

DOI: 10.15643/swipс-2023-10

Синтез новых кватернизированных аналогов 3-N-метилпиперазинового производного метилового эфира фузидовой кислоты

Е. В. Салимова*, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

*Email: salimovaev@mail.ru

Осуществлен синтез новых четвертичных аммонийных производных метилового эфира фузидовой кислоты реакцией кватернизации N-метилпиперазинзамещенного метилфузидата бензилбромидом и метилиодидом.

Ключевые слова: тритерпеноиды, фузидовая кислота, метилфузидат, восстановительное аминирование, реакция кватернизации.

На протяжении многих лет кватернизированные аммонийные соединения широко известны благодаря своей биологической активности [1–4]. Они являются одними из важнейших мембранно-активных антисептических средств, способных взаимодействовать с цитоплазматической мембраной бактерий и дрожжей, нарушая ее целостность и приводя к гибели патогенов [5]. Среди лекарственных препаратов, содержащих фрагменты четвертичных аммониевых солей и обладающих мембранно-активными свойствами, можно выделить: мирамистин, флуомизин и бензалкония хлорид, проявляющие широкий спектр бактерицидного действия в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, патогенных грибов и вирусов, включая клинические штаммы с полирезистентностью к антибиотикам [6]. В связи с этим представляет интерес функционализация аммонийными группами природных полициклических терпеноидов для получения новых средств антимикробного действия [7, 8].

Тритерпеноиды фузиданового ряда – это группа природных соединений, все представители которой обладают противомикробными свойствами в отношении

грамположительных бактерий [9]. Ярким представителем является фузидовая кислота (ФК), продуцируемая грибами *Fusidium coccineum* – единственный представитель класса фузиданов, который нашел применение в клинической практике для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину [10]. В настоящей работе нами осуществлен синтез новых четвертичных аммонийных аналогов ФК реакцией кватернизации 3-N-метилпиперазинзамещенного метилового эфира ФК бензилбромидом и метилиодидом.

Реакция восстановительного аминирования альдегидов и кетонов благодаря своей универсальности и избирательности, является одним из наиболее важных методов, используемых в фармацевтической промышленности, позволяющих в одну стадию получать амины разной степени замещения. С помощью реакции восстановительного аминирования был получен амин **2** взаимодействием 3,11-дикетона метилфузидата **1** с N-метилпиперазином. Реакцию проводили в среде метанола в присутствии катализатора $Ti(Oi-Pr)_4$ с последующим восстановлением смеси $NaBH_4$. Восстановительное аминирование протекало с высокой хемо- и стереоселективностью по 3-положению молекулы с образованием производного **2** с выходом 75%, в то время как кето-группа в 11-положении в реакцию аминирования не вступала и восстанавливалась до гидроксильной. Амино-группа в полученном производном имеет β -конфигурацию, что подтверждалось спектрами NOESY. Соединение **2** вовлекали в реакцию кватернизации с бензилбромидом и йодметаном. Реакция протекала в среде ДМФА при температуре 70°C с получением амфипатических производных **3** и **4** с выходами 55 и 60% соответственно (схема 1).

В спектре ЯМР 1H производного **3** регистрировались сигналы ароматических протонов и метиленовой группы, связанной с кватернизированным атомом азота в области 7.26–7.41 м.д. и 4.44–4.65 м.д. соответственно. Спектр ЯМР 1H соединения **4** содержал синглетные сигналы двух метильных групп при четвертичном атоме азота при $\delta = 3.35$ и 3.37 м.д. Кроме того, в спектрах $^1H-^{13}C$ HMBC полученных соединений наблюдались корреляции между метиленовой и метильной группами при кватернизированном атоме азота (производное **3**), а также двумя метильными группами при четвертичном азоте (производное **4**).

Таким образом, нами синтезированы новые аммонийные производные 3-N-метилпиперазинового аналога метилового эфира фузидовой кислоты, содержащие фрагмент кватернизированного атома азота в своей структуре, которые представляют интерес в качестве потенциальных антибактериальных средств, проявляющих мембранотропное действие.

