

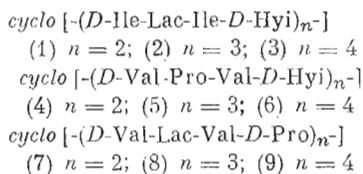


УДК 547.962.07 + 541.69

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ИОНОФОРОВ  
ВАЛИНОМИЦИНОВОГО РЯДААвотинъ Г. Я., Фомина Л. А., Иванов В. Т.,  
Овчинников Ю. А.Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

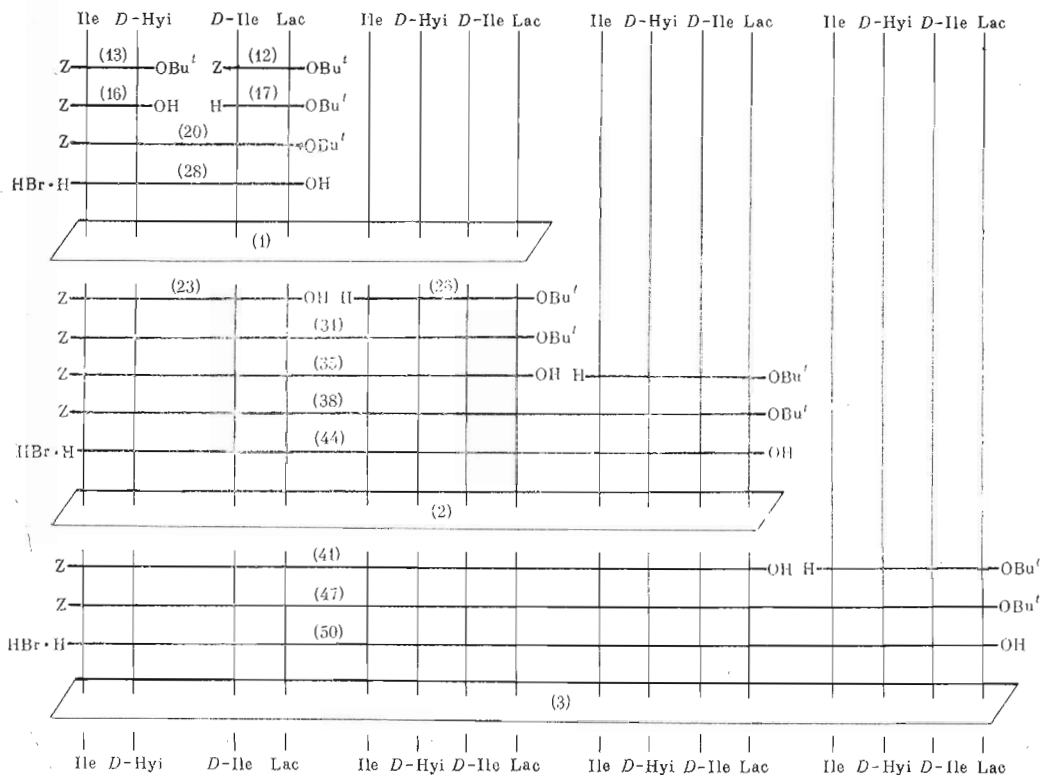
Синтезировано 9 новых аналогов мембранно-активного антибиотика валиномицина: аналоги, в которых остатки валина заменены на остатки изолейцина, и аналоги, в которых остатки оксикислот заменены на остатки пролина. Исследованы их антимикробные свойства и способность связывать ионы щелочных металлов в растворах.

В ходе предыдущих исследований по связи между структурой и мембранной функцией в ряду валиномицина было прослежено влияние размера цикла [1], природы полярных групп депсипептидного остова [2—4], объема боковых групп и конфигурации асимметрических центров [5, 6] на устойчивость комплексов с ионами щелочных металлов, кинетику комплексообразования, липофильность и поверхностную активность свободных депсипептидов и их комплексов, а также механизм переноса ионов через различные участки мембран [7, 8]. Полученные данные послужили основой для выбора объектов настоящего исследования (все аминокислоты L-ряда, кроме указанных особо):



Для проявления валиномицином ионофорного действия необходима высокая липофильность молекулярной поверхности его комплекса, где важная роль принадлежит изопропильным группам валина. В связи с этим замена остатков валина на остатки изолейцина с его более объемными *втор-*бутильными группами должна увеличить коэффициент распределения между водой и мембраной у соединения (2) по сравнению с валиномицином. С другой стороны, подобная замена не должна привести к значительному изменению конформационных свойств молекулы и снижению устойчивости комплексов с ионами щелочных металлов.

