

М. Н. Преображенская, О. В. Мирошникова,
А. Ю. Павлов, Е. Н. Олсуфьева

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ГЛИКОПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

(ОБЗОР)

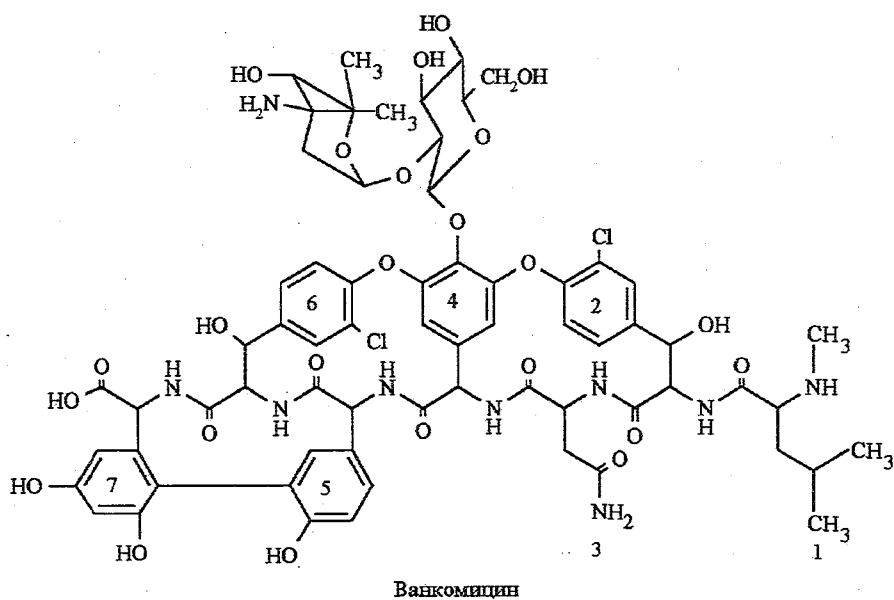
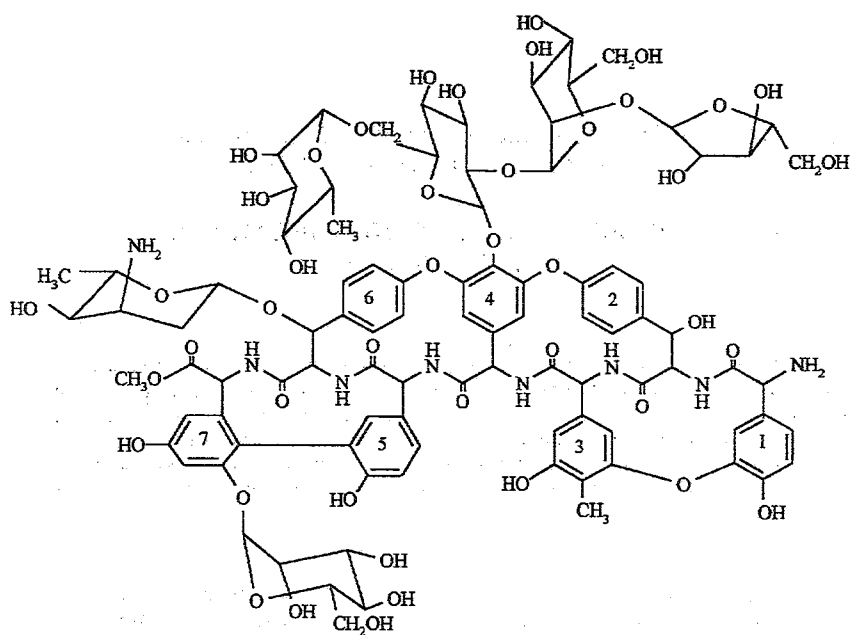
Рассмотрены структуры важнейших антибактериальных гликопептидных антибиотиков, механизм их действия и резистентности к ним. Обсуждены работы по полному синтезу антибиотиков и модельных соединений, рассмотрены возможности химической модификации антибиотиков — изменения аминокислотного состава, а также модификация фрагментов молекулы, не участвующих во взаимодействии с мишенью, но позволяющих преодолеть резистентность бактерий к антибиотикам этой группы.

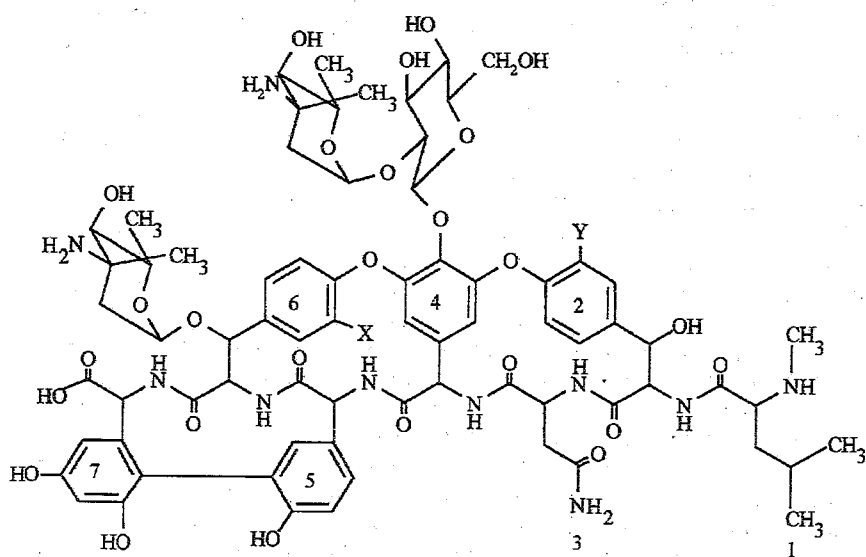
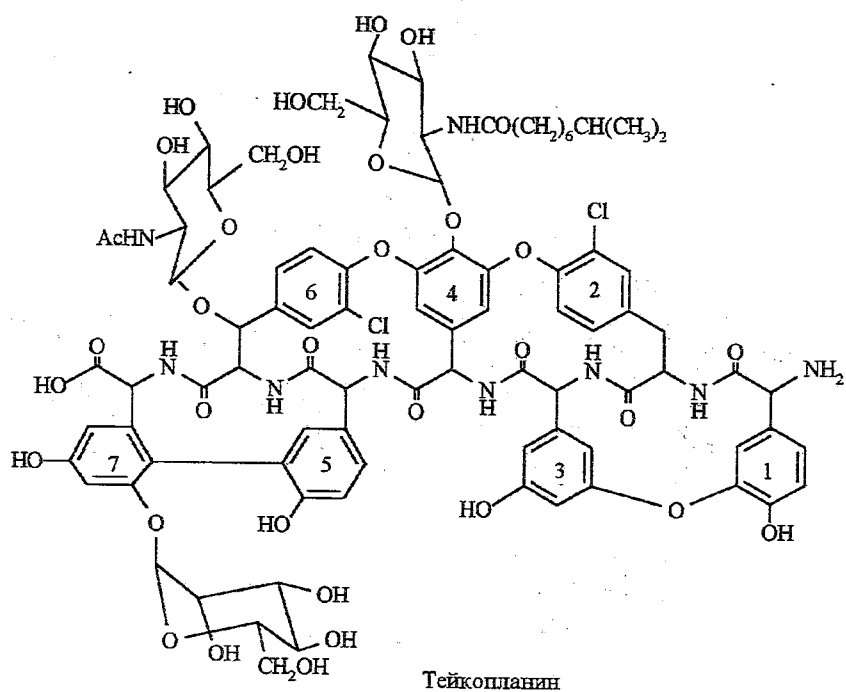
1. СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЛИКОПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ И ПРИРОДА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НИМ

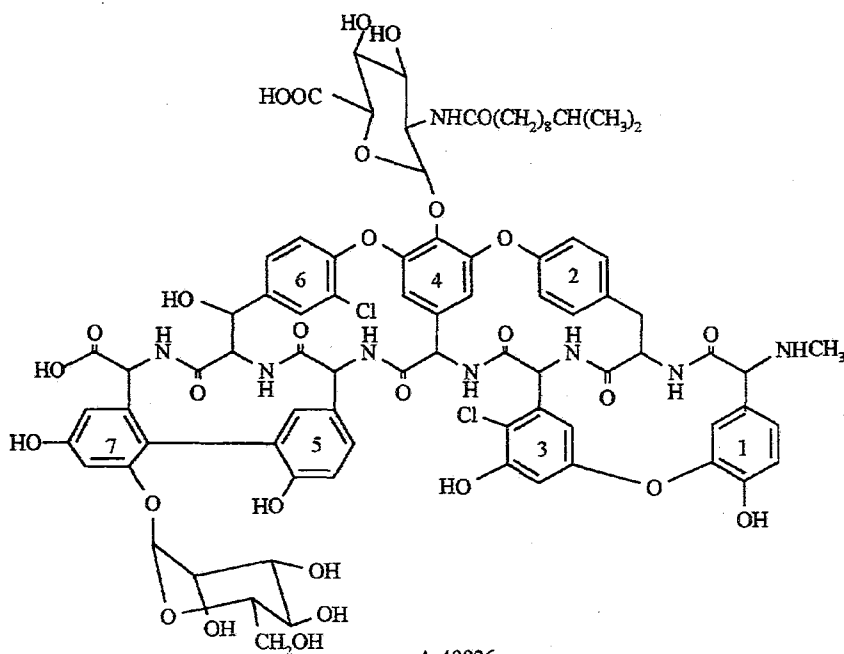
Гликопептидные антибиотики ванкомицин и тейкопланин — основные лекарственные средства в борьбе с инфекциями, вызванными грамположительными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [1, 2]. Они применяются при лечении тяжелых форм сепсисов, эндокардитов, колитов, пневмоний, остеомиелитов, абсцессов легких.

Антибиотики-гликопептиды имеют сложную структуру, основу которой составляет гептапептидный скелет, причем все радикалы ароматических аминокислот связаны между собой, образуя дополнительно три или четыре макрогетероцикла M(2-O-4), M(4-O-6), M(5-7) и для некоторых групп антибиотиков M(1-O-3). Ниже приведены полные структуры наиболее важных природных гликопептидов: ристомидина А (ристоцетина А), ванкомицина, тейкопланина, эремомидина, антибиотика LY264826 (A82846B, хлорэремомидина), ориентицина С (дехлорэремомидина) и антибиотика А-40926. Для тейкопланина и антибиотика А-40926, которые представляют собой комплекс близких по строению веществ, приведены структурные формулы только основных компонентов. Аминокислотные остатки 1 и 3 ванкомицина и эремомидина имеют алифатическую природу и не связаны между собой (ванкомициновый тип агликона), в то время как у тейкопланина и ристомидина соответствующие фрагменты представляют собой остатки ароматических аминокислот, которые соединены друг с другом, образуя четвертый макроцикл M(1-O-3) (ристомидиновый тип агликона).

Антибиотики-гликопептиды были названы далбапептидами — «DALBANEPETIDES» от «DAL (D-Ala-D-Ala) B (binding), A (antibiotics) with HEPTAPEPTIDic structure», т. е. D-аланил-D-аланинсвязывающие антибиотики-гептапептиды [3]. Название подчеркивает уникальность механизма действия этих антибиотиков, который заключается в подавлении синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий за счет прочного связывания с дисахаридпентапептидным фрагментом, имеющим С-концевую последовательность —Lys-D-Ala-D-Ala [4]. Главная роль в образовании комплекса принадлежит пептидному остову антибиотика (рис. 1), который образует с лигандом пять водородных связей. При этом боковые радикалы аминокислот формируют стенки «связывающего кармана». Образуя прочный комплекс с субстратом ферментативных реакций, обеспечивающих построение пептидогликана, антибиотик препятствует протеканию последующих биохимических процессов и, как следствие, вызывает гибель бактерий.







A-40926

Способ построения пептидогликана клеточной стенки различных бактерий универсален и консервативен. Даже устойчивые к гликопептидам грамотрицательные бактерии имеют очень близкий способ построения клеточной стенки с использованием фрагмента $-D\text{-Ala}-D\text{-Ala}$. Их резистентность объясняется наличием наружного липополисахаридного слоя, блокирующего доступ к пептидогликану объемных молекул гликопептидных антибиотиков. Именно в воздействии на субстрат, а не на фермент усматривают основную причину сравнительно медленного развития резистентности микроорганизмов к гликопептидам, поскольку для ее возникновения требуются множественные мутации.

