

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 антимикробным спектром действия. В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, связанные с химическими свойствами аминогликозидов. Особое внимание уделено направленной химической трансформации природных антибиотиков.

Библиография — 323 ссылки.

### 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, продуцирующих 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 встала проблема направленной модификации аминогликозидов с целью создания препаратов, активных в отношении полирезистентных форм бактерий. Установление механизмов ферментатической 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-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, газожидкостная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления, электрофорез.

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

необычными, неизвестными ранее аминсахарами 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.

Стереохимия аминогликозидов подробно рассмотрена в обзорах Умегава<sup>1,2</sup> и Даниэльса<sup>3</sup>. Методы установления строения продуктов энзиматической инактивации аминогликозидных антибиотиков обсуждены в работах Умегава<sup>4,5\*</sup>.

## II. КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

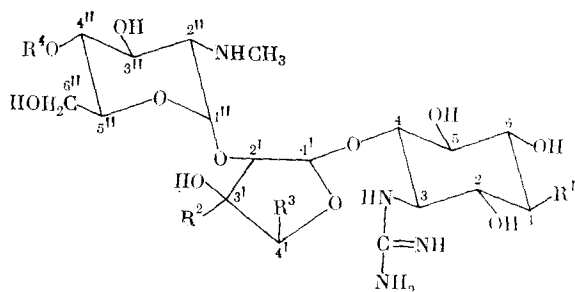
Аминогликозидные антибиотики по своей химической природе являются псевдоолигосахаридами. Молекулы антибиотиков состоят из двух принципиально различных частей. Одна часть — углевод, содержащий по крайней мере одну аминокгруппу, вторая — агликон. Аминсахар соединен с агликоном гликозидной 1-С — О-связью.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

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.

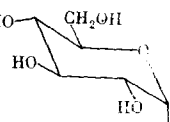
В зависимости от природы агликона, аминогликозиды делятся на два важных подкласса: в один из них входят антибиотики, содержащие стрептидин, второй — дезоксистрептамин. Подкласс аминогликозидов, содержащих стрептидин, весьма малочисленен, но включает важные в терапевтическом отношении антибиотики — стрептомицин, дигидрострептомицин, маннозидострептомицин. В этот же подкласс принято включать и блеономицин, 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 неомидина, четыре гиримицина, два ливидомидина, четыре бутирозина, изомерные рибостамидин и ксилостазин, семь канамидинов, не менее пятнадцати гентамицинов, несколько антибиотиков типа зизомидина. 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 Райнехартон<sup>310</sup>.



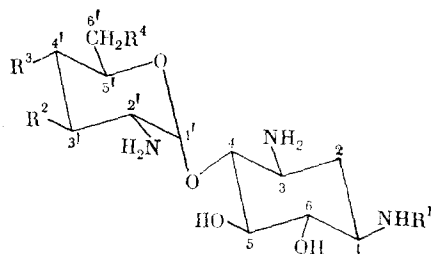
|                       |                        |                        |               |  |
|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------|--|
| Стрептомицин          | $\text{—NHC(=NH)NH}_2$ | $\text{CHO}$           | $\text{CH}_3$ | $\text{H}$   |
| Дигидрострептомицин   | $\text{—NHC(=NH)NH}_2$ | $\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{CH}_3$ | $\text{H}$   |
| Маннозидострептомицин | $\text{—NHC(=NH)NH}_2$ | $\text{CHO}$           | $\text{CH}_3$ | $\text{HO—CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |



|                  |                        |              |                        |            |
|------------------|------------------------|--------------|------------------------|------------|
| Оксистрептомицин | $\text{—NHC(=NH)NH}_2$ | $\text{CHO}$ | $\text{CH}_2\text{OH}$ | $\text{H}$ |
| Блюэнзимицин     | $\text{—OCONH}_2$      | $\text{CHO}$ | $\text{CH}_3$          | $\text{H}$ |

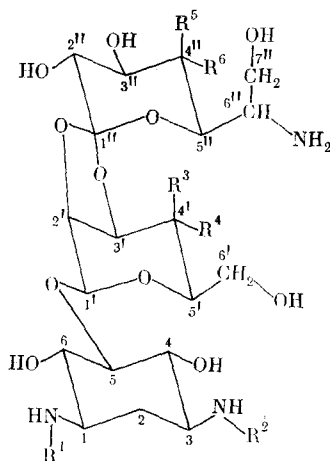
В зависимости от числа заместителей в агликоне аминогликозидные антибиотики, содержащие дезоксистрептамин, можно разделить на два типа. Первый из них включает антибиотики, в которых дезоксистрептамин имеет один углеводный заместитель. Ко второму относятся антибиотики, имеющие два углеводных заместителя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

Неамин<sup>6</sup>, пароамин<sup>7-11</sup> и их полусинтетические производные, такие, как 4'-дезоксинеамин<sup>12</sup>, 3',4'-дидезоксинеамин<sup>13, 14</sup>, 3',4',5,6-тетрадезоксинеамин<sup>15</sup>, 1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]неамин<sup>16, 17</sup>, 4'-дезоксид-1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]неамин<sup>12</sup>, 3',4'-дидезокси-1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]неамин<sup>18-21</sup>, образуют группу антибиотиков, являющихся псевдодисахаридами, в которых 2-дезоксистрептаминовое кольцо имеет пиранозильный заместитель у атома С(4).



|   |  |             |             |               |
|---|--|-------------|-------------|---------------|
| Неамин  | $\text{H}$                                       | $\text{OH}$ | $\text{OH}$ | $\text{NH}_2$ |
| Пароамин  | $\text{H}$                                       | $\text{OH}$ | $\text{OH}$ | $\text{OH}$   |
| 3',4'-Дидезоксинеамин                                 | $\text{H}$                                       | $\text{H}$  | $\text{H}$  | $\text{NH}_2$ |
| 1-N-[(s)-4-Амино-2-окси-бутирил]неамин                | $\text{—CO—CH(OH)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ | $\text{OH}$ | $\text{OH}$ | $\text{NH}_2$ |
| 3',4'-Дидезокси-1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]неамин | $\text{—CO—CH(OH)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ | $\text{H}$  | $\text{H}$  | $\text{NH}_2$ |

К антибиотикам, для которых характерно наличие у агликона только одного заместителя, относятся также антибиотики дестомидинового ряда. В отличие от неамина и пароамина, в молекулах этих аминогликозидов углеводный заместитель находится у атома С(5) дезоксистрептаминового кольца, а пиранозное кольцо также имеет заместитель — дестомовую кислоту. В эту группу входят гигромицин В<sup>22-23</sup>, антибиотик А-396-1 (SS-56-D)<sup>26, 27</sup>, дестомидины А, В, С<sup>28-33</sup>, антибиотики SS-56-С<sup>27</sup> и А-16316-С<sup>34</sup>.

