

СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ N-БЕНЗИЛПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАМИЦИНА В

© 2021 г. В. В. Белахов^{a,*}, Т. Б. Чистякова^b, Э. Э. Мусаев^b,
И. А. Смирнов^b, В. А. Колодязная^c

^a Технион – Израильский институт технологии (химический факультет), Хайфа, 3200008 Израиль

^b Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, 199013 Россия

^c Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: chvalery@technion.ac.il

Поступило в Редакцию 18 апреля 2021 г.

После доработки 11 мая 2021 г.

Принято к печати 14 мая 2021 г.

Реакции тетраенового макролидного антибиотика тетрамицина В с *para*-замещенными бензальдегидами и цианоборгидридом в условиях реакции восстановительного аминирования приводят к его N-бензилпроизводным. N-Бензилпроизводные тетрамицина В обладают высокой противогрибковой активностью, их острая токсичность в 7–8 раз меньше, чем у исходного антибиотика. Разработана интеллектуальная автоматизированная информационная система для оптимального выбора условий синтеза и применения в медицинской практике новых производных полиеновых макролидных антибиотиков.

Ключевые слова: полиеновые макролидные антибиотики, химическая модификация, тетрамицин В, N-бензилпроизводные, токсичность, противогрибковая активность

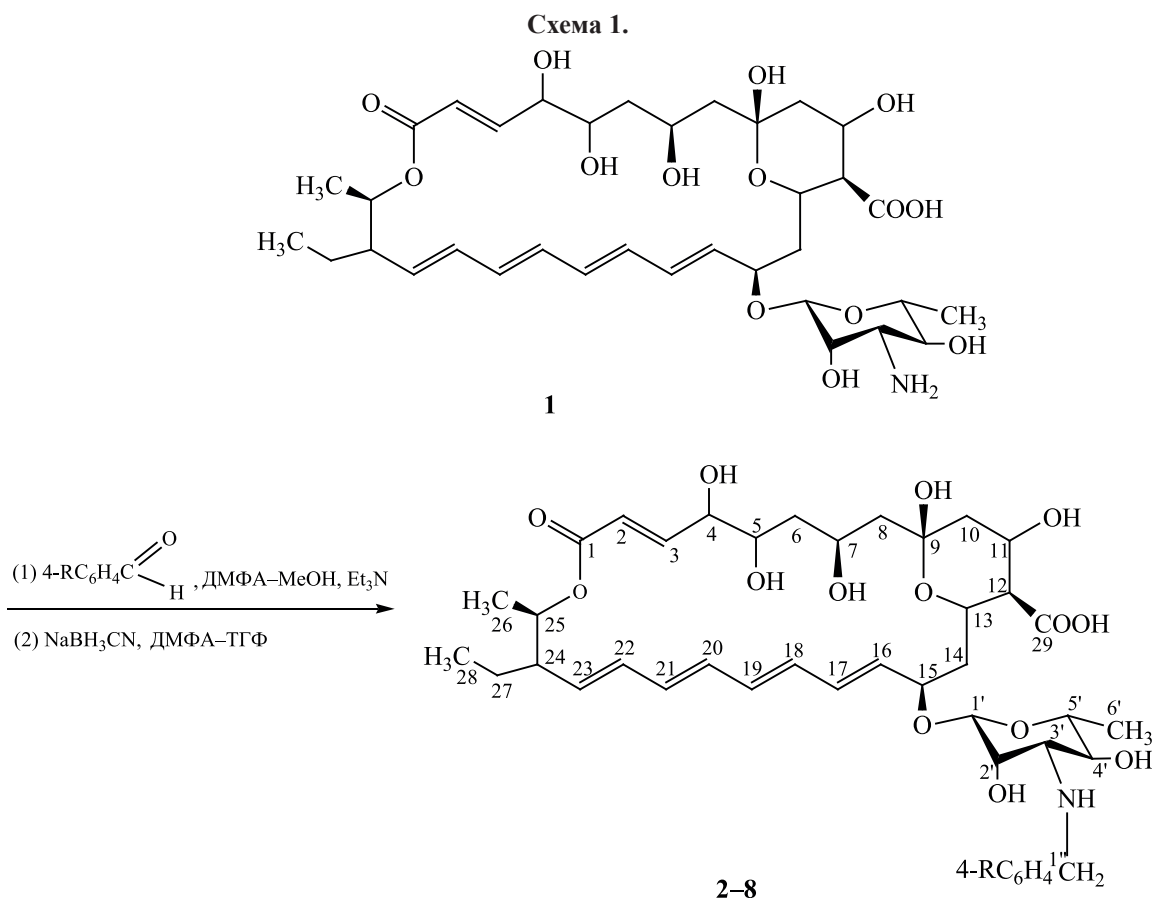
DOI: 10.31857/S0044460X21060081

Грибковые инфекции – одна из важнейших проблем здравоохранения. Рост грибковых заболеваний вызывается загрязнением окружающей среды, повышением радиоактивного фона, нерациональным применением антибиотиков широкого спектра действия, интенсивным использованием цитостатиков, иммунодепрессантов и рядом других факторов [1–3]. Инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой практической медицины, что связано с увеличением численности иммуноскомпроментированных популяций пациентов [4–9].

Применение антифунгальных препаратов, и прежде всего полиеновых макролидных антибиотиков, наиболее эффективно в терапии различных форм микозов. Полиеновые макролидные антибиотики – амфотерицин В, леворин, нистатин, пимарицин, кандидин и другие – широко при-

меняются в медицинской практике для лечения как поверхностных [4–6], так и глубоких микозов [10–12]. Это многочисленная группа (более 200) природных соединений, проявляющих активность в отношении дрожжей, дрожжеподобных и нитчатых грибов, как сапрофитных, так и патогенных видов [13–18]. Вместе с тем, полиеновые макролидные антибиотики, применяющиеся в медицинской практике, не в полной мере удовлетворяют потребности врачей-клиницистов из-за ограниченной эффективности, обусловленной низкой растворимостью в воде [4–6], высокой токсичностью (главным образом, нефротоксичностью) [7–9], а также из-за появления резистентных видов патогенных грибковых микроорганизмов [19, 20]. Поэтому ведется поиск новых производных полиеновых макролидных антибиотиков с улучшенными медико-биологическими свойствами. Химическая

Схема 1.



R = OH (2), MeO (3), NO₂ (4), Me₂N (5), F (6), Cl (7), Br (8).

модификация используемых в медицинской микологии полиеновых макролидных антибиотиков приводит к значительному снижению их токсичности, расширению спектра биологической активности, а также к улучшению их биофармацевтических свойств [21–27].

В последние годы нами проводилась модификация полиеновых макролидных антибиотиков из числа тех, которые не нашли применения в медицинской практике из-за неприемлемых медико-биологических свойств [28–30]. К ним относится тетраеновый макролидный противогрибковый антибиотик тетрамицин, полученный с помощью микробиологического синтеза в виде комплекса двух компонентов тетрамицина А и тетрамицина В [31]. Сведения о химической модификации тетрамицина отсутствуют. Ранее были получены малотоксичные гидрофосфорильные производные тетрамицина В, обладающие высокой биологиче-

ской активностью [32]. В развитие химической модификации тетрамицина В нами проведены его реакции с *para*-замещенными бензальдегидами и цианоборгидридом, исследована противогрибковая активность полученных производных и их острая токсичность

При взаимодействии тетрамицина В 1 с *para*-замещенными бензальдегидами и цианоборгидридом в условиях реакции восстановительного аминирования образуются соответствующие N-бензилпроизводные 2–8 (схема 1).

Реакция протекает в две стадии. На первой стадии конденсация бензальдегида с первичной аминогруппой углеводного фрагмента молекулы тетрамицина В приводит к образованию азометинового интермедиата. На второй стадии при восстановительном аминировании цианоборгидридом натрия образуются N-бензилпроизводные тетрамицина В 2–8. Аналогичный азометиновый

интермедиат образуется на первой стадии синтеза гидрофосфорильных производных тетраамицина В [32]; на второй стадии ароматический имин взаимодействует с фосфорноватистой кислотой в условиях реакции Кабачника–Филдса [33, 34].