Развитие устойчивости к этим антибиотикам не наблюдалось долгое время. Однако все более частое применение ванкомицина и тейкопланина в клинике, а также использование антибиотика этой группы авопарцина в сельском хозяйстве привело к появлению мультирезистентных штаммов энтерококков, устойчивых также к гликопептидным антибиотикам [5]. Распространение этих штаммов в клиниках США и Европы представляет собой все возрастающую опасность, так как на эти патогенные микробы не действуют никакие из применяемых в настоящее время химиотерапевтических средств. Кроме того, выявлен ряд клинических штаммов стафилококков, которые не чувствительны к тейкопланину, но сохраняют чувствительность к ванкомицину. В экспериментальных условиях уже получены мутантные штаммы стафилококков, устойчивые и к тейкопланину, и к ванкомицину. Огромную опасность таит в себе возможная передача на генетическом уровне резистентности от энтерококков к стафилококкам, которые распространены в клиниках значительно шире, чем энтерококки. Это может привести в медицине к ситуации, которая существовала до эры антибиотиков, когда сепсис или другие заболевания, вызванные мультирезистентными бактериями, приводили к быстрой гибели больного.

Одним из наиболее эффективных путей, препятствующих надвигающейся катастрофе, является целенаправленное создание препаратов нового поколения, активных в отношении мультирезистентных патогенных микробов и, прежде всего, стафилококков и энтерококков.

Молекулярные основы резистентности к антибиотикам этой группы достаточно хорошо изучены. У гликопептидрезистентных энтерококков С-концевой пептидный фрагмент -Lys-D-Ala-D-Ala заменен на депсипептидный фрагмент -Lys-D-Ala-D-Lac (рис. 1). Это делает невозможным образование одной из пяти водородных связей в комплексе антибиотик—мишень, что приводит к значительному ослаблению его прочности. На модельных пептидах было показано, что константа связывания ванкомицина с diAcLys-D-Ala-D-Lac на три порядка ниже (10^2 M^{-1}), чем diAcLys-D-Ala-D-Ala (10^5 M^{-1}) [6], что коррелирует со значениями МПК (минимальная подавляющая концентрация) для чувствительных и резистентных энтерококков (обычно диапазон МПК для чувствительных к ванкомицину штаммов составляет 0,25...2 мкг/мл, а для резистентных — 64...128 мкг/мл).

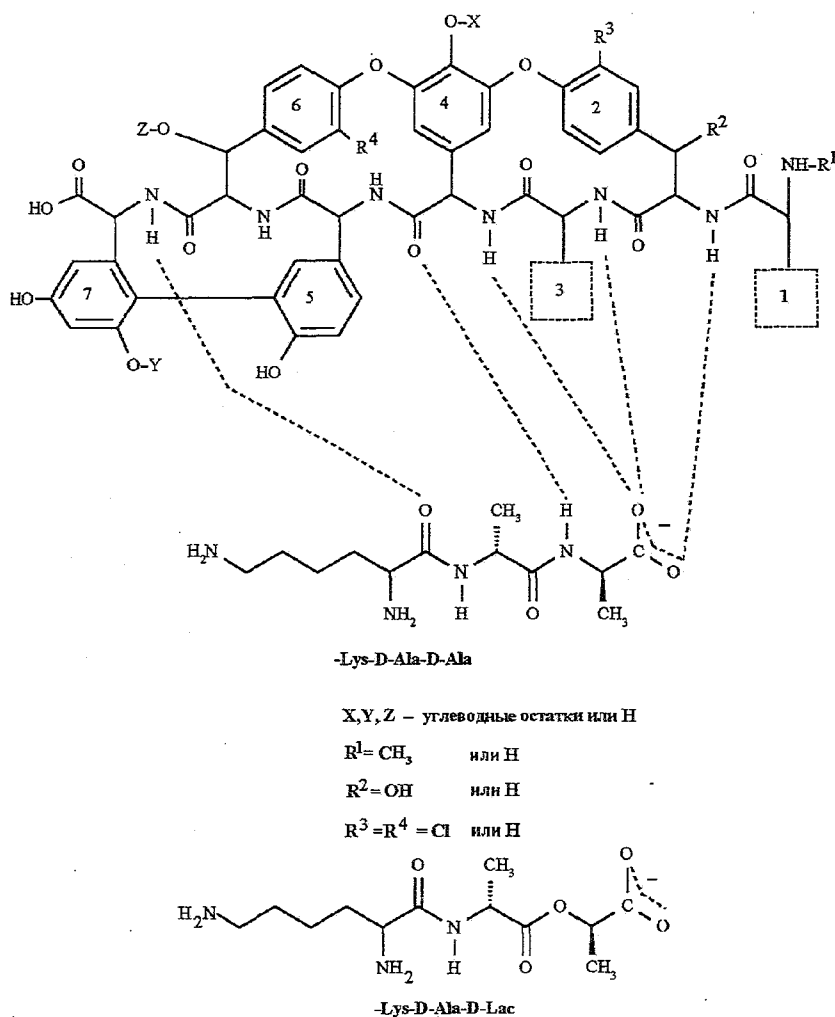


Рис. 1. Модель комплекса гликопептида с С-концевым фрагментом -Lys-D-Ala-D-Ala пептидогликана чувствительных бактерий и с -Lys-D-Ala-D-Lac-фрагментом

Роль углеводной части дамбагептидов в механизме антибактериального действия оставалась долгое время неясной. Несомненно, углеводы участвуют в процессах транспорта антибиотиков, но в последние годы выявлена более важная их функция. Было показано, что присутствие в эремомicine и антибиотике LY264826 дополнительного по сравнению с ванкомицином аминасахара делает возможным образование димеров этих антибиотиков [7]. Димеры образуются за счет тех водородных связей CO и NH групп пептидного коря, которые не участвуют во взаимодействии с лигандом. Димер образуется по типу «голова к хвосту» как показано на рис. 2. Наиболее прочные димеры в воде при pH 7 дает эремомicine ($K_{dim} = 3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) и хлорэремомicine ($K_{dim} = 1,8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) (по данным ЯМР спектроскопии). Нами методом электро-спрей масс-спектрометрии (ESI-MS) определено значение K_{dim} эремомicine в 5 mM растворе AcONH_4 при pH 5,1 ($K_{dim} = 1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$). Ванкомицин и ристомицин значительно уступают этим антибиотикам в способности к димеризации. Димерные комплексы

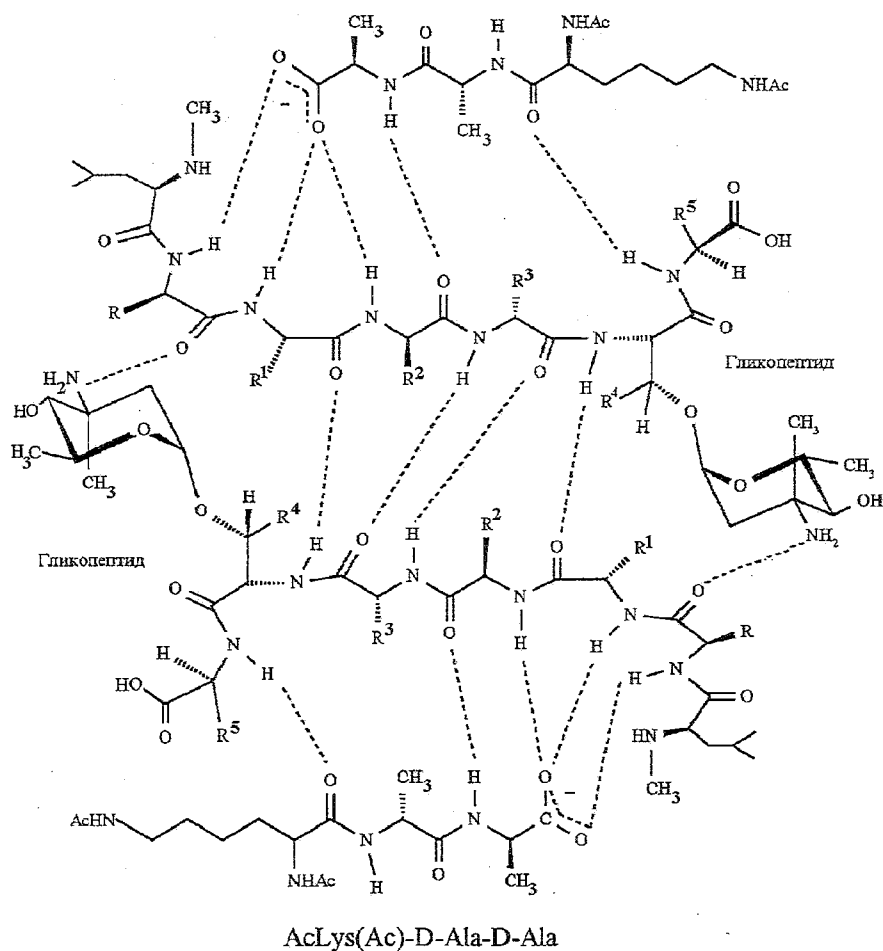


Рис. 2. Образование димера некоторых гликопептидных антибиотиков и его взаимодействие с двумя молекулами AcLys(Ac)-D-Ala-D-Ala

антибиотик—антибиотик становятся еще более прочными при присоединении одной или двух молекул лиганда; так, K_{dim} с лигандом для эремомицина и хлорэремомицина увеличивается на два порядка. Присоединение второго лиганда энергетически менее выгодно, чем первого. В таблице приведена способность к димеризации некоторых далбагептидов. Однако прямая корреляция между способностью гликопептидов к димеризации и уровнем антибактериальной активности отсутствует.

Равновесная константа димеризации далбагептидов,
по данным ЯМР и ESI-MS [8]

Антибиотик	Относительная степень димеризации	% димера	% мономера	$K_{dim} (M^{-1})$, данные ESI-MS	$K_{dim} (M^{-1})$, данные ЯМР
Эремомицин	+++	88	12	1×10^6	3×10^6
Ванкомицин	++	22	78	1200	700
Ристомидин	+	9	91	360	300

Предполагается, что природные антибиотики могут взаимодействовать с мишенью -Lys-D-Ala-D-Ala либо как мономеры (ванкомицин, агликон тейкопланина), либо как димеры (эремомицин, LY264826). Условно эти две модели взаимодействия показаны на рис. 3а и 3б [9]. Димеры по сравнению с мономерами образуют более прочный комплекс антибиотик—мишень, что приводит к увеличению антибактериальной активности.

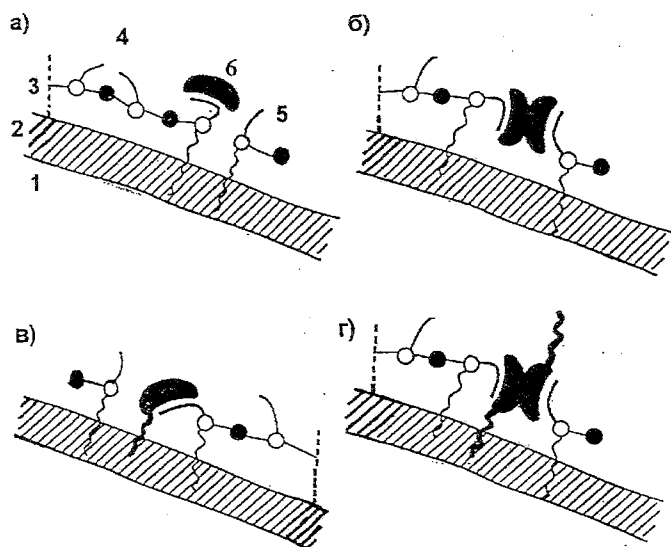


Рис. 3. Предполагаемые условные механизмы взаимодействия гликопептидных антибиотиков и их производных с мишенью -Lys-D-Ala-D-Ala (а—г): 1 — цитоплазма, 2 — цитоплазматическая мембрана, 3 — бактериальная стенка, 4 — растущий пептидогликан, 5 — дисахаридпентапептидный фрагмент, 6 — антибиотик

На рис. 3 представлен еще один возможный механизм стабилизации комплекса антибиотик—мишень. Он заключается во взаимодействии липофильного (ацильного) фрагмента некоторых далбагептидов, неспособных к димеризации (например, тейкопланина или А-40926), с мембранными элементами клеточной стенки бактерий, на которых осуществляется синтез пептидогликанового фрагмента.

Механизм антибактериального действия далбагептидов и генетические основы резистентности к ним детально рассмотрены в обзорах [10, 11].