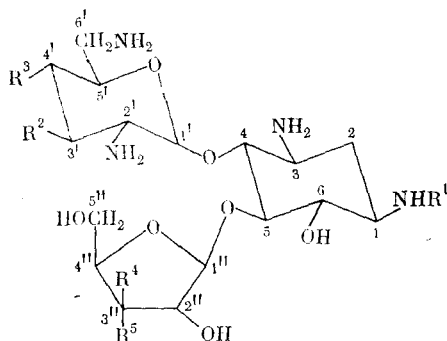


|              | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Дестомидин А | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | H              | OH             | H              |
| Дестомидин В | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OH             | H              | OH             |
| Дестомидин С | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OH              | H              | OH             | H              |
| Гигромицин В | H               | CH <sub>3</sub> | OH              | H              | OH             | H              |
| А-396-1      | H               | H               | OH              | H              | OH             | H              |
| А-16316-С *  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | OH             | OH             | H              |

Для аминогликозидов, относящихся к дизамещенным 2-дезоксистрептам, характерно наличие у атома С(4) пиранозильного заместителя. Второй заместитель находится либо у атома С(5), либо С(6). У атома С(6) располагается пиранозильный заместитель, а у С(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 С в положениях 4 и 5 соответственно. Второй вид объединяет антибиотики, имеющие пиранозильные заместители у атомов С(4) и С(6).

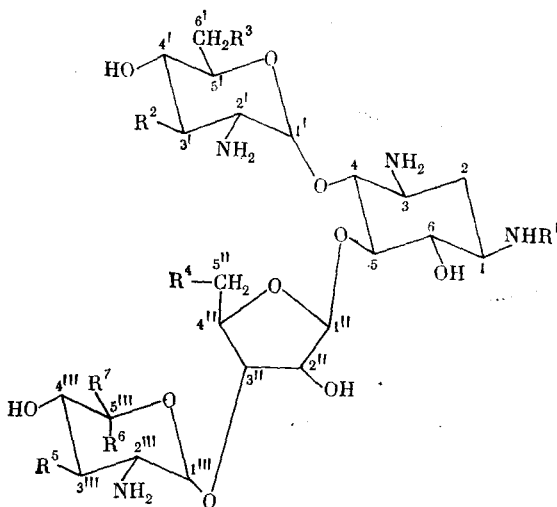
Аминогликозиды, содержащие фуранозильный заместитель (*D*-рибоза или *D*-ксилоза), делятся в свою очередь на две группы. В первую входят антибиотики, имеющие незамещенную *D*-рибозу или *D*-ксилозу. Ее представителями являются рибостамицин<sup>16, 35-38</sup>, ксилостазин<sup>16, 37, 39</sup>, бутирозины А и В<sup>16, 37, 40-47</sup>, антибиотики Ви-1709 Е<sub>1</sub> и Е<sub>2</sub><sup>48</sup> и их полусинтетические производные — 3'-дезоксирибостамицин<sup>48</sup>, 4'-дезоксиксилостазин<sup>12</sup>, 3',4'-дидезоксирибостамицин<sup>20, 49</sup>, 3',4',5''-тридезоксирибостамицин<sup>20, 49</sup>, 1-*N*-метилрибостамицин<sup>50</sup>, 4'-дезоксibuтирозины А и В<sup>12, 37</sup>, 3',4'-дидезоксибутирозин В<sup>51</sup>, 5''-амино-5''-дезоксibuтирозин<sup>52</sup>.

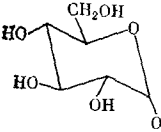
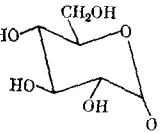
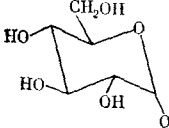
\* Строение антибиотика точно не установлено.



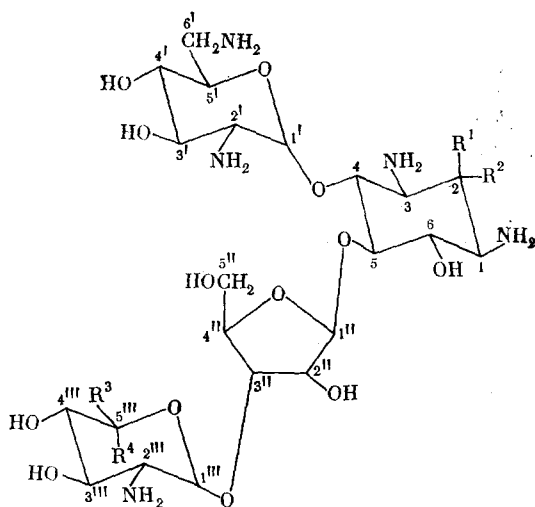
|                             | R <sup>1</sup>                          | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  |
|-----------------------------|---|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Рибостамицин                | H                                       | OH             | OH             | H              | OH              |
| Ксилостазин                 | H                                       | OH             | OH             | OH             | H               |
| Бутирозин А                 | —CO—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> | OH             | OH             | OH             | H               |
|                             | OH                                      |                |                |                | NH <sub>2</sub> |
| Бутирозин В                 | —CO—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> | OH             | OH             | H              | OH              |
|                             | OH                                      |                |                |                | NH <sub>2</sub> |
| 3',4'-Дидезоксирибостамицин | H                                       | H              | H              | H              | OH              |
| 3',4'-Дидезоксибутирозин В  | —CO—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> | H              | H              | H              | OH              |
|                             | OH                                      |                |                |                | NH <sub>2</sub> |

Вторая группа включает антибиотики, имеющие дополнительный пиранозильный заместитель у атома С(3'') *D*-рибозного кольца: неомицины В и С<sup>6, 53</sup>, паромомицины I и II<sup>54-56</sup> и ливидомицин В<sup>57</sup>. Ливидомицин А<sup>58-62</sup> и маннозилпаромомицин<sup>63</sup> (представляющие собой С-4''-маннозилные производные ливидомицина В и паромомицина соответственно) вместе с 5''-дезоксиливидомицином А<sup>64</sup> и 1-*N*-[(*s*)-4-амино-2-оксибутирил] ливидомицином А<sup>65</sup> целесообразно выделить в отдельную подгруппу. Характерная черта этих антибиотиков — наличие в молекуле четырех углеводных колец.



|  | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | R <sup>6</sup>                  | R <sup>7</sup>                  |
|--|---|----------------|----------------|----------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Неомицин В   | H   | OH             | H <sub>2</sub> | OH             | OH  | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |
| Неомицин С   | H   | OH             | H <sub>2</sub> | OH             | OH  | H                               | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| Паромомицин I  | H   | OH             | OH             | OH             | OH  | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |
| Паромомицин II   | H   | OH             | OH             | OH             | OH  | H                               | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| Ливидомицин В  | H   | H              | OH             | OH             | OH  | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |
| Ливидомицин А  | H   | H              | OH             | OH             |  | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |
| 5"-Дезоксиливи-<br>домицин А                           | H   | H              | OH             | H              |  | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |
| 1-N-[(s)-4-Амино-2-<br>-оксибутирил]-<br>ливидомицин А | $-\text{CO}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$ | H              | OH             | OH             |  | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |

К неомициновой группе антибиотиков относятся также гибримицины А 1, А 2, В 1 и В 2 <sup>66,67</sup>, в которых агликоном является стрептамин (гибримицины А) и *эпи*-стрептамин (гибримицины В).