Выбор *para*-замещенных бензальдегидов [4-гидрокси-, 4-метокси-, 4-нитро-, 4-(диметиламино)-, 4-фтор-, 4-хлор- и 4-бромбензальдегиды] объясняется большей устойчивостью ароматических иминов, образующихся на первой стадии [35], что важно при проведении химической модификации такой сложной и нестабильной органической молекулы, как тетраамицин В. Кроме того, бензольные циклы с заместителем в *para*-положении позволяют провести четкую идентификацию полученных N-бензилпроизводных тетраамицина В с помощью ЯМР (^1H и ^{13}C), ИК и УФ спектроскопии. Цианоборгидрид натрия – более мягкий восстановитель [36] и более приемлем в реакциях с природными биологически активными соединениями по сравнению, например, с боргидридом натрия [37, 38].

N-Бензилпроизводные тетраамицина В 2–8 представляют собой твердые вещества, не имеющие четкой температуры плавления и разлагающиеся при нагревании. Они легко растворяются в ДМСО и ДМФА, ограниченно растворяются в метаноле, этаноле, пиридине и ацетоне, не растворяются в воде, хлороформе, диэтиловом эфире, бензоле и гексане.

Структура N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 подтверждена с помощью ЯМР (^1H , ^{13}C , COSY, DEPT и HMQC), ИК и УФ спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H отмечаются сигналы протонов, характерные для тетраамицина В [39–41]; сигналы протонов метиленовых групп в бензильных фрагментах зафиксированы в области 3.64–3.72 м.д, сигналы протонов фенильной группы с заместителем в *para*-положении образуют систему двух пар магнитно неэквивалентных ядер ABA^1B^1 и представлены двумя дублетными сигналами в области 6.93–7.16 м. д. (J_{HH} 8.2 Гц), что согласуется с литературными данными [42].

В спектрах ЯМР ^{13}C N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 присутствуют сигналы атомов углерода антибиотика [40, 41], а также сигналы атомов углерода метиленовой группы бензильного фрагмента (PhCH_2) в области 56.35–56.47 м. д.

[42] и сигналы фенильных протонов в диапазоне 115.69–141.70 м. д. Присутствие метиленовой группы бензильного фрагмента подтверждается спектроскопией ЯМР DEPT.

В ИК спектрах соединений 2–8 кроме полос поглощения тетраамицина В [43] обнаружены полосы в области 3405–3425 и 1575–1587 cm^{-1} , характерные для связи N–H и для фенильных групп соответственно. В электронных спектрах поглощения N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 зафиксированы удельные показатели поглощения ($\epsilon^{1\%}_{1\text{ см}}$) 750, 1200, 1050 при длинах волн 290, 304 и 318 нм соответственно, характерные для тетраеновой сопряженной системы [31, 43, 44], а также максимумы поглощения фенильных групп в области 257–265 нм.

Из-за высокой токсичности тетраамицин не нашел применения в лекарственной терапии микозов ни в виде комплекса компонентов А и В, ни в виде отдельных компонентов тетраамицина А и тетраамицина В, в отличие от других макролидных антибиотиков – нистатина [45–48] и пимарицина [49–52], широко используемых в микологической практике для лечения многих клинических форм кандидозов.

Как показали результаты фармакологических испытаний, острая токсичность N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 в 7–8 раз меньше, чем у исходного антибиотика [44] (LD_{50} 350–400 мг/кг, белые мыши, внутрибрюшинно).

В связи с тем, что тетраеновые полиеновые антибиотики нистатин и пимарин широко используются в медицинской микологии для лечения кандидозов [4–10], особое внимание при проведении биологических испытаний было уделено изучению противогрибкового действия полученных N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Соединения 2–8 обладали высокой антифунгальной активностью в отношении 11 тест-культур рода *Candida*, причем соединения 6–8 проявили противогрибковое действие в отношении *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*, *Candida kefir*, *Candida lipolytica* и *Candida norvegensis* на уровне тетраамицина В, а в отношении *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* и *Candida krusei* их

Таблица 1. Минимальная фунгистатическая концентрация N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 (мкг/мл)

Тест-культура	2	3	4	5	6	7	8	Тетраамицин В
<i>Candida albicans</i>	6.25	6.25	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12
<i>Candida glabrata</i>	6.25	6.25	6.25	6.25	0.78	0.78	0.78	1.56
<i>Candida tropicalis</i>	6.25	6.25	3.12	6.25	0.78	0.78	0.78	1.56
<i>Candida krusei</i>	6.25	6.25	3.12	3.12	1.56	1.56	1.56	3.12
<i>Candida parapsilosis</i>	12.50	12.50	6.25	12.50	3.12	3.12	3.12	6.25
<i>Candida guilliermondii</i>	25.00	25.00	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50
<i>Candida utilis</i>	25.00	12.50	6.25	12.50	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Candida lusitanae</i>	50.00	25.00	12.50	25.00	12.50	12.50	12.50	12.50
<i>Candida kefyr</i>	25.00	25.00	12.50	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Candida lipolytica</i>	25.00	12.5	3.12	12.5	3.12	3.12	3.12	3.12
<i>Candida norvegensis</i>	50.00	50.00	50.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12.50	12.50	6.25	6.25	1.56	1.56	0.78	3.12
<i>Aspergillus niger</i>	25.00	25.00	12.50	12.50	3.12	1.56	3.12	6.25
<i>Cryptococcus neoformans</i>	50.00	25.00	25.00	25.00	6.25	6.25	3.12	12.50

противогрибковая активность превышала активность исходного антибиотика (табл. 1). Соединения 2–5 в отношении указанных выше тест-культур дрожжеподобных грибов рода *Candida* проявляли противогрибковую активность на уровне исходного антибиотика или уступали ему.

N-Бензилпроизводные тетраамицина В 6–8 проявили более высокую противогрибковую активность в отношении возбудителей аспергиллеза (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*) и криптококкоза (*Cryptococcus neoformans*), чем исходный антибиотик, в то время как производные 2–5 уступали ему по активности (табл. 1).

Таким образом, изучение противогрибкового действия N-бензилпроизводных тетраамицина В 2–8 выявило, что наибольшей противогрибковой активностью обладают соединения 6–8 с атомом галогена в *para*-положении бензольного кольца. Наименьшую противогрибковую активность проявляют соединения 2 и 3 с гидроксид- или метоксигруппой в *para*-положении бензольного кольца соответственно.

Следует подчеркнуть, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, патогенные грибы родов *Ascomycetes* (*Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*) и *Basidiomycetes* (*Cryptococcus neoformans*) вызывают тяжелые инвазивные микозы (кандидоз, аспергиллез и криптококкоз, соответственно), а также оппортунистические микозы у больных СПИД,

которые характеризуются высокой летальностью [10, 53]. Наиболее распространенным возбудителем кандидозов остается *Candida albicans*, на долю которого приходится около 90% (поверхностные кандидозы) и 50–70% (глубокие кандидозы) случаев заболеваний [4]. В последние годы отмечено значительное увеличение количества грибковых инфекций, вызываемых и другими видами, такими, как *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* и *Candida krusei* [53]. В связи с меньшей токсичностью и высокой противогрибковой активностью по сравнению с исходным антибиотиком в отношении именно этих тест-культур дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также в отношении тест-культур *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* и *Cryptococcus neoformans* N-бензилпроизводные тетраамицина В 6–8 перспективны для дальнейших медико-биологических исследований.

