

УДК 547.917; 615.779.9

ХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Б. Н. Струнин

Аминогликозидные антибиотики, относящиеся к классу псевдоолигосахаридов, являются важной в химиотерапевтическом отношении группой антибиотиков, обладающих широким antimикробным спектром действия. В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, связанные с химическими свойствами аминогликозидов. Особое внимание уделено направленной химической трансформации природных антибиотиков.

Библиография — 323 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1445
II. Классификация аминогликозидных антибиотиков	1446
III. Основные физико-химические свойства аминогликозидов	1453
IV. Реакции по гликозидным связям. Гидролиз аминогликозидов	1454
V. Реакции по аминогруппам	1455
VI. Реакции по гидроксильным группам	1459
VII. Комплексы аминогликозидов	1462
VIII. Образование О-гликозидных связей. Прямой синтез аминогликозидов	1463

I. ВВЕДЕНИЕ

Аминогликозидные антибиотики в последние годы превратились из весьма узкой и специфической группы препаратов в многочисленное семейство, включающее такие антибиотики, как стрептомицин, неомицин, канамицины, гентамицины и др. Пристальный интерес к этому классу антибиотиков со стороны представителей самых разных специальностей — терапевтов, биохимиков, селекционеров, химиков-синтетиков, широкий поиск штаммов-актиномицетов, производящих аминогликозиды, бурное развитие биосинтеза обусловлены химиотерапевтическими свойствами аминогликозидных антибиотиков, используемых для борьбы с наиболее опасными видами инфекций.

Вместе с тем появление новых антибиотиков сопровождалось увеличением числа штаммов бактерий, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. Одна из основных форм бактериальной устойчивости к аминогликозидам заключается в их инактивации энзимами, вырабатываемыми микроорганизмами. Перед химиками остро всталася проблема направленной модификации аминогликозидов с целью создания препаратов, активных в отношении полирезистентных форм бактерий. Установление механизмов энзиматической инактивации аминогликозидных антибиотиков, изучение механизмов их действия, выяснение зависимости биологической активности соединения от его строения позволило определить перспективные направления химической трансформации. Прогресс в изучении химических свойств был достигнут благодаря использованию новейшей техники в таких физико-химических методах исследования, как ЯМР-, ИК-, масс-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, газожидкостная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления, электрофорез.

Природные аминогликозидные антибиотики стали богатейшим источником разнообразных моносахаридов, они обогатили химию углеводов

необычными, неизвестными ранее аминосахарами и оказали существенное влияние на ее развитие.

В настоящем обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, связанные лишь с химическими свойствами аминогликозидов, поскольку рассмотрение таких важных вопросов, как пути биосинтеза, методы доказательства строения, механизм действия, зависимость биологических свойств от строения и др., значительно увеличило бы объем обзора. Особое внимание уделено методам направленной химической трансформации природных антибиотиков.

Строеохимия аминогликозидов подробно рассмотрена в обзорах Уmezава^{1, 2} и Даниэльса³. Методы установления строения продуктов энзиматической инактивации аминогликозидных антибиотиков обсуждены в работах Уmezава^{4, 5*}.

II. КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

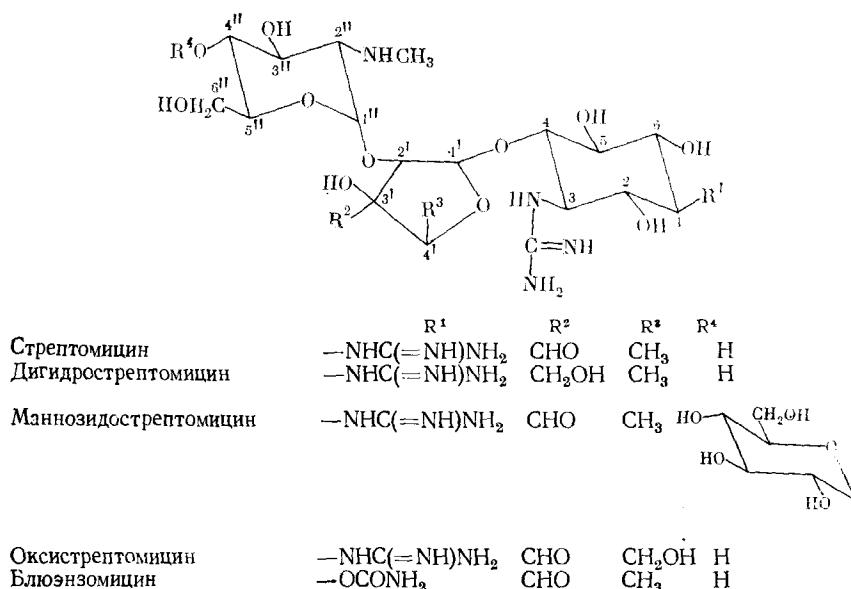
Аминогликозидные антибиотики по своей химической природе являются псевдоолигосахаридами. Молекулы антибиотиков состоят из двух принципиально различных частей. Одна часть — углевод, содержащий по крайней мере одну аминогруппу, вторая — агликон. Аминосахар соединен с агликоном гликозидной 1-С — О-связью. Число углеводных колец в молекуле колеблется от 1 до 4, причем к агликону присоединено максимум два углеводных заместителя. Агликоном является циклит или аминоциклический. Наиболее ценные по своим антибактериальным свойствам антибиотики содержат аминоциклические, главным образом стрептидин или дезоксистрептамин. Таким образом, аминогликозидные антибиотики принадлежат к классу аминогликозидных аминоциклических.

Поскольку аминогликозидные антибиотики являются фармацевтическими препаратами, то вполне естественно, что их классификация должна быть основана на таких свойствах молекул, которые оказывают наиболее сильное влияние на их биологическую активность. Анализ литературных данных показывает, что биологическая активность аминогликозидов существенно зависит от структуры (число, природа и взаимное расположение углеводных колец, связанных с агликоном, природа агликона), функциональных заместителей, конфигурации и конформации молекул. В основу классификации наиболее целесообразно положить структурные свойства молекул аминогликозидов.

В зависимости от природы агликона, аминогликозиды делятся на два важных подкласса: в один из них входят антибиотики, содержащие стрептидин, второй — дезоксистрептамин. Подкласс аминогликозидов, содержащих стрептидин, весьма малочисленен, но включает важные в терапевтическом отношении антибиотики — стрептомицин, дигидрострептомицин, маннозидострептомицин. В этот же подкласс принято включать и блюэнзомицин, отличающийся от других стрептомициновых антибиотиков строением агликона.

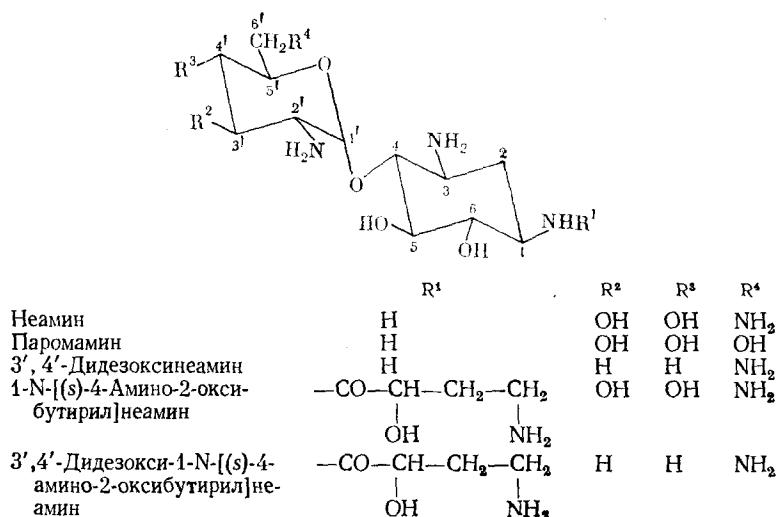
Аминогликозиды, содержащие дезоксистрептамин, отличаются большим разнообразием, причем характерна многочисленность семейства каждого антибиотика. Так, в настоящее время известно два неомицина, четыре гибримицина, два ливидомицина, четыре бутирозина, изомерные рибостамицины и ксилюстазин, семь канамицинов, не менее пятнадцати гентамицинов, несколько антибиотиков типа зизомицина. Дезоксистрептаминовые антибиотики можно разделить на несколько групп в зависимости от природы и числа углеводных заместителей в молекуле и их расположения относительно атомов углерода кольца дезоксистрептамина.

* Вопросы биосинтеза разобраны Райнхартом⁹¹⁰.

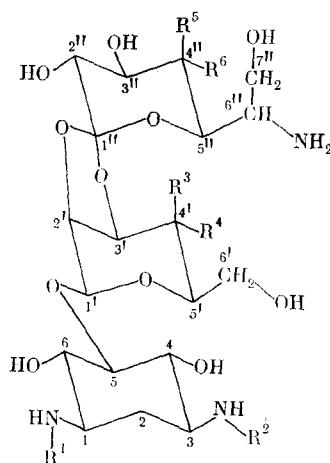


В зависимости от числа заместителей в агликоне аминогликозидные антибиотики, содержащие дезоксистрептамин, можно разделить на два типа. Первый из них включает антибиотики, в которых дезоксистрептамин имеет один углеводный заместитель. Ко второму относятся антибиотики, имеющие два углеводных заместителя в дезоксистрептаминовом кольце. В случае аминогликозидов, представляющих собой однозамещенные 2-дезоксистрептамины, пиранозильный заместитель находится у атома углерода, расположенного либо в положении 4, либо в положении 5.

Неамин⁶, паромамин⁷⁻¹¹ и их полусинтетические производные, такие, как 4'-дезокси неамин¹², 3',4'-дидезокси неамин^{13, 14}, 3',4',5,6-тетрадезокси неамин¹⁵, 1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил]неамин^{16, 17}, 4'-дезокси-1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил]неамин¹², 3',4'-дидезокси-1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил]неамин¹⁸⁻²¹, образуют группу антибиотиков, являющихся псевдодисахаридами, в которых 2-дезоксистрептаминовое кольцо имеет пиранозильный заместитель у атома C(4).



К антибиотикам, для которых характерно наличие у агликона только одного заместителя, относятся также антибиотики дестомицинового ряда. В отличие от неамина и паромамина, в молекулах этих аминогликозидов углеводный заместитель находится у атома C(5) дезоксистрептаминового кольца, а пиранозное кольцо также имеет заместитель — дестомовую кислоту. В эту группу входят гигромицин B²²⁻²⁵, антибиотик A-396-1 (SS-56-D)^{26, 27}, дестомицины A, B, C²⁸⁻³³, антибиотики SS-56-C²⁷ и A-16316-C³⁴.

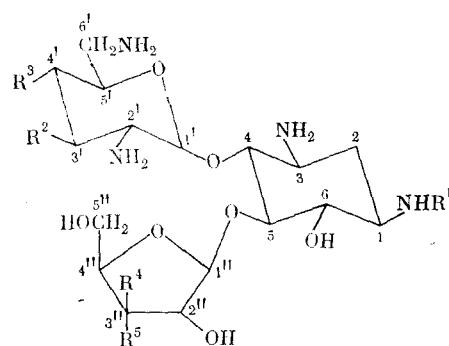


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Дестомицин A	CH ₃	H	CH ₃	H	OH	H
Дестомицин B	CH ₃	CH ₃	H	OH	H	OH
Дестомицин C	CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	H
Гигромицин B	H	CH ₃	OH	H	OH	H
A-396-1	H	H	OH	H	OH	H
A-16316-C *	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H

Для аминогликозидов, относящихся к дизамещенным 2-дезоксистрептаминам, характерно наличие у атома C(4) пиранозильного заместителя. Второй заместитель находится либо у атома C(5), либо C(6). У атома C(6) располагается пиранозильный заместитель, а у C(5) во всех известных случаях только фуранозильный. В соответствии с этим аминогликозидные антибиотики этого типа можно разделить на два вида. К первому относятся аминогликозиды, дезоксистрептаминовое кольцо которых имеет пиранозильный и фуранозильный заместители у атомов C в положениях 4 и 5 соответственно. Второй вид объединяет антибиотики, имеющие пиранозильные заместители у атомов C(4) и C(6).

