

© Коллектив авторов, 2016

В. В. Белахов<sup>1</sup>, А. В. Гарабаджи<sup>2</sup>, В. А. Колодязная<sup>3</sup>, О. В. Топкова<sup>3</sup>

## СИНТЕЗ, ПРОТИВОГРИБКОВАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ N-БЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЕНОвого МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ЛЮЦЕНЗОМИЦИНА

<sup>1</sup> Технион — Израильский институт технологии (химический факультет), Хайфа, Израиль.

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Санкт-Петербург, Россия.

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия.

Реакции тетраенового макролидного антибиотика люцензомицина с *para*-замещенными бензальдегидами и цианоборогидридом в условиях реакции восстановительного аминирования приводят к образованию его N-бензильных производных. Изучены физико-химические и медико-биологические свойства полученных производных пимарицина. Биологическими исследованиями показано, что N-бензильные производные люцензомицина обладали высокой противогрибковой и противовирусной активностью. Фармакологические испытания показали, что острая токсичность полученных производных люцензомицина была в 6 раз меньше, чем у исходного антибиотика.

**Ключевые слова:** полиеновые макролидные антибиотики; люцензомицин; химическая модификация; N-бензильные производные; токсичность; противогрибковая активность; противовирусная активность.

Противогрибковый антибиотик люцензомицин (ЛМ), впервые полученный итальянскими исследователями [1, 2], относится к группе тетраеновых макролидных антибиотиков. ЛМ получают микробиологическим синтезом с помощью продуцента *Streptomyces lucensis* [3], его структура [4 – 11], физико-химические [1, 2] и медико-биологические свойства [12, 13] подробно изучены. Однако ввиду высокой токсичности ЛМ не нашел применения в лекарственной терапии микозов в отличие от других тетраеновых макролидных антибиотиков нистатина [14, 15] и пимарицина [16, 17], широко используемых в микологической практике для лечения многих клинических форм кандидозов. В то же время препятствиями при системном применении этих антифунгальных препаратов в медицинской практике являются также сравнительно высокая токсичность (главным образом, нефротоксичность) [18 – 20], лабильность при хранении [21 – 23], низкая растворимость в воде [14, 24], а также снижение чувствительности к ним патогенных грибковых микроорганизмов [25 – 27].

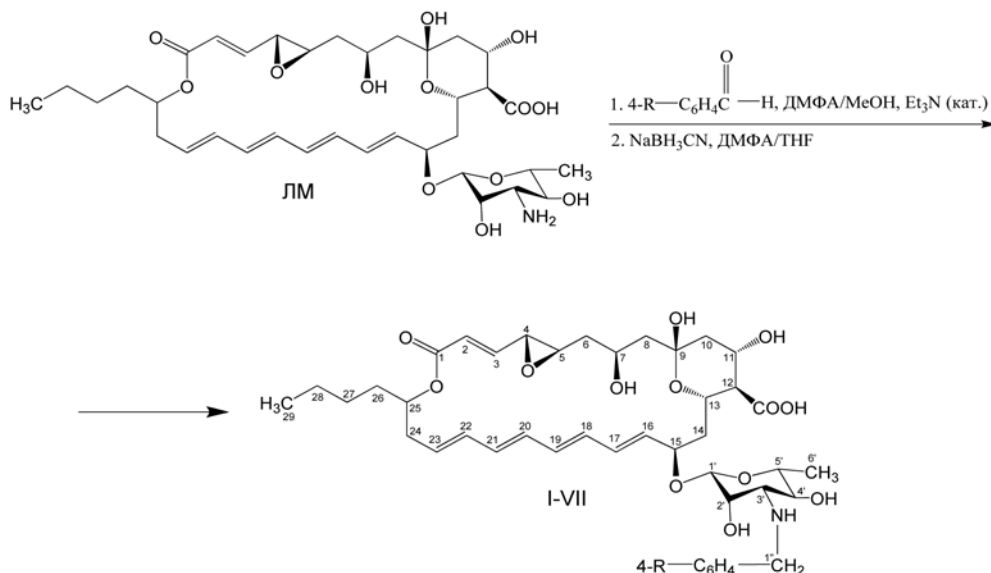
Известно, что химическая модификация полиеновых макролидных антибиотиков (ПМА) приводит к получению менее токсичных производных с улучшенными химиотерапевтическими свойствами и с расширенным спектром биологической активности [28 – 31]. Однако в литературе отсутствуют сведения, касающиеся химической модификации ЛМ. Группой авторов получены комплексы этого тетраенового макролидного антибиотика с холестерином и фосфолипидами [32, 33], а также его липосомальные производные

[34]. Ранее нами синтезированы малотоксичные гидрофосфорильные производные ЛМ, обладающие высокой биологической активностью [35]. Развивая исследования по химической модификации ЛМ и поиску его новых полусинтетических производных, мы изучили реакции этого тетраенового макролидного антибиотика с *para*-замещенными бензальдегидами и цианоборогидридом и биологические свойства полученных производных.

Нами показано, что в результате взаимодействия ЛМ с *para*-замещенными бензальдегидами и цианоборогидридом в условиях реакции восстановительного аминирования образуются соответствующие N-бензильные производные этого антибиотика I – VII.

Взаимодействие ЛМ с указанными реагентами протекает в 2 стадии. Так, на первой стадии конденсация бензальдегида с первичной аминогруппой углеводного фрагмента молекулы ЛМ приводит к образованию азометинового интермедианта. На второй стадии в результате реакции восстановительного аминирования полученного азометинового интермедианта с цианоборогидридом натрия образуются N-бензильные производные ЛМ. Аналогичный азометиновый интермедиант образовался на первой стадии получения гидрофосфорильных производных ЛМ [35], однако в отличие от настоящего исследования на второй стадии было проведено взаимодействие промежуточного ароматического имина с фосфорноватистой кислотой в условиях реакции Кабачника — Филдса [36, 37].

В качестве *para*-замещенных бензальдегидов использовали 4-оксибензальдегид, 4-метоксибензальде-



R = OH (I), MeO (II), NO<sub>2</sub> (III), Me<sub>2</sub>N (IV), F (V), Cl (VI), Br (VII).

гид, 4-нитробензальдегид, 4-(диметиламино)бензальдегид, 4-фторбензальдегид, 4-хлорбензальдегид и 4-бромбензальдегид. Выбор *para*-замещенных бензальдегидов объясняется следующими причинами: 1) ароматические имины, образующиеся на первой стадии взаимодействия, отличаются большей устойчивостью, чем алифатические имины [38], что очень важно при проведении химической модификации такой сложной и нестабильной органической молекулы, как ЛМ; 2) наличие фенильных колец с заместителем в *para*-положении, входящих в структуру полученных N-бензильных производных ЛМ, позволяет провести их четкую идентификацию с помощью ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) спектроскопии, а также УФ-спектроскопии; 3) представляло интерес изучить влияние заместителя, находящегося в *para*-положении фенильного кольца, на противогрибковую активность N-бензильных производных ЛМ. Применение цианоборогидрида натрия обусловлено тем, что этот реагент является более мягким восстановительным реагентом [39], и поэтому более приемлем в химии природных биологически активных соединений, в отличие, например, от борогидрида натрия [40, 41]. Выходы соединений I – VII составляют 60 – 72 %, что свидетельствует о достаточно высокой селективности изученных реакций восстановительного аминирования ЛМ, отличающегося повышенной лабильностью при химической модификации [28, 35].

Полученные N-бензильные производные ЛМ I – VII представляют собой твердые вещества, не имеющие четкой температуры плавления и разлагающиеся при нагревании. Эти соединения легко растворяются в диметилсульфоксиде (ДМСО) и диметилформамиде (ДМФА), ограниченно растворяются в метаноле, этаноле, пиридине и ацетоне, не растворяются в воде, хлороформе, диэтиловом эфире, бензоле и гексане.

Структура N-бензильных производных ЛМ I – VII подтверждена с помощью ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), ИК- и

УФ-спектроскопии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений I – VII отмечаются сигналы протонов, присущие ЛМ [4 – 7], сигналы протонов метиленовых групп, содержащихся в бензильных фрагментах, зафиксированы в области 3,64 – 3,72 м. д. Сигналы протонов фенильного кольца, имеющего заместители в *para*-положении, образуют систему 2 пар химически эквивалентных, но магнитно неэквивалентных ядер АВА<sup>1</sup>В<sup>1</sup>, что согласуется с литературными данными [42]. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C N-бензильных производных ЛМ I – VII присутствуют сигналы атомов углерода, присущие ЛМ [9 – 11], а также наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовой группы бензильного фрагмента (Ph-CH<sub>2</sub>) в области 56,35 – 56,85 м.д., сигналы фенильных протонов зафиксированы в широком диапазоне 114,12 – 151,92 м.д. Кроме того, наличие метиленовой группы бензильного фрагмента подтверждается спектроскопией ЯМР-DEPT.

