



УДК 547.836 + 547.841

## ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

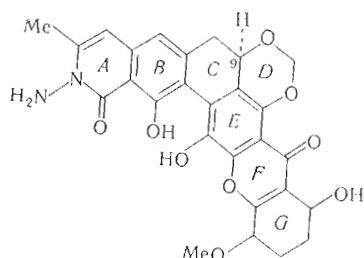
## XIII. АБСОЛЮТНАЯ КОНФИГУРАЦИЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО ЦЕНТРА С-9

*Аваков А. Э., Гуревич А. И., Дешко Т. Н., Коган Г. А.,  
Колосов М. Н., Гудряшова В. В., Оноприенко В. В.*

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

Осуществлена деградация альбофунгина до производных 1,9-метилендиокси-9,10-дигидрофенантрена (VI). На основании сходства спектров КД этих соединений и производных апоморфина (VII) установлена *R*-конфигурация центра С-9 в альбофунгине (I).

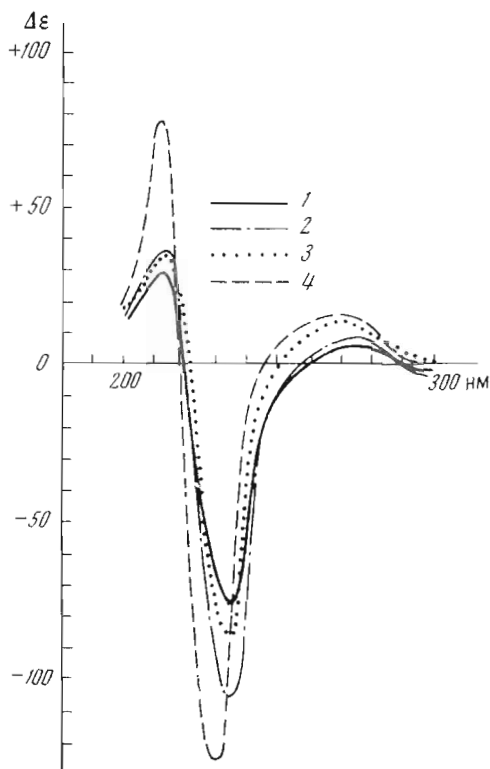
Абсолютная конфигурация центра С-9 альбофунгина (I) определяет хиральность внутренне дисимметричного хромофора этого антибиотика. Соединения с некопланарными биарильными хромофорами такого типа характеризуются тем, что в их спектрах КД полоса оптически активного  $\pi - \pi^*$  электронного перехода расщепляется на две составляющие; знак эффекта Коттона у более длинноволновой из них соответствует хиральности исследуемого хромофора [1]. В случае альбофулгина и его производных применение этого метода для определения пространственного строения молекулы привело нас к выводу, что антибиотик имеет *9R*-конфигурацию [2]. Однако, вследствие сложности анализируемых хромофоров и вытекающей отсюда неоднозначности при отнесении полос в спектрах КД, этот вывод нуждался в дополнительном подтверждении. Поэтому мы предприняли частичную деградацию хромофорной системы антибиотика.



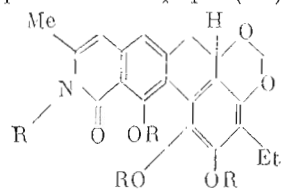
(I)

С этой целью альбофунгин (I) описанным ранее способом [3] был превращен в дезаминодезоксоальбофунгол (IIa), тетраметильное производное которого (IIб) было затем подвергнуто окислению  $\text{KMnO}_4$  с последующим метилированием  $\text{CH}_2\text{N}_2$ . В результате были получены соединения (III) —