В заключение следует отметить, что химическая модификация полиеновых макролидных антибиотиков, не нашедших применения в медицинской практике из-за узкого спектра биологической активности, высокой токсичности, малой биодоступности, низкой растворимости в воде, трудной переносимости при системном использовании и др., может рассматриваться как более перспективное направление получения потенциальных антимикотиков, чем синтез новых соединений,

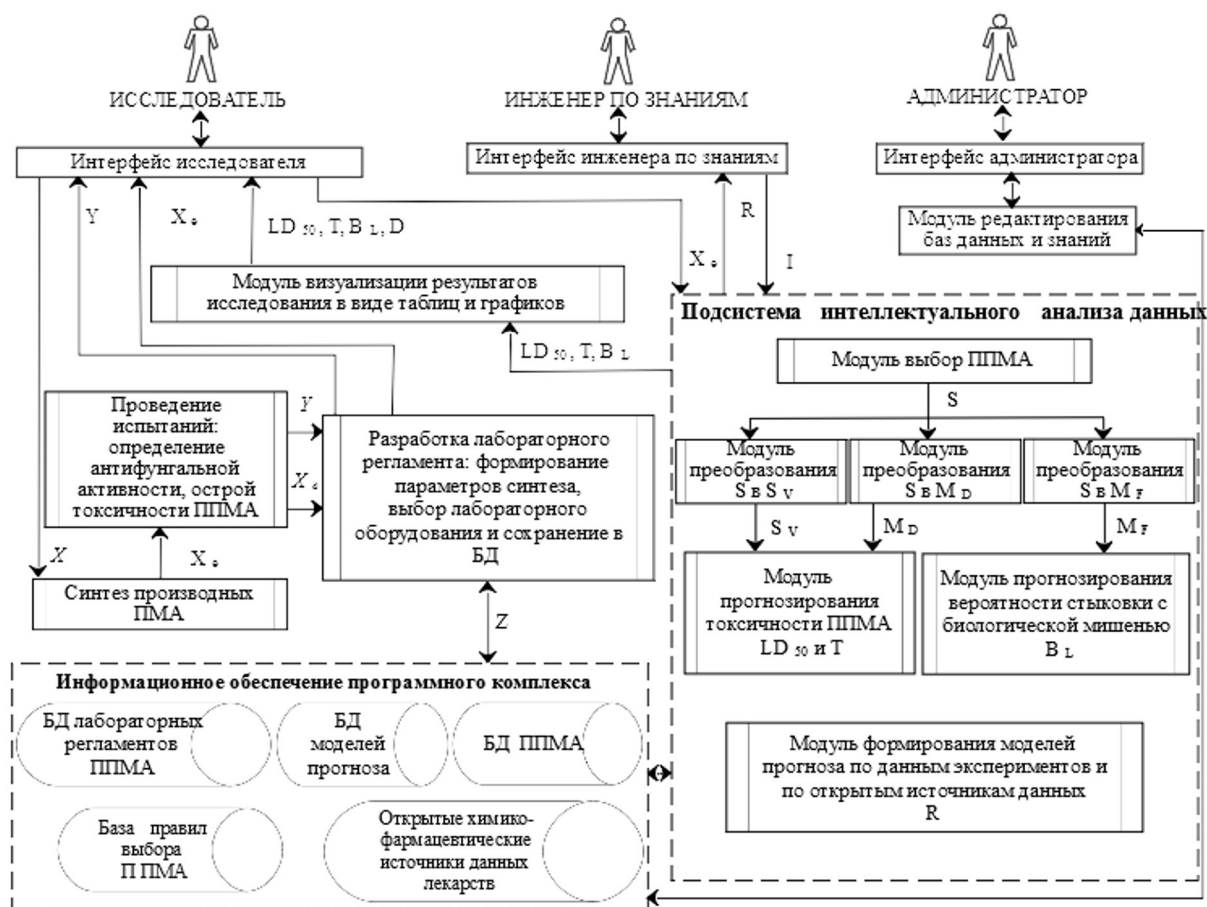


Рис. 1. Схема интеллектуальной автоматизированной информационной системы. LD_{50} – острая токсичность (мг/кг, крысы, пероральный метод введения препарата), БД – база данных, T – вектор предсказанных результатов анализов сигнализирующих токсичность, B_L – вероятность стыковки с биологической мишенью (%), D – диаграмма молекулы, I – данные для дополнительной тренировки моделей машинного обучения, R – разработанные модели, и характеристики адекватности моделей (AUC – площадь под кривой рабочей характеристики модели, MSE – среднеквадратичное отклонение), S – SMILES нотация записи исследуемого вещества, S_v – векторизованная форма SMILES нотации вещества, M_D – набор выбранных молекулярных дескрипторов для вещества, M_F – молекулярный отпечаток Моргана, X – описание исходного полиенового макролидного антибиотика (ППМА), X_e – описание экспериментально полученных производных полиенового макролидного антибиотика (ППМА), Y – набор экспериментально выявленных характеристик вещества, Z – лабораторный регламент синтеза производных полиенового макролидного антибиотика.

прежде всего с экономической точки зрения. Количество доступных и разрешенных к применению системных противогрибковых антибиотиков на сегодняшний день недостаточно [7–9], а прогресс в создании новых антифунгальных препаратов не в полной мере соответствует темпам роста микологических заболеваний, и в частности инвазивных грибковых инфекций, которые становятся реальной и растущей проблемой современной медицины [10–12]. Применение полусинтетических

производных тетрамина В в качестве потенциальных антимикотиков перспективно и в связи с тем, что в последние годы обнаружена резистентность патогенных грибковых микроорганизмов к действию полиеновых макролидных антибиотиков, широко используемых в лекарственной терапии микозов различной этиологии [54–59].

Анализ медицинских информационных систем и путей развития биоинформатики показывает, что для поиска новых направлений высокоэффектив-

ного синтеза и производства препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе грибковых инфекций, применяются различные типы информационных систем [60–63].

Синтез новых эффективных производных полиеновых макролидных антибиотиков и изучение их медико-биологических свойств – это длительный дорогостоящий процесс, требующий привлечения химиков, биологов, врачей, а также ученых и инженеров, работающих в области компьютерного моделирования и обработки экспериментальных и теоретических данных. Для сокращения времени исследований и анализа существующих практических и теоретических данных нами разработана архитектура интеллектуальной автоматизированной информационной системы, ориентированная на различные группы пользователей: химиков-синтетиков, инженеров-биотехнологов, врачей-клиницистов, экспертов по медицинской информатике, системных программистов (рис. 1).

Система разработана с использованием современных компьютерных методов, включая асинхронную обработку данных и клиент-серверную архитектуру [64, 65]. При разработке системы использованы передовые технологии для синтеза моделей прогнозирования фармацевтических характеристик, включая ансамбли нейронных сетей и рекуррентные нейронные сети, основанные на базах данных существующих лекарств [66, 67]. Информационная система позволяет химику-синтику проводить целенаправленный поиск методов химической модификации полиеновых макролидных антибиотиков, а врачу-клиницисту рекомендует выбор антибиотиков или их полусинтетических производных с заданными характеристиками с учетом состояния здоровья пациента. Разработанные интерфейсы позволяют экспертам дополнять систему данными о вновь синтезированных или модифицированных полиеновых макролидных антибиотиков. Архитектура информационной системы представляет программно-аппаратный комплекс, включающий установки синтеза производных полиеновых макролидных антибиотиков, приборы для установления их структуры, лабораторию для проведения медико-биологических испытаний, компьютерную клиент-серверную систему, оснащенную системным и разработанным нами прикладным программным обеспечением.

Таким образом, разработанная интеллектуальная автоматизированная информационная система позволяет осуществить рациональный поиск новых производных полиеновых макролидных антибиотиков, в том числе тетрамина, с улучшенными медико-биологическими, биофармацевтическими свойствами и большим потенциалом для использования в медицинской микологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали тетрамин (комплексный препарат) производства «Liaoning Wkioc Bioengineering Co., Ltd.» (КНР), полученный микробиологическим синтезом [68]. Разделение комплекса тетрамина на два компонента: тетрамин А и тетрамин В – проводили с помощью хроматографического метода [69]. В работе использовали коммерческие реагенты (Sigma-Aldrich, Fluka) без предварительной очистки. Органические растворители перед применением очищали, применяя стандартные методики [70].

Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C ЯМР, COSY, DEPT и HMQC) получены на приборе Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 600 МГц. Исследовали 10–15%-ные растворы в $\text{MeOH-}d_4$, внутренний эталон – ТМС. Масс-спектры снимали методом MALDI-TOF на спектрометре MALDI Micromass (США). В качестве матрицы использовали α -циано-4-гидроксикоричную кислоту. УФ спектры снимали на спектрофотометре Ultrospec 2100pro (Biochrom, Великобритания) в метаноле с добавлением уксусной кислоты (0.1%) при концентрации 5 мг/мл. Ход реакции и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄ (0.25 мм, Merck, Германия) в системе растворителей: бутан-1-ол–уксусная кислота–вода, 5:2:1. В качестве сорбента использовали Silica Gel 60 (63–200 мкм, Merck, Германия). Вещества проявляли на хроматограммах с помощью УФ света. Температуру плавления определяли с помощью прибора Electrothermal IA9300 (Великобритания).