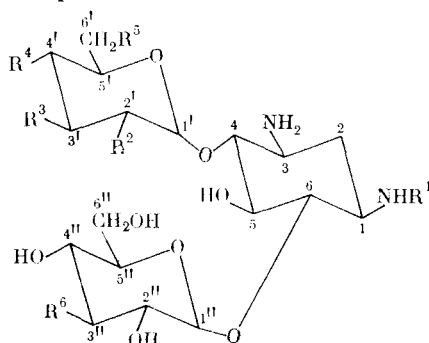


|               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                  | R <sup>4</sup>                  |
|---------------|----------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Гибримицин А1 | H              | OH             | H                               | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| Гибримицин А2 | H              | OH             | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |
| Гибримицин В1 | OH             | H              | H                               | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| Гибримицин В2 | OH             | H              | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | H                               |

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

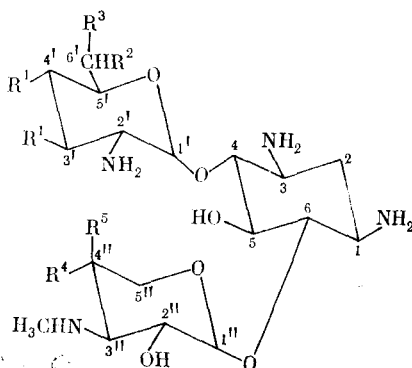
С(6) они делятся на две многочисленные группы. Первую образует семейство канамициновых антибиотиков, для которых характерно наличие у С(6) дезоксистрептаминового кольца 3-амино-3-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкозы. Вторую группу составляют гентамициновые антибиотики, дезоксистрептаминовое кольцо которых у атома С(6) имеет либо гарозамин<sup>68</sup>, либо 3-метиламино-3-дезоксипентапиранозу.

Семейство канамициновых антибиотиков включает канамицины А, В и С<sup>69-74</sup>, антибиотики NK-1001, NK-1012-1, NK-1013-1, NK-1013-2<sup>75</sup>, тобрамицин (небрамицин, фактор 6)<sup>76-82</sup>, небрамицины, факторы 2, 4, 5 и 5'<sup>76, 80-83</sup>, и их полусинтетические производные 3'-дезоксиканамицин А<sup>84</sup>, 4'-дезоксиканамицин А<sup>85</sup>, 6''-дезоксиканамицин А<sup>86-88</sup>, 6'-N-метилканамицин В<sup>89</sup>, 3',4'-дидезоксиканамицин В<sup>90, 91</sup>, 3',4'-дидезокси-6'-N-метилканамицин В<sup>89</sup>, амикацин (ВВ-К8)<sup>92-94</sup>, 1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил] канамицин В<sup>95</sup>, 3',4'-дидезокси-1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил] канамицин В<sup>95</sup> и др.



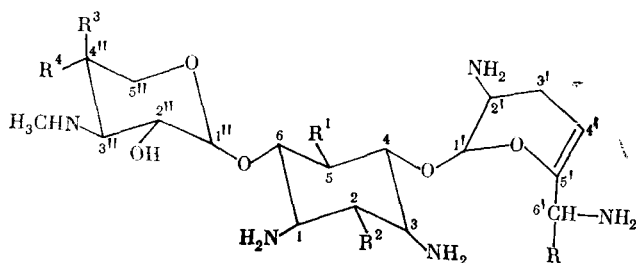
|  | R <sup>1</sup>                          | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>    | R <sup>6</sup>  |
|--|---|-----------------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|
| Канамицин А  | H                                       | OH              | OH             | OH             | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
| Канамицин В (небрамицин, фактор 5)                           | H                                       | NH <sub>2</sub> | OH             | OH             | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
| Канамицин С  | H                                       | NH <sub>2</sub> | OH             | OH             | OH                | NH <sub>2</sub> |
| NK-1001  | H                                       | OH              | OH             | OH             | NH <sub>2</sub>   | OH              |
| NK-1012-1  | H                                       | NH <sub>2</sub> | OH             | OH             | NH <sub>2</sub>   | OH              |
| 3'-Дезоксиканамицин А  | H                                       | OH              | H              | OH             | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
| 4'-Дезоксиканамицин А  | H                                       | OH              | OH             | H              | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
| Тобрамицин (небрамицин, фактор 6)                            | H                                       | NH <sub>2</sub> | H              | OH             | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
| 3', 4'-Дидезоксиканамицин В                                  | H                                       | NH <sub>2</sub> | H              | H              | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
| 6'-N-Метилканамицин А  | H                                       | OH              | OH             | OH             | NHCH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub> |
| 3', 4'-Дидезокси-6'-N-метилканамицин В                       | H                                       | NH <sub>2</sub> | H              | H              | NHCH <sub>3</sub> | NH <sub>2</sub> |
| Амикацин   | —CO—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> | OH              | OH             | OH             | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
|  |   |                 |                |                |                   |                 |
|  | OH                                      | NH <sub>2</sub> |                |                |                   |                 |
| 1-N-[(s)-4-Амино-2-оксибутирил] канамицин В                  | —CO—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub> | OH             | OH             | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
|  |   |                 |                |                |                   |                 |
|  | OH                                      | NH <sub>2</sub> |                |                |                   |                 |
| 3', 4'-Дидезокси-1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил] канамицин В | —CO—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub> | H              | H              | NH <sub>2</sub>   | NH <sub>2</sub> |
|  |   |                 |                |                |                   |                 |
|  | OH                                      | NH <sub>2</sub> |                |                |                   |                 |

Семейство гентамициновых антибиотиков включает гентамициновый комплекс С<sup>3, 68</sup> — гентамицины С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub> и С<sub>1a</sub><sup>86-110</sup>, гентамицины А<sup>111-113</sup>, А<sub>1</sub><sup>113</sup>, А<sub>2</sub><sup>113</sup>, Х<sub>2</sub><sup>113-118</sup>, В (антибиотик Sch 14342)<sup>113-118</sup>, В<sub>1</sub><sup>113</sup>, антибиотики JI-20 А и JI-20 В<sup>113</sup>, G-418<sup>113, 119-121</sup>, сагамицин<sup>122-125</sup>.



