



УДК 615.33 + 547.917

СТРОЕНИЕ АНТИБИОТИКА ВАРИАМИЦИНА

*Локигин Г. Б., Жданович Ю. В., Кузовков А. Д.**Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков, Москва*

Продолжено изучение нового антибиотика вариамицина. Показано, что остаток вариозы находится в углеводной цепи при $C_{(2)}$ агликона и присоединен через $C_{(4)}$ -ОН-группу олиозы. По правилу Клайна рассчитана конфигурация гликозидного центра в вариозильном остатке. На основании совокупности данных для вариамицина предложено строение 2-[β -вариозил (1 \rightarrow 4)- α -олиозил (1 \rightarrow 3)- β -оливозил]-6-[β -оливозил (1 \rightarrow 3)- β -оливозил]-хромомицинона.

Ранее [1] нами было показано, что в состав молекулы вариамицина — нового антибиотика из группы ауреоловой кислоты [2] — входят остатки тетроза (1) [3] и одного остатка вариозы, ранее неопisanного 2,6-дидезоксисахара, для которого было предложено строение 4-0-метил-2,6-дидезокси-*D*-рибогексозы [4].

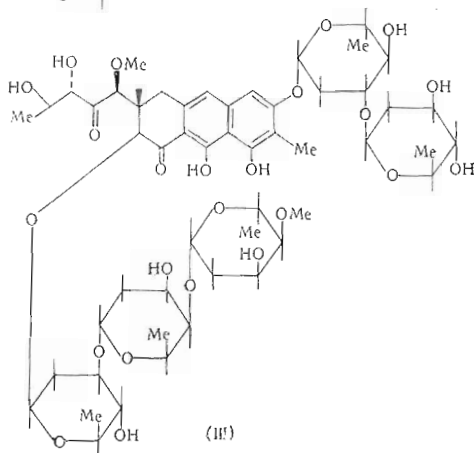
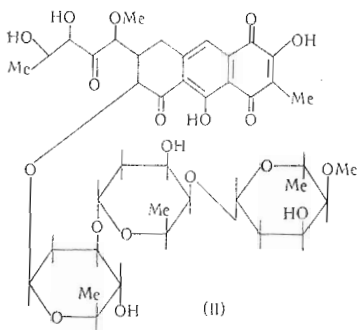
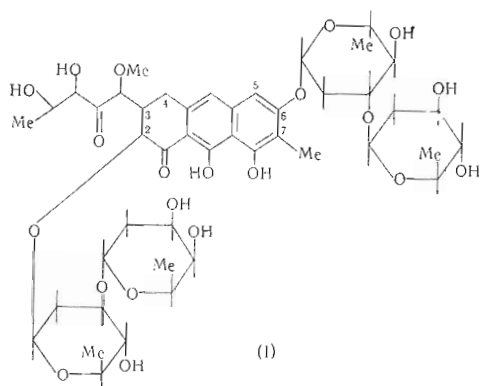
Для выяснения полного строения вариамицина следовало определить место присоединения остатка вариозы к тетрозидному фрагменту и конфигурацию этой гликозидной связи.

Известно [3], что при взаимодействии ряда антибиотиков группы ауреоловой кислоты с нитрозодисульфонатом калия происходит образование гликозид-хинона, сопровождающееся элиминированием углеводной цепи при $C_{(6)}$ агликона.

Окисление вариамицина в указанных условиях также приводит к получению хинона (II), строение которого вытекает из данных его кислотного гидролиза. При обработке хинона (II) 50%-ной уксусной кислотой при 75° в течение 5ч в гидролизате были обнаружены хромомицинон-хинон, тождественный хинону, полученному ранее [3], а также олиоза, олигоза и вариоза, идентифицированные хроматографически.

Следовательно, остаток вариозы в вариамицине (III) находится в углеводной цепи при $C_{(2)}$ агликона.

В смеси продуктов метанолиза пербензоата вариамицина (IV) были идентифицированы хроматографически сравнением с известными образцами аномеры 3-0-бензоилолиоза. Следовательно, присоединение вариозы к тетрозидному фрагменту происходит через ОН-группу при $C_{(4)}$ олиозы. Конфигурация гликозидной связи в остатке вариозы была рассчитана по правилу Клайна на основании данных молекулярного вращения вариамицина (-380°) и оливозил-оливозил-олиозил-оливозил-хромомицинона (1) (-531°), получение и свойства которых описаны в [1], а также молекулярного вращения α -метилвариоза ($+213^\circ$) (см. работу [4]). Эта связь имеет β -конфигурацию.



