



УДК 547.815

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

XIV. СТРОЕНИЕ СИСТЕМЫ КОЛЕЦ *FG* *

*Гуревич А. И., Есинов С. Е., Колосов М. Н.,
Кудряшова В. В., Оноприенко В. В., Поправко С. А.*

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

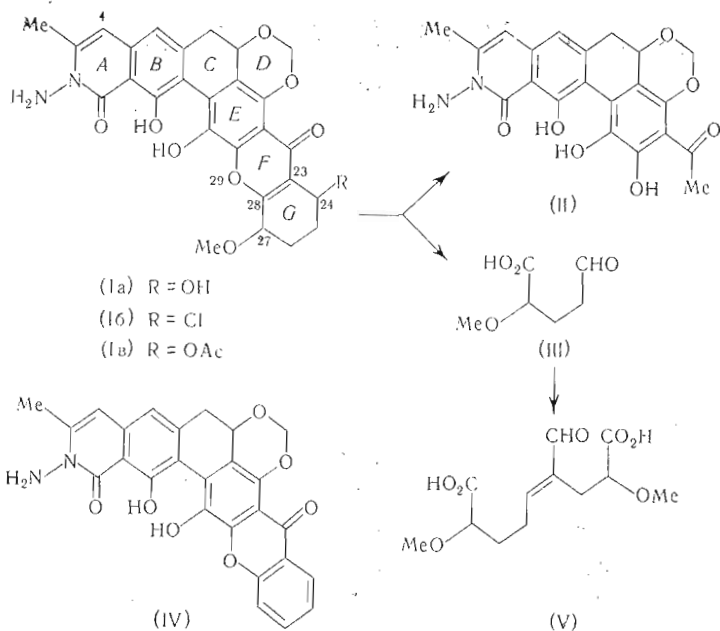
Исследованы реакции щелочного гидролиза антибиотика альбофунгина и модельных тетрагидроксантионов, а также некоторые другие превращения этих соединений. В результате доказано строение системы колец *FG* и установлена полная структурная формула альбофунгина (Ia).

При щелочном гидролизе антибиотика альбофунгина (Ia) образуется с высоким выходом вещество, названное альбофунголом [2], для которого нами установлено строение (II) [3]. В результате этой реакции утрачиваются три инкремента двойных связей и циклов (что следует из сравнения молекулярных формул альбофунгина и альбофунгола) и отщепляется шестиуглеродный фрагмент, который в исходном антибиотике был связан с атомами 23-С и 29-О [2].

Структура этого фрагмента и строение кольцевой системы *FG*, частью которой он являлся, были выяснены в результате изучения двух других веществ, выделенных при действии щелочи на альбофунгин. Одно из этих веществ, судя по его составу и спектру ЯМР, представляет собой продукт отщепления от альбофунгина одной молекулы воды и метанола и, в отличие от исходного антибиотика, содержит *o*-дизамещенное бензольное кольцо (это же вещество, диметилбисангидроальбофунгин (IV), образуется при термоллизе альбофунгина при 300°). Отсюда следует, что полициклическая система антибиотика оканчивается гидроароматическим кольцом, которое содержит гидроксил и метоксигруппу.

Второе вещество, выделенное наряду с альбофунголом (II) при гидролизе альбофунгина (Ia), представляет собой оптически неактивную ненасыщенную C₁₂-альдегидодикислоту (V). Ее строение было установлено на основании спектральных характеристик ряда производных и подтверждено окислительным расщеплением с образованием (±)-2-метоксиглутаровой и (±)-2-метоксиянтарной кислот, идентифицированных с заведомыми образцами. Очевидно, что C₁₂-кислота (V) образуется в результате кротоновой конденсации двух молекул альдегидокислоты (III), которая является искомым C₆-фрагментом, отщепившимся от антибиотика при его превращении в альбофунгол (II). Способ сочленения этого фрагмента с атомами 23-С и 29-О вытекает из наличия в антибиотике концевой гидроароматического кольца (см. выше), способности вторичной карбинольной

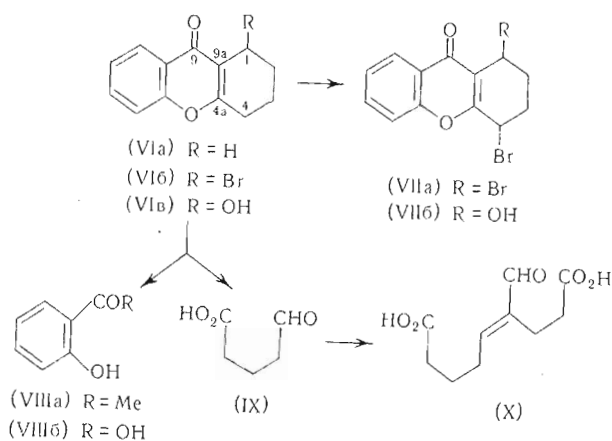
* Сообщение XIII см. [1].



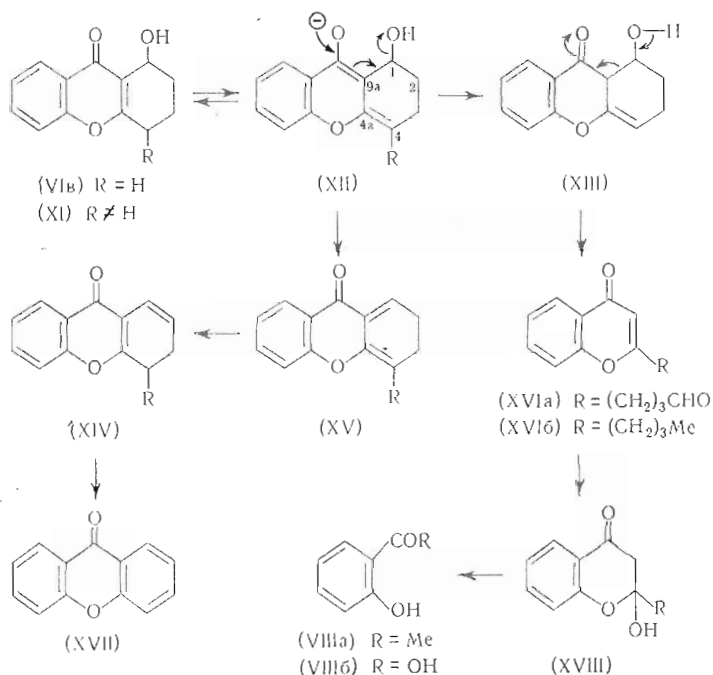
группы превращаться в альдегидную под действием оснований (ретроальдольное расщепление β -оксикетона) и отсутствия у альбофунгина олефиновых протонов, кроме 4-Н в кольце А.