Весьма интересными оказались аналоги, у которых сложноэфирные группы были заменены на амидные и N-метиламидные группы [4]. Соединения этой серии обнаружили повышенную устойчивость  $\text{Na}^+$ -комплексов, а по устойчивости  $\text{K}^+$ -комплексов не отличались от валиномицина и в ряде случаев даже превосходили его. Сходный результат — исключительная высокая устойчивость комплексов и пониженная  $\text{K}/\text{Na}$ -селективность — был получен при исследовании  $\text{cyclo} [-(D\text{-Val-Pro-Val-D-Pro})_3-]$ , (PV), ана-



лога валиномицина, в котором все остатки оксикислот заменены на остатки пролина. Кроме того, перенос ионов через мембраны с помощью PV осуществляется по существу иному механизму, чем в случае валиномицина [8]. Изложенные данные побудили нас синтезировать и исследовать серию аналогов, занимающих промежуточное положение между валиномицином и PV: у соединения (5) на остатки пролина заменены остатки молочной кислоты, у соединения (8) — остатки  $\alpha$ -оксиизовалериановой кислоты.

Поскольку изменение размера цикла в ряду циклополимергомологов валиномицина приводит к изменению ионной селективности комплексообразования [1], наряду с циклодекадепептидами (2), (5) и (8) были синтезированы и их циклополимергомологи: циклоокта- и циклогексадекадепептиды.

Синтез аналогов был проведен обычными методами, использованными ранее для синтеза большинства перечисленных выше аналогов валиномицина.

Для защиты  $\alpha$ -аминогруппы использовали *N*-бензилоксикарбонильную группу, С-концевые остатки пролина блокировали солеобразованием с  $\text{NaHCO}_3$ , С-концевые оксикислоты — с помощью *трет*-бутиловых эфиров. На первых этапах синтеза создавали сложноэфирные связи методом смешанных ангидридов с бензолсульфохлоридом, дальнейшее построение депептидной цепи осуществляли созданием только амидных связей. Пептиды с С-концевыми оксикислотами активировали путем получения соответствующих хлорангидридов, конденсацию пептидов с С-концевым пролином проводили с помощью *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида. Циклизацию бромгидратов линейных депептидов осуществляли хлорангидридным методом в условиях высокого разбавления.

Синтез соединений (1) — (3) протекал согласно схеме 1 без осложнений и с высокими выходами, аналогично синтезу валиномицина. Поскольку циклизация бромгидрата линейного октадепептида сопровождалась

значительной полимеризацией и выход циклооктадепептида был низок, соединение (1) было получено удвоением бромгидрата соответствующего линейного тетрадепептида. При этом наряду с циклооктадепептидом в незначительных количествах были получены циклододекадепептид (2) и циклополимергомологи с  $n > 3$ . При циклизации бромгидратов додека- и гексадекадепептидов не было выделено продуктов циклоолигомеризации.

Синтез соединений (4) — (9) осуществлялся по схемам 2 и 3. Соединение (4) было получено удвоением бромгидрата тетрадепептида (29),

