

защитной группы проводили присоединение Вос-защищенных глицина, бета-аланина, фенилаланина и триптофана в присутствии DCC и DMAP. Заряженную аминогруппу получали действием трифторуксусной кислоты на полученные конъюгаты. Структуры новых соединений подтверждали данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Разработанные соединения получены в количествах, достаточных для последующих исследований антибактериальной активности и цитотоксичности.

** Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, грант РФФИ № 20-04-00672.*

УДК 547.821.3

Н. А. Фролов¹, А. Н. Верещагин¹, М. П. Егоров¹, В. Ю. Конюхова^{1,2}

*¹Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., 47,
nikitafrolov298@gmail.com,*

*²Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., 9,
miss.konyuhova@yandex.ru*

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИСПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ТЕРФЕНИЛА*

Ключевые слова: четвертичные аммониевые соединения, биспиридиновые соли, биоциды, антисептики, дезинфектанты.

Важной подгруппой четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) являются биспиридиновые соли (БПС), которые стали известны после открытия октенидина дигидрохлорида около 30 лет назад. Соединения этой группы проявляют антибактериальную активность даже при низкой концентрации действующего вещества, а также обладают противогрибковым и противовирусным действием [1].

Недавние исследования показали, что некоторые штаммы бактерий вырабатывали резистентность к октенидину и другим ЧАС [2, 3]. Такая резистентность возможна благодаря выработке эффлюксных насосов у бактериальных клеток [4]. Из-за этого разработка новых структур для преодоления резистентности является одной из главных проблем этой области.

Ранее нашей исследовательской группой был синтезирован ряд новых БПС с ароматическими спейсерами (рис. 1), которые проявили сравнимую или превосходящую антибактериальную и противогрибковую активность по сравнению с бензалконий хлоридом (БАХ) и хлоргексидином (ХГ) [5–8]. В продолжении этого исследования было решено проверить зависимость биологической активности соединений от количества бензольных колец в ароматическом спейсере.

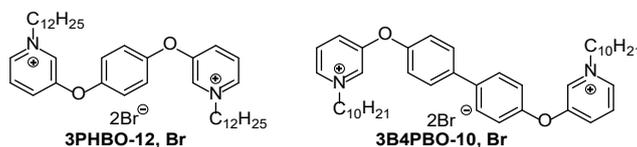


Рисунок 1. Новые БПС – соединения-лидеры из прошлых работ нашей группы

В рамках данной работы были синтезированы новые биспиридиновые соли на основе терфенила по методике, разработанной нами ранее [7] (рис. 2), изучены их антибактериальные и противогрибковые свойства.

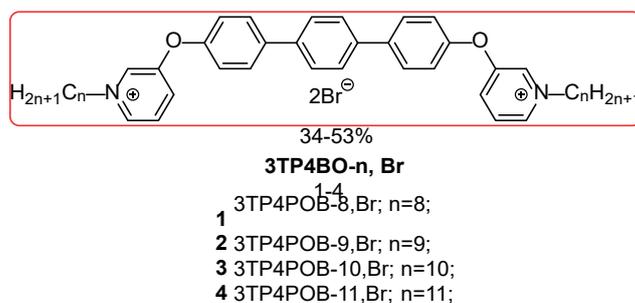


Рисунок 2. Новые БПС на основе терфенила

Установлено, что полученные соединения проявляют превосходящую или схожую антибактериальную и противогрибковую активность по сравнению с широко используемыми антисептиками БАХ и ХГ (таблица).

Таблица

Микробиологические свойства полученных соединений

Соед-я	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл						
	Бактерии					Грибы	
	<i>MRSA</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.neoformans</i>
1, 3TP4VO-8, Br	≤0.25	≤0.25	16	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25
2, 3TP4VO-9, Br	≤0.25	4	>32	2	8	≤0.25	≤0.25
3, 3TP4VO-10, Br	≤0.25	4	>32	16	16	≤0.25	≤0.25

Соед-я	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл						
	Бактерии					Грибы	
	<i>MRSA</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.neoformans</i>
4, 3TP4BO-11, Br	≤0.25	>32	>32	>32	>32	≤0.25	≤0.25
БАХ	0.5	16	>32	32	>32	0.5	1
ХГ	≤0.25	1	32	8	8	32	>32
3BP4BO-10, Br	≤0.25	1	8	2	4	≤0.25	≤0.25
3PHBO-12	≤0.25	4	16	4	8	≤0.25	≤0.25

Список литературы

1. *Hübner N. O., Siebert J., Kramer A. // Skin. Pharmacol. Physiol.* 2010. Vol. 23. P. 244.
2. *Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. // Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291. P. 605.
3. *Shepherd M. J., Moore G., Wand M. E. et al. // J. Hosp. Infect.* 2018. Vol. 100. P. e23.
4. *Forman M. E., Fletcher M. H., Jennings M. C. et al. // ChemMedChem.* 2016. Vol. 11. P. 958.
5. *Tsuji Y., Yamamoto M., Vereshchagin A. N. et al. WO Patent № 2014/158045 (2 October 2014).*
6. *Vereshchagin A. N., Frolov N. A., Egorov M. P. RU Patent № 2019/2689419 (28 May 2019).*
7. *Vereshchagin A. N., Gordeeva A. M., Frolov N. A. et al. // Eur. J. Org. Chem.* 2019. P. 4123–4127.
8. *Vereshchagin A. N., Frolov N. A., Konyuhova V. Y. et al. // Mend. Comm.* 2019. Vol. 29. P. 523–525.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 17-73-20260.