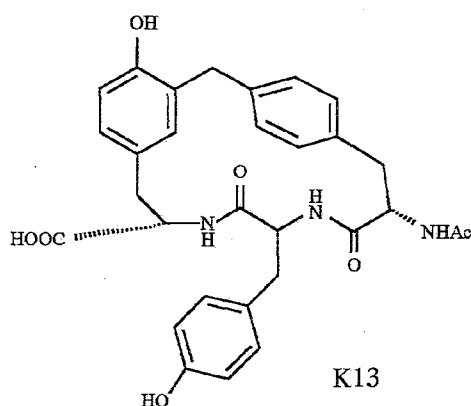
Для получения далбагептидов, активных в отношении гликопептидрезистентных бактерий, имеется несколько подходов. Рациональный подход основывается на модификации тех участков молекулы (фрагментов CONH пептидного кора), которые непосредственно участвуют в образовании комплекса антибиотик—лиганд. Наиболее реальным путем получения такого типа производных является полный синтез. Замену аминокислот пептидного кора следует назвать полуэмпирическим, а не рациональным подходом, однако вероятность изменения спектра антибактериальной активности в этом случае достаточно высока, поскольку молекула антибиотика модифицируется в участках, которые взаимодействуют с мишенью. Наконец, существует эмпирический подход — модификация функциональных групп антибиотика, не принимающих участия в образовании комплекса с мишенью. Этот путь модификации легче осуществить, и в настоящее время он привел к ряду производных, активных в отношении как гликопептидчувствительных, так и гликопептидрезистентных микроорганизмов. По-видимому, в этом случае происходит увеличение способности антибиотика взаимодействовать с клеточной стенкой бактерий, что приводит к подавлению синтеза пептидогликана, в то время как связывание с лигандом D-Ala-D-Lac не увеличивается. Выявление связи структура—активность и расшифровка механизма действия таких модифицированных антибиотиков позволит сделать этот подход рациональным.

2. СИНТЕЗ ГЛИКОПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Стратегия полного синтеза

Для синтеза гликопептидного кора антибиотиков используют два подхода. Первый из них заключается в получении линейного пептида с последующим образованием биариловых эфиров как ключевого шага циклизации. Второй подход включает образование функциональных биариловых эфиров с последующей макролактамизацией (построением пептидного звена). Этот метод значительно реже, чем первый, приводит к положительным результатам.

Циклизация затруднена тогда, когда сопровождается снижением энтропии и возрастанием напряжения, связанного с образованием циклов. В случае макроциклических структур гликопептидов скорость замыкания бифункциональной цепи в цикл в значительной степени определяется тем, какой конформер преобладает в исходном нециклическом соединении. Ряд факторов благоприятствует сближению в пространстве ароматических колец, необходимому для замыкания макроцикла: π — π -взаимодействие ароматических колец с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями, внутримолекулярные водородные связи, наличие в пептидном звене D-аминокислот или глицина, способствующих «согнутой», а не β -складчатой конформации пептида. Последнее требование оказалось не столь важным, поскольку была успешно осуществлена макроциклизация с образованием антибиотика К-13, состоящего только из L-аминокислот [12, 13]. Преорганизация предшественника продукта циклизации была названа феноменом внутримолекулярного узнавания [14].



Конструирование пептидных фрагментов с помощью классических методов (использование EDC (N-(3-диметиламинопропил-N'-этилкарбодимид), HOBT (1-гидроксibenзотриазол), Et₃N) не представляет в настоящее время больших проблем. Некоторые сложности были связаны только с правильным выбором исходных реагентов (ароматических аминокислот) и с присутствием чувствительного к рацемизации фенилглицина. Основная проблема в полном синтезе гликопептидов заключалась в разработке методов циклизации. Необходимо было учитывать ряд требований: 1) мягкие условия реакции из-за присутствия чувствительных функциональных групп; 2) введение единственного заместителя в *орто*-положение относительно мостика Ag—O—Ag; 3) достижение хороших выходов продуктов циклизации; 4) создание напряженной биарильной структуры; 5) контролирование атропоизомерии (конформационной изомерии) при образовании включенных в макрогетероцикл фрагментов биарильных эфиров [15].

Последний пункт требует некоторых пояснений. У гликопептидных антибиотиков ванкомициновой группы вращение относительно связи Ag—O в 16-членных макроциклах M(2-O-4), M(4-O-6) и связи C—C в макроцикле M(5-7), а также связи C—O в макроцикле M(1-O-3) затруднено. Присутствие по одному атому хлора в ароматических кольцах 2 и 6 делает возможным уже для системы только с двумя макроциклами M(2-O-4), M(4-O-6) существование четырех атроподиастереоизомеров. В связи с этим образование атропоизомера, идентичного природному, представляет собой громадную проблему.

Значительным вкладом в развитие синтетической химии гликопептидов явились методы конденсации, основанные на внутримолекулярной реакции ароматического нуклеофильного замещения S_NAg с использованием ароматических производных, в которых нитро- или другие электроноакцепторные группы расположены в *о*-положении по отношению к галоиду, взаимодействующему с нуклеофильной OH-группой соседнего фенилглицинового остатка (в присутствии CsF, K₂CO₃ и др.) [16—20], на окислении производных фенолов солями таллия(III) [21—23], а также эффективный метод циклоэтерификации Судзуки, в котором для образования связи Ag—Ag применяется Pd(PPh₃)₄ [24].

Исследования по полному синтезу гликопептидных антибиотиков проводятся с середины 80-х годов. По мере развития методов циклизации осуществляются синтезы все более сложных модельных систем гликопептидов. Так, был разработан синтез модельного 16-членного M(4-O-6) гликопептидного кольца [25], синтезирован бициклический M(2-O-4)(4-O-6) фрагмент ванкомицина [22] и ряд других соединений [26, 27]. Значительный вклад в эту область сделало открытие группой Ямамуры элегантного метода, заключающегося в окислении нитратом таллия(III) арильных колец, имеющих по одному гидроксильному и по два галоидных заместителей. Возможности этой реакции были продемонстрированы в полном синтезе антибиотика K-13 [28].

Используя метод фенольного окисления как ключевой шаг в конструировании бициклических диарилловых эфиров, Ямамура и сотр. получили секо-агликон ванкомицина (Ia) и его тетрахлорпроизводное (Iб) (схема 1) [29]. Эти соединения имеют полную гептапептидную цепь и два характерных биарилловых эфирных мостика.

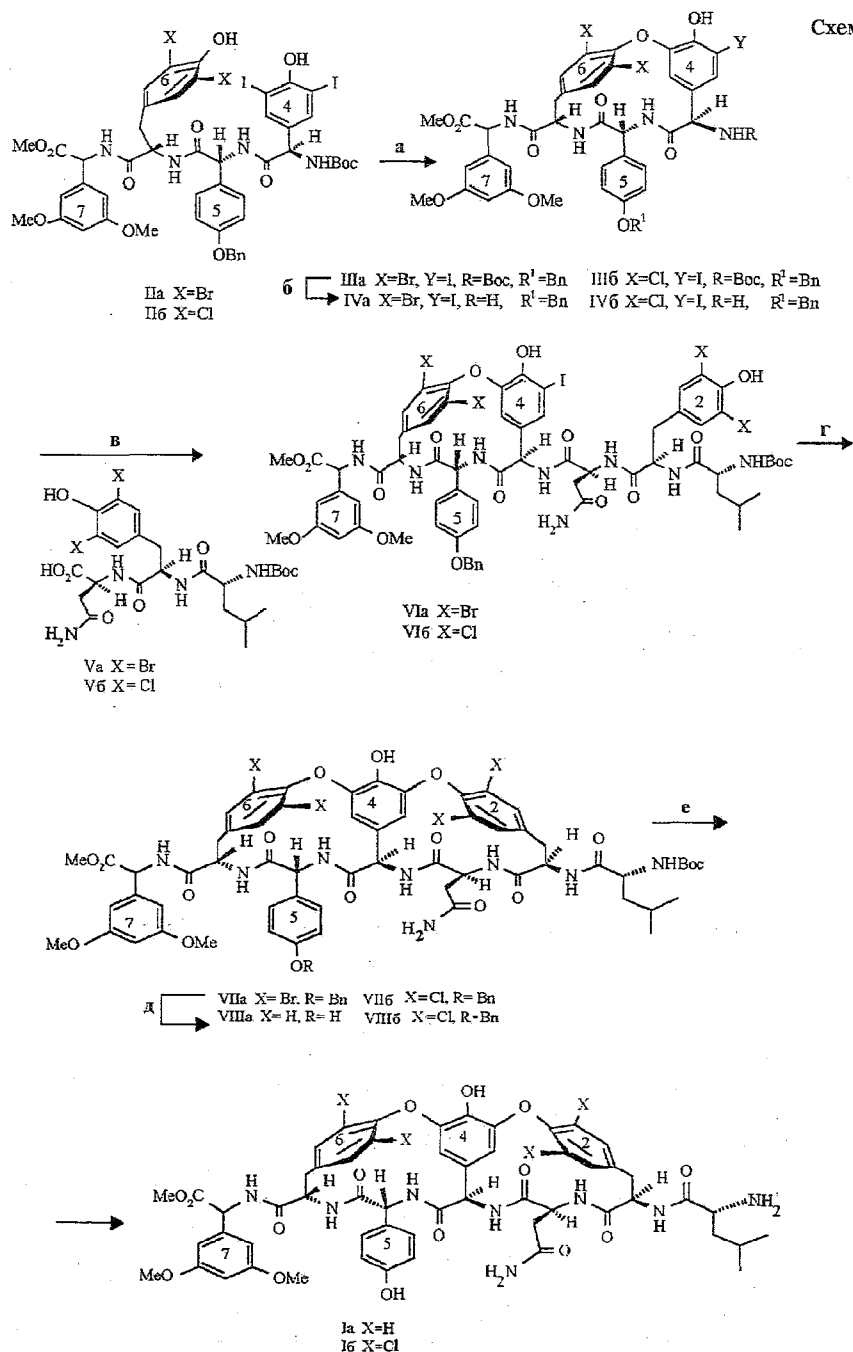
Пептидным синтезом был получен тетрапептид IIa. В качестве субстрата для окислительного соединения фенольных колец 4 и 6 использовали нитрат таллия(III) и получили циклический продукт IIIa (42%). После удаления Вос-защитной группы соединение IVa конденсировали с трипептидом Va и получили гептапептид VIa (59%). Конечную макроциклизацию осуществили так же, как и для соединения IIa, и получили бициклическое производное VIIa с 35% выходом, дегалогенирование (H_2-Pd/C) которого с последующим снятием защитной Вос-группы привело к дехлор-секо-агликону ванкомицина Ia (с разомкнутыми в пространстве пятой и седьмой аминокислотами). Соединение остатков этих ароматических аминокислот с образованием макроцикла M(5-7) оказалось чрезвычайно сложной задачей.

Синтез тетрахлор-секо-агликона ванкомицина Iб осуществили аналогичным образом, используя на начальных стадиях пептидного синтеза дихлорпроизводные вместо производных, содержащих бром (схема 1).

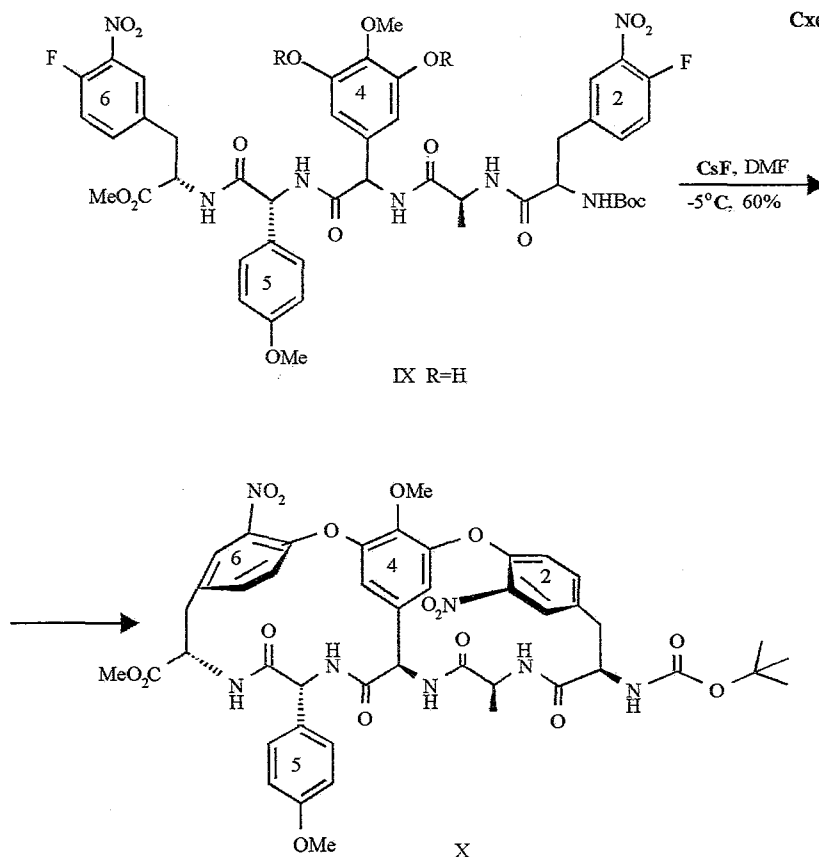
Синтез бициклического M(2-O-4)(4-O-6) фрагмента ванкомицина

Синтез аналогов ванкомицинового типа одновременно проводился многими исследователями. В отличие от разработанного Ямамурой метода, Жу с сотр. применили другой подход для создания модельной бициклической M(2-O-4)(4-6) структуры ванкомицина. Ранее был синтезирован линейный пентапептидный скелет, а образование двух эфирных связей Ag—O—Ag было завершающим этапом в получении этой молекулы (схема 2) [30]. Макроциклизацию пентапептида IX осуществили, дважды используя внутримолекулярную $SnAr$ реакцию. Важной особенностью этой реакции помимо мягких условий и высоких выходов является то, что она дает возможность управлять атроподиастереоселективностью при макроциклизации. Циклизацию проводили при $-5^\circ C$, используя CsF в качестве катализатора в ДМФА, и выделили (60%) единственный атроподиастереоизомер X, не идентичный природному ванкомициновому изомеру. При изменении условий реакции (главным образом, температуры) были получены все 4 возможных атроподиастереоизомера, которые удалось разделить [15].