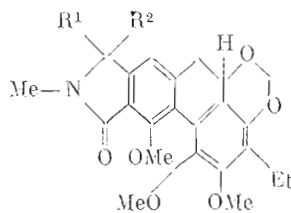
(V), строение которых установлено на основании спектральных характеристик. Так, все эти соединения содержат в спектрах ЯМР сигналы группировок кольцевой системы BCDE исходного вещества (IIб). Строение метиламида (IIIа) следует из его масс-спектра ( $M^+$  425), наличия сигнала *N*-метильной группы в спектре ЯМР ( $\delta$  3,09 м. д.) и характерного для пятичленных циклических имидов дублета карбонильных полос в ИК-спектре ( $\nu$  1760 и 1702  $\text{см}^{-1}$ ). Структура эфира дикарбоновой кислоты IV вытекает из масс-спектра ( $M^+$  458) и спектра ЯМР ( $\delta_{\text{CO}_2\text{Me}}$  3,83 и 3,84 м. д.). Эфир метиламидокетокислоты (Va) имеет молекулярный вес 485, т. е. на 27 м. е. больше, чем у дикарбонового эфира (IV), и содержит MeN-группу ( $\delta$  2,20 м. д.) наряду с одним карбометоксилом ( $\delta$  3,84 м. д.). Дикетометиламид (Vб) по сравнению с метиламидокетоефиром (Va) имеет молекулярный вес на 16 м. е. меньше и вместо карбометоксила ( $\delta$  3,84 м. д.) содержит в спектре ЯМР сигнал ацетильной группы при 1,98 м. д. Последний, однако, имеет лишь 0,47 ожидаемой интенсивности, причем в спектре дополнительно присутствует немного более интенсивный синглетный сигнал при 2,07 м. д., что указывает на способность дикетоида (Vб) существовать также в таутомерной циклольной форме (IIIб). Строение соединений (IIIб)  $\rightleftharpoons$  (Vб) и (Va) было подтверждено их окислением перекисью водорода в щелочном растворе с образованием соответственно имида (IIIа) и (после метилирования  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) дикарбонового эфира (IV).



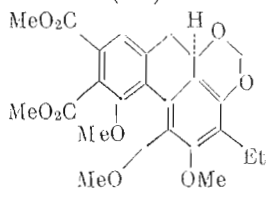
Спектры КД соединений (VI) и производных апоморфина (VII) в спирте: 1 — (VIa), 2 — (VIб); 3 — (VIIa); 4 — (VIIб)



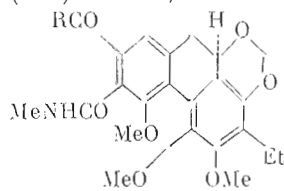
(IIa) R = H  
(IIб) R = Me



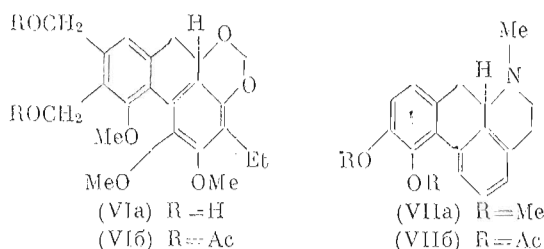
(IIIa) R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = O  
(IIIб) R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = Ac



(IV)



(Va) R = CO<sub>2</sub>Me  
(Vб) R = Ac



Для дальнейшего упрощения хромофорной системы кольца *B* дикарбоновый эфир (IV) был восстановлен  $\text{LiAlH}_4$  в диол (VIa), который далее был превращен в диацетат (VIb). Спектры КД соединений (VI) приведены на рисунке в сопоставлении со спектрами производных апоморфина (VII), абсолютная конфигурация которого установлена ранее [4]. Очевидное сходство кривых КД обеих групп соединений по знакам, положению и амплитуде эффектов Коттона убедительно свидетельствует об одинаковом пространственном строении их хромофоров, доказывая тем самым *R*-конфигурацию центра C-9 в альбофунгине (I) и его производных (II) — (VI).

### Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. в сообщении XI [5]. ДОВ и спектры КД измеряли в спирте при концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  M на спектрофотометре «Сагу-60», снабженном приставкой модели СД-6002.

1. *Триметилловый эфир 2-метил-2-дезамино-22-дезоксоальбофунгола* (IIб). Смесь 1,60 г дезаминодезоксоальбофунгола (IIa) [3] в 120 мл диметилформамида, 2,5 г 80%-ного гидрида натрия и 30 мл иодистого метила перемешивали 3 сут при  $20^\circ$ , затем фильтровали, упаривали и остаток распределяли между бензолом и водой. Бензольный раствор хроматографировали на колонке с 200 мл силикагеля, элюируя сначала бензолом, затем смесью Б — ЭА (от 10 : 1 до 1 : 5) и, наконец, ЭА. Из фракций, содержащих вещество с  $R_f$  0,31 (Б — ЭА, 3 : 1), получили 0,84 г (52%) тетраметильного производного (IIб), т. пл.  $144-145^\circ$  (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  224, 237, 249, 325, 364 нм ( $\lg \epsilon$  4,61; 4,96; 4,56; 4,47; 4,05); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1659, 1620, 1532  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  1,18 (3H, т, *J* 7); 2,37 (3H, с); 2,68 (2H, к, *J* 7); 2,83 (1H, дд, *J* 12,5 и 14); 3,12 (1H, дд, *J* 4,5 и 14); 3,29 (3H, с); 3,54 (3H, с); 3,60 (3H, с); 3,90 (3H, с); 4,73 (1H, дд, *J* 4,5 и 12,5); 5,26 (1H, д, *J* 6,5); 5,54 (1H, д, *J* 6,5); 6,18 (1H, с); 6,87 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20} = 446^\circ$ ; КД:  $\lambda_{\text{макс}}$  230, 253, 271, 274, 298, 323, 326 нм ( $\Delta \epsilon$  +24,3; -58,2; +7,5; +7,4; +6,9; -19,0; -19,3).