В ИК-спектрах соединений I – VII кроме полос поглощения, присущих ЛМ [1 – 3, 43], обнаружены полосы поглощения в области 3403 – 3426 см<sup>-1</sup> и 1575 – 1587 см<sup>-1</sup>, характерные для связи N-H и для фенильных заместителей соответственно. В электронных спектрах поглощения N-бензильных производных ЛМ I – VII зафиксированы удельные показатели поглощения (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>) 850 – 855, 1390 – 1395, 1170 – 1175 при длинах волн 290, 304,5 и 318 нм соответственно, характерные для тетраеновой сопряженной системы [1, 2, 43], а также максимумы поглощения фенильных заместителей в области 259 – 267 нм.

#### Экспериментальная химическая часть

Использовали ЛМ производства “Farmitalia” (Италия), полученный микробиологическим синтезом с помощью продуцента *Streptomyces lucensis* [44]. *Para*-замещенные бензальдегиды, цианоборогидрид натрия и другие реагенты производства “Sigma-Aldrich” (США) или “Fluka” (Швейцария) применяли без пред-

варительной очистки. Органические растворители перед использованием очищали по методикам, описанным в [45].

Спектры ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, COSY, DEPT и HMQC) получены на приборе "Bruker Avance III" (Германия) с рабочей частотой 600 МГц. Исследовали 15 % растворы в  $\text{MeOD-d}_4$ , внутренний эталон — ТМС. Масс-спектры сняты методом MALDI-TOF на спектрометре MALDI Micromass (США). В качестве матрицы использовалась  $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота. ИК-спектры регистрировали на приборе "Bruker vector 22" (Германия) в таблетках KBr. УФ-спектры сняты на спектрофотометре "Ultraspec 2100pro" ("Biochrom", Великобритания) в метаноле с добавлением уксусной кислоты (0,1 %) при концентрации 5 мг/мл. Контроль за ходом реакции и индивидуальность *N*-бензильных производных ЛМ I–VII проводили с помощью ТСХ на пластинах Silica Gel 60  $F_{254}$  (0,25 мм, "Merck", Германия) в системе растворителей: метанол — уксусная кислота — вода, 7:1:1. Вещества проявляли на хроматограммах с помощью УФ-света. В качестве сорбента использовали Silica Gel 60 (63–200  $\mu\text{m}$ , "Merck", Германия). Температуру плавления (разложения) определяли с помощью прибора Electrothermal IA9300 (Великобритания).

***N*-(*n*-Окси-, метокси-, нитро-, диметиламино-, фтор-, хлор-, бром-бензил)люцензомицин (I–VII) (общая методика).** К 0,5 г (0,70 ммоль) ЛМ, растворенного в 5 мл безводного ДМФА, приливают 15 мл безводного метанола, а затем при интенсивном перемешивании при комнатной температуре добавляют 1,10 ммоль соответствующего *n*-бензальдегида в присутствии каталитического количества триэтиламина. Реакцию проводят в течение 3–5 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. По окончании взаимодействия реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток сушат в вакууме в течение 4 ч. Затем подсушенный остаток растворяют в 5 мл безводного ДМФА, добавляют 15 мл безводного тетрагидрофурана (ТГФ), полученный раствор охлаждают до  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  и добавляют 0,90 ммоль цианоборогидрида натрия. Реакцию проводят в течение 2 ч в интервале температур от  $-10$  до  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . По окончании взаимодействия к реакционной среде добавляют 50 мл безводного метанола, реакционный раствор фильтруют, приливают к фильтрату избыточное количество (400 мл) диэтилового эфира. К выпавшей маслянистой жидкости добавляют метанол (30 мл), полученную суспензию фильтруют, фильтрат пропускают через колонку, заполненную силикагелем. В качестве элюента используют систему растворителей  $\text{CHCl}_3$  —  $\text{MeOH}$  —  $\text{H}_2\text{O}$  —  $\text{NH}_4\text{OH}$ , (10:15:0,3:0,07). Элюаты, содержащие целевой продукт, объединяют, концентрируют при пониженном давлении, а остаток сушат в вакууме при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Получают соединения I–VII в виде мелких кристаллов белого, кремового или светло-желтого цвета.

***N*-(4-Оксибензил)люцензомицин (I).** Выход 62 %, мелкие кристаллы белого цвета, т. пл.  $133$ – $138\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.),  $R_f$  0,47. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,90 (т, 3H, 29- $\text{CH}_3$ ), 1,15 (д, 1H,  $J_{6\text{eq},7}$  11,0 Гц, H-6eq), 1,22 (дд, 1H,  $J_{10\text{ax},11}$  11,2 Гц,  $J_{10\text{ax},10\text{eq}}$  12,4 Гц, H-10ax), 1,21 (с, 3H, H-6'- $\text{CH}_3$ ), 1,25 (м, 2H, H-27), 1,33 (м, 2H, H-28), 1,44 (м, 2H, H-26), 1,55 (д, 1H,  $J_{8\text{ax},8\text{eq}}$  14,2 Гц, H-8ax), 1,59 (дд, 1H,  $J_{14\text{ax},14\text{eq}}$  14,0 Гц,  $J_{14\text{eq},15}$  2,0 Гц, H-14ax), 1,69 (с, 1H, H-8eq), 1,98 (д, 1H,  $J_{10\text{eq},11}$  4,8 Гц, H-10eq), 2,02 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц, H-12), 2,06 (дд, 1H,  $J_{6\text{ax},6\text{eq}}$  14,4 Гц,  $J_{6\text{ax},7}$  0,9 Гц, H-6ax), 2,22 (дд, 1H,  $J_{24\text{ax},24\text{eq}}$  13,5 Гц,  $J_{24\text{ax},25}$  11,0 Гц, H-24ax), 2,29 (д, 1H,  $J_{14\text{eq},15}$  3,5 Гц, H-14eq), 2,39 (д, 1H,  $J_{24\text{eq},25}$  5,6 Гц, H-24eq), 2,80 (дд, 1H,  $J_{5,6\text{ax}}$  1,8 Гц,  $J_{5,6\text{eq}}$  8,3 Гц, H-5), 3,10 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, H-4), 3,17 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, H-3'), 3,29 (д, 1H,  $J_{5',6'\text{Me}}$  6,5 Гц, H-5'), 3,35 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, H-4'), 3,71 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph- $\text{CH}_2$ ), 3,97 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, H-2'), 4,27 (д, 1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, H-11), 4,30 (дд, 1H,  $J_{7,8\text{ax}}$  1,3 Гц,  $J_{7,8\text{eq}}$  10,2 Гц, H-7), 4,34 (дд, 1H,  $J_{13,14\text{ax}}$  8,4 Гц,  $J_{13,14\text{eq}}$  1,2 Гц, H-13), 4,39 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, H-15), 4,55 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, H-1'), 4,69 (м, 1H, H-25), 5,59 (дд, 1H,  $J_{23,24\text{ax}}$  8,8 Гц,  $J_{23,24\text{eq}}$  2,5 Гц, H-23), 5,93 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, H-16), 6,07 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, H-2), 6,09 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, H-22), 6,12 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, H-17), 6,15 (с, 1H, H-20), 6,17 (с, 1H, H-21), 6,20 (с, 1H, H-19), 6,36 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, H-3), 6,49 (с, 1H, H-18), 6,68 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.), 7,16 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.), 9,89 (с, 1H, Ph-*OH*). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14,12 (C-29), 18,37 (C-6'), 21,34 (C-28), 26,75 (C-27), 32,45 (C-26), 41,23 (C-6), 42,69 (C-10), 43,16 (C-14), 44,59 (C-24), 47,76 (C-8), 56,35 (Ph- $\text{CH}_2$ ), 56,51 (C-4), 57,23 (C-3'), 60,29 (C-5), 61,22 (C-12), 68,34 (C-13), 68,73 (C-11), 69,60 (C-7), 71,90 (C-25), 73,12 (C-2'), 74,65 (C-4'), 75,46 (C-5'), 81,60 (C-15), 99,79 (C-9), 100,91 (C-1'), 126,37 (C-2), 115,77 (фенил.), 128,33 (фенил.), 131,26 (фенил.), 141,59 (фенил.), 130,73 (C-16), 133,08 (C-17), 133,38 (C-18), 133,92 (C-19), 134,42 (C-20), 134,63 (C-21), 135,17 (C-22), 137,58 (C-23), 145,50 (C-3), 167,91 (C-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для  $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{NO}_{14}\text{Na}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$   $m/z$  836,93, найдено: 836,78).