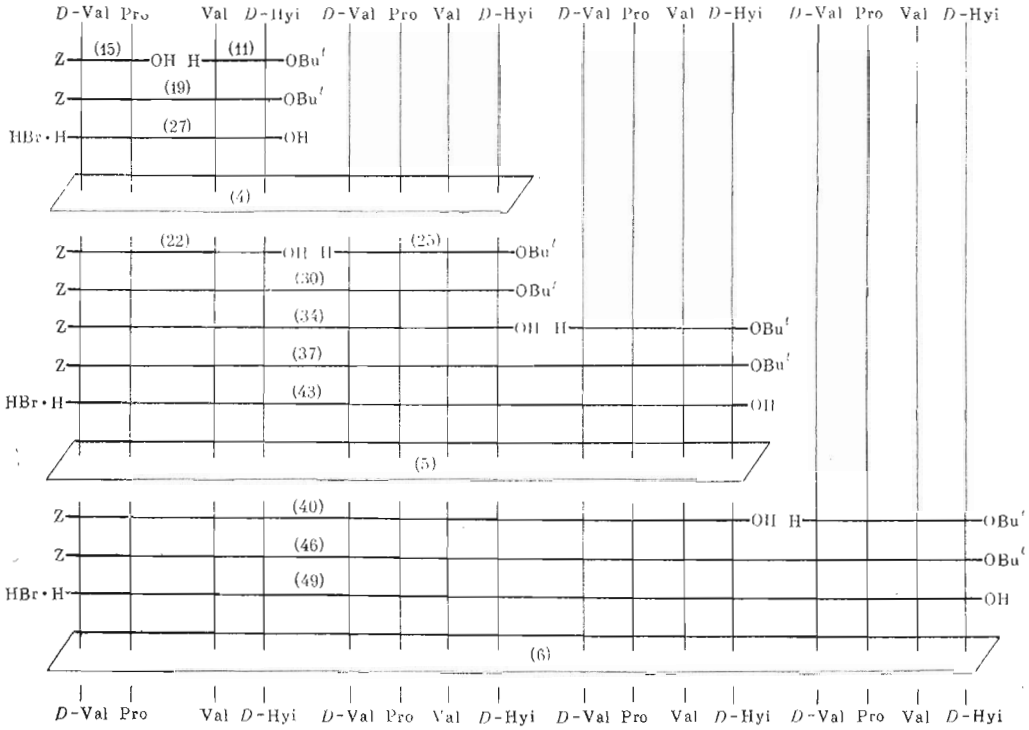
Таблица 1

Выходы и константы линейных депептидов

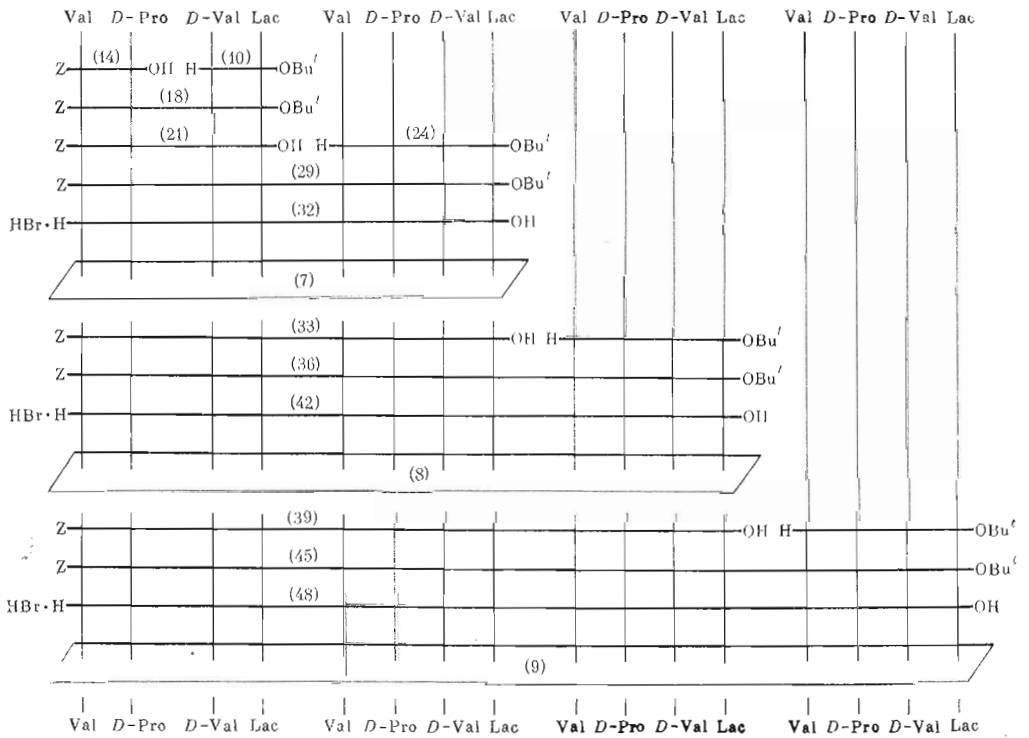
Соединение	Выход, %	$[\alpha]_D^{20}$ (с 1, бензол)	$R_f^*$ (система)
(12) Z-D-Ile-Lac-OBu <sup>t</sup>	86	-13	0,54 (А); 0,82 (Б)
(13) Z-Ile-D-Hyi-OBu <sup>t</sup>	78	8,5	0,67 (А); 0,87 (Б)
(14) Z-Val-D-Pro-OH	63	2,4	
(15) Z-D-Val-Pro-OH	68	-38,3 (с 2)	
(16) Z-Ile-D-Hyi-OH	93	-14	
(17) H-D-Ile-Lac-OBu <sup>t</sup>	77		
(18) Z-Val-D-Pro-D-Val-Lac-OBu <sup>t</sup>	64	3,2	0,47 (А); 0,38 (Б)
(19) Z-D-Val-Pro-Val-D-Hyi-OBu <sup>t</sup>	84	-26,6	0,52 (Б)
(20) Z-Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac-OBu <sup>t</sup>	70	-16	0,53 (А); 0,72 (Б)
(21) Z-Val-D-Pro-D-Val-Lac-OH	83	80,5	
(22) Z-D-Val-Pro-Val-D-Hyi-OH	77	-29,3	
(23) Z-Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac-OH	78	-22 (MeOH)	
(24) H-Val-D-Pro-D-Val-Lac-OBu <sup>t</sup>	73	34,9 (диоксан)	
(25) H-D-Val-Pro-Val-D-Hyi-OBu <sup>t</sup>	78	-68 (MeOH)	
(26) H-Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac-OBu <sup>t</sup>	85	15	
(27) HBr·H-D-Val-Pro-Val-D-Hyi-OH	97		
(28) HBr·H-Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac-OH	90		
(29) Z-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>2</sub> -OBu <sup>t</sup>	72	22	0,67 (Г); 0,31 (Б)
(30) Z-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>2</sub> -OBu <sup>t</sup>	76	-33,2	0,84 (Г); 0,26 (Б)
(31) Z-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>2</sub> -OBu <sup>t</sup>	78	-11	0,48 (А); 0,56 (Б)
(32) HBr·H-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>2</sub> -OH	83		
(33) Z-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>2</sub> -OH	85	31,7	
(34) Z-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>2</sub> -OH	94	-30,8	
