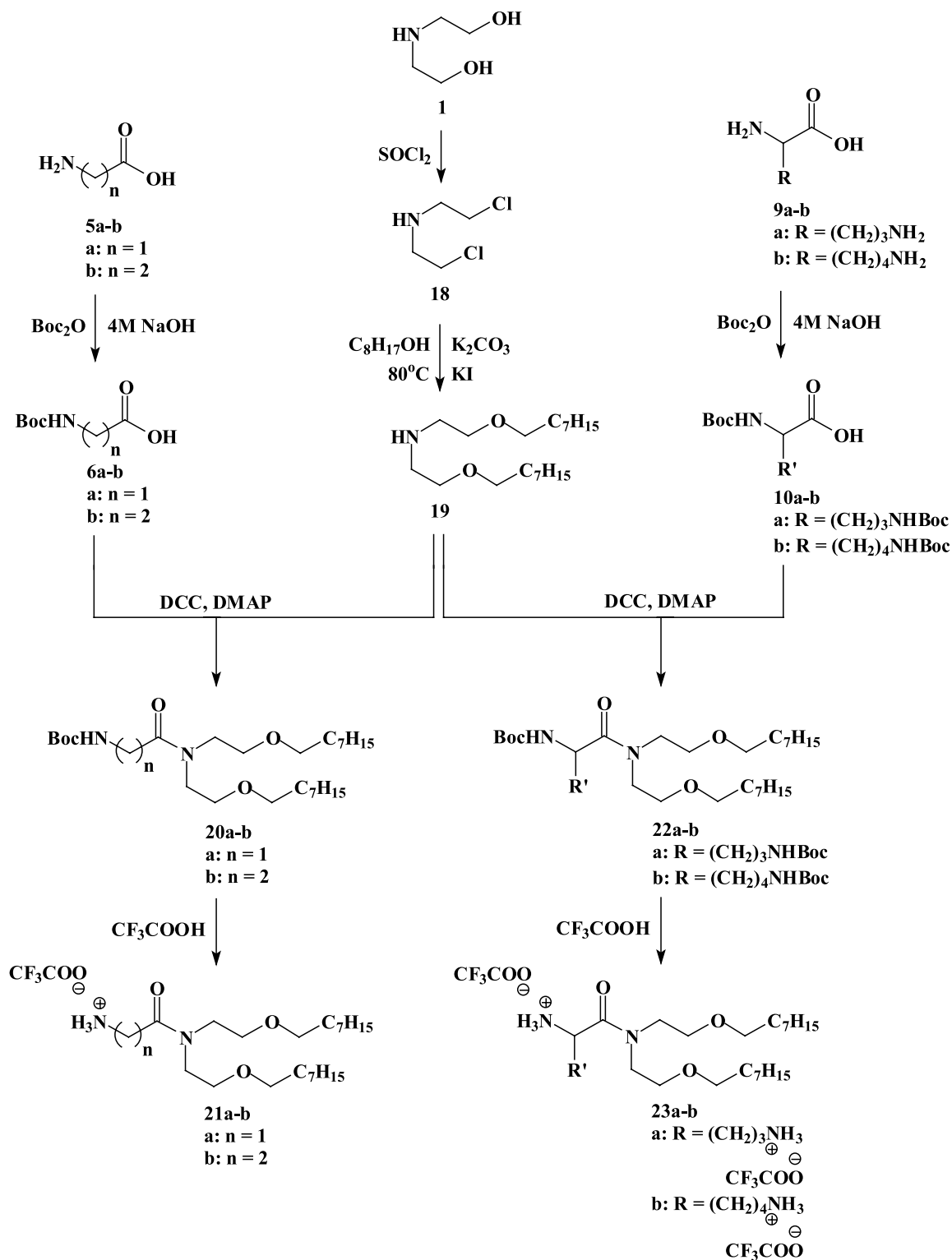


Схема 3. Получение целевых производных диэфиров диэтаноламина. DCC – *N,N'*-дидецлогексилкарбодимид, DMAP – 4-диметиламинопиридин, Boc – *tert*-бутоксикарбонильная защитная группировка.

Scheme 3. Preparation of the target derivatives of diethanolamine diesters.

DCC – *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, DMAP – 4-dimethylaminopyridine, Boc – *tert*-butoxycarbonyl protecting group.