***N*-(4-Метоксибензил)люцензомицин (II).** Выход 64 %, мелкие кристаллы белого цвета, т. пл.  $140$ – $145\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.),  $R_f$  0,49. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,94 (т, 3H, 29- $\text{CH}_3$ ), 1,17 (д, 1H,  $J_{6\text{eq},7}$  11,0 Гц, H-6eq), 1,24 (дд, 1H,  $J_{10\text{ax},11}$  11,2 Гц,  $J_{10\text{ax},10\text{eq}}$  12,4 Гц, H-10ax), 1,26 (с, 3H, H-6'- $\text{CH}_3$ ), 1,28 (м, 2H, H-27), 1,35 (м, 2H, H-28), 1,47 (м, 2H, H-26), 1,54 (д, 1H,  $J_{8\text{ax},8\text{eq}}$  14,2 Гц, H-8ax), 1,59 (дд, 1H,  $J_{14\text{ax},14\text{eq}}$  14,0 Гц,  $J_{14\text{eq},15}$  2,0 Гц, H-14ax), 1,64 (с, 1H, H-8eq), 1,98 (д, 1H,  $J_{10\text{eq},11}$  4,8 Гц, H-10eq), 1,99 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц, H-12), 2,08 (дд, 1H,  $J_{6\text{ax},6\text{eq}}$  14,4 Гц,  $J_{6\text{ax},7}$  0,9 Гц, H-6ax), 2,23 (дд, 1H,  $J_{24\text{ax},24\text{eq}}$  13,5 Гц,  $J_{24\text{ax},25}$  11,0 Гц, H-24ax), 2,30 (д, 1H,  $J_{14\text{eq},15}$  3,5 Гц, H-14eq), 2,39 (д, 1H,  $J_{24\text{eq},25}$  5,6 Гц, H-24eq), 2,77 (дд, 1H,  $J_{5,6\text{ax}}$  1,8 Гц,  $J_{5,6\text{eq}}$  8,3 Гц, H-5), 3,10 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, H-4), 3,18 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, H-3'), 3,29 (д, 1H,  $J_{5',6'\text{Me}}$  6,5 Гц, H-5'), 3,35 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, H-4'), 3,69 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph- $\text{CH}_2$ ), 3,75 (с, 3H, Ph-O- $\text{CH}_3$ ), 3,95 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, H-2'), 4,23 (д,

1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, Н-11), 4,29 (дд, 1H,  $J_{7,8ax}$  1,3 Гц,  $J_{7,8eq}$  10,2 Гц, Н-7), 4,32 (дд, 1H,  $J_{13,14ax}$  8,4 Гц,  $J_{13,14eq}$  1,2 Гц, Н-13), 4,38 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, Н-15), 4,55 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, Н-1'), 4,71 (м, 1H, Н-25), 5,58 (дд, 1H,  $J_{23,24ax}$  8,8 Гц,  $J_{23,24eq}$  2,5 Гц, Н-23), 5,96 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, Н-16), 6,03 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, Н-2), 6,11 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, Н-22), 6,14 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, Н-17), 6,17 (с, 1H, Н-20), 6,19 (с, 1H, Н-21), 6,20 (с, 1H, Н-19), 6,36 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, Н-3), 6,43 (с, (1H, Н-18), 6,88 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.), 7,22 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14,17 (С-29), 18,29 (С-6'), 21,34 (С-28), 26,75 (С-27), 31,98 (С-26), 41,21 (С-6), 42,66 (С-10), 43,15 (С-14), 44,59 (С-24), 47,92 (С-8), 55,87 (Ph-O-CH<sub>3</sub>), 56,49 (Ph-CH<sub>2</sub>), 56,67 (С-4), 57,24 (С-3'), 60,31 (С-5), 61,19 (С-12), 68,53 (С-13), 68,91 (С-11), 69,70 (С-7), 71,98 (С-25), 72,18 (С-25), 73,25 (С-2'), 74,92 (С-4'), 75,51 (С-5'), 81,69 (С-15), 100,03 (С-9), 101,34 (С-1'), 126,76 (С-2), 114,17 (фенил.), 127,97 (фенил.), 135,83 (фенил.), 142,05 (фенил.), 131,59 (С-16), 134,33 (С-17), 134,20 (С-18), 134,97 (С-19), 135,16 (С-20), 135,31 (С-21), 136,24 (С-22), 138,65 (С-23), 144,89 (С-3), 166,59 (С-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>14</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup> m/z 850,96, найдено: 850,73.

**N-(4-Нитробензил)люцензомицин (III).** Выход 60 %, мелкие кристаллы кремового цвета, т. пл. 129 – 134 °С (разл.),  $R_f$  0,53. Спектр ЯМР  $^1H$  (Me-OH-d<sub>4</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0,92 (т, 3H, 29-CH<sub>3</sub>), 1,13 (д, 1H,  $J_{6eq,7}$  11,0 Гц, Н-6eq), 1,26 (дд, 1H,  $J_{10ax,11}$  11,2 Гц,  $J_{10ax,10eq}$  12,4 Гц, Н-10ax), 1,29 (с, 3H, Н-6'-CH<sub>3</sub>), 1,24 (м, 2H, Н-27), 1,37 (м, 2H, Н-28), 1,46 (м, 2H, Н-26), 1,61 (д, 1H,  $J_{8ax,8eq}$  14,2 Гц, Н-8ax), 1,65 (дд, 1H,  $J_{14ax,14eq}$  14,0 Гц,  $J_{14eq,15}$  2,0 Гц, Н-14ax), 1,72 (с, 1H, Н-8eq), 1,91 (д, 1H,  $J_{10eq,11}$  4,8 Гц, Н-10eq), 1,95 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц, Н-12), 2,11 (дд, 1H,  $J_{6ax,6eq}$  14,4 Гц,  $J_{6ax,7}$  0,9 Гц, Н-6ax), 2,28 (дд, 1H,  $J_{24ax,24eq}$  13,5 Гц,  $J_{24ax,25}$  11,0 Гц, Н-24ax), 2,32 (д, 1H,  $J_{14eq,15}$  3,5 Гц, Н-14eq), 2,39 (д, 1H,  $J_{24eq,25}$  5,6 Гц, Н-24eq), 2,86 (дд, 1H,  $J_{5,6ax}$  1,8 Гц,  $J_{5,6eq}$  8,3 Гц, Н-5), 3,17 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, Н-4), 3,20 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, Н-3'), 3,31 (д, 1H,  $J_{5',6'Me}$  6,5 Гц, Н-5'), 3,48 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, Н-4'), 3,64 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph-CH<sub>2</sub>), 4,07 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, Н-2'), 4,29 (д, 1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, Н-11), 4,33 (дд, 1H,  $J_{7,8ax}$  1,3 Гц,  $J_{7,8eq}$  10,2 Гц, Н-7), 4,41 (дд, 1H,  $J_{13,14ax}$  8,4 Гц,  $J_{13,14eq}$  1,2 Гц, Н-13), 4,48 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, Н-15), 4,61 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, Н-1'), 4,66 (м, 1H, Н-25), 5,42 (дд, 1H,  $J_{23,24ax}$  8,8 Гц,  $J_{23,24eq}$  2,5 Гц, Н-23), 5,97 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, Н-16), 6,08 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, Н-2), 6,14 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, Н-22), 6,19 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, Н-17), 6,21 (с, 1H, Н-20), 6,27 (с, 1H, Н-21), 6,32 (с, 1H, Н-19), 6,40 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, Н-3), 6,47 (с, 1H, Н-18), 7,57 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.), 8,24 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14,19 (С-29), 17,16 (С-6'), 21,30 (С-28), 26,32 (С-27), 31,54 (С-26), 41,32 (С-6), 42,99 (С-10), 43,22 (С-14), 45,14 (С-24), 47,63 (С-8), 56,77 (Ph-CH<sub>2</sub>), 57,06 (С-4), 57,74 (С-3'), 60,84 (С-5), 61,50 (С-12), 66,04 (С-5'), 68,85 (С-13), 69,41 (С-11), 70,23 (С-7), 71,46 (С-25), 73,69 (С-2'), 74,76 (С-4'), 76,03 (С-5), 81,11 (С-15), 100,30 (С-9), 101,64

(С-1'), 126,07 (С-2), 123,81 (фенил.), 127,85 (фенил.), 145,92 (фенил.), 149,68 (фенил.), 131,98 (С-16), 133,86 (С-17), 134,71 (С-18), 135,09 (С-19), 135,76 (С-20), 135,98 (С-21), 136,52 (С-22), 137,90 (С-23), 147,01 (С-3), 166,27 (С-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup> m/z 865,93, найдено: 865,69.

