



УДК 547.474

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

XV. СТЕРЕОХИМИЯ КОЛЬЦА G

*Гуревич А. И., Колосов М. Н., Кудряшова В. В.,
Омельченко В. Н., Оноприенко В. В.*

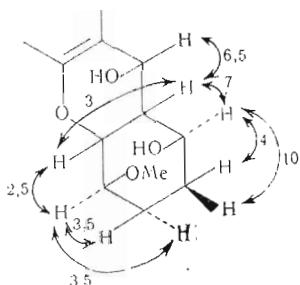
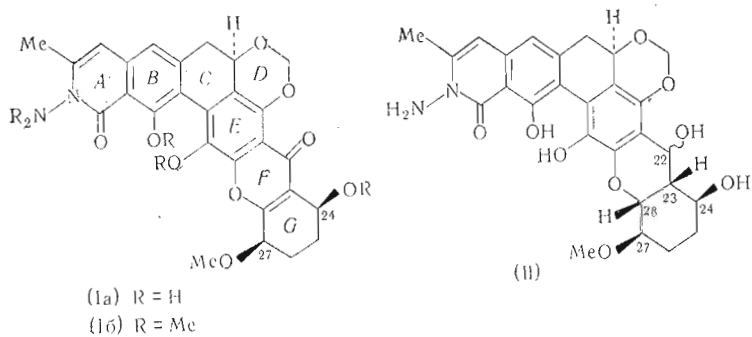
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Выяснено пространственное расположение заместителей при асимметрических центрах в кольце G альбофунгина, в результате чего для этого антибиотика установлена абсолютная конфигурация 9*R*, 24*S*, 27*R* (Ia).

В кольце G антибиотика альбофунгина (Ia) содержатся два асимметрических центра, 24-C и 27-C, об относительной конфигурации которых можно судить на основании спектров ЯМР. Правда, сам антибиотик является в этом отношении невыгодным объектом, так как в нем кольцо G частично выплоснено и его конформация неизвестна. Поэтому каталитическим гидрированием в присутствии Pt альбофунгин был превращен в тетрагидропроизводное (II), имеющее насыщенное, циклогексановое кольцо G. Положение сигналов 22-Н, 23-Н, 24-Н, 27-Н и 28-Н в спектре ЯМР этого соединения было установлено методом INDOF; константы спин-спинового взаимодействия соответствующих протонов (в Гц) приведены на схеме А. Из этих данных следует, что в тетрагидроальбофунгине (II) кольцо G *цис*-сочленено с кольцом F и имеет конформацию кресла, причем протон 24-Н ориентирован аксиально, а 27-Н — экваториально, т. е. гидроксил 24-ОН занимает *цис*-положение к метоксигруппе 27-ОМе.

Независимое доказательство *цис*-расположения заместителей в кольце G было получено в результате окисления перметильного производного альбофунгина (Iб) смесью $KMnO_4 + NaIO_4$. При этом была выделена мезо-2,5-диметоксиадипиновая кислота, которая была идентифицирована в виде дианилида сравнением с заведомым образцом. Чтобы выяснить, не вызвано ли образование оптически неактивной дикислоты рацемизацией одного из асимметрических центров в процессе дегградации в щелочной среде, мы провели также аналогичное окисление перметилальбофунгина (Iб) в присутствии D_2O . Полученная мезо-диметоксиадипиновая кислота не содержала дейтерия и, следовательно, при ее образовании асимметрические центры не затрагивались.

Наконец, абсолютная конфигурация асимметрических центров кольца G была выяснена в результате перманганатного окисления антибиотика



с образованием 2*R*-метоксиглутаровой кислоты, стереохимия которой была установлена сравнением ее диметилового эфира и бис-бензиламида с соответствующими *S*-соединениями, полученными встречным синтезом из *L*-глутаминовой кислоты через *L*- α -оксиглутаровую.

Поскольку ранее нами была установлена *R*-конфигурациям асимметрического центра 9-С [1], изложенные данные завершают выяснение стереохимии альбуфунгина, доказывая для него 9*R*, 24*S*, 27*R*-конфигурацию, изображенную в формуле (Ia).

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, Г — гексан, Х — хлороформ, Э — эфир, ЭА — этилацетат.

