

УДК 547.89+547.836+547.841+547.833

ХИМИЯ

А. Н. ГУРЕВИЧ, М. Г. КАРАПЕТЯН, член-корреспондент АН СССР М. Н. КОЛОСОВ,
В. Н. ОМЕЛЬЧЕНКО, В. В. ОНОПРИЕНКО, Г. И. ПЕТРЕНКО

СТРОЕНИЕ АЛЬБОФУНГОЛА

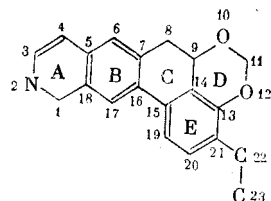
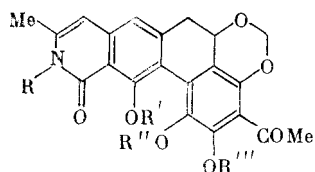
При щелочном гидролизе альбофунгина — высокоактивного антибиотика из *Actinomycetes* spp. (1), образуется соединение $C_{24}H_{18}N_2O_7$, которое сохраняет хромофорную систему и большую часть углеродного скелета исходного антибиотика, вследствие чего имеет ключевое значение для выяснения его структуры. В результате описываемых ниже исследований мы установили, что это соединение, названное нами альбофунголом, обладает строением (Ia); обозначение его колец и нумерация атомов указаны в формуле (A).

Альбофунгол содержит два сопряженных карбонила (ν^{KBr} 1653, 1634 cm^{-1}), две С-метильные группы, гетероароматический и ароматический протоны (синглеты с δ^P 2,53, 2,91, 6,47, 6,96 м.д.; спектр я.м.р. см. (2)) и пять активных Н-атомов, обменивающихся на дейтерий с D_2O . Эти 5 $H_{акт}$ входят в состав первичной аминогруппы и трех фенольных гидроксильных, по которым альбофунгол образует ряд производных.

Так, он легко конденсируется с ацетоном и бензальдегидом, образуя N-алкилиденные производные (Iб) и (Iв), а с уксусным ангидридом при комнатной температуре дает N-ацетильное производное (Iг); последнее в присутствии пиридина ацетируется далее в иминольной форме с образованием тетра-О-моно-N-ацетата (Iд) (температуры плавления и у.ф. спектры веществ, полученных впервые, приведены в табл. 1). При действии диазометана альбофунгол (Iа) превращается сначала в монометильный эфир (Iе) и затем в диметильный эфир (Iж), а при метилировании N-изопропилиденальбофунгола (Iб) подистым метилом с последующим гидролизом 0,1 N HCl образуются изомерный диметильный эфир (Iи) и триметильный эфир (Iк); третий диметильный эфир (Iз) был получен обходным путем, описанным в (2). Восстановление альбофунгола и его производных в зависимости от реагентов и условий протекает по гидразидной и (или) кетонной группе. Так, при каталитическом гидрировании (с PtO_2) или действии $NaBH_4$ происходит восстановление ацетильной группы в оксиэтильную, а при действии цинка в уксуснокислом растворе альбофунгол (Iа) и его триметильный эфир (Iк) превращаются в 2-дезаминосоединения (Iл) и (Iм); дальнейшее восстановление цинком приводит к гидрогенолизу кетонного кислорода и образованию 2-деамино-22-дезоксосоединений.

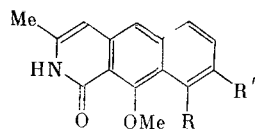
Изучение спектральных характеристик (особенно я.м.р.) и химических свойств упомянутых веществ, а также встречный синтез продуктов деградации и модельных соединений позволили установить строение углеродного скелета альбофунгола и расположение в нем функциональных групп, как это изложено ниже для каждого из колец его молекулы.

Кольцо А. Наличие в альбофунголе пиридинового кольца и расположение в нем заместителей (кроме аминогруппы) было установлено в результате окисления диметильного эфира (Iи) перманганатом калия до метилпиридондикарбоновой кислоты (III) и подтверждено синтезом модельного соединения (Va), у которого химические сдвиги 3-Me и 4-H оказались очень близки к сдвигам соответствующих протонов в метиловом



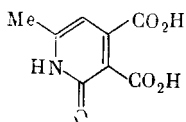
(A)

	R	R'	R''	R'''
(Ia)	NH ₂	H	H	H
(Iб)	N=CMe ₂	H	H	H
(Iв)	N=CHPh	H	H	H
(Iг)	NHAc	H	H	H
(Iд)	N=C(OAc)Me	Ac	Ac	Ac
(Iе)	NH ₂	Me	H	H
(Iж)	NH ₂	Me	H	Me
(Iз)	NH ₂	Me	Me	H
(И)	NH ₂	H	Me	Me
(Ик)	NH ₂	Me	Me	Me
(Ил)	H	H	H	H
(Им)	H	Me	Me	Me
(Ин)	Me	Me	Me	Me