(35) Z-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>2</sub> -OH	95	15	
(36) Z-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>3</sub> -OBu <sup>t</sup>	79	35	0,29 (Д); 0,17 (Б)
(37) Z-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>3</sub> -OBu <sup>t</sup>	86	-54	0,76 (Е); 0,12 (Б)
(38) Z-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>3</sub> -OBu <sup>t</sup>	75	-5	0,40 (А); 0,50 (Б)
(39) Z-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>3</sub> -OH	87	33,8	
(40) Z-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>3</sub> -OH	96	-38	
(41) Z-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>3</sub> -OH	93	-29	
(42) HBr·H-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>3</sub> -OH	95		
(43) HBr·H-(D-Val-Pro-Val-Hyi) <sub>3</sub> -OH	89		
(44) HBr·H-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>3</sub> -OH	90		
(45) Z-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>4</sub> -OBu <sup>t</sup>	60	19	0,15 (Б)
(46) Z-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>4</sub> -OBu <sup>t</sup>	56	-25	0,37 (Д)
(47) Z-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>4</sub> -OBu <sup>t</sup>	87	-2	0,48 (А); 0,51 (Б)
(48) HBr·H-(Val-D-Pro-D-Val-Lac) <sub>4</sub> -OH	96		
(49) HBr·H-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>4</sub> -OH	97		
(50) HBr·H-(Ile-D-Hyi-D-Ile-Lac) <sub>4</sub> -OH	95		

\* ТСХ на силикагеле в системах: А — бензол — этилацетат (8:2); Б — бензол — метанол (9,5:0,5); В — бензол — этилацетат (9:1); Г — *n*-бутанол — вода — уксусная кислота (19:7:5); Д — этилацетат (Eastman chromatogram sheet, 6660; Silica Gel); Е — этилацетат — метанол (9:1) (TLC plates Silica Gel 60, Merck).