Схема 1



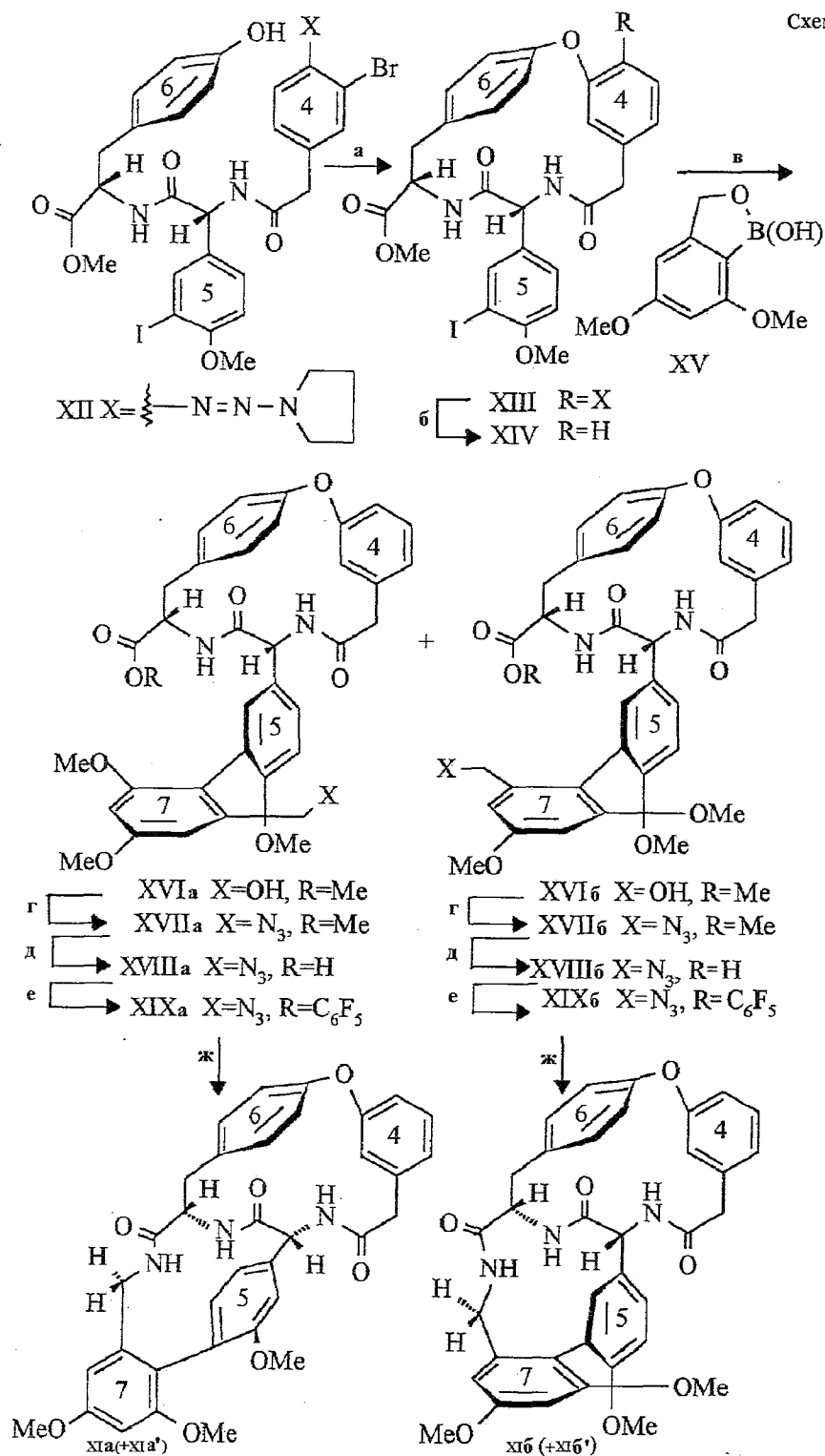
Реагенты и условия: а) $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, ТГФ/МеОН/СН(ОМе)₃ (8 : 1 : 1) (IIa: 42%, IIb: 40%);
 б) CF_3COOH (IVa: 81%, IVb: 61%); в) N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDC), 1-гидроксibenзотриазол (НОВt), ДМФА (VIa: 59%, VIb: 53%); г) $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, ТГФ/МеОН/СН(ОМе)₃ (8 : 1 : 1); затем Zn, AcOH (VIIa: 53%, VIIb: 40%); д) H_2 -Pd/C, МеОН (VIIIa: 40%, VIIIb: 40%); е) CF_3COOH (Ia: 61%, Ib: 76%)



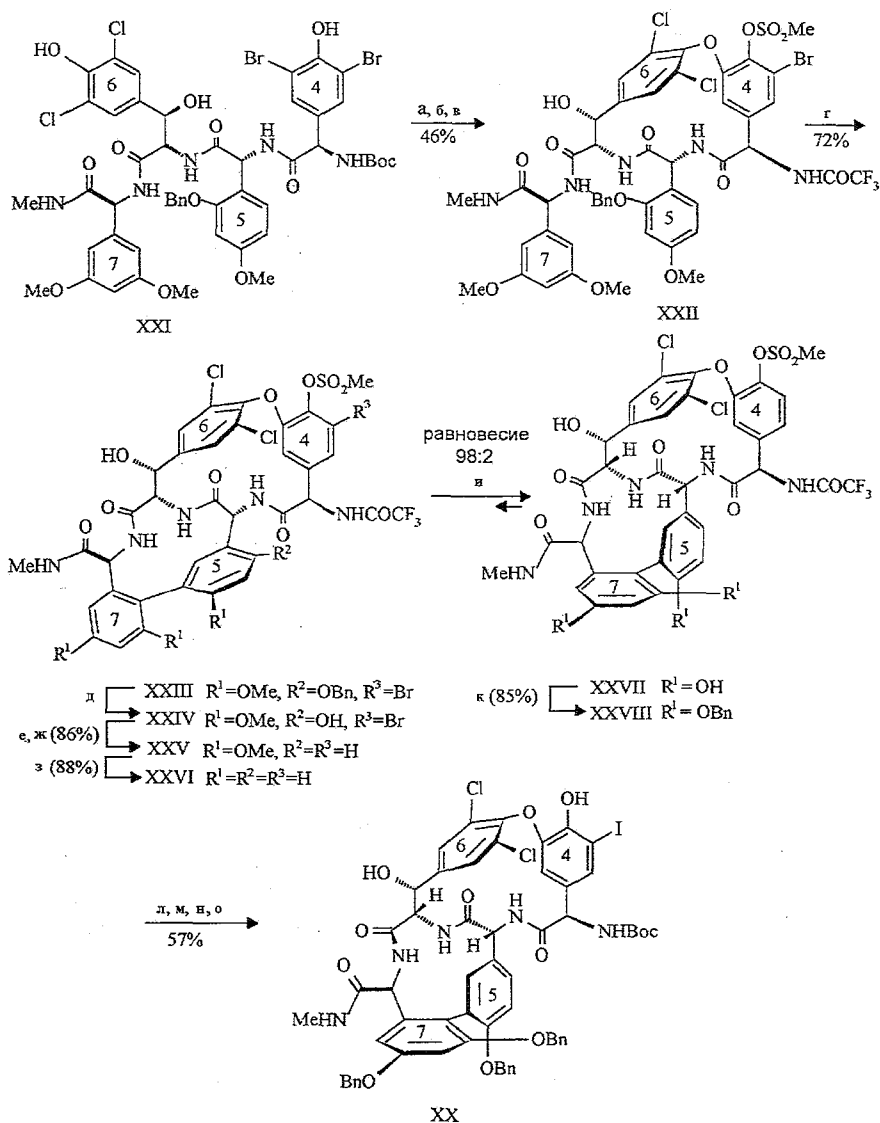
Конструирование бициклического M(4-O-6)(5-7) фрагмента гликопептидов

Как отмечалось выше, образование напряженной биарильной M(5-7) структуры является одной из основных проблем в полном синтезе гликопептидов [31, 32]. Все попытки создать этот макроцикл как единую систему путем реакции лактамизации были безуспешны [33]. Николау с сотр. показали, что подобную структуру можно получить только при наличии уже готового M(4-O-6) фрагмента, который благоприятствует лактамизации. Им удалось получить бициклическую M(4-O-6)(5-O-7) модель гликопептидных антибиотиков XI, используя S_NAg реакцию, а также соединительную реакцию Судзуки с последующим образованием пептидной связи (схема 3) [24]. К сожалению, эти реакции не обладают атропостереоселективностью, и в результате образуются сложные смеси атропостереоизомеров, что делает необходимым разделение изомеров и значительно снижает выход целевого продукта. Определение строения атропостереоизомеров осуществляли методами ЯМР спектроскопии. Циклизация трипептида XII, содержащего в фенильном кольце 4 в *o*-положении по отношению к уходящей группе остаток триазена $-N=N-N(CH_2)_4$, в присутствии $K_2CO_3 \cdot CuBr \cdot SMe_2$ привела к макроциклу XIII с 67% выходом. Реакция сопровождается эпимеризацией производного фенилглицина (10% составлял неприродный эпимер). Соединение XIII хроматографически разделяли, удаляли триазеновый остаток под действием $CF_3COOH \cdot Cu_2O$ и получили желаемый M(4-O-6) фрагмент XIV (90%), который использовали для дальнейшего синтеза.