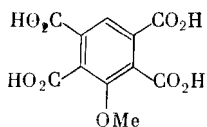


R R'

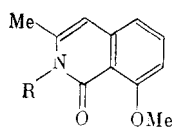
(IIa)	H	CO ₂ H
(IIб)	H	CH(OH)CO ₂ H
(IIв)	CO ₂ H	CO ₂ H
(IIг)	CO ₂ H	CH(OH)CO ₂ H



(III)

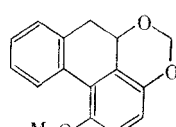


(IV)



(Va): R=H

(Vб): R=Me



(VI)

эфире альбофунгола (Ie). Присутствие в альбофунголе первичной амино- группы было обнаружено по образованию бензильного производного (Iв), в спектре я.м.р. которого сигнал PhCH< находится в области 9 м.д., характерной для протонов азометиновой группы, а вывод о расположении аминогруппы при атоме азота пиридинового кольца сделан на основании следующих фактов. Аминогруппа легко отщепляется при восстановлении цинком или при действии на триметилальбофунгол (Ik) *n*-нитробензолди- азония (с образованием дезаминосоединения (Im) и *n*-нитрофенилазида), откуда следует, что она присоединена к гетероатому. Метильная группа, введенная на место аминогруппы путем (Ik) → (Im) → (In), обладает та- кими же характеристиками я.м.р., как N-метил в модельном соединении (Vб): они имеют близкие величины химического сдвига и одинаково силь- но дезэкранируются ($\Delta\delta$ 0,55 м.д.) при замене растворителя CDCl₃ на CF₃CO₂H, отличаясь в этом отношении от всех O-метильных групп ($\Delta\delta \gg 0,35$ м.д.).

Кольцо B. При перманганатном окислении метоксилированного эфира альбофунгола (Ie) образуется метоксилированная бензойная кислота (IV). От- сюда следует, что единственный ароматический протон и метоксил исход- ной молекулы находятся в *n*-положении один к другому в бензольном кольце, которое линейно анеллировано с двумя другими циклами. Сходст- во у.-ф. спектров соединений (Ie) и (Va) указывает на то, что одним из

Соединение	Т. пл. °С (растворитель при кристаллизации)	$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$, мμ (lg ε) *
Ia	294—295 (AcOEt)	246, 280, 321, 360п., 374 (4,56, 4,26, 4,14, 4,12, 4,15)
Iб	269—270 (Me ₂ CO)	246, 280п., 290п., 304п., 322, 369, 380 (4,55, 4,22, 4,21, 4,08, 4,03, 4,10, 4,13)
Iв	293—295 (Et ₂ O)	257, 305п., 417 (4,58, 4,20, 4,04)
Iг	314—316 (EtOH)	245, 266п., 294, 320п., 379 (4,65, 4,42, 4,37, 4,25, 4,24)
Id	199—204 (EtOH)	244, 319, 360 (4,57, 4,35, 3,85)
Ie	192—194 (CCl ₄)	245, 262п., 290, 332, 347п. (4,56, 4,32, 4,25, 4,25, 4,13)
Iж	157—160 (CCl ₄)	237, 268п., 281п., 314п., 341п., 346, 354п. (4,49, 4,14, 4,06, 4,10, 4,23, 4,30, 4,05)
Iз	174—175 (EtOH)	230п., 250, 263п., 328, 347п., 365п. (4,41, 4,45, 4,35, 4,22, 4,15, 4,02)
Iи	248—250 (EtOH)	235п., 245, 260п., 310п., 324, 340, 355, 372 (4,49, 4,51, 4,40, 4,07, 4,13, 4,09, 4,28, 4,32)
Ik	203—205 (EtOH)	235, 244п., 270п., 330, 348, 363п. (4,53, 4,49, 4,22, 4,25, 4,24, 4,09)
Il	293—296 (AcOEt)	237п., 246, 259п., 290, 318п., 358, 370 (4,50, 4,51, 4,40, 4,29, 4,22, 4,10, 4,11)
Im	161—163 (EtOH)	238, 310п., 326, 347, 364 (4,41, 4,19, 4,27, 4,14, 4,02)
In	162—164 (EtOH)	235, 244п., 324п., 329, 345п., 360п. (4,48, 4,46, 4,17, 4,28, 4,19, 4,00)
IIa **	270—272 (AcOEt)	225п., 246п., 252, 278п., 289, 299, 333п., 353, 368, 406п., 431п. (4,44, 4,58, 4,65, 4,22, 4,37, 4,36, 3,62, 4,00, 4,14, 3,59, 3,32)
IIб **	185—187 (AcOEt)	235п., 245, 267п., 278, 311, 326, 341, 385, 402, 423, (4,48, 4,58, 4,42, 4,48, 3,77, 3,98, 4,12, 3,41, 3,46, 3,30)
IIв **	258—260 (AcOEt)	249п., 253, 279п., 292, 303, 358п., 372, 409п. (4,61, 4,62, 4,26, 4,42, 4,41, 4,00, 4,11, 3,60)
IIг ***	218—220 (Et ₂ O)	236п., 241, 287, 330, 345, 403п., 415, 438п. (4,43, 4,43, 4,41, 3,83, 3,88, 3,43, 3,45, 3,30)
Va	230—231 (EtOH)	232, 240п., 250, 281, 290, 323, 334, 348 (4,07, 3,92, 3,84, 3,96, 3,96, 3,58, 3,66, 3,51)
Vб	139—140 (сублимат)	239, 252, 261, 278п., 285, 296, 325п., 337, 352 (4,11, 3,86, 3,93, 3,89, 4,11, 4,11, 3,79, 3,91, 3,78)
VI	88—91 (EtOH)	216, 249п., 267, 296, 319 (4,56, 4,03, 4,25, 3,73, 3,96)