Общая методика синтеза N-замещенных производных тетрамина В 2–8. К 0.5 г (0.70 ммоль) тетрамина В, растворенного в 5 мл безводного ДМФА, приливали 15 мл безводного метанола и при интенсивном перемешивании при комнатной температуре добавляли 1.10 ммоль со-

ответствующего *n*-бензальдегида в присутствии каталитического количества триэтиламина. Реакция протекала 3–5 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток сушили 4 ч в вакууме. Подсушенный остаток растворяли в 5 мл безводного ДМФА, добавляли 15 мл безводного тетрагидрофурана, полученный раствор охлаждали до -15°C и добавляли 0.90 ммоль цианоборгидрида натрия. Реакцию проводили 2–3 ч при -15°C . По окончании взаимодействия к реакционной среде добавляли 50 мл безводного метанола, раствор фильтровали, к фильтрату приливали избыток (400 мл) диэтилового эфира. К выпавшей маслянистой жидкости добавляли метанол (30 мл), полученную суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 5 мл и пропускали через колонку, заполненную силикагелем. Элюент – система растворителей $\text{CHCl}_3\text{--MeOH--H}_2\text{O--NH}_4\text{OH}$, 10:15:0.3:0.05. Элюаты, содержащие продукт реакции, объединяли, концентрировали при пониженном давлении, остаток сушили 4 ч в вакууме при 20°C . Получали соединения 2–8 в виде светло-желтых мелкокристаллических веществ.

N-(4-Гидроксibenзил)тетраамицин В (2).

Выход 62%, т. пл. $173\text{--}178^{\circ}\text{C}$ (разл.), R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.91 т (3H, C^{28}H_3 , $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.13 д (3H, C^{26}H_3 , $J_{26,25}$ 6.8), 1.25 д (1H, H^{10eq} , $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.28 с (3H, C^6H_3), 1.37 д (1H, H^{27eq} , $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.40 д (1H, H^{6eq} , $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.43 д.д (1H, H^{27ax} , $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.57 с (1H, H^{8eq}), 1.65 д (1H, H^{14eq} , $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.78 д (1H, H^{8ax} , $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.94 д.д (1H, H^{6ax} , $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.96 д.д (1H, H^{14ax} , $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.07 д.д (1H, H^{10ax} , $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.21 т (1H, H^{12} , $J_{12,13}$ 10.5), 2.38 д (1H, H^{24} , $J_{24,25}$ 4.5), 3.22 д (1H, H^5 , $J_{5',\text{Me}6'}$ 6.2), 3.31 д (1H, $\text{H}^{4'}$, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.67–3.71 м (2H, 4- $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 3.74 д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2), 3.81 д.д (1H, H^5 , $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.89 д (1H, $\text{H}^{3'}$, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.03 д (1H, H^4 , $J_{4,5}$ 2.5), 4.23 д (1H, H^{11} , $J_{11,12}$ 10.5), 4.38 д (1H, H^{15} , $J_{15,16}$ 8.7), 4.43 д.д (1H, H^7 , $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.46 д (1H, $\text{H}^{1'}$, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.49 д.д (1H, H^{13} , $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.03 д (1H, H^{25} , $J_{25,26}$ 6.5), 5.47 д (1H, H^{23} , $J_{23,24}$ 9.2), 6.05 д (1H, H^{16} , $J_{16,17}$ 15.4), 6.07 д (1H, H^{22} , $J_{22,23}$ 15.0), 6.09 д (1H, H^2 , $J_{2,3}$ 15.4), 6.11 д (1H, H^{17} , $J_{17,18}$ 10.4), 6.22 д (1H, H^{20} , $J_{20,21}$ 15.0), 6.25

д (1H, H^{18} , $J_{18,19}$ 14.4), 6.36 д (1H, H^{19} , $J_{19,20}$ 10.8), 6.43 д (1H, H^{21} , $J_{21,22}$ 10.3), 6.75 д (1H, H^3 , $J_{3,4}$ 9.2), 6.99 д (2H, 4- HOC_6H_4 , J 8.2), 7.11 д (2H, 4- HOC_6H_4 , J 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 12.31 (C^{28}), 13.72 (C^{26}), 17.94 (C^6), 23.95 (C^{27}), 37.76 (C^{10}), 43.98 (C^6), 44.23 (C^{14}), 46.87 (C^8), 48.03 (C^{24}), 55.28 ($\text{C}^{3'}$), 56.35 (4- $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 57.29 (C^{12}), 65.13 (C^7), 65.76 (C^{11}), 66.57 (C^{13}), 69.68 ($\text{C}^{2'}$), 70.85 ($\text{C}^{4'}$), 71.90 (C^{25}), 73.41 (C^4), 73.67 ($\text{C}^{5'}$), 73.89 (C^5), 76.15 (C^{15}), 97.23 ($\text{C}^{1'}$), 97.62 (C^9), 115.77 (C_{Ar}), 122.09 (C^2), 128.21 (C^{16}), 129.39 (C_{Ar}), 131.17 (C^{23}), 131.57 (C^{18}), 131.86 (C_{Ar}), 132.19 (C^{20}), 132.74 (C^{21}), 133.11 (C^{19}), 135.05 (C^{22}), 136.17 (C^{17}), 141.59 (C_{Ar}), 148.43 (C^3), 165.18 (C^1), 173.52 (C^{29}). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 817.35 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{NO}_{15}$. M 817.39.

N-(4-Метоксибензил)тетраамицин В (3).

Выход 64%, т. пл. $181\text{--}186^{\circ}\text{C}$ (разл.), R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 т (3H, C^{28}H_3 , $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.15 д (3H, C^{26}H_3 , $J_{26,25}$ 6.8), 1.24 д (1H, H^{10eq} , $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.30 с (3H, C^6H_3), 1.35 д (1H, H^{27eq} , $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.40 д (1H, H^{6eq} , $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.47 д.д (1H, H^{27ax} , $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.59 с (1H, H^{8eq}), 1.68 д (1H, H^{14eq} , $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.79 д (1H, H^{8ax} , $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.91 д.д (1H, H^{6ax} , $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.97 д.д (1H, H^{14ax} , $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.10 д.д (1H, H^{10ax} , $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.23 т (1H, H^{12} , $J_{12,13}$ 10.5), 2.41 д (1H, H^{24} , $J_{24,25}$ 4.5), 3.25 д (1H, H^5 , $J_{5',\text{Me}6'}$ 6.2), 3.37 д (1H, $\text{H}^{4'}$, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.63–3.67 м (2H, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 3.70 с (3H, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 3.75 д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2), 3.84 д.д (1H, H^5 , $J_{5,6ax}$ 1.8 Гц, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.89 д (1H, $\text{H}^{3'}$, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.08 д (1H, H^4 , $J_{4,5}$ 2.5), 4.20 д (1H, H^{11} , $J_{11,12}$ 10.5), 4.35 д (1H, H^{15} , $J_{15,16}$ 8.7), 4.41 д.д (1H, H^7 , $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.47 д (1H, $\text{H}^{1'}$, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.56 д.д (1H, H^{13} , $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.09 д (1H, H^{25} , $J_{25,26}$ 6.5), 5.40 д (1H, H^{23} , $J_{23,24}$ 9.2), 5.95 д (1H, H^{16} , $J_{16,17}$ 15.4), 6.03 д (1H, H^{22} , $J_{22,23}$ 15.0), 6.09 д (1H, H^2 , $J_{2,3}$ 15.4), 6.15 д (1H, H^{17} , $J_{17,18}$ 10.4), 6.21 д (1H, H^{20} , $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 д (1H, H^{18} , $J_{18,19}$ 14.4), 6.33 д (1H, H^{19} , $J_{19,20}$ 10.8), 6.49 д (1H, H^{21} , $J_{21,22}$ 10.3), 6.77 д (1H, H^3 , $J_{3,4}$ 9.2), 7.04 д (2H, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, J 8.2), 7.15 д (2H, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, J 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 12.35 (C^{28}), 13.69 (C^{26}), 17.94 (C^6), 24.03 (C^{27}), 37.79 (C^{10}), 44.06 (C^6), 44.28 (C^{14}), 46.82 (C^8), 48.10 (C^{24}), 51.79 (4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 55.31 ($\text{C}^{3'}$), 56.42 (4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 57.33 (C^{12}), 65.17 (C^7), 65.80 (C^{11}), 66.57 (C^{13}), 69.73 ($\text{C}^{2'}$), 70.89 ($\text{C}^{4'}$), 71.97 (C^{25}),