1. *Тетрагидроальбуфунгин (II)*. 52 мг альбуфунгина (Ia) в 10 мл диоксана гидрировали над Pt (из 45 мг PtO₂) при 20° до поглощения 0,1 ммоль H₂. Продукт восстановления выделяли хроматографией на колонке с 50 мл силикагеля, элюируя сначала хлороформом, а затем смесью Х — ЭА 10 : 1. Выход тетрагидроальбуфунгина (II) 43,7 мг (83%), т. пл. 291—292° (из абс. спирта); R_f 0,45 (Х — ЭА 1 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 225, 239, 249н, 295, 307, 335, 358, 373 нм (lg ϵ 4,48; 4,51; 4,44; 3,99; 4,09; 4,21; 4,26; 4,24); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3400, 1647, 1610 см⁻¹; ЯМР: δ 1,5—2,2 (4H, м); 2,48 (3H, с); 2,49 (1H, дд, J 6,5, 7 и 3); 2,87 (1H, дд, J 12,5 и 13,5); 3,13 (1H, дд, J 13,5 и 4,5); 3,39 (3H, с); 3,74 (1H, дд, J 2,5, 3,5 и 3,5); 4,06 (1H, дд, J 7, 10 и 4); 4,27 (1H, дд, J 3 и 2,5); 4,74 (1H, дд, J 4,5 и 12,5); 4,97 (3H, с); 5,15 (1H, д, J 6); 5,44 (1H, д, J 6); 5,53 (1H, д, J 6,5); 5,81 (1H, с); 6,39 (1H, с); 6,90 (1H, с); 9,31 (1H, с); 15,37 (1H, с).

Найдено M 524. C₂₇H₃₈N₂O₉. Вычислено M 524.

Гексаацетат: т. пл. 301—303° (из спирта); R_f 0,44 (Х — ЭА 1 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 220, 238, 244н, 254н, 306н, 321, 346н, 362н нм (lg ϵ 4,48; 4,56; 4,53; 4,43; 4,35; 4,45; 4,04; 3,82); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1767, 1741, 1677, 1632 см⁻¹.

Найдено M 776. C₃₉H₄₀N₂O₁₅. Вычислено M 776.

2. Окисление перметилальбофунгина (Iб). Смесь 1 г альбофунгина (Iа), 1,5 г 66% NaH и 6 мл йодистого метила в 20 мл диметилформамида перемешивали 24 ч при 20°, затем подкисляли 10 мл 2 н. HCl и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, 1 н. Na₂S₂O₃, высушивали, упаривали и остаток пересаждали из бензола петролейным эфиром. Полученный перметилальбофунгин (Iб) [выход 0,6 г (53%), R_f 0,65 (ЭА — М 10 : 1). Найдено М 590. C₃₂H₃₄N₂O₉. Вычислено М 590.] растворяли в 240 мл 25% водного *трет*-бутанола и при перемешивании при 20° прибавляли за 3 ч раствор NaIO₄ + KMnO₄ (для его приготовления 2,3 г HIO₄·2H₂O и 1 г Na₂CO₃ растворяли в 80 мл воды, подщелачивали K₂CO₃ до pH 8 и прибавляли 0,6 г KMnO₄). Реакционную смесь перемешивали 24 ч, отделяли от MnO₂, упаривали досуха и экстрагировали кипящим спиртом (5 × 50 мл). Остаток после удаления спирта растворяли в воде и фильтровали через 15 г катионита КУ-2 (II⁺-форма), затем упаривали и хроматографировали на силикагеле в системе Б—А 3 : 2. Из зоны с R_f 0,45—0,55 выделяли 54 мг фракции дикарбоновых кислот, которую растворяли в 6,5 мл ТГФ, содержащего 66 мг триэтиламина, и при —70° прибавляли раствор 62 мг SiCO₂ Me в 3,5 мл ТГФ. Смесь выдерживали 30 мин при той же температуре, 10 мин при 20°, вновь охлаждали до —70° и прибавляли 125 мг анилина в 3,5 мл ТГФ, оставляли на 1 ч при 20°, упаривали и хроматографировали в системе Б — ЭА 1 : 1. Из зоны с R_f 0,6—0,75 выделяли 22 мг (6%) дианцилида мезо-2,5-диметоксиадипиновой кислоты, идентичного веществу, описанному в опыте 4.