**N-(4-N-Диметиламинобензил)люцензомицин (IV).** Выход 66 %, мелкие кристаллы белого цвета, т. пл. 142 – 147 °С (разл.),  $R_f$  0,56. Спектр ЯМР  $^1H$  (Me-OH-d<sub>4</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0,95 (т, 3H, 29-CH<sub>3</sub>), 1,10 (д, 1H,  $J_{6eq,7}$  11,0 Гц, Н-6eq), 1,14 (дд, 1H,  $J_{10ax,11}$  11,2 Гц,  $J_{10ax,10eq}$  12,4 Гц, Н-10ax), 1,17 (с, 3H, Н-6'-CH<sub>3</sub>), 1,28 (м, 2H, Н-27), 1,39 (м, 2H, Н-28), 1,47 (м, 2H, Н-26), 1,49 (д, 1H,  $J_{8ax,8eq}$  14,2 Гц, Н-8ax), 1,51 (дд, 1H,  $J_{14ax,14eq}$  14,0 Гц,  $J_{14eq,15}$  2,0 Гц, Н-14ax), 1,60 (с, 1H, Н-8eq), 1,89 (д, 1H,  $J_{10eq,11}$  4,8 Гц, Н-10eq), 1,93 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц, Н-12), 2,01 (дд, 1H,  $J_{6ax,6eq}$  14,4 Гц,  $J_{6ax,7}$  0,9 Гц, Н-6ax), 2,13 (дд, 1H,  $J_{24ax,24eq}$  13,5 Гц,  $J_{24ax,25}$  11,0 Гц, Н-24ax), 2,28 (д, 1H,  $J_{14eq,15}$  3,5 Гц, Н-14eq), 2,28 (д, 1H,  $J_{24eq,25}$  5,6 Гц, Н-24eq), 2,71 (дд, 1H,  $J_{5,6ax}$  1,8 Гц,  $J_{5,6eq}$  8,3 Гц, Н-5), 2,83 [с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3,04 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, Н-4), 3,11 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, Н-3'), 3,20 (д, 1H,  $J_{5',6'Me}$  6,5 Гц, Н-5'), 3,31 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, Н-4'), 3,67 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph-CH<sub>2</sub>), 3,86 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, Н-2'), 4,21 (д, 1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, Н-11), 4,29 (дд, 1H,  $J_{7,8ax}$  1,3 Гц,  $J_{7,8eq}$  10,2 Гц, Н-7), 4,37 (дд, 1H,  $J_{13,14ax}$  8,4 Гц,  $J_{13,14eq}$  1,2 Гц, Н-13), 4,43 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, Н-15), 4,51 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, Н-1'), 4,73 (м, 1H, Н-25), 5,49 (дд, 1H,  $J_{23,24ax}$  8,8 Гц,  $J_{23,24eq}$  2,5 Гц, Н-23), 5,87 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, Н-16), 6,00 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, Н-2), 6,05 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, Н-22), 6,13 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, Н-17), 6,15 (с, 1H, Н-20), 6,17 (с, 1H, Н-21), 6,29 (с, 1H, Н-19), 6,33 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, Н-3), 6,47 (с, 1H, Н-18), 6,72 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.), 6,94 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, фенил.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14,21 (С-29), 17,91 (С-6'), 19,23 [N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 21,38 (С-28), 26,79 (С-27), 32,05 (С-26), 40,23 (С-6), 42,98 (С-10), 43,46 (С-14), 44,99 (С-24), 48,12 (С-8), 56,81 (Ph-CH<sub>2</sub>), 57,24 (С-4), 57,16 (С-3'), 61,02 (С-5), 61,81 (С-12), 68,73 (С-13), 69,05 (С-11), 69,53 (С-7), 72,61 (С-25), 73,40 (С-2'), 75,36 (С-4'), 75,76 (С-5'), 81,03 (С-15), 100,14 (С-9), 101,53 (С-1'), 126,73 (С-2), 114,12 (фенил.), 127,85 (фенил.), 133,07 (фенил.), 147,62 (фенил.), 131,41 (С-16), 133,76 (С-17), 134,22 (С-18), 134,93 (С-19), 135,64 (С-20), 136,02 (С-21), 136,87 (С-22), 138,90 (С-23), 144,08 (С-3), 168,15 (С-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для C<sub>45</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>Na ([M + Na]<sup>+</sup> m/z 863,99, найдено: 863,80.

**N-(4-Фторбензил)люцензомицин (V).** Выход 72 %, мелкие кристаллы кремового цвета, т. пл. 151 – 156 °С (разл.),  $R_f$  0,44. Спектр ЯМР  $^1H$  (Me-OH-d<sub>4</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0,95 (т, 3H, 29-CH<sub>3</sub>), 1,10 (д, 1H,  $J_{6eq,7}$  11,0 Гц, Н-6eq), 1,20 (дд, 1H,  $J_{10ax,11}$  11,2 Гц,  $J_{10ax,10eq}$  12,4 Гц, Н-10ax), 1,23 (с, 3H, Н-6'-CH<sub>3</sub>), 1,25 (м, 2H, Н-27), 1,33 (м, 2H, Н-28), 1,44 (м, 2H, Н-26), 1,60 (д, 1H,  $J_{8ax,8eq}$  14,2 Гц, Н-8ax), 1,64 (дд, 1H,  $J_{14ax,14eq}$  14,0 Гц,  $J_{14eq,15}$  2,0 Гц, Н-14ax), 1,71 (с, 1H, Н-8eq), 1,91 (д, 1H,  $J_{10eq,11}$  4,8 Гц, Н-10eq), 1,97 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц,

H-12), 2,09 (дд, 1H,  $J_{6ax,6eq}$  14,4 Гц,  $J_{6ax,7}$  0,9 Гц, H-6ax), 2,31 (дд, 1H,  $J_{24ax, 24eq}$  13,5 Гц,  $J_{24ax, 25}$  11,0 Гц, H-24ax), 2,35 (д, 1H,  $J_{14eq, 15}$  3,5 Гц, H-14eq), 2,42 (д, 1H,  $J_{24eq, 25}$  5,6 Гц, H-24eq), 2,95 (дд, 1H,  $J_{5,6ax}$  1,8 Гц,  $J_{5,6eq}$  8,3 Гц, H-5), 3,18 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, H-4), 3,23 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, H-3'), 3,30 (д, 1H,  $J_{5', 6'Me}$  6,5 Гц, H-5'), 3,42 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, H-4'), 3,69 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph-CH<sub>2</sub>), 4,11 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, H-2'), 4,23 (д, 1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, H-11), 4,31 (дд, 1H,  $J_{7,8ax}$  1,3 Гц,  $J_{7,8eq}$  10,2 Гц, H-7), 4,37 (дд, 1H,  $J_{13,14ax}$  8,4 Гц,  $J_{13,14eq}$  1,2 Гц, H-13), 4,41 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, H-15), 4,69 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, H-1'), 4,81 (м, 1H, H-25), 5,50 (дд, 1H,  $J_{23,24ax}$  8,8 Гц,  $J_{23, 24eq}$  2,5 Гц, H-23), 5,99 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, H-16), 6,12 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, H-2), 6,19 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, H-22), 6,27 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, H-17), 6,33 (с, 1H, H-20), 6,38 (с, 1H, H-21), 6,31 (с, 1H, H-19), 6,47 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, H-3), 6,70 (с, 1H, H-18), 6,92 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, феноил.), 7,10 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, феноил.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 14,26 (C-29), 18,09 (C-6'), 21,42 (C-28), 27,06 (C-27), 31,44 (C-26), 41,23 (C-6), 42,54 (C-10), 43,33 (C-14), 44,78 (C-24), 47,50 (C-8), 56,85 (Ph-CH<sub>2</sub>), 57,08 (C-4), 57,36 (C-3'), 60,49 (C-5), 61,71 (C-12), 68,55 (C-13), 68,98 (C-11), 69,32 (C-7), 71,45 (C-25), 73,11 (C-2'), 74,50 (C-4'), 75,67 (C-5'), 82,03 (C-15), 99,49 (C-9), 100,12 (C-1'), 125,96 (C-2), 115,38 (фенил.), 128,50 (фенил.), 139,14 (фенил.), 151,92 (фенил.), 131,08 (C-16), 132,90 (C-17), 133,67 (C-18), 133,94 (C-19), 134,57 (C-20), 134,97 (C-21), 135,24 (C-22), 137,83 (C-23), 144,17 (C-3), 166,80 (C-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>FNO<sub>13</sub>Na ([M + Na])<sup>+</sup> m/z 838,92, найдено: 838,75.