Установленная на основании этих данных структурная формула альбофунгина (Ia) (см. предварительные сообщения [4, 5]) была затем подтверждена при исследовании других реакций антибиотика, затрагивающих кольца FG, и изучения соответствующих превращений простых модельных соединений. Так, было найдено, что спиртовая группа в кольце G альбофунгина при действии конц. HCl заменяется на атом хлора, а последний легко подвергается гидролизу (например, частично отщепляется уже при хроматографии на силикагеле) и обменивается на ацетоксигруппу при обработке ацетатом натрия в уксусной кислоте, причем все эти реакции замещения в положении 24 протекают с рацемизацией, приводя к смесям 24-эпимерных соединений (I). При гидролизе 24-ацетатов (Iв) водно-спиртовым раствором NMe_4OH были выделены альбофунгин (Ia) и его диастереомер (24-эпи-Ia) наряду с продуктом ароматизации кольца G (IV). С другой стороны, оказалось, что у модельных веществ (VIb) и (VIIa), образующихся при бромировании тетрагидроксиантона (VIa) бромсукцинимидом, атом галоида в положении 1 тоже легко подвергается гидролизу (в отличие от имеющегося у (VIIa) второго атома Br, находящегося в положении 4), в результате чего получают 1-окситетрагидроксиантоны (VIв) и (VIIб). Нагревание оксикетона (VIв) с 0,5 н. водно-диоксановым KOH приводит к расщеплению на *o*-оксиацетофенон (VIIIa) и альдегидоглutarовую кислоту (IX), которая далее превращается в продукт кротоновой самоконденсации (X). Эти превращения аналогичны описанным выше для альбофунгина и подтверждают строение его кольцевой системы FG, в том числе расположение гидроксила и метоксигруппы в кольце G.

Вместе с тем, наряду со сходством между реакциями щелочного гидролиза альбофунгина (Ia) и модельного соединения (VIв) наблюдалось также различие, заключающееся в том, что первая из этих реакций протекает практически однозначно, приводя к альбофунголу (II) с выходом около 90%, тогда как при второй реакции одновременно с аналогом альбофунгола — оксиацетофеноном (VIIIa) образуется существенное количество салициловой кислоты (VIIIб) (соотношение метилкетон — кислота 2 : 1). Очевидно, это обусловлено тем, что гидролитическое расщепление



1-окситетрагидрооксантонов протекает по нескольким альтернативным путям, в связи с чем мы исследовали более детально превращения соединений типа (VI) под действием щелочи.



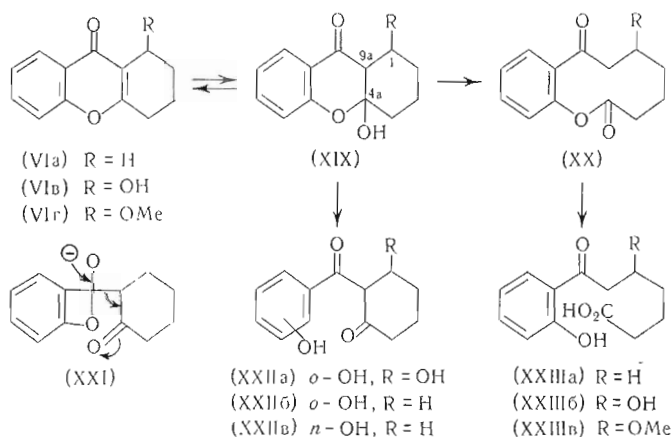
Представлялось вероятным, что в щелочной среде эти соединения образуют анионы типа (XII), которые затем либо протонируются в положение 4 или 9a, либо отщепляют ион гидроксила, как показано в формуле (XII).

Протонирование в положение 4 должно приводить к регенерации исходного тетрагидрооксантона, если у него R = H (VIb), или к рацемизации центра C-4, когда заместитель R ≠ H (XI). Действительно, мы нашли, что при действии щелочи в мягких условиях (0,05 н. NaOD в D₂O при 20°) 1-окситетрагидрооксантон (VIb) подвергается только C-дейтерированию и не претерпевает других превращений. По-видимому, аналогично протекает обратимое отщепление протона 27-H от кольца G при щелочном гидролизе альбофунгина (Ia), в результате чего происходит рацемизация

центра 27-С и образующаяся в качестве одного из конечных продуктов диметоксиальдегидодикислота (V) оказывается оптически неактивной.

Второе возможное превращение анионов (XII) начинается с отщепления гидроксила, которое ведет к диенону (XV). При последующем смещении двойных связей (в результате депротонирования в положении 2, а затем протонирования в положении 4) и стабилизации дигидроароматического соединения (XIV) путем отщепления RH следует ожидать образования ксантона (XVII). В случае альбофунгина (Ia) такая цепь превращений действительно приводит к ароматическому соединению (IV), лишённому гидроксила и метоксигруппы в кольце G.

