УДК 547.821.3:577.175.19

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.4.9

**ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ 24/26-БРОМ-ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ
НА ОСНОВЕ ДИАЦЕТОНИДА 25-АНГИДРО-20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА**

© Э. Р. Шакурова, Р. Г. Савченко, Л. В. Парфенова*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

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

Тел.: +7 (347) 284 27 50.

*Email: luda_parfenova@ipc-ras.ru

В результате направленной функционализации $\Delta 24/\Delta 25$ аналогов 20-гидроксиэкдизона с участием $\text{Тетро}^+\text{Br}_3^-$ катиона в пиридине синтезированы ранее неизвестные 24-бром- и 26-бром-пиридиниевые соли экдистероидов. Структуры синтезированных соединений были установлены с помощью одно- (^1H и ^{13}C) и двумерной (COSY HH, NOESY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР. Состав синтезированных соединений был подтвержден регистрацией положительных ионов в масс-спектрах MALDI TOF/TOF. Проведена оценка способности новых пиридиниевых производных ингибировать рост и размножение грам-положительных (*Staphylococcus aureus*), грам-отрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий и грибов (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*). Полученные соединения проявили умеренную противомикробную активность в отношении всех тестируемых бактериальных штаммов и грибов.

Ключевые слова: кватернизация, пиридин, $\text{Тетро}^+\text{Br}_3^-$ катион, 20-гидроксиэкдизон, фитозекдистероиды.

20-гидроксиэкдизон (20E) – полигидроксированный стероид холестерина ряда – гормон линьки и метаморфоза насекомых и членистоногих, который был впервые выделен в миллиграммовых количествах из личинок насекомого *Bombyx mori* [1]. В дальнейшем данное соединение было выделено из растений родов *Leusea* sp. и *Serratula* sp. в гораздо более высоких количествах, что позволило изучить его биологические свойства. Было установлено, что 20E обладает низкой токсичностью и имеет широкий спектр полезных свойств в отношении млекопитающих и человека, способен участвовать во всех обменных процессах организма [2]. Благодаря доступности 20E из возобновляемого растительного сырья и своим свойствам в 80-е гг. в СССР был запущен фармпрепарат «Экдистен», эффективный адаптоген, применяемый в качестве тонизирующего средства при астенических и астенодепрессивных состояниях, связанных с ослаблением белоксинтезирующих процессов [3]. Синтетически привлекательная структура природной молекулы и ее биологические свойства предопределили перспективу ее направленных трансформаций в синтезе новых низкомолекулярных биорегуляторов стероидного типа [4].

Современный интерес к синтезу новых полусинтетических производных 20E связан с обнаружением для неполярных аналогов экдистероидов хемосенсибилизирующей активности. Так, установлено, что диоксолановые, аминокислотные и фторсодержащие производные 20E могут ингибировать активность мембранного белка ABCB1, влияя на восприимчивость резистентных к обычным лекарственным средствам опухолевых клеток [5–8]. С другой стороны ярко выраженными мембранно-активными веществами являются соединения

четвертичного аммония [9], которые вызывают общую потерю структурной организации и целостности цитоплазматической мембраны в бактериях наряду с другими повреждающими эффектами [10] (связывание с ДНК, влияние на CDP-холиновый путь) [11–12]. Очевидно, что четвертичные аммонийные соли являются перспективными противомикробными агентами и в большинстве случаев придают или усиливают противомикробные и противоопухолевые свойства ковалентно связанных с ними биологически активных молекул.

В связи с этим, учитывая хемосенсибилизирующие свойства экдистероидов и выраженное противомикробное и противоопухолевое действие четвертичных аммонийных солей, представляет интерес разработка новых 24-бром- и 26-бром-пиридиниевых аналогов экдистероидов на основе $\Delta 24/\Delta 25$ -производного 20E. Подразумевается, что полярный, положительно заряженный атом азота пиридинового кольца и липофильный стероидный каркас, как структурные элементы синтезируемых нами производных, будут способствовать связыванию молекулы с клеточной стенкой и активными сайтами ферментов [13], и как следствие, появлению противомикробной активности. Введение пиридиниевого фрагмента в молекулу экдистероида позволит также увеличить растворимость соединений в биологических средах, тем самым повысив их биологическую доступность.