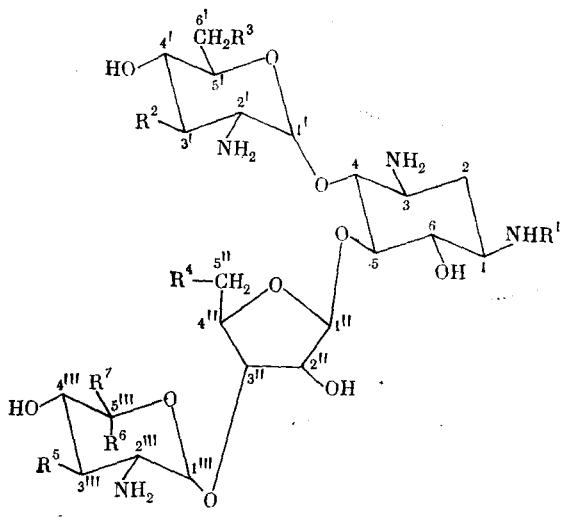
Аминогликозиды, содержащие фуранозильный заместитель (*D*-рибоза или *D*-ксилоза), делятся в свою очередь на две группы. В первую входят антибиотики, имеющие незамещенную *D*-рибозу или *D*-ксилозу. Ее представителями являются рибостамицин^{16, 35-38}, ксиностазин^{16, 37, 39}, бутирозины А и В^{16, 37, 40-47}, антибиотики Ви-1709 E₁ и E₂⁴⁸ и их полусинтетические производные — 3'-дезоксирибостамицин⁴⁸, 4'-дезоксиксилюстазин¹², 3',4'-дидезоксирибостамицин^{20, 49}, 3',4',5"-тридезоксирибостамицин^{20, 49}, 1-N-метилрибостамицин⁵⁰, 4'-дезоксибутирозины А и В^{12, 37}, 3',4'-дидезоксибутирозин В⁵¹, 5"-амино-5"-дезоксибутирозин⁵².

* Строение антибиотика точно не установлено.



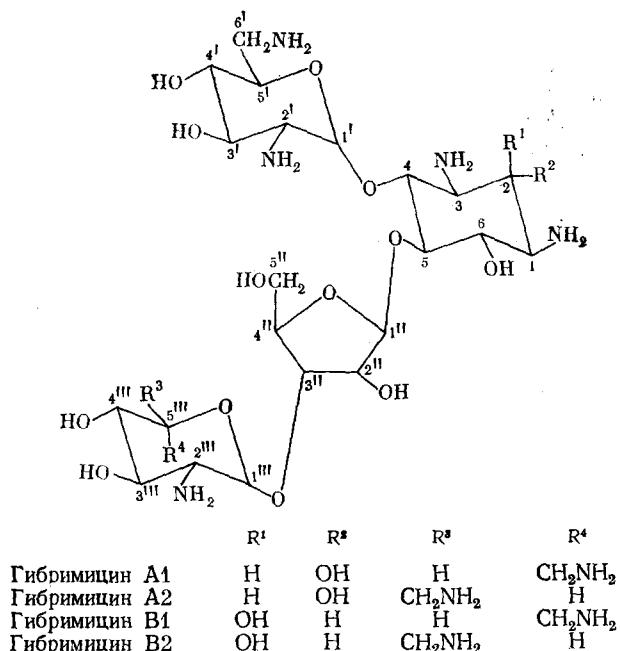
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Рибостамицин	H	OH	OH	H	OH
Ксиолостазин	H	OH	OH	OH	H
Бутирозин А	—CO—CH—CH ₂ —CH ₂	OH	OH	OH	H
	OH		NH ₂		
Бутиrozин В	—CO—CH—CH ₂ —CH ₂	OH	OH	H	OH
	OH		NH ₂		
3',4'-Дидезоксирибостамицин	H	H	H	H	OH
3',4'-Дидезоксибутирозин В	—CO—CH—CH ₂ —CH ₂	H	H	H	OH
	OH		NH ₂		

Вторая группа включает антибиотики, имеющие дополнительный пиранозильный заместитель у атома С(3') D-рибозного кольца: неомицины В и С^{6,53}, паромомицины I и II⁵⁴⁻⁵⁶ и ливидомицин В⁵⁷. Ливидомицин А⁵⁸⁻⁶² и маннозилпаромомицин⁶³ (представляющие собой С-4"-маннозильные производные ливидомицина В и паромомицина соответственно) вместе с 5"-дезоксиливидомицином А⁶⁴ и 1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил] ливидомицином А⁶⁵ целесообразно выделить в отдельную подгруппу. Характерная черта этих антибиотиков — наличие в молекуле четырех углеводных колец.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
Неомицин В	H	OH	H ₂	OH	OH	CH ₂ NH ₂	H
Неомицин С	H	OH	H ₂	OH	OH	H	CH ₂ NH ₂
Паромомицин I	H	OH	OH	OH	OH	CH ₂ NH ₂	H
Паромомицин II	H	OH	OH	OH	OH	H	CH ₂ NH ₂
Ливидомицин В	H	H	OH	OH	OH	CH ₂ NH ₂	H
Ливидомицин А	H	H	OH	OH		CH ₂ NH ₂	H
5"-Дезоксиливи- домицин А	H	H	OH	H		CH ₂ NH ₂	H
1-N-[{S}-4-Амино-2- -оксибутирил]- ливидомицин А	-CO-CH(OH)-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	H	OH	OH		CH ₂ NH ₂	H

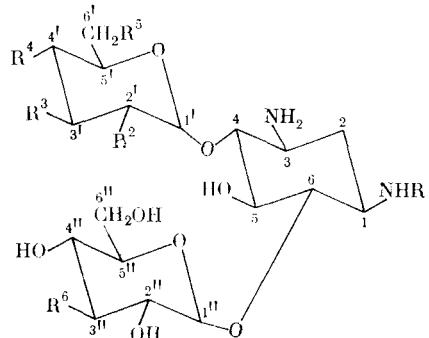
К неомициновой группе антибиотиков относятся также гибромицины А 1, А 2, В 1 и В 2^{66,67}, в которых агликоном является стрептамин (гибромицины А) и эпи-стрептамин (гибромицины В).



Аминогликозидные антибиотики, дезоксистрептаминовое кольцо которых имеет два пиранозильных заместителя у атомов С(4) и С(6), являются наиболее важными в химиотерапевтическом отношении препаратами. В зависимости от природы углеводного заместителя у атома

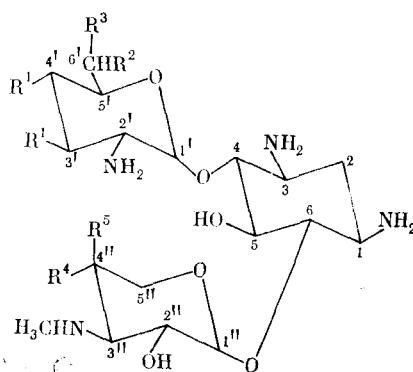
С(6) они делятся на две многочисленные группы. Первую образует семейство канамициновых антибиотиков, для которых характерно наличие у С(6) дезоксистрептаминового кольца 3-амино-3-дезокси- α -D-глюкозы. Вторую группу составляют гентамициновые антибиотики, дезоксистрептаминовое кольцо которых у атома С(6) имеет либо гарозамин⁶⁸, либо 3-метиламино-3-дезоксипентапиранозу.

Семейство канамициновых антибиотиков включает канамицины А, В и С^{69–74}, антибиотики NK-1001, NK-1012-1, NK-1013-1, NK-1013-2⁷⁵, тобрамицин (небрамицин, фактор 6)^{76–82}; небрамицины, факторы 2, 4, 5 и 5'^{76, 80–83}, и их полусинтетические производные 3'-дезоксиканамицин А⁸⁴, 4'-дезоксиканамицин А⁸⁵, 6''-дезоксиканамицин А^{86–88}, 6'-N-метилканамицин В⁸⁹, 3',4'-дизеоксиканамицин В^{90, 91}, 3',4'-дизеокси-6'-N-метилканамицин В⁸⁹, амикацин (BB-K8)^{92–94}, 1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил] канамицин В⁹⁵, 3',4'-дизеокси-1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил] канамицин В⁹⁵ и др.



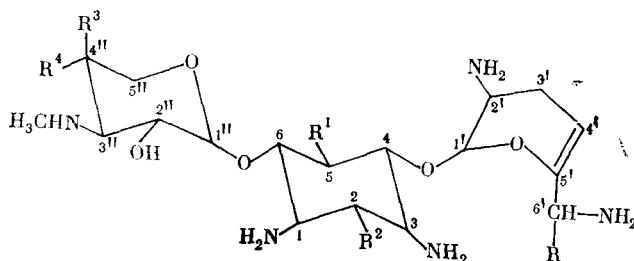
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Канамицин А	H	OH	OH	OH	NH ₂	NH ₂
Канамицин В (небрамицин, фактор 5)	H	NH ₂	OH	OH	NH ₂	NH ₂
Канамицин С	H	NH ₂	OH	OH	OH	NH ₂
NK-1001	H	OH	OH	OH	NH ₂	OH
NK-1012-1	H	NH ₂	OH	OH	NH ₂	OH
3'-Дезоксиканамицин А	H	OH	H	OH	NH ₂	NH ₂
4'-Дезоксиканамицин А	H	OH	OH	OH	NH ₂	NH ₂
Тобрамицин (небрамицин, фактор 6)	H	NH ₂	H	OH	NH ₂	NH ₂
3', 4'-Дизеоксиканамицин В	H	NH ₂	H	H	NH ₂	NH ₂
6'-N-Метилканамицин А	H	OH	OH	OH	NHCH ₃	NH ₂
3', 4'-Дизеокси-6'-N-метилканамицин В	H	NH ₂	H	H	NHCH ₃	NH ₂
Амикацин	$-\text{CO}-\underset{\substack{ \\ \text{OH}}}{\text{CH}}-\underset{\substack{ \\ \text{NH}_2}}{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$	OH	OH	OH	NH ₂	NH ₂
1-N-[<i>(s)</i> -4-Амино-2-оксибутирил] канамицин В	$-\text{CO}-\underset{\substack{ \\ \text{OH}}}{\text{CH}}-\underset{\substack{ \\ \text{NH}_2}}{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$	NH ₂	OH	OH	NH ₂	NH ₂
3', 4'-Дизеокси-1-N-[<i>(s)</i> -4-амино-2-оксибутирил] канамицин В	$-\text{CO}-\underset{\substack{ \\ \text{OH}}}{\text{CH}}-\underset{\substack{ \\ \text{NH}_2}}{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$	NH ₂	H	H	NH ₂	NH ₂

Семейство гентамициновых антибиотиков включает гентамициновый комплекс С^{3, 68} — гентамицины С₁, С₂ и С_{1a}^{96–110}, гентамицины А^{111–113}, А₁¹¹³, А₂¹¹³, X₂^{113–118}, В (антибиотик Sch 14342)^{113–118}, В₁¹¹³, антибиотики JI-20 А и JI-20 В¹¹³, G-418^{113, 119–121}, сагамицин^{122–125}.



	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵
Гентамицин C _{1a}	H	NH ₂	H	CH ₃	OH
Гентамицин C ₁	H	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	OH
Гентамицин C ₂	H	NH ₂	CH ₃	CH ₃	OH
Гентамицин A	OH	H	OH	OH	H
Сагамицин	H	NHCH ₃	H	CH ₃	OH

К гентамициновым антибиотикам относятся также изомицины¹²⁶⁻¹³⁴, мутамицины¹³⁵, вердамицин^{113, 136}, антибиотики 66-40B и 66-40D^{113, 137}. Характерной особенностью этих антибиотиков является наличие ненасыщенного углеводного заместителя (дегидропурпурозамин) у атома C(4) дезоксистрептаминового кольца *.



	R	R¹	R²	R³	R⁴
Зизомицин	H	OH	H	OH	CH ₃
Мутамицин-1	H	OH	OH	OH	CH ₃
Мутамицин-2	H	H	H	OH	CH ₃
Вердамицин	CH ₃	OH	H	OH	CH ₃
66-40B	H	OH	H	H	OH
66-40D	H	OH	H	OH	H

При нумерации атомов углерода различных фрагментов молекул аминогликозидных антибиотиков принято использовать следующие принципы.

1. Каждый циклический фрагмент молекулы — углевод, аминоциклиз — имеет свою независимую нумерацию атомов углерода.

2. Первый номер в аминоциклиде принадлежит атому углерода, связанному с аминогруппой; нумерация идет в таком направлении, чтобы вторая аминогруппа находилась при атоме углерода с ближайшим порядковым номером.

* В последнее время появились сообщения о выделении новых антибиотиков зизомицинового ряда 311, 312.

3. Нумерация атомов углерода углеводных заместителей соответствует нумерации, принятой в химии углеводов: первым углеродным атомом является атом углерода, связанный с полуацетальным гидроксилом.

4. Атомы углерода углеводного заместителя, находящегося у атома С(4) аминоциклицита, обозначают номером со знаком «штрих».

5. Атомы углерода углеводного заместителя, находящегося у атома С(5) или С(6) аминоциклицита, обозначаются номером с двумя штрихами.

6. Атомы углерода углеводных колец, присоединенных к углеводным заместителям аминоциклицита, обозначаются номером с тремя штрихами.

III. ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Поскольку аминогликозидные антибиотики являются псевдоолигосахаридами, то естественно, что для них характерны многие физико-химические свойства и реакции, присущие олигосахаридам. Так, например, у аминогликозидов отсутствует поглощение в УФ-области спектра от 220 до 360 нм, ИК-спектры в большинстве случаев не имеют каких-либо характеристических полос поглощения и напоминают ИК-спектры олигосахаридов.

На примере моносульфата канамицина^{73, 74} и стрептомицина¹³⁸ показано, что значения длин связей аминогликозидных антибиотиков соответствуют значениям для обычных ковалентных связей. В случае канамицина межатомные расстояния имеют следующие значения: S=O (четыре) = 1,48 Å; C—C (шестнадцать) = 1,55 Å, C—N (четыре) = 1,45 Å, C—O (пятнадцать) = 1,45 Å. Длина внутримолекулярных водородных связей в молекуле канамицина показывает, что кислород гидроксильной группы у атома С(5) дезоксистрептаминового кольца связан сильной водородной связью с гидроксильной группой у С(2) 6-амино-6-дезокси- α -D-глюкозного кольца, т. е. стереоструктура молекулы 4-O-[6'-амино-6'-дезокси- α -D-глюкопиранозил]-2-дезоксистрептамина является жесткой, причем эта структура предполагает устойчивость даже в водных растворах.

Спектры ПМР аминогликозидных антибиотиков весьма сложны и требуют использования модельных соединений при расшифровке³¹³. В последние годы широкое распространение получила спектроскопия ЯМР ¹³C при изучении стереохимии аминогликозидов^{23, 38, 314–317}. Использование спектроскопии ЯМР ¹³C дало возможность выяснить природу α - и β -стрептомицинов³¹⁸. Спектроскопия ЯМР ¹⁵N использована при изучении небрамициновых антибиотиков³¹⁹.

Кристаллические аминогликозиды прочно удерживают влагу и углекислый газ¹⁰³. Гентамициновые антибиотики удерживают влагу настолькоочноочно, что ее не удается удалить полностью даже при нагревании образцов в вакууме при 50° С в течение семи дней¹⁰⁹.

Аминогликозидные антибиотики легко адсорбируются целлюлозой, целитом и другими фильтрующими материалами¹³⁸, причем полное количество антибиотика не может быть возвращено даже при подкислении.

Аминогликозиды весьма устойчивы при длительном хранении как в порошкообразном, кристаллическом состоянии, так и в водных растворах^{140, 141, 301}. Не происходит изменения активности водных растворов канамицина при нагревании их в автоклаве при 120° С в течение 30 мин в области значений рН 2–9¹⁴¹. Выдерживает нагревание в автоклаве в течение 20 мин и гентамициновый комплекс С¹⁴².

IV. РЕАКЦИИ ПО ГЛИКОЗИДНЫМ СВЯЗЯМ. ГИДРОЛИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

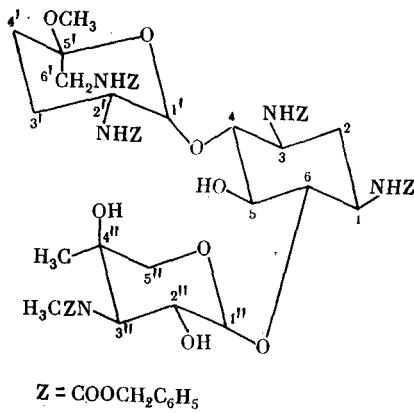
Аминогликозидные антибиотики, как правило, устойчивы в растворах при рН $\geq 7,0$ и относительно легко гидролизуются в кислых сре-

дах. Исключение составляет стрептомицин, неустойчивый в щелочных растворах; при pH 8,5 наблюдается быстрая инактивация^{143, 144}. Канамицин более устойчив в области значений pH 6—8, чем при pH 2,0^{71, 145}. Гентамициновый комплекс С устойчив в области pH от 2,0 до 14¹⁴².

Гидролиз аминогликозидных антибиотиков растворами соляной кислоты в различных условиях приводит к разрыву гликозидных связей и образованию соединений, представляющих собой фрагменты молекул аминогликозидов в различных сочетаниях¹⁴⁶. На примере канамицина показано, что гидролиз вначале затрагивает гликозидную связь между 6-амино-6-дезокси- α -D-глюкозой и 2-дезоксистрептамином^{147—149}.

При кислом гидролизе антибиотиков гентамицинового и зизомицинового рядов не наблюдается разрыва гликозидной связи между пурпурозаминными кольцами и гаранином, что, очевидно, обусловлено наличием C (2')NH₂-группы³⁰². Главным продуктом гидролиза является гентамин. В то же время N-замещенные зизомицины экстремально чувствительны к гидролизу (гидролиз можно осуществить обработкой ионно-обменной смолой Amberlite IR 120 (H⁺)). Причем главным продуктом гидролиза является гаранин³⁰³, и дальнейшего гидролиза гаранина не наблюдается.

Необходимо также отметить, что при метанолизе пентакис-N-бензилоксикарбонилзизомицина наряду с гаранином образуется метанольный аддукт следующего строения:



Кислый гидролиз аминогликозидных антибиотиков в сочетании с периодатным окислением N-ацилированных продуктов гидролиза положен в основу работ по установлению их строения. Так, например, метод успешно использован в случае канамицинов А^{150—155}, В¹⁵⁶ и С^{7, 10}, ливидомицина А^{58, 60} и антибиотика G-418. Анализ продуктов мягкого кислотного гидролиза дестомицина А и гигромицина В показал, что эти антибиотики отличаются строением основного гликозида; в то же время они имеют и одинаковую часть — дестомовую кислоту^{23, 28—31}.

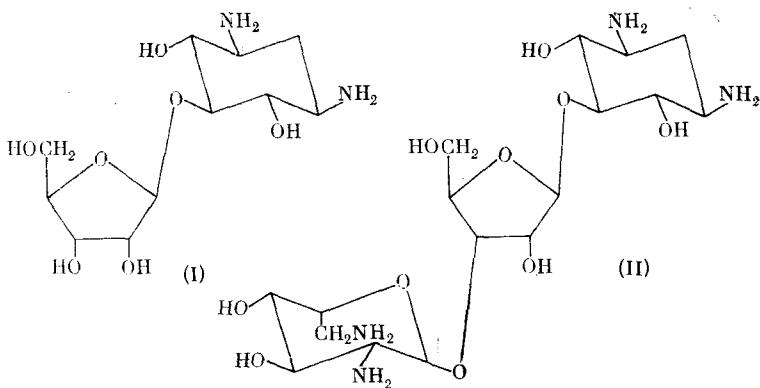
Однако при установлении структуры антибиотиков более предпочтительно использовать кислый метанолиз. Сочетание кислого метанолиза с периодатным окислением продуктов гидролиза, параллельный кислый гидролиз пер-N-ацетил-пер-O-метильных производных дает возможность установить подробное строение аминогликозида. Метод был использован при установлении строения канамицина^{157—164}, гентамицина^{108, 112, 165, 166}, зизомицина¹⁶⁷, рибостамицина³⁶, Ви-1975 С₁ и С₂¹² и многих других аминогликозидных антибиотиков. Метанолиз гентамицинового комплекса С дает гентамин и аномерную смесь метилгаразамины-

дов. Деградация пурпурозамина в этих условиях не наблюдается, так как, по-видимому, разрыву гликозидной связи препятствует протонирование аминогруппы при C(2').

Разрыв гликозидной связи при кислом гидролизе успешно используется не только для установления структуры новых антибиотиков, но и в синтетических целях. Так, например, при получении 1-N[(s)-4-амино-2-оксибутирил]неамина фуранозильную связь бутирозинов А и В гидролизуют раствором соляной кислоты в метаноле^{16, 19, 20}. Следует отметить, что при кислом гидролизе бутирозинов сохраняется амидная связь аминоацильного радикала с аминогруппой у C(1) дезоксистрептаминового кольца. Разрыв амидной связи наблюдается при умеренном щелочном гидролизе. При этом из бутирозина В образуется рибостамицин¹⁶, а при щелочном гидролизе 4'-дезоксибутирозина — соответственно 4'-дезоксирибостамицин¹⁹.

Избирательное расщепление гликозидной связи при элиминировании маннозной части в синтезе ливидомицина В из ливидомицина А осуществлено по методу Барри (обработка периодатом натрия в темноте с последующим удалением иодата, гидролизом и обработкой фенилгидразином)^{61, 168}.

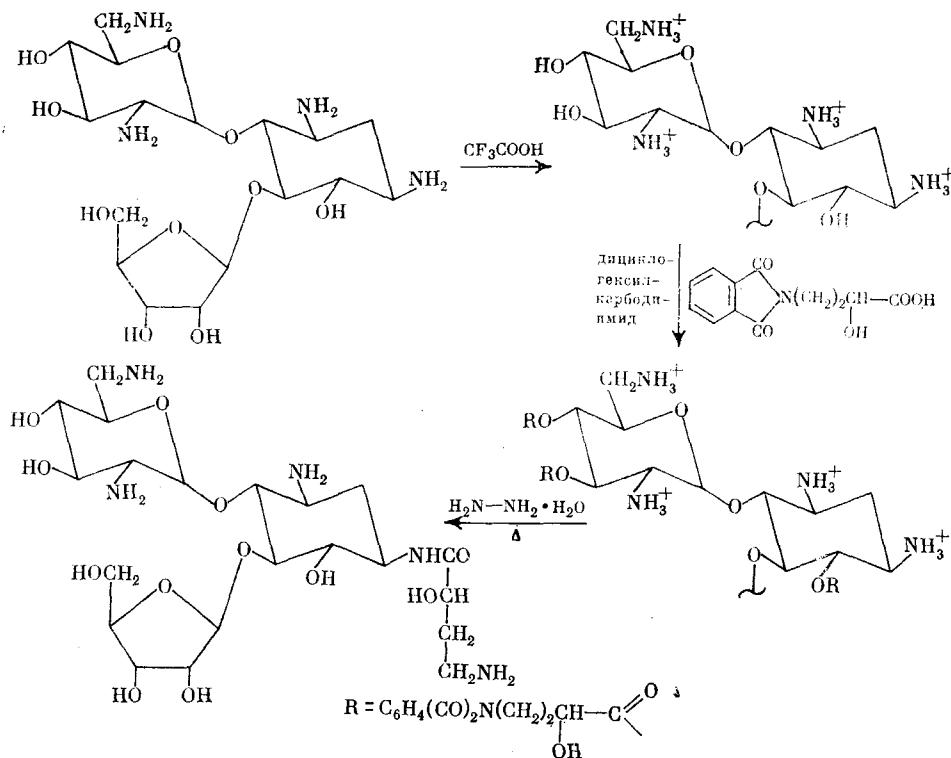
Периодатное окисление пер-N-бензилоксикарбонильных производных паромомицина и неомицина в зависимости от условий реакции приводит к отщеплению одного или двух диаминосахарных колец. После удаления защитных группировок получают либо псевдодисахарид (I), либо псевдотрисахарид (II)¹⁶⁹.



В заключение следует отметить возможность осуществления кислотного гидролиза паромомицина I, неомицина и канамицина с помощью ионнообменных смол¹⁷⁰.

V. РЕАКЦИИ ПО АМИНОГРУППАМ

Аминогликозидные антибиотики легко образуют соли с минеральными и органическими кислотами. Способность аминогликозидов образовывать соли использована для избирательной защиты аминогрупп в изящном синтезе бутирозина В из рибостамицина¹⁷¹. Аминогруппы рибостамицина были защищены предварительной обработкой его трифторуксусной кислотой. Схема синтеза приведена ниже.



Аминогликозидные антибиотики легк образуют с альдегидами в водно-спиртовых средах основания Шиффа^{16, 172–175}. Стрептомицин, имеющий альдегидную группу, образует основания Шиффа при взаимодействии с аминами¹⁷⁶. В случае гентамициновых антибиотиков при получении оснований Шиффа в отличие от других аминогликозидов наблюдается образование циклического оксазолидина по группам NH₂ при атоме C(3") и OH при атоме C(4") гарозаминной части молекул^{175, 177}.

Салицилиденовые производные аминогликозидов используются в масс-спектрометрических исследованиях^{178–180} и при изучении дисперсии оптического вращения аминогликозидных аминоциклических антибиотиков¹⁸¹.

Восстановление оснований Шиффа боргидридом натрия приводит к получению N-алкил- и N-арилзамещенных канамицинов и других основных антибиотиков^{174, 178, 182–184}. Интересно отметить, что на примере неомицина и паромомицина показана возможность полученияmonoалкилированных продуктов¹⁸². N-Алкильные производные аминогликозидов можно получать и без предварительного синтеза соответствующих оснований Шиффа — путем восстановительного алкилирования¹⁷⁴. Способность 2,4-динитрофторбензола образовывать продукты неполногого алкилирования канамицина, неомицина и паромомицина положена в основу метода определения числа свободных аминогрупп и молекулярного веса основных антибиотиков¹⁸⁵.