Раствор диэтанолamina **1** в хлороформе добавляли по каплям к тионилхлориду. Выход *N,N*-ди(2-хлорэтил)amina **18** составил 64.0%. К ди(2-хлорэтил)-амину **18** добавляли октанол-1 в присутствии карбоната калия и иодида калия при 80 °С в среде ацетонитрила. После очистки получали продукт **19** с выходом 69.1%.

Конъюгацию *трет*-бутоксикарбонил-защищенных аминокислот **6a-b** и **10a-b** и соединения **19** проводили аналогично превращению по схеме 1 и 2. Продукты реакций **20a-b** и **22a-b**, выходы которых составили соответственно 87.4, 73.2, 72.5 и 58.8%, выделяли из смесей методом колоночной хроматографии на силикагеле. Структуры промежуточных и целевых соединений подтверждали данными ¹H-ЯМР спектроскопии.

Катионные амфифилы **21a-b** и **23a-b** с выходами соответственно 92.8, 90.3, 89.0 и 88.1% получали обработкой соединений **20a-b** и **22a-b** трифторуксусной кислотой с последующим удалением растворителя под вакуумом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана схема получения производных аминокислот на основе диэфиров диэтанолamina. Проведен синтез пяти новых соединений, в состав гидрофильных блоков которых входят остатки таких аминокислот, как глицин, β-аланин, L-орнитин и L-лизин. Структуры полученных соединений подтверждены данными ¹H-ЯМР спектроскопии. Синтезированные соединения подготовлены для передачи на анализ антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов. Для соединений-лидеров с максимальной антибактериальной активностью планируется изучить их безопасность в отношении общей и гемолитической токсичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tacconelli E., Magrini N., Kahlmeter G., Singh N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Organization*. 2017;27:318–327.
2. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Carmeli Y., *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 1018;18(3):318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-04-00672).

Acknowledgments

This work was performed using the equipment of the Shared Science and Training Center for Collective Use of RTU MIREA and supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-04-00672.

Вклад авторов

- М.Д. Короткин** – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;
С.М. Филатова – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;
З.Г. Дениева – проведение исследований, сбор и предоставление материала, написание статьи;
У.А. Буданова – консультация при проведении отдельных этапов исследования, научное редактирование работы;
Ю.А. Себякин – разработка концепции научной работы, обзор литературы.

Authors' contribution

- M.D. Korotkin** – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;
S.M. Filatova – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;
Z.G. Denieva – conducting the study, collection and provision of the material, writing the article;
U.A. Budanova – consultation on conducting individual stages of the study, scientific editing;
Y.L. Sebyakin – development of the research idea and literature analysis.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Tacconelli E., Magrini N., Kahlmeter G., Singh N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Health Organization*. 2017;27:318–327.
2. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Carmeli Y., *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 1018;18(3):318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