73.49 (C⁴), 73.71 (C^{5'}), 73.94 (C⁵), 76.20 (C¹⁵), 97.20 (C^{1'}), 97.67 (C⁹), 115.90 (C_{Ar}), 122.17 (C²), 128.46 (C¹⁶), 129.40 (C_{Ar}), 131.28 (C²³), 131.63 (C¹⁸), 131.98 (C_{Ar}), 132.24 (C²⁰), 132.80 (C²¹), 133.22 (C¹⁹), 135.17 (C²²), 136.29 (C¹⁷), 141.66 (C_{Ar}), 148.49 (C³), 165.23 (C¹), 173.58 (C₂₉). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 831.37 [$M + Na$]⁺. C₄₃H₆₁NO₁₅. M 831.40.

N-(4-Нитробензил)тетрамин В (4). Выход 67%, т. пл. 179–184°C (разл.), R_f 0.51. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.95 т (3H, C²⁸H₃, $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.16 д (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.28 д (1H, H^{10eq}, $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.31 с (3H, C⁶H₃), 1.36 д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.41 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.47 д. д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.55 с (1H, H^{8eq}), 1.67 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.80 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.91 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.97 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.09 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.25 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.35 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.20 д (1H, H^{5'}, $J_{5',Me6'}$ 6.2), 3.39 д (1H, H^{4'}, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.64–3.70 м (2H, 4-NO₂C₆H₄CH₂), 3.71 д. д (1H, H^{2'}, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2), 3.83 д. д (1H, H⁵, $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.08 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.21 д (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.34 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.40 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.45 д (1H, H^{1'}, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.08 д (1H, H²⁵, $J_{25,26}$ 6.5), 5.51 д (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 6.00 д (1H, H¹⁶, $J_{16,17}$ 15.4), 6.06 д (1H, H²², $J_{22,23}$ 15.0), 6.09 д (1H, H², $J_{2,3}$ 15.4), 6.14 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.20 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.34 д (1H, H¹⁹, $J_{19,20}$ 10.8), 6.49 д (1H, H²¹, $J_{21,22}$ 10.3), 6.78 д (1H, H³, $J_{3,4}$ 9.2), 7.02 д (2H, 4-NO₂C₆H₄, J 8.2), 7.15 д (2H, 4-NO₂C₆H₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 12.35 (C²⁸), 13.79 (C²⁶), 18.05 (C^{6'}), 24.03 (C²⁷), 37.89 (C¹⁰), 44.10 (C⁶), 44.36 (C¹⁴), 46.91 (C⁸), 48.11 (C²⁴), 55.32 (C^{3'}), 56.44 (4-NO₂C₆H₄CH₂), 57.36 (C¹²), 65.20 (C⁷), 65.86 (C¹¹), 66.64 (C¹³), 69.72 (C^{2'}), 70.90 (C^{4'}), 71.82 (C²⁵), 73.55 (C⁴), 73.73 (C^{5'}), 74.05 (C⁵), 76.21 (C¹⁵), 97.16 (C^{1'}), 97.78 (C⁹), 115.81 (C_{Ar}), 122.09 (C²), 128.26 (C¹⁶), 129.33 (C_{Ar}), 131.08 (C²³), 131.63 (C¹⁸), 131.95 (C_{Ar}), 132.23 (C²⁰), 132.82 (C²¹), 133.20 (C¹⁹), 135.11 (C²²), 136.25 (C¹⁷), 141.66 (C_{Ar}), 148.56 (C³), 165.23 (C¹), 173.59 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 846.41 [$M + Na$]⁺. C₄₂H₅₈N₂O₁₆. M 846.38.

N-[(4-Диметиламино)бензил]тетрамин В (5). Выход 69%, т. пл. 168–173°C (разл.), R_f 0.54.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.93 т (3H, C²⁸H₃, $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.15 д (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.211 д (1H, H^{10eq}, $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.29 с (3H, C⁶H₃), 1.39 д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.43 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.49 д. д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8 Гц, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.54 с (1H, H^{8eq}), 1.68 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.78 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.90 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2 Гц, $J_{6ax,7}$ 1.4), 2.01 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.11 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.27 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.45 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 2.83 с [6H, N(CH₃)₂], 3.25 д (1H, H^{5'}, $J_{5',Me6'}$ 6.2), 3.39 д (1H, H^{5'}, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.62–3.66 м [2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄CH₂], 3.70 д. д (1H, H^{2'}, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2), 3.84 д. д (1H, H⁵, $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.28 д (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.33 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.40 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.46 д (1H, H^{1'}, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.08 д (1H, H²⁵, $J_{25,26}$ 6.5), 5.51 д (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 5.96 д (1H, H¹⁶, $J_{16,17}$ 15.4), 6.02 д (1H, H²², $J_{22,23}$ 15.0), 6.08 д (1H, H², $J_{2,3}$ 15.4), 6.16 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.21 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.27 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.33 д (1H, H¹⁹, $J_{19,20}$ 10.8), 6.49 д (1H, H²¹, $J_{21,22}$ 10.3), 6.81 д (1H, H³, $J_{3,4}$ 9.2), 7.07 д [2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, J 8.2], 7.18 д [2H, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, J 8.2]. Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 12.30 (C²⁸), 13.75 (C²⁶), 17.98 (C^{6'}), 19.57 [4-N(CH₃)₂C₆H₄CH₂], 24.07 (C²⁷), 37.79 (C¹⁰), 44.04 (C⁶), 44.28 (C¹⁴), 46.99 (C⁸), 48.14 (C²⁴), 55.31 (C^{3'}), 56.42 [4-N(CH₃)₂C₆H₄CH₂], 57.38 (C¹²), 65.22 (C⁷), 65.79 (C¹¹), 66.65 (C¹³), 69.72 (C^{2'}), 70.95 (C^{4'}), 71.97 (C²⁵), 73.48 (C⁴), 73.74 (C^{5'}), 73.99 (C⁵), 76.21 (C¹⁵), 97.32 (C^{1'}), 97.69 (C⁹), 115.86 (C_{Ar}), 122.18 (C²), 128.33 (C¹⁶), 129.45 (C_{Ar}), 131.21 (C²³), 131.50 (C¹⁸), 131.81 (C_{Ar}), 132.24 (C²⁰), 132.88 (C²¹), 133.27 (C¹⁹), 135.12 (C²²), 136.09 (C¹⁷), 141.63 (C_{Ar}), 148.55 (C³), 165.24 (C¹), 173.45 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 844.46 [$M + Na$]⁺. C₄₄H₆₄N₂O₁₄. M 844.44.