3. Окисление альбофунгина (Iа). К 3 г альбофунгина (Iа) в 500 мл ацетона при 5° прибавляли 250 мл 0,33 М KMnO₄ и перемешивали при 10° до исчезновения окраски перманганата. Осадок отделяли центрифугированием, ацетон отгоняли, раствор фильтровали через 400 мл катионита КУ-2 (H⁺-форма), ионообменник промывали 500 мл воды, фильтрат упаривали и остаток подвергали ТСХ на 500 мл силикагеля в системе М — X 1 : 5. Фракцию с R_f 0,7—0,8 растворяли в 6 мл метанола и обрабатывали 2 мл 1 М эфирного CH₂N₂, через 20 мин упаривали, хроматографировали на силикагеле в системе ЭА — Б 1 : 4 и фракцию с R_f 0,6—0,9 рехроматографировали в системе Э — Г 1 : 1. После фракционирования в вакууме получали 150 мг (14%) диметилового эфира 2*R*-метоксиглутаровой кислоты, т. кип. 53—58°/0,06 мм; R_f 0,40 (Э — Г 1 : 1); n_D^{21} 1,4290; ИК: $\nu_{\text{макс}}^{\text{ионика}}$ 1745 см⁻¹; ЯМР: $\delta_{\text{ссл}}$ 1,8—2,1 (2H, м); 2,26—2,46 (2H, м); 3,33 (3H, с); 3,62 (3H, с); 3,70 (3H, с); 3,74 (1H, м); ГЖХ: $V_R^{\text{отн}}$ 0,83 (относительно n-C₁₅H₃₁CO₂Me; 10% ПЭГС на хромосорбе W, газ-носитель аргон, 130°); ДОВ: $[\alpha]_{589}^{20}$ 0 ± 2°, $[\alpha]_{400}$ + 66°, $[\alpha]_{248}$ + 470°, $[\alpha]_{227}$ + 182°, $[\alpha]_{210}$ + 615° (с 0,1 в гексане).

Найдено, %: С 50,4; Н 7,5; М 190. C₈H₁₁O₅. Вычислено, %: С 50,5; Н 7,4. М 190.

Бис-бензиламид получали нагреванием 30 мг этого диэфира с 0,1 мл бензиламина и 2 мг NH₄Cl (1 ч при 185°). Т. пл. 120—121° (из смеси бензол — гексан); R_f 0,65 (Б — А 1 : 2); ИК: $\nu_{\text{макс}}^{\text{нувои}}$ 3320, 1655, 1542 см⁻¹; ЯМР: δ 2,03 — 2,40 (4H, м), 3,35 (3H, с), 3,72 (1H, т, J 4), 4,39 (2H, д, J 2,5), 4,45 (2H, д, J 2,5), 6,24 (1H, шс), 6,92 (1H, шс); ДОВ: $[\alpha]_{589}^{20}$ + 17,6°, $[\alpha]_{300}$ + 138°, $[\alpha]_{233}$ + 758°, $[\alpha]_{221}$ + 188° (с 0,4 в спирте).

Найдено М 340. C₁₈H₂₄N₂O₃. Вычислено М 340.

4. Мезо- и DL-2,5-диметоксиадипиновые кислоты и их производные. а) Мезо- [3] или D,L-2,5-диоксиадипиновую кислоту [3] этерифицировали CH₂N₂ и полученный диэфир (300 мг) метилировали 20 мл MeI и 2 г Ag₂O (8 ч при кипении), а затем хроматографировали на силикагеле.

Диметилловый эфир мезо-2,5-диметоксиадипиновой кислоты: выход 215 мг (61%), т. пл. 52—52,5° (из гексана) (ср. [4]); R_f 0,84 (Б — А 3 : 2); ГЖХ: $V_R^{\text{отн}}$ 1,34 (относительно n-C₁₅H₃₁CO₂Me; 10% ПЭГА на хромосорбе

W, газ-носитель аргон, 180°); ИК: $\nu_{\text{макс}}^{\text{CCl}_4}$ 2997, 2960, 2933, 2890, 2835, 1757, 1453, 1440, 1357, 1275, 1240, 1205, 1185, 1135, 1100, 1073, 1052, 1012, 945 см^{-1} ; ЯМР: δ^{CCl_4} 1,65—1,80 (4H, м); 3,30 (6H, с); 3,68 (6H, с); 3,57—3,80 (2H, м).

Найдено M 234. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вычислено M 234.

Диметиловый эфир D, L -2,5-диметоксиадипиновой кислоты: выход 285 мг (85%); R_f 0,84 (Б — А 3 : 2); ГЖХ: $V_R^{\text{грт}}$ 1,34; ИК: $\nu_{\text{макс}}^{\text{CCl}_4}$ 2997, 2960, 2933, 2890, 2835, 1757, 1453, 1440, 1357, 1275, 1205, 1185, 1135, 1100, 1073, 1052, 1010, 945 см^{-1} ; ЯМР: δ^{CCl_4} 1,65—1,80 (4H, м); 3,31 (6H, с); 3,70 (6H, с); 3,57—3,77 (2H, м).

Найдено M 234. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вычислено M 234.

б) Раствор 100 мг диэфира мезо- или D, L -кислоты в 2 мл 1 н. NaOH оставляли на 3 ч при 20°, фильтровали через колонку с 4 г катионита КУ-2 (H⁺-форма) и упаривали.

