



УДК 547. 836 + 547.89 + 547.841 + 547.567

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

XVI. ПЕРЕСМОТР СТРУКТУРЫ АЛЬБОФУНГИНА И ХЛОРАЛЬБОФУНГИНА *

*Онопrienко В. В., Козьми Ю. П., Колосов М. Н.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

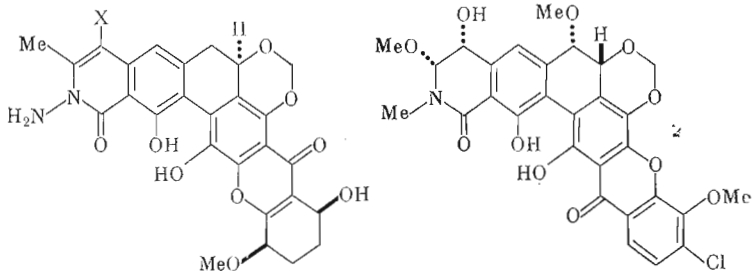
В результате изучения окислительных превращений диметилового эфира альбофунгола пересмотрены прежние представления о расположении заместителей в кольце *E* альбофунгола и установлено, что альбофунгин и хлоральбофунгин имеют строение (III).

Несколько лет назад для антибиотика альбофунгина и его природного хлорпроизводного нами были предложены структуры [2—4] и абсолютная конфигурация [1,5,6], указанные в формуле (I). Обнаруженная в альбофунгине новая конденсированная гетероциклическая система не имела аналогий среди природных соединений, пока недавно швейцарскими исследователями не была определена структура и относительная конфигурация антибиотика лизолипина (II) [7]. Установленная рентгеноструктурным анализом, эта формула отличается от предложенной ранее для альбофунгина не только иным замещением в двух крайних кольцах и одним из центральных колец, но и противоположной ориентацией, в которой соединены между собой циклические системы *ABCDE* и *FG*. Поскольку с биогенетической точки зрения последнее различие представлялось маловероятным, мы предприняли дополнительное изучение структуры альбофунгина и в результате установили, что формула (I) является ошибочной: в действительности альбофунгин обладает строением (III), т. е. имеет такое же сочленение колец *E* и *F*, как в лизолипине (II).

Для вывода формулы альбофунгина решающее значение имело выяснение строения продукта его щелочной деградации — альбофунгола. Это соединение образуется из антибиотика в результате гидролитического расщепления колец *F* и *G* (с образованием 2-метокси-5-пентаналь-1-овой кислоты) и сохраняет его кольцевую систему *ABCDE*. Оно содержит в кольце *E* два фенольных гидроксильных и метилкетонную группу, уточнение взаимного расположения которых и явилось задачей настоящей работы.

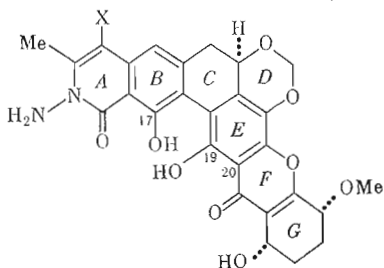
Ранее нами было установлено, что при метилировании альбофунгина и последующем щелочном гидролизе получается 17,19-диметиловый эфир альбофунгола [8], строение которого было определено главным образом по парамагнитному сдвигу ЯМР-сигнала 17-О-метила под влиянием сближающей с ним метоксигруппы кольца *E* [9]. Отсюда следовало, что у альбофунгина в положении 19 находится фенольная группа, а в положениях 20

* Сообщение XV см. [1].