|                            | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> |
|----------------------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Гентамицин C <sub>1a</sub> | H              | NH <sub>2</sub>   | H               | CH <sub>3</sub> | OH             |
| Гентамицин C <sub>1</sub>  | H              | NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OH             |
| Гентамицин C <sub>2</sub>  | H              | NH <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OH             |
| Гентамицин A               | OH             | H                 | OH              | OH              | H              |
| Сагамицин                  | H              | NHCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | OH             |

К гентамициновым антибиотикам относятся также изомицин<sup>126-134</sup>, мутамицины<sup>135</sup>, вердамицин<sup>113, 136</sup>, антибиотики 66-40B и 66-40D<sup>113, 137</sup>. Характерной особенностью этих антибиотиков является наличие ненасыщенного углеводного заместителя (дегидропурпурозамин) у атома C(4) дезоксистрептаминового кольца\*.



|             | R               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>  |
|-------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Изомицин    | H               | OH             | H              | OH             | CH <sub>3</sub> |
| Мутамицин-1 | H               | OH             | OH             | OH             | CH <sub>3</sub> |
| Мутамицин-2 | H               | H              | H              | OH             | CH <sub>3</sub> |
| Вердамицин  | CH <sub>3</sub> | OH             | H              | OH             | CH <sub>3</sub> |
| 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, аминокликлит — имеет свою независимую нумерацию атомов углерода.

2. Первый номер в аминокликлите 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 изометицинового ряда<sup>311, 312</sup>.



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 C(4) аминоциклита, обозначают номером со знаком «штрих».

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

6. Атомы углерода углеводных колец, присоединенных к углеводным заместителям аминоциклита, 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 характеристичных полос поглощения и напоминают ИК-спектры олигосахаридов.

На примере моносульфата канамицина<sup>73, 74</sup> и стрептомицина<sup>138</sup> 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 C(5) дезоксистрептаминового кольца связан сильной водородной связью с гидроксильной группой у C(2) 6-амино-6-дезокс- $\alpha$ -D-глюкозного кольца, т. е. стереоструктура молекулы 4-O-[6'-амино-6'-дезокс- $\alpha$ -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 расшифровке<sup>313</sup>. В последние годы широкое распространение получила спектроскопия ЯМР <sup>13</sup>C при изучении стереохимии аминогликозидов<sup>23, 38, 314–317</sup>. Использование спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C дало возможность выяснить природу  $\alpha$ - и  $\beta$ -стрептомицинов<sup>318</sup>. Спектроскопия ЯМР <sup>15</sup>N использована при изучении небрамициновых антибиотиков<sup>319</sup>.

Кристаллические аминогликозиды прочно удерживают влагу и углекислый газ<sup>103</sup>. Гентамициновые антибиотики удерживают влагу настолько прочно, что ее не удается удалить полностью даже при нагревании образцов в вакууме при 50° С в течение семи дней<sup>109</sup>.

Аминогликозидные антибиотики легко адсорбируются целлюлозой, целитом и другими фильтрующими материалами<sup>139</sup>, 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<sup>140, 141, 301</sup>. Не происходит изменения активности водных растворов канамицина при нагревании их в автоклаве при 120° С в течение 30 мин в области значений pH 2–9<sup>141</sup>. Выдерживает нагревание в автоклаве в течение 20 мин и гентамициновый комплекс C<sup>142</sup>.

### IV. РЕАКЦИИ ПО ГЛИКОЗИДНЫМ СВЯЗЯМ. ГИДРОЛИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

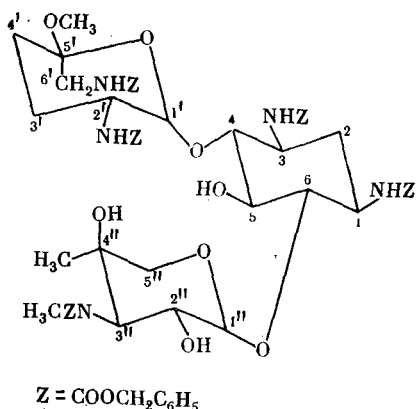
Аминогликозидные антибиотики, как правило, устойчивы в растворах при pH  $\geq$  7,0 и относительно легко гидролизуются в кислых сре-

дах. Исключение составляет стрептомицин, неустойчивый в щелочных растворах; при pH 8,5 наблюдается быстрая инаktivация<sup>143, 144</sup>. Канамицин более устойчив в области значений pH 6—8, чем при pH 2,0<sup>71, 145</sup>. Гентамициновый комплекс С устойчив в области pH от 2,0 до 14<sup>142</sup>.

Гидролиз аминогликозидных антибиотиков растворами соляной кислоты в различных условиях приводит к разрыву гликозидных связей и образованию соединений, представляющих собой фрагменты молекул аминогликозидов в различных сочетаниях<sup>146</sup>. На примере канамицина показано, что гидролиз вначале затрагивает гликозидную связь между 6-амино-6-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкозой и 2-дезоксистрептамином<sup>147-149</sup>.

При кислом гидролизе антибиотиков гентамицинового и зисомицинового рядов не наблюдается разрыва гликозидной связи между пурпурозаминными кольцами и гарамином, что, очевидно, обусловлено наличием C (2')NH<sub>2</sub>-группы<sup>302</sup>. Главным продуктом гидролиза является гентамин. В то же время N-замещенные зисомицины экстремально чувствительны к гидролизу (гидролиз можно осуществить обработкой ионно-обменной смолой Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>)). При этом главным продуктом гидролиза является гарамин<sup>303</sup>, и дальнейшего гидролиза гарамина не наблюдается.

Необходимо также отметить, что при метанолизе пентакис-N-бензилоксикарбонилзисомицина наряду с гарамином 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<sup>150-155</sup>, В<sup>156</sup> и С<sup>7, 10</sup>, ливидомицина А<sup>58, 60</sup> 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<sup>23, 28-31</sup>.