Наконец, присоединение к аниону (XII, R = H) протона в положение 9a должно проводить к смещению двойной связи и образованию β-кетола (XIII), способного дезальдолизироваться в альдегидохромон (XVIa). Гидратация двойной связи в этом хромоне с последующим расщеплением кетон-полукетала (XVIII) или соответствующего β-дикетона представляет один из возможных путей образования конечных продуктов гидролиза (VIII). Для того чтобы оценить степень протекания реакции по этому пути, мы провели щелочной гидролиз модельного соединения — 2-бутилхромона (XVIb). Было найдено, что при этом преимущественно образуется салициловая кислота (соотношение (VIIIa) : (VIIIб) не превышает 2 : 5), тогда как в случае 1-окситетрагидроксантона (VIв) главным продуктом реакции являлся *o*-оксиацетофенон (соотношение (VIIIa) : (VIIIб) = 2 : 1; см. выше). Отсюда следует, что расщепление окситетрагидроксантона (VIв) до соединений (VIII) протекает главным образом не через стадии (XII) → (XIII) → (XVIa) → (XVIII), а иным путем.



С другой стороны, оказалось, что при щелочном гидролизе незамещенного тетрагидроксантона (VIa), у которого связь C₁—C_{9a} в этих условиях устойчива, салициловая кислота и *o*-оксифенилкетон (XXIIIa) образуются точно в таком соотношении (5 : 2), в каком эта же кислота и *o*-оксиацетофенон получают при гидролизе 2-бутилхромона (XVIb). Поскольку в обоих случаях расщепление углеродного скелета может происходить только после гидратации сопряженной двойной связи, то очевидно, что образование гемикеталей (XIX) должно быть общей первой стадией в процессе гидролиза всех тетрагидроксантонов (VI). При наличии у этих гемикеталей оксигруппы в положении 1 (XIX, R = OH) возможна дезальдолизация в соединения (XVIII), но такой путь расщепления, как было показано выше, не играет существенной роли. Более важными являются два других превращения гемикеталей (XIX): ретроальдольная реакция с образованием лактонов (XX) и декетализация в оксидикетоны (XXII). В случае лактонов (XX) дальнейший гидролиз протекает одно-

значно — с образованием кетокислот (XXIII), после чего при $R = OH$ происходит ретроальдольное расщепление на *o*-оксиацетофенон (VIIa) и альдегидоглутаровую кислоту (IX). У оксидикетонов (XXII), в отличие от лактонов (XX), гидролиз может происходить по двум путям: с отщеплением салициловой кислоты или с разрывом циклогексанового кольца и образованием уже упоминавшихся кетокислот (XXIII). Чтобы выяснить соотношение этих путей, мы дополнительно исследовали реакцию расщепления оксидикетонов типа (XXII).

Было известно, что при щелочном гидролизе бензоилциклогексанона получается в качестве главного продукта ω -бензоилкапроновая кислота [6]. В отличие от такого течения реакции Ag-незамещенного соединения мы нашли, что гидролиз *o*-оксидикетона (XXIIб) почти полностью направлен в сторону образования салициловой кислоты и циклогексанона. Можно было предполагать, что это вызвано орто-эффектом ионизованного фенольного гидроксила, например, промежуточным образованием напряженного четырехчленного аниона (XXI), который легко подвергается дезальдолизации. Однако оказалось, что *n*-оксидбензоилциклогексанон (XXIIв) гидролизуется совершенно аналогично *o*-изомеру (XXIIб), т. е. направление реакции определяется дезактивацией ароматического карбонила вследствие его сопряжения с анионоидным O-атомом; очевидно, что по этой причине расщепление оксидикетона (XXIIa) до кетокислоты (XXIIIб) может происходить лишь в незначительной степени.

Таким образом, при щелочном гидролизе тетрагидроксантионов (VI) реакция прототропной изомеризации промежуточного гидрата (XIX) \rightarrow (XXII) ведет в конечном счете к образованию салициловой кислоты, а арилкетонные продукты расщепления (XXIII) и далее (VIIa) получаются в результате ретроальдольной реакции (XIX) \rightarrow (XX). Соотношение этих реакций зависит от заместителя в положении 1 гидроароматического кольца. Так, при расщеплении незамещенного тетрагидроксантиона (VIa) выход ω -салицилкапроновой кислоты (XXIIIa) составляет менее 1/3 общего выхода продуктов гидролиза, тогда как в случае 1-окси- и 1-метокситетрагидроксантиона (VIв) и (VIг) расщепление протекает главным образом через соответствующие кетокислоты (XXIIIб) и (XXIIIв) (их удается выделить при кратковременном действии щелочи). Наконец, как уже отмечалось ранее, щелочной гидролиз альбофунгина (Ia) приводит исключительно к арилкетонному продукту деградации — альбофунголу (II). Очевидно, эти различия в соотношении двух конкурирующих реакций расщепления зависят от стереохимии гемикетала (XIX). При наличии в исходном соединении (VI) псевдоэкваториального заместителя при 1-С гидратация двойной связи, по-видимому, протекает таким образом, что гидроксил присоединяется к 4a-С предпочтительно в аксиальное положение и располагается *анти*-планарно по отношению к карбонилу при 9a-С, что облегчает дезальдолизацию (XIX) \rightarrow (XX). В еще большей степени этот эффект стереонаправленности проявляется у альбофунгина (Ia), в котором 24-OH занимает псевдоэкваториальное, а 27-OMe — псевдоаксиальное положение (см. следующее сообщение).

Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. в сообщении V [2]. ТСХ во всех случаях проводили на силикагеле; для обозначения растворителей в хроматографических системах приняты следующие сокращения: А — ацетон, Б — бензол, Э — эфир, ЭА — этилацетат, Х — хлороформ.