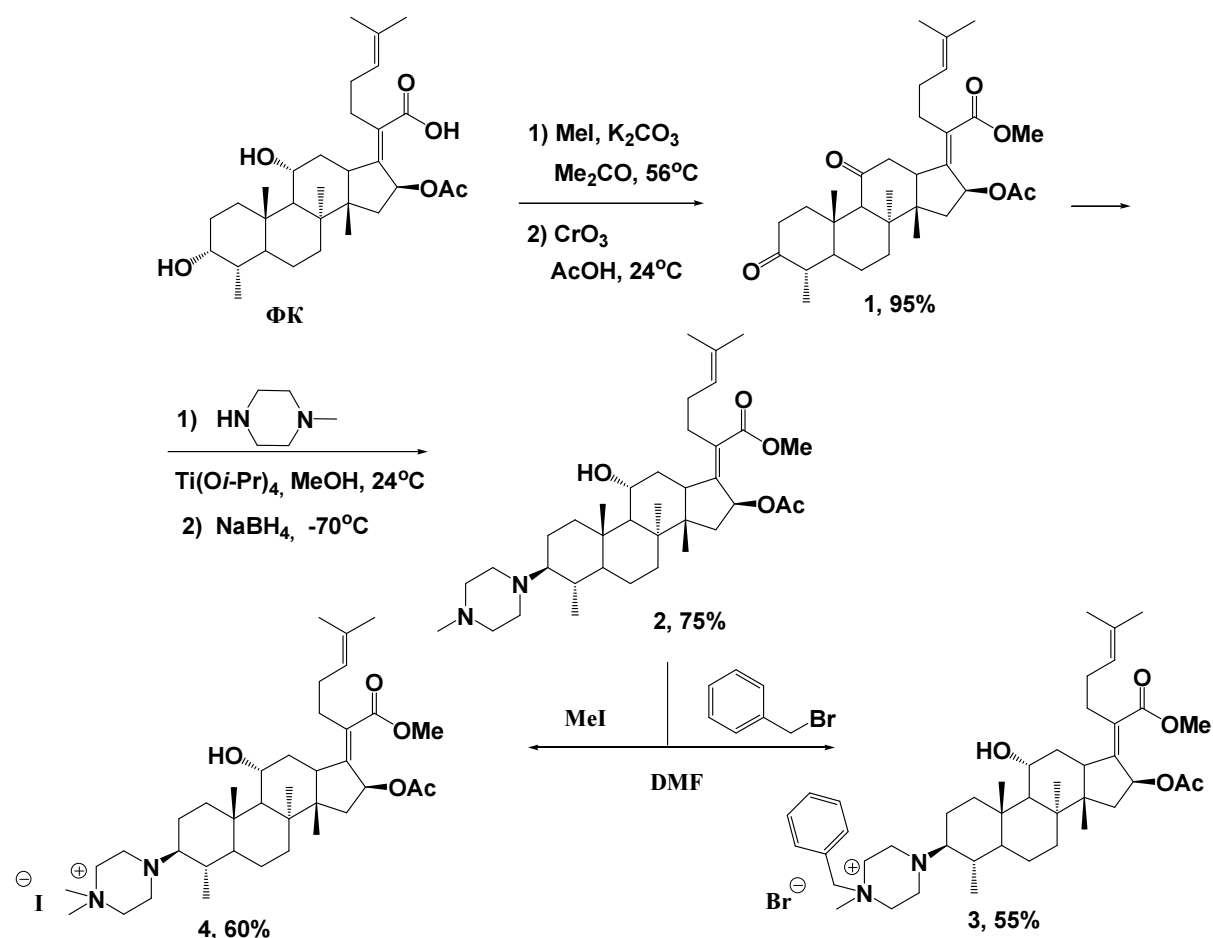


Схема 1.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2022-0081).

Литература

1. Gerba C. P. Quaternary Ammonium Biocides: Efficacy in Application // Appl. Environ. Microbiol. 2015. Vol. 81. Pp. 464–469.
2. Yamanaka T., Bannai H., Tsujimura K., Nemoto M., Kondo T., Matsumura T. J. Comparison of the Virucidal Effects of Disinfectant Agents Against Equine Influenza A Virus // Equine Vet. Sci. 2014. Vol. 34. Pp. 715–718.
3. Nyström L., Malmsten M. Membrane interactions and cell selectivity of amphiphilic anticancer peptides // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2018. Vol. 38. Pp. 1–17.
4. Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J. R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides // J. Colloid Interface Sci. 2019. Vol. 537. Pp. 163–185.
5. Zhang N., Ma S. Recent Development of Membrane-active Molecules as Antibacterial Agents // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 184. Pp. 111743–111755.

6. Tischer M., Pradel G., Ohlsen K., Holzgrabe U. Quaternary ammonium salts and their antimicrobial potential: targets or nonspecific interactions? // Chem. Med. Chem. 2012. Vol. 7. Pp. 22–31.
7. Krasutsky P. A., Avilov D., Sergeeva T., Krasutsky D. A., Kolomitsyna O. Triterpene quaternary salts as biologically active surfactants // Patent US 7199114B2. 2008.
8. Катаев В. Е., Стробыкина И. Ю., Захарова Л. Я. Аммонийные производные природных терпеноидов. Синтез и свойства // Изв. АН Сер. хим. 2014. №9. 1884–1900.
9. Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J. A., Che C. T. Protostane and Fusidane Triterpenes: A Mini-Review // Molecules. 2013. Vol. 18. Pp. 4054–4080.
10. Duvol'd T., Bretting K. O. S., Rasmussen P. R., Duvol'd B. L. E., Torkhaug J. Novel fusidic acid derivatives // Patent WO 2005007669A1. 2005.

Synthesis of new quaternized analogues of 3-N-methylpiperazine-substituted fusidic acid methyl ester

E. V. Salimova*, L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

*Email: salimovaev@mail.ru

The synthesis of new ammonium derivatives of fusidic acid methyl ester was carried out by the quaternization reaction of N-methylpiperazine-substituted methyl fusidate with benzyl bromide and methyl iodide.

Keywords: triterpenoids, fusidic acid, methyl fusidate, reductive amination, quaternization reaction.