

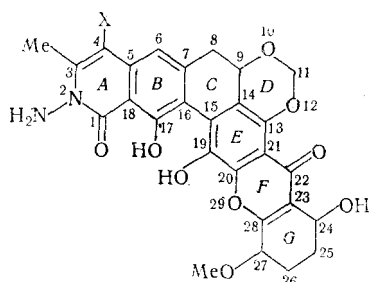
УДК 616.779.931 + 547.89 + 547.815 + 547.836

ХИМИЯ

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

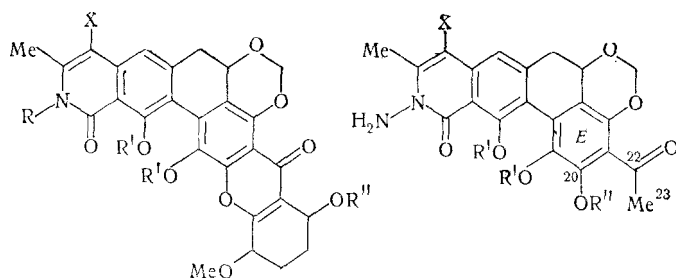
СТРОЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ АЛЬБОФУНГИНА И ХЛОРАЛЬБОФУНГИНА

Антибиотик альбофунгин, открытый в 1959 г. Н. К. Соловьевой и А. С. Хохловым с сотрудниками в культуральной жидкости *Actinomyces albus* var. *fungatus* ⁽¹⁾, представляет интерес вследствие высокой активности против грамположительных бактерий и дрожжей. Недавно нами из того же актиномицета был выделен наряду с альбофунгином близко родственный метаболит — хлоральбофунгин ⁽²⁾, и в настоящей работе установлено, что они являются антибиотиками нового структурного типа (I)

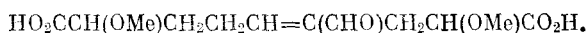


(Ia): X=H; (Ib): X=Cl.

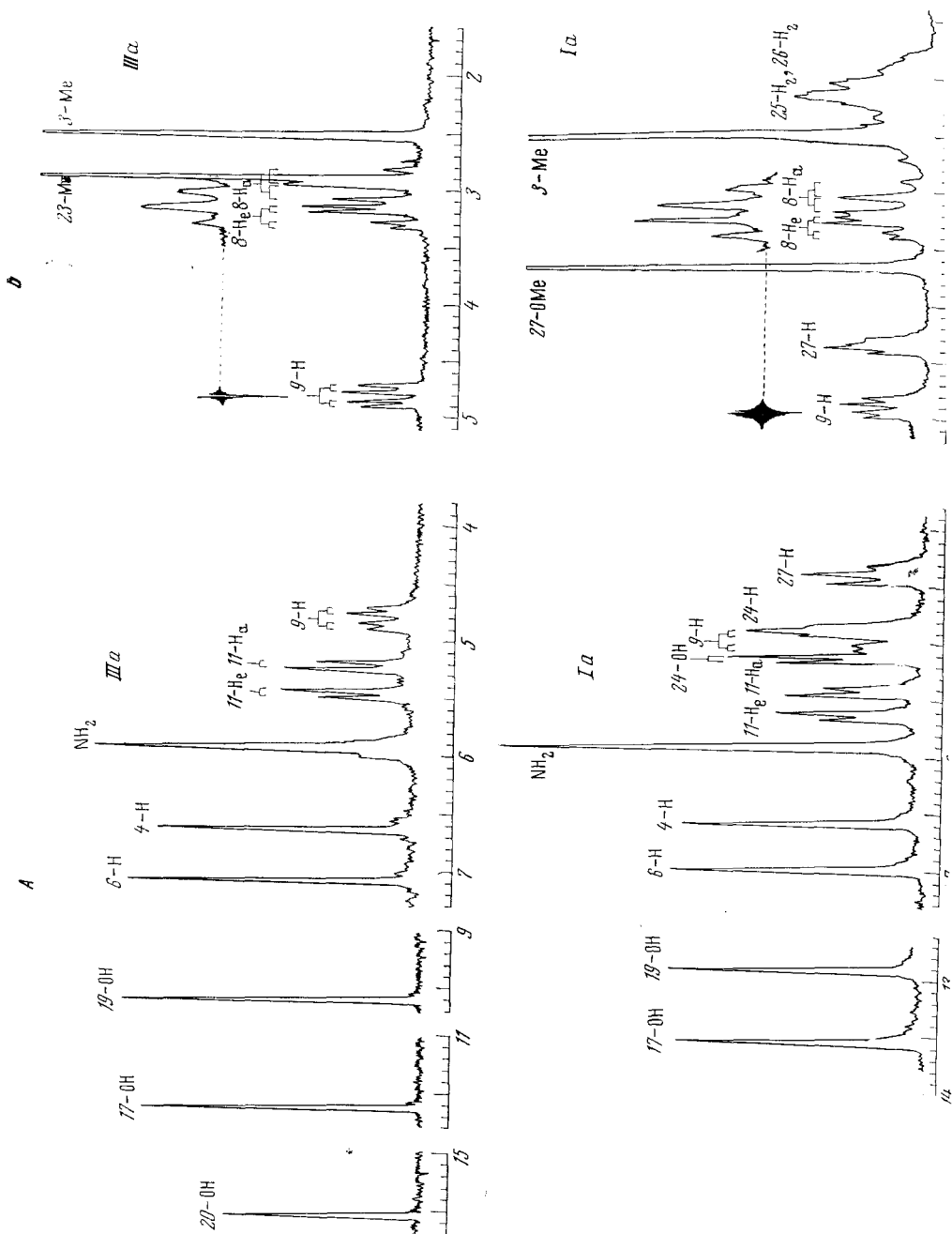
Для выяснения строения альбофунгина (Ia) важное значение имела реакция его гидролиза 0,5 N KOH в водном диоксане при 100° с образованием вещества, названного альбофунголом, для которого нами была установлена формула (IIIa) ⁽³⁾. Очевидно, что исходный антибиотик содержит всю полициклическую систему альбофунгола и все его группировки, за исключением метилкетонной и второй фенольной группы в кольце E. Действительно, оба соединения имеют очень близкие у.-ф. спектры (ср. работы ⁽²⁾ и ⁽³⁾) и почти не различаются по положению и характеру сигналов 3-Me, 4-H, 6-H, 8-H₂, 9-H и 11-H₂ в спектрах я.м.р. (рис. 1).