1. Деметилбисацетидроальбофунгин (IV). а) Раствор 1,7 г альбофунгина (Ia) в 150 мл 0,5 н. Me_4NOH нагревали 3 ч при кипении в атмосфере аргона, затем подкисляли конц. HCl и извлекали этилацетатом. Экстракт промывали насыщ. раствором NaCl, высушивали и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с 1 л силикагеля, элюируя сначала бен-

золом, а затем смесью ЭА — Б 1 : 10. Зоны, содержащие деметилбисангидроальбофунгии (IV) и альбофунгола (II) повторно разделяли многократной ТСХ на силикагеле в системе ЭА — Б 1 : 4. Выделяли 625 мг (47%) альбофунгола (II) [2] и 370 мг (24%) деметилбисангидроальбофунгина (IV), т. пл. 208—210° (из изопропанола); R_f 0,61; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 240, 261, 303, 330, 359, 375, 420 нм ($\lg \epsilon$ 4,52; 4,49; 4,22; 4,21; 4,23; 4,26; 3,67); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3450, 3310, 1652, 1611, 1595 см^{-1} .

Найдено M 470. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено M 470.

Тетраацетат: т. пл. 222—224° (из спирта); R_f 0,54 (ЭА — Б 1 : 4); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 219, 234 нм, 254, 307, 320, 344 нм, 359 нм ($\lg \epsilon$ 4,52; 4,55; 4,65; 4,49; 4,50; 4,27; 4,10); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1772, 1740, 1682, 1667, 1633, 1619, 1580 см^{-1} ; ЯМР: δ (d_6 -DMSO) 5,01 (1H, дд, J 5 и 13); 5,57 (1H, д, J 5,5); 5,79 (1H, д, J 5,5); 6,75 (1H, с); 7,46 (1H, дт, J 1,5 и 8); 7,60 (1H, с); 7,68 (1H, дд, J 1,5 и 8); 7,87 (1H, дт, J 1,5 и 8); 8,14 (1H, дд, J 5 и 8).

Найдено M 638. $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{11}$. Вычислено M 638.

б) 200 мг альбофунгина (Ia) нагревали 10 мин при 240—280°/0,1 мм, затем растворяли в кипящем хлороформе и хроматографировали в системе ЭА — Х 1 : 1. Из зоны с R_f 0,69 выделяли 38 мг (21%) деметилбисангидроальбофунгина (IV), описанного в опыте Ia.

2. 1,7-Диметокси-3-формилгептен-3-дикарбоновая-1,7 кислота (V).

а) 5,0 г альбофунгина (Ia) гидролизovali водно-диоксаповым КОН и далее обрабатывали, как описано в сообщении V [2]. Водно-диоксаповый фильтрат, полученный после отделения альбофунгола (II), экстрагировали хлороформом и затем упаривали досуха. Остаток извлекали ацетоном, экстракт упаривали и хроматографировали на колонке с 500 мл силикагеля, элюируя смесями А — Б от 1 : 5 до 1 : 1. Выделяли 510 мг (39%) альдегидодикислоты (V), R_f 0,50 (А—Б, 2 : 3); ЯМР: δ 1,7—2,1 (2H, м); 2,3—2,9 (4H, м); 3,40 (3H, с); 3,48 (3H, с); 3,92 (1H, м); 4,26 (1H, м); 6,69 (1H, т, J 7); 9,42 (1H, с).

Диметилловый эфир; ЯМР: δ (CCl_4) 1,7—2,0 (2H, м); 2,3—2,7 (4H, м); 3,28 (3H, с); 3,37 (3H, с); 3,71 (3H, с); 3,73 (3H, с); 3,6—3,8 (2H, м); 6,56 (1H, т, J 7); 9,32 (1H, с).

Найдено M 302. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7$. Вычислено M 302.

2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл. 185—187° (из этилацетата); R_f 0,72 (А — Б 2 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 249, 380 нм ($\lg \epsilon$ 4,12; 4,32); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3275, 1715, 1620, 1595, 1520, 1430, 1350 см^{-1} .

Найдено, %: С 46,8; Н 4,9; N 11,9. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 47,6; Н 4,9; N 12,3.

2,4-Динитрофенилгидразон диметилового эфира, т. пл. 100—101° (из спирта); R_f 0,71 (ЭА — Б 2 : 3); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 253, 286 нм, 372, 378 нм ($\lg \epsilon$ 4,19; 3,94; 4,41; 4,40); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3292, 1750, 1622, 1520, 1460, 1440, 1335 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,93 (2H, м); 2,52 (2H, м); 2,8—3,2 (2H, м); 3,41 (3H, с); 3,45 (3H, с); 3,82 (6H, с); 3,83 (1H, т, J 7,5); 4,40 (1H, дд, J 6 и 8); 6,15 (1H, т, J 7,5); 7,81 (1H, с); 8,02 (1H, д, J 10); 8,36 (1H, дд, J 2 и 10); 9,51 (1H, д, J 2); 11,13 (1H, с).

Найдено, %: С 49,3; Н 5,5; N 11,7. M 482. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 49,8; Н 5,4; N 11,6. M 482.

б) К раствору 0,35 г альдегидодикислоты (V) в 11 мл 0,1 н. КОН прибавляли 680 мг KMnO_4 и нагревали 30 мин. при кипении. Выпавшую MnO_2 отделяли центрифугированием, раствор фильтровали через колонку с 40 мл катионита КУ-2 (H⁺-форма), катионит промывали 50 мл воды и объединенный фильтрат упаривали в вакууме. Получали 0,35 г смеси 2-метоксиглутаровой и 2-метоксиантарной кислот, которую этерифицировали обработкой эфирным раствором CH_2N_2 . ГЖХ: $V_R^{\text{отн}}$ 0,52 и 0,83 (относительно $n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{CO}_2\text{Me}$, 10% ПЭГС на хромосорбе W, газ-носитель аргон, 130°); по величине $V_R^{\text{отн}}$ эфиры не отличаются от заведомых образцов диметилловых эфиров 2-метоксиантарной и 2-метоксиглутаровой кислот.

3. Стереизомерные 24-дезоксип-24-хлоральбофунгины (Iб) и (24-эпи-Iб).

