

УДК 615.779.931

БИОХИМИЯ

Член-корреспондент АН СССР А. С. ХОХЛОВ, И. Н. БЛИНОВА

СТРОЕНИЕ ВИРИДОМИЦИНА А — НОВОГО ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩЕГО АНТИБИОТИКА

Среди антибиотиков имеется небольшое число соединений, содержащих комплексно связанное железо. К ним относятся ярко-красные антибиотики группы сидеромицинов ⁽¹⁾, антибиотики полипептидной природы глюкони-мицин ⁽²⁾, феррамидохлоромидин ⁽³⁾ и некоторые другие.

Обнаруженная нами группа виридомицинов ⁽⁴⁻⁶⁾ отличается от всех ранее известных железосодержащих антибиотиков. Виридомицины образуются рядом микроорганизмов ⁽⁷⁾, в данной работе в качестве продуцента был использован *Actinomyces (Streptomyces) viridaris*. Виридомицины продуцируются в виде смеси близких веществ, выделение из которой индивидуальных соединений представляет сложную задачу. Главный компонент этой смеси — виридомидин А — был получен путем экстракции профильтрованной культуральной жидкости этилацетатом и бутанолом, упаривания, обработки остатка этанолом, хроматографии на сефадексе LH-20. Образующуюся при этом зеленую фракцию упаривали, растворяли в ацетоне и осаждали гексаном. Для получения чистого виридомицина А смесь виридомицинов подвергали противоточному распределению в системе фаз: *n*-бутилацетат — *n*-бутанол — этанол — вода (10:5:2:8). Виридомидин А был перекристаллизован из смеси ацетон — гептан (5:1).

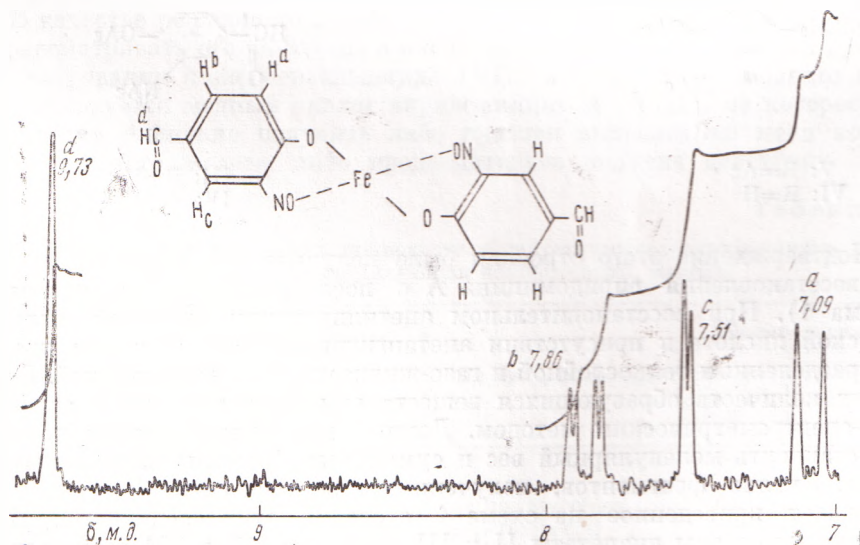
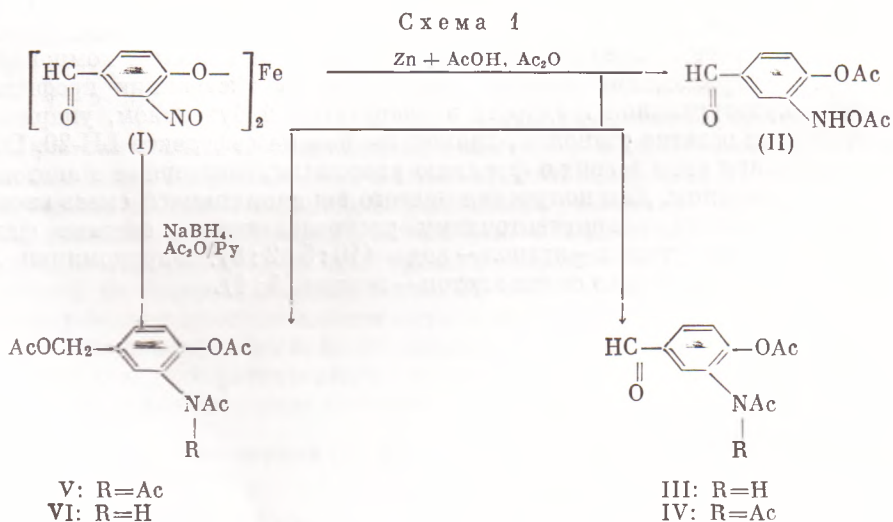


