

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии,
Лаборатория химической фармакологии,
198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетский пр., 26,
bannykh.anton.v@gmail.com

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ КАСТАНЬОЛИ-КУШМАНА В ДИЗАЙНЕ СИДЕРОФОРОВ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ АНТИБИОТИКОВ*

Ключевые слова: сидерофоры, реакция Кастаньоли-Кушмана, ангидриды арилглутаконовых кислот, оксими.

На сегодняшний день нерешенной проблемой остается борьба с устойчивыми к антибиотикам патогенными бактериями. Для решения данной проблемы разрабатываются различные инновационные подходы, одним из которых является стратегия адресной доставки антибиотиков [1]. Она основывается на селективном транспорте низкомолекулярных конъюгатов между молекулами-сидерофорами (особыми лигандами, связывающими железо, необходимое для существования бактерий [2]) и антибиотиками. Однако эффективных методик синтеза самих сидерофоров недостаточно для интенсивного развития данного подхода. Недавно нашей научной группой был найден принципиально новый подход к получению циклических гидроксамовых кислот, которые представляют одно из семейств бактериальных сидерофоров, через реакцию Кастаньоли-Кушмана (РКК) между гомофтаевым ангидридом (1) и оксимами (2) (схема 1) [3]. Полученные соединения (3) были протестированы на бактериальных линиях и показали высокий потенциал для реализации в адресной доставке.

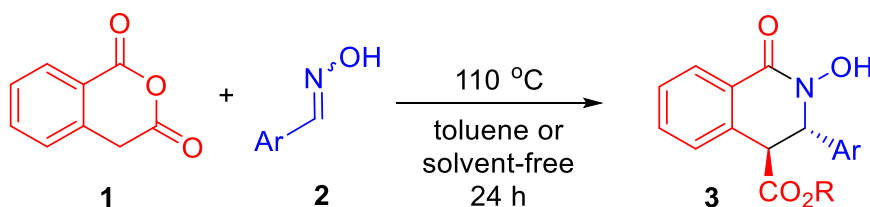


Схема 1

Тем не менее, в предложенной методике были найдены ограничения, которые сузили круг желаемых гидроксамовых кислот (в реакцию вступают только ароматические альдоксими).

В ходе недавних исследований в нашей группе были найдены новые субстраты для РКК – ангидриды 4-арилглутаконовых кислот (**4**) [4], эффективно показавшие себя в реакции с имидами. В настоящей работе впервые была исследована реакционная способность этого семейства ангидридов по отношению к оксима.

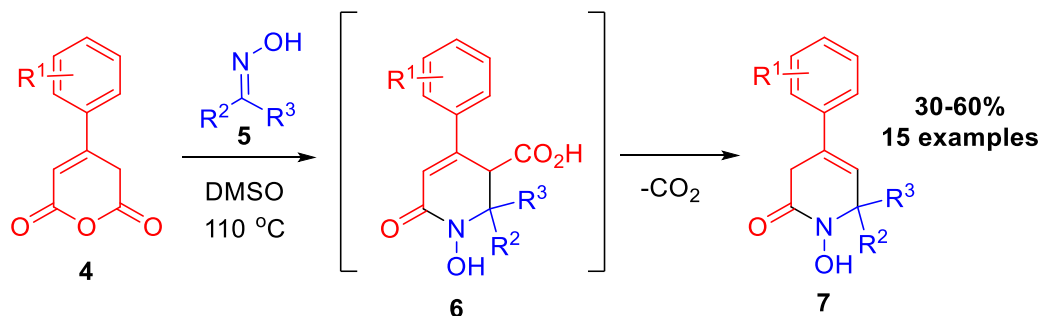


Схема 2

Отличие в реакционной способности значительно расширило разнообразие оксимов (**5**), вовлекаемых в реакцию (R², R³ – алкильные, арильные, гетероциклические фрагменты, а также кетоксисмы циклических кетонов, схема 2). В ходе оптимизации протокола реакции было обнаружено, что на начальном этапе образуются продукты типа (**6**), которые при выделении и хранении оказались нестабильными и склонными к спонтанному декарбоксилированию. Изменение температурных условий привело к образованию желаемых продуктов (**7**). Предложенная методика оказалась толерантной к различным функциональным группам как в ангидридной, так и в оксимной компоненте. С помощью спектрофотометрии было установлено, что полученные гидроксамовые кислоты эффективно связывают ионы железа (III). Таким образом, полученные соединения представляют принципиально новый тип циклических гидроксамовых кислот с широким разнообразием функциональных групп, возможностью модификации и дальнейшего использования в стратегии по адресной доставке антибиотиков.

Список литературы

1. Gorska A., Sloderbach A., Marszall M. P. // Trends Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 35. P. 442–449.
2. Schalk I. J., Hannauer M., Braud A. // Environ. Microbiol. 2011. Vol. 13. P. 2844–2854.
3. Bakulina O., Bannykh A., Dar'in D. et al. // Chem.-Eur. J. 2017. Vol. 23. P. 17667–17673.
4. Firsov A., Chupakhin E., Dar'in D. et al. // Org. Lett. 2019. Vol. 21. P. 1637–1640.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 18-73-00074. Аналитические данные получены в Ресурсных центрах СПбГУ.