Раствор 1,04 г альбофунгина (Iа) в 160 мл конц. HCl выдерживали 20 ч при 20°, разбавляли 150 мл воды и извлекали хлороформом. Экстракт промывали насыщ. раствором NaCl, высушивали и хроматографировали на колонке с 1 л силикагеля, элюируя сначала хлороформом, а затем смесями ЭА — X от 1 : 9 до 1 : 4. Зоны, обогащенные веществом с R_f 0,33 (ЭА — X 1 : 10), упаривали и переосаждали из бензола петролейным эфиром. Получали смесь стереоизомерных 24-дезоксип-24-хлоральбофунгинов (Iб) и (24-эпи-Iб) [соотношение (Iб) : (24-эпи-Iб) ~ 1 : 3]. Выход 700 мг (65%); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 230, 253, 306, 362, 377 нм ($\lg \epsilon$ 4,41; 4,37; 3,98; 4,15; 4,20); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3330, 3220, 1656, 1598 см^{-1} ; спектр ЯМР представляет собой наложение спектров двух стереоизомеров: $\delta_{24\text{-эпи-Iб}}$ 2,2—2,4 (4H, м); 2,45 (3H, с); 2,90 (1H, дд, J 13 и 12); 3,17 (1H, дд, J 13 и 4,8); 3,59 (3H, с); 4,24 (1H, дд, J 4 и 2); 4,85 (2H, шс); 4,87 (1H, дд, J 12 и 4,8); 5,31 (1H, д, J 5,6); 5,41 (1H, дд, J 3 и 2); 5,55 (1H, д, J 5,6); 6,32 (1H, с); 6,80 (1H, с); 12,67 (1H, с); 13,30 (1H, с); $\delta_{(Iб)}$ 2,16 (3H, с); 2,2—2,4 (4H, м); 2,90 (1H, дд, J 13 и 12); 3,17 (1H, дд, J 13 и 4,8); 3,68 (3H, с); 4,40 (1H, дд, J 8 и 7); 4,85 (2H, шс); 4,87 (1H, дд, J 12 и 4,8); 5,31 (1H, д, J 5,6); 5,41 (1H, дд, J 3 и 2); 5,55 (1H, д, J 5,6); 6,32 (1H, с); 6,80 (1H, с); 12,67 (1H, с); 13,30 (1H, с).

Найдено, %: С 60,9; Н 4,7; Cl 6,4. m/e 502 ($M - 36$). $C_{27}H_{23}ClN_2O_8$. Вычислено, %: С 60,2; Н 4,3; Cl 6,6. M 538.

4. 24-Моноацетаты альбофунгина (Iв) и 24-эпиальбофунгина (24-эпи-Iв) и их гидролиз. а) 21,5 мг смеси стереоизомерных 24-дезоксип-24-хлоральбофунгинов (Iб) и (24-эпи-Iб), описанной в опыте 3, и 33 мг безводного $AsONa$ в 5 мл $AsOH$ нагревали 1 ч при 100°, упаривали в вакууме и остаток хроматографировали в системе ЭА — Б 1 : 4. Из зоны с R_f 0,15—0,20 выделяли 9,9 мг (44%) смеси стереоизомерных 24-моноацетатов (Iв) и (24-эпи-Iв) [соотношение (Iв) : (24-эпи-Iв) ~ 3 : 1]; R_f 0,18; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 229, 251, 303, 363, 377 нм ($\lg \epsilon$ 4,51; 4,49; 4,09; 4,27; 4,32); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3325, 3220, 1741, 1658, 1598 см^{-1} , спектр ЯМР представляет собой наложение спектров двух стереоизомеров: $\delta_{Iв}$ 2,07 (3H, с); 1,9—2,3 (4H, м); 2,86 (1H, дд, J 13 и 12); 3,16 (1H, дд, J 13 и 4,8); 4,21 (1H); 4,86 (1H, дд, J 12 и 4,8); 4,88 (2H, с); 5,30 (1H, д, J 5,5); 5,54 (1H, д, J 5,5); 6,11 (1H); 6,29 (1H, с); 6,76 (1H, с); 12,76 (1H, с); 13,35 (1H, с); $\delta_{(24\text{-эпи-Iв})}$ 2,02 (3H, с); 1,9—2,3 (4H, м); 2,86 (1H, дд, J 13 и 12); 3,16 (1H, дд, J 13 и 4,8); 4,21 (1H), 4,86 (1H, дд, J 12 и 4,8); 4,88 (2H, с); 5,30 (1H, д, J 5,5); 5,54 (1H, д, J 5,5); 6,11 (1H); 6,29 (1H, с); 6,76 (1H, с); 12,70 (1H, с); 13,22 (1H, с).

б) К суспензии 500 мг смеси стереоизомерных 24-моноацетатов (Iв) и (24-эпи-Iв), описанной в опыте 4а, в 30 мл спирта в атмосфере аргона прибавляли 9 мл 0,7 н. Me_4NOH , выдерживали 24 ч при комнатной температуре, затем подкисляли 1 н. HCl до pH 1, упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле в системе ЭА — Б 1 : 2. Из зоны с R_f 0,72—0,82 выделяли 33 мг (8%) деметилбисангидроальбофунгина (IV), описанного в опыте 1, а из зоны с R_f 0,15—0,35 получали 276 мг (59%) смеси альбофунгина (Iа) и 24-эпиальбофунгина (24-эпи-Iа). После многократной ТСХ в той же системе выделяли 14 мг (3%) (24-эпи-Iа), R_f 0,30; $[\alpha]_D^{20} - 715^\circ$ (с 0,05 в спирте); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3520—3420, 3320, 3220, 1652, 1623, 1595, 1532 см^{-1} ; ЯМР: δ (d_6 -DMSO) 1,6—2,2 (4H, м); 2,54 (3H, с); 2,6—3,3 (2H, м); 3,30 (3H, с); 4,29 (1H, шс); 4,8—4,95 (2H, м); 4,96 (1H, дд, J 5 и 10); 5,43 (1H, д, J 6); 5,65 (1H, д, J 6); 5,89 (2H, с); 6,62 (1H, с); 7,03 (1H, с); 12,94 (1H, с); 13,62 (1H, с).

