



УДК 547.836

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

IX. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕГРАДАЦИЯ АЛЬБОФУНГОЛА, СТРОЕНИЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ АВС

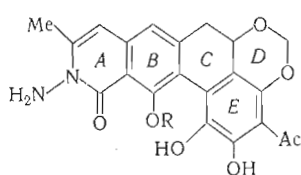
*Гуревич А. И., Колосов М. Н., Омельченко В. Н.,
Оноприенко В. В., Пронина Г. П., Сулима А. В.,
Червин И. И., Яковлев Г. И.*

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

*Институт биохимии и физиологии микроорганизмов
Академии наук СССР, Пущино*

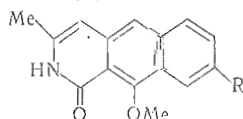
При окислительной деградации альбофунгола (Ia) щелочным раствором KMnO_4 получена метилпиридондикарбоновая кислота (II), а при аналогичном окислении метилового эфира альбофунгола (Iб) — метоксипиромеллитовая кислота (III). При окислении эфира (Iб) щелочной перекисью водорода выделены четыре производных бенз[*g*]изохинолона (IVa), (IVб), (Va) и (Vб). Строение соединений (II) — (V) в совокупности с установленным ранее положением аминогруппы в кольце А доказывает для альбофунгола частичную структуру (VI).

При выяснении структуры антибиотика альбофунгина основная информация о строении колец А, В и С была нами получена при изучении окислительной деградации продукта щелочного гидролиза антибиотика — альбофунгола (Ia) и его метилового эфира (Iб). Так, первые сведения о структуре колец А и В были получены в результате окисления этих соединений щелочным KMnO_4 . При этом были выделены метилпиридондикарбоновая (II) и метоксипиромеллитовая (III) кислоты, которые были идентифицированы с соответствующими образцами, полученными деградацией веществ известного строения.



(Ia) R = H

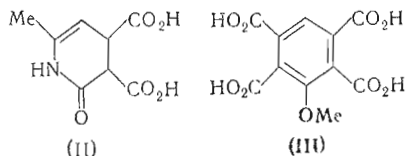
(Iб) R = Me



(IVa) R = CO_2H

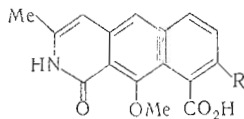
(IVб) R = $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$

(IVв) R = COCO_2Me



(II)

(III)



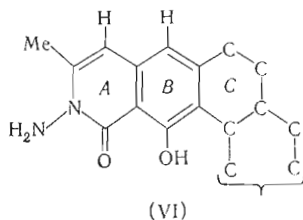
(Va) R = CO_2H

(Vб) R = $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$

Образование тетракарбоновой кислоты (III) свидетельствовало о наличии в альбофунголе линейно аннелированной системы трех циклов, средний из которых (B) содержит фенольный гидроксил. Было также очевидно, что одним из крайних циклов (A) является пиридиновое кольцо дикислоты (II). Характер сочленения пиридинового кольца с фенольным в бициклическую систему AB, т. е. соответствие шести атомов углерода во взаимно перекрывающихся фрагментах (II) и (III), был установлен по сильному парамагнитному сдвигу сигнала ароматического протона 6-Н при замещении в пиридиновом кольце 4-Н на галоид или арилазогруппу, что указывало на пери-положение этих Н-атомов [1]. Вывод о строении кольца C был сделан в результате исследования продуктов окисления метилового эфира альбофунгола (Iб) щелочной перекисью водорода.