N-(4-Фторбензил)тетрамин В (6). Выход 72%, т. пл. 190–195°C (разл.), R_f 0.45. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.90 т (3H, C²⁸H₃, $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.11 д (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.23 д (1H, H^{10eq}, $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.29 с (3H, C⁶H₃), 1.35 д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.38 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.44 д. д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.59 с (1H, H^{8eq}), 1.67 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.83 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.97 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 2.02 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8),

2.09 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.25 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.41 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.25 д (1H, H^{5'}, $J_{5',Me6'}$ 6.2), 3.37 д (1H, H^{4'}, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.63–3.67 м (2H, 4-FC₆H₄CH₂), 3.72 д. д (1H, H^{2'}, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2), 3.83 д. д (1H, H⁵, $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.25 д (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.36 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.42 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.48 д (1H, H^{1'}, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.54 д. д (1H, H¹³, $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.06 д (1H, H²⁵, $J_{25,26}$ 6.5), 5.52 д (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 6.01 д (1H, H¹⁶, $J_{16,17}$ 15.4), 6.06 д (1H, H²², $J_{22,23}$ 15.0), 6.11 д (1H, H², $J_{2,3}$ 15.4), 6.17 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.21 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.34 д (1H, H¹⁹, $J_{19,20}$ 10.8), 6.46 д (1H, H²¹, $J_{21,22}$ 10.3), 6.72 д (1H, H³, $J_{3,4}$ 9.2), 6.94 д (2H, 4-FC₆H₄, J 8.2), 7.08 д (2H, 4-FC₆H₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.30 (C²⁸), 13.69 (C²⁶), 17.90 (C^{6'}), 23.92 (C²⁷), 37.70 (C¹⁰), 43.93 (C⁶), 44.25 (C¹⁴), 46.89 (C⁸), 48.08 (C²⁴), 55.31 (C^{3'}), 56.39 (4-FC₆H₄CH₂), 57.33 (C¹²), 65.17 (C⁷), 65.81 (C¹¹), 66.59 (C¹³), 69.64 (C^{2'}), 70.82 (C^{4'}), 71.86 (C²⁵), 73.44 (C⁴), 73.62 (C^{5'}), 73.93 (C⁵), 76.19 (C¹⁵), 97.20 (C^{1'}), 97.58 (C⁹), 115.69 (C_{Ar}), 122.13 (C²), 128.28 (C¹⁶), 129.45 (C_{Ar}), 131.26 (C²³), 131.53 (C¹⁸), 131.81 (C_{Ar}), 132.24 (C²⁰), 132.70 (C²¹), 133.16 (C¹⁹), 135.01 (C²²), 136.22 (C¹⁷), 141.55 (C_{Ar}), 148.48 (C³), 165.21 (C¹), 173.59 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 819.37 [$M + Na$]⁺. C₄₂H₅₈FNO₁₄. M 819.38.

N-(4-Хлорбензил)тетраамицин В (7). Выход 70%, т. пл. 187–192°C (разл.), R_f 0.43. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.94 т (3H, C²⁸H₃, $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.11 д (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.22 д (1H, H^{10eq}, $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.29 с (3H, C^{6'}H₃), 1.39 д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.43 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.48 д. д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.58 с (1H, H^{8eq}), 1.69 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.77 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.92 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.99 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.10 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.23 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.40 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.28 д (1H, H^{5'}, $J_{5',Me6'}$ 6.2), 3.37 д (1H, H^{4'}, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.63–3.67 м (2H, 4-ClC₆H₄CH₂), 3.70 д. д (1H, H^{2'}, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2 Гц), 3.84 д. д (1H, H⁵, $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.92 д (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.25 д (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.36 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.41 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.49 д (1H, H^{1'}, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.07 д (1H, H²⁵,

$J_{25,26}$ 6.5), 5.43 д (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 6.01 д (1H, H¹⁶, $J_{16,17}$ 15.4), 6.06 д (1H, H²², $J_{22,23}$ 15.0), 6.12 д (1H, H², $J_{2,3}$ 15.4), 6.16 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.23 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.29 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.38 д (1H, H¹⁹, $J_{19,20}$ 10.8), 6.49 д (1H, H²¹, $J_{21,22}$ 10.3), 6.78 д (1H, H³, $J_{3,4}$ 9.2), 6.93 д (2H, 4-ClC₆H₄, J 8.2), 7.10 д (2H, 4-ClC₆H₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.33 (C²⁸), 13.76 (C²⁶), 17.90 (C^{6'}), 23.92 (C²⁷), 37.71 (C¹⁰), 43.92 (C⁶), 44.20 (C¹⁴), 46.93 (C⁸), 48.11 (C²⁴), 55.34 (C^{3'}), 56.47 (4-ClC₆H₄CH₂), 57.33 (C¹²), 65.19 (C⁷), 65.84 (C¹¹), 66.62 (C¹³), 69.73 (C^{2'}), 70.94 (C^{4'}), 71.99 (C²⁵), 73.57 (C⁴), 73.60 (C^{5'}), 73.81 (C⁵), 76.22 (C¹⁵), 97.34 (C^{1'}), 97.70 (C⁹), 115.72 (C_{Ar}), 122.13 (C²), 128.29 (C¹⁶), 129.42 (C_{Ar}), 131.12 (C²³), 131.53 (C¹⁸), 131.97 (C_{Ar}), 132.23 (C²⁰), 132.79 (C²¹), 133.20 (C¹⁹), 135.11 (C²²), 136.21 (C¹⁷), 141.63 (C_{Ar}), 148.51 (C³), 165.24 (C¹), 173.59 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 835.32 [$M + Na$]⁺. C₄₂H₅₈ClNO₁₄. M 835.35.

N-(4-Бромбензил)тетраамицин В (8). Выход 74%, т. пл. 194–199°C (разл.), R_f 0.40. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.94 т (3H, C²⁸H₃, $J_{28,27eq}$ 7.0, $J_{28,27ax}$ 6.8), 1.17 д (3H, C²⁶H₃, $J_{26,25}$ 6.8), 1.23 д (1H, H^{10eq}, $J_{10eq,11}$ 4.8), 1.30 с (3H, C^{6'}H₃), 1.36 д (1H, H^{27eq}, $J_{27eq,28}$ 7.0), 1.41 д (1H, H^{6eq}, $J_{6eq,7}$ 2.0), 1.47 д. д (1H, H^{27ax}, $J_{27ax,28}$ 6.8, $J_{27ax,27eq}$ 13.5), 1.59 с (1H, H^{8eq}), 1.67 д (1H, H^{14eq}, $J_{14eq,15}$ 2.5), 1.81 д (1H, H^{8ax}, $J_{8ax,8eq}$ 14.2), 1.96 д. д (1H, H^{6ax}, $J_{6ax,6eq}$ 14.2, $J_{6ax,7}$ 1.4), 1.99 д. д (1H, H^{14ax}, $J_{14ax,14eq}$ 15.0, $J_{14ax,15}$ 3.8), 2.10 д. д (1H, H^{10ax}, $J_{10ax,10eq}$ 12.7, $J_{10ax,11}$ 4.8), 2.27 т (1H, H¹², $J_{12,13}$ 10.5), 2.42 д (1H, H²⁴, $J_{24,25}$ 4.5), 3.27 д (1H, H^{5'}, $J_{5',Me6'}$ 6.2), 3.35 д (1H, H^{4'}, $J_{4',5'}$ 9.8), 3.70–3.74 м (2H, 4-BrC₆H₄CH₂), 3.77 д. д (1H, H^{2'}, $J_{2',3'}$ 3.4, $J_{1',2'}$ 1.2 Гц), 3.89 д. д (1H, H⁵, $J_{5,6ax}$ 1.8, $J_{5,6eq}$ 10.7), 3.95 д (1H, H^{3'}, $J_{3',4'}$ 9.6), 4.09 д (1H, H⁴, $J_{4,5}$ 2.5), 4.21 д (1H, H¹¹, $J_{11,12}$ 10.5), 4.32 д (1H, H¹⁵, $J_{15,16}$ 8.7), 4.40 д. д (1H, H⁷, $J_{7,8ax}$ 11.0, $J_{7,8eq}$ 2.0), 4.49 д (1H, H^{1'}, $J_{1',2'}$ 1.2), 4.53 д. д (1H, H¹³, $J_{13,14ax}$ 1.4, $J_{13,14eq}$ 8.5), 5.08 д (1H, H²⁵, $J_{25,26}$ 6.5), 5.51 д (1H, H²³, $J_{23,24}$ 9.2), 6.01 д (1H, H¹⁶, $J_{16,17}$ 15.4), 6.05 д (1H, H²², $J_{22,23}$ 15.0), 6.11 д (1H, H², $J_{2,3}$ 15.4), 6.17 д (1H, H¹⁷, $J_{17,18}$ 10.4), 6.24 д (1H, H²⁰, $J_{20,21}$ 15.0), 6.28 д (1H, H¹⁸, $J_{18,19}$ 14.4), 6.39 д (1H, H¹⁹, $J_{19,20}$ 10.8), 6.45 д (1H, H²¹, $J_{21,22}$ 10.3), 6.79 д (1H, H³, $J_{3,4}$ 9.2), 7.05 д (2H, 4-BrC₆H₄, J 8.2), 7.16 д (2H, 4-BrC₆H₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.29 (C²⁸), 13.69 (C²⁶), 17.98 (C^{6'}), 23.90 (C²⁷), 37.73 (C¹⁰), 43.98 (C⁶), 44.19 (C¹⁴), 46.92 (C⁸), 48.08 (C²⁴), 55.31 (C^{3'}), 56.44