Найдено M 520. $C_{27}H_{24}N_2O_9$. Вычислено M 520.

5. Изомерные 2-(бензилоксипбензоил)-циклогексаноны. а) К раствору 2 г морфолиноциклогексена в 20 мл сухого хлороформа при -5° в течение 30 мин. прибавляли раствор 1,2 г хлорангидрида *o*-бензилоксипбензойной кислоты в 10 мл хлороформа, выдерживали 20 ч при комнатной температуре и нагревали 15 мин при кипении. Полученный раствор промы-

вали 6 н. HCl, водой, 0,1 н. KOH, высушивали, упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле в системе ЭА — Б 1 : 20. Выход 2-(*o*-бензилоксибензоил)-циклогексанола 650 мг (44%), т. пл. 108—109° (из циклогексана); R_f 0,63; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 251, 308 нм ($\lg \epsilon$ 3,89; 3,63); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1709, 1664, 1595 см^{-1} .

Найдено, %: C 77,8; H 6,8. M 308. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77,9; H 6,5. M 308.

б) Из хлорангидрида *n*-бензилоксибензойной кислоты в условиях опыта 5а получали 2-(*n*-бензилоксибензоил)-циклогексанон, выход 28%, т. пл. 161—164° (из циклогексана); R_f 0,66 (ЭА — Б, 1 : 20); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 279, 330 нм ($\lg \epsilon$ 4,25; 3,19); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1703, 1673, 1602, 1510 см^{-1} .

Найдено M 308. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено M 308.

6. 1,2,3,4-Тетрагидроксантон-9 (VIa). Раствор неочищенного 2-(*o*-бензилоксибензоил)-циклогексанола, полученного из 12,6 г хлорангидрида *o*-бензилоксибензойной кислоты, как описано в опыте 5а, в 230 мл 6 н. метанольного HCl нагревали 4 ч при кипении, разбавляли водой, экстрагировали эфиром и хроматографировали на колонке с 250 мл силикагеля, элюируя сначала бензолом, а затем смесью Э — Б 1 : 20. Из последнего элюата получали 2,58 г (26%) тетрагидроксантона (VIa), т. пл. 90—91° (из циклогексана) (ср. [7]); R_f 0,63 (Э — Б 1 : 10); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 226, 248, 269, 300 нм ($\lg \epsilon$ 4,33; 3,73; 3,79, 3,83); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1639, 1614, 1574 см^{-1} ; ЯМР: δ (CCl_4) 1,6—2,0 (4H, м); 2,4—2,8 (4H, м); 7,1—7,4 (2H, м); 7,49 (1H, дт, J 9 и 2); 8,11 (1H, дт, J 8 и 1,5).

Найдено M 200. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено M 200.

7. 1-Бром-(VIб) и 1-окси-1,2,3,4-тетрагидроксантон-9 (VIв). Раствор 100 мг тетрагидроксантона (VIa), описанного в опыте 6, и 90 мг *N*-бромсукцинимиды в 65 мл CCl_4 нагревали 5 ч при кипении, затем упаривали до объема 15 мл, фильтровали, упаривали досуха и остаток извлекали гексаном. Выход 1-бромпроизводного (VIб) 56 мг (40%); ИК: $\nu_{\text{макс}}^{\text{CCl}_4}$ 1655, 1630 см^{-1} .

Найдено M 278. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$. Вычислено M 278.

При хроматографировании на силикагеле 1-бром-1,2,3,4-тетрагидроксантон-9 (VIб) количественно превращается в 1-оксисоединение (VI в), т. пл. 99—100° (из циклогексана); R_f 0,35 (ЭА — Б 1 : 5); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 226, 265, 298 нм ($\lg \epsilon$ 4,38; 3,83; 3,84); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3465, 1634, 1606, 1571 см^{-1} ; ЯМР: δ (CCl_4) 1,6—2,2 (4H, м); 2,63 (2H, т, J 6); 3,70 (1H, шс); 4,92 (1H, дт, J 5 и 3); 7,2—7,4 (2H, м); 7,57 (1H, дт, J 1,5 и 8); 8,14 (1H, дт, J 1,5 и 8).

Найдено M 216. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено M 216.

Ацетат: т. пл. 117—118° (из циклогексана); R_f 0,55 (ЭА — Б, 1 : 5); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 227, 263, 298 нм ($\lg \epsilon$ 4,32; 3,81; 3,75); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1735, 1646, 1620, 1576 см^{-1} ; ЯМР: δ (CCl_4) 1,5—2,3 (4H, м); 1,98 (3H, с); 2,66 (2H, т, J 6); 5,95 (1H, дт, J 5 и 3); 7,1—7,4 (2H, м); 7,57 (1H, дт, J 1,5 и 8); 8,10 (1H, дт, J 1,5 и 8).

Найдено M 258. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено M 258.

Метилловый эфир (VIг): получен действием $\text{MeI} + \text{Ag}_2\text{O}$; R_f 0,64 (ЭА — Б 1 : 1); т. пл. 79—80° (из водн. спирта); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 228, 264н, 297, 302н нм ($\lg \epsilon$ 4,46; 3,82; 3,85; 3,84); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1642, 1614, 1576 см^{-1} .

Найдено M 230. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено M 230.