Используя условия реакции Судзуки ($Pd(Ph_3P)_4$ и Na_2CO_3), конденсировали макроциклическое производное XIV с производным фенилбороновой кислоты XV с образованием смеси двух разделяемых



Реагенты и условия: а) $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$, K_2CO_3 , пиридин, MeCN , 36 ч, 67%; б) CF_3COOH , Cu_2O , $\text{MeCN}/\text{ТГФ}/\text{H}_2\text{O}$, 1 ч, 90%; в) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{толуол}/\text{H}_2\text{O}$, 90 °С, 2 ч, 80%; г) HN_3 , DEAD (диэтилазодикарбоксилат), PPh_3 , ТГФ , 0 → 20 °С, 1 ч, 69%; д) LiOH , $\text{ТГФ}/\text{H}_2\text{O}$, 0 °С, 0.5 ч, 100%; е) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, DCC (дициклогексилкарбодимид), DMAP (4-диметиламинопиридин), CH_2Cl_2 , 25 °С, 1 ч; ж) 4-пирролидинопиридин, 10% Pd/C , диоксан/ EtOH /циклогексан, 90 °С, 5 ч, 30% из XVIIIa



Реагенты и условия: а) $Ti(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$, пиридин, ТГФ/МеОН, 0 °С, затем $CrCl_2$, ТГФ/МеОН, 0 °С; б) $MeSO_2Cl$, $i-Pr_2NEt$, ТГФ, 0 °С; в) CF_3COOH , Me_2S , CH_2Cl_2 , 0 °С; затем $(CF_3CO)_2O$, 2,6-лутидин, CH_2Cl_2 , 0 °С; г) VOF_3 , $BF_3 \cdot OEt_2$, $AgBF_4$, CF_3COOH , 0 °С; д) Zn ; е) $PhNTf_2$, K_2CO_3 , ДМФА, ТГФ/МеОН, 0 °С; ж) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Et_3N , $HCOOH$, ДМФА, 75 °С; з) $AlBr_3$, NaI , $Cl(CH_2)_2Cl$; и) МеОН, 55 °С, 96 ч; к) $BnBr$, Cs_2CO_3 , Bu_4NI , ДМФА, 0 °С; л) $NaBH_4$, $EtOH$, 0 °С; м) $MeMgCl$, ТГФ, 0 °С; н) Woc_2O , $NaHCO_3$, диоксан/ H_2O , 20 °С; о) N-иодсукцинимид, ДМФА, 20 °С

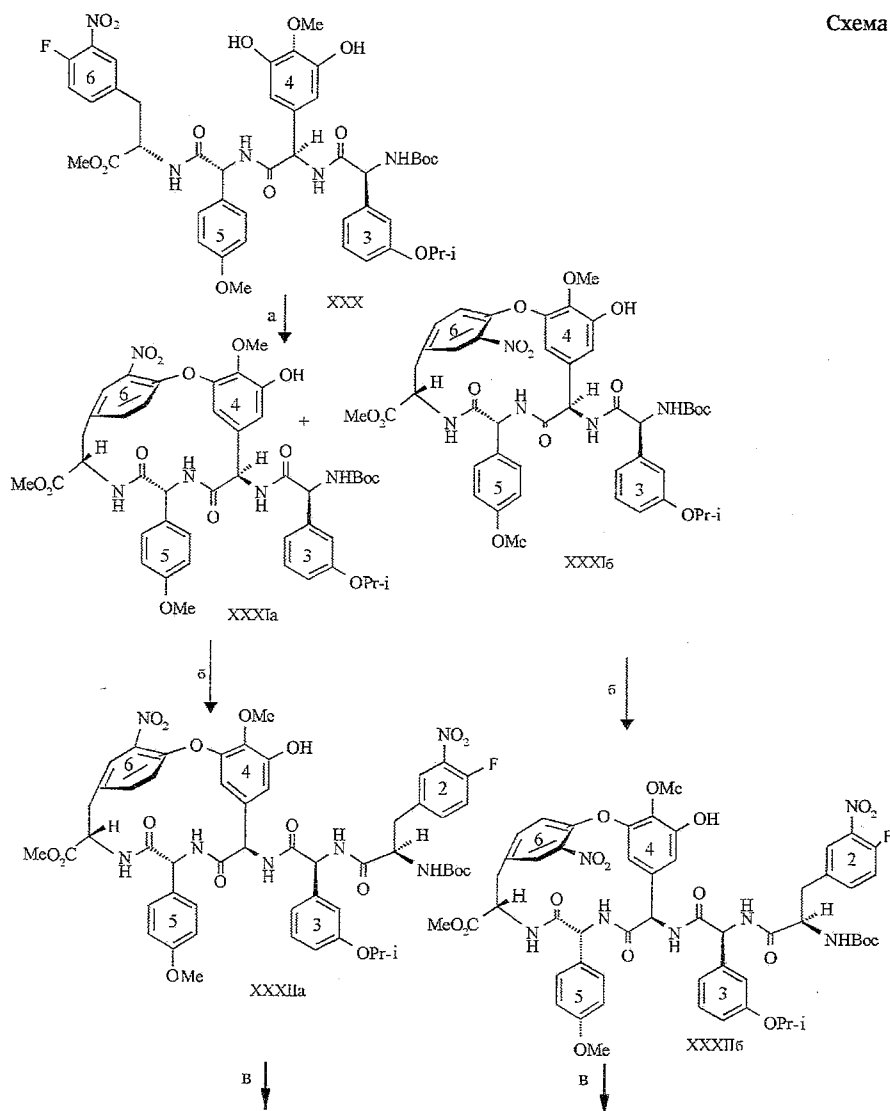
атропоизомеров XVIa и XVIb (1 : 1) с общим выходом 80%. Из соединения XVIa под действием NH_3 , диэтилазодикарбоксилата (DEAD) и PPH_3 получили азид XVIIa (выход 69%), который обработали LiOH для гидролиза С-концевого метилового эфира. Карбоксильную группу полученного таким образом соединения XVIIIa превратили в пентафторфениловый эфир XIXa, лактамизация которого привела к образованию циклических продуктов XIa и XIa' (смесь эпимеров по С-6 (1 : 2)) с общим выходом 30%. Бициклические соединения XIb и XIb' получили аналогично исходя из XVIb. Соединения XIa и XIb аналогичны по своей структуре левой части «связывающего кармана» гликопептидов, однако в них отсутствуют концевые группы COOH и NH_2 . Синтез этих соединений является редким примером циклизации, когда образование связи $\text{Ag}-\text{Ag}$ в макроцикле предшествует замыканию цикла за счет образования пептидной связи.

Аналогичную $\text{M}(4\text{-O-6})(5\text{-7})$ бициклическую систему XX получили Эванс с сотр. [34]. В качестве исходных веществ использовали ароматические аминокислоты, которые были последовательно соединены стандартными методами пептидного синтеза в тетрапептид XXI. В дальнейшем с применением окислительных реакций циклизации была получена желаемая бициклическая система XX (схема 4). Так, образование $\text{M}(4\text{-O-6})$ макроцикла XXII было осуществлено под действием $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ с выходом 70%. Фенольный гидроксил в кольце 4 этого соединения был защищен кислотоустойчивым мезилатным остатком, чтобы усилить кислотные свойства этого кольца относительно колец 5 и 7 и иметь возможность селективно модифицировать это кольцо в дальнейшем. Окислительная циклизация XXII (VOF_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, AgBF_4 , CF_3COOH) привела к высоконапряженному бициклическому тетрапептиду XXIII. Следует отметить, что в этих условиях образуется преимущественно неприродный (*R*)-атропостереоизомер. Затем, удалив защитную бензильную группу в кольце 5 и атом брома в кольце 4, получили соединение XXV (86%), которое обработали AlBr_3 и NaI , чтобы деблокировать защитные метоксигруппы. Были подобраны условия количественного превращения неприродного атропостереоизомера в нужный (*S*)-атропостереоизомер XXVII (MeOH , 55 °C, 96 ч), строение которого подтверждено ^1H ЯМР экспериментами. Бициклический тетрапептид XXVII модифицировали таким образом, чтобы в дальнейшем можно было получить агликон ориентицина С, синтез которого описан ниже. Таким образом, три фенольных гидроксила в соединении XXVII были защищены в виде бензиловых эфиров без заметной эпимеризации. Восстановительное удаление трифторацетамидной (NaBH_4), а также мезильной (MeMgCl) групп из соединения XXVIII и дальнейшее *трет*-бутилоксикарбонилирование (Boc_2O , NaHCO_3) аминогруппы позволили селективно провести иодирование кольца 4, используя *N*-иодосукцинимид, и получить бицикл XX с 57% выходом.

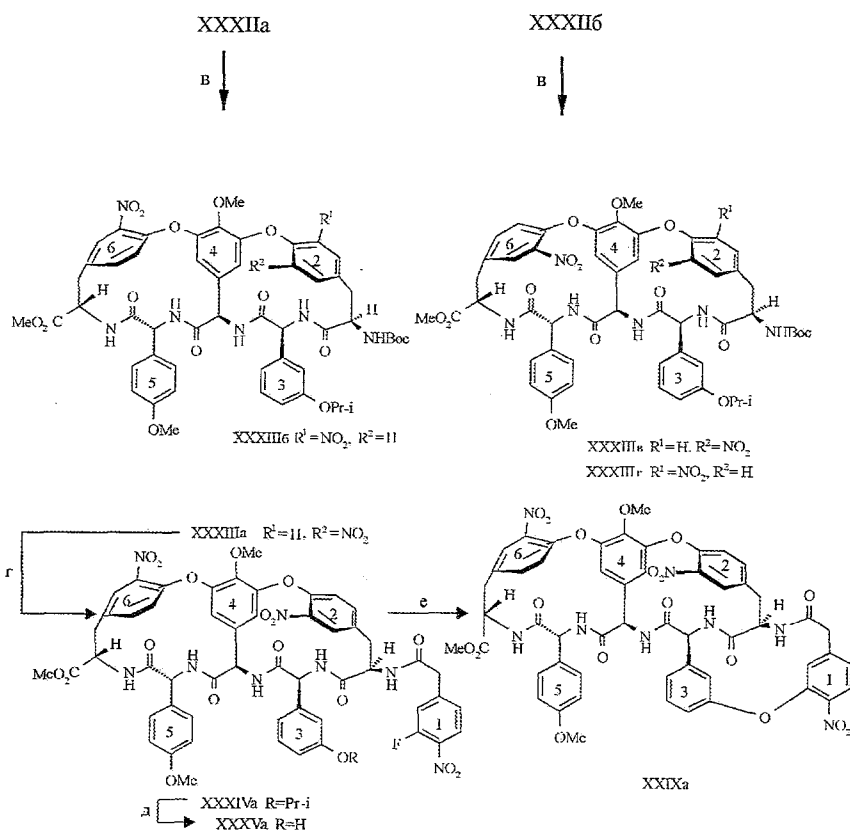
Синтез трициклического фрагмента $\text{M}(1\text{-O-3})(2\text{-O-4})(4\text{-O-6})$ тейкопланина

Как уже отмечалось, антибиотики тейкопланиновой группы, в отличие от антибиотиков ванкомициновой группы, включают 4 макроцикла. Наличие дополнительного четвертого цикла, образованного первой и третьей аминокислотами, значительно усложняет синтез. На начальных этапах работ в этой области получали лишь небольшие фрагменты молекулы, близкие, как правило, по своей структуре К-13 [18, 35] или фрагменту $\text{M}(1\text{-O-3})(4\text{-O-6})$ природных антибиотиков [36].

Используя полученные ранее результаты и продуманный выбор компонентов реакции, Жу с сотр. предложили следующую схему получения соединения XXIX (схема 5) [37].



Из тетрапептида XXX в условиях внутримолекулярной S_NAr реакции образуется 16-членный макроцикл в виде смеси двух атропоизомеров XXXIa и XXXIb (1 : 1) (60%), которые были разделены. Деблокирование каждого из них (HCl, MeCN) и последующая реакция с пентафторфениловым эфиром N-Бос-4-фтор-3-нитро-D-фенилаланина привели к пентапептидам XXXIIa и XXXIIb с 50...60% выходами. Циклоэтерификация XXXIIa с использованием CsF дала вновь смесь двух атропоизомеров XXXIIIa и XXXIIIb (1 : 1) с бициклической структурой. Из соединения XXXIIb в этих же условиях также образуются бициклы XXXIIIb и XXXIIIг как смесь двух атропоизомеров (1 : 1,4). Удалением Бос-группы из соединения XXXIIIa (HCl, MeCN) с последующим введением остатка 3-фтор-4-нитрофенилуксусной кислоты было получено соединение XXXIVa, из которого после удаления изопропильной защитной группы (BCl_3 , CH_2Cl_2) получили соединение XXXVa. Циклоэтерификация XXXVa (CsF, ДМФА) привела к трициклическому M(1-O-3) (2-O-4) (4-O-6) аналогу тейкопланина XXIXa. Общий выход реакции, исходя из соединения XXX, составил 5...7%. По той же схеме из XXXIIb получили трициклическое соединение XXIXб. Основное отличие этих макроциклов XXIXa и XXIXб от агликона тейкопланина заключается в