На основе разработанного нами ранее одnoreакторного способа получения пиридиниевых производных лупановых тритерпеноидов [14], обладающих выраженным противомикробным действием, нами синтезированы новые аналоги 20-гидроксиэкдизона, содержащие в боковой цепи кватернизованный пиридиновый фрагмент. Пред-

варительно было получено 25-ангидропроизводное 20E в виде смеси региоизомеров Δ^{24} -2 и Δ^{25} -3 [15]. Для этого 20-гидроксиэкдизон **1**, выделенный из растения *Serratula coronata* L., был трансформирован в 2,3:20,22-диацетонид взаимодействием с ацетоном в присутствии фосфорномолибденовой кислоты (PMA). Затем под действием мезилхлорида в пиридине и при катализе N,N-диметиламинопиридином (DMAP) диацетонид превращен в смесь 24,25- и 25,26-ангидропроизводных 20E **2** и **3** ($\Delta^{24}/\Delta^{25} \sim 2:1$, из соотношения интенсивностей в спектре ЯМР ^1H) (схема 1).

Последующая трансформация смеси алкенов **2** и **3** была проведена в пиридине в присутствии 2.5 экв. $\text{Tempo}^+\text{Br}_3^-$ катиона при перемешивании в течение 5 ч. Очевидно, Δ^{24}/Δ^{25} -двойные связи боковой цепи диацетонидов **2** и **3** подвергаются на первом этапе электрофильному бромированию и образующиеся дибромиды далее вступают в реакцию N-алкилирования с пиридином, образуя соответ-

ствующие 24-бром и 26-бром 25-пиридиновый бромиды **4** и **5** в соотношении 1:1.3 (ЯМР ^1H) (схема 2).

Было установлено, что использование пиридина в качестве реакционной среды позволяет получать четвертичные соли **4** и **5** с хорошим выходом, тогда как применение пиридина как реагента и проведение реакции в различных растворителях (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , ацетонитрил) не приводили к желаемому результату. Образование промежуточных бромидов также не наблюдалось.

Структуры синтезированных соединений были установлены с помощью одно- (^1H и ^{13}C) и двумерной (COSY NH, NOESY, HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР HMBC содержались кросс-пики протонов пиридинового кольца в орто-положении с sp^3 -гибридизованным четвертичным атомом C-25, что подтверждает ковалентное связывание боковой цепи молекулы экдистероида по положению C-25 с пиридиновым фрагментом. Появление данного фрагмента приводит к сдвигу сигнала C-25 в сильное поле до 73–74 м.д (рис. 1).

Схема 1

Схема 2

Рис. 1. Основные COSY (черные линии), HMBC (черные стрелки) корреляции в спектрах ЯМР для соединений **4** и **5**.

Таблица

Ингибирование роста микроорганизмов (в %) смесью соединений **2**, **3** и **4**, **5** в концентрации 32 мкг/мл.

Смесь соединений	Грам-положительные		Грам-отрицательные			Грибы	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
2, 3	-5.97	19.06	13.13	-4.02	3.75	4.24	4.35
4, 5	-13.56	21.70	-15.05	-34.01	17.30	5.74	28.07

Отсутствие сигнала четвертичного атома углерода в области 107 м.д. и смещение сигналов C-2 и C-3 атомов в более сильное поле ($\Delta\delta_c \approx 4$ м.д.) свидетельствовали о снятии 2,3-ацетонидной защиты в целевых молекулах. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4** сигнал третичного атома C-24 находился в области 62.07 м.д., который коррелировал с дублетом протона H-24 при 4.79 м.д. в спектрах HSQC. Для соединения **5**, напротив, сигнал атома C-24 наблюдался в более сильном поле при δ_c 36.76 м.д., который коррелировал с мультиплетом диастереотопных протонов H₂-24 в области 1.17–1.29 м.д. в спектрах HSQC, тогда как сигнал атома C-26 находился более слабым полем при δ_c 40.31 м.д. и давал кросс-пики в спектрах HSQC с дублетами протонов H₂-26 в области 4.18 и 4.32 м.д.

Состав синтезированных соединений был подтвержден регистрацией положительных ионов 660.321 $[M-2\text{Br}+K+\text{Na}]^+$ и 580.431 $[M-2\text{Br}-\text{Py}+K+\text{Na}+\text{H}]^+$ в масс-спектрах MALDI TOF/TOF.

Первичные результаты скрининга антибактериальной и противогрибковой активности смеси исходных диацетонидов **2**, **3** и кватернизированных пиридиниевых производных 20Е **4**, **5** представлены в табл. Образцы с величиной ингибирования равной или превышающей 80%, были классифицированы как активные, а образцы с показателями ингибирования от 40 до 80% классифицировались как частично активные соединения.