8. 1-Окси-4-бром-1,2,3,4-тетрагидроксантон-9 (VIIб). Смесь 950 мг тетрагидроксантона (VIa) и 8,5 г *N*-бромсукцинимиды в 100 мл CCl_4 нагревали 6 ч при кипении, фильтровали, раствор промывали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой, высушивали, упаривали и остаток хроматографировали в системе Э — Б 1 : 20. Выделяли 650 мг смеси 1-оксисоединения (VIв), описанного в опыте 7, и его 4-бромпроизводного (VIIб) в соотношении 1 : 1, которую разделяли многократной ТСХ в системе ЭА — Б 1 : 5. 1-Окси-4-бромпроизводное (VIIб) имеет т. пл. 152—153° (из водн. спирта); R_f 0,43 (ЭА — Б 1 : 5); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 226, 265, 298 нм ($\lg \epsilon$ 4,41; 3,83; 3,85); ИК:

$\nu_{\text{макс}}$ 3295, 1631, 1578 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,9—3,1 (4H, м); 4,42 (1H, дд, J 3 и 14); 4,3—4,6 (1H, тс); 5,24 (1H, дд, J 5 и 3); 7,2—7,5 (2H, м); 7,70 (1H, дт, J 1,5 и 8); 8,17 (1H, дд, J 1,5 и 8).

Найдено, %: С 53,0; Н 3,7; Вг 27,1. M 294. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 52,8; Н 3,7; Вг 27,2. M 294.

Ацетат: т. пл. 130—132° (из циклогексана); R_f 0,56 (ЭА — Б, 1 : 5); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 226, 263, 298 нм ($\lg \epsilon$ 4,48; 3,97; 3,92); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1745, 1642, 1620, 1575 см^{-1} ; ЯМР: δ (CCl_4) 1,7—3,2 (4H, м); 2,03 (3H, с); 4,49 (1H, дд, J 3 и 8); 6,03 (1H, дд, J 3 и 5); 7,2—7,5 (2H, м); 7,59 (1H, дт, J 1,5 и 8); 8,14 (1H, дд, J 1,5 и 8).

Найдено M 336. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$. Вычислено M 336.

9. 2-Бутилхромон (XVIб). К 300 мг 84% NaH в 1 мл сухого эфира при 0° постепенно прибавляли смесь 500 мг *o*-оксиацетофенона и 1,3 г метилового эфира валериановой кислоты и затем нагревали 30 мин при 100°. По охлаждении к смеси прибавляли 2,5 г льда и подкисляли 4 мл 25%-ной уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водный экстрагировали эфиром и объединенный экстракт упаривали. К остатку приливали 1,25 мл AsOH и 0,1 мл конц. HCl , нагревали 1 ч при кипении, упаривали и хроматографировали на силикагеле в системе Э — Б 1 : 5. Из зоны с R_f 0,4—0,6 выделяли 715 мг (97%) 2-бутилхромона (XVIб); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 225, 263, 297 нм ($\lg \epsilon$ 4,35; 3,82; 3,83); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1725, 1662, 1637, 1607, 1574 см^{-1} .

Найдено M 202. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Вычислено M 202.

10. Изомерные 2-(оксибензоил)-циклогексаноны (XXII). а) Раствор 300 мг 2-(*o*-бензилоксибензоил)-циклогексанона, описанного в опыте 5а, в 30 мл спирта гидрировали над Pt (из 20 мг PtO_2 , фильтровали, упаривали и хроматографировали на силикагеле в системе ЭА — Б 1 : 20. Выход 2-(*o*-оксибензоил)-циклогексанона (XXIIб) 53 мг (25%); R_f 0,33; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 248, 312 нм ($\lg \epsilon$ 3,87; 3,51); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3430, 1694, 1680, 1608, 1584, 1513 см^{-1} .

Найдено M 218. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Вычислено M 218.

б) Из 300 мг 2-(*n*-бензилоксибензоил)-циклогексанона, описанного в опыте 5б, в условиях опыта 10а получали 100 мг (48%) 2-(*n*-оксибензоил)-циклогексанона (XXIIв), т. пл. 150—153° (из бензола); R_f 0,13 (ЭА — Б 1 : 20); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 222, 284 нм ($\lg \epsilon$ 3,95; 4,09); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3430, 1680, 1606, 1581, 1513 см^{-1} .

Найдено M 218. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Вычислено M 218.

11. Щелочной гидролиз соединений (VI), (XXII) и (XVIб). а) К раствору 300 мг 1-окситетрагидроксанта (VIIв), описанного в опыте 7, в 4 мл диоксиана прибавляли 4 мл 1 н. KOH , нагревали 3 ч при кипении в атмосфере аргона, подкисляли 1 н. HCl до pH 2, прибавляли 10 мл спирта и 90 мл 1% раствора 2,4-динитрофенилгидразина в 10% HClO_4 , выдерживали 2 ч при 20° и экстрагировали бензолом. Экстракт после обычной обработки упаривали и остаток хроматографировали в бензоле. Из зоны с R_f 0,75 выделяли 160 мг (37%) динитрофенилгидразона *o*-оксиацетофенона (VIIIа), т. пл. 204—205° (из этилацетата).

Найдено, %: С 52,9; Н 3,8; N 17,3. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53,0; Н 3,8; N 17,7.

Стартовую зону повторно хроматографировали в системе А — Б 1 : 10. Из зоны с R_f 0,40 выделяли 27 мг (10%) динитрофенилгидразона 3-формилгептен-3-дикарбоповой-1,7 кислоты (X).

Диметилловый эфир: т. пл. 158—159° (из этилацетата); R_f 0,55 (А — Б 1 : 10); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 259н, 290н, 373н, 390 нм ($\lg \epsilon$ 4,03; 3,79; 4,34; 4,39); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3308, 1736, 1620, 1592, 1538, 1508 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,3—1,7 (2H, м); 1,8—2,2 (4H, м); 2,2—3,1 (4H, м); 3,74 (6H, с); 4,28 (1H, м); 7,73 (1H, с); 8,12 (1H, д, J 10); 8,41 (1H, дд, J 10 и 2); 9,20 (1H, д, J 2); 11,27 (1H, с).

Найдено M 422. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено M 422.

Из зоны с R_f 0,60 выделяли 45 мг (23%) салициловой кислоты (VIIIб).