3. Tincho M.B., Morris T., Mey M., Pretorius A. Antibacterial Activity of Rationally Designed Antimicrobial Peptides. *Int. J. Microbiol.* 2020;2020:2131535. <https://doi.org/10.1155/2020/2131535>
4. Semenov V.V., Raihstat M.M., Konyushkin L.D., Semenov R.V., Blaskovich M.A.T., Zuegg J., Elliott A.G., Hansford K.A., Cooper M.A. Antimicrobial screening of a historical collection of over 140000 small molecules. *Mend. Comm.* 2021;31(4):484–487. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.015>
5. Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V. Burirov V.A., Vatsadze S.Z., et al. Functional supramolecular systems: design and applications. *Russ. Chem. Rev.* 2021;90(8):895–1107. <http://dx.doi.org/10.1070/RCR5011>
6. Giuliani A., Pirri G., Nicoletto S. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Open Life Sciences.* 2007;2(1):1–33. <https://doi.org/10.2478/s11535-007-0010-5>
7. Amerikova M., Pencheva El-Tibi I., Maslarska V., Bozhanov S., Tachkov K. Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2019;33(1):671–682. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1611385>
8. Seyfi R., Kahaki F.A., Ebrahimi T., Montazersaheb S., Eyvazi S., Babaeipour V., Tarhriz V. Antimicrobial Peptides (AMPs): Roles, Functions and Mechanism of Action. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2019;26:1451–1463. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09946-9>
9. Lenci E., Trabocchi A. Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* 2020;49(11):3262–3277. <https://doi.org/10.1039/d0cs00102c>
10. Qvit N., Rubin S.J.S., Urban T.J., Mochly-Rosen D., Gross E.R. Peptidomimetic therapeutics: scientific approaches and opportunities. *Drug Discov. Today.* 2017;22(2):454–462. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.003>
11. Dias C., Rauter A.P. Membrane-targeting antibiotics: recent developments outside the peptide space. *Fut. Med. Chem.* 2019;11(3):211–228. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0254>
12. Green R.M., Bicker K.L. Evaluation of peptoid mimics of short, lipophilic peptide antimicrobials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(2):106048. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106048>
13. Kim E.Y., Han S.H., Kim J.M., Kim S.M., Shin S.Y. Short antimicrobial peptidomimetic SAMP-5 effective against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J. Anal. Sci. Technol.* 2021;12(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40543-021-00281-7>
14. Chen Y., Li H., Liu J., Zhong R., Li H., Fang S., Liu S., Lin S. Synthesis and biological evaluation of indole-based peptidomimetics as antibacterial agents against Gram-positive bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* 2021;226:113813. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113813>
15. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo*. *Biomolecules.* 2018;8(1):4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>
16. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., et al. Synthesis and bioactivities study of new antibacterial peptide mimics: The dialkyl cationic amphiphiles. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;143:1489–1509. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.044>
17. Mood E.H., Goltermann L., Brolin C., Cavaco L.M., Nejad A.J., Yavari N., Frederiksen N., Franzyk H., Nielsen P.E. Antibiotic Potentiation in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogenic Bacteria by a Synthetic Peptidomimetic. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(8):2152–2163. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00147>
3. Tincho M.B., Morris T., Mey M., Pretorius A. Antibacterial Activity of Rationally Designed Antimicrobial Peptides. *Int. J. Microbiol.* 2020;2020:2131535. <https://doi.org/10.1155/2020/2131535>
4. Semenov V.V., Raihstat M.M., Konyushkin L.D., Semenov R.V., Blaskovich M.A.T., Zuegg J., Elliott A.G., Hansford K.A., Cooper M.A. Antimicrobial screening of a historical collection of over 140000 small molecules. *Mend. Comm.* 2021;31(4):484–487. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.015>
5. Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V. Burirov V.A., Vatsadze S.Z., et al. Functional supramolecular systems: design and applications. *Russ. Chem. Rev.* 2021;90(8):895–1107. <http://dx.doi.org/10.1070/RCR5011>
6. Giuliani A., Pirri G., Nicoletto S. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Open Life Sciences.* 2007;2(1):1–33. <https://doi.org/10.2478/s11535-007-0010-5>
7. Amerikova M., Pencheva El-Tibi I., Maslarska V., Bozhanov S., Tachkov K. Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2019;33(1):671–682. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1611385>
8. Seyfi R., Kahaki F.A., Ebrahimi T., Montazersaheb S., Eyvazi S., Babaeipour V., Tarhriz V. Antimicrobial Peptides (AMPs): Roles, Functions and Mechanism of Action. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2019;26:1451–1463. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09946-9>
9. Lenci E., Trabocchi A. Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* 2020;49(11):3262–3277. <https://doi.org/10.1039/d0cs00102c>
10. Qvit N., Rubin S.J.S., Urban T.J., Mochly-Rosen D., Gross E.R. Peptidomimetic therapeutics: scientific approaches and opportunities. *Drug Discov. Today.* 2017;22(2):454–462. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.003>
11. Dias C., Rauter A.P. Membrane-targeting antibiotics: recent developments outside the peptide space. *Fut. Med. Chem.* 2019;11(3):211–228. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0254>
12. Green R.M., Bicker K.L. Evaluation of peptoid mimics of short, lipophilic peptide antimicrobials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(2):106048. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106048>
13. Kim E.Y., Han S.H., Kim J.M., Kim S.M., Shin S.Y. Short antimicrobial peptidomimetic SAMP-5 effective against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J. Anal. Sci. Technol.* 2021;12(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40543-021-00281-7>
14. Chen Y., Li H., Liu J., Zhong R., Li H., Fang S., Liu S., Lin S. Synthesis and biological evaluation of indole-based peptidomimetics as antibacterial agents against Gram-positive bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* 2021;226:113813. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113813>
15. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo*. *Biomolecules.* 2018;8(1):4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>
16. Zhang E., Bai P.-Y., Cui D.-Y., Chu W.-C., Hua Y.-G., Liu Q., et al. Synthesis and bioactivities study of new antibacterial peptide mimics: The dialkyl cationic amphiphiles. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;143:1489–1509. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.044>
17. Mood E.H., Goltermann L., Brolin C., Cavaco L.M., Nejad A.J., Yavari N., Frederiksen N., Franzyk H., Nielsen P.E. Antibiotic Potentiation in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogenic Bacteria by a Synthetic Peptidomimetic. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(8):2152–2163. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00147>