	X	R	R'	R''		X	R'	R''
(IIa)	H	MeC(OAc)=N	Ac	Ac	(IIIa)	H	H	H
(IIб)	H	PhCH=N	H	H	(IIIб)	H	Me	Me
(IIв)	H	Me ₂ C=N	H	H	(IIIв)	H	Me	H
(IIг)	H	NH ₂	Me	H	(IIIг)	Cl	H	H
(IIд)	Cl	MeC(OAc)=N	Ac	Ac				



(IV)



Аналогично альбофунголу (IIIa), альбофунгин (Ia) дает пентаацетат (IIa) и легко конденсируется с бензальдегидом и ацетоном в присутствии кислот, образуя N-алкилиденные производные (IIб) и (IIв). Последние при метилировании иодистым метилом в присутствии K_2CO_3 с последующим гидролизом 0,1 N HCl дает диметилвый эфир альбофунгина (IIг) подобно тому как альбофунгол (IIIa) в этих условиях превращается через N-изопропилиденное производное в триэфир (IIIб) ⁽³⁾.

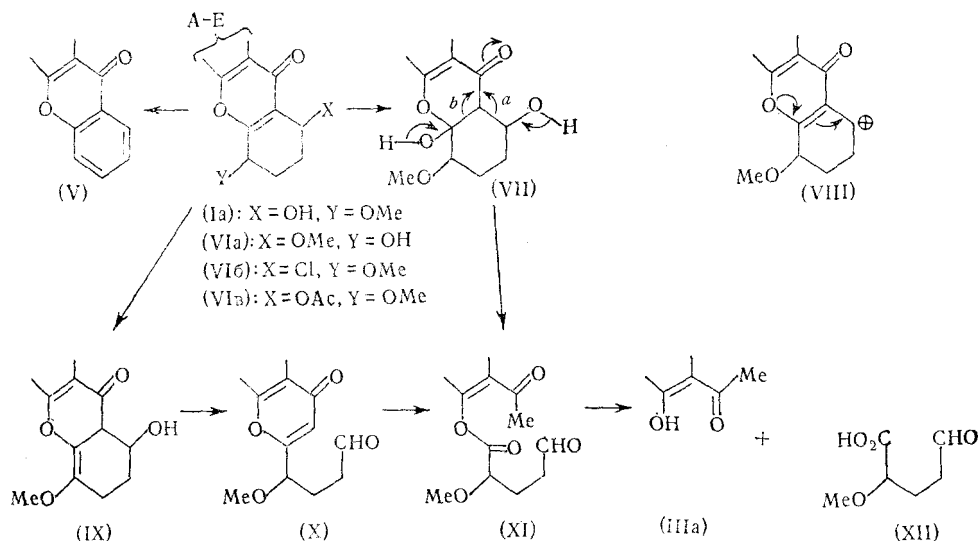
Щелочной гидролиз диметилальбофунгина (IIг) приводит к диметиловому эфиру альбофунгола (IIIв), расположение в котором единственного свободного гидроксила вытекает из того факта, что вещество содержит хелатную *o*-ацетилфенольную группировку ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{KB}} 1627 \text{ см}^{-1}$; $\sigma^{\text{CDCl}_3} 2,80$ (CoMe) и 13,33 (OH) м.д.). Отсюда следует, что отщепившийся при гидролизе фрагмент был связан в антибиотике с атомами 29-О и 23-С.