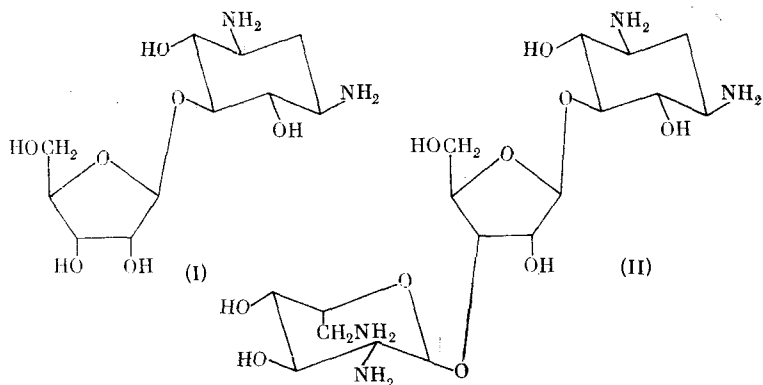
Однако при установлении структуры антибиотиков более предпочтительно использовать кислый метанолиз. Сочетание кислого метанолиза с периодатным окислением продуктов гидролиза, параллельный кислый гидролиз пер-N-ацетил-пер-O-метильных производных дает возможность установить подробное строение аминогликозида. Метод был использован при установлении строения канамицина<sup>157-164</sup>, гентамицина<sup>108, 112, 165, 166</sup>, зисомицина<sup>167</sup>, рибостамицина<sup>36</sup>, Ви-1975 С<sub>1</sub> и С<sub>2</sub><sup>12</sup> и многих других аминогликозидных антибиотиков. Метанолиз гентамицинового комплекса С дает гентамин и аномерную смесь метилгараминами-

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

Разрыв гликозидной связи при кислотном 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-оксипропил]неамина фуранозильную связь бутирозинов А и В гидролизуют раствором соляной кислоты в метаноле<sup>16, 19, 20</sup>. Следует отметить, что при кислотном гидролизе бутирозинов сохраняется амидная связь аминоацильного радикала с аминогруппой у С(1) дезоксистрептаминового кольца. Разрыв амидной связи наблюдается при умеренном щелочном гидролизе. При этом из бутирозина В образуется рибостамицин<sup>16</sup>, а при щелочном гидролизе 4'-дезоксипропилозина — соответственно 4'-дезоксипропостамицин<sup>19</sup>.

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 фенолгидразином)<sup>64, 168</sup>.

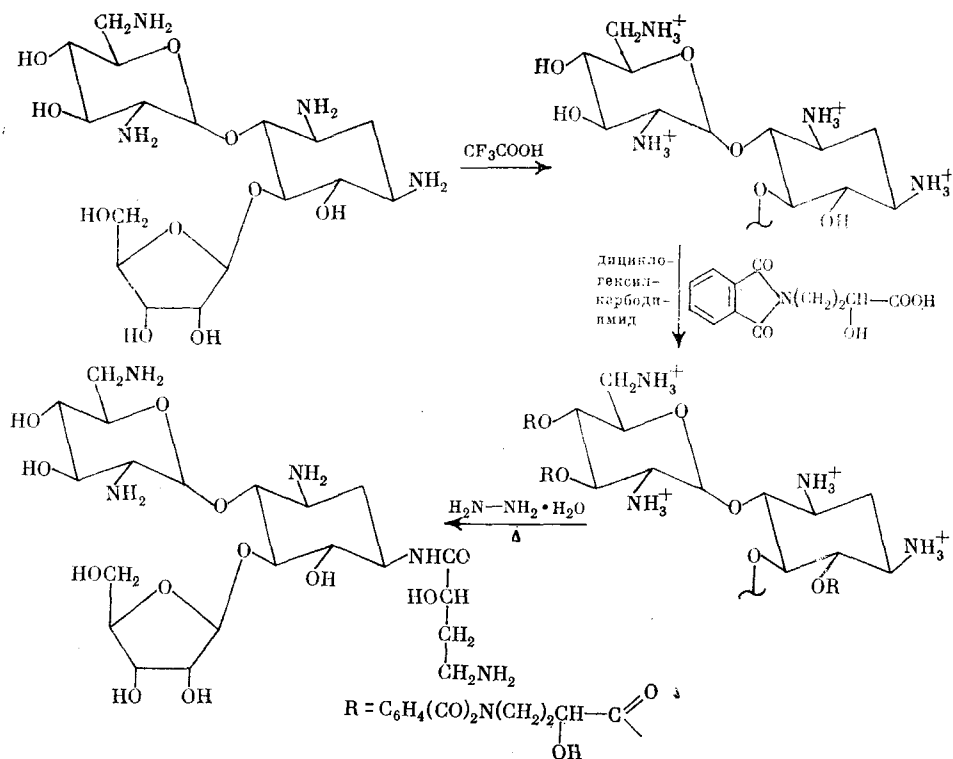
Периодатное окисление пер-N-бензилоксикарбонильных производных паромомицина и неомицина в зависимости от условий реакции приводит к отщеплению одного или двух диаминосахарных колец. После удаления защитных группировок получают либо псевдодисахарид (I), либо псевдотрисахарид (II)<sup>169</sup>.



В заключение следует отметить возможность осуществления кислотного гидролиза паромомицина I, неомицина и канамицина с помощью ионнообменных смол<sup>170</sup>.

## 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 рибостамицина<sup>171</sup>. Аминогруппы рибостамицина были защищены предварительной обработкой его трифторуксусной кислотой. Схема синтеза приведена ниже.



Аминогликозидные антибиотики легко образуют с альдегидами в водно-спиртовых средах основания Шиффа<sup>89, 172-175</sup>. Стрептомицин, имеющий альдегидную группу, образует основания Шиффа при взаимодействии с аминами<sup>176</sup>. В случае гентамициновых антибиотиков при получении оснований Шиффа в отличие от других аминогликозидов наблюдается образование циклического оксазолидина по группам  $NH_2$  при атоме  $C(3'')$  и  $OH$  при атоме  $C(4'')$  гарозаминной части молекул<sup>176, 177</sup>.

Салицилиденные производные аминогликозидов используются в масс-спектрометрических исследованиях<sup>178-180</sup> и при изучении дисперсии оптического вращения аминогликозидных аминоклиотов<sup>181</sup>.

Восстановление оснований Шиффа боргидридом натрия приводит к получению N-алкил- и N-арилзамещенных канамицинов и других основных антибиотиков<sup>174, 176, 182-184</sup>. Интересно отметить, что на примере неомицинов и паромомицина показана возможность получения моноалкилированных продуктов<sup>182</sup>. N-Алкильные производные аминогликозидов можно получать и без предварительного синтеза соответствующих оснований Шиффа — путем восстановительного алкилирования<sup>174</sup>. Способность 2,4-динитрофторбензола образовывать продукты неполного алкилирования канамицина, неомицина и паромомицина положена в основу метода определения числа свободных аминогрупп и молекулярного веса основных антибиотиков<sup>185</sup>.

С формалином антибиотики образуют продукты различной степени замещения в зависимости от условий реакции<sup>183, 186</sup>. 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-тетраметилканамицина<sup>187</sup>. Разработаны раз-

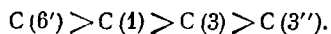
личные методы синтеза N-метансульфонатных и -сульфинатных производных аминогликозидных антибиотиков<sup>188</sup>. На основе канамицина и тетрациклина получены соответствующие «основания Манниха»<sup>189–191</sup>.