Мезо-2,5-диметоксиадипиновая кислота: выход 63 мг (80%); т. пл. 153—154° (из спирта); R_f 0,42 (Б — А 3 : 2).

D, L -2,5-Диметоксиадипиновая кислота: выход 80 мг (97%); т. пл. 138—139° (из смеси бензол — этилацетат); R_f 0,42 (Б — А 3 : 2).

в) К раствору 30 мг мезо- или D, L -кислоты и 36 мг триэтиламина в 6 мл ТГФ при —70° прибавляли 34 мг SiCO_2Me в 2 мл ТГФ, выдерживали 30 мин при той же, а затем 10 мин при комнатной температуре, вновь охлаждали до —70°, прибавляли 67 мг анилина в 2 мл ТГФ и оставляли на 1 ч при 20°.

Дианилид мезо-2,5-диметоксиадипиновой кислоты: выход 39 мг (77%); т. пл. 229—230° (из диоксана); R_f 0,67 (Б — ЭА 1 : 1); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1674, 1601, 1540, 1500, 1445, 1395, 1347, 1320, 1255, 1240, 1215, 1180, 1162, 1110 см^{-1} .

Найдено M 356. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено M 356.

Дианилид D, L -2,5-диметоксиадипиновой кислоты: выход 47 мг (92%); т. пл. 151,5—152,5° (из водн. спирта); R_f 0,67 (Б — ЭА 1 : 1); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1670, 1601, 1525, 1443, 1400, 1380, 1340, 1320, 1305, 1233, 1208, 1180, 1162, 1115 см^{-1} .

Найдено M 356. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено M 356.

5. Диметиловый эфир и бис-бензиламид 2*S*-метоксиглутаровой кислоты. а) Из Na-соли L -оксиглутаровой кислоты, полученной по методу [5], выделяли свободную кислоту, которую действием NH_4N_3 в метанольном растворе превращали в диметиловый эфир, т. кип. 70—74°/0,3 мм (ср. [6]); R_f 0,45 (Э — Г 2 : 1); n_D^{21} 1,4406; ДОВ: $[\alpha]_{589}^{20} - 8^\circ$, $[\alpha]_{225} + 110^\circ$, $[\alpha]_{207} - 654^\circ$ (с 0,1 в спирте). Раствор 2,5 г этого диэфира в 25 мл MeI кипятили 1 ч с 6,5 г Ag_2O , фильтровали и перегоняли. Выход диметилового эфира 2*S*-метоксиглутаровой кислоты 2,5 г (93%), т. кип. 116—119°/12 мм; n_D^{21} 1,4328; ДОВ: $[\alpha]_{589}^{20} - 42^\circ$, $[\alpha]_{400} - 100^\circ$, $[\alpha]_{248} - 347^\circ$, $[\alpha]_{226} + 76^\circ$ (с 0,1 в гексане).

Бис-бензиламид: получен по методике опыта 3. Выход 70%, т. пл. 116—118° (из смеси бензол — гексан); ДОВ: $[\alpha]_{589}^{20} - 18^\circ$, $[\alpha]_{300} - 106^\circ$, $[\alpha]_{233} - 660^\circ$, $[\alpha]_{225} - 347^\circ$ (с 0,3 в спирте); ИК спектр, R_f при ТСХ и МС идентичны соответствующим характеристикам бис-бензиламида 2*R*-кислоты, описанного в опыте 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аваков А. Э., Гуревич А. И., Денко Т. Н., Коган Г. А., Колосов М. Н., Кудряшова В. В., Оноприенко В. В. (1975) Биоорганическая химия, I, 312—316.
2. Болдырева Е. Ф., Гладкова Л. Н., Гуревич А. И., Карастетяг М. Г., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червиш И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганическая химия, I, 77—84.

3. Le Sueur H. K. (1908) *J. Chem. Soc.*, 93, 716—725.
4. Wiggins L. H. (1949) *J. Chem. Soc.*, 1139—1140.
5. Winitz M., Bloch — Frankenthal L., Izumiya N., Birnbaum S., Baker C. G., Greenstein I. P. (1956) *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2423—2430.
6. Katsura H. (1956) *Nippon Kagaku Zasshi*, 77, 1105—1107; (1959) *C. A.*, 53, 5126.

Поступила в редакцию
12.XII.1974

CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN
XV. STEREOCHEMISTRY OF THE G RING

GUREVICH A. I., KOLOSOV M. N., KUDRYASHOVA V. V.,
OMELCHENKO V. N., ONOPRIENKO V. V.

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

The steric arrangement of substituents in the G ring of albofungin (Ia) has been established resulting in the assignment of the absolute configuration for the antibiotic as 9R, 24S, 27R.