При этой реакции были получены (и индивидуализированы в виде метиловых эфиров) монокислота (IVa), оксикислота (IVб), дикислота (Va) и γ -лактон оксидикислоты (Vб). Строение первой из них было установлено на основании спектральных данных (МС, УФ, ИК, ЯМР) и окончательно доказано встречным синтезом, описанном в следующем сообщении). Вторая кислота отличается от первой наличием дополнительной группы СНОН и тем, что в ее спектре ЯМР сигналы 7-Н и 9-Н смещены в сильное поле приблизительно на 0,5 м.д. Вытекающая отсюда структура (IVб) была подтверждена превращением эфира этой кислоты под действием $\text{Me}_2\text{SO} + \text{As}_2\text{O}_3$ в кетозфир (IVв), при окислении которого щелочной H_2O_2 образовалась монокислота (IVa). Положение дополнительной карбоксильной группы в кислотах (Va) и (Vб) по сравнению с кислотами (IVa) и (IVб) было установлено по отсутствию в спектрах ЯМР соединений (V) сигнала 9-Н (который является наиболее слабополюсным $\text{H}_{\text{дег}}$ в соединениях (IV) вследствие дезэкранирования пери-метоксигруппой) при сохранении сигналов всех остальных протонов в кольцах A, B и C. o-Положение карбоксиллов в дикислоте (Va) было также подтверждено аммонолизом ее диэфира с образованием циклического имида.

Трициклические соединения (IV) — (V) обладают значительно более длинноволновым УФ-поглощением, чем производные альбофунгола ($\Delta\lambda$ 50—70 нм), откуда следует, что у последних кольцо C является гидроароматическим. Поскольку очевидно, что заместители в кольце C соединений (IV) — (V) представляют собой остатки еще одного цикла (разрушенного при окислении), эти данные в совокупности с установленным ранее положением аминогруппы в кольце A [2] доказывают для альбофунгола частичную структуру (VI):



Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. в сообщении VIII [3].

1. Окисление альбофунгола (Ia) перманганатом калия. a) Раствор 820 мг альбофунгола (Ia) в 100 мл 0,1 н. КОН при 5—10° смешивали с 105 мл 0,3 М KMnO_4 , выдерживали 15 ч при 10°, отделяли центрифугированием от MnO_2 и фильтровали через 100 мл дауэкса 50W×16 (H^+ -форма). Фильтрат упаривали и хроматографировали в системе М—Х (1 : 5). Элюат из зоны с R_f 0,5—0,6 упаривали, остаток растирали с эфиром, отфильтровывали и промывали 0,2 мл ацетона. Получали 16 мг (4%) 6-ме-

тил-2(1H)-пиридон-3,4-дикарбоновой кислоты (II), т. пл. 207–208° (разл., вновь затвердевает при 210–212°) (ср. [4]); R_f 0,33 (B–M–УК, 45:8:4); УФ: λ_{\max} 229, 325 нм ($\lg \epsilon$ 4,10; 3,92); ИК: ν_{\max} 3150, 3100, 2700, 2530, 1742, 1712, 1625 см^{-1} ; ЯМР: δ (d_s -Pу) 2,38 (3H, c); 6,61 (1H, c); 12,93 (3H, шс).

Найдено, %: N 7,5. m/e 179 (M–18). $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_5$. Вычислено, %: N 7,1. M 197.

б) Дикислоту (II) обрабатывали 0,3M CH_2N_2 в эфирно-метанольном растворе (30 мин при 20°) и смесь продуктов метилирования разделяли хроматографией в системе А–Б (1:2). Диметилловый эфир 6-метил-2(1H)-пиридон-3,4-дикарбоновой кислоты, выход 62%; т. пл. 168–173° (ср. [5]); R_f 0,34; УФ: λ_{\max} 345 нм ($\lg \epsilon$ 3,81); ИК: ν_{\max} 3145, 3100, 1742п, 1730, 1650, 1632п см^{-1} ; ЯМР: δ 2,42 (3H, c); 3,89 (3H, c); 3,91 (3H, c); 6,48 (1H, c); 13,50 (1H, c).

Найдено M 225. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$. Вычислено M 225.

Диметилловый эфир 1,6-диметил-2(1H)-пиридон-3,4-дикарбоновой кислоты: выход 19%; т. пл. 107–110°; R_f 0,53; УФ: λ_{\max} 232п, 350 нм ($\lg \epsilon$ 3,76; 3,71); ИК: ν_{\max} 1740, 1643, 1568, 1558 см^{-1} ЯМР: δ 2,43 (3H, c); 3,56 (3H, c); 3,88 (3H, c); 3,93 (3H, c); 6,48 (1H, c).