Основания Шиффа канамицина реагируют с сероуглеродом в спиртово-щелочной среде, образуя соединения общей формулы  $KM(CSSA)_n$ , где КМ — канамицин, А — атом щелочного металла<sup>192</sup>. В водно-щелочном растворе канамицин реагирует с трихлорметилтиохлоридом с образованием N-трихлорметилтиоканамицина. Аналогично ведут себя и другие основные антибиотики<sup>193, 194</sup>. Производные основных антибиотиков, обладающие антибактериальными свойствами, можно получить при взаимодействии оснований аминогликозидов с трихлорметилсульфенилхлоридом и 2-амино-1-(*пара*-нитрофенил)-1,3-пропандиолом<sup>193</sup>.

В последние годы пристальное внимание химиков, биохимиков и химиотерапевтов привлекли к себе аминокислотные производные аминогликозидов по  $NH_2$ -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  $NH_2$ -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<sup>111, 142, 148, 172, 195–197</sup>, реагируют с этиловым<sup>198</sup> и бензиловым<sup>88, 199</sup> эфирами хлоругольной кислоты, димедоном<sup>200</sup>. 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.

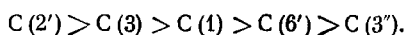
В серии работ, посвященных синтезу амикацина (ВВ-К8), его позиционных изомеров и аналогов, для избирательной защиты аминогрупп успешно применен N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид<sup>92, 93, 201</sup>. По аналогичной схеме получены аминокислотные производные тобрамицина<sup>202</sup>. Последовательность 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 рН среды и направление реакции практически полностью изменяется, если аминогруппы антибиотика протонированы. В этих условиях наиболее реакционноспособной в отношении ацилирующих агентов становится  $NH_2$ -группа при С(1), а первичная  $-CH_2NH_2$ -группа обладает наименьшей реакционной способностью. Это явление, отмеченное впервые Райтом<sup>304</sup>, использовано для получения 1-N-ацильных производных гентамицина  $C_{1a}$ , зизомицина и вердамицина<sup>305</sup>. Ацилирование канамицина обычно проводят N-замещенными аминокислотами, предварительно активированными N-оксисукцинимидом<sup>16, 93, 203</sup>.

На примере синтеза амикацина и 1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]-канамицина В показано, что для селективного блокирования  $\text{NH}_2$ -группы при С(6') может быть рекомендован также бензилоксикарбонилхлорид<sup>204</sup>. Очевидно, трет-бутилоксикарбонилазид<sup>205</sup> является наиболее подходящим агентом для избирательной защиты  $\text{NH}_2$ -группы у атома С(2') при получении аминокислотных производных канамицина В и 3',4'-дидезоксиканамицина В<sup>95, 206, 207</sup>. 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 амикацина<sup>184</sup>.

В синтезе 1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]- и 1-N-[(s)-3-амино-2-оксипропионил]гентамицинов С<sub>1</sub> успешно использована трифторацетильная защита  $\text{NH}_2$ -групп при атомах С(2') и С(3), осуществляемая обработкой гентамицина эквивалентным количеством этилтрифтортоиоацетата в метанольном растворе<sup>208, 209</sup>. Последовательность введения трифторацетильной защиты дает возможность расположить аминогруппы гентамицина С<sub>1</sub> по их активности в отношении этого реагента в следующий ряд (по положению в молекуле):



Следует отметить, что в случае гентамицина С<sub>1</sub> избирательное ацилирование  $\text{NH}_2$ -группы при С(1)  $\alpha$ -окси- $\gamma$ -аминомасляной кислотой можно провести и без предварительного блокирования С(2')- и С(3)-аминогрупп<sup>210</sup>.

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 димедоном<sup>200</sup>. 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  $\text{NH}_2$  при атоме С(1) и ОН при С(6) дезоксистрептаминового кольца, ввели в практику химии аминокислот и аминокислотных производных Умезава и сотр.<sup>211</sup>. Этот подход успешно использован в синтезе бутирозина В<sup>47, 212</sup>, 3'-дезоксибутирозина В<sup>213</sup> и аминокислотных производных 3',4'-дидезоксиамина<sup>18, 21</sup>, 3',4'-дидезоксирибостамицина<sup>212</sup>, ливидомицина А<sup>65, 214</sup> и 6'-амино-6'-дезоксиливидомицина А<sup>215</sup>.

Карбаматы, или оксазолидоны, получают обычно обработкой N-пер-карбобензоксикаминогликозидов гидридом натрия в диметилформамиде при комнатной температуре. Образование циклического карбамата может быть объяснено первоначальной атакой гидрида натрия по ОН-группе при С(6) с последующей анхимерной атакой образующегося алкоксид-иона по уретановому карбонилу при С(1). Использование циклических карбаматов для защиты *транс*-расположенных групп было впервые описано на примере получения D-глюкопиранозидо-[2,3 : 4,5]-2'-оксазолидинонов<sup>216</sup> с помощью N,N'-карбонилдимидазо-

ла. При нагревании образующегося карбамата в водном диоксane с гидроокисью бария происходит селективный гидролиз с освобождением групп  $\text{NH}_2$  при C(1) и OH при C(6). Последующее ацилирование по аминогруппе и снятие всех защитных группировок приводит к аминокислотным производным аминогликозидов по  $\text{NH}_2$ -группе при C(1).

На примере гентамицинового комплекса С Вайнштейн и сотр.<sup>177</sup> показали, что селективная одновременная защита amino- и оксигрупп гарозаминного кольца может быть осуществлена благодаря образованию оксазолидина 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 C(6) дезоксистрептаминового кольца, можно получать изящной реакцией  $\text{O} \rightarrow \text{N}$  ацильной миграции аминокислотного радикала от атома C(6) к аминогруппе при C(1)<sup>171</sup> (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 В<sup>89</sup>. Селективное 6'-N-бензилоксикарбонилирование аминогликозидов было успешно проведено с помощью бензил-*n*-нитрофенилкарбоната<sup>217</sup> в водном диоксане при 0—5°С.

N-Гликозидные производные аминогликозидных антибиотиков, обладающие антибактериальной активностью, получают по реакции ферментического *транс*-гликозилирования Пена<sup>218—221</sup>.

## VI. РЕАКЦИИ ПО ГИДРОКСИЛЬНЫМ ГРУППАМ

Наиболее характерными реакциями гидроксильных групп аминогликозидных антибиотиков являются реакции образования сложных<sup>222—225</sup> и простых эфиров<sup>14, 88, 155, 198, 226</sup>. 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 OH-группы при C(6''), или C(6'), несколько менее активны C(2')- и C(2'')-гидроксилы и наименее активен C(5)-гидроксил дезоксистрептаминового кольца. Остальные гидроксильные группы практически одинаковы по реакционной способности. Единственным известным случаем реакции по гидроксильной группе при C(5) является синтез эфиров гентамицина С<sub>1a</sub><sup>227</sup>.