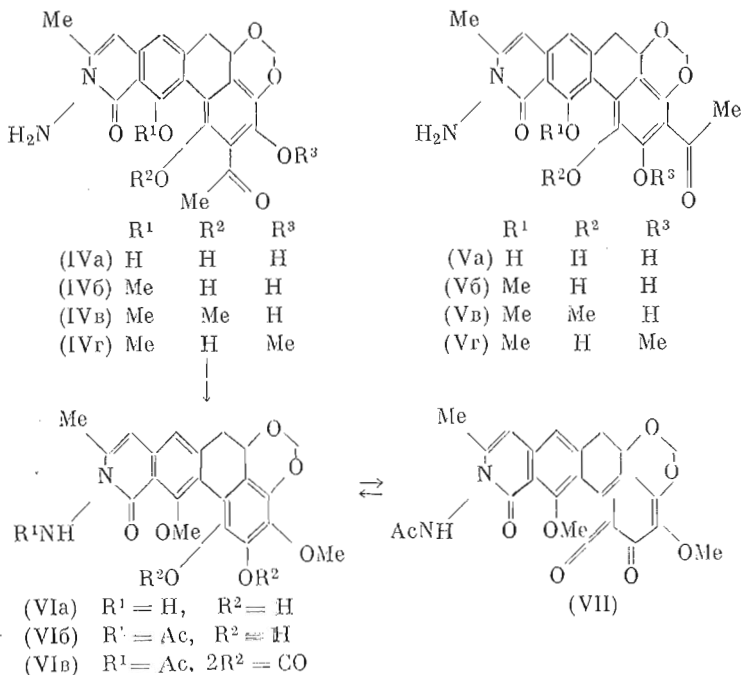
(I) X = H или Cl

(II)



(III) X = H или Cl

и 21 кольцо *E* сочленено с кольцом *F*, т. е. альбофунгол имеет структуру (IVa) или (Va) [9]. При прямом метилировании альбофунгола диазометаном последовательно реагируют 17-оксигруппа и другой фенольный гидроксил в кольце *E* и образуется диметилловый эфир, изомерный предыдущему [8]. Несмотря на присутствие свободного гидроксила (19-OH) в кольце *E*, этот диэфир, судя по ЯМР- и ИК-спектрам, не содержит хелатной *o*-ацетилфенольной группировки, на основании чего был сделан вывод, что в нем метилкетонная группа удалена от 19-OH, т. е. находится в положении 21, и альбофунгол имеет строение (Va), а его метиловые эфиры — соответственно (Vб) — (Vr) [9]. Однако такое заключение не было подтверждено независимым путем, и поэтому нельзя было исключить альтернативную возможность, что метилкетонная группа находится рядом с фе-



нольным гидроксилом 19-OH, но не образует с ним хелата, так как не может принять требуемой колланарной конформации из-за отталкивания С-метила соседней метоксигруппой. В этом случае альбофунголу должна была отвечать формула (IVa), а его эфирам — формулы (IVб) — (IVг).

Проведенная нами проверка показала, что правильными являются формулы (IV), а не (V). Оказалось, что при мягком окислении диметилового эфира альбофунгола (IVг) перекисью водорода в щелочном растворе происходит замена метилкетонной группы на гидроксил. Это превращение (реакция Дэкина) характерно для *орто*- и *пара*-оксикарбонильных соединений и не свойственно их *мета*-изомерам. Для подтверждения *о*-расположения гидроксильно в кольце *E* продукт окисления (VIa) был избирательно *N*-ацетилирован уксусным ангидридом в метаноле и полученное производное (IVб) превращено в циклический карбонат (VIв) действием фосгена в пиридиновом растворе. Кроме того, диол (VIб) был количественно окислен окисью серебра в безводном диоксана с образованием лабильного *о*-хинона (VII), который обладал характерным электронным спектром поглощения и дал с высоким выходом исходный диол (VIб) при восстановлении боргидридом натрия.

Описанные превращения однозначно доказывают, что кетонная группа в альбофунгине и альбофунголе находится в *о*-положении к фенольному гидроксилу 19-OH и, таким образом, антибиотик имеет строение (III). Следует отметить, что формула (III) лучше, чем (I), объясняет хелатный характер обеих гидроксильных групп в альбофунгинах (ср. [8]).

Экспериментальная часть

УФ-спектры измеряли на спектрофотометре Specord UV VIS в метаноле [приведены величины $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ)], ИК-спектры — на приборе UR-20, если не оговорено особо, в таблетках с KBr (указаны $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}), спектры ЯМР — на спектрометре Varian XL-100 в CDCl_3 (сигналы приведены в δ -шкале по отношению к тетраметилсилану, м. д.; константы спин-спинового взаимодействия в Гц; ш — широкий, с — синглет, д — дублет, м — мультиплет), масс-спектры — на спектрометрах MX 1309 и LKB 9000 при прямом вводе в источник и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Аналитическую и препаративную ТСХ проводили на силикагеле ЛСЛ₂₅₄ (5—40 мкм, активность II, если не указана другая степень активности) при толщине слоя соответственно 0,3 и 1 мм или на силуфоле UV₂₅₄ (Chemapol). Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) осуществляли на хроматографе LCM-2 (Pye Unicam) с детектором UV 20 на колонке (3,8 × 250 мм) с силикагелем Bio-Sil A (2—10 мкм, Bio-Rad) при скорости потока 3 мл/мин.