Найдено M 239. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено M 239.

в) Дикислоту (II) нагревали 15 мин при 210–220°/0,1 мм, затем растворяли в ацетоне и фильтровали через колонку с силикагелем; получили ангидрид 6-метил-2(1H)-пиридон-3,4-дикарбоновой кислоты, выход 35%; R_f 0,70 (А–Б, 1:1), ИК: ν_{\max} 1848, 1786, 1690, 1675, 1602 см^{-1} .

Найдено M 179. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_4$. Вычислено M 179.

г) К 734 мг моногидрата лактопа 4-оксиметил-6-метил-2(1H)-пиридон-3-карбоновой кислоты (получен по методу [6, 7]) в 25 мл 80%-ного метанола при 70° прибавляли 0,1 н. NaOH до pH 9 и упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды, прибавляли 20 мл 0,3 M KMnO_4 , перемешивали 2 ч при 20° и затем обрабатывали, как в опыте 1а. Получили 473 мг (60%) дикарбоновой кислоты (II), идентичной веществу, полученному окислением альбофунгола.

2. Окисление метилового эфира альбофунгола (16) перманганатом калия. а) К раствору 200 мг метилового эфира альбофунгола (16) в 10 мл 0,1 н. NaOH прибавляли 41 мл 0,3 M раствора KMnO_4 , нагревали 2 ч при 100° и избыток KMnO_4 разрушали 1 мл изо- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$, охлаждали, затем обрабатывали, как в опыте 1а, и полученную смесь кислот (60 мг) метилировали диазометаном. Хроматографией на силикагеле в системе ЭА–Б (1:8) выделяли 30 мг (19%) тетраметилового эфира кислоты (III), т. пл. 96–98° (ср. [8]); R_f 0,54; УФ: λ_{\max} 300 нм ($\lg \epsilon$ 3,61); ИК: ν_{\max} 1738 см^{-1} ; ЯМР: δ (ССL) 3,87; (3H, c); 3,89 (3H, c); 3,91 (6H, c); 8,28 (1H, c).

Найдено M 340. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_9$. Вычислено M 340.

б) 130 мг диметилового эфира оливина [9] окисляли KMnO_4 в условиях опыта 2а и после метилирования диазометаном выделили 15,3 мг (15%) тетраметилового эфира (III), идентичного веществу, полученному при окислении метилового эфира альбофунгола (16).

3. Окисление метилового эфира альбофунгола (16) перекисью водорода и превращения продуктов окисления. а) К раствору 424 мг метилового эфира альбофунгола (16) в 15 мл 1 н. NaOH прибавляли 1 мл 6M H_2O_2 , нагревали 4 ч при 70° и фильтровали через 40 мл дауэкса 50W×16 (H^+ -форма). Фильтрат упаривали, остаток растворяли в 5 мл метанола, при 0–5° прибавляли 10 мл 1,5 M эфирного раствора CH_2N_2 , через 1 ч упаривали и трижды хроматографировали в системе ЭА–Б (4:1), разделяя зоны по характеру флуоресценции в УФ-свете.

Вещество из зоны с R_f 0,57 (34 мг) перекристаллизовывали из этилацетата. Получили метиловый эфир 10-метокси-3-метил-1(2H)-бенз[g]изохинолон-8-карбоновой кислоты (IVa), выход 6,0 мг (2%), т. пл. 270–275°; УФ: λ_{\max} 225п, 246п, 252, 278п, 289, 299, 333п, 353, 368, 406п,

431п нм ($\lg \epsilon$ 4,44; 4,58; 4,65; 4,22; 4,37; 4,36; 3,62; 4,00; 4,15; 3,59; 3,32); ИК: ν_{\max} 3205, 1732, 1680, 1655, 1625 см^{-1} ; ЯМР: δ (TFA) 2,73 (3H, c); 4,24 (3H, c); 4,58 (3H, c); 7,47 (1H, c); 8,43 (1H, д, J 10 и 1,5); 8,26 (1H, д, J 10); 8,32 (1H, c); 9,21 (1H, д, J 1,5).