С формалином антибиотики образуют продукты различной степени замещения в зависимости от условий реакции^{183, 186}. На примере канамицина показано, что гидрогенолиз канамицина в воде в присутствии формальдегида приводит к получению N-октаметилканамицина. В то же время проведение реакции в кислой среде (уксусная кислота) способствует получению N-тетраметилканамицина¹⁸⁷. Разработаны раз-

личные методы синтеза N-метансульфонатных и -сульфинатных производных аминогликозидных антибиотиков¹⁸⁸. На основе канамицина и тетрациклина получены соответствующие «основания Манниха»^{189–191}.

Основания Шиффа канамицина реагируют с сероуглеродом в спиртово-щелочной среде, образуя соединения общей формулы КМ(CSSA)_n, где КМ — канамицин, А — атом щелочного металла¹⁹². В водно-щелочной среде канамицин реагирует с трихлорметилтиохлоридом с образованием N-трихлорметилтиоканамицина. Аналогично ведут себя и другие основные антибиотики^{193, 194}. Производные основных антибиотиков, обладающие антибактериальными свойствами, можно получить при взаимодействии оснований аминогликозидов с трихлорметилсульфенилхлоридом и 2-амино-1-(пара-нитрофенил)-1,3-пропандиолом¹⁹³.

В последние годы пристальное внимание химиков, биохимиков и химиотерапевтов привлекли к себе аминокислотные производные аминогликозидов по NH₂-группе у атома С(1) дезоксистрептаминового кольца. Этот интерес обусловлен антибактериальными свойствами этих производных, особенно их высокой активностью в отношении полирезистентных видов микроорганизмов. Проблема синтеза аминокислотных производных сводится, собственно, к проблеме избирательной защиты аминогрупп, обладающих более высокой реакционной способностью, чем NH₂-группа при С(1).

Известно, что аминогруппы аминогликозидных антибиотиков расположены в различных по своей природе фрагментах молекул и имеют различное окружение; тем не менее в большинстве случаев они практически не различаются по реакционной способности, и химическая трансформация осуществляется одновременно по всем группам. Так, например, аминогруппы легко ацетилируются уксусным ангидридом в метаноле при комнатной температуре^{111, 142, 148, 172, 195–197}, реагируют с этиловым¹⁹⁸ и бензиловым^{88, 199} эфирами хлоругольной кислоты, димедоном²⁰⁰. Различие в реакционной способности аминогрупп удается реализовать в реакциях аминогликозидов с мягкими ацилирующими агентами, такими как N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид или бензил-*пара*-нитрофенилкарбонат и *трет*-бутилоксикарбонилазид.

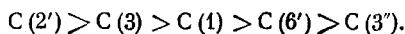
В серии работ, посвященных синтезу амикацина (ВВ-К8), его позиционных изомеров и аналогов, для избирательной защиты аминогрупп успешно применен N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид^{92, 93, 201}. По аналогичной схеме получены аминокислотные производные тобрамицина²⁰². Последовательность синтеза позиционных изомеров амикацина и их строение дают возможность расположить аминогруппы канамицина по убыванию их активности в отношении реакции ацилирования в следующий ряд (по положению в молекуле):



Интересно отметить, что в ряду гентамициновых антибиотиков селективность в направлении ацилирования зависит от pH среды и направление реакции практически полностью изменяется, если аминогруппы антибиотика протонированы. В этих условиях наиболее реакционноспособной в отношении ацилирующих агентов становится NH₂-группа при С(1), а первичная —CH₂NH₂-группа обладает наименьшей реакционной способностью. Это явление, отмеченное впервые Райтом²⁰⁴, использовано для получения 1-N-ацильных производных гентамицина С_{1a}, зизомицина и вердамицина²⁰⁵. Ацилирование канамицина обычно проводят N-замещенными аминокислотами, предварительно активированными N-оксисукцинимидом^{16, 93, 203}.

На примере синтеза амикацина и 1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил]-канамицина В показано, что для селективного блокирования NH₂-группы при C(6') может быть рекомендован также бензилоксикарбонилхлорид²⁰⁴. Очевидно, трет-бутилоксикарбонилазид²⁰⁵ является наиболее подходящим агентом для избирательной защиты NH₂-группы у атома C(2') при получении аминокислотных производных канамицина В и 3',4'-дизоксиканамицина В^{95, 206, 207}. трет-Бутилоксикарбонильная защита обладает перед другими видами защит ценным преимуществом — ее можно избирательно удалить в присутствии N-бензилоксикарбонильных групп с помощью трифторуксусной кислоты, что дает возможность проводить последующую модификацию только одной аминогруппы. Этим методом были получены 6'-N-алкильные производные амикацина¹⁸⁴.

В синтезе 1-N-[*(s)*-4-амино-2-оксибутирил]- и 1-N-[*(s)*-3-амино-2-оксипропионил]гентамицинов C₁ успешно использована трифторацетильная защита NH₂-групп при атомах C(2') и C(3), осуществляемая обработкой гентамицина эквивалентным количеством этилтрифторио-ацетата в метанольном растворе^{208, 209}. Последовательность введения трифторацетильной защиты дает возможность расположить аминогруппы гентамицина C₁ по их активности в отношении этого реагента в следующий ряд (по положению в молекуле):



Следует отметить, что в случае гентамицина C₁ избирательное ацилирование NH₂-группы при C(1) α -окси- γ -аминомасляной кислотой можно провести и без предварительного блокирования C(2')- и C(3)-аминогрупп²¹⁰.

При получении аминокислотных изомеров бутирозина из природного бутирозина возникла необходимость подобрать для защиты свободных аминогрупп заместитель, обладающий весьма специфическими свойствами: его связь с аминогруппой должна быть устойчива в щелочной среде и легко разрываться в условиях, обеспечивающих сохранение амидной связи. Было показано, что наиболее подходящей защитой может быть образование сопряженного енамина при реакции с димедоном²⁰⁰. Достоинствами образующихся при этом продуктов являются их высокая растворимость, интенсивное УФ-поглощение и легкая очистка с помощью ионнообменной хроматографии. Удаление димедоновых групп проводят с помощью газообразного хлора.

Новый подход к избирательной защите аминогрупп, основанный на получении циклического карбамата, или оксазолидона, по группам NH₂ при атоме C(1) и OH при C(6) дезоксистрептаминового кольца, ввели в практику химии аминосахаров и аминоциклизитов Уmezава и сотр.²¹¹. Этот подход успешно использован в синтезе бутирозина В^{47, 212}, 3'-дезоксибутирозина В²¹³ и аминокислотных производных 3',4'-дизоксигенамина^{18, 21}, 3',4'-дизоксирибостамицина²¹², ливидомицина А^{65, 214} и 6'-амино-6'-дезоксиливидомицина А²¹⁵.

Карбаматы, или оксазолидоны, получают обычно обработкой N-пер-карбобензоксиаминогликозидов гидридом натрия в диметилформамиде при комнатной температуре. Образование циклического карбамата может быть объяснено первоначальной атакой гидрида натрия по OH-группе при C(6) с последующей анхимерной атакой образующегося аллоксид-иона по уретановому карбонилу при C(1). Использование циклических карбаматов для защиты транс-расположенных групп было впервые описано на примере получения D-глюкопиранозидо-[2,3 : 4,5]-2'-оксазолидинонов²¹⁶ с помощью N,N'-карбонилдиimidазо-

ла. При нагревании образующегося карбамата в водном диоксане с гидроокисью бария происходит селективный гидролиз с освобождением групп NH_2 при С(1) и ОН при С(6). Последующее ацилирование по аминогруппе и снятие всех защитных группировок приводит к аминокислотным производным аминогликозидов по NH_2 -группе при С(1).

На примере гентамицинового комплекса С Вайнштейн и сотр.¹⁷⁷ показали, что селективная одновременная защита амино- и оксигрупп гарозаминного кольца может быть осуществлена благодаря образованию окказолидина при взаимодействии гентамицинового комплекса с альдегидами в этаноле.

На примере синтеза бутирозина из рибостамицина показано, что аминокислотные производные аминогликозидных антибиотиков, имеющих свободный гидроксил у атома С(6) дезоксистрептаминового кольца, можно получать изящной реакцией $\text{O} \rightarrow \text{N}$ ацильной миграции аминокислотного радикала от атома С(6) к аминогруппе при С(1)¹⁷¹ (схема на стр. 1456).

N-Бензилоксикарбонильные производные аминогликозидных антибиотиков восстанавливаются до соответствующих *N*-метиламиногликозидов при нагревании с литийалюминийгидридом в тетрагидрофуране. Реакция нашла применение в препаративном получении 6'-*N*-метилканамицина и 6'-*N*-метил-3',4'-дидезоксиканамицина В⁸⁹. Селективное 6'-*N*-бензилоксикарбонилирование аминогликозидов было успешно проведено с помощью бензил-*p*-нитрофенилкарбоната²¹⁷ в водном диоксане при 0—5°С.

N-Гликозидные производные аминогликозидных антибиотиков, обладающие антибактериальной активностью, получают по реакции энзиматического *транс*-гликозилирования Пена^{218—221}.

VI. РЕАКЦИИ ПО ГИДРОКСИЛЬНЫМ ГРУППАМ

Наиболее характерными реакциями гидроксильных групп аминогликозидных антибиотиков являются реакции образования сложных^{222—225} и простых эфиров^{14, 88, 155, 198, 226}. Эти реакции широко используются в синтезах различных производных антибиотиков для защиты гидроксильных групп.

Гидроксильные группы аминогликозидов, как и аминогруппы, обладают различной реакционной способностью. Наиболее активными в химическом отношении являются первичные спиртовые ОН-группы при С(6''), или С(6'), несколько менее активны С(2')- и С(2'')-гидроксилы и наименее активен С(5)-гидроксил дезоксистрептаминового кольца. Остальные гидроксильные группы практически одинаковы по реакционной способности. Единственным известным случаем реакции по гидроксильной группе при С(5) является синтез эфиров гентамицина С_{1a}²²⁷.

Взаимодействие канамицина с концентрированной серной кислотой при пониженной температуре приводит к образованию сульфоэфиров канамицина, причем число эфирных группировок соответствует числу гидроксильных групп в молекуле антибиотика. Это свойство основных антибиотиков использовано для разработки метода определения числа свободных гидроксилов в биологических препаратах²²². Основания Шиффа канамицина легко О-ацилируются хлорангидридом, ангидридом и эфирами бензойной кислоты с образованием после кислотного гидролиза соответствующих О-бензоатных эфиров²²³. Сложные эфиры канамицина общей формулы $(\text{RCO}_2)_n \text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4(\text{OH})_{7-n}(\text{NH}_2)_4$, где R — алкил, аллоксигруппа, *n*-замещенные фенилы, арил и т. п., образуются

при взаимодействии алкоголятов натрия оснований Шиффа канамицина с хлорангидридами кислот²²⁴.

Аминогликозиды при взаимодействии с хлорангидридами алкил- и арилсульфокислот легко образуют сульфонаты, которые используются для введения в молекулу антибиотика различных функциональных заместителей (Hal, H, N₃, COOH, NH₂ и т. п.) по реакции обмена сульфонилоксигрупп с тем или иным нуклеофильным реагентом. Вместо сульфонатных производных для этих целей можно также использовать трифторменильные производные аминогликозидов^{88, 108}.

О-Метильные производные получают обычно обработкой аминогликозидов диметилсульфатом в присутствии щелочи по методу Веста и Хольдена²²⁸, модифицированному Уmezава и сотр.¹⁵⁵. Эта реакция нашла применение в синтезе 3'- и 4'-O-метилнеаминов^{14, 226}. При синтезе 4',6'-ди-O-метилливидомицина A²¹⁵ в качестве метилирующего агента был использован диазометан; реакция катализировалась эфиратом трехфтористого бора.