С х е м а 2



С х е м а 3



Выходы и константы циклодепептидов

Соединение	Выход, %	Мол. вес		Т. пл., °С	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> , град (с 0,1; MeOH)	R <sub>f</sub> в системе			
		теор.	эксп.			З	II	K	Л
(1)	30	793	793	196 (MeOH)	+0,3 **	—	—	0,57	0,84
(2)	32	1196	1196	207–209 (гептан)	+45,0	—	—	0,30	0,67
(3)	27	594	1560	Аморфный	-11,7	—	—	0,07	0,44
(4)	14	791	791	201–205 219–223 (MeOH)	-99,0	0,89	0,63	—	—
(5)	10	1186	1186	Аморфный	-17,0	0,65	0,49	—	—
(6)	58	1582	1600	164–166 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	-24,0	0,63	0,57	—	—
(7)	39	735	735	Аморфный	+68,7	0,76	0,86	—	—
(8)	19	1102	1102	»	+51,0	0,62	0,49	—	—
(9)	15	1470	1446	»	-15,0	0,51	0,38	—	—

\* ТСХ на силикагеле в системах: З — бензол — диоксан (2:1); II — хлороформ — метанол (9,5:0,5); K — бензол — этилацетат (9:1); Л — бензол — метанол (40:1) (East man chromatogram-vel, 6060, Silica Gel).

\*\* с 1, гептан.

Таблица 3

Константы устойчивости комплексов соединений (1)–(9) с катионами щелочных металлов в 96% водном этаноле

Соединение	K, л·моль <sup>-1</sup>			Соединение	K, л·моль <sup>-1</sup>		
	Na+	K+	Cs+		Na+	K+	Cs+
(1)	<10	<10	<10	(6)	<100	1,7·10 <sup>2</sup>	1,4·10 <sup>3</sup>
(2)	<100	1,5·10 <sup>5</sup>	6,1·10 <sup>2</sup>	(7)	<10	<10	<10
(3)	<100	~10 <sup>3</sup>	~10 <sup>3</sup>	(8)	270	3,3·10 <sup>2</sup>	9,0·10 <sup>3</sup>
(4)	<10	<10	<10	(9)	<100	1,1·10 <sup>2</sup>	4,8·10 <sup>3</sup>
(5)	<100	8,1·10 <sup>3</sup>	*				

\* Аномальные кривые титрования.

соединения (5) — (9) — циклизацией бромгидратов соответствующих линейных депептидов.

В то время как циклизация бромгидратов окта- и гексадекадепептидов протекали удовлетворительно, циклизация бромгидратов додекадепептидов сопровождалась образованием значительного количества побочных продуктов, что существенно затрудняло выделение циклодепептидов (5) и (8). Изменение полярности среды, в которой проводилась циклизация (замена бензола на диоксан) практически не влияла на выход и не снижала количество побочных продуктов для соединения (5), хотя в случае циклогексадекадепептида (6) подобная замена приводила к значительному повышению выхода (от 25 до 58%).

Очистку защищенных депептидов и циклодепептидов проводили хроматографией на колонках с силикагелем с использованием линейного градиента бензол — этилацетат. Линейные депептиды были получены с высокими выходами в аморфном состоянии либо в виде масел, циклодепептиды —

сипептиды — в аморфном либо кристаллическом состоянии. *трет*-Бутиловые эфиры депсипептидов и *N*-бензилоксикарбонилдепсипептиды очищали солеобразованием с лимонной кислотой и  $\text{NaHCO}_3$  соответственно. Бромгидраты линейных депсипептидов выделяли экстракцией водой либо пересаживанием из этанола эфиром (для *Пе*-аналогов — пересаживанием из эфира гептаном) и вводили в реакцию без дальнейшей очистки.

Индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на силикагеле, данными элементного анализа и для циклодепсипептидов — данными ПМР. Молекулярные веса циклодепсипептидов определяли термоэлектрическим методом и масс-спектрометрически. Выходы и физико-химические характеристики промежуточных соединений и хроматографическая подвижность защищенных депсипептидов приведены в табл. 1, физико-химические константы циклодепсипептидов — в табл. 2.

Предварительную оценку комплексообразующей способности полученных веществ с солями  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cs}^+$  осуществляли кондуктометрическим методом в стандартных условиях (96% водный этанол,  $25^\circ$ , концентрация циклодепсипептида  $\sim 10^{-4}$  М [9]).

Как видно из табл. 3, соединения (1) — (3) по устойчивости комплексов и ионной селективности комплексообразования практически не отличаются от соответствующих циклополимергомологов валиномицина. Циклооктадепсипептиды (4) и (7) не образуют устойчивых комплексов, устойчивость  $\text{K}^+$ - и  $\text{Cs}^+$ -комплексов циклододекадепсипептидов снижена по сравнению с соответствующими комплексами валиномицина. Несколько неожиданные результаты были получены для 16-членных циклов. Несмотря на увеличение размера цикла, эти соединения не обнаруживают повышения относительной устойчивости  $\text{Cs}^+$ -комплексов, чем они отличаются от соответствующего циклополимергомолога валиномицина и соединения (3). Напротив, константы устойчивости  $\text{K}^+$ -комплексов этих соединений существенно превышают константы устойчивости  $\text{Cs}^+$ -комплексов.

Антимикробная активность определялась методом серийных разведений по описанной ранее методике [10]. Несмотря на высокие константы устойчивости комплексов с ионами щелочных металлов, соединения (1) — (9) не подавляют рост микроорганизмов при концентрациях до 25 мкг/мл.

В настоящее время проводится детальное изучение комплексообразования соединений (1) — (9) в растворах, исследование их пространственной структуры и мембранной активности.

### Экспериментальная часть

Для всех полученных соединений данные элементного анализа С, Н и N удовлетворительно соответствовали вычисленным значениям,  $[\alpha]_D^{20}$  определяли на приборе Perkin-Elmer-141 (ФРГ).

Молекулярные веса циклоокта- и циклододекадепсипептидов определяли масс-спектрометрически на приборе CH-5 Varian MAT (США) при температуре  $\sim 250^\circ$  и ионизирующем напряжении 70 эВ, молекулярные веса циклогексадекадепсипептидов — термоэлектрическим методом на приборе 302 Vapor Pressure Osmometer, Hewlett Packard (США) в этилацетате.

1. *трет*-Бутиловые эфиры *N*-бензилоксикарбониламиноацилоскислот (12), (13). К раствору 0,02 моль *N*-бензилоксикарбонилизолейцина в 20 мл безводного пиридина при перемешивании добавляли 0,02 моль бензолсульфохлорида ( $0^\circ$ , 10 мин) и через 15 мин раствор 0,02 моль *трет*-бутилового эфира соответствующей оксикислоты в 20 мл пиридина. Перемешивали 1 ч при  $0^\circ$ , 2 ч при комнатной температуре, затем выливали в 100 мл воды и выделявшееся масло экстрагировали эфиром. Эфирный раствор промывали 10%  $\text{HCl}$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, сушили и упаривали.

2. *N*-Бензилоксикарбонилдипептиды (14), (15). К раствору 0,1 моль оксисукцинимидного эфира *N*-бензилоксикарбонилвалина в 150 мл диоксана добавляли раствор 0,1 моль натриевой соли пролина в 150 мл воды. Перемешивали до полного растворения осадка. Диоксан упаривали, водный раствор подкисляли насыщенным раствором лимонной кислоты до pH 2 и выделившееся масло экстрагировали эфиром.

3. *N*-Бензилоксикарбонил-изолейцил-*D*- $\alpha$ -оксиизовалериановая кислота (16). 0,01 моль соединения (13) растворяли в 20 мл трифторуксусной кислоты, раствор оставляли на 30 мин при комнатной температуре, затем трифторуксусную кислоту тщательно отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в эфире и эфирный раствор экстрагировали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Бикарбонатную вытяжку подкисляли 10%  $\text{HCl}$  до pH 2, выделившееся масло экстрагировали эфиром, сушили и упаривали.