17,21-Диметиловый эфир 20-деацетил-20-оксиальбофунгола (VIa). К раствору 100 мг 17,21-диметилового эфира альбофунгола (IVг) [6] в 3,5 мл 0,1 н. NaOH, 3,5 мл метанола и 0,5 мл диоксана прилили 1,2 мл 7 М H₂O₂, смесь выдержали 25 мин при 20° и нейтрализовали 3,5 мл 0,1 н. H₂SO₄. Для разложения избытка H₂O₂ прибавили 1 мг Pd-черни и раствор проэкстрагировали хлороформом. Из экстракта с помощью ТСХ на силикагеле (активность IV) при двукратном проявлении смесью метанол — хлороформ (1:20) выделили соединение (VIa). Выход 29 мг (31%); *R_f* 0,40; УФ: 230 (33000), 245п (23100), 278 (14000), 326 (18500), 339 п (15900), 357п (9100); ИК: 3310ш, 3200 ш, 1654, 1618; ЯМР: 2,52 (3H, с, 3-Me), 2,86 (1H, дд, *J* 12 и 14, 8-H_a), 3,19 (1H, дд, *J* 5 и 14, 8-H_b), 3,86 (3H, с, 21-OMe), 4,05 (3H, с, 17-OMe), 4,82 (1H, дд, *J* 5 и 12, 9-H), 5,06 (2H, шс, NH₂), 5,27 (1H, д, *J* 5,5, 11-H_a), 5,49 (1H, д, *J* 5,5, 11-H_b), 6,10 (1H, шс, 20-OH), 6,31 (1H, с, 4-H), 7,21 (1H, с, 6-H), 8,87 (1H, с, 19-OH); МС: 412 (*M*), 382 (*M*-30).

Тетраацетильное производное получено действием уксусного ангидрида в пиридине (20°, 20 ч) и очищено ТСХ в хлороформе. Выход 70%;

R_f 0,65; УФ: 219 (37100), 238 (38900), 247_п (37700), 308_п (27800), 319 (31300), 345_п (16200), 363_п (41000); ИК: 1778, 1738, 1680, 1636, 1609; ЯМР: 2,19 (3H, с, Ac), 2,26 (3H, с, Ac), 2,30 (3H, с, Ac), 2,35 (3H, с, Ac), 2,48 (3H, с, 3-Me), 2,90 (1H, д, J 12 и 14, 8-H_a), 3,22 (1H, д, J 5 и 14, 8-H_c), 3,55 (3H, с, 21-OMe), 3,99 (3H, с, 17-OMe), 4,87 (1H, д, J 5 и 12, 9-H), 5,32 (1H, д, J 5,5, 11-H_a), 5,52 (1H, д, J 5,5, 11-H_c), 6,36 (1H, с, 4-H), 7,13 (1H, с, 6-H); МС: 580 (M), 538 ($M-42$), 496 ($M-2 \times 42$), 466 ($M-2 \times 42-30$), 424 ($M-3 \times 42-30$).

17,21-Диметиловый эфир-N-ацетил-20-дезацетил-20-оксиальбофунгола (IVб). К раствору 29 мг соединения (VIa) в 1 мл метанола прибавили 0,25 мл уксусного ангидрида, смесь оставили на 20 ч при 20° и упарили. С помощью ТСХ на силикагеле (активность IV) при двукратном проявлении смесью метанол — хлороформ (1 : 15) выделили 20 мг N-моноацетильного производного (VIб). Выход 63%; R_f 0,40; УФ: 236 (30000), 250 (22000), 316 (23400), 347_п (13200), 365_п (8200); ИК: 3250 ш, 1695 п, 1671, 1630; ЯМР: 2,30 (6H, с, 3-Me + N-Ac), 2,65—3,35 (2H, м, 8-H₂), 3,78 (3H, с, 21-OMe), 4,04 (3H, с, 17-OMe), 4,65—4,95 (1H, м, 9-H), 5,24 (1H, д, J 5,5, 11-H_a), 5,48 (1H, д, J 5,5, 11-H_c), 6,24 (2H, шс, 4-H+20-OH), 7,13 (1H, с, 6-H), 8,64 (1H, с, NH), 8,78 (1H, с, 19-OH); МС: 454 (M), 424 ($M-30$).