Различие в реакционной способности гидроксильных групп использовано в синтезе ряда производных аминогликозидов по наиболее активной OH-группе при атоме C(6') или C(6''); в основе синтезов лежит обменная реакция аминогликозид-6''-O-алкил(арил)сульфонатов с нуклеофильными реагентами. По этой схеме получены 6''-деоксиканамицины^{86-88, 229}, канамицин-6''-уроновая кислота, ее метильный эфир и амид¹⁹⁸, 6''-гидразино-^{230, 231}, 6''-галогенканамицины^{88, 231}, 6''-канамицинфосфат^{232, 233} и 6'-амино-6''-дезоксигентамицин A²³⁴. В случае аминогликозидных антибиотиков, молекулы которых имеют в своем составе фуранозильный заместитель, наиболее реакционноспособный гидроксил находится у атома C(5''). Для этих антибиотиков получены следующие производные: рибостамицин-5''-уроновая кислота, ее метильный эфир и гидразид²³⁵, ливидомицин A-5''-fosfat и 5''-дезоксиливидомицины B^{236, 237} и A⁶⁴, 6'-амино-5'',6''-дидезоксиливидомицин A⁶⁴, 5''-амино-5''-дезоксибутирозин⁵² и 5''-амино-3',4',5''-тридезоксибутирозин²³⁸. Ливидомицины A и B кроме OH-группы при C(5'') имеют еще один гидроксил, обладающий высокой реакционной способностью,— при атоме C(6'). По этому гидроксилу также получен ряд производных — 6'-амино-6''-дезоксиливидомицины A²¹⁵ и B²³⁹, 6''-дезокси-6'-метиламино- и 6''-дезокси-6''-(2-оксиэтиламино)ливидомицины B²³⁹.

Производные аминогликозидных антибиотиков в растворах в присутствии оснований или просто при нагревании в диметилформамиде легко эпимеризуются по C(2'')-гидроксилу. Так, в случае производных канамицина подобная обработка приводит к получению соответствующих маннозильных производных²⁴⁰⁻²⁴³. На примере гентамицина C₁ показано, что эпимеризация наблюдается также при сольволизе C(2'') мезилата в 10%-ном водном диметилформамиде²⁴⁴. Эпимеризация паромамина по положению C(3') была осуществлена восстановлением боргидридом натрия соответствующего гликоз-3'-улозного производного, полученного окислением три-N-(бензилоксикарбонил)-ди-4'6''-O-изопропиленпаромамина в системе метилсульфоксид — уксусный ангидрид в темноте при комнатной температуре в течение трех суток²⁴⁵. Эпимеризация по C(2')-гидроксилу наблюдается при получении 3'-амино-3''-дезоксиканамицина по схеме, в основе которой лежит циклизация диальдегида, полученного периодатным окислением тетра-N-ацетилканамицина нитрометаном с последующим восстановлением и гидразонилизом²⁴². Прямая обработка промежуточно образующегося 3'-нитро-3''-дезоксипроизводного гидразином приводит к разложению нитросахарной части соединения.

В отличие от модификации аминогликозидов по наиболее активной в химическом отношении гидроксильной группе при С(6''), задача трансформации по С(3')- и С(4')-гидроксилам является намного более сложной, так как для ее выполнения необходимо блокировать все гидроксильные группы антибиотика, кроме тех, которые находятся у С(3') и С(4'). Это очень трудно выполнить, учитывая практически одинаковую реакционную способность гидроксильных групп (кроме групп при С(6'') или при С(5'')). В то же время синтез 3', 4'- и 3',4'-дезокси производных аминогликозидов является одной из первоочередных задач, поскольку именно эти полусинтетические антибиотики высокоактивны в отношении бактериальных штаммов, инактивирующих аминогликозиды по наиболее распространенному механизму энзиматической инактивации — О-фосфорилированию по положению С(3'). Эта задача может быть решена легко лишь в том случае, когда будет найден простой метод избирательной защиты функциональных групп антибиотика. В настоящее время такой метод еще не разработан и, например, 3'-дезокси канамицин А из природного антибиотика еще не получен. Несколько проще обстоит дело с аминогликозидами, имеющими в составе молекул неаминный фрагмент. Тем не менее синтезы 3'- и 4'-дезокси производных этих антибиотиков являются весьма сложными многостадийными процессами с очень низкими выходами целевого продукта.

В случае антибиотиков, содержащих неаминную часть, 3'-дезокси генирование осуществляют селективным тозилированием ОН-группы при С(3') с последующим обменом на атом галогена и восстановлением. Типичная схема синтеза 3'-дезокси канамицина В⁷⁹ заключается в следующем. После введения защитных группировок по аминогруппам блокируют гидроксилы, находящиеся при атомах С(3'), С(4'), С(4'') и С(6''), с помощью изопропилиденового или циклогексилиденового радикалов, бензоилируют С(2')-гидроксил; в мягких условиях снимают защиту с гидроксильных групп при С(3') и С(4'), избирательно вводят толилсульфонатную группу по С(3'), обменивают ее на атом галогена и после восстановления и снятия защитных группировок получают 3'-дезокси канамицин В. Практически аналогичная схема положена в основу синтеза 3'-дезокси производных рибостамицина⁴⁸ и бутирозина В²¹³. На примере синтеза 3'-дезокси бутирозина В показано, что *o*-нитрофенилсульфонатная группа обменивается на атом галогена легче тозильной²¹³.

При получении 3',4'-дидезокси производных аминогликозидов после мезилирования гидроксилов при С(3') и С(4') вводят двойную связь по методу Типсона — Коэнна^{246, 247}, которую затем гидрируют и после удаления блокирующих группировок получают искомое соединение. Эта схема положена в основу синтеза таких производных аминогликозидов, как 3',4'-дидезокси канамицин В^{51, 90, 91, 248}, 3',4'-дидезокси- и 3',4',5"-тридезокси рибостамицин²⁰, 3',4'-дидезокси бутирозины В^{51, 212}, и А²⁴⁹, 5"-амино-3',4',5"-тридезокси бутирозин А^{238, 250}, 3',4'-дидезоксинеамин¹³, 1-N-[*s*]-4-амино-2-оксибутирил]-3',4'-дидезокси неамин¹⁹.

Неожиданное решение было найдено для синтеза 4'-дезокси канамицина А из канамицина А. Показано, что при гидрогенолизе нона-*N*,*O*-ацетил-6'-*N*-бензилоксикарбонил канамицина А над палладием на угле при комнатной температуре происходит миграция *O*-ацетильной группы из положения С(4') к С(6')-аминогруппе. Таким образом, был найден простой путь защиты всех амино- и гидроксильных групп, кроме гидроксила при С(4')²⁵¹. В этом синтезе для удаления С(4')-гидроксила использован обмен мезильной группы на тиолацетатную с после-

дующим восстановлением над никелем Ренея при атмосферном давлении.

Одновременно описан второй метод синтеза 4'-дезоксиканамицина²⁵¹, основанный на образовании 4',6'-циклического карбамата при взаимодействии три-N-этоксикарбонильного производного канамицина с фенилхлорформиатом²¹¹. Однако этот метод отличается сложностью; достаточно сказать, что он состоит из 13 стадий.

Синтез дезоксипроизводных гентамицина осложняется рядом циклизаций и перегруппировок, происходящих в гарозаминном кольце²⁴⁴. Попытка получения 2"-дезоксигентамицина C₁ оказалась неудачной из-за эпимеризации. C(2")-Гидроксим удалось удалить в случае гентамицина C₂. Мезилирование пентабензилиденового производного гентамицина C₂ привело к получению 2"-O-мезильного производного, которое при удалении бензилиденовых групп циклизуется в эпимин. Эпимин был ацетилирован уксусным ангидридом в метаноле, ацетильное производное восстановлено над никелем Ренея при 140°C и 176 ати в течение 30 час. После удаления защитных групп получено два продукта — 2"-дезоксигентамицин C₂ и продукт его перегруппировки — 2"-дезокси-3"-дезметиламино-2"-метиламиногентамицин C₂, причем второй продукт является главным продуктом реакции.

Восстановление пента-N-карбобензокси-пер-O-ацетилгентамицина C₁ натрием в жидким аммиаке приводит к 4"-дезоксигентамицину C₁²⁵². На примере гарамина показано, что реакцию не удается распространить на синтез 2"-дезоксипроизводных, восстанавливая 2"-ацетил- или 2"-тионобензоилгарамины²⁵².

VII. КОМПЛЕКСЫ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Благодаря большому числу гидроксильных и аминогрупп аминогликозидные антибиотики легко образуют комплексы с солями тяжелых металлов. Описано получение комплексов аминогликозидов с водорасторимыми неорганическими солями меди, никеля, кобальта, цинка, магния и железа^{253—258}. Содержание металла в комплексе колеблется в интервале 0,5—3,0 атома на моль антибиотика³²⁰.

На основании изучения ИК-спектров хелатов канамицина, дезоксистрептамина и этилендиамина с хлористой медью Ямабе²⁵⁵ пришел к выводу, что канамицин образует хелат с Cu²⁺ за счет пропилендиаминной части дезоксистрептамина. В то же время сравнение полярограмм хелатов канамицина и дезоксистрептамина показывает, что эти комплексы по своей природе отличаются друг от друга²⁵⁵. Таким образом, вопрос о том, какие именно аминогруппы канамицина участвуют в образовании хелатов с ионами тяжелых металлов, остается открытым. Строение хелатов несомненно должно зависеть от природы аминогрупп, участвующих в образовании комплекса и их реакционной способности.

Показано, что соли Ca²⁺ и Mg²⁺ уменьшают степень связывания гентамицина и других дезоксистрептаминов содержащих антибиотиков с протеинами бактерий и сыворотки крови. Максимальное присоединение (70%) наблюдается в отсутствие катионов металлов, степень связывания уменьшается с увеличением концентрации ионов металлов²⁵⁹. Несомненно, что в основе этого явления лежит способность аминогликозидных антибиотиков образовывать комплексы с солями металлов. Причем, по-видимому, в конкурирующих условиях связывания аминогликозидов солями металлов или протеинами предпочтительным процессом оказывается комплексообразование с ионами металлов.

Способность аминогликозидных антибиотиков к комплексообразованию используется при анализе лекарственных препаратов^{260, 261}.

Канамицин образует с солью Райнеке анизотропные, моноаксиальные кристаллы²⁶². Реакция дает возможность определять канамицин в растворах при минимальной концентрации 1 : 100 000.

Наиболее важным использованием способности аминогликозидов к комплексообразованию является медноаммиачный метод установления структуры по Ривсу²⁶³. Метод использован для установления структуры практически всех аминогликозидных антибиотиков^{54, 264-268}.

Известно, что аминогликозидные антибиотики легко образуют карбонаты с углекислым газом. Однако изучение спектров ЯМР ¹³C продуктов поглощения углекислого газа гентамицинами C₁, C₂ и C_{1a} показало, что углекислый газ связывается ими без образования карбонатов. Структура образующихся комплексов неизвестна¹⁰³.

VIII. ОБРАЗОВАНИЕ О-ГЛИКОЗИДНЫХ СВЯЗЕЙ. ПРЯМОЙ СИНТЕЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

В химии аминогликозидных антибиотиков большое значение имеет так называемый «полный» синтез аминогликозидов, заключающийся в конденсации моно- и псевдодисахаридов по реакции Кенигса — Кнорре. Несмотря на свою сложность метод сохраняет свое значение, поскольку он дает возможность окончательно судить о правильности установления структуры аминогликозидного антибиотика, а также получать производные аминогликозидов, которые пока нельзя получать путем их трансформации.

После предварительного получения исходных моносахаридов и аминоциклизитов²⁶⁹⁻²⁸¹ метод использован в синтезе стрептомицина²⁸², дигидрострептомицина^{283, 321}, канамицинов A²⁸⁴⁻²⁸⁷, B^{288, 289}, C²⁹⁰⁻²⁹², рибостамицина^{293, 294, 322}, ксилостазина³⁹, 3'-O-метилканамицина A²⁹⁵, 3-амино-2,3-дизокси- α -D-арабиногексапиранозилгентамина C₁²⁹⁶, изомерных ди-O-(α -D-глюкопиранозил)-2-дезоксистрептаминов²⁹⁷, а также ряда гликозидов, содержащих 6'-амино-6'-дезокси- α -D-глюкопиранозил-2-дезоксистрептамин²⁷¹, и др.³²³.

Следует отметить, что классический метод гликозидного синтеза — реакция Кенигса — Кнорре — не может служить методом, приемлемым для промышленного производства, учитывая не только малые выходы конечного продукта, но и образование больших количеств β -изомера. В связи с этим определенный интерес вызывает новый метод синтеза α -D-глюкопиранозилдезоксистрептаминов, разработанный группой Леме — Нагабушана, основанный на реакции димерного три-O-ацетил-2-дезокси-2-нитрозо- α -D-глюкопиранозилхлорида со спиртами^{298, 306}. Реакция Леме — Нагабушана успешно использована для получения различных производных гентамицина X₂³⁰⁷, гентамицина B³⁰⁸ и пентозильных производных гармина³⁰⁹.