18. Li H., Fu S., Wang Y., Yuan X., Liu L., Dong H., Wang Q., Zhang Z. Antimicrobial and antitumor activity of peptidomimetics synthesized from amino acids. *Bioorg. Chem.* 2021;106:104506. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104506>

19. Филатова С.М., Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез низкомолекулярных антибактериальных пептидных миметиков на основе диалкил- и диацетиламинов. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2020;61(6):405–413.

20. Дениева З.Г., Романова Н.А., Бодрова Т.А., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез амфифильных пептидомиметиков на основе алифатических производных природных аминокислот. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2019;60(6):397–404.

21. Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез катионных и ионизируемых амфифилов на основе геминального аминодиола как потенциальных транспортных систем мРНК. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(3):42–49. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49>

22. Марусова (Соловьева) В.В., Загитова Р.И., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Мультифункциональные производные липоаминокислот с потенциальной биологической активностью. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2018;59(2):157–163.

18. Li H., Fu S., Wang Y., Yuan X., Liu L., Dong H., Wang Q., Zhang Z. Antimicrobial and antitumor activity of peptidomimetics synthesized from amino acids. *Bioorg. Chem.* 2021;106:104506. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104506>

19. Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of low-molecular-weight antibacterial peptide mimetics based on dialkyl- and diacylamines, *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020;75(6):320–327. <https://doi.org/10.3103/S0027131420060048>

[Original Russian Text: Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of low-molecular-weight antibacterial peptide mimetics based on dialkyl- and diacylamines, *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya = Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020;61(6):405–413 (in Russ.)]

20. Denieva Z.G., Romanova N.A., Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of Amphiphilic Peptidomimetics Based on the Aliphatic Derivatives of Natural Amino Acids. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2019;74(6):300–305. <https://doi.org/10.3103/S0027131419060087>

21. Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Synthesis of Cationic and Ionizable Amphiphiles Based on Heminal Aminodiols as Potential siRNA Delivery Systems. *Fine Chemical Technologies.* 2019;14(3):42–49 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49>

22. Marusova (Soloveva) V.V., Zagitova R.I., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Multifunctional lipoamino acid derivatives with potential biological activity. *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2018;73(2):74–79. <https://doi.org/10.3103/S0027131418020098>

Об авторах:

Короткин Максим Дмитриевич, магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: maks.korotkin.99@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4730-1244>

Филатова Светлана Михайловна, магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: svetochka9806@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5066-9074>

Дениева Зарет Гезимахаевна, инженер I категории лаборатории «Биоэлектрохимия» Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН) (119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 31/4). E-mail: zaret03@mail.ru. Scopus Author ID 57203550055, ResearcherID T-5756-2019, <https://orcid.org/0000-0001-5388-9323>

Буданова Ульяна Александровна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института 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, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Себякин Юрий Львович, д.х.н., профессор, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института 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, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>

About the authors:

Maxim D. Korotkin, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: maks.korotkin.99@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4730-1244>

Svetlana M. Filatova, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: svetochka9806@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5066-9074>

Zaret G. Denieva, Engineer of the 1st category, Laboratory of Bioelectrochemistry, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences (IPCE RAS) (31/4, Leninsky pr., Moscow, 119071, Russia). E-mail: zaret03@mail.ru. Scopus Author ID 57203550055, ResearcherID T-5756-2019, <https://orcid.org/0000-0001-5388-9323>

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, <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, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>

*Поступила: 22.11.2021; получена после доработки: 21.01.2022; принята к опубликованию: 17.02.2022.
The article was submitted: November 22, 2021; approved after reviewing: January 21, 2022; accepted for publication: February 17, 2022.*