спектрофотометре UR-10 («Zeiss», ГДР). Данные элементного анализа полученных веществ соответствовали вычисленным.

Окисление вариамицина (III) нитрозодисульфатом калия. Раствор 200 мг вариамицина в 15 мл 50%-ной уксусной кислоты и 300 мг нитрозодисульфата калия, приготовленного по методу [5], перемешивали 2 ч примерно при 20°, разбавляли вдвое насыщенным раствором NaCl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт упаривали, остаток хроматографировали в тонком слое в смеси бензол — ацетон (2 : 3) и из зоны с R_f 0,7 вещество элюировали метанолом. После упаривания элюата досуха остаток растворяли в небольшом количестве этилацетата и гексаном осаждали гликозид-хинон (I). УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$, нм; 226, 284, 402, 545; $\lg \epsilon$ 4,93; 4,49; 3,62; 3,04; ИК-спектр: 1615, 1670, 1715, 3400 см^{-1} .

Гидролиз гликозид-хинона (II). Раствор 10 мг гликозид-хинона (II) в 5 мл 50%-ной уксусной кислоты выдерживали при 75° в течение 5 ч, упаривали в вакууме досуха и остаток растворяли в 5 мл этилацетата.

Таким образом, вариамицин (III) представляет собой 2-[β -вариозил (1 \rightarrow 4)- α -олиозил(1 \rightarrow 3)- β -оливозил]-6-[β -оливозил (1 \rightarrow 3)- β -оливозил]-хромомцинон.

Подтверждением предложенного для вариамицина строения может служить выделение из смеси продуктов частичного гидролиза антибиотика 0,005н. HCl вещества (V), УФ-спектр которого близок к УФ-спектру вариамицина. Подобно последнему, полосы поглощения в спектре соединения (V) не испытывают bathochromного сдвига при подщелачивании раствора, что свидетельствует о гликозидировании OH-группы при C₍₆₎ алликона [3]. При гидролизе соединения (V) 50%-ной уксусной кислотой в гидролизате были обнаружены хромоцинон, оливоза, олиоза и вариоза.

Совокупность этих данных в сочетании со строением тетразида (I) позволяет приписать тетразиду (V) строение 6-оливозил-2-(вариозил-олиозил-оливозил)-хромомцинона.

Экспериментальная часть

Хроматографирование в тонком слое и в колонке вели на водной кремневой кислоте. Хроматографию на бумаге марки «Ленинградская, средняя» проводили с использованием смеси растворителей *n*-BuOH—EtOH—H₂O (4 : 1 : 5).

УФ-спектры снимали в EtOH на спектрофотометре фирмы «Hitachi» (Япония), а ИК-спектры — в пасте с вазелиновым маслом на

Полученный раствор промывали (5×2 мл) водой, объединенные водные экстракты упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в метаноле и подвергали психодической БХ. В качестве проявителей использовали 1%-ный раствор $SbCl_3$ в хлороформе и раствор хлористого трифенилтетразолия [6]. Олиозу, оливозу и вариозу идентифицировали сравнением с известными образцами.

Этилацетатный раствор (см. выше) сушили над Na_2SO_4 , упаривали досуха, остаток растворяли в небольшом количестве этилацетата, и вещество осаждали добавлением гексана. УФ- и ИК-спектры идентичны соответствующим спектрам хромомидинон-хинона, полученного ранее [3].

Получение декабензоата вариамицина (IV). К раствору 1 г вариамицина в 10 мл сухого пиридина при 0° прибавляли 2 мл хлористого бензоила. Полученную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, а затем 8 ч при 75° . По окончании реакции смесь охлаждали, выливали в ледяную воду, и продукт реакции экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали 5%-ными растворами H_2SO_4 и $NaHCO_3$ и после сушки над Na_2SO_4 упаривали досуха. Остаток хроматографировали на колошке, с смесью бензол — ацетон (20 : 1) вымывали бензоат (IV), $C_{122}H_{116}O_{34}$, т. пл. $168-170^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -42 \pm 2^\circ$ (C 0,1; хлороформ); УФ-спектр: λ_{\max} , нм; 230, 268, 325; $\lg \epsilon$ 5,15; 4,85; 4,01. ИК-спектр: 1610, 1630, 1730 cm^{-1} .