Рис. 1. Спектр п.м.р. виридомицина А. Дейтеродиметилсульфоксид, 100 Мгц

Гомогенность выделенного препарата виридомицина А была проверена хроматографией на бумаге в ряде систем растворителей. Виридомидин А представляет собой темно-зеленое кристаллическое вещество, разлагающееся выше 300°. Элементный анализ показал, что на 1 атом железа приходится 2 атома азота. Атом железа очень прочно связан в молекуле виридомицина А и не удаляется при обработке ЭДТА, 8-оксихинолином, се-

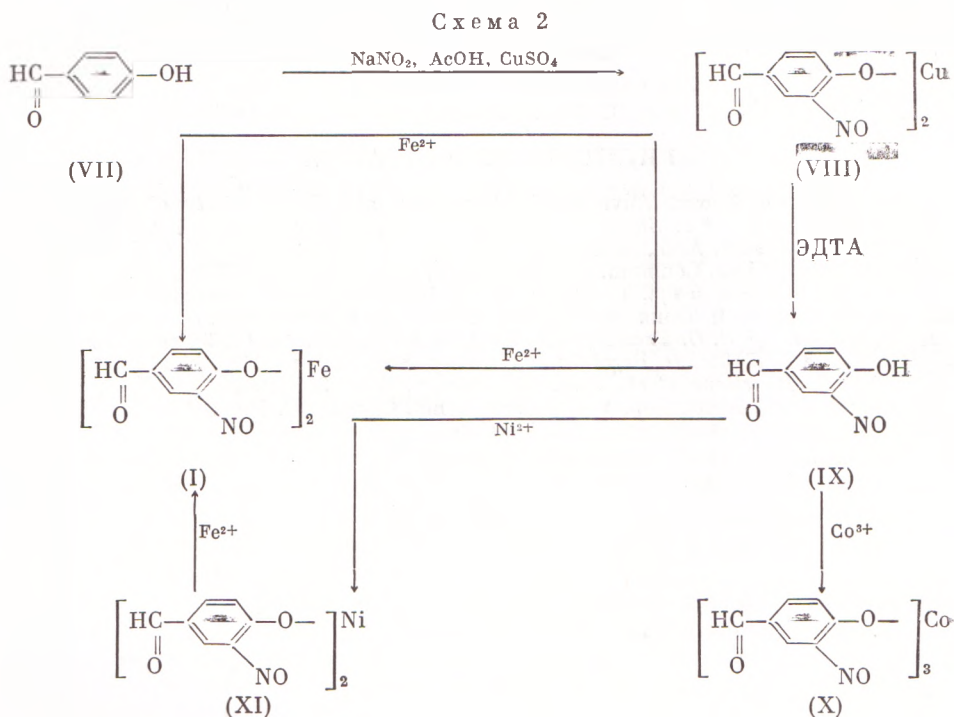
ководородом, растворами кислот и щелочей. В у.-ф. спектре виридомицина А имеются максимумы поглощения при 630, 430 и 300 мкм. Наличие железа и характер у.-ф. спектров позволяют предположить, что виридомицин А близок ранее известному биологически неактивному микробному пигменту — ферровердину, являющемуся производным *o*-нитрозофенола (^{8, 9}). На принадлежность виридомицина А к классу нитрозофенолов указывает также характер спектров кобальтового, медного и никелевого аналогов виридомицина А, полученных из биосинтетического предшественника виридомицина А (¹⁰).

Спектр п.м.р. виридомицина А (рис. 1) показывает наличие четырех типов протонов: альдегидного (синглет при δ 9,73 м.д.) и трех ароматических протонов — дублет около 7 м.д., константа спин-спинового взаимодействия (J) 9 гц, дублет дублета около 8 м.д. (J 9 и 3 гц) и дублет около 7,5 м.д. (J 3 гц). Интенсивность всех сигналов одинакова. Характер спин-спинового взаимодействия указывает на наличие двух протонов в орто-положении друг другу и третьего протона в мета-положении к одному из них, т. е. говорит о наличии 1,3,4-тризамещенного бензольного кольца. Совокупность приведенных данных позволяет предположить, что виридомицин А имеет строение I (схема 1).