В заключение следует отметить, что в условиях отсутствия удобного метода избирательной защиты гидроксильных групп, метод «полного» синтеза является пока единственным доступным методом получения 3'-дезоксиканамицина^{84, 299, 300}. Метод важен также для синтеза различных изомеров аминогликозидов, необходимых для выяснения роли структурных компонентов молекул аминогликозидов в антибактериальной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Umezawa, Adv. Carbohydr. Chem., 31, 111 (1974).
2. S. Umezawa, in Drug Action and Drug Resistance in Bacteria. 2. Aminoglycoside Antibiotics, ed. S. Mitsuhashi, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975, p. 3.
3. P. J. L. Daniels, Там же, p. 77.
4. H. Umezawa, Там же, p. 211.

5. H. Umezawa, *Adv. Carbohyd. Chem.*, **31**, 183 (1974).
6. K. L. Rinehart, Jr., *The Neomycins and Related Antibiotics*, Wiley, N. Y., 1964.
7. T. Wakazawa, S. Fukatsu, *J. Antibiot.*, **A15**, 225 (1962).
8. S. Umezawa, T. Miyazawa, T. Tsuchiya, *Tam же*, **25**, 530 (1972).
9. T. H. Haskell, J. C. French, Q. R. Bartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3480 (1959).
10. M. Murase, *J. Antibiot.*, **A14**, 367 (1961).
11. S. Umezawa, S. Koto, *Tam же*, **A19**, 88 (1966).
12. M. Konishi, K. Numata, K. Shimoda, H. Tsukiura, H. Kawaguchi, *Tam же*, **27**, 471 (1974).
13. S. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Jikihara, H. Umezawa, *Tam же*, **24**, 711 (1971).
14. T. Jikihara, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 3507 (1973).
15. K. Fujisawa, T. Hoshiya, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.*, **27**, 677 (1974).
16. H. Tsukiura, K. Fujisawa, M. Konishi, K. Sato, K. Numata, H. Ishikawa, T. Miyaki, K. Tomita, H. Kawaguchi, *Tam же*, **26**, 351 (1973).
17. Пат. США 3743634 (1973); C. A., **79**, 66742 (1973).
18. S. Umezawa, D. Ikeda, T. Tsuchiya, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **26**, 304 (1973).
19. H. Saeki, Y. Shimada, N. Takeda, I. Igarashi, *Ann. Sankyo Res. Lab.*, **25**, 62 (1973).
20. D. Ikeda, T. Suzuki, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 3210 (1973).
21. Y. Takagi, D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, *Tam же*, **47**, 3139 (1974).
22. R. L. Mann, W. W. Bromer, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2714 (1958).
23. N. Neuss, K. F. Koch, B. B. Molloy, W. Day, L. L. Huckstep, D. E. Dormann, J. D. Roberts, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 2314 (1970).
24. P. F. Wiley, M. V. Sigal, Jr., O. Weaver, *J. Org. Chem.*, **27**, 2793 (1962).
25. Пат. США 3018220 (1962); C. A., **57**, 11675 (1962).
26. J. Shoji, S. Kozuki, M. Mayama, Y. Kawamura, K. Matsumoto, *J. Antibiot.*, **23**, 291 (1970).
27. S. Inouye, T. Shomura, H. Watanabe, K. Totsuyama, T. Miida, *Tam же*, **26**, 374 (1973).
28. S. Kondo, M. Sezaki, M. Koike, M. Shimura, E. Akita, K. Satoh, T. Hara, *Tam же*, **A18**, 38 (1965).
29. S. Kondo, M. Sezaki, M. Koike, E. Akita, *Tam же*, **A18**, 192 (1965).
30. S. Kondo, E. Akita, M. Sezaki, *Tam же*, **A19**, 137 (1966).
31. S. Kondo, E. Akita, M. Koike, *Tam же*, **A19**, 139 (1966).
32. S. Kondo, K. Iinuma, H. Naganawa, M. Shimura, Y. Sekizawa, *Tam же*, **28**, 79 (1975).
33. M. Shimura, Y. Sekizawa, K. Iinuma, H. Naganawa, S. Kondo, *Tam же*, **28**, 83 (1975).
34. A. Tamura, R. Furuta, H. Kotani, *Tam же*, **28**, 260 (1975).
35. T. Shomura, N. Ezaki, T. Tsuruoka, T. Niwa, E. Akita, T. Niida, *Tam же*, **23**, 155 (1970).
36. E. Akita, T. Tsuruoka, N. Ezaki, T. Niida, *Tam же*, **23**, 173 (1970).
37. H. Kawaguchi, K. Tomita, T. Hoshiya, T. Miyaki, K. Fujisawa, M. Kimeda, K. Numata, M. Konishi, H. Tsukiura, M. Hatori, H. Koshiyama, *Tam же*, **27**, 460 (1974).
38. S. Omoto, S. Inouye, M. Kojima, T. Niida, *Tam же*, **26**, 717 (1973).
39. S. Horii, I. Nogami, N. Mizokami, Y. Arai, Y. Masahiko, *Antimicrob. Agents chemo-ther.*, **5**, 578 (1974).
40. Пат. ФРГ 1914527 (1969); C. A., **72**, 41742 (1970).
41. Пат. США 3541078 (1970); РЖХИМ., **1971**, 16Н253.
42. P. W. K. Woo, H. W. Dion, Q. R. Bartz, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 2617.
43. P. W. K. Woo, *Tam же*, **1971**, 2621.
44. P. W. K. Woo, H. W. Dion, Q. R. Bartz, *Tam же*, **1971**, 2625.
45. H. W. Dion, P. W. K. Woo, N. E. Wilmer, D. L. Keru, J. Onaga, S. A. Fusari, *Anti-microb. Agents Chemoth.*, **2**, 84 (1972).
46. H. Tsukiura, K. Sato, S. Kobaru, M. Konishi, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.*, **26**, 386 (1973).
47. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, *Tam же*, **25**, 741 (1972).
48. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, *Tam же*, **26**, 799 (1973).
49. S. Umezawa, T. Tsuchiya, D. Ikeda, H. Umezawa, *Tam же*, **25**, 613 (1972).
50. M. Kojima, A. Sotoh, *Tam же*, **26**, 784 (1973).
51. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, M. Hamada, *Tam же*, **26**, 307 (1973).
52. T. B. Culbertson, D. R. Watson, T. H. Haskell, *Tam же*, **26**, 790 (1973).
53. G. H. Wagman, J. A. Marques, P. D. Watkins, J. V. Bailey, F. Gentile, M. J. Weinstein, *Tam же*, **26**, 732 (1973).
54. M. Hichens, K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1547 (1963).
55. T. H. Haskell, J. C. French, Q. R. Bartz, *Tam же*, **81**, 3481 (1959).
56. K. Hessler, H. K. Jahnke, J. H. Robertson, K. Tsuji, K. L. Rinehart, Jr., W. Th. Shier, *J. Antibiot.*, **23**, 464 (1970).

57. T. Mori, T. Ishiyanagi, H. Kondo, K. Tokunaga, T. Oda, K. Mukata, Там же, 24, 339 (1971).
58. T. Oda, T. Mori, Y. Kyotani, Там же, 24, 503 (1971).
59. T. Mori, M. Aoki, Y. Aoki, K. Shirai, K. Chiba, T. Oda, Там же, 25, 634 (1972).
60. T. Oda, T. Mori, Y. Kyotani, M. Nakayama, Там же, 24, 511 (1971).
61. T. Mori, Y. Kyotani, I. Watanabe, T. Oda, Там же, 25, 149 (1972).
62. T. Oda, T. Mori, H. Ito, T. Kunieda, K. Munakata, Там же, 24, 333 (1971).
63. T. Mori, Y. Kyotani, I. Watanabe, T. Oda, Там же, 25, 317 (1972).
64. H. Yamamoto, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, Там же, 25, 487 (1972).
65. I. Watanabe, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Там же, 26, 310 (1973).
66. W. Schier, Proc. Nat. Acad. U. S., 63, 198 (1969).
67. W. Schier, K. L. Rinehart, Jr., D. Gottlieb, J. Antibiot., 23, 51 (1970).
68. M. J. Weinstein, in Gentamicin: Review and Commentary on Selected World Literature, Schering Corp., N. Y., 1974, p. 3.
69. Пат. США 2931798 (1960); С. А., 54, 13560 (1960).
70. Пат. США 3616243 (1971); РЖХим., 1972, 16H318.
71. H. Umezawa, M. Ueda, K. Maeda, K. Yagashita, S. Kondo, Y. Okami, R. Utahara, Y. Osato, K. Nitte, T. Takeuchi, J. Antibiot., A10, 181 (1957).
72. Сб. Kanamycin, Meiji Seika Kaisha, Tokyo, 1960, p. 367.
73. H. Umezawa, Asian. Med. J., 11, 69 (1968).
74. G. Koyama, Y. Iitaka, K. Maeda, H. Umezawa, Tetrahedron Letters, 1968, 1875.
75. M. Murase, T. Ito, S. Fukatsu, H. Umezawa, VI Int. Congr. Chemother., Tokyo, 1970, v. 2, p. 1098.
76. W. M. Stark, M. M. Hoehn, N. G. Knox, Antimicrob. Agents Chemother., -1967, 314 (1968).
77. R. Q. Thompson, E. A. Presti, Там же, -1967, 332 (1968).
78. K. F. Koch, J. A. Rhoades, Там же, -1970, 309 (1971).
79. Y. Takagi, T. Miyake, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, J. Antibiot., 26, 403 (1973).
80. W. M. Stark, N. G. Knox, R. M. Wilquis, Folia Microbiologica, 16, 205 (1971).
81. K. F. Koch, J. A. Rhoades, E. W. Hagaman, E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc., 96, 3300 (1974).
82. K. F. Koch, in Drug Action and Drug Resistance in Bacteria. 2. Aminoglycoside Antibiotics, ed. S. Mitsuhashi, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975, p. 113.
83. K. F. Koch, F. A. Davis, J. A. Rhoades, J. Antibiot., 26, 745 (1973).
84. S. Umezawa, T. Tsuchiya, R. Muto, Y. Nishimura, H. Umezawa, Там же, 24, 274 (1971).
85. S. Umezawa, Y. Nishimura, Y. Nata, T. Tsuchiya, Там же, 27, 722 (1974).
86. Япон. пат. 8415 ('65) (1963); С. А., 63, 668 (1965).
87. T. Tsuchiya, S. Iriyama, S. Umezawa, J. Antibiot., A16, 173 (1963).
88. T. Tsuchiya, S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 1181 (1965).
89. H. Umezawa, Y. Nishimura, T. Tsuchiya, S. Umezawa, J. Antibiot., 25, 743 (1972).
90. H. Umezawa, S. Umezawa, T. Tsuchiya, Y. Okazaki, Там же, 24, 485 (1971).
91. S. Umezawa, H. Umezawa, Y. Okazaki, T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 3624 (1972).
92. H. Kawaguchi, T. Naito, S. Nakagawa, K. Fujisawa, J. Antibiot., 25, 695 (1972).
93. T. Naito, S. Nakagawa, Y. Abe, S. Toda, K. Fujisawa, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Ohkuma, H. Kawaguchi, Там же, 26, 297 (1973).
94. H. Kawaguchi, см.⁸², p. 45.
95. S. Kondo, K. Inuma, H. Yamamoto, K. Maeda, H. Umezawa, J. Antibiot., 26, 412 (1973).
96. M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden, G. H. Wagman, Antimicrob. Agents Chemother., -1963, 1 (1964).
97. Пат. США 3091572 (1963); Пат. ФРГ 1218660 (1966); С. А., 59, 5732 (1963).
98. Пат. США 3651042 (1972); С. А., 77, 46761 (1972).
99. J. P. Rosselet, J. Marquez, E. Meseck, A. Murawski, A. Hamden, C. Joyner, S. Smidt, D. Migliore, H. L. Herzog, Antimicrob. Agents Chemother., 1963, 14 (1964).
100. H. Maehr, Ph. D. Thesis, Rutgers, The State Univ., New Brunswick, N. J., 1964.
101. H. Maehr, C. P. Schaffner, J. Chromatogr., 30, 572 (1967).
102. N. Kantor, G. Selzer, J. Pharm. Sci., 57, 2170 (1968).
103. J. B. Morton, R. C. Long, P. J. L. Daniels, R. W. Tkach, J. H. Goldstein, J. Am. Chem. Soc., 95, 7464 (1973).
104. M. J. Weinstein, G. M. Luedemann, E. M. Oden, G. H. Wagman, J. P. Rosselet, J. Marques, C. T. Conigliano, W. Charney, H. Herzog, J. Med. Chem., 6, 463 (1963).
105. G. H. Wagman, J. A. Marquez, M. J. Weinstein, J. Chromatogr., 34, 210 (1968).
106. D. J. Cooper, H. M. Mariagliano, M. D. Yudis, T. Traubel, J. Infect. Dis., 119, 342 (1969).
107. D. J. Cooper, M. D. Yudis, Chem. Commun., 1967, 821.
108. D. J. Cooper, M. D. Yudis, R. D. Guthrie, A. M. Prior, J. Chem. Soc. (C), 1971, 960.