19, 20-Карбонат 17,21-диметилового эфира N-ацетил-20-дезацетил-20-оксиальбофунгола (VIв). К 2 мг диола (VIб) в 0,5 мл сухого пиридина прибавили 0,02 мл 2,5 М раствора $COCl_2$ в толуоле и смесь выдержали 20 ч при 20°. Затем прибавили 0,5 мл метанола, упарили и препаративной ТСХ в системе метанол — хлороформ (1:20) выделили карбонат (VIв). Выход 0,8 мг (38%); R_f 0,20; ИК: 1765, 1690_п, 1671, 1630; ИК ($CHCl_3$): 1841, 1770, 1730, 1679, 1638; МС: 480 (M), 450 ($M-30$).

17,21-Диметиловый эфир N-ацетил-20-дезацетил-20-оксиальбофунгол-19, 20-хинона (VII). К раствору 1 мг диола (VIб) в 0,1 мл сухого диоксана прибавили 10 мг безводного Na_2SO_4 и 2 мг сухой свежеприготовленной окиси серебра. Смесь перемешивали при 20° до полного исчезновения исходного вещества (около 3 ч), следя за ходом реакции по ТСХ на силуфол-е, где при трехкратном проявлении смесью метанол — хлороформ (1:20) диол (VIб) имел R_f 0,19, а хинон (VII) — R_f 0,12, и с помощью ВЭЖХ в системе хлороформ — этанол — уксусная кислота с градиентом концентраций (за 30 мин) от 100:0:0 до 95:4:1, где время удерживания исходного диола (VIб) составляло 13,25 мин, а хинона (VII) — 16,25 мин. После отделения осадка центрифугированием был получен темно-фиолетовый раствор хинона (VII), не содержащий заметных по ТСХ и ВЭЖХ примесей других веществ; УФ: 236 (30000), 243_п (28100), 311 (19000), 319 (18700), 344_п (11500), 365_п (6800), 550 (1500). При прибавлении равного объема 0,1 М метанольного раствора $NaBH_4$ он мгновенно обесцветился, и после препаративной ВЭЖХ было выделено 70% исходного диола (VIб), идентифицированного по R_f , УФ-, ИК- и масс-спектрам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич А. И., Колосов М. Н., Кудряшова В. В., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В. (1975) Биоорган. химия, 1, 458—462.
2. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Поправко С. А. (1972) Докл. АН СССР, 207, 1347—1350.
3. Gurevich A. I., Karapetyan M. G., Kolosov M. N., Omelchenko V. N., Onoprienko V. V., Petrenko G. I., Popravko S. A. (1972) Tetrahedron Lett., 1751—1754.
4. Гуревич А. И., Есилов С. Н., Колосов М. Н., Кудряшова В. В., Оноприенко В. В., Поправко С. А. (1975) Биоорган. химия, 1, 447—457.
5. Gurevich A. I., Deshko T. N., Kogan G. A., Kolosov M. N., Kudryashova V. V., Onoprienko V. V. (1974) Tetrahedron Lett., 2801—2804.
6. Аваков А. Э., Гуревич А. И., Дешко Т. Н., Коган Г. А., Колосов М. Н., Кудряшова В. В., Оноприенко В. В. (1975) Биоорган. химия, 1, 312—316.
7. Dobler M., Keller-Schierlein W. (1977) Helv. chim. acta, 60, 178—185.

8. 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) Биоорг. химия, 1, 77—84.
9. Гуревич А. И., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорг. химия, 1, 300—306.

Поступила в редакцию
17.IV.1978

CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. XVI. THE REVISED STRUCTURE OF ALBOFUNGIN AND CHLOROALBOFUNGIN

ONOPRIENKO V. V., KOZMIN Yu. P., KOLOSOV M. N.

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

The substitution pattern for the E ring of albofungol was revised. The dimethyl ether prepared by diazomethane methylation of albofungol was shown to yield a dihydric phenol on the Dakin oxidation, which formed a cyclic carbonate and an ortho-quinone on COCl_2 acylation and Ag_2O oxidation, respectively. The structure (III) has thereby been proved for the antibiotics albofungin and chloroalbofungin.