**N-(4-Хлорбензил)люцензومیцин (VI).** Выход 66 %, мелкие кристаллы белого цвета, т. пл. 135 – 141 °C (разл.), R<sub>f</sub> 0,46. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>), δ, м.д.: 0,90 (т, 3H, 29-CH<sub>3</sub>), 1,13 (д, 1H,  $J_{6eq,7}$  11,0 Гц, H-6eq), 1,20 (дд, 1H,  $J_{10ax,11}$  11,2 Гц,  $J_{10ax,10eq}$  12,4 Гц, H-10ax), 1,25 (с, 3H, H-6'-CH<sub>3</sub>), 1,25 (м, 2H, H-27), 1,33 (м, 2H, H-28), 1,44 (м, 2H, H-26), 1,59 (д, 1H,  $J_{8ax, 8eq}$  14,2 Гц, H-8ax), 1,62 (дд, 1H,  $J_{14ax,14eq}$  14,0 Гц,  $J_{14eq,15}$  2,0 Гц, H-14ax), 1,69 (с, 1H, H-8eq), 1,98 (д, 1H,  $J_{10eq, 11}$  4,8 Гц, H-10eq), 2,04 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц, H-12), 2,09 (дд, 1H,  $J_{6ax,6eq}$  14,4 Гц,  $J_{6ax,7}$  0,9 Гц, H-6ax), 2,18 (дд, 1H,  $J_{24ax, 24eq}$  13,5 Гц,  $J_{24ax, 25}$  11,0 Гц, H-24ax), 2,24 (д, 1H,  $J_{14eq, 15}$  3,5 Гц, H-14eq), 2,43 (д, 1H,  $J_{24eq, 25}$  5,6 Гц, H-24eq), 2,71 (дд, 1H,  $J_{5,6ax}$  1,8 Гц,  $J_{5,6eq}$  8,3 Гц, H-5), 3,25 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, H-4), 3,36 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, H-3'), 3,38 (д, 1H,  $J_{5', 6'Me}$  6,5 Гц, H-5'), 3,46 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, H-4'), 3,72 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph-CH<sub>2</sub>), 3,87 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, H-2'), 4,29 (д, 1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, H-11), 4,32 (дд, 1H,  $J_{7,8ax}$  1,3 Гц,  $J_{7,8eq}$  10,2 Гц, H-7), 4,39 (дд, 1H,  $J_{13,14ax}$  8,4 Гц,  $J_{13,14eq}$  1,2 Гц, H-13), 4,43 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, H-15), 4,57 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, H-1'), 4,71 (м, 1H, H-25), 5,43 (дд, 1H,  $J_{23,24ax}$  8,8 Гц,  $J_{23, 24eq}$  2,5 Гц, H-23), 5,90 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, H-16), 6,02 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, H-2), 6,11 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, H-22), 6,16 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, H-17), 6,19 (с, 1H, H-20), 6,22 (с, 1H, H-21), 6,31 (с, 1H, H-19), 6,39 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, H-3), 6,46 (с, 1H, H-18), 7,05 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, феноил.), 7,48 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, феноил.). Спектр ЯМР

<sup>13</sup>C, δ, м.д.: 14,26 (C-29), 18,09 (C-6'), 21,42 (C-28), 27,06 (C-27), 31,94 (C-26), 41,65 (C-6), 42,49 (C-10), 43,22 (C-14), 44,31 (C-24), 47,63 (C-8), 56,08 (C-4), 56,72 (Ph-CH<sub>2</sub>), 57,35 (C-3'), 60,09 (C-5), 61,53 (C-12), 68,58 (C-13), 69,03 (C-11), 69,77 (C-7), 72,12 (C-25), 73,61 (C-2'), 74,30 (C-4'), 75,68 (C-5'), 81,05 (C-15), 99,39 (C-9), 100,42 (C-1'), 125,98 (C-2), 120,93 (фенил.), 128,57 (фенил.), 132,36 (фенил.), 141,61 (фенил.), 130,34 (C-16), 133,24 (C-17), 133,49 (C-18), 134,12 (C-19), 134,77 (C-20), 134,94 (C-21), 135,62 (C-22), 137,71 (C-23), 145,36 (C-3), 168,14 (C-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>ClNO<sub>13</sub>Na ([M + Na])<sup>+</sup> m/z 855,37, найдено: 855,64.

**N-(4-Бромбензил)люцензومیцин (VII).** Выход 70 %, мелкие кристаллы светло-желтого цвета, т. пл. 157 – 162 °C (разл.), R<sub>f</sub> 0,41. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>), δ, м.д.: 0,92 (т, 3H, 29-CH<sub>3</sub>), 1,18 (д, 1H,  $J_{6eq,7}$  11,0 Гц, H-6eq), 1,25 (дд, 1H,  $J_{10ax,11}$  11,2 Гц,  $J_{10ax,10eq}$  12,4 Гц, H-10ax), 1,25 (с, 3H, H-6'-CH<sub>3</sub>), 1,29 (м, 2H, H-27), 1,38 (м, 2H, H-28), 1,49 (м, 2H, H-26), 1,51 (д, 1H,  $J_{8ax, 8eq}$  14,2 Гц, H-8ax), 1,55 (дд, 1H,  $J_{14ax,14eq}$  14,0 Гц,  $J_{14eq,15}$  2,0 Гц, H-14ax), 1,63 (с, 1H, H-8eq), 1,91 (д, 1H,  $J_{10eq, 11}$  4,8 Гц, H-10eq), 1,94 (т, 1H,  $J_{12,13}$  10,5 Гц, H-12), 2,02 (дд, 1H,  $J_{6ax,6eq}$  14,4 Гц,  $J_{6ax,7}$  0,9 Гц, H-6ax), 2,17 (дд, 1H,  $J_{24ax, 24eq}$  13,5 Гц,  $J_{24ax, 25}$  11,0 Гц, H-24ax), 2,23 (д, 1H,  $J_{14eq, 15}$  3,5 Гц, H-14eq), 2,32 (д, 1H,  $J_{24eq, 25}$  5,6 Гц, H-24eq), 2,58 (дд, 1H,  $J_{5,6ax}$  1,8 Гц,  $J_{5,6eq}$  8,3 Гц, H-5), 3,04 (д, 1H,  $J_{4,5}$  1,5 Гц, H-4), 3,11 (д, 1H,  $J_{3',4'}$  9,0 Гц, H-3'), 3,22 (д, 1H,  $J_{5', 6'Me}$  6,5 Гц, H-5'), 3,30 (д, 1H,  $J_{4',5'}$  9,0 Гц, H-4'), 3,66 (д, 2H,  $J$  13,4 Гц, Ph-CH<sub>2</sub>), 3,91 (д, 1H,  $J_{2',3'}$  3,5 Гц, H-2'), 4,20 (д, 1H,  $J_{11,12}$  10,5 Гц, H-11), 4,24 (дд, 1H,  $J_{7,8ax}$  1,3 Гц,  $J_{7,8eq}$  10,2 Гц, H-7), 4,31 (дд, 1H,  $J_{13,14ax}$  8,4 Гц,  $J_{13,14eq}$  1,2 Гц, H-13), 4,37 (д, 1H,  $J_{15,16}$  8,3 Гц, H-15), 4,47 (д, 1H,  $J_{1',2'}$  1,0 Гц, H-1'), 4,61 (м, 1H, H-25), 5,49 (дд, 1H,  $J_{23,24ax}$  8,8 Гц,  $J_{23, 24eq}$  2,5 Гц, H-23), 5,89 (д, 1H,  $J_{16,17}$  15,2 Гц, H-16), 6,00 (дд, 1H,  $J_{2,3}$  15,8 Гц,  $J_{2,4}$  0,6 Гц, H-2), 6,06 (д, 1H,  $J_{22,23}$  15,4 Гц, H-22), 6,13 (д, 1H,  $J_{17,18}$  10 Гц, H-17), 6,17 (с, 1H, H-20), 6,19 (с, 1H, H-21), 6,24 (с, 1H, H-19), 6,32 (д, 1H,  $J_{3,4}$  7,5 Гц, H-3), 6,40 (с, 1H, H-18), 7,01 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, феноил.), 7,38 (д, 2H,  $J$  8,2 Гц, феноил.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 14,26 (C-29), 18,19 (C-6'), 21,42 (C-28), 27,06 (C-27), 32,72 (C-26), 41,39 (C-6), 42,35 (C-10), 43,30 (C-14), 44,67 (C-24), 47,59 (C-8), 56,07 (C-4), 56,79 (Ph-CH<sub>2</sub>), 57,62 (C-3'), 60,58 (C-5), 61,46 (C-12), 68,48 (C-13), 68,99 (C-11), 69,53 (C-7), 71,85 (C-25), 73,26 (C-2'), 74,33 (C-4'), 75,59 (C-5'), 81,06 (C-15), 99,38 (C-9), 100,45 (C-1'), 126,09 (C-2), 121,16 (фенил.), 129,14 (фенил.), 131,42 (фенил.), 142,56 (фенил.), 130,48 (C-16), 133,39 (C-17), 133,92 (C-18), 134,21 (C-19), 134,68 (C-20), 134,92 (C-21), 135,25 (C-22), 137,73 (C-23), 144,97 (C-3), 168,06 (C-1). Масс-спектр (MALDI TOF): вычислено для C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>BrNO<sub>13</sub>Na ([M + Na])<sup>+</sup> m/z 899,83, найдено: 899,57.