Анализируя способность ингибировать рост микроорганизмов соединениями **2–5** можно сделать вывод, что все исследованные соединения проявили умеренную противомикробную активность в отношении всех тестируемых бактериальных штаммов и грибов. Сравнение биологического эффекта пиридиниевых солей **4,5** с их соответствующими предшественниками **2,3** показало некоторое увеличение противомикробной активности кватернизированных производных относительно бактериальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и грибов *Cryptococcus neoformans*.

Экспериментальная часть

Контроль реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (Сорбполимер, Краснодар, Россия), проявляли анисовым альдегидом в этаноле. Для колоночной хроматографии использо-

вали силикагель L (50–160 мкм) марки КСКГ. Температура плавления определена на приборе РНМК 80/2617. Спектры ЯМР 1D (^1H , ^{13}C) и 2D (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) сняты на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend (500.17 МГц для ^1H и 125.77 МГц для ^{13}C) по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт Me_4Si , растворитель – CD_3OD , CDCl_3 . Двумерные гомо- и гетероядерные корреляционные спектры зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора. Масс спектры получены на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEX III фирмы Bruker.

Исходный 20-гидроксизекдизон (т. пл. = 239–240°C (этилацетат – метанол, 9:1), $[\alpha]_D^{20} + 54.3^\circ$ (с 1.45, метанол); лит. т. пл. = 246°C (метанол), $[\alpha]_D^{17} + 65.3^\circ$ (с 1.0, метанол) был получен согласно [16], смесь $\Delta 24/\Delta 25$ -производных 20Е **2** и **3** получали согласно [15].

Смесь 1-(2-бром-3-((4R, 5R)-5-[(1S, 3aS, 5aR, 6aR, 9aS, 10aR, 12aR)-3a-гидрокси-8, 8, 10a, 12a-тетраметил-5-оксо-2, 3, 3a, 5, 5a, 6, 6a, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-тетрагидродека-1H-циклопента [7,8] фенантро [2,3-d] [1,3] диоксол-1-ил)-2, 2, 5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-метилпропил) пиридиний бромида (**4**) и 1-(1-(бромметил)-3-((4R, 5R)-5-[(1S, 3aS, 5aR, 6aR, 9aS, 10aR, 12aR)-3a-гидрокси-8, 8, 10a, 12a-тетраметил-5-оксо-2, 3, 3a, 5, 5a, 6, 6a, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-тетрагидродека-1H-циклопента [7,8] фенантро [2,3-d] [1,3] диоксол-1-ил)-2, 2, 5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пропил) пиридиний бромида (**5**).

К раствору смеси алкенов **2** и **3** 0.20 г (0.36 ммоль) в 5 мл пиридина при перемешивании прибавили $\text{Tempo}^+\text{Br}_3^-$ 0.36 г (0.90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа (контроль ТСХ), по окончании реакции смесь упаривали, многократно разбавляя EtOAc, сушили в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент – гексан: EtOAc, 30:1 → 1:1; CHCl_3 ; CH_3OH), получили 0.18 г (67 %) смеси (2:1) соединений **4** и **5**. Аморфное вещество. Соединение (**4**) ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 16.21 (C18), 20.10 (C16), 20.93 (C27), 20.98 (C11), 21.44 (C21), 23.04 (C19), 24.30 (C26), 25.83 (C30), 27.88 (C29), 30.30 (C15), 30.89 (C12), 31.30 (C4), 33.73 (C9, C23), 36.02 (C1), 37.06

(C10), 46.88 (C13), 48.93 (C17), 50.36 (C5), 62.07 (C24), 67.19 (C3), 67.28 (C21), 74.61 (C25), 78.21 (C22), 83.92 (C14), 84.13 (C20), 107.45 (C28), 120.82 (C7), 128.02 (C3'), 142.41 (C2'), 146.35 (C4'), 166.02 (C8), 204.93 (C6). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.79 (с, 3H, H-18), 0.97 (с, 3H, H-19), 1.25 (с, 3H, H-21), 1.31 (с, 3H, H-30), 1.38-1.50 (м, 1H, H-1), 1.39 (с, 3H, H-29), 1.59-1.69 (м, 1H, H-15), 1.60-1.88 (м, 2H, H-11), 1.68-1.83 (м, 1H, H-12), 1.69-1.81 (м, 2H, H-4), 1.75-1.91 (м, 2H, H-16), 1.76-1.88 (м, 1H, H-1), 1.89-2.01 (м, 1H, H-23), 1.91-2.02 (м, 1H, H-15), 2.02-2.10 (м, 1H, H-15), 2.08 (с, 3H, H-27), 2.09-2.18 (м, 1H, H-23), 2.11 (с, 3H, H-26), 2.27-2.34 (м, 1H, H-17), 2.35-2.43 (м, 1H, H-5), 3.08-3.23 (м, 1H, H-9), 3.83-3.94 (м, 1H, H-2), 3.97-4.05 (м, 1H, H-3), 4.09 (д, 1H, H-22, ³J = 9.9), 4.79 (д, 1H, HBr-24, ³J = 11.1), 5.83 (с, 1H, H-7), 8.22 (т, 1H, H-3', ³J = 6.8), 8.70 (т, 1H, H-4', ³J = 7.7), 9.36 (д, 1H, H-2', ³J = 6.1).