109. D. J. Cooper, M. D. Yudis, H. M. Marigliano, T. Traubel, Там же, 1971, 2876.
110. D. J. Cooper, P. J. L. Daniels, M. D. Yudis, H. M. Marigliano, R. D. Guthrie, S. T. K. Bukhari, Там же, 1971, 3126.
111. H. Maehr, C. P. Schaffner, J. Am. Chem. Soc., 89, 6787 (1967).
112. H. Maehr, C. P. Schaffner, Там же, 92, 1697 (1970).
113. R. T. Testa, B. C. Tilley, J. Antibiot., 28, 573 (1975).
114. P. J. L. Daniels, M. Kugelman, A. K. Mallams, R. W. Tkach, H. F. Vernay, J. Weinstein, A. Yehaskel, Chem. Commun., 1971, 1629.
115. G. H. Wagman, J. A. Marquez, J. V. Bailey, D. Cooper, J. Weinstein, R. Tkach, P. Daniels, J. Chromatogr., 70, 171 (1972).
116. A. S. Kershner, Ph. D. Thesis, Rutgers, The State Univ., New Brunswick, N. J., 1971.
117. W. L. Wilson, G. Richard, D. W. Hughes, J. Chromatogr., 78, 442 (1973).
118. K. L. Rinehart, Jr., P. Schaefer, J. L. Cook, C. P. Schaffner, Annual Meeting Amer. Soc. Mass Spectrometry, Atlanta, Georgia, 1971, Abstracts, p. 94.
119. R. T. Testa, B. Tilley, 13th Int. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San Francisco, California, 1973, Program and Abstracts, p. 45.
120. J. A. Marquez, A. Murawski, G. H. Wagman, Там же, p. 46.
121. G. H. Wagman, R. T. Testa, J. A. Marquez, M. J. Weinstein, Antimicrob. Agents Chemother., 6, 144 (1974).
122. T. Nara, I. Kawamoto, R. Okachi, S. Takazawa, M. Yamamoto, S. Sato, T. Sato, A. Morikawa, J. Antibiot., 28, 21 (1975).
123. R. Okachi, I. Kawamoto, S. Takazawa, M. Yamamoto, S. Sato, T. Sato, T. Nara, Там же, 27, 793 (1974).
124. R. S. Egan, R. L. De Vault, S. L. Mueller, M. J. Levenberg, A. C. Sinclair, R. S. Staszek, Там же, 28, 29 (1975).
125. P. J. L. Daniels, C. Luce, T. L. Nagabhushan, R. S. Jaret, D. Schumacher, H. Reimann, J. Ilavsky, Там же, 28, 35 (1975).
126. M. J. Weinstein, J. A. Marquez, R. T. Testa, G. H. Wagman, E. M. Oden, J. A. Waitz, 10th Int. Congr. Microbiol., Mexico City, 1970, Abstracts, Paper № Ef-14, p. 102.
127. M. J. Weinstein, G. H. Wagman, J. A. Marquez, R. T. Testa, E. M. Oden, J. A. Waitz, 10th Int. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, 1970, Abstracts, № 22, p. 10.
128. G. H. Wagman, R. T. Testa, J. A. Marquez, Там же, № 23, p. 10.
129. J. A. Waitz, E. L. Moss, Jr., E. M. Oden, M. J. Weinstein, Там же, № 24, p. 10.
130. M. J. Weinstein, J. A. Marquez, R. T. Testa, G. H. Wagman, E. M. Oden, J. A. Waitz, J. Antibiot., 23, 551 (1970).
131. G. H. Wagman, R. T. Testa, J. A. Marquez, Там же, 23, 555 (1970).
132. D. J. Cooper, R. S. Jaret, H. Reimann, Chem. Commun., 1971, 285.
133. H. Reimann, R. S. Jaret, D. J. Cooper, Там же, 1971, 924.
134. H. Reimann, D. J. Cooper, A. K. Mallams, R. S. Jaret, A. Yehaskel, M. Kugelman, H. F. Vernay, D. Schumacher, J. Org. Chem., 39, 1451 (1974).
135. R. T. Testa, G. H. Wagman, P. J. L. Daniels, M. J. Weinstein, J. Antibiot., 27, 917 (1974).
136. M. J. Weinstein, G. H. Wagman, J. A. Marquez, R. T. Testa, J. A. Waitz, Antimicrob. Agents Chemother., 7, 246 (1975).
137. D. H. Davies, D. Greaves, A. K. Mallams, J. B. Morton, R. W. Tkach, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, 814.
138. S. Neidle, D. Rogers, M. B. Hurshouse, Tetrahedron Letters, 1968, 4725.
139. G. H. Wagman, J. V. Bailey, M. J. Weinstein, Antimicrob. Agents Chemother., 7, 316 (1975).
140. С6. Kanendomycin, Meiji Seika Kaisha, Tokyo, 1968, p. 2.
141. A. P. Granatek, S. Duda, F. H. Buckwalter, Antibiot. Chemother., 10, 148 (1960).
142. M. J. Weinstein, I. Int. Symp. Gentamicin, Paris, 1967, Abstracts, p. 9.
143. P. P. Regna, L. A. Wasselle, I. A. Solomons, J. Biol. Chem., 165, 631 (1946).
144. S. A. Waksman, Streptomycin, Williams and Wilkins, Baltimore, 1949, p. 45.
145. S. Umezawa, Proc. Congr., Antibiot., Adv. Res., Prod. Clin. Use, Prague, 1965, p. 432.
146. H. Umezawa, Ann. Rep. Japan Soc. Tuberc., 1960, № 5, 1.
147. M. J. Cron, O. B. Fardig, D. J. Johnson, F. H. Palermi, H. Schmitz, I. R. Hooper, Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 27 (1958).
148. K. Maeda, M. Murase, H. Mawatori, H. Umezawa, J. Antibiot., A11, 73 (1958).
149. K. Maeda, M. Murase, H. Mawatori, H. Umezawa, Там же, A11, 163 (1958).
150. S. Umezawa, T. Tsuchiya, Там же, A15, 51 (1962).
151. M. J. Cron, D. L. Evans, F. M. Palermi, D. F. Whitehead, I. R. Hooper, P. Chu, R. U. Lemieux, J. Am. Chem. Soc., 80, 474 (1958).
152. H. Ogawa, T. Ito, S. Inoue, S. Kondo, J. Antibiot., A11, 169 (1958).
153. M. J. Cron, O. B. Fardig, D. J. Johnson, D. F. Whitehead, I. P. Hooper, R. U. Lemieux, J. Am. Chem. Soc., 80, 4115 (1958).
154. S. Umezawa, Y. Ito, S. Fukatsu, J. Antibiot., A12, 187 (1959).
155. S. Umezawa, Y. Ito, S. Fukatsu, Bull. Chem. Soc. Japan, 32, 81 (1959).
156. T. Ito, M. Nishio, H. Ogawa, J. Antibiot., A17, 189 (1964).

157. H. Ogawa, T. Ito, Там же, A10, 267 (1957).
 158. H. Ogawa, T. Ito, S. Inouye, S. Kondo, Там же, A11, 70 (1958).
 159. H. Ogawa, T. Ito, S. Inouye, S. Kondo, Там же, A11, 72 (1958).
 160. H. Ogawa, T. Ito, S. Inouye, S. Kondo, Там же, A11, 166 (1958).
 161. H. Ogawa, T. Ito*, S. Kondo, S. Inouye, Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, 23, 289 (1959).
 162. S. Umezawa, Y. Ito, S. Fukatsu, J. Antibiot., A11, 162 (1958).
 163. S. Umezawa, Y. Ito, S. Fukatsu, Там же, A11, 120 (1958).
 164. S. Umezawa, Y. Ito, Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 69 (1961).
 165. M. J. Weinstein, Rev. Clin. Espan., 119, 563 (1970).
 166. D. J. Cooper, Pure Appl. Chem., 28, 455 (1971).
 167. R. S. Jaret, H. Reimann, J. Chem. Soc. (D), 1971, 285.
 168. P. S. O'Colla, Methods in Carbohydrate Chemistry, Acad. Press, N. Y., 1965, v. 5, p. 382.
 169. S. Hanessian, T. Takamoto, R. Masse, J. Antibiot., 28, 835 (1975).
 170. M. G. Brazhnikova, M. K. Kudinova, Nature, 200, 167 (1963).
 171. E. Akita, Y. Horiuchi, S. Yasuda, J. Antibiot., 26, 365 (1973).
 172. M. J. Cron, D. L. Johnson, F. M. Palermi, Y. Perron, H. D. Taylor, D. L. Whittlehead, I. R. Hooper, J. Am. Chem. Soc., 80, 752 (1958).
 173. Англ. пат. 833851 (1960); C. A., 55, 574 (1961).
 174. A. Fujii, K. Maeda, H. Umezawa, J. Antibiot., 21, 340 (1968).
 175. D. J. Cooper, J. Weinstein, A. Waitz, J. Med. Chem., 14, 1118 (1971).
 176. H. Heding, A. Diedrichsen, J. Antibiot., 28, 312 (1975).
 177. Пат. ФРГ 2041909 (1971); C. A., 74, 141742 (1971).
 178. S. Inouye, Meiji Seika Kenkyu Nempo, № 11, 102 (1970); C. A., 77, 19926 (1972).
 179. S. Inouye, Chem. Pharm. Bull., 20, 2320 (1972).
 180. S. Inouye, Там же, 20, 2331 (1972).
 181. S. Inouye, Там же, 15, 1609 (1967).
 182. L. Penasse, P. Barthélémy, G. Nomine, Bull. soc. chim. France, 1969, 2391.
 183. K. Maeda, A. Fujii, S. Kondo, H. Umezawa, Japan J. Med. Sci. Biol., 21, 224 (1968).
 184. H. Umezawa, K. Iinuma, S. Kondo, K. Maeda, J. Antibiot., 28, 483 (1975).
 185. М. Г. Бражникова, Л. И. Муравьева, Антибиотики, 6, 397 (1961).
 186. Голландск. пат. 6513380 (1966); C. A., 65, 12278 (1966).
 187. P. Claes, H. Vanderhaeghe, Bull. Soc. Chim. Belg., 78, 561 (1969).
 188. H. Umezawa, Asian Med. J., 11, 291 (1968).
 189. Англ. пат. 880992 (1959); C. A., 56, 8660 (1962).
 190. W. Sobczewski, W. Chojnowski, H. Cendrowska, Acta Pol. Pharm., 27, 991 (1970).
 191. W. Sobczewski, H. Cendrowska, W. Chojnowski, Там же, 27, 401 (1970).
 192. Япон. пат. 24961/64 (1962); C. A., 63, 668 (1965).
 193. Япон. пат. 15682/64 (1960); C. A., 62, 13222 (1965).
 194. S. Umezawa, S. Zen, J. Antibiot., A14, 176 (1961).
 195. Пат. США 2936307 (1960); C. A., 54, 20101 (1960).
 196. H. Schmitz, O. B. Fardig, F. A. O'Herron, M. A. Rousche, I. R. Hooper, J. Am. Chem. Soc., 80, 2911 (1958).
 197. S. Roseman, J. Ludowieg, Там же, 76, 301 (1954).
 198. T. Kobayashi, T. Tsuchiya, K. Tatsuta, S. Umezawa, J. Antibiot., 23, 225 (1970).
 199. Япон. пат. 20697/65 (1963); C. A., 64, 2154 (1966).
 200. T. H. Haskel, R. Rodebaugh, N. P. Plessas, D. Watson, R. D. Westland, Carbohyd. Res., 28, 263 (1973).
 201. T. Naito, S. Nakagawa, Y. Narita, S. Toda, Y. Abe, H. Kawaguchi, J. Antibiot., 27, 851 (1974).
 202. Пат. ФРГ 2311524 (1973); C. A., 79, 146817 (1973).
 203. S. Kondo, K. Iinuma, M. Hamada, K. Maeda, H. Umezawa, J. Antibiot., 27, 90 (1974).
 204. Пат. ФРГ 2234315 (1973); C. A., 79, 136615 (1973).
 205. T. Nagasawa, K. Kuroiwa, K. Norita, Y. Isowa, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1269 (1973).
 206. S. Kondo, K. Iinuma, H. Yamamoto, Y. Ikeda, K. Maeda, H. Umezawa, J. Antibiot., 26, 705 (1973).
 207. H. Umezawa, K. Iinuma, S. Kondo, M. Hamada, K. Maeda, Там же, 28, 340 (1975).
 208. P. J. L. Daniels, J. Weinstein, T. L. Nagabushan, Там же, 27, 889 (1974).
 209. M. L. Wolfrom, J. P. Conigliaro, Carbohyd. Res., 11, 63 (1969).
 210. Пат. США 3780018 (1973); C. A., 80, 83530 (1974).
 211. S. Umezawa, Y. Takagi, T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 1411 (1971).
 212. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Там же, 47, 3136 (1974).
 213. D. Ikeda, F. Nagaki, S. Umezawa, T. Tsuchiya, H. Umezawa, J. Antibiot., 28, 616 (1975).
 214. I. Watanabe, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 2124 (1975).
 215. I. Watanabe, A. Ejima, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Там же, 48, 2303 (1975).