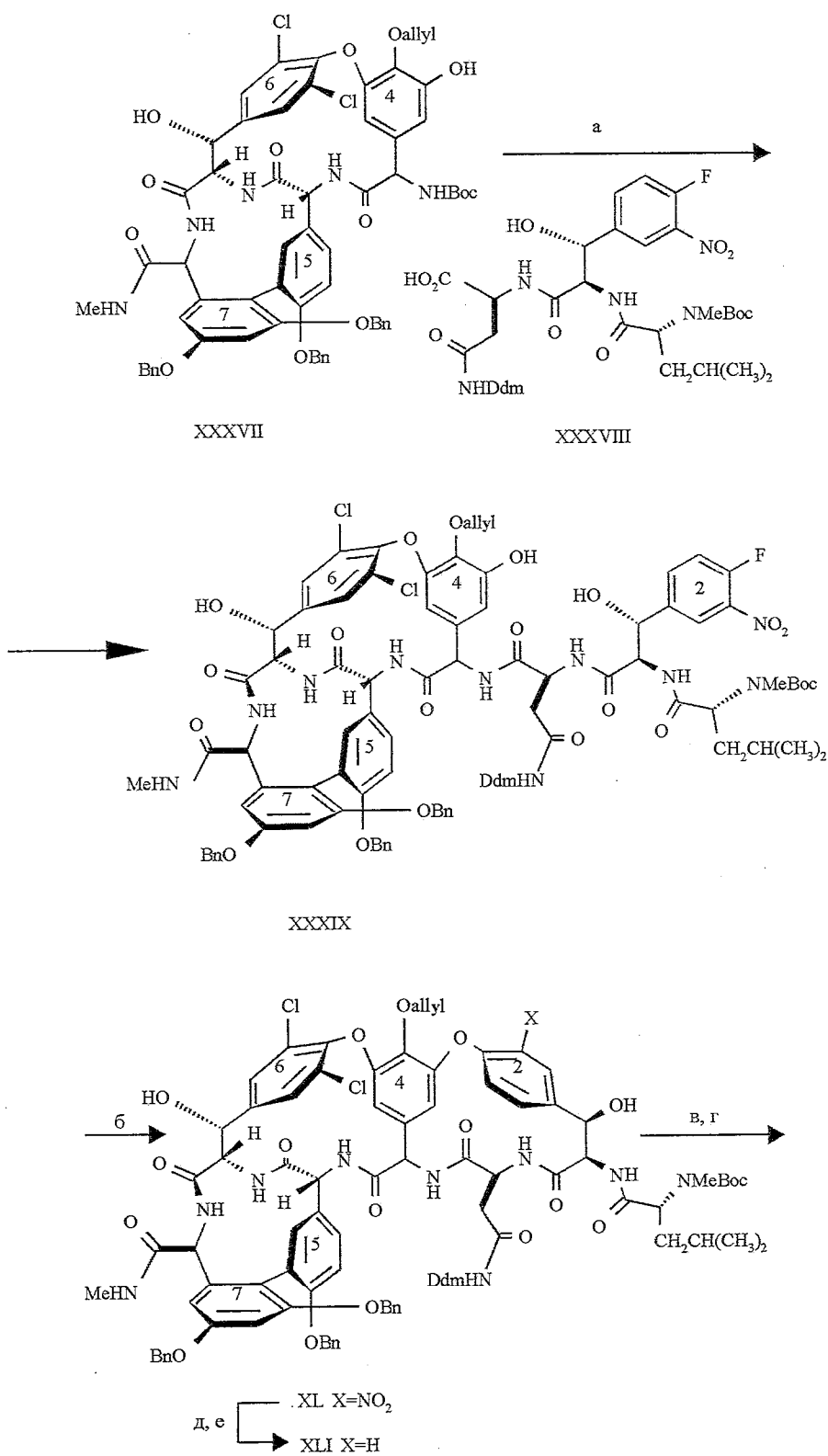


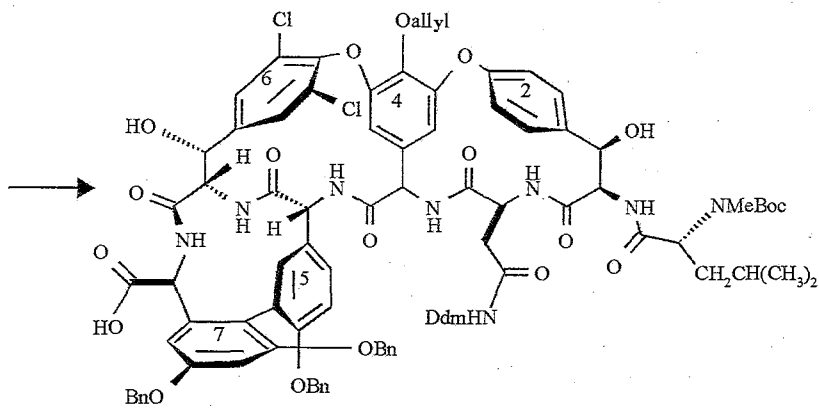
Реагенты и условия: а) CsF , ДМФА, 5°C , 20 ч, 60%; б) HCl/MeCN , 20°C , 1 ч, затем пентафтор-фениловый эфир D-N-Вос-3-фторнитрофенилаланина, 5°C , 5 ч, 60%; в) аналогичные условия как для а, 60%; г) HCl/MeCN , 20°C , 1 ч, затем дифенилфосфорилазид (DPPA), ДМФА, Et_3N , 3-фтор-4-нитрофенилуксусная кислота, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 6 ч; д) BCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 7 ч; е) CSF , ДМФА, молекулярные сита, 20°C , 3 ч

отсутствии у них седьмой аминокислоты. Пока еще не получен полный синтетический аналог агликона тейкопланина, но, учитывая уже разработанные подходы к замыканию M(5-7) макроцикла [23], можно ожидать полного его синтеза в недалеком будущем.

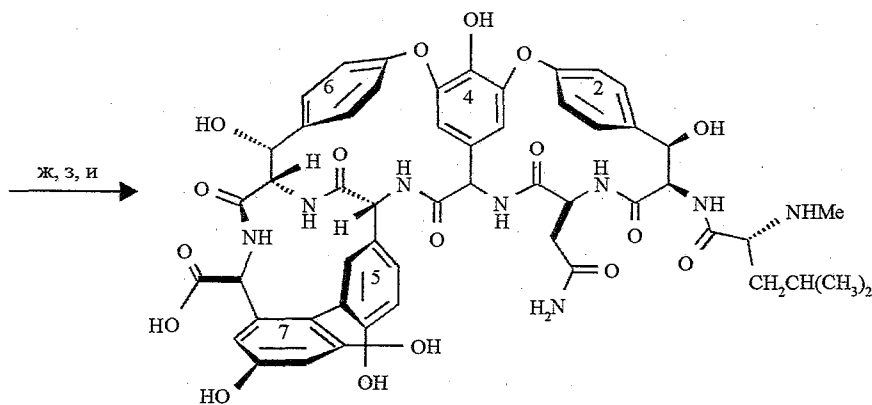
Полный синтез агликона ориентицина С

Выдающиеся результаты по полному синтезу гликопептидных антибиотиков были получены Эвансом с сотр. До недавнего времени исследования этого коллектива были направлены на эффективный синтез необходимых аминокислотных структур [38—40], а также на подбор условий окислительной циклизации с помощью солей таллия(III) для получения M(2-O-4)(4-O-6) бициклической системы [22]; на внутримолекулярное ванадий-зависимое конструирование биарилового напряженного M(5-7) цикла [23, 31]; на закрытие M(2-O-4) кольца, используя внутримолекулярное $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ замещение [41]. Успешное объединение всех этих методов привело к первому полному синтезу агликона ориентицина С (XXXVI). Предшествующие разработки обеспечили выбор ключевых исходных





XLII



XXXVI

Реагенты и условия: а) CF_3COOH , Me_2S , CH_2Cl_2 , 0°C , затем 3, EDC, HOAl , ТГФ, 0°C , 75%; б) CsF , DMCO , 20°C , 90%; в) Zn , HOAc , EtOH , 40°C ; г) H_3PO_4 , NaNO_2 , ТГФ/ H_2O , Cu_2O , 0°C 85%; д) N_2O_4 , NaOAc , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$, 0°C ; е) H_2O_2 , LiOH , ТГФ/ H_2O , 0°C , 46%; ж) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, морфолин, ТГФ, 20°C ; з) 10% Pd/C , H_2 , MeOH , 20°C ; и) CF_3COOH , Me_2S , CH_2Cl_2 , 20°C .

синтонов XXXVII и XXXVIII для этого синтеза. Бициклический тетрапептид XXXVII был соединен с N-концевым трипептидом XXXVIII (схема 6) [42], содержащим 4',4'-диметоксидифенилметиласпарагиновый остаток. Выбор защитной группы обусловлен тем, что необходимо защищать остаток аспарагина при модификации С-концевого N-метиламида в конце на последней стадии синтеза, а также ее благоприятным влиянием на подавление эпимеризации и перегруппировки аспартата в изоаспартат в цикле [43]. Для пептидного синтеза деблокированного XXXVII с соединением XXXVIII использовали относительно стандартные условия (EDC, ТГФ, 0 °С), однако вместо использованного ранее НОВt применили недавно предложенный 1-гидрокси-7-азабензотриазол (НОAt) [44], чтобы предотвратить эпимеризацию, которая возможна при образовании промежуточного производного О-ацилизо мочевины. Циклизацию гептапептида XXXIX провели под действием CsF в ДМСО и получили соединение XL как смесь (7 : 1) двух атропиоизомеров. Удалением нитрогруппы реакциями восстановления, диазотирования и разложения диазопроизводного было получено соединение XLI. Для трансформации N-метиламида, расположенного на С-концевом участке молекулы, использовали селективную реакцию

нитрозирования (N_2O_4 , NaOAc , CH_2Cl_2 , MeCN , 0°C) в присутствии других амидных функциональных групп с последующим гидролизом LiOH . Таким образом получили кислоту XLII.

Агликон ориентицина С XXXVI получили последовательным удалением оставшихся защитных групп: аллильной под действием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в морфолине, бензильных гидрогенолизом над Pd/C и кислоталабильных Вос-и диметоксифенилметилгрупп в CF_3COOH . Гидрогенолиз двух атомов хлора, расположенных в 6-м ароматическом кольце, происходит одновременно с удалением бензильных групп.

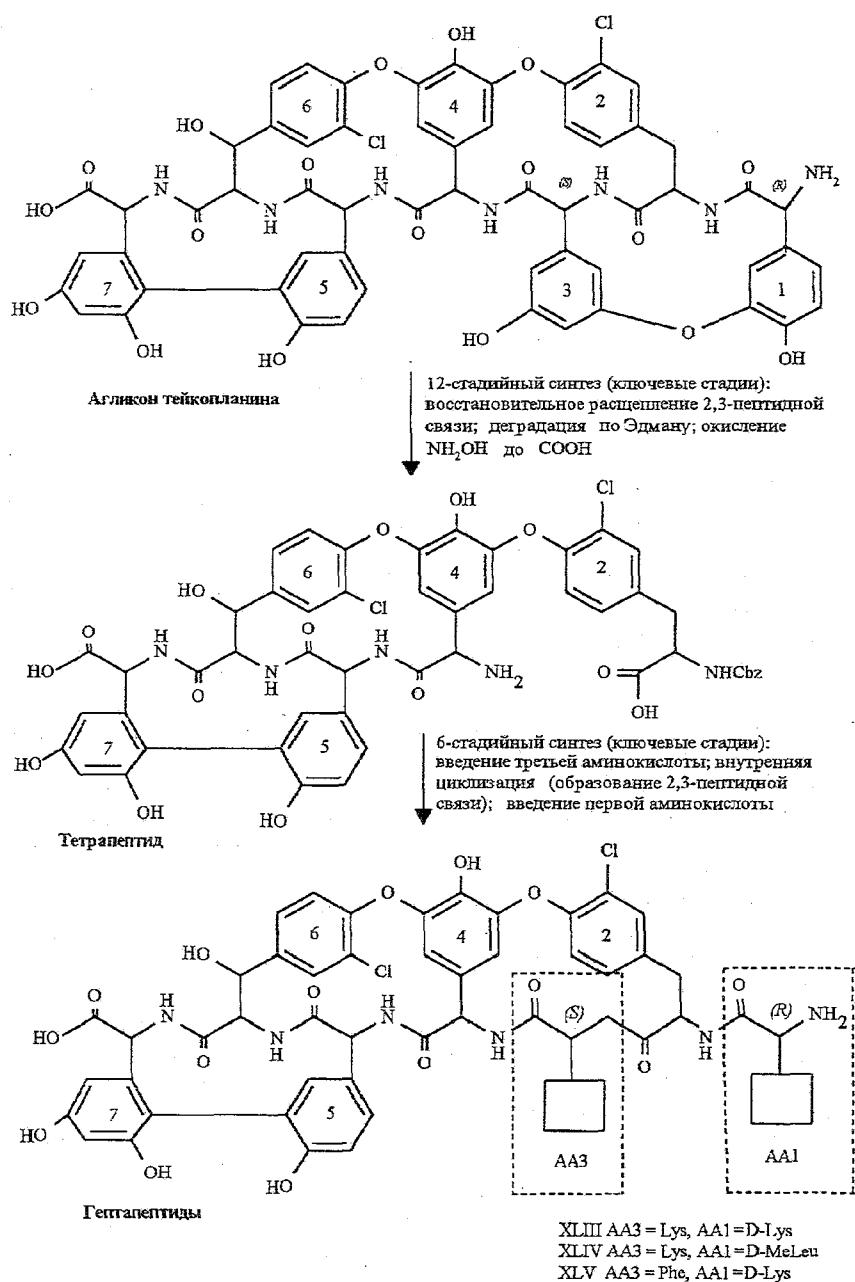
В настоящем обзоре мы не касаемся вопросов О-гликозилирования агликонов гликопептидов. Недавно были идентифицированы гены, ответственные за биосинтез хлорэремомицина культурой *Amycolatopsis orientalis*, в том числе гены трех гликозилтрансфераз, гомологичные двум гликозилтрансферазам, участвующим в биосинтезе ванкомицина [45]. Было установлено, что один из генов способен синтезировать фермент, который присоединяет глюкозу к гептапептидному кору. *Streptomyces toyocaensis*, продуцирующий негликозилированный гептапептидный антибиотик А47934, после введения клонированных гликозилтрансфераз продуцировал новый гибридный антибиотик — глюкозил-А47934 [46]. Таким образом, проблемы О-гликозилирования гептапептидов, скорее всего, будут решаться методами биотехнологии. Экспрессия других генов, например ответственных за биосинтез ариловых эфиров, β -гидроксилирование тирозина или введение хлора, может быть в будущем использована для модификации гликопептидов другого типа и получения производных с ценными свойствами. Успешное использование синтетических и биотехнологических приемов в области полного синтеза гликопептидных антибиотиков не только поможет пониманию деталей механизма их действия, но и позволит конструировать новые соединения, имеющие выраженную комплементарность к резистентной мишени.

3. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПЕПТИДНОГО КОРА

Как видно из рис. 2, в образовании комплекса антибиотик—мишень непосредственное участие принимают аминокислоты первая и третья. Они образуют стенки гидрофобного кармана, в котором размещается фрагмент $-\text{Lys-D-Ala-D-Ala}$. Поэтому возможно, что замена этих аминокислот на другие аминокислоты или их аналоги может привести к увеличению прочности комплекса антибиотик—мишень как у чувствительных, так и у резистентных бактерий.

Наиболее подходящими объектами для замены первой аминокислоты являются гликопептиды с агликоном ванкомицинового типа. Исходя из ванкомицина [47] и агликона эремомицина [48] трехстадийным синтезом, включающим отщепление первой аминокислоты по Эдману, аминоацилирование полученного гексапептида и удаление защитных групп, был получен ряд неприродных аналогов этих антибиотиков. Производные, содержащие в качестве первой аминокислоты D-Lys или D-Ala, имели активность, сравнимую с активностью исходных антибиотиков. Однако замена D-MeLeu на D-Trp или D-His в агликоне эремомицина привела к полной потере активности.

Задача одновременной замены первой и третьей аминокислот оказалась значительно более трудной. Ее осуществление стало возможным только благодаря открытию Малабарба и сотр. необычной реакции восстановительного расщепления 2,3-пептидной связи [49, 50]. С помощью этой реакции исходя из агликона тейкопланина в 12 стадий был синтезирован тетрапептид (схема 7) [51], который явился ключевым соединением в синтезе новых неприродных гликопептидов с различными аминокислотными остатками в положениях 1 и 3. Далее 6-стадийным синтезом (схема 7) были получены 3 неприродных агликона ванкомицинового типа XLIII—XLV с высокой



18-Стадийный синтез не природных агликонов на основе агликона тейкопланина

активностью в отношении чувствительных бактерий [52, 53]. Соединения XLIV и XLV проявили активность в отношении гликопептидрезистентных энтерококков, однако недостаточную для того, чтобы рассматривать их как перспективные препараты для клиники.

Несмотря на большую синтетическую работу и некоторые обнадеживающие результаты, полный синтез гликопептидных антибиотиков остается очень трудоемким и дорогостоящим. Значительно более простым и давшим на сегодняшний день многообещающие результаты является эмпирический подход — химическая модификация далбагептидов, направленная на трансформацию тех фрагментов молекул антибиотиков, которые не принимают участие в образовании комплекса с мишенью.

4. МОДИФИКАЦИЯ ФРАГМЕНТОВ ГЛИКОПЕПТИДОВ, НЕ УЧАСТВУЮЩИХ В СВЯЗЫВАНИИ С МИШЕНЬЮ

Далбагептиды представляют собой сложные полифункциональные амфотерные соединения, растворимые в ДМСО, ДМФА, метаноле, воде и водно-органических смесях (1 : 1). Амфотерные свойства обусловлены наличием фенольных гидроксильных, карбоксильных и аминогрупп. Проблема растворимости в органических растворителях, наличие кислото- и щелочнолабильных гликозидных связей, а также проблема селективности трансформаций существенно ограничивают возможности химической модификации далбагептидов. Практически все синтезы производных гликопептидных антибиотиков требуют очистки с использованием трудоемких методов многократной колоночной ионообменной хроматографии, дорогостоящей колоночной хроматографии на силианизированном силикагеле или препаративной ВЭЖХ.

Несмотря на перечисленные трудности, к настоящему времени синтезировано более 1000 различных производных этих антибиотиков. Их можно разделить на пять типов: дегликозилированные производные, производные по фенольным гидроксильным группам, по ароматическим кольцам, по карбоксильным и аминным группам. Это разделение условно, поскольку синтезировано большое количество производных, содержащих одновременно заместители по различным положениям (ди- и тримодифицированные производные).

Практически все работы по химической модификации далбагептидов выполнены на важнейших антибиотиках, представленных в разделе 1. Подробному рассмотрению этих работ посвящены обзоры [54—59]. В данном обзоре рассматриваются только самые перспективные направления химической модификации далбагептидов: синтез алкильных производных по аминогруппам сахаров, амидов по карбоксильной группе седьмой аминокислоты и аминотетильных производных (основания Манниха) по ароматическому кольцу седьмой аминокислоты. Эти направления позволили к настоящему времени получить ряд производных, высокоактивных в отношении как чувствительных, так и резистентных бактерий.

Первые работы по алкилированию аминогрупп сахаров были проведены 10 лет назад, когда проблема резистентности к далбагептидам не стояла так остро, как в настоящее время. Восстановительным алкилированием соответствующими альдегидами в присутствии NaBH_3CN была получена серия производных ванкомицина [60] и эремомицина [61, 62] по аминогруппе сахарного остатка дисахаридной ветви.

Ряд липофильных производных ванкомицина показал высокую активность *in vivo*. Так, наиболее активный N-*n*-октилоксибензилванкомицин превосходил по эффективности ванкомицин в 4—9 раз и имел хорошие фармакокинетические показатели. Позднее, при изучении этих производных оказалось, что многие из них (например, децил-, ундециленил, *n*-хлор-, *n*-октилокси- или *n*-бутилоксибензильные производные) проявляют активность *in vitro* в отношении гликопептидрезистентных энтерококков

N-*n*-(*n*-хлорфенил)бензил-LY264826 (LY333328). В настоящее время его производное проходит клинические испытания.

Недавно появилось сообщение о восстановительном алкилировании дезацильного производного антибиотика А-40926 по аминогруппе углеводного остатка 2-амино-2-дезоксиглюкуроновой кислоты [68]. Были использованы заместители, аналогичные описанным для LY264826. Однако активность полученных производных в отношении гликопептидрезистентных энтерококков оказалась, как и в случае алкильных производных ванкомицина и эремомицина, не очень высокой (диапазон МПК составлял 8...128 мкг/мл).

Другое важное направление химической модификации далбагептидов — синтез производных по карбоксильной группе пептидного кора. Наиболее интересными оказались амиды далбагептидов, хотя и сложные эфиры [69—71], и гидразиды [72], и карбоксипептиды [73] проявляли высокую активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Амиды эремомицина, активность *in vivo* которых сравнима с активностью исходного антибиотика, в отличие от последнего не обладали гистаминосвобождающим действием [74]. Полиосновные амиды агликона тейкопланина оказались активными *in vitro* в отношении некоторых клинических штаммов грамотрицательных бактерий, имеющих природную резистентность к далбагептидам [75, 76].

Производное антибиотика А-40926 (MDL 63246), которое наиболее активно *in vivo* среди природных и полусинтетических далбагептидов в отношении чувствительных грамположительных бактерий, также является амидом [77, 78]. Оно было получено восстановлением N-ацил-2-амино-2-дезоксиглюкуроновой кислоты до соответствующего глюкозамина и дальнейшим амидированием карбоксильной группы пептидного кора. По эффективности это производное превосходит ванкомицин и тейкопланин в 10...30 раз. Однако основным недостатком MDL 63246 является его относительно невысокая активность *in vitro* в отношении гликопептидрезистентных энтерококков (диапазон МПК 432 мкг/мл), что существенно сдерживает дальнейшее продвижение этого производного в клинику.

Как было сказано выше, далбагептиды представляют собой полифункциональные соединения, что приводит к низкой селективности многих реакций. Например, восстановительное алкилирование LY264826 или эремомицина возможно по всем трем аминным группам. Хотя предпочтительно алкилируется аминогруппа аминсахара дисахаридной ветви, эта реакция приводит к сложным смесям продуктов, разделение которых возможно только с использованием препаративной ВЭЖХ. С другой стороны, введение липофильных заместителей по карбоксильной группе не дает такого эффекта, как алкилирование [79]. Поэтому поиск новых направлений селективной химической модификации далбагептидов представляется актуальной задачей. Одним из таких направлений является аминотетилирование ароматического (резорцинового) кольца седьмой аминокислоты. Действием на эремомицин [80] или агликон тейкопланина [81] различных аминов и формальдегида синтезирован ряд аминотетильных производных, содержащих как липофильные, так и гидрофильные заместители. Были получены аминотетильные производные эремомицина с первичными и вторичными аминами, α -, β - и ϵ -аминокислотами, аминокспиртами, первичными диаминами различной длины и даже с аммиаком. Замещение происходило только в резорциновое кольцо седьмой аминокислоты. Среди более чем 100 полученных производных наиболее активными в отношении чувствительных и резистентных бактерий оказались дециламинотетильные производные эремомицина и агликона тейкопланина. В отношении ряда гликопептидрезистентных штаммов энтерококков МПК этих производных составляла 4 мкг/мл. В то же время *n*-фенилбензиламинотетильные производные эремомицина и агликона тейкопланина были практически неактивны в отношении гликопептидрезистентных энтерококков.

Таким образом, анализ связи структура—активность показывает, что необходимым условием проявления производными далбагептидов активности в отношении резистентных энтерококков является наличие липофильных заместителей определенной природы и размера.

Введение предельных или непредельных алифатических заместителей с длиной цепи C₁₀, C₁₁ примерно одинаково влияет на активность далбагептидов. При этом место введения таких заместителей не оказывает существенного влияния на активность в отношении резистентных энтерококков. Однако для сочетания высокой активности в отношении чувствительных и резистентных бактерий наиболее предпочтительна модификация далбагептидов по аминогруппам сахаров или по резорциновому кольцу седьмой аминокислоты.

Иные закономерности наблюдаются при введении *n*-замещенных бензильных радикалов. Только производные антибиотика LY264826 проявляют высокую активность в отношении резистентных энтерококков, а место введения этих заместителей строго определено аминогруппой аминосахара дисахаридной ветви. Интересно, что производные далбагептидов как с *n*-замещенными бензильными, так и с алифатическими заместителями практически не связываются с модельным пептидом AcLys(Ac)-D-Ala-D-Lac [82]. По-видимому, основным механизмом антибактериального действия таких производных в отношении резистентных бактерий является взаимодействие липофильного остатка с цитоплазматической мембраной бактериальной стенки (рис. 3г) [9]. Происходит встраивание липофильного остатка в мембрану и закрепление антибиотика на поверхности строящейся клеточной стенки, что препятствует дальнейшему синтезу пептидогликана и приводит к гибели бактерий. Вероятно, для *n*-замещенных бензильных производных LY264826 по аминогруппе дисахаридной ветви этот механизм более специфичен. Также возможно, что элементы клеточной стенки бактерий, на которые действуют такие производные, могут отличаться от таковых для производных с липофильными алифатическими заместителями.

Представленные на рис. 3 механизмы взаимодействия природных и полусинтетических далбагептидов относятся только к условиям *in vitro*. Эти механизмы значительно сложнее в случае *in vivo*, когда большое влияние на активность производных оказывают фармакокинетические показатели. Поэтому оценивать перспективность производного можно только после получения полных данных испытаний *in vivo*.