Соединение (5) (25R/25S 1:1), ¹³C ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 16.21 (C18), 20.10 (C16), 20.93 (C27), 20.98 (C11), 21.44 (C21), 23.04 (C19), 25.83 (C30), 27.88 (C29), 30.30 (C15), 30.89 (C12), 31.30 (C4), 33.73 (C9, C23), 36.02 (C1), 36.76 (C24), 37.06 (C10), 40.31/40.02 (C26), 46.88 (C13), 48.93 (C17), 50.36 (C5), 67.19 (C3), 67.28 (C21), 73.99 (C25), 80.56/80.45 (C22), 83.92 (C14), 84.30 (C20), 107.08 (C28), 120.82 (C7), 128.22/128.37 (C3'), 142.61/142.67 (C2'), 146.36 (C4'), 166.02 (C8), 204.93 (C6). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.79 (с, 3H, H-18), 0.97 (с, 3H, H-19), 1.17-1.29 (м, 2H, H-24), 1.25 (с, 3H, H-21), 1.31 (с, 3H, H-30), 1.38-1.50 (м, 1H, H-1), 1.39 (с, 3H, H-29), 1.52-1.64/1.07-1.19 (м, 2H, H-23), 1.59-1.69 (м, 1H, H-15), 1.60-1.88 (м, 2H, H-11), 1.68-1.83 (м, 1H, H-12), 1.69-1.81 (м, 2H, H-4), 1.75-1.91 (м, 2H, H-16), 1.76-1.88 (м, 1H, H-1), 1.91-2.02 (м, 1H, H-15), 2.02-2.10 (м, 1H, H-15), 2.08 (с, 3H, H-27), 2.27-2.34 (м, 1H, H-17), 2.35-2.43 (м, 1H, H-5), 3.08-3.23 (м, 1H, H-9), 3.62-3.77 (м, 1H, H-22), 3.83-3.94 (м, 1H, H-2), 3.97-4.05 (м, 1H, H-3), 4.18 (д, 1H, HBr-26, ²J = 12.0), 4.32 (д, 1H, HBr-26, ²J = 12.0), 5.83 (с, 1H, H-7), 8.24-8.31 (м, 1H, H-3'), 8.70-8.76 (м, 1H, H-4'), 9.30/9.33 (д, 1H, H-2', ³J = 6.1/6.3).

Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z (I_{отн.}, %): [M-2Br+K+Na]⁺ 660.321 (28), [M-2Br-Py+K+Na+H]⁺ 580.431 (100).