Найдено M 297. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено M 297.

O_1 -Триметилсилильное производное, ЯМР: δ (CCl_4) 0,47 (9H, c); 2,42 (3H, c); 3,93 (3H, c); 4,05 (3H, c); 6,96 (1H, c); 7,72 (1H, c); 7,75 (1H, д, J 9); 7,94 (1H, д, J 9 и 1,5); 8,94 (1H, д, J 1,5).

Найдено M 369. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Si}$. Вычислено M 369.

Вещество из зоны с R_f 0,34 (20 мг) перекристаллизовывали из этилацетата. Получали метиловый эфир 10-метокси-3-метилбенз[g]изохинолон-8-гликолевой кислоты (IVб), выход 6,0 мг (1,8%), т. пл. 185–187°; $[\alpha]_D^{20} -25^\circ$ (с 0,2; MeOH); УФ: λ_{\max} 235п, 245, 267п, 278, 311, 326, 341, 385, 402, 423 нм ($\lg \epsilon$ 4,48; 4,58; 4,42; 4,48; 3,77; 3,98; 4,12; 3,41; 3,46; 3,30); ИК: ν_{\max} 1749, 1670, 1653, 1630, 1605 см^{-1} ; ЯМР δ 2,37 (3H, c); 3,77 (4H, c); 4,15 (3H, c); 5,37 (1H, c); 6,27 (1H, c); 7,56 (1H, д, J 8,8 и 1,2); 7,58 (1H, c); 7,70 (1H, д, J 8,8); 8,37 (1H, д, J 1,2); 10,13 (1H, c).

Найдено M 327. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено M 327.

Вещество из зоны с R_f 0,44 (30 мг) перекристаллизовывали из этилацетата. Получили диметиловый эфир 10-метокси-3-метил-1(2H)-бенз[g]изохинолон-8,9-дикарбоновой кислоты (Va), выход 6,8 мг (1,9%); т. пл. 258–260°; УФ: λ_{\max} 249п, 253, 279п, 292, 303, 358п, 372, 409п нм ($\lg \epsilon$ 4,61; 4,62; 4,26; 4,42; 4,41; 4,00; 4,11; 3,60); ИК: ν_{\max} 3200, 1736, 1675, 1652, 1610, 1547 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,29 (3H, c); 3,88 (3H, c); 3,96 (3H, c); 3,99 (3H, c); 6,24 (1H, c); 7,55 (1H, c); 7,78 (1H, д, J 9); 8,01 (1H, д, J 9); 9,63 (1H, c).

Найдено M 355. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено M 355.

Вещество с R_f 0,27 очищали дополнительной хроматографией в системе ЭА – Б (5 : 1) и элюат из зоны с R_f 0,63 растирали с эфиром. Получали метиловый эфир γ -лактона 9-карбоксо-10-метокси-3-метилбенз[g]изохинолон-8-гликолевой кислоты (Vб), выход 3,4 мг (1%), т. пл. 218–220°; УФ: λ_{\max} 236п, 241, 287, 330, 345, 403п, 415, 438п нм ($\lg \epsilon$ 4,43; 4,43; 4,41; 3,83; 3,88; 3,43; 3,45; 3,30); ИК: ν_{\max} 3195, 1785, 1750п, 1669, 1645, 1580 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,35 (3H, c); 3,83 (3H, c); 4,12 (3H, c); 5,90 (1H, c); 6,33 (1H, c); 7,70 (1H, д, J 8); 7,72 (1H, c); 8,10 (1H, д, J 8).

Найдено M 353. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено M 353.