Подтверждение этого строения было получено при изучении продуктов восстановления виридомицина А с последующим ацетилированием (схема 1). При восстановительном ацетилировании цинковой пылью в уксусной кислоте в присутствии ацетангидрида получается ряд продуктов, разделенных тонкослойной и газо-жидкостной хроматографией. Ввиду малых количеств образующихся веществ они были изучены в основном масс-спектрометрическим методом. Данные масс-спектрометрии позволили установить молекулярный вес и суммарные формулы выделенных веществ. Анализ фрагментов, полученных при масс-спектрометрии, подтверждает приведенное на схеме 1 строение этих соединений. Были идентифицированы диацетаты II и III (мол. вес 237 и 221 соответственно), триацетаты IV и VI (мол. вес 263 и 265 соответственно) и тетраацетат V, имеющий мол. вес 307. Масс-спектры III и IV очень сходны. Первым этапом фрагментации являлось последовательное отщепление ацетильных групп, далее происходило отщепление НСО-группы с образованием иона аминифенола. Картина деградации II была аналогичной, только образовавшиеся фрагменты были тяжелее на 16 массовых единиц за счет атома кислорода. Общий характер масс-спектров V и VI одинаков. Ход фрагментации был таким же, как II и III, с тем исключением, что ионы

были тяжелее на 2 массовых единицы за счет присоединения двух атомов водорода при восстановлении альдегидной группы. Полученные данные, в свою очередь, являются подтверждением правильности структурной формулы виридомидина А (I).



В качестве решающего доказательства строения виридомидина А можно рассматривать его синтез из *p*-оксibenзальдегида (VII) (схема 2). При нитрозировании *p*-оксibenзальдегида (VII) в присутствии медного купороса образуется медный аналог виридомидина А (VIII), из которого виридомидин А можно получить либо прямым вытеснением меди понами двухвалентного железа, либо предварительно получив действием ЭДТА

Таблица 1

Антимикробная активность природного и синтетического виридомидина А (минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл)

Тест-микроорганизмы	Образцы виридомидина А		Тест-микроорганизмы	Образцы виридомидина А	
	природный	синтетический		природный	синтетический
Staphylococcus aureus	3,3	3,3	Bacillus mycoides	0,8	0,8
Streptococcus faecalis	>20	>20	Escherichia coli	>20	>20
Sarcina lutea	1,2	1,8	Candida albicans	>20	>20
Bacillus subtilis	3,3	3,3	Mycobacterium phlei	>20	>20

малоустойчивый 4-окси-3-нитрозобензальдегид (IX). Из последнего соединения легко получить как сам антибиотик, так и его медный, никелевый (XI) или кобальтовый (X) аналоги.

Синтезированный виридомидин А идентичен природному по у.-ф., и.-к. и п.м.р. спектрам, по хроматографическому поведению в различных системах и другим свойствам. Природный и синтетический образцы виридомидина А

цина. А обладают одинаковой антибактериальной активностью, как это указано в табл. 1.

Авторы выражают свою признательность И. Д. Рябовой за определение антимикробной активности, С. Л. Портновой за помощь при интерпретации спектра п.м.р. и Б. В. Розынову за снятие масс-спектров.

Институт химии природных соединений
им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР
Москва

Поступило
23 I 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. Umezawa, Recent Advances in Chemistry and Biochemistry of Antibiotics. Tokyo, 1964, p. 140. ² I. Shimi, S. Shoukry, J. Antibiotics, v. 19, № 3, 110 (1966). ³ I. Shimi, A. Dewedar, Arch. Mikrobiol., v. 54, № 3, 2460 (1966). ⁴ N. O. Blinov, I. V. Marchenko et al., Abstr. Commun. 7th Meet. Europ. Biochem. Soc., 1971, p. 256. ⁵ A. С. Хохлов, И. Н. Блинова и др., Тез. докл. на III Индо-советском симпозиуме по химии природных соединений, Ташкент, 1973, стр. 168. ⁶ Н. О. Блинов, И. Н. Блинова и др., Там же, стр. 40. ⁷ Н. О. Блинов, С. А. Егорова и др., Изв. АН СССР, сер. биол., в. 4, 533 (1973). ⁸ A. Ballio, H. Berthold et al., Proc. Roy. Soc., v. B158, № 970, 43 (1963). ⁹ A. Ballio, S. Barcellona et al., Proc. Roy. Soc., v. B161, 384 (1964). ¹⁰ N. O. Blinov, I. N. Blinova et al., Abstr. Rep. VIII Intern. Symp. Chem. Nat. Prod., New Delhi, 1972, p. 430.