Таким образом, мы продемонстрировали первый пример синтеза 24-бром- и 26-бром-пиридиниевых солей экдистероидов на основе направленной функционализации Δ24/Δ25 производных 20E с участием Темпро⁺Br₃⁻ катиона в пиридине. Применение Темпро⁺Br₃⁻/Py позволяет оптимизировать двухстадийный процесс образования солей, минуя стадию выделения и очистки промежуточных дибромидов, минимизировать отходы и повысить выход целевых продуктов. На основании данных биологических испытаний установлено, что введение бром пиридинового фрагмента способствует увеличению противомикробной активности синтезированных экдистероидных производных.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант No. 17-43-020021 p_a). Часть исследований проводилась в соответствии с федеральной программой №AAAA-A19-119022290012-3. Структурные исследования соединений проводились в Центре коллективного пользования «Агидель» в Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Butenandt A., Karlson P. Über die Isolierung eines metamorphose-hormones der Insekten in kristallisierten Form // Z. Naturforsch. 1954. V. 9b. P. 389–391.
2. Ахрем А. А., Ковганко Н. В. Экдистероиды: Химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989. 325.
3. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5480.htm
4. Вескина Н. А., Одинокоев В. Н. Трансформации экдистероидов в синтезе малораспространенных фитоекдистероидов и структурных аналогов экдистероидов // Журнал органической химии. 2012. Т. 48. №9. С. 1141–1165.
5. Salunke D. B., Hazra B. G., Pore V. S. Steroidal conjugates and their pharmacological applications // Curr. Med. Chem. 2006. V. 13. N. 7. P. 813–847.
6. Martins A., Tóth N., Ványolós A., Béni Z., Zupkó I., Molnár J., Báthori V., Hunyadi A. Significant activity of ecysteroids on the resistance to doxorubicin in mammalian cancer cells expressing the human ABCB1 transporter // J. Med. Chem. 2012. V. 55. P. 5034–5043.
7. Csábi J., Martins A., Sinka I., Csorba A., Molnár J., Zupkó I., Tóth G., Tillekeratne L. M. V., Hunyadi A. Synthesis and *in vitro* evaluation of the antitumor potential and chemosensitizing activity of fluorinated ecysteroid derivatives. Med. Chem. Commun. 2016. V. 7. P. 2282–2289.
8. Lesma G., Luraghi A., Rainoldi G., Mattiuzzo E., Bortolozzi R., Viola G., Silvani A. Multicomponent approach to bioactive peptide-ecysteroid conjugates: creating diversity at C6 by means of the Ugi reaction // Synthesis. 2016. V. 48. P. 3907–3916.
9. Zhao T., Sun G. Hydrophobicity and antimicrobial activities of quaternary pyridinium salts // J. Appl. Microbiol. 2008. Vol. 104. P. 824–830.
10. Sundaraman M., Kumar R. R., Venkatesan P., Ilangoan A. 1-Alkyl-(N,N-dimethylamino) pyridinium bromides: inhibitory effect on virulence factors of *Candida albicans* and on the growth of bacterial pathogens // J. Med. Microbiol. 2013. V. 62. P. 241–248.
11. Tischer M., Pradel G., Ohlsen K., Holzgrabe U. Quaternary ammonium salts and their antimicrobial potential: targets or nonspecific interactions? // Chem. Med. Chem. 2012. V. 7. P. 22–31.
12. Arning J., Stolte S., Bösch A., Stock F., Pitner W.-R., Welz-Biermann U., Jastorff B., Ranke J. Qualitative and quantitative structure activity relationships for the inhibitory effects of cationic head groups, functionalised side chains and anions of ionic liquids on acetylcholinesterase // Green. Chem. 2008. V. 10. P. 47–58.
13. Madaan P., Tyagi V. K. Qualitative and quantitative structure activity relationships for the inhibitory effects of cationic head groups, functionalised side chains and anions of ionic liquids on acetylcholinesterase // J. Oleo. Sci. 2008. V. 57. P. 197–215.
14. Shakurova E. R., Pozdnyakova D. A., Tretyakova E. V., Parfenova L. V. One-Pot Synthesis of betulin triterpenoid quaternized pyridine derivatives and their antimicrobial activity // Lett. Drug. Des. Discov. 2019. V. 16. DOI: 10.2174/1570180816666181217123629.
15. Odiakov V. N., Savchenko R. G., Nazmeeva S. R., Galyautdinov I. V., Khalilov L. M. Ozonolysis of alkenes and study of reactions of polyfunctional compounds: LXVI. Ozonolysis and hydrogenation of diacetones of 24,25- and 25,26-anhydro-20-hydroxyecdysone. Synthesis of ponasterone A // Russ. J. Org. Chem. 2002. V. 38. P. 525–529.
16. Odiakov V. N., Galyatdinov I. V., Nedopekin D. V., Khalilov L. M., Shashkov A. S., Kachala V. V., Dinan L., Lafont R. Phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae) // Insect. Biochem. Mol. Biol. 2002. V. 32. P. 161–165.