216. K. Miyai, P. H. Gross, J. Org. Chem., 34, 1638 (1969).
 217. M. C. Khosla, F. M. Bumpus, R. R. Smeby, Indian J. Chem., 5, 279 (1967).
 218. T. Endo, D. Perlman, J. Antibiot., 25, 681 (1972).
 219. T. Endo, D. Perlman, Там же, 25, 751 (1972).
 220. D. Perlman, T. Endo, R. S. Hinz, S. K. Cowan, S. Endo, Там же, 27, 525 (1974).
 221. S. C. Pan, L. W. Nicholson, P. Kolachov, Arch. Biochem. Biophys., 42, 406 (1953).
 222. Г. С. Катруха, А. Б. Силаев, Биохимия, 27, 608 (1962).
 223. Япон. пат. 70 24768 (1970); С. А., 74, 100366 (1971).
 224. Япон. пат. 70 29161 (1970); С. А., 74, 100352 (1971).
 225. K. Tatsuta, K. Kobayashi, S. Umezawa, J. Antibiot., A20, 267 (1967).
 226. S. Umezawa, T. Jikihara, H. Umezawa, Там же, 25, 322 (1972).
 227. Пат. ФРГ 2234804 (1972); Франц. пат. 2146295 (1973); С. А., 78, 136614 (1973).
 228. E. S. West, R. F. Holden, J. Am. Chem. Soc., 56, 930 (1934).
 229. Япон. пат. 8415/65 (1965); С. А., 62, 668 (1965).
 230. S. Inouye, J. Antibiot., A20, 6 (1967).
 231. Япон. пат. 68 07774 (1968); С. А., 70, 11958 (1969).
 232. K. Tatsuta, T. Tsuchiya, E. Yamamoto, S. Umezawa, J. Antibiot., A20, 232 (1967).
 233. S. Umezawa, K. Tatsuta, T. Tsuchiya, E. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 1972 (1967).
 234. T. L. Nagabushan, P. J. L. Daniels, J. Med. Chem., 17, 1030 (1974).
 235. T. Tsuruoka, E. Akita, T. Niida, Meiji Seika Kenkyu Nempo, № 11, 45 (1970); С. А., 72, 5742 (1970).
 236. H. Yamamoto, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, J. Antibiot., 25, 485 (1972).
 237. S. Umezawa, I. Watanabe, T. Tsuchiya, H. Umezawa, M. Hamada, Там же, 25, 617 (1972).
 238. H. Saeki, Y. Shimada, E. Ohki, S. Sugawara, Там же, 28, 530 (1975).
 239. I. Watanabe, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Там же, 26, 802 (1973).
 240. Япон. пат. 29649/69 (1969); С. А., 72, 55838 (1970).
 241. S. Inouye, Chem. Pharm. Bull., 15, 1888 (1967).
 242. S. Inouye, Там же, 16, 573 (1968).
 243. S. Inouye, Meiji Seika Kenkyu Nempo, № 11, 84 (1970); С. А., 77, 19923 (1972).
 244. P. J. L. Daniels, J. Weinstein, R. W. Tkach, J. Morton, J. Antibiot., 27, 150 (1974).
 245. S. Hanessian, R. F. Batterworth, T. Nakagawa, Carbohyd. Res., 26, 261 (1973).
 246. R. S. Tipson, A. Cohen, Там же, 1, 338 (1965).
 247. S. Umezawa, Y. Okazaki, T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 3619 (1972).
 248. Пат. ФРГ 2135191 (1970); С. А., 76, 127374 (1972).
 249. H. Saeki, Y. Shimada, Y. Ohashi, M. Tojima, S. Sugawara, E. Ohki, Chem. Pharm. Bull. Japan, 22, 1145 (1974).
 250. P. W. K. Woo, J. Antibiot., 28, 522 (1975).
 251. T. Naito, S. Nakagawa, Y. Abe, K. Fujisawa, H. Kawaguchi, Там же, 27, 838 (1974).
 252. A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe, D. M. Yasuda, Там же, 26, 782 (1973).
 253. Япон. пат. 15639/63 (1963); РЖХим., 1965, 22Н326.
 254. Англ. пат. 974128 (1966); Пат. ФРГ 1214929 (1966); Пат. США 3247062 (1966); С. А., 64, 3695 (1966).
 255. S. Yamabe, Japan J. Pharm., 17, 120 (1967).
 256. S. Yamabe, Там же, 17, 138 (1967).
 257. R. L. Davis, S. B. MacIntyre, A. H. Lawton, Antibiot. Ann., 1959-60, 330 (1960).
 258. R. Araki, Osaku Daigaku Igaku Zasshi, 11, 2029 (1959); С. А., 53, 22522 (1959).
 259. C. H. Ramirez-Ronda, R. K. Holmes, J. P. Sanford, Antimicrob. Agents Chemother., 7, 239 (1975).
 260. K. Imaoko, H. Ogura, Kyoritsu Yakka Daigaku Kenkyu Nempo, 4, 1 (1958); С. А., 53, 14418 (1959).
 261. M. A. Kaplar, J. H. Lannon, F. H. Buckwalter, J. Pharm. Sci., 54, 163 (1965).
 262. С. С. Хмелевская, В. Т. Позднякова, Фарм. журнал (Киев), 25, 51 (1970).
 263. R. E. Reeves, Adv. Carbohyd. Chem., 6, 107 (1951).
 264. S. Umezawa, T. Tsuchiya, K. Tatsuta, Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 1235 (1966).
 265. C. B. Barlow, L. Anderson, J. Antibiot., 25, 281 (1972).
 266. A. Tatsuoka, S. Horii, Proc. Jap. Acad., 39, 314 (1963).
 267. S. Umezawa, K. Tatsuta, T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 1244 (1966).
 268. S. Tatsuoka, S. Horii, K. L. Rinehart, Jr., T. Nakabayashi, J. Antibiot., A17, 88 (1964).
 269. S. Umezawa, K. Tatsuoka, E. Kitazawa, S. Koto, Там же, 21, 365 (1968).
 270. W. Meyer zu Reckendorf, Dent. Apoth.-Ztg., 112, 1674 (1972).
 271. Y. Nishimura, T. Tsuchiya, S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 2521 (1971).
 272. W. Meyer zu Reckendorf, E. Bischof, Chem. Ber., 105, 2546 (1972).
 273. S. Koto, K. Tatsuta, E. Kitazawa, S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 2769 (1968).
 274. A. Hasegawa, L. Kurihara, D. Nishimura, M. Nakajima, Agr. Biol. Chem., 32, 1123 (1968).

275. *J. Cleophas, S. D. Gero, E. Jegou-Aumont, J. Leboul, D. Mercier, A. Forchioni, Chem. Commun., 1975, 11.*
276. *M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, J. Antibiot., 26, 394 (1973).*
277. *T. Trnka, M. Cerny, M. Budesinsky, J. Pacak, Coll. Czech. Chem. Communs, 40, 3038 (1975).*
278. *D. J. Cooper, D. H. Davies, A. K. Mallams, A. S. Yehaskel, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, 785.*
279. *R. Schwesinger, H. Prinzbach, Angew. Chem., 87, 625 (1975).*
280. *H. Prinzbach, R. Keller, R. Schwesinger, Там же, 87, 626 (1975).*
281. *J. Cleophas, S. D. Gero, J. Leboul, A. Forchioni, Chem. Commun., 1973, 710.*
282. *S. Umezawa, Y. Takahashi, T. Usui, T. Tsuchiya, J. Antibiot., 27, 997 (1974).*
283. *S. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Yamazaki, H. Sako, Y. Takahashi, J. Am. Chem. Soc., 96, 920 (1974).*
284. *S. Umezawa, K. Tatsuta, S. Koto, J. Antibiot., 21, 367 (1968).*
285. *M. Nakajima, A. Hasegawa, N. Kurihara, H. Shibata, T. Ueno, D. Nishimura, Tetrahedron Letters, 1968, 623.*
286. *A. Hasegawa, N. Kurihara, D. Nishimura, M. Nakajima, Agr. Biol. Chem., 32, 1130 (1968).*
287. *S. Umezawa, K. Tatsuoka, S. Koto, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 533 (1969).*
288. *S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuoka, H. Hineno, Y. Nishimura, T. Tsumura, J. Antibiot., 21, 424 (1968).*
289. *S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuoka, H. Hineno, Y. Nishimura, T. Tsumura, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 537 (1969).*
290. *S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuoka, T. Tsumura, J. Antibiot., 21, 162 (1968).*
291. *S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuoka, T. Tsumura, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 533 (1968).*
292. *S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuoka, T. Tsumura, Там же, 42, 529 (1969).*
293. *T. Ito, E. Akita, T. Tsuruoka, T. Niida, Agr. Biol. Chem., 34, 980 (1970).*
294. *T. Ito, E. Akita, T. Tsuruoka, T. Niida, Antimicrob. Agents Chemother., -1970, 33 (1971).*
295. *H. Umezawa, T. Tsuchiya, R. Muto, S. Umezawa, Bull. Chem. Soc., Japan, 45, 2842 (1972).*
296. *P. J. L. Daniels, A. K. Mallams, J. J. Wright, Chem. Commun., 1973, 675.*
297. *Y. Nishimura, T. Tsuchiya, S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 2960 (1970).*
298. *R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, K. J. Clementson, L. C. N. Tucker, Canad. J. Chem., 51, 53 (1973).*
299. Пат. ФРГ 2161527 (1971); С. А., 77, 152514 (1972).
300. *S. Umezawa, Y. Nishimura, H. Hineno, K. Watanabe, S. Koike, T. Tsuchiya, H. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 2847 (1972).*
301. *В. Д. Карцева, Ю. А. Портной, Н. А. Вакуленко, Н. Г. Кружкова, Е. М. Савицкая, Антибиотики, 20, 481 (1975).*
302. *A. B. Foster, D. Horton, M. Stacey, J. Chem. Soc., 1957, 81.*
303. *M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, M. Tanabe, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1976, 1088.*
304. *J. J. Wright, Chem. Commun., 1976, 206.*
305. *J. J. Wright, A. Cooper, P. J. L. Daniels, T. L. Nagabhushan, D. Rane, W. N. Turner, J. Weinstein, J. Antibiot., 29, 714 (1976).*
306. *M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe, D. M. Yasuda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1976, 1097.*
307. *M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, Там же, 1976, 1113.*
308. *M. Kugelman, A. K. Mallams, H. F. Vernay, Там же, 1976, 1126.*
309. *A. K. Mallams, S. S. Saluja, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe, D. M. Yasuda, Там же, 1976, 1135.*
310. *K. L. Rinehart, Jr., R. M. Stroshane, J. Antibiot., 29, 320 (1976).*
311. *B. K. Lee, R. G. Condon, G. H. Wagman, M. J. Weinstein, E. Katz, Там же, 29, 677 (1976).*
312. *B. K. Lee, R. G. Condon, G. H. Wagman, E. Katz, Antimicrob. Agents Chemother., 9, 151 (1976).*
313. *A. C. Шашков, О. С. Чижов, Биоорганическая химия, 2, 437 (1976).*
314. *N. Yamaoka, T. Usui, H. Sugiyama, S. Seto, Chem. Pharm. Bull., 22, 2196 (1974).*
315. *J. B. Morton, R. C. Long, P. J. L. Daniels, R. W. Tkach, J. H. Goldstein, J. Am. Chem. Soc., 95, 7464 (1973).*
316. *P. W. K. Woo, R. D. Westland, Carbohyd. Res., 31, 27 (1973).*
317. *K. F. Koch, J. A. Roades, E. W. Hagaman, E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc., 96, 3300 (1974).*
318. *K. Bock, C. Pedersen, J. Antibiot., 27, 139 (1974).*
319. *D. E. Dorman, J. W. Paschal, K. E. Merkel, J. Am. Chem. Soc., 98, 6885 (1976).*
320. *J. K. Agrawal, R. Vijayavargiya, J. Indian Chem. Soc., 52, 576 (1975).*
321. *S. Umezawa, T. Yamasaki, Y. Kubota, T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 563 (1975).*
322. *H. Fukami, K. Kitahara, M. Nakajima, Tetrahedron Letters, 1976, 545.*
323. *J.-B. Chazan, J.-C. Gasc, Там же, 1976, 3145.*