Пока еще не получено убедительных данных, подтверждающих эффективность рассмотренных выше полусинтетических производных далбагептидов в отношении гликопептидрезистентных энтерококков *in vivo*. Смогут ли эти производные решить проблему резистентности или нет, покажет время.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Н. В. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6. — С. 832.
2. Nicas T. I., Zeckel M. L., Braun D. K. // Trends Microbiol. — 1997. — Vol. 5. — P. 240.
3. Parenti F., Cavalleri B. // J. Antibiot. — 1989. — Vol. 42. — P. 1882.
4. Barna J. C. J., Williams D. H. // Annu. Rev. Microbiol. — 1984. — Vol. 38. — P. 339.
5. Woodford N., Johnson A. P., Morrison D., Speller D. C. E. // Clin. Microbiol. Rev. — 1995. — Vol. 8. — P. 585.
6. Bugg T. D. H., Wright G. D., Dutka-Mallen S., Arthur M., Courvalin P., Walsh C. T. // Biochemistry. — 1991. — Vol. 30. — P. 1048.
7. Gerhard U., Mackay J. P., Maplestone R. A., Williams D. H. // J. Am. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115. — P. 232.
8. Olsufyeva E. N., Joergensen T. J. D., Mirgorodskaya O. A., Pavlov A. Y., Miroshnikova O. V., Preobrazhenskaya M. N. // ICCA-1, Bologna, Italy, 30.08-4.09. 1998. — PC 12.
9. Mackay J. P., Gerhard U., Beauregard D. A., Wastwell M. S., Searle M. S., Williams D. H. // J. Am. Chem. Soc. — 1994. — Vol. 116. — P. 4581.
10. Chu D. T. W., Plattner J. J., Katz L. // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39. — P. 3853.

11. Тренин А. С., Олсуфьева Е. Н. // Биоорг. химия. — 1997. — Т. 23. — С. 851.
12. Beugelmans R., Bigot A., Zhu J. // *Tetrah. Lett.* — 1994. — Vol. 35. — P. 5649.
13. Rama Rao A. V., Gurjar M. K., Reddy K. L., Rao A. S. // *Chem. Rev.* — 1995. — Vol. 95. — P. 2135.
14. Zhu J. // *Synlett.* — 1997. — P. 133.
15. Vergne C., Bois-Choussy M., Beugelmans R., Zhu J. // *Tetrah. Lett.* — 1997. — Vol. 38. — P. 1403.
16. Zhu J., Laib T., Chastanet J., Beugelmans R. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1996. — Vol. 35. — P. 2517.
17. Boger D. L., Borzilleri R. M., Nukui S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1995. — Vol. 5. — P. 3091.
18. Rama Rao A. V., Reddy K. L., Rao A. S., Vittal T. V. S. K., Reddy M. M., Pathi P. L. // *Tetrah. Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 3023.
19. Evans D. A., Watson P. S. // *Tetrah. Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 3251.
20. Boger D. L., Nomoto Y., Teegarden B. R. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 1425.
21. Suzuki Y., Nishiyama S., Yamamura S. // *Tetrah. Lett.* — 1989. — Vol. 30. — P. 6043.
22. Evans D. A., Elleman J. A., DeVries K. M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1989. — Vol. 111. — P. 8912.
23. Evans D. A., Dinsmore C. J., Evrard D. A., DeVries K. M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1993. — Vol. 115. — P. 6426.
24. Nicolaou K. C., Ramanjulu J. M., Natarajan S., Brase S., Li H., Boddy C. N. C., Rubsam F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119. — P. 3421.
25. Pant N., Hamilton A. D. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110. — P. 2002.
26. Nishiyama S., Nakamura K., Suzuki Y., Yamamura S. // *Tetrah. Lett.* — 1986. — Vol. 27. — P. 4481.
27. Pearson A. J., Zhang P., Bignan G. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62. — P. 4536.
28. Nishiyama S., Suzuki Y., Yamamura S. // *Tetrah. Lett.* — 1989. — Vol. 30. — P. 379.
29. Nakamura K., Nishiyama S., Yamamura S. // *Tetrah. Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 8621.
30. Beugelmans R., Bois-Choussy M., Vergne C., Bouillon J. P., Zhu J. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1996. — P. 1029.
31. Evans D. A., Dinsmore C. J. // *Tetrah. Lett.* — 1993. — Vol. 34. — P. 6029.
32. Nicolaou K. C., Chu X. J., Ramanjulu J. M., Natarajan S., Brase S., Rubsam F., Boddy C. N. C. // *Angew. Chem.* — 1997. — Vol. 109. — P. 1518.
33. Brown A. G., Crimmin M. J., Edwards P. D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1992. — P. 123.
34. Evans D. A., Dinsmore C. J., Ratz A. M., Evrard D. A., Barrow J. C. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119. — P. 3417.
35. Beugelmans R., Bourdet S., Zhu J. // *Tetrah. Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1279.
36. Beugelmans R., Neuville L., Bois-Choussy M., Zhu J. // *Tetrah. Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 8787.
37. Bois-Choussy M., Vergne C., Neuville L., Beugelmans R., Zhu J. // *Tetrah. Lett.* — 1997. — Vol. 38. — P. 5795.
38. Evans D. A., Britton T. C., Ellman J. A., Dorrow R. L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112. — P. 4011.
39. Evans D. A., Evrard D. A., Rychnovsky S. D., Fröh T., Whittingham W. G., DeVries K. M. // *Tetrah. Lett.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1189.
40. Evans D. A., Weber A. E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109. — P. 7151.
41. Evans D. A., Dinsmore C. J., Ratz A. M. // *Tetrah. Lett.* — 1997. — Vol. 38. — P. 3189.
42. Evans D. A., Barrow J. C., Watson P. S., Ratz A. M., Dinsmore C. J., Evrard D. A., DeVries K. M., Ellman J. A., Rychnovsky S. D., Lacour J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119. — P. 3419.
43. Radkiewicz J. L., Zipse H., Clarke S., Houk K. N. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1996. — Vol. 118. — P. 9148.
44. Carpino L. A., El-Faham A. // *J. Org. Chem.* — 1995. — Vol. 60. — P. 3561.
45. Wageningen A. M., Kirkpatrick P. N., Williams D. H., Harris B. R., Kershaw J. K., Lennard N. J., Jones M., Jones S. J. M., Solenberg P. J. // *Chem. Biol.* — 1998. — Vol. 5. — P. 155.
46. Solenberg P. J., Matsushima P., Stack D. R., Wilkie S. C., Tompson R. C., Baltz R. H. // *Chem. Biol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 195.
47. Cristofaro M. F., Beauregard D. A., Yan H., Osborn N. J., Williams D. H. // *J. Antibiot.* — 1995. — Vol. 48. — P. 805.
48. Miroshnikova O. V., Berdnikova T. F., Olsufyeva E. N., Pavlov A. Y., Reznikova M. I., Preobrazhenskaya M. N., Ciabatti R., Malabarba A., Colombo L. // *J. Antibiot.* — 1996. — Vol. 49. — P. 1157.
49. Malabarba A., Ciabatti R. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 2988.
50. Malabarba A., Ciabatti R., Kettenring J., Ferrari P., Vekey K., Bellasio E., Denaro M. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 2137.

51. Malabarba A., Ciabatti R., Maggini M., Ferrari P., Colombo L., Denaro M. // J. Org. Chem. — 1996. — Vol. 61. — P. 2151.
52. Malabarba A., Ciabatti R., Gerli E., Ripamonti F., Ferrari P., Colombo L., Olsufyeva E. N., Pavlov A. Y., Reznikova M. I., Lazhko E. I., Preobrazhenskaya M. N. // J. Antibiot. — 1996. — Vol. 49. — P. 70.
53. Павлов А. Ю., Олсуфьева Е. Н., Мирошникова О. В., Резникова М. И., Лажко Э. И., Малабарба А., Чабатти Р., Преображенская М. Н. // Биоорг. химия. — 1997. — Т. 23. — С. 410.
54. Katrukha G. S., Silaev A. B. // Chem. Pept. Proteins. — 1986. — Vol. 3. — P. 289.
55. Malabarba A., Parenti F. // Curr. Antimicrob. Patents. — 1990. — Vol. 2. — P. 263.
56. Cooper R. D. G., Thompson R. C. // Annu. Rep. Med. Chem. — 1996. — Chapter 14. — P. 131.
57. Malabarba A., Nicas T. I., Thompson R. C. // Med. Res. Rev. — 1997. — Vol. 17. — P. 69.
58. Malabarba A., Nicas T. I., Ciabatti R. // Eur. J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 32. — P. — 459.
59. Павлов А. Ю., Преображенская М. Н. // Биоорг. химия. — 1998. — Т. 24. — С. 644.
60. Nagarajan R., Schabel A. A., Oocolowitz J. L., Counter F. T., Ott J. L., Felty-Duckworth A. M. // J. Antibiot. — 1989. — Vol. 42. — P. 63.
61. Олсуфьева Е. Н., Бердникова Т. Ф., Докишина Н. Ю., Ломакина Н. Н., Орлова Г. И., Малкова И. В., Прозорова И. Н. // Антибиотики и химиотерапия. — 1989. — Т. 34. — С. 352.
62. Павлов А. Ю., Бердникова Т. Ф., Олсуфьева Е. Н., Орлова Г. И., Преображенская М. Н. // Хим.-фармацевт. журн. — 1995. — Т. 29. — С. 46.
63. Nicas T. I., Cole C. T., Preston D. A., Schabel A. A., Nagarajan R. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33. — P. 1477.
64. Nagarajan R., Berry D. M., Schabel A. A. / Eur. Pat. Appl. 0.435.503. — 1991.
65. Cooper R. D. G.; Snyder N. J., Zweifel M. J., Staszak M. A., Wilkie S. C., Nicas T. I., Mullen D. L., Butler T. F., Rodrigues M. J., Huff B. E., Thompson R. C. // J. Antibiot. — 1996. — Vol. 49. — P. 575.
66. Rodriguez M. J., Snyder N. J., Zweifel M. J., Wilkie S. C., Stack D. R., Cooper R. D. G., Nicas T. I., Mullen D. L., Butler T. F., Thompson R. C. // J. Antibiot. — 1998. — Vol. 51. — P. 560.
67. Nicas T. I., Mullen D. L., Flokowsch J. E., Preston D. A., Snyder N. J., Zweifel M. J., Wilkie S. C., Rodriguez M. J., Thompson R. C., Cooper R. D. G. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40. — P. 2194.
68. Pavlov A. Y., Preobrazhenskaya M. N., Malabarba A., Ciabatti R. // J. Antibiot. — 1998. — Vol. 51. — P. 525.
69. Malabarba A., Trani A., Ferrari P., Pallanza R., Cavalleri B. // J. Antibiot. — 1987. — Vol. 40. — P. 1572.
70. Pavlov A. Y., Olsufyeva E. N., Berdnikova T. F., Malkova I. V., Preobrazhenskaya M. N., Risbridger G. D. // J. Antibiot. — 1994. — Vol. 47. — P. 225.
71. Павлов А. Ю., Олсуфьева Е. Н., Бердникова Т. Ф., Розынов Б. В., Александрова Л. Г., Малкова И. В., Преображенская М. Н. // Биоорг. химия. — 1991. — Т. 17. — С. 849.
72. Trani A., Malabarba A., Ferrari P., Pallanza R., Berti M., Ciabatti R. // J. Antibiot. — 1990. — Vol. 43. — P. 1471.
73. Malabarba A., Ferrari P., Cietto G., Pallanza R., Berti M. // J. Antibiot. — 1989. — Vol. 42. — P. 1800.
74. Pavlov A. Y., Berdnikova T. F., Olsufyeva E. N., Miroshnikova O. V., Filipposyantz S. T., Preobrazhenskaya M. N. // J. Antibiot. — 1996. — Vol. 49. — P. 194.
75. Malabarba A., Trani A., Stazzolini P., Cietto G., Ferrari P., Tarzia G., Pallanza R., Berti M. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 2450.
76. Malabarba A., Ciabatti R., Kettenring J., Scotti R., Candiani G., Pallanza R., Berti M., Goldstein B. P. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35. — P. 4054.
77. Malabarba A., Ciabatti R., Scotti R., Goldstein B. P., Ferrari P., Kurz M., Andreini B. P., Denaro M. // J. Antibiot. — 1995. — Vol. 48. — P. 869.
78. Kenny M. T., Brackman M. A., Dulworth J. K. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39. — P. 1589.
79. Snyder N. J., Zweifel M. J., Cooper R. D. G., Rodriguez M. J., Nicas T. I., Mullen D. L., Butler T. F. // 37th ICAAC. — Toronto, Canada, 1997. — F-2.
80. Pavlov A. Y., Lazhko E. I., Preobrazhenskaya M. N. // J. Antibiot. — 1997. — Vol. 50. — P. 509.
81. Pavlov A. Y., Preobrazhenskaya M. N., Malabarba A., Ciabatti R., Colombo L. // J. Antibiot. — 1998. — Vol. 51. — P. 73.
82. Allen N. E., LeTourneau D. L., Hobbs J. N. // J. Antibiot. — 1997. — Vol. 50. — P. 677.