4. *трет*-Бутиловый эфир *D*-изолейцилмолочной кислоты (17). 0,03 моль соединения (12) и 0,03 моль лимонной кислоты растворяли в 70 мл метанола и гидрировали в токе  $\text{H}_2$  в присутствии окиси палладия. По окончании гидрирования катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 10% лимонной кислоте, промывали эфиром, водный раствор подщелачивали сухим  $\text{NaHCO}_3$ . Выпавшее масло экстрагировали этилацетатом.

5. *трет*-Бутиловые эфиры *N*-бензилоксикарбонилтетрадецепептидов (18, 19). К раствору 0,01 моль *N*-бензилоксикарбонилдипептида (14) или (15) в 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании и охлаждении до  $-10^\circ$  добавляли раствор 0,01 моль *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и раствор 0,01 моль *трет*-бутилового эфира аминоксикислоты (10) [11], (11) [12] в 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную массу перемешивали 1 ч при  $-10^\circ$  и оставляли на 12 ч при  $20^\circ$ . Выпавший осадок отфильтровывали, раствор промывали 10%  $\text{HCl}$ , водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и сушили  $\text{MgSO}_4$ .

6. *Трет*-Бутиловый эфир *N*-бензилоксикарбонилтетрадецепептида (20). 0,01 моль соединения (16) растворяли в 10 мл  $\text{SOCl}_2$ , выдерживали 30 мин при  $30-35^\circ$ , избыток  $\text{SOCl}_2$  тщательно отгоняли в вакууме. Полученный хлорангидрид растворяли в абс. бензоле и раствор при перемешивании и охлаждении ( $5^\circ$ ) добавляли по каплям одновременно с раствором 0,015 моль триэтиламина в 30 мл абс. бензола к раствору 0,01 моль соединения (17) в 30 мл абс. бензола. Перемешивали 30 мин при  $5^\circ$ , 1 ч при  $20^\circ$ , промывали 5%  $\text{HCl}$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и сушили.

7. *N*-Бензилоксикарбонилтетрадецепептиды (21) — (23) получали из тетрадецепептидов (18) — (20) в условиях опыта 3.

8. *трет*-Бутиловые эфиры тетрадецепептидов (24) — (26) получали из соединений (18) — (20) методом, описанным в опыте 4.

9. Бромгидраты тетрадецепептидов (27) и (28). 0,01 моль тетрадецепептида (19) и (20) растворяли в 40 мл 30% раствора  $\text{HBr}$  в ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , выдерживали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в воде, промывали эфиром и водный раствор упаривали в вакууме при  $30^\circ$ .

10. *трет*-Бутиловые эфиры *N*-бензилоксикарбониллоктадецепептидов (29) — (31) получали конденсацией соединений (21) — (23) с соединениями (24) — (25) методом, описанным в опыте 6.

11. *N*-Бензилоксикарбониллоктадецепептиды (33) — (35) получали из соединений (29) — (31) методом, описанным в опыте 3.

12. *трет*-Бутиловые эфиры *N*-бензилоксикарбонилдодикадецепептидов (36) — (38) получали конденсацией *N*-бензилоксикарбониллоктадецепептидов (33) — (35) с *трет*-бутиловыми эфирами тетрадецепептидов (24) — (26) в условиях опыта 6.

13. *N*-Бензилоксикарбонилдодикадецепептиды (39) — (41) получали из соединений (36) — (38) в условиях опыта 3.

14. *трет-Бутиловые эфиры N-бензилоксикарбонилгексадекадепептидов* (45) — (47) получали конденсацией N-бензилоксикарбонилдодекадепептидов (39) — (41) с *трет*-бутиловыми эфирами тетрадепептидов (24) — (26) в условиях опыта 6.