В качестве препарата сравнения при проведении всех биологических исследований использовали ЛМ.

Острую токсичность ( $LD_{50}$ ) N-бензильных производных ЛМ I – VII изучали на беспородных белых мышках-самцах массой 18 – 20 г, которые содержались на стандартном рационе питания в условиях естественного освещения помещения при комнатной температуре. Группы животных были составлены из 10 особей, продолжительность наблюдений 5 сут. Соединения разбавляли 0,5 % водным раствором карбоксиметилцеллюлозы и в виде суспензии испытывали при внутрибрюшинном введении. По результатам испытаний рассчитывали  $LD_{50}$  производных ЛМ I – VII методом Кербера [46, 47]. Фармакологические эксперименты проведены в полном соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей (ЕТС № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.) [48].

Определение противогрибковой активности N-бензильных производных ЛМ I – VII в отношении 21 возбудителя различных микотических инфекций проводили в соответствии со стандартом NCCLS M27 методом серийных разведений [49, 50] в жидкой питательной среде [51]. Минимальная фунгистатическая концентрация (МФСК) устанавливалась по результатам визуальной оценки интенсивности роста тест-культуры в опытных и контрольных пробирках на основании 3-кратных повторностей.

Перед изучением противовирусного действия N-бензильных производных ЛМ I – VII предварительно определяли токсичность на 10 – 11-дневных развивающихся куриных эмбрионах путем введения соединений в аллантоисную полость или на хорионаллантоисную оболочку (ХАО). На каждое разведение использовали по 10 эмбрионов, которые инкубировали в термостате при температуре до вылупления, овоскопируя каждые 2 дня.

Противовирусную активность N-бензильных производных ЛМ I – VII в опытах *in ovo* изучали в отношении ДНК-содержащего вируса осповакцины, используя штамм Л-ИВП 01.72. Рабочие титры вируса осповакцины составляли  $10^{-6}$  –  $10^{-8}$  ООЕ/мл (ООЕ — оспообразующие единицы). Вирусосодержащий материал готовили на растворе Мак-Ильвейна [52]. Испытуемые вещества вводили на ХАО 10 – 11-дневных куриных эмбрионов по профилактической схеме (за 1 ч до введения вируса) и по лечебной схеме (через 1 ч после заражения вирусом). Инкубацию эмбрионов осуществляли в течение 48 – 72 ч при 37 °С. Подсчет оспин проводили на ХАО эмбриона.

Противовирусную активность N-бензильных производных ЛМ I – VII изучали в отношении РНК-содержащего вируса — онкогенного вируса саркомы Рауса (BCP) [штамм RSV (RSV-1)] на развивающихся куриных эмбрионах. После определения токсичности соединения вводили при испытании с BCP на ХАО 10 – 11-дневных развивающихся куриных эмбрионов

по профилактической и лечебной схемам. Число очагов неопластической трансформации на ХАО эмбрионов подсчитывали на 8 день после инкубации при 37 °С.

Наличие вируса в эмбрионах определяли в реакции гемагглютинации с куриными эритроцитами в аллантоисной жидкости опытных и контрольных эмбрионов. Контрольным эмбрионам вместо исследуемых веществ вводили изотонический раствор хлорида натрия.

Противовирусную активность испытанных соединений в опытах *in ovo* оценивали по индексу защиты (ИЗ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЗ} = \left\{ \frac{\% \text{ вирусинфицированных эмбрионов в контроле} - \% \text{ вирусинфицированных эмбрионов в опыте}}{\% \text{ вирусинфицированных эмбрионов в контроле}} \right\} \cdot 100.$$

N-бензильные производные ЛМ (I – VII) изучали в отношении всех модельных вирусов не менее чем в 3 сериях опытов. Статистическая обработка результатов, полученных при проведении вирусологических исследований, осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики [53]. Достоверность различий определялась по критерию *t* Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Биологические испытания показали, что острая токсичность ( $LD_{50}$ ) N-бензильных производных ЛМ I – VII в 6 раз меньше, чем у исходного антибиотика [2, 12, 43], и варьировала от 225 до 240 мг/кг (белые мыши, внутрибрюшинно).

В связи с тем, что тетраеновые полиеновые антибиотики нистатин и пимарицин широко используются для лечения многих клинических форм кандидоза [14 – 17], особое внимание при проведении биологических испытаний было уделено изучению антифунгального действия полученных N-бензильных производных ЛМ I – VII в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так, биологическими исследованиями обнаружено, что производные ЛМ I – VII обладали высокой антифунгальной активностью в отношении 6 тест-культур рода *Candida*, причем соединения V – VII проявили противогрибковое действие в отношении *Candida krusei*, *Candida utilis*, *Candida tropicalis* и *Candida guilliermondii* на уровне ЛМ, а в отношении *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* их антифунгальная активность превышала исходный антибиотик (табл. 1). Другие соединения I – IV проявили противогрибковое действие в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* на уровне ЛМ или уступали ему. N-Бензильные производные ЛМ III – VII проявили антифунгальную активность на уровне исходного антибиотика в отношении возбудителя бластомикоза (*Blastomyces dermatitidis*), в то время как производные

I и II уступали ЛМ. Из всех изученных соединений только производные VI и VII оказывали антифунгальное действие на уровне ЛМ в отношении возбудителей трихофитии (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*) и гистоплазмоза (*Histoplasma capsulatum*), остальные производные I–V уступали исходному антибиотику. Производные ЛМ V и VII проявили более высокую противогрибковую активность в отношении возбудителей хромомикоза (*Cladosporium carrionii*), аспергиллеза (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*), плесневого микоза (*Penicillium granulatum*) и адиаспиромикоза (*Emmonsia crescens*), чем ЛМ, противогрибковое действие соединения VI было на уровне ЛМ, а соединения I–IV уступали исходному антибиотику. Возбудители споротрихоза (*Sporotrichum schenkii*), хромомикоза (*Hormodendron species*, *Hormodendron pedrosoi*), дерматомикоза (*Microsporum canis*) и фикомикоза (*Rhizopus nigricans*, *Mucor mucedo*) оказались более чувствительными к ЛМ, чем к N-бензильным производным ЛМ I–VII (табл. 1).

Биологические испытания показали, что наибольшей противогрибковой активностью обладали производные ЛМ V–VII, содержащие атомы галогенов в *para*-положении бензольного кольца. Отмечено, что наименьшую антифунгальную активность проявили соединения I и II, содержащие окси- и метоксигруппу в *para*-положении бензольного кольца соответственно. Аналогичная закономерность обнаружена ранее для гидрофосфорильных производных ЛМ [35].

Ранее различными авторами была обнаружена неспецифичная для ПМА антивирусная и противоопухолевая активность [54–56]. В работах [57–59] выяв-

лен механизм действия этих антифунгальных антибиотиков, который обуславливает переориентацию липидного (стеринового) компонента поверхностной оболочки вириона или вирусспецифических рецепторов цитоплазматической мембраны клеток, что приводит к инактивации вируса или препятствует проникновению вируса в чувствительную клетку. Ввиду этого представляло интерес изучить противовирусную активность полученных N-бензильных производных ЛМ I–VII.