Найдено, %: С 68,4; Н 5,9. *M* 437.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ . Вычислено, %: С 68,7; Н 6,2. *M* 437.

2. *Окисление триметилового эфира 2-метил-2-дезамино-22-дезоксоальбофунгола* (IIб). К раствору 1,20 г соединения (IIб) в 600 мл ацетона при  $50^\circ$  прибавляли в течение 30 мин 96 мл 3%-ного водного раствора  $\text{KMnO}_4$ . Смесь выдерживали при  $50^\circ$  до исчезновения иона  $\text{MnO}_4^-$ , осадок отделяли и промывали метанолом, ацетон и метанол удаляли в вакууме, а водный раствор подкисляли и экстрагировали этилацетатом. Полученную смесь веществ хроматографировали в системе ЭА — Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,8—0,9 выделяли 60 мг (5%) метилимида (IIIa), т. пл.  $167-168^\circ$  (из спирта);  $R_f$  0,85; УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  223, 255, 260, 274, 285, 297 нм ( $\lg \epsilon$  4,13; 3,67; 3,67; 3,66; 3,65); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1760, 1733, 1702, 1620, 1601, 1581  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  1,24 (3H, т, *J* 7); 2,0—2,7 (2H, м); 2,85 (2H, к, *J* 7); 3,09 (3H, с); 3,30 (3H, с); 3,91 (3H, с); 4,08 (3H, с); 4,70 (1H, дд, *J* 4,5 и 12); 5,23 (1H, д, *J* 5); 5,47 (1H, д, *J* 5); 7,45 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20} = -42,4^\circ$ ; КД:  $\lambda_{\text{макс}}$  212, 239, 289, 326 нм ( $\Delta \epsilon$  +2,68; -10,60; +1,45; -0,35).

Найдено  $M$  425.  $C_{23}H_{23}NO_7$ . Вычислено  $M$  425.

Смесь веществ, элюированных из зоны с  $R_f$  0,3—0,7 (390 мг), метилировали в 15 мл этилацетата 3 мл 0,7 М эфирного  $CH_2N_2$  (5 мин при 20°), упаривали и хроматографировали в системе ЭА — Б (1 : 2). Из зоны с  $R_f$  0,85—0,9 выделяли 90 мг (7,5%) диметилового эфира дикарбоновой кислоты (IV), т. пл. 229—230° (из спирта);  $R_f$  0,88; УФ:  $\lambda_{\max}$  214, 310 нм ( $\lg \epsilon$  4,79; 4,30); ИК:  $\nu_{\max}$  1740, 1728, 1593  $cm^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta^{Cl_4}$  1,13 (3H, т, J 7); 2,70 (2H, к, J 7); 2,74 (1H, дд, J 12 и 13); 3,08 (1H, дд, J 5 и 13); 3,32 (3H, с); 3,42 (3H, с); 3,83 (3H, с); 3,84 (3H, с); 3,88 (3H, с); 4,66 (1H, дд, J 5 и 12); 5,19 (1H, д, J 5,5); 5,40 (1H, д, J 5,5); 7,57 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20}$  -160,5°; КД:  $\lambda_{\max}$  214, 241, 294, 332 нм ( $\Delta\epsilon$  +12,7, -35,0; +4,1; -1,3).

Найдено  $M$  458.  $C_{24}H_{26}O_9$ . Вычислено  $M$  458.