15. *Бромгидраты депептидов* (32), (42) — (44), (48) — (50) получали из соединений (29), (36) — (38), (45) — (47) методом, описанным в опыте 9. Соединения (44) и (50) после отгонки  $\text{CH}_3\text{COOH}$  растворяли в эфире и из эфирного раствора высаживали петролейным эфиром.

16. *Циклодепептиды* (2), (3), (5) — (9). 0,006 моль бромгидрата соответствующего депептида (32), (42) — (44), (48) — (50) растворяли в 30 мл  $\text{SOCl}_2$  и выдерживали 30 мин при  $30^\circ$ . Избыток  $\text{SOCl}_2$  тщательно отгоняли в вакууме. Полученный хлорангидрид растворяли в 500 мл абс. бензола или диоксана и при перемешивании добавляли ( $20^\circ$ , 6 ч) одновременно с раствором 0,012 моль триэтиламина в 500 мл абс. бензола к 1500 мл абс. бензола (для соединения (6) — к 1500 мл абс. диоксана). Реакционную смесь оставляли на ночь, упаривали до объема 300 мл, промывали 5%  $\text{HCl}$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, сушили и упаривали досуха.

17. *Очистка циклодепептидов* (1) — (9). Соединения (1) — (3), (4) и (7) очищали хроматографией на колонках с силикагелем (Silikagel L 40/100, Reanal, Венгрия) при соотношении вещество — адсорбент 1 : 100, выделяя циклодепептиды градиентным элюированием в системе бензол — этилацетат (линейный градиент) с последующей перекристаллизацией.

Соединения (5), (6) и (8), (9) очищали на колонках с силикагелем градиентным элюированием в системах разной полярности.

Циклододекадепептид (5) растворяли в эфире, фильтровали и упаривали. Остаток наносили на колонку и элюировали системой бензол — этилацетат (линейный градиент) и затем метанолом. Повторное хроматографирование проводили в системе бензол — диоксан (линейный градиент). Окончательную очистку циклодепептида (5) проводили в системе этилацетат — этанол (ступенчатый градиент 2, 4, 6% — до 30%).

Циклогексадекадепептид (6) очищали в системах бензол — этилацетат (линейный градиент) и бензол — диоксан (линейный градиент) и перекристаллизовывали из бензола.

Соединение (8) очищали в системе бензол — этилацетат (линейный градиент), затем элюировали метанолом. Повторное хроматографирование проводили в системе хлороформ — метанол (линейный градиент до 5% содержания метанола).

Циклогексадекадепептид (9) элюировали системой этилацетат — метанол (линейный градиент, до 10% содержания метанола).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, 1, 5—16.
2. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, 1, 869—875.
3. Gisin V. F., Merifield R. V. (1972) *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 6165—6170.
4. Фомина Л. А. (1975) Канд. дис. «Структура и функция аналогов валиномицина с измененным размером цикла и модифицированными полярными группами». М.
5. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, 1, 214—225.
6. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, 1, 226—238.
7. Горнева Г. А., Чумбуридзе Т. С., Фомина Л. А., Евстратов А. В., Рябова И. Д., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1976) *Биоорганическая химия*, 2, 1165—1173.
8. Benz R., Gisin V. F., Ting-Beal, Tosteson D. C., Lauger P. (1976) *Biochem. et biophys. acta*, 455, 665—684.



9. Андреев И. М., Маленков Г. Г., Шкроб А. М., Шемякин М. М. (1971) Молекулярн. биология, 5, 614—623.
10. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рыбова И. Д., Фомина Л. А., Санасарян А. А. (1973) Химия природн. соед., 241—248.
11. Фомина Л. А., Санасарян А. А., Виноградова Е. И. (1971) Химия природн. соед., 69—81.

Поступила в редакцию  
18.X.1977

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW IONOPHORES OF THE VALINOMYCIN SERIES

AVOTIN G. Ya., FONINA L. A., IVANOV V. T., OVCHINNIKOV Yu. A.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Nine new analogs of membrane active antibiotic valinomycin have been synthesized. These include the compounds wherein valine residues were replaced by isoleucine ones as well as the analogs bearing proline instead of hydroxy acid residues. Antimicrobial activity of the above compounds and their complexation with alkali metal ions in solution were studied.

---