Метанолиз бензоата (IV). К раствору 100 мг бензоата вариамицина в 5 мл бензола прибавляли 5 мл 1 н. HCl в метаноле и нагревали 3 ч при 75° . После охлаждения реакцию нейтрализовали добавлением Ag_2CO_3 , фильтровали, фильтрат упаривали досуха и остаток растворяли в 10 мл этилацетата. Раствор промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , упаривали досуха, остаток растворяли в метаноле, хроматографировали в тонком слое в смеси бензол — ацетон (20 : 1). На хроматограмму в качестве свидетелей наносили смеси апомерных метилгликозидов 3, 4-дibenзоилоливозы и 3-бензонлолиозы, которые были предоставлены нам С. Е. Есиповым (Институт биохимии и физиологии микроорганизмов АН СССР). В качестве проявителя использовали 50% H_2SO_4 в метаноле. Среди продуктов метанолиза идентифицировали метилгликозиды 3, 4-дibenзоилоливозы и 3-бензонлолиозы.

Получение тетроза (V). Раствор 0,5 г антибиотика в 100 мл 0,005 н. HCl нагревали 90 мин при 70° , экстрагировали этилацетатом, полученный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl для удаления избытка кислоты, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток хроматографировали в тонком слое в смеси хлороформ — метанол (9 : 1), из зоны с R_f 0,65—0,7 (R_f непрореагировавшего антибиотика 0,5) вещество вымывали метанолом, элюат упаривали досуха, остаток растворяли в небольшом количестве этилацетата и осаждали гексаном тетрозид (V), $[\alpha]_D^{20} + 60 \pm 2^\circ$ (C 0,1, EtOH), УФ-спектр: λ_{\max} , нм; 231, 282, 389, 418; $\lg \epsilon$ 4,60; 4,91; 4,19; 4,23.

Гидролиз тетроза (V). Раствор 10 мг тетроза в 5 мл 50%-ной уксусной кислоты выдерживали при 75° в течение 5 ч, после чего обрабатывали по методу, описанному выше для гидролизата гликозид-хинона (II).

БХ идентифицировали олиозу, оливозу и вариозу. Продукт, выделенный из этилацетатного экстракта, идентифицировали сравнением с известным образцом по величинам R_f , УФ- и ИК-спектрам как хромомидинон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданович Ю. В., Локшин Г. Б., Кузовков А. Д., Рудая С. М. (1971) Химия природы. соедия., 646—649.
2. Berlin Yu. A., Kiseleva O. A., Kolosov M. N., Shemyakin M. M., Soifer V. S., Vasina I. V., Yartseva I. V., Kuznetsov V. D. (1968) Nature, 218, 193—194.

3. Берлин Ю. А., Болдырева Е. Ф., Колосов М. Н., Пронина Г. П., Сойфер В. С., Ярцева И. В. (1972) Химия природн. соедин., 542--552.
4. Локшин Г. Б., Жданович Ю. В., Кузовков А. Д., Шейченко В. И. (1973). Химия природн. соедин., 418--421.
5. Singh P. P. (1966) Canad. J. Chem., 144, 1994--1996.
6. Хроматография на бумаге (1962) Под редакцией И. М. Хайса и К. Мацека, стр. 720, ИЛ, М.

Поступила в редакцию
26.IX.1974

STRUCTURE OF VARIAMYCIN

LOKSHIN G. B., ZHDANOVICH Yu. V., KUZOVKOV A. D.

All-Union Research Institute of Antibiotics, Moscow

Variamycin, a new antibiotic has been studied. Its variiose moiety was shown to be situated in the carbohydrate chain at C₂-atom of aglycone and attached through OH-group at C₄ of oliose. Configuration of the glycoside center of the variiose residue was assigned according to the Klein's rule. These data allowed the structure of 2-[β-variosyl (1 → 4) — α-oliosyl (1 → 3)-β-olivosyl] -6-[β-olivosyl (1 → 3)-β-olivosyl] chromomycinon to be proposed for variamycin.