Из зоны с  $R_f$  0,5—0,55 выделяли 27 мг (2%) метилового эфира метиламидокетокислоты (Va), т. пл. 185—186° (из спирта);  $R_f$  0,53; УФ:  $\lambda_{\max}$  204, 295 нм ( $\lg \epsilon$  4,49; 3,92); ИК:  $\nu_{\max}$  1721, 1702, 1591, 1554  $cm^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta^{Cl_4}$  1,12 (3H, т, J 7); 2,20 (3H, с); 2,61 (2H, к, J 7); 2,78 (1H, дд, J 12 и 13); 3,08 (1H, дд, J 5 и 13); 3,28 (3H, с); 3,41 (3H, с); 3,83 (3H, с); 3,87 (3H, с); 4,66 (1H, дд, J 5 и 12); 5,18 (1H, д, J 5,5); 5,40 (1H, д, J 5,5); 7,56 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20}$  -144°; КД:  $\lambda_{\max}$  218, 240, 290 и 333 нм ( $\Delta\epsilon$  +8,3; -30,3; +4,4; -1,2).

Найдено  $M$  485.  $C_{25}H_{27}NO_9$ . Вычислено  $M$  485.

Из зоны с  $R_f$  0,3—0,35 выделяли 70 мг (6%) дикетометиламида (Vб), т. пл. 118—119° (из спирта);  $R_f$  0,32; УФ:  $\lambda_{\max}$  204, 310 нм ( $\lg \epsilon$  5,01; 3,44); ИК:  $\nu_{\max}$  1724, 1705, 1691, 1639, 1604  $cm^{-1}$ ; по данным ЯМР вещество в растворе существует в двух таутомерных формах, (Vб) и (IIIб), в соотношении 10 : 9;  $\delta_{(IIIб)}^{Cl_4}$  1,16 (3H, т, J 7); 1,98 (3H, с); 2,70 (2H, к, J 7); 2,79 (3H, с); 2,5—3,65 (3H, м); 3,21 (3H, с); 3,86 (3H, с); 4,08 (3H, с); 4,48 (1H, дд, J 5 и 12); 4,94 (1H, д, J 5,5); 5,28 (1H, д, J 5,5); 6,78 (1H, с);  $\delta_{(Vб)}^{Cl_4}$  1,16 (3H, т, J 7); 2,07 (3H, с); 2,70 (2H, к, J 7); 2,79 (3H, с); 2,5—3,65 (3H, м); 3,27 (3H, с); 3,86 (3H, с); 4,13 (3H, с); 4,60 (1H, дд, J 5 и 12); 5,13 (1H, д, J 5,5); 5,32 (1H, д, J 5,5); 6,92 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20}$  -187°; КД:  $\lambda_{\max}$  218, 240, 275, 310 нм ( $\Delta\epsilon$  +44,1; -38,3; +9,0; -3,6).

Найдено  $M$  469.  $C_{25}H_{27}NO_8$ . Вычислено  $M$  469.

3. Окисление  $\alpha$ -дикарбонильных соединений (V) перекисью водорода.

а) К раствору 6 мг дикетометиламида (Vб)  $\rightleftharpoons$  (IIIб), описанного в опыте 2, в 0,1 мл спирта прибавляли 0,2 мл 0,1 н. NaOH и 0,1 мл 6 М  $H_2O_2$ , нагревали 3 ч при 70°, подкисляли HCl до pH 1, упаривали и остаток хроматографировали в системе Б — ЭА (5 : 1). Из зоны с  $R_f$  0,75 выделяли 1 мг метиламида (IIIа), описанного в опыте 2.

б) 4 мг метилового эфира метиламидокетокислоты (Va), описанного в опыте 2, окисляли в условиях опыта 3а, полученную смесь продуктов окисления метилировали диазометаном (20°, 10 мин) и затем хроматографировали в системе Б — ЭА (5 : 1). Из зоны с  $R_f$  0,58 выделяли 1 мг диметилового эфира дикарбоновой кислоты (IV), описанного в опыте 2.

4. 2,3-бис-Оксиметил-4,5,6-триметокси-8,9-метилendioкси-7-этил-9,10-дигидрофенантрин (VIa). К раствору 35 мг диметилового эфира дикарбоновой кислоты (IV) в 5 мл абс. эфира при 20° прибавляли 2 мл 0,7 М эфирного раствора  $LiAlH_4$ , через 30 мин избыток  $LiAlH_4$  разрушали насыщенный раствором  $NH_4Cl$  и затем экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушивали, упаривали и остаток хроматографировали в системе Б — ЭА (1 : 1). Из зоны с  $R_f$  0,45—0,55 выделяли 21 мг (70%) диола (VIa);  $R_f$  0,50; УФ:  $\lambda_{\max}$  220, 275, 310 нм ( $\lg \epsilon$  4,68; 4,29; 4,02); ИК:  $\nu_{\max}$  1733, 1604, 1579, 1556  $cm^{-1}$ , ЯМР:  $\delta^{Cl_4}$  1,13 (3H, т, J 7); 2,61 (2H, к, J 7); 2,43—3,07 (2H, м); 3,17 (3H, с); 3,42 (3H, с); 3,86 (3H, с); 4,59 (2H, с); 4,67 (1H, дд, J 5 и 12); 4,67 (2H, шс); 4,73 (2H, с); 5,17 (1H, д, J 5,5);