(4-BrC₆H₄CH₂), 57.38 (C¹²), 65.19 (C⁷), 65.70 (C¹¹), 66.62 (C¹³), 69.73 (C²), 70.79 (C^{4'}), 71.96 (C²⁵), 73.48 (C⁴), 73.72 (C^{5'}), 73.80 (C⁵), 76.21 (C¹⁵), 97.28 (C^{1'}), 97.58 (C⁹), 115.83 (C_{Ar}), 122.12 (C²), 128.28 (C¹⁶), 129.39 (C_{Ar}), 131.22 (C²³), 131.62 (C¹⁸), 131.90 (C_{Ar}), 132.23 (C²⁰), 132.79 (C²¹), 133.18 (C¹⁹), 135.11 (C²²), 136.24 (C¹⁷), 141.70 (C_{Ar}), 148.57 (C³), 165.23 (C¹), 173.58 (C²⁹). Масс-спектр (MALDI TOF), *m/z*: 879.28 [*M* + Na]⁺. C₄₂H₅₈BrNO₁₄. *M* 879.30.

Острую токсичность (LD₅₀) N-бензилпроизводных тетрамина В 2–8 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 %-ным водным раствором карбоксиметилцеллюлозы и в виде суспензии испытывали при внутрибрюшинном введении. По результатам испытаний рассчитывали LD₅₀ соединений 2–8 методом Кербера [71, 72]. 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.) [73].

Противогрибковую активность N-бензилпроизводных тетрамина В 2–8 в отношении возбудителей различных микотических инфекций определяли в соответствии со стандартом NCCLS M27 методом серийных разведений [74, 75] в жидкой питательной среде [76]. Минимальную фунгистатическую концентрацию (МФСК) устанавливали по результатам визуальной оценки интенсивности роста тест-культуры в опытных и контрольных пробирках (3-кратная повторность).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белахов Валерий Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1918-974X>

Чистякова Тамара Балабековна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0145-9679>

Мусаев Эдгар Эдгарович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9433-1182>

Смирнов Игорь Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3585-2292>

Колодязная Вера Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1447-5950>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antifungal Agents: Advances and Problems, Special Topic: Progress in Drug Research / Ed. E. Jucker. Basel: Birkhaeuser Verlag. 2003. 248 p.
2. Human Pathogenic Fungi: Molecular Biology and Pathogenic Mechanisms / Eds D.J. Sullivan, G.P. Morgan. Norfolk: Caister Academic Press. 2014. 362 p.
3. Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects / Eds Razzaghi-Abyaneh M., Shams-Ghahfarokhi M., Rai M. Boca Raton: CRC Press, 2015. 442 p.
4. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001. С. 187.
5. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2008. С. 142.
6. *Козлов С.Н., Страчунский Л.С.* Современная антимикробная химиотерапия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. С. 19.
7. *Климко Н.Н., Веселов А.В.* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5. № 4. С. 342.
8. *Климко Н.Н., Колбин А.С.* // Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 3. С. 3.
9. *Веселов А.В.* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 1. С. 73.
10. *Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю.* Фармакотерапия микозов. Москва: Медицина для всех. 2003. С. 55.
11. *Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.* Диагностика микозов. СПб: Издательский дом СПбМАПО. 2004. С. 83.
12. *Zotchev S.B.* // Curr. Med. Chem. 2003. Vol. 10. N 3. P. 211. doi 10.2174/0929867033368448
13. Antifungals: From Genomics to Resistance and the Development of Novel Agents / Eds A.T. Coste, P. Vandeputte P. Norfolk: Caister Academic Press, 2015. 334 p.
14. Pathogenic Fungi: Insights in Molecular Biology / Eds G. San-Blas, R.A. Calderone. Norfolk: Caister Academic Press, 2008. 264 p.
15. *Reiss E., Shadomy H.J., Lyon G.M.* Fundamental Medical Mycology. Hoboken: Willey-Blackwell, 2011. 656 p.

16. *Nosanchuk J.D.* // Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. 2006. Vol. 1. N 1. P. 75. doi 10.2174/157489106775244109
17. *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice* / Ed. S. Omura. New York: Academic Press, 2002. 635 p.
18. *Катлинский А.В., Сазыкин Ю.О., Бибикина М.В., Орехов С.Н.* // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48. № 9. С. 20.
19. *Grillot R., Lebeau B.* In: Antimicrobial Agents / Ed. A. Bryskier. Washington: Publisher American Society for Microbiology, 2005. P. 1260.
20. *White T.C., Harry J., Oliver B.G.* In: Mycota: A Comprehensive Treatise on Fungi as Experimental Systems for Basic and Applied Research / Eds K. Esser, J.W. Bennet. Berlin: Springer-Verlag, 2004. P. 319.
21. *Шенин Ю.Д., Белых В.В., Аравийский Р.А.* // Хим.-фарм. ж. 1993. Т. 27. № 2. С. 14.
22. *Шенин Ю.Д., Белых В.В.* // Антибиотики и химиотерапия. 1997. Т. 42. № 4. С. 34.
23. *Sedlak M.* // Mini-Rev. Med. Chem. 2009. Vol. 9. N 11. P. 1306. doi 10.2174/138955709789878178
24. *Volmer A.A., Szpilman A.M., Carreira E.M.* // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. N 9. P. 1329. doi 10.1039/b820743g
25. *Соловьева С.Е., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н.* // Усп. хим. 2011. Т. 80. № 2. С. 115; *Solovieva S.E., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N.* // Russ. Chem. Rev. 2011. Vol. 80. N 2. P. 103. doi 10.1070/RC2011v080n02ABEH4145
26. *Омельчук О.А., Тевяшова А.Н., Щекотихин А.Е.* // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 12. С. 1206; *Omelchuk O.A., Teyashova A.N., Shchekotikhin A.E.* // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 12. P. 1206. doi 10.1070/RCR4841
27. *Белых В.В., Гарабаджиу А.В., Чистякова Т.Б.* // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 11. С. 14; *Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Chistyakova T.B.* // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 52. N 11. P. 890. doi 10.1007/s11094-019-01922-3
28. *Белых В.В., Колодязная В.А., Ионин Б.И.* // Хим. пром. 2012. Т. 89. № 2. С. 64; *Belakhov V.V., Kolodyaznaya V.A., Ionin B.I.* // Russ. J. Appl. Chem. 2012. Vol. 85. N 9. P. 1454. doi 10.1134/S107042721209025X
29. *Белых В.В., Колодязная В.А., Гарабаджиу А.В., Чистякова Т.Б., Смирнов И.А.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 427; *Belakhov V.V., Kolodyaznaya V.A., Garabadzhiu A.V., Chistyakova T.B., Smirnov I.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 570. doi 10.1134/S1070363216030129
30. *Белых В.В., Гарабаджиу А.В., Колодязная В.А., Топкова О.В.* // Хим.-фарм. ж. 2016. Т. 50. № 3. С. 7; *Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Kolodyaznaya V.A., Topkova O.V.* // Pharm. Chem. J. 2016. Vol. 50. N 3. P. 143. doi 10.1007/s11094-016-1412-3
31. *Shentu X., Liu N., Tang G., Tanaka Y., Och, K., Xu J., Yu X.* // J. Antibiot. 2016. Vol. 69. N 5. P. 406. doi 10.1038/ja/2015.123
32. *Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Chistyakova T.B.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2019. Vol. 194. N 4–6. P. 442. doi 10.1080/10426507.2018.1539844
33. *Черкасов Р.А., Галкин В.И.* // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 10. С. 940; *Cherkasov R.A., Galkin V.I.* Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 10. P. 857. doi 10.1070/RC1998v067n10ABEH000421
34. *Keglevich G., Balint E.* // Molecules. 2012. Vol. 17. P. 12821. doi 10.3390/molecules171112821
35. *Сайкс П.* Механизмы реакций в органической химии. Москва: Химия. 1991. pp. 244-245.
36. *Wade L.G.* Organic Chemistry. Upper Saddle River: Prentice Hall, Inc., 1999. P. 886.
37. *Davis A.P.* In: Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry / Eds. B.M. Trost, I. Fleming. Oxford: Pergamon Press, 1991. Vol. 8. Ch. 1.12. P. 283.
38. *Gribble G.W.* // Chem. Soc. Rev. 1998. Vol. 27. N 6. P. 395. doi 10.1039/A827395Z
39. *Dornberger K., Voigt D., Ihn W., Vokoun J., Thrum H.* // Tetrahedron. 1976. Vol. 32. N 24. P. 3069. doi 10.1016/0040-4020(76)80168-8
40. *Dornberger K., Thrum H., Radics L.* // Tetrahedron. 1979. Vol. 35. N 15. P. 1851. doi 10.1016/0040-4020(79)80009-5
41. *Radics L., Incze M., Dornberger K., Thrum H.* // Tetrahedron. 1982. Vol. 38. N 1. P. 183. doi 10.1016/0040-4020(82)85064-3
42. *Ионин Б.И., Еришов Б.А., Кольцов А.М.* ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983. С. 166.
43. *Thrum H., Bradner G., Dornberger K., Funger R.* Pat. 70706 (1970). DDR // C. A. 1970. Vol. 73. 108240.
44. *Dornberger K., Funger R., Bradner G., Thrum H.* // J. Antibiot. 1971. Vol. 24. N 3. P. 172. doi 10.7164/antibiotics.24.172
45. *Omura S., Tanaka H.* In: Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice / Ed. S. Omura. New York: Academic Press, 1984. P. 351.
46. *Antifungal Drug Therapy (a Complete Guide for the Practitioner)* / Eds P.H. Jacobs, L. Nall. New York: M. Dekker Inc., 1990. 368 p.
47. *Gupte M., Kulkarni P., Ganguli B.N.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2002. Vol. 58. N 1. P. 46. doi 10.1007/s002530100822
48. *Kathiravan M.K., Salake A.B., Chothe A.S., Dudhe P.B., Watode R.P., Mukta M.S., Gadhwe S.* // Bioorg. Med.