б) Раствор 12,5 мг метилового эфира оксикислоты (IVб) в 2 мл диметилсульфоксида и 2 мл уксусного ангидрида выдерживали 20 ч при 20°, упаривали и затем хроматографировали в системе ЭА – Б (4 : 1). Получили кетоэфир (IVв), выход 8,9 мг (72%), т. пл. 235–237°; R_f 0,69; УФ: λ_{\max} 253п, 261, 277, 309, 346, 396 нм ($\lg \epsilon$ 4,46; 4,50; 4,27; 4,17; 3,65; 4,08); ИК: ν_{\max} (нуйол) 3200, 3060, 1737, 1686, 1660, 1618, 1557 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,28 (3H, c); 3,98 (3H, c); 4,12 (3H, c); 6,27 (1H, c); 7,58 (1H, c); 7,82 (1H, д, J 9); 8,23 (1H, д, J 9); 9,00 (1H, c).

Найдено M 325. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено M 325.

в) 4,5 мг кетоэфира (IVв) растворяли в 0,2 мл 1 н. NaOH, прибавляли 0,02 мл 6 М H_2O_2 , нагревали 3 ч при 70°, затем упаривали, остаток высушивали азеотропной отгонкой с бензолом, растворяли в 1 мл 1 н. метанольного HCl и выдерживали 40 ч при 20°. После обычной обработки и хроматографии в системе ЭА – Б (4 : 1) выделяли 1 мг (24%) метилового эфира кислоты (IVа), идентичного веществу, описанному в опыте За.

г) Раствор 10 мг диметилового эфира дикарбоновой кислоты (Va) в 1 мл метанола насыщали при 0° сухим NH_3 , нагревали в запаянной ампуле 2 ч при 100°, затем упаривали и остаток хроматографировали в системе ЭА – Б (4 : 1). Из зоны с R_f 0,65–0,75 выделяли циклический имид дикарбоновой кислоты (Va), выход 0,6 мг (7%); УФ: λ_{\max} 260, 299, 308, 396п, 432 нм ($\lg \epsilon$ 3,78; 3,55; 3,54; 3,29; 3,41); ИК: ν_{\max} 3455, 1760, 1715, 1665, 1650, 1618, 1595 см^{-1} .

1. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, **1**, 91—96.
2. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, **1**, 85—90.
3. Гуревич А. И., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И. (1975) *Биоорганическая химия*, печатается в этом номере, стр. 166—170.
4. USA 2417541 (1947) *C. A.*, **41**, 4278.
5. USA 2431463 (1948) *C. A.*, **42**, 1393.
6. Harris S. A., Stiller E. T., Folkers K. (1939) *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1242—1244.
7. Bruce W. F., Conover H. W. (1944) *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 2092—2094.
8. Haws E. J., Halker J. S. E. (1961) *J. Chem. Soc.*, 3278—3284.
9. Берлин Ю. А., Васина И. В., Колосов М. Н., Пек Г. Ю., Плотрович Л. А., Чупрунова О. А. (1969) *Химия природных соединений*, 304—316.

Поступила в редакцию*
10.VII.1974

**CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. IX. OXIDATIVE DEGRADATION
OF ALBOFUNGOL, THE STRUCTURE OF THE ABC
TRICYCLIC SYSTEM**

GUREVICH A. I., KOLOSOV M. N., OMELCHENKO V. N.,
ONOPRIENKO V. V., PRONINA G. P., SULIMA A. V., CHERVIN I. I.,
YAKOVLEV G. I.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow,
Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms,
Academy of Sciences of the USSR, Pushchino*

Oxidative degradation of albofungol (Ia) by alkaline KMnO_4 gives methylpyridone dicarboxylic acid (II). Analogous treatment of albofungol monomethyl ether (Ib) produced methoxypyromellitic acid (III). Four benz[g]isoquinolone acids, (IVa), (IVb), (Va) and (Vb), were obtained by alkaline H_2O_2 oxidation of the ether (Ib). The structures of these compounds in combination with previously established position of the amino group substantiate (VI) as the partial structure of albofungol.

* Статья из портфеля редакции журнала «Химия природных соединений»; дата поступления — 27.VIII.1973 г.