



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 615.332 : 543.4

СТРУКТУРА АНТИБИОТИКА МАДУМИЦИНА

Бражникова М. Г., Кудина М. К., Потапова Н. П.,
Филиппова Т. М*, Боровский Э., Зелинский Я.,
Голык Ю.**

Институт по изысканию новых антибиотиков
Академии медицинских наук СССР, Москва

Как уже сообщалось [1], антибиотик мадумицин состоит из двух компонентов (I и II), близких к группе антибиотиков стрептограмин-остреогрицинов [2—4].

Молекулярный вес мадумицина I составляет 501, а мадумицина II — 503 (найлены масс-спектрометрически). В ИК-спектрах обоих компонентов мадумицина имеются полосы сложноэфирной или лактонной группы ($\nu_{\text{макс}} 1730 \text{ см}^{-1}$), двойных C=C-связей ($\nu_{\text{макс}} 1630 \text{ см}^{-1}$) и карбоксамидных групп ($\nu_{\text{макс}} 1670$ и 1520 см^{-1}). Широкая полоса в области $3300\text{—}3420 \text{ см}^{-1}$ свидетельствует о присутствии наряду с амидными NH- и гидроксильных групп. Мадумицины I и II обладают сходным УФ-поглощением в нейтральном растворе ($\lambda_{\text{макс}} 237 \text{ нм}$), но в щелочном растворе спектр мадумицина I отличается появлением интенсивного максимума при 290 нм.

Из кислотных гидролизатов мадумицинов I и II были выделены аланин и 4,6-диметил-5-оксигептен-2-оловая кислота.

Из двух компонентов только мадумицин I оказался способным к образованию O-метилкосима. Этот факт, а также спектральные свойства свидетельствуют о наличии в молекуле мадумицина I енолизуемой кетогруппы, отсутствующей в компоненте II. При каталитическом гидрировании мадумицина I над Pd образуется гексагидропроизводное (M 507), в ИК-спектре которого отсутствуют полосы поглощения C=C-связей. При последующем гидрировании с Pt присоединяется еще шесть атомов водорода и образуется пергидромадумицин I (M 513).

Детальный анализ масс-спектра пергидромадумицина I и сравнение его с масс-спектром пергидроостреогрицина A показал сходство этих антибиотиков. Оказалось, что фрагментация пергидромадумицина I (рис. 1) почти идентична фрагментации пергидроостреогрицина [4]. Поскольку в кислотном гидролизате последнего был обнаружен пролин, а не аланин, присутствующий в гидролизате мадумицина, можно предположить, что углеродные скелеты обоих антибиотиков различаются именно этим аминокислотным звеном.

* Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва.

** Отдел фармацевтической технологии и биохимии, Технический университет, Гданьск, Польша.

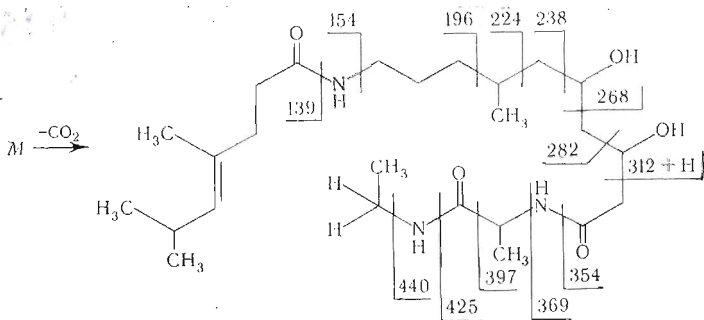


Рис. 1. Масс-спектрометрический распад пергидромадумицина I (M 513)

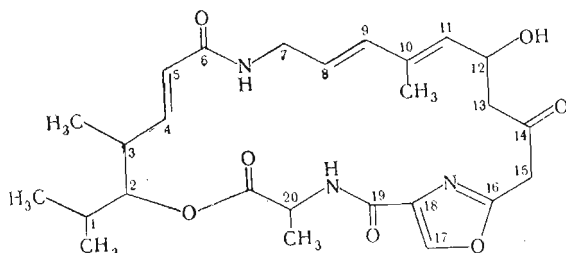


Рис. 2. Структурная формула мадумицина I

Расположение всех протонов мадумицина I и локализация функциональных групп были доказаны при рассмотрении спектров ПМР. Оказалось, что в молекуле антибиотика содержится пять метильных групп (сигналы в области δ 0,8—1,8 м. д.), пять олефиновых протонов (5—7 м. д.), из которых четыре находятся в *транс*-замещенных группировках —CH=CH—, изолированный протон в положении 5 оксазольного цикла (характерный синглет при δ 8,16 м. д.), а также два амидных протона (δ 7,44 и 6,45 м. д.) и гидроксил (δ 2,65 м. д.), сигналы которых закономерно сдвигаются при изменении температуры и исчезают при дейтеробмене с D_2O .

Изложенные данные позволяют предположить следующую структурную формулу мадумицина I (рис. 2).

Что касается мадумицина II, то его пергидропроизводное оказалось идентичным пергидромадумицину I. Поскольку в мадумицине II отсутствует енолизуемая карбонильная группа и его молекулярный вес на две единицы больше, чем у мадумицина I, очевидно, в молекуле мадумицина II вместо кето-группы имеется гидроксильная группа. Это предположение подтверждено анализом спектров ПМР диацетатов обоих компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бражникова М. Г., Кудинова М. К., Аникиева Н. М., Потапова Н. П., Розынов Б. В. (1974) Антибиотики, 9, 778—780.
2. Charney J., Fisher W. P., Curran Ch., Machlowitz R. A., Tytell A. A. (1953) Antibiotics and Chemotherapy, 12, 1283—1286.
3. Kingston D. G. I., Sarin P. S., Lord Todd, Williams D. H. (1966) J. Chem. Soc., 1856—1860.
4. Kingston D. G. J., Lord Todd, Williams D. H. (1966) J. Chem. Soc., 1669—1676.

Поступила в редакцию
24.III.1975

Технический редактор *Е. С. Кузьмишкина*

Сдано в набор 20/VI-1975 г. Т-15301 Подписано к печати 19/VII-1975 г. Тираж 900 экз.
Зак. 2498 Формат бумаги 70×108^{1/16} Усл. печ. л. 12,6 Бум. л. 4,5 Уч.-изд. л. 12,6

2-я типография издательства «Наука». Москва, Шубинский пер., 10