5,39 (1H, д,  $J$  5,5); 6,98 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20}$   $-305^\circ$ ; КД:  $\lambda_{\text{макс}}$  214, 235, 275, 305, 310 нм ( $\Delta\epsilon$  +29,7;  $-75,0$ ; +5,7;  $-3,6$ ).

Найдено  $M$  402.  $C_{22}H_{26}O_7$ . Вычислено  $M$  402.

Диацетат (VIб): т. пл.  $196-197^\circ$  (из спирта);  $R_f$  0,91 (Б — ЭА, 6 : 1); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  220, 280, 302 нм ( $\lg \epsilon$  4,73; 4,26; 3,97); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1740, 1606, 1561  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta_{\text{СCl}_4}$  1,13 (3H, т,  $J$  7); 1,99 (3H, с); 2,04 (3H, с); 2,63 (2H, к,  $J$  7); 2,47—3,09 (2H, м); 3,27 (3H, с); 3,44 (3H, с); 3,88 (3H, с); 4,67 (1H, дд,  $J$  5 и 12); 5,15 (2H, с); 5,23 (2H, с); 5,26 (1H, д,  $J$  5,5); 5,43 (1H, д,  $J$  5,5); 7,00 (1H, с);  $[\alpha]_D^{20}$   $-301^\circ$ ; КД:  $\lambda_{\text{макс}}$  214, 236, 275, 310 нм ( $\Delta\epsilon$  +37,0;  $-105,0$ ; +9,1;  $-5,3$ ).

Найдено  $M$  486.  $C_{26}H_{30}O_9$ . Вычислено  $M$  486.

5. Производные апоморфина (VII). Диметиловый эфир (VIIa) получен метилированием апоморфина диазометаном;  $[\alpha]_D^{20}$   $-165^\circ$  (ср. [6]); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  216, 272, 280п, 305 нм ( $\lg \epsilon$  4,49; 4,15; 4,06; 3,42); КД:  $\lambda_{\text{макс}}$  214, 234, 271 нм ( $\Delta\epsilon$  +35,2;  $-86,0$ ; +12,4).

Диацетат (VIIб) получен при действии  $\text{Ac}_2\text{O}$  в пиридине;  $[\alpha]_D^{20}$   $-99,4^\circ$  (ср. [7]); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  215, 269, 280п, 295п нм ( $\lg \epsilon$  4,56; 4,15; 3,96; 3,39); КД:  $\lambda_{\text{макс}}$  212, 230, 270 нм ( $\Delta\epsilon$  +78,0;  $-124,5$ ; +15,7).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Narada H., Nakanishi K. (1972) *Accounts Chem. Res.*, 5, 257—263.
2. Коган Г. А., Дешко Т. Н., Гуревич А. И., Оноприенко В. В., Колосов М. Н. (1973) XI Европейский конгресс по молекулярной спектроскопии, Таллин, Тезисы докладов, А — 324.
3. 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) *Биоорган. химия*, 1, 85—90.
4. Cogrodi H., Hardegger E. (1955) *Helv. Chim. Acta*, 38, 2038—2043.
5. Гуревич А. И., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорган. химия*, печатается в этом номере, стр. 300—306.
6. Knorr L., Raabe F. (1908) *Ber.*, 41, 3050—3054.
7. Tiffeneau M., Porcher C. (1915) *Bull. soc. chim. France*, 17, 114—119.

Поступила в редакцию  
21.X.1974

#### CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. XIII. ABSOLUTE CONFIGURATION OF THE C-9 CENTRE

AVAKOV A. E., GUREVICH A. I., DESHKO T. N., KOGAN G. A.,  
KOLOSOV M. N., KUDRYASHOVA V. V., ONOPRIENKO V. V.

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

Albofungin (I) has been degraded to 1,9-methylenedioxy-9,10-dihydrophenanthrene derivatives (VI) whose CD spectra being very similar to those of apomorphine derivatives (VII) are indicate of R-configuration of the C-9 centre.