* п. — плечо.

** Метилловый эфир.

*** Метилловый эфир γ-лактона.

этих циклов, конденсированных с кольцом В, является пиридоновое кольцо А.

Кольцо С. Величина этого цикла и расположение в нем углеродных заместителей были установлены в результате окисления метилового эфира альбофунгола (Ie) щелочной перекисью водорода с образованием кислот (IIa)–(IIг). Строение первой из них было выяснено на основании спектральных характеристик (м.-с., у.-ф., я.м.р.) и подтверждено встречным синтезом продукта ее деметилирования ⁽³⁾; строение второй кислоты доказано превращением в первую при окислении с помощью Me₂SO + As₂O и затем H₂O₂ в щелочной среде, а положение дополнительной карбоксильной группы в дикислотах (IIв) и (IIг) по сравнению монокислотами (IIа) и (IIб) установлено по спектрам я.м.р. (наличие пары орто-протонов). Образование кислот (IIа)–(IIг) показывает, что в альбофунголе кольцо С является шестичленным и 1,2,3,4-тетразамещенным, а также

подтверждает сделанный выше вывод о линейном анеллировании этого кольца с циклами АВ. Существенно, что производные альбофунгола обладают значительно менее длинноволновым хромофором, чем бензизохинолоны (IIa) — (IIг), и по своим у.-ф. спектрам в большей степени сходны с модельными бициклическими соединениями (Va) и (Vб) (см. табл. 1). Отсюда вытекает, что кольцо С в альбофунголе является гидроароматическим.

Кольцо D. Присутствие в альбофунголе метилendioксигруппы следует из образования формальдегида при кислотном гидролизе (90% H_2SO_4 , 100°) или термоллизе (при температуре плавления) и согласуется с наличием в спектре я.м.р. сигналов изолированной двухпротонной системы АВ в районе 5,5 м.д., причем величина J этой системы (около 6 гц) свидетельствует о том, что метилendioксигруппа находится в шестичленном цикле. Для подтверждения этого вывода нами был осуществлен синтез дигидрофенантродиоксана (VI) в качестве модели колец CD альбофунгола, и было найдено, что в спектре я.м.р. этого соединения сигналы протонов группировки $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{O})$ по своим параметрам близки к АВ- и АВХ-системам в спектре альбофунгола (Ia) (АВ: δ^{py} 5,28 и 5,59 м, д. ($J = 5,8$ гц); АВХ: 2,95, 3,24 и 4,82 м.д. (4,8, 13,0, 13,6 гц).

Кольцо E. В молекуле альбофунгола помимо 17-оксигруппы имеется еще два фенольных гидроксильных, следовательно, наряду с кольцом В содержится еще одно ароматическое кольцо. Это кольцо должно быть гексазамещенным, так как в спектре я.м.р. альбофунгола отсутствуют сигналы ароматических протонов, кроме 4-Н и 6-Н. Очевидно, что три атома этого ароматического кольца являются общими с циклами CD, а три других связаны с ацетильной группой и двумя гидроксильными, расположение которых вытекает из следующих данных. В диметилевоом эфире альбофунгола (Iж) ацетильная группа является не хелатной ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBf}} 1710 \text{ см}^{-1}$; ср. моноэфир (Iе), где $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBf}} 1631 \text{ см}^{-1}$) и, следовательно, удалена от единственного свободного гидроксильного. Метилирование этого гидроксильного (Iж) → (Iк) вызывает заметный диамагнитный сдвиг сигнала 17-метоксигруппы ($\Delta\delta 0,22$ м.д.), что свидетельствует об их сближенности в пространстве и позволяет установить для рассматриваемого гидроксильного положение 19. Таким образом, ацетильная группа находится в положении 21, и альбофунгол имеет строение (Ia).

Институт химии природных соединений
им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР
Москва

Поступило
5 VI 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. И. Гуревич, М. Г. Карапетян и др., Антибиотики, 17, № 9, 771 (1972).
- ² А. И. Гуревич, М. Г. Карапетян и др., ДАН, 207, № 6 (1972).
- ³ А. И. Гуревич, М. Н. Колосов и др., Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, № 6, 1452.