Из зоны с R_f 0,08 выделяли 29 мг (7%) динитрофенилгидразона альдегидоглутаровой кислоты (IX).

Метилловый эфир: т. пл. 102—104° (из смеси бензол — гептан); R_f 0,51 (А — Б 1 : 10); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 253, 286н, 372, 378н нм ($\lg \epsilon$ 4,08; 3,85; 4,32; 4,30); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3268, 1730, 1615, 1580, 1513 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,3—2,0 (2Н, м); 2,3—3,0 (2Н, м); 3,71 (3Н, с); 7,70 (1Н, с); 7,95 (1Н, д, J 10); 8,37 (1Н, дд, J 10 и 2); 9,18 (1Н, д, J 2); 11,50 (1Н, с).

Найдено M 310. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено M 310.

б) К раствору 50 мг 1-окситетрагидроксанта (VIв) в 1 мл диоксана прибавляли 1 мл 1 н. КОН, нагревали 1 ч при 100°, подкисляли 1 н. HCl, экстрагировали хлороформом и хроматографировали в системе Э — Б 1 : 10. Из зоны с R_f 0,4—0,5 выделяли 6,8 мг (21%) салициловой кислоты (VIIIб), а из зоны с R_f 0,7—0,85 выделяли 15,3 мг (26%) 6-*о*-оксибензоил-5-оксикапроновой кислоты (XXIIIб); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 252, 328 нм ($\lg \epsilon$ 4,10; 3,72); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1725, 1644, 1610, 1585 см^{-1} .

Найдено m/e 216 ($M - 18 - 18$). $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вычислено M 252.

в) 200 мг 2-бутилхромона (XVIб), описанного в опыте 9, гидролизывали в условиях опыта 11а. Выделяли 35 мг (26%) *о*-оксиацетофенона (VIIIа), R_f 0,71 (Э — Б 1 : 20), 86 мг (63%) салициловой кислоты (VIIIб), R_f 0,78 (Э — Б 1 : 5) и 29 мг (30%) валериановой кислоты, R_f 0,55 (Э — Б 1 : 5).

г) 100 мг тетрагидроксанта (VIа), описанного в опыте 6, гидролизывали в условиях опыта 11а. Выделяли 46 мг (66%) салициловой кислоты (VIIIб) и 29 мг (25%) 6-*о*-оксибензоилкапроновой кислоты (XXIIIа), т. пл. 94° (из циклогексана); R_f 0,35 (Э — Б 1 : 10); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 216, 252, 326 нм ($\lg \epsilon$ 4,19; 4,02; 3,58); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1708, 1643, 1613, 1583 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,55 (2Н, м, J 7); 1,69 (2Н, м, J 7); 1,76 (2Н, м, J 7); 2,38 (2Н, т, J 7); 3,01 (2Н, т, J 7); 6,89 (1Н, дт, J 1, 5 и 7); 7,01 (1Н, дд, J 1,5 и 7); 7,51 (1Н, дд, J 1, 5, 7 и 8); 7,79 (1Н, дд, J 1,5 и 8); 10,85 (1Н, шс); 12,67 (1Н, с).

Найдено M 236. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено M 236.

д) 50 мг 2-(*о*-оксибензоил)-циклогексанона (XXIIб), описанного в опыте 10а, гидролизывали в условиях опыта 11а. Выделяли 28 мг (89%) салициловой кислоты (VIIIб) и 0,85 мг (1,6%) 6-*о*-оксибензоилкапроновой кислоты (XXIIIа), описанной в опыте 11 г.

е) 50 мг 2-(*п*-оксибензоил)-циклогексанона (XXIIв), описанного в опыте 10б, гидролизывали в условиях опыта 11а. Выделяли 29 мг (90%) *п*-оксибензойной кислоты и 1 мг (2%) 6-*п*-оксибензоилкапроновой кислоты; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 217, 276 нм ($\lg \epsilon$ 3,41; 3,10); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1725, 1705, 1605, 1583, 1513 см^{-1} .

Найдено M 236. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено M 236.

ж) 50 мг 1-метокситетрагидроксанта (VIг), описанного в опыте 7, гидролизывали в условиях опыта 11б. Выделяли 9 мг (30%) салициловой кислоты и 17 мг (30%) 6-(*о*-оксибензоил)-5-метоксикапроновой кислоты (XXIIIв); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 252, 328 нм ($\lg \epsilon$ 4,41; 3,72); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1723, 1644, 1610 см^{-1} .

Найдено m/e 216 ($M - 18 - 32$). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено M 266.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аваков А. Э., Гуревич А. И., Дешко Т. Н., Коган Г. А., Колосов М. Н., Кудряшова В. В., Оноприенко В. В. (1975) Биоорганич. химия, 1, 312—316.
2. Болдырева Е. Ф., Гладкова Л. Н., 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) Биоорганич. химия, 1, 77—84.
3. Гуревич А. И., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганич. химия, 1, 300—306.
4. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Поправко С. А. (1972) Докл. АН СССР, 207, 1347—1350.

5. Gurevich A. I., Karapetyan M. G., Kolosov M. N., Omelchenko V. N., Onoprienko V. V., Petrenko G. I., Popravko S. A. (1972) *Tetrahedron Letters*, 1751—1754.
6. Eistert B., Reiss W., Wurzler H. (1961) *Ann.*, 650, 133—156.
7. Paquette L. A., Stucki H. (1966) *J. Org. Chem.*, 31, 1232—1235.

Поступила в редакцию
12.XII.1974

CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN

XIV. THE STRUCTURE OF THE FG RING SYSTEM

GUREVICH A. I., ESIPOV S. E., KOLOSOV M. N., KUDRYASHOVA V. V.,
ONOPRIENKO V. V., POPRAVKO S. A.

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

The structure of the FG ring system of albofungin has been proved by alkaline hydrolysis and other reactions of the antibiotic and of model tetrahydroxanthones. Thereby, the complete structure (Ia) has been established for albofungin.