Взаимодействие канамицина с концентрированной серной кислотой при пониженной температуре приводит к образованию сульфэфиров канамицина, причем число эфирных группировок соответствует числу гидроксильных групп в молекуле антибиотика. Это свойство основных антибиотиков использовано для разработки метода определения числа свободных гидроксильных групп в биологических препаратах<sup>222</sup>. Основания Шиффа канамицина легко O-ацилируются хлорангидридом, ангидридом и эфирами бензойной кислоты с образованием после кислотного гидролиза соответствующих O-бензоатных эфиров<sup>223</sup>. 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, алкоксигруппа, *n*-замещенные фенилы, арил и т. п., образуются

при взаимодействии алкоголятов натрия оснований Шиффа канамицина с хлорангидридами кислот<sup>224</sup>.

Аминогликозиды при взаимодействии с хлорангидридами алкил- и арилсульфокислот легко образуют сульфонаты, которые используются для введения в молекулу антибиотика различных функциональных заместителей (Hal, H, N<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub> и т. п.) по реакции обмена сульфонилоксигрупп с тем или иным нуклеофильным реагентом. Вместо сульфонатных производных для этих целей можно также использовать трифторфенильные производные аминогликозидов<sup>88, 198</sup>.

О-Метильные производные получают обычно обработкой аминогликозидов диметилсульфатом в присутствии щелочи по методу Веста и Хольдена<sup>228</sup>, модифицированному Умезава и сотр.<sup>155</sup>. Эта реакция нашла применение в синтезе 3'- и 4'-О-метилнеаминов<sup>14, 226</sup>. При синтезе 4',6'-ди-О-метилливидомицина А<sup>215</sup> в качестве метилирующего агента был использован диазометан; реакция катализировалась эфиратом трехлористого бора.

Различие в реакционной способности гидроксильных групп использовано в синтезе ряда производных аминогликозидов по наиболее активной ОН-группе при атоме С(6'') или С(6'); в основе синтезов лежит обменная реакция аминогликозид-6''-О-алкил(арил)сульфонатов с нуклеофильными реагентами. По этой схеме получены 6''-деоксиканамицин<sup>86-88, 229</sup>, канамицин-6''-уронозная кислота, ее метильный эфир и амид<sup>198</sup>, 6''-гидразино-<sup>230, 231</sup>, 6''-галогенканамицины<sup>88, 231</sup>, 6''-канамицинфосфат<sup>232, 233</sup> и 6'-амино-6'-дезоксигентамицин А<sup>234</sup>. В случае аминогликозидных антибиотиков, молекулы которых имеют в своем составе фуранозильный заместитель, наиболее реакционноспособный гидроксил находится у атома С(5'). Для этих антибиотиков получены следующие производные: рибостамицин-5''-уронозная кислота, ее метильный эфир и гидразид<sup>235</sup>, ливидомицин А-5''-фосфат и 5''-дезоксиливидомицины В<sup>236, 237</sup> и А<sup>64</sup>, 6'-амино-5'',6'-дидезоксиливидомицин А<sup>64</sup>, 5''-амино-5''-дезоксibuтирозин<sup>52</sup> и 5''-амино-3',4',5''-тридезоксibuтирозин<sup>238</sup>. Ливидомицины А и В кроме ОН-группы при С(5'') имеют еще один гидроксил, обладающий высокой реакционной способностью, — при атоме С(6'). По этому гидроксилу также получен ряд производных — 6'-амино-6'-дезоксиливидомицины А<sup>215</sup> и В<sup>239</sup>, 6'-дезоксид-6'-метиламино- и 6'-дезоксид-6'-(2-оксэтиламино)ливидомицины В<sup>239</sup>.

Производные аминогликозидных антибиотиков в растворах в присутствии оснований или просто при нагревании в диметилформамиде легко эпитермизуются по С(2'')-гидроксилу. Так, в случае производных канамицина подобная обработка приводит к получению соответствующих маннозильных производных<sup>240-243</sup>. На примере гентамицина С, показано, что эпитермизация наблюдается также при сольволизе С(2'') мезилата в 10%-ном водном диметилформамиде<sup>244</sup>. Эпитермизация парамиамина по положению С(3') была осуществлена восстановлением боргидридом натрия соответствующего гликоз-3'-улозного производного, полученного окислением три-N-(бензилоксикарбонил)-ди-4'6'-О-изопропилиденпарамиамина в системе метилсульфоксид — уксусный ангидрид в темноте при комнатной температуре в течение трех суток<sup>245</sup>. Эпитермизация по С(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 гидразинолизом<sup>242</sup>. 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'-дезоксипроизводных аминогликозидов является одной из первоочередных задач, поскольку именно эти полусинтетические антибиотики высокоактивны в отношении бактериальных штаммов, инактивирующих аминогликозиды по наиболее распространенному механизму ферментатической 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'-дезоксиканамицин 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'-дезоксипроизводных этих антибиотиков являются весьма сложными многостадийными процессами с очень низкими выходами целевого продукта.

В случае антибиотиков, содержащих неаминную часть, 3'-дезоксигенирование осуществляют селективным тозилрованием ОН-группы при С(3') с последующим обменом на атом галогена и восстановлением. Типичная схема синтеза 3'-дезоксиканамицина В<sup>79</sup> 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'-дезоксиканамицин В. Практически аналогичная схема положена в основу синтеза 3'-дезоксипроизводных рибостамицина<sup>48</sup> и бутирозина В<sup>213</sup>. На примере синтеза 3'-дезоксibuтирозина В показано, что *о*-нитрофенилсульфонатная группа обменивается на атом галогена легче тозильной<sup>213</sup>.

При получении 3',4'-дидезоксипроизводных аминогликозидов после мезилирования гидроксильных групп при С(3') и С(4') вводят двойную связь по методу Типсона — Коэнна<sup>246, 247</sup>, которую затем гидрируют и после удаления блокирующих группировок получают искомое соединение. Эта схема положена в основу синтеза таких производных аминогликозидов, как 3',4'-дидезоксиканамицин В<sup>51, 90, 91, 248</sup>, 3',4'-дидезокси- и 3',4',5''-тридезоксирибостамицин<sup>20</sup>, 3',4'-дидезоксибутирозины В<sup>51, 212</sup>, и А<sup>249</sup>, 5''-амино-3',4',5''-тридезоксibuтирозин А<sup>238, 250</sup>, 3',4'-дидезоксинеамин<sup>13</sup>, 1-N-[(s)-4-амино-2-оксибутирил]-3',4'-дидезоксинеамин<sup>19</sup>.

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



Канамицин образует с солью Райнеке анизотропные, моноаксиальные кристаллы<sup>262</sup>. 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 Ривсу<sup>263</sup>. Метод использован для установления структуры практически всех аминогликозидных антибиотиков<sup>54, 264–268</sup>.