Поступила в редакцию 10.10.2019 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.4.9

ONE-POT SYNTHESIS OF 24/26-BROMINE-PYRIDINIUM SALTS BASED ON 25-ANHYDRO-20-HYDROXYECDISONE DIACETONIDE

© E. R. Shakurova, R. G. Savchenko, L. V. Parfenova*

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of RAS
141 Oktyabrya Avenue, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.**Phone: +7 (347) 284 27 50.***Email: luda_parfenova@ipc-ras.ru*

Currently, interest in the synthesis of new semisynthetic derivatives of 20-hydroxyecdysone (20E) is associated with the discovery of novel analogues with various types of biological activity. Based on the previously developed one-pot method for the synthesis of lupane triterpenoids pyridinium salts with a pronounced antimicrobial effect, new analogues of 20-hydroxyecdysone containing a quaternized pyridine fragment in the side chain were obtained. It is believed that the introduction of a polar positively charged nitrogen atom of the pyridine ring and the presence of a lipophilic steroid scaffold will facilitate the binding of the molecule to the cell wall and the active sites of enzymes and as a result will cause the appearance of antimicrobial activity. Thus, 24-bromo and 26-bromo-pyridinium salts of ecdysteroids were synthesized in the course of the directed functionalization of Δ^{24}/Δ^{25} analogues of 20-hydroxyecdysone using $\text{Tempo}^+\text{Br}_3^-$ cation in pyridine. The structures of the compounds were established by the means of one-dimensional (^1H and ^{13}C) and two-dimensional (COSY HH, NOESY, HSQC, HMBC) NMR spectroscopy and MALDI TOF/TOF mass spectrometry. The ability of new pyridinium derivatives to inhibit the growth of gram-positive (*Staphylococcus aureus*), gram-negative (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) bacteria and fungi (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*) was assessed. The synthesized compounds showed moderate antimicrobial activity against all tested bacterial strains and fungi.

Keywords: quaternization, pyridine, $\text{Tempo}^+\text{Br}_3^-$ cation, 20-hydroxyecdysone, phytoecdysteroids.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Butenandt A., Karlson P. Z. Naturforsch. 1954. Vol. 9b. Pp. 389–391.
2. Akhrem A. A., Kovganko N. V. Ekdisteroidy: Khimiya i biologicheskaya aktivnost' [Ecdysteroids: Chemistry and biological activity]. Minsk: Nauka i tekhnika, 1989. 325.
3. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5480.htm
4. Ves'kina N. A., Odínokov V. N. Transformatsii ekdisteroidov v sinteze malorasprostranennykh fitoekdisteroidov i strukturnykh analogov ekdisteroidov. Zhurnal organicheskoi khimii. 2012. Vol. 48. No. 9. Pp. 1141–1165.
5. Salunke D. B., Hazra B. G., Pore V. S. Curr. Med. Chem. 2006. Vol. 13. N. 7. Pp. 813–847.
6. Martins A., Tóth N., Ványolós A., Béni Z., Zupkó I., Molnár J., Báthori V., Hunyadi A. J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. Pp. 5034–5043.
7. Csábi J., Martins A., Sinka I., Csorba A., Molnár J., Zupkó I., Tóth G., Tillekeratne L. M. V., Hunyadi A. Synthesis and in vitro evaluation of the antitumor potential and chemo-sensitizing activity of fluorinated ecdysteroid derivatives. Med. Chem. Commun. 2016. Vol. 7. Pp. 2282–2289.
8. Lesma G., Luraghi A., Rainoldi G., Mattiuzzo E., Bortolozzi R., Viola G., Silvani A. Synthesis. 2016. Vol. 48. Pp. 3907–3916.
9. Zhao T., Sun G. J. Appl. Microbiol. 2008. Vol. 104. Pp. 824–830.
10. Sundararaman M., Kumar R. R., Venkatesan P., Ilango A. J. Med. Microbiol. 2013. Vol. 62. Pp. 241–248.
11. Tischer M., Pradel G., Ohlsen K., Holzgrabe U. Chem. Med. Chem. 2012. Vol. 7. Pp. 22–31.
12. Arning J., Stolte S., Bösch A., Stock F., Pitner W.-R., Welz-Biermann U., Jastorff B., Ranke J. Green. Chem. 2008. Vol. 10. Pp. 47–58.
13. Madaan P., Tyagi V. K. J. Oleo. Sci. 2008. Vol. 57. Pp. 197–215.
14. Shakurova E. R., Pozdnyakova D. A., Tretyakova E. V., Parfenova L. V. Lett. Drug. Des. Discov. 2019. Vol. 16. DOI: 10.2174/1570180816666181217123629.
15. Odínokov V. N., Savchenko R. G., Nazmeeva S. R., Galyautdinov I. V., Khalilov L. M. Russ. J. Org. Chem. 2002. Vol. 38. Pp. 525–529.
16. Odínokov V. N., Galyautdinov I. V., Nedopekin D. V., Khalilov L. M., Shashkov A. S., Kachala V. V., Dinan L., Lafont R. Insect. Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol. 32. Pp. 161–165.

Received 10.10.2019.