Изучение токсичности соединений I–VII на 10–11-дневных развивающихся куриных эмбрионах показало, что все эти соединения отличались меньшей токсичностью по сравнению с исходным ЛМ (табл. 2). Из всех изученных производных ЛМ наименьшая токсичность отмечалась у соединений V и VII, наибольшая — у соединения I и III. Противовирусную активность N-бензильных производных ЛМ I–VII в отношении модельных вирусов изучали в опытах *in ovo* в дозах, составляющих 1/5 LD<sub>50</sub>. Как показали биологические испытания, ИЗ производных ЛМ V–VII в отношении вируса осповакцины соединений был выше, а для соединения III находился на уровне исходного антибиотика (табл. 2). Значения ИЗ производных ЛМ I, II и IV в отношении вируса осповакцины были ниже, чем у исходного антибиотика.

Особый интерес представляют данные, полученные при изучении N-бензильных производных ЛМ на модели РНК-содержащего ретровируса саркомы Рауса (BCR), поскольку эта модель предложена как адекватная ретровирусная модель для скрининга и изучения препаратов против СПИДа [60, 61]. Представленные в табл. 2 данные показывают, что соединения V и VII

Таблица 1

Минимальная фунгистатическая концентрация N-бензильных производных люцензомицина I–VII (мкг/мл)

Тест-культура	Соединение							Люцензомицин
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
<i>Candida albicans</i>	6,25	6,25	3,12	3,12	1,56	1,56	1,56	3,12
<i>Candida utilis</i>	3,12	3,12	6,25	6,25	1,56	1,56	1,56	1,56
<i>Candida tropicalis</i>	3,12	3,12	3,12	6,25	1,56	1,56	1,56	1,56
<i>Candida krusei</i>	6,25	6,25	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12	3,12
<i>Candida parapsilosis</i>	12,5	6,25	12,5	12,5	3,12	3,12	3,12	6,25
<i>Candida guilliermondii</i>	25,0	25,0	25,0	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	25,0	12,5	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25
<i>Histoplasma capsulatum</i>	50,0	25,0	25,0	25,0	25,0	12,5	12,5	12,5
<i>Trichophyton rubrum</i>	25,0	25,0	12,5	12,5	12,5	6,25	6,25	6,25
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	25,0	12,5	25,0	12,5	12,5	3,12	3,12	3,12
<i>Cladosporium carrionii</i>	50,0	50,0	50,0	50,0	6,25	25,0	12,5	25,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12,5	12,5	6,25	6,25	1,56	3,12	1,56	3,12
<i>Aspergillus niger</i>	25,0	25,0	12,5	12,5	3,12	6,25	3,12	6,25
<i>Penicillium granulatum</i>	50,0	25,0	25,0	25,0	6,25	12,5	6,25	12,5
<i>Sporotrichum schenkii</i>	100,0	50,0	50,0	50,0	25,0	25,0	25,0	12,5
<i>Rhizopus nigricans</i>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0
<i>Mucor mucedo</i>	100,0	50,0	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0	25,0
<i>Microsporum canis</i>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0
<i>Hormodendron species</i>	100,0	50,0	50,0	50,0	12,5	12,5	12,5	6,25
<i>Hormodendron pedrosoi</i>	100,0	100,0	50,0	50,0	25,0	50,0	25,0	12,5
<i>Emmonsia crescens</i>	50,0	50,0	50,0	50,0	6,25	25,0	12,5	25,0

## Токсичность и противовирусная активность N-бензильных производных люцензомицина (I – VII)

Соединение	Токсичность, мг/эмбрион		Индекс защиты, %			
			вирус осповакцины		BCP	
	LD <sub>50</sub>	МПД	профилактическая схема	лечебная схема	профилактическая схема	лечебная схема
I	250	150	43,7	34,6	23,6	18,4
II	300	200	42,8	33,9	33,8	29,6
III	250	150	50,6	42,9	65,9	57,0
IV	400	300	39,4	31,6	37,3	29,2
V	500	400	68,3	60,5	78,9	73,1
VI	400	350	61,2	57,6	66,7	58,0
VII	450	350	70,1	65,4	76,4	67,5
Люцензомицин	150	100	50,9	43,0	66,1	57,3

МПД — максимальная переносимая доза.

проявили высокую противовирусную активность в отношении ВСР, значения ИЗ этих соединений превышали ИЗ ЛМ, причем выраженное подавление очагов неопластической трансформации наблюдалось как при профилактической, так и при лечебной схемах введения. Соединения III и VI обладали противовирусной активностью на уровне ЛМ, а соединения I, II и IV уступали исходному антибиотику по противовирусной активности в отношении ВСР.

Таким образом, химическая модификация ЛМ в условиях реакции восстановительного аминирования приводит к получению малотоксичных N-бензильных производных этого тетраенового макролидного антибиотика, обладающих высоким антифунгальным действием в отношении возбудителей микозов, а также выраженной противовирусной активностью.

В заключение следует отметить, что химическая модификация ПМА, не нашедших применение в медицинской практике из-за неприемлимых медико-биологических свойств (узкий спектр биологической активности, высокая токсичность, малая биодоступность, низкая растворимость в воде, трудная переносимость при системном использовании и др.), может рассматриваться как перспективное направление поиска потенциальных антимикотиков, по сравнению с разработкой новых препаратов, прежде всего с экономической точки зрения. Известно, что количество доступных и разрешенных к применению системных противогрибковых антибиотиков на сегодняшний день недостаточно [62 – 64], а прогресс в создании новых антифунгальных препаратов не в полной мере соответствует темпам роста распространенности микологических заболеваний, и в частности инвазивных грибковых инфекций, которые являются реально существующей и растущей проблемой современной медицины [65 – 67]. Кроме того, применение полусинтетических производных ЛМ в качестве потенциальных антимикотиков является перспективным в связи с тем, что в последние годы обнаружена резистентность патогенных грибковых микроорганизмов к действию ПМА, широко используемых в лекарственной терапии микозов различной этиологии [68 – 72].

## ЛИТЕРАТУРА

1. F. Arcamone, C. Bertazzoli, A. Di Marco, et al., *Giornale Microbiol.*, No. 4, 119 – 128 (1957).
2. F. Arcamone, M. Perego, *Annali Chim.*, No. 49, 345 – 351 (1959).
3. D. G. Manwaring, R. W. Rikards, G. Gaudiano, V. Nicolla, *J. Antibiot.*, **22**(11), 545 – 550 (1969).
4. G. Gaudiano, P. Bravo, G. Mauri, *Chim. l'Industria*, **48**(12), 1327 – 1328 (1966).
5. G. Gaudiano, P. Bravo, A. Quilico, *Tetrahedron Let.*, No. 30, 3559 – 3565 (1966).
6. G. Gaudiano, P. Bravo, A. Quilico, et al., *Tetrahedron Let.*, No. 30, 3567 – 3571 (1966).
7. C. N. Chong, R. W. Rickards, *Tetrahedron Let.*, No. 49, 5053 – 5056 (1972).
8. K. Dornberger, D. Voigt, W. Ihn, et al., *Tetrahedron*, **32**(24), 3069 – 3073 (1976).
9. K. Dornberger, H. Thrum, G. Engelhardt, *Tetrahedron Let.*, No. 49, 4469 – 4472 (1976).
10. R. C. Pandey, K. L. Renhart, *J. Antibiot.*, **29**(10), 1035 – 1042 (1976).
11. A. Boicelli, G. Rappi, A. Ricci, et al., *Tetrahedron Let.*, No. 14, 1213 – 1214 (1978).
12. O. E. Graessle, H. F. Phares, H. J. Robinson, *Antibiot. Chemother.*, **12**(10), 608 – 617 (1962).
13. Y. Kawabe, G. Takimoto, T. Ikeda, et al., *Chemotherapy*, **14**(43), 309 – 312 (1966).
14. Ю. Д. Шенин, В. В. Белых, Р. А. Аравийский, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(2), 14 – 21 (1993); *Pharm. Chem. J.*, **27**(2), 84 – 92 (1993).
15. А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев, *Грибковые инфекции*, БИНОМ, Москва (2008), сс. 142 – 145.
16. А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев, *Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение*, Триада-Х, Москва (2001), сс. 187 – 188.
17. С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский, *Современная антимикробная химиотерапия*, ООО «Медицинское информационное агентство», Москва (2009), сс. 19 – 23.
18. V. Fanos, L. Cataldi, *J. Chemother.*, **12**(6), 463 – 470 (2000).
19. G. Deray, *J. Antimicrob. Chemother.*, **49**, Suppl. S1, 37 – 41 (2002).
20. J. F. Bernardo, R. Sabra, R. A. Branch, in: *Clinical Nephrotoxins*, M. E. De Broe (ed.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (Netherlands) (2003), pp. 199 – 222.
21. A. H. Thomas, *Analyst*, **101**(1202), 321 – 340 (1976).
22. M. T. Lamy-Freund, V. F. Ferreira, S. Schreier, *J. Antibiot.*, **38**(6), 753 – 757 (1985).
23. В. В. Белых, Ю. Д. Шенин, Э. Е. Нифантьев и др., *Антибиот. химиотер.*, **42**(12), 6 – 9 (1997).