Известно, что аминогликозидные антибиотики легко образуют карбонаты с углекислым газом. Однако изучение спектров ЯМР <sup>13</sup>C продуктов поглощения углекислого газа гентамицинами C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> и C<sub>1a</sub> показало, что углекислый газ связывается ими без образования карбонатов. Структура образующихся комплексов неизвестна<sup>103</sup>.

### 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 аминоклитов<sup>269–281</sup> метод использован в синтезе стрептомицина<sup>282</sup>, диgidрострептомицина<sup>283, 321</sup>, канамицинов А<sup>284–287</sup>, В<sup>288, 289</sup>, С<sup>290–292</sup>, рибостамицина<sup>293, 294, 322</sup>, ксилостазина<sup>39</sup>, 3'-О-метилканамицина А<sup>295</sup>, 3-амино-2,3-дидезокси- $\alpha$ -D-арабиногексапиранозилгентамина С<sub>1</sub><sup>296</sup>, изомерных ди-О-( $\alpha$ -D-глюкопиранозил)-2-дезоксистрептаминов<sup>297</sup>, а также ряда гликозидов, содержащих 6'-амино-6'-дезокси- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-2-дезоксистрептамины<sup>271</sup>, и др.<sup>323</sup>

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  $\beta$ -изомера. В связи с этим определенный интерес вызывает новый метод синтеза  $\alpha$ -D-глюкопиранозилдезоксистрептаминов, разработанный группой Леме — Нагабушана, основанный на реакции димерного три-О-ацетил-2-дезокси-2-нитрозо- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорида со спиртами<sup>298, 306</sup>. Реакция Леме — Нагабушана успешно использована для получения различных производных гентамицина Х<sub>2</sub><sup>307</sup>, гентамицина В<sup>308</sup> и пентозильных производных гарамина<sup>309</sup>.

В заключение следует отметить, что в условиях отсутствия удобного метода избирательной защиты гидроксильных групп, метод «полного» синтеза является пока единственно доступным методом получения 3'-дезоксиканамицина<sup>84, 299, 300</sup>. 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. Carbohydr. 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, Там 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, Там же, A19, 88 (1966).
12. M. Konishi, K. Numata, K. Shimoda, H. Tsukiura, H. Kawaguchi, Там же, 27, 471 (1974).
13. S. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Jikihara, H. Umezawa, Там 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, Там 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, Там 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, Там же, 26, 374 (1973).
28. S. Kondo, M. Sezaki, M. Koike, M. Shimura, E. Akita, K. Satoh, T. Hara, Там же, A18, 38 (1965).
29. S. Kondo, M. Sezaki, M. Koike, E. Akita, Там же, A18, 192 (1965).
30. S. Kondo, E. Akita, M. Sezaki, Там же, A19, 137 (1966).
31. S. Kondo, E. Akita, M. Koike, Там же, A19, 139 (1966).
32. S. Kondo, K. Iinuma, H. Naganawa, M. Shimura, Y. Sekizawa, Там же, 28, 79 (1975).
33. M. Shimura, Y. Sekizawa, K. Iinuma, H. Naganawa, S. Kondo, Там же, 28, 83 (1975).
34. A. Tamura, R. Furuta, H. Kotani, Там же, 28, 260 (1975).
35. T. Shomura, N. Ezaki, T. Tsuruoka, T. Niwa, E. Akita, T. Niida, Там же, 23, 155 (1970).
36. E. Akita, T. Tsuruoka, N. Ezaki, T. Niida, Там же, 23, 173 (1970).
37. H. Kawaguchi, K. Tomita, T. Hoshiya, T. Miyaki, K. Fujisawa, M. Kameda, K. Numata, M. Konishi, H. Tsukiura, M. Hatori, H. Koshiyama, Там же, 27, 460 (1974).
38. S. Omoto, S. Inouye, M. Kojima, T. Niida, Там же, 26, 717 (1973).
39. S. Horii, I. Nogami, N. Mizokami, Y. Arai, Y. Masahiko, Antimicrob. Agents chemother., 5, 578 (1974).
40. Пат. ФРГ 1914527 (1969); C. A., 72, 41742 (1970).
41. Пат. США 3541078 (1970); РЖХИМ., 1971, 16H253.
42. P. W. K. Woo, H. W. Dion, Q. R. Bartz, Tetrahedron Letters, 1971, 2617.
43. P. W. K. Woo, Там же, 1971, 2621.
44. P. W. K. Woo, H. W. Dion, Q. R. Bartz, Там же, 1971, 2625.
45. H. W. Dion, P. W. K. Woo, N. E. Wilmer, D. L. Keru, J. Onaga, S. A. Fusari, Antimicrob. Agents Chemother., 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, Там же, 25, 741 (1972).
48. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Там же, 26, 799 (1973).
49. S. Umezawa, T. Tsuchiya, D. Ikeda, H. Umezawa, Там же, 25, 613 (1972).
50. M. Kojima, A. Sotoh, Там же, 26, 784 (1973).
51. D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, M. Hamada, Там же, 26, 307 (1973).
52. T. B. Culbertson, D. R. Watson, T. H. Haskell, Там же, 26, 790 (1973).
53. G. H. Wagman, J. A. Marques, P. D. Watkins, J. V. Bailey, F. Gentile, M. J. Weinstein, Там 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, Там 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. Ishiyanaagi, 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. Uehara, Y. Osato, K. Nitta, 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. Wilkus, 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.<sup>82</sup>, 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. Rosset, 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. Rosset, J. Marques, C. T. Coniglio, 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. Marigliano, 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. Stanaszek, 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. Greeus, 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. C6. 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. Palermitti, 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. Palermitti, 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. Whitehead, 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. Barthelemy, 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. Sobiczewski, W. Chojnowski, H. Cendrowska, Acta Pol. Pharm., 27, 991 (1970).
191. W. Sobiczewski, 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, Carbohydr. 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. Nagabhushan, Там же, 27, 889 (1974).
209. M. L. Wolfrom, I. P. Conigliavo, Carbohydr. 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. Сулаев, 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, T. Tsuchiya, 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., 63, 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. Nagabhushan, 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, Carbohydr. 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. Carbohydr. 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. Cleophax, S. D. Gero, E. Jegou-Aumont, J. Leboul, D. Mercier, A. Forchioni, Chem. Communs, 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. Cleophax, S. D. Gero, J. Leboul, A. Forchioni, Chem. Communs, 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. Tatsuta, S. Koto, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 533 (1969).
288. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, H. Hineno, Y. Nishimura, T. Tsumura, J. Antibiot., 21, 424 (1968).
289. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, H. Hineno, Y. Nishimura, T. Tsumura, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 537 (1969).
290. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, T. Tsumura, J. Antibiot., 21, 162 (1968).
291. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, T. Tsumura, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 533 (1968).
292. S. Umezawa, S. Koto, K. Tatsuta, 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. Communs, 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. Communs, 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. А. С. Шапков, 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, Carbohydr. 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.