- Chem. 2012. Vol. 20. N 19. P. 5678. doi 10.1016/j.bmc.2012.04.045
49. Bader G., Deicke P., Gedek B., Gemeinhardt H., Muller J., Scholer H., Spitzbart H., Wiesner B. Endomykosen: Schleimhaut – Organ- and Systemmykosen Herausgegeben von Horst Gemeinhardt. Berlin: Veb. Gustavtischer Verlag, 1989. 510 S.
50. Recent Progress in Antifungal Chemotherapy / Eds H. Yamaguchi, G.S. Kobayashi, H. Takahashi. New York: M. Dekker Inc., 1992.
51. Brik H. In: Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. New York: Academic Press, Inc. 1994. Vol. 23. P. 399.
52. Малова И.О., Петрунин Д.Д. // Вестн. дерматол. и венерол. 2015. № 3. С. 161.
53. Веселов А.В., Козлов Р.С. // Клин. микробиол. анти-микроб. химиотер. 2016. Т. 18. № 2. 104 С.
54. Shao P.-L., Huang L.-M., Hsueh P.-R. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 30. N 6. P. 487. doi 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.019
55. Mathew B.P., Nath M. // ChemMedChem. 2009. Vol. 4. N 3. P. 310. doi 10.1002/cmdc.200800353
56. Tezer H., Canpolat F.E., Dilmen U. // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012. Vol. 13. N 2. P. 193. doi 10.1517/14656566.2012.647685
57. Autmizguine J., Guptill J.T., Cohen-Wolkowicz M., Benjamin Jr. D.K., Capparelli E.V. // Drugs. 2014. Vol. 74. N 8. P. 891. doi 10.1007/s40265-014-0227-3
58. Sanglard D., Coste A., Ferrari S. // FEMS Yeast Res. 2009. Vol. 9. N 7. P. 1029. doi 10.1111/j.1567-1364.2009.00578.x
59. Fuentesfria A.M., Pippi B., Dalla Lana D.F., Donato K.K., de Andrade S.F. // Lett. Appl. Microbiol. 2018. Vol. 66. N 1. P. 2. doi 10.1111/lam.12820
60. Булах И.Е., Лях Ю.Е., Марценюк В.П., Хаимзон И.И. Медицинская информатика, М.: Медицина, 2012. 426 с.
61. Болотова Л.С. Системы искусственного интеллекта. Модели и технологии, основанные на знаниях. М.: Финансы и статистика, 2012. 664 с.
62. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика. М.: Академия, 2013. 192 с.
63. Омельченко В.П., Демидова А.А. Медицинская информатика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 527 с.
64. Richards M. Software Architecture Patterns. Sebastopol: O'Reilly Media, Inc., 2015. 47 p.
65. Maduda Y., Zimmermann A., Viswanathan M., Bass M., Nakamura O., Yamamoto S. // Information. 2021. Vol. 12. P. 67. doi 10.3390/info12020067
66. Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. Deep Learning. Cambridge: MIT Press, 2016. 800 p.
67. Deshpande P., Rasin A., Furst J., Raicu D., Antani S. // Data. 2019. Vol. 4. P. 54. doi 10.3390/data4020054
68. Song Y., He L., Chen L., Ren Y., Lu H., Geng S., Mu W., Liu F. // Eur. J. Plant Pathol. 2016. Vol. 146. N 2. P. 337. doi 10.1007/s10658-016-0920-z
69. Zhang N., Song Z., Xie Y., Cui P., Jiang H., Yang T., Ju R., Zhao Y., Li J., Liu X. // World J. Microbiol. Biotechnol. 2013. Vol. 29. N 8. P. 1443. doi 10.1007/s11274-013-1307-3
70. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Oxford: Butterworth-Heinemann Press, 2012. 1024 p.
71. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград: Медгиз, 1962. 180 с.
72. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд. Ленинград: Медгиз, 1963. 146 с.
73. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series No. 123. 18.03.1986. Strasbourg: Publisher Council of Europe, 1986. 11 p.
74. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved Standard M27-A3. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute Publisher, 2008. 27 p.
75. Espinel-Ingroff A., Boyle K., Sheehan D.J. // Mycopathologia. 2001. Vol. 150. N 3. P. 101. doi 10.1023/A:1010954803886
76. Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani J.N., Bartlett M.S., Espinel-Ingroff A., Ghannoum M.A., Lancaster M., Odds F.C., Rinaldi M.G., Walsh T.J., Barry A.L. // Clin. Infect. Dis. 1997. Vol. 24. N 2. P. 235. doi 10.1093/clinids/24.2.235

Synthesis and Antifungal Activity of *N*-Benzyl Derivatives of Tetramycin B

V. V. Belakhov^{a,*}, T. B. Chistyakova^b, E. E. Musayev^b, I. A. Smirnov^b, and V. A. Kolodyaznaya^c

^a *Schulich Faculty of Chemistry, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, 3200008 Israel*

^b *Department of Computer-Aided Design and Control Systems, St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 199013 Russia*

^c *Department of Biotechnology, St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia*
*e-mail: chvalery@technion.ac.il

Received April 18, 2021; revised May 11, 2021; accepted for publication May 14, 2021

Reactions of the tetraene macrolide antibiotic tetramycin B with *p*-substituted aromatic aldehydes and sodium cyanoborohydride in the conditions of reaction of reductive amination resulted in formation of its *N*-benzyl derivatives. Physicochemical and medical and biological properties of obtained derivatives of tetramycin B were studied. Biological investigations showed that *N*-benzyl derivatives of tetramycin B were low toxic agents and possessed high antifungal activity. The pharmacological tests revealed that the acute toxicity (LD₅₀) of obtained derivatives of tetramycin B was 7–8 times low as that of the starting antibiotic. The automated intellectual information system for optimal choice of the conditions for rational design, synthesis and using in medical practice of novel derivatives of polyene macrolide antibiotics was developed.

Keywords: polyene macrolide antibiotics, chemical modification, tetramycin B, *N*-benzyl derivatives, toxicity, antifungal activity