24. В. В. Белахов, Ю. Д. Шенин, Б. И. Ионин, *Хим. пром.*, **90**(3), 128 – 132 (2013).
25. С. Н. Kaufman, P. L. Carver, *Drugs*, **53**(4), 539 – 549 (1997).
26. Н. V. Bossche, F. Dromer, I. Improvisi, et al., *Med. Mycol.*, **36**(1), 119 – 128 (1998).
27. D. A. Stevens, K. Holmberg, *Cur. Opinion Anti-infective Invest. Drugs*, **1**(3), 306 – 317 (1999).
28. Ю. Д. Шенин, В. В. Белахов, *Химия полиеновых макролидных антибиотиков, обзорная информация, серия "Лекарственные средства, экономика, технология и перспективы получения"*, вып. 6, ВНИИСЭНТИ, Москва (1989).
29. Ю. Д. Шенин, В. В. Белахов, *Антибиот. химиотерап.*, **42**(4), 34 – 46 (1997).
30. S. B. Zotchev, *Cur. Med. Chem.*, **10**(3), 211 – 223 (2003).
31. С. Е. Соловьева, Е. Н. Олсуфьева, М. Н. Преображенская, *Успехи химии*, **80**(2), 115 – 138 (2011).
32. E. Capuozzo, C. Crifo, C. Salerno, R. Strom, *Drugs Expl. Clin. Res.*, **12**(6 – 7), 19 – 26 (1986).
33. C. Salerno, E. Capuozzo, C. Cucco, and C. Crifo, *Biochimie*, **71**(1), 63 – 66 (1989).
34. C. Salerno, E. Capuozzo, C. Crifo, *J. Liposom. Res.*, **3**(3), 671 – 678 (1993).
35. V. V. Belakhov, V. A. Kolodyaznaya, B. I. Ionin, *Rus. J. Appl. Chem.*, **85**(9), 1454 – 1465 (2012).
36. Э. Е. Нифантьев, *Химия гидрофосфорильных соединений*, Наука, Москва (1983), сс. 78 – 87.
37. Р. А. Черкасов, В. И. Галкин, *Успехи химии*, **67**(10), 940 – 968 (1998).
38. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва (1991), сс. 244 – 245.
39. L. G. Wade, *Organic Chemistry*, Prentice Hall, Upper Saddle River (New Jersey, USA), (1999), pp. 886 – 888.
40. A. P. Davis, in: *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, V. M. Trost, I. Fleming (eds.), Pergamon Press, Oxford (1991), **8**, Chapter 1.12, pp. 283 – 305.
41. G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **27**(6), 395 – 404 (1998). (1996).
42. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. М. Кольцов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград (1983), сс. 166 – 174.
43. Л. А. Ветлугина, Е. Т. Никитина, *Противогрибковые полиеновые антибиотики*, Наука Алма-Ата (1980), сс. 15 – 16.
44. F.-M. Argamone, *Chem. Eur. J.*, **15**(32), 7774 – 7791 (2009).
45. W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann Press, Oxford (2012).
46. И. П. Ашмарин, А. А. Воробьев, *Статистические методы в микробиологических исследованиях*, Медгиз, Ленинград (1962), 180 с.
47. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963), 146 с.
48. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*, Strasbourg, 18.03.1986.
49. *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A*, Wayne (PA), USA, 1997.
50. A. Espinel-Ingroff, K. Boyle, D. J. Sheehan, *Mycopathologia*, **150**(3), 101 – 115 (2001).
51. J. H. Rex, M. A. Pfaller, J. N. Galgiani, et al., *Clin. Infect. Dis.*, **24**(2), 235 – 247 (1997).
52. В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева, *Руководство по клинической вакцинологии*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2006), 592 с.
53. Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2007), сс. 278 – 281.
54. A. Vertut-Croquin, J. Brajtburg, G. Medoff, *Cancer Res.*, **46**(12), 6054 – 6058 (1986).
55. A. Coune, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **24**(2), 117 – 121 (1988).
56. А. М. Feigin, *Med. Hypotheses*, **52**(5), 383 – 388 (1999).
57. М. А. Шнейдер, В. Кн.: *Успехи в области изучения и производства антибиотиков*, Труды Всесоюз. науч.-исслед. института антибиотиков (ВНИИА), издательство ВНИИА, Москва (1979), сс. 56 – 69.
58. М. А. Шнейдер, Е. Б. Штильбанс, Л. А. Рачковская, В. А. Полторак, *Антибиотики*, **28**(5), 352 – 357 (1983).
59. М. А. Шнейдер, *Молек. генетика, микробиология и вирусология*, № 5, 41 – 46 (1984).
60. М. А. Шнейдер, Н. К. Руденко, В. М. Кавсан, Р. Ш. Бибилашвили, *Молек. биол.*, **21**(3), 837 – 846 (1987).
61. М. А. Шнейдер, Н. П. Чижов, *Вопр. вирусологии*, **31**(1), 18 – 31 (1986).
62. Н. Н. Климов, А. В. Веселов, *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, **5**(4), 342 – 353 (2003).
63. Н. Н. Климов, А. С. Колбин, *Проблемы мед. микологии*, **7**(3), 3 – 11 (2005).
64. А. В. Веселов, *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, **9**(1), 73 – 80 (2007).
65. J. C. Gallagher, C. MacDougall, E. S. Dodds-Ashley, J. R. Perfect, *Expert Rev. Anti-Infective Ther.*, **2**(2), 253 – 268 (2004).
66. G. Maschmeyer, A. Haas, O. A. Cornely, *Drugs*, **67**(10), 1567 – 1601 (2007).
67. G. Maschmeyer, T. Calandria, N. Singh, et al., *Med. Micol.*, **47**(6), 571 – 583 (2009).
68. D. A. Stevens, K. Holmberg, *Cur. Opinion in Anti-Infective Investigational Drugs*, **1**(3), 306 – 317 (1999).
69. D. Sanglard, F. C. Odds, *Lancet Infectious Diseases*, **2**(2), 73 – 85 (2002).
70. J. S. Hamdan, R. C. Hahn, *Anti-Infective Agents Med. Chem.*, **5**(4), 403 – 412 (2006).
71. M. Slisz, B. Cybulska, J. Grzybowska, et al., *J. Antibiot.*, **60**(7), 436 – 446 (2007).
72. D. Sanglard, A. Coste, S. Ferrari, *FEMS Yeast Res.*, **9**(7), 1029 – 1050 (2009).

Поступила 21.11.14

## SYNTHESIS, ANTIFUNGAL AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF N-BENZYL DERIVATIVES OF TETRAENE MACROLIDE ANTIBIOTIC LUCENSOMYCIN

V. V. Belakhov<sup>1</sup>, A. V. Garabadzhiu<sup>2</sup>, V. A. Kolodyaznaya<sup>3</sup>, and O. V. Topkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Schulich Faculty of Chemistry, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

<sup>2</sup> Laboratory of Molecular Pharmacology, St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Department of Biotechnology, St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia

Reactions of the tetraene macrolide antibiotic lucensomycin with *p*-substituted aromatic aldehydes and sodium cyanoborohydride under conditions of the reaction of reductive amination resulted in formation of N-benzyl derivatives. Physicochemical, medical, and biological properties of the obtained derivatives of lucensomycin were studied. Biological investigations showed that N-benzyl derivatives of lucensomycin were low-toxicity agents and exhibited high antifungal and antiviral activity. The pharmacological tests showed that the acute toxicity (LD<sub>50</sub>) of the obtained derivatives of lucensomycin was 6 times as low as that of the initial antibiotic.

**Keywords:** polyene macrolide antibiotics; lucensomycin; chemical modification; N-benzyl derivatives; toxicity; antifungal activity; antiviral activity.