Сопоставление эмпирических формул альбофунгина ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$) и альбофунгола ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$) показывает, что этот фрагмент содержит шесть атомов углерода и обуславливает наличие трех дополнительных пикрментов двойных связей (циклов), а сравнение спектров я.м.р. (рис. 1) приводит к выводу, что в этой части молекулы антибиотика находится вторичный спиртовой гидроксил, метоксигруппа и шесть протонов при насыщенных атомах углерода. Два из этих шести протонов, представленные в спектре изолированными сигналами при 4,38 и 4,87 м.д., входят в состав метилов, которые связаны с атомами кислорода (судя по их химическому сдвигу) и не взаимодействуют друг с другом (что было установлено методом INDOR), тогда как четыре остальных протона сильно взаимодействуют между собой, образуя сложный мультиплет в районе 1,7–2,4 м.д. Эти данные указывают на присутствие в альбофунгине группировки $\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})\text{C}$, а так как в ней насчитывается на один атом углерода больше, чем во всем отщепившемся при гидролизе фрагменте, то совершенно очевидно, что один из концевых атомов этой шестуглеродной цепи должен быть C_{23} -атомом альбофунгола. Поскольку же альбофунгин по сравнению с альбофунголом содержит три лишние двойные связи и (или) цикла, то естественно предположить, что в антибиотике C_{23} соединен двойной связью с другим концевым атомом упомянутой шестуглеродной цепи, который в свою очередь связан с кислородом 20-оксигруппы с образованием конденсированной тетрагидрохромопловой структуры Ia или VIa. Справедливость этого предположения была доказана превращением альбофунгина при термоллизе (270° , 15 мин.) в соединение V, спектр я.м.р. которого свидетельствует о наличии *o*-дизамещенного бензольного кольца и отсутствии метоксила, спиртового гидроксила и группировки $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$, имевшихся в исходной молекуле.

Соединение V (см. схему 1) было также выделено с низким выходом при упоминавшейся выше реакции щелочного гидролиза альбофунгина. В качестве главных продуктов при этой реакции образуются альбофунгол (IIIa) (выход 90%) и ненасыщенная альдегидодикислота $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (выход 40%), для которой на основании спектральных характеристик и окисления KMnO_4 до 2-метоксипитарной и 2-метоксиглутаровой кислот было установлено строение IV. Несомненно, альдегидодикислота (IV) получается в результате кротовой конденсации двух молекул метоксиглутаровой кислоты (XII), которая представляет собой искомый C_6 -фрагмент, отщепляющийся от антибиотика при его превращении в альбофунгол (IIIa). Образование альдегидокислоты (XII) доказывает, что из двух оставшихся возможными для альбофунгина формул (Ia) и (VIa) правильной является первая, в которой спиртовая группа находится в β -положении к карбонилу 22-СО, являясь, таким образом, потенциальной альдегидной группой.

Формула (Ia) хорошо согласуется со всеми известными свойствами и превращениями альбофунгина. Так, очевидно, что щелочной гидролиз антибиотика с образованием альбофунгола (IIIa) и альдегидокислоты (XII) включает гидратацию сопряженной двойной связи, две дезальдолizations и омыление возникшей сложноэфирной группы. Конечный продукт этих превращений — альдегидодикислота (IV) оказалась оптически недеятельной; это означает, что реакция протекает путем $(\text{Ia}) \rightarrow (\text{VII}) \rightarrow (\text{XI}) \rightarrow (\text{IIIa}) + (\text{XII})$ с последующей рацемизацией или, вероятно, начинается с миграции двойной связи в β, γ -положение к 22-СО, после чего дезальдолization происходит ступенчато, через стадии $(\text{IX}) \rightarrow (\text{X}) \rightarrow$

Схема 1



→ (XI). Далее, на основании формулы (Ia) можно ожидать, что связь $C_{24}-O$ должна сравнительно легко подвергаться гетеролизу, так как возникающий карбониевый ион (VIII) стабилизирован резонансом с соответствующей оксониевой структурой. Действительно, мы установили, что спиртовой гидроксил альбофунгина заменяется на Cl уже при растворении антибиотика в концентрированной соляной кислоте, а образующийся хлордезоксальбофунгин (VIb) легко превращается в 24-ацетат альбофунгина (VIc) при действии ацетата натрия в ледяной уксусной кислоте.

Исследуя антибиотические вещества из различных видов *Actinomyces albus* (¹, ⁴) и *Actinomyces tumemacerans* (⁵), мы нашли, что они представляют собой смеси альбофунгина (Ia) и родственного антибиотика $C_{27}H_{23}ClN_2O_9$. Последний имеет строение 4-хлоральбофунгина (Ib) и по своим химическим и антибиотическим свойствам очень близок к альбофунгину (Ia). Он тоже образует пентаацетат (IIд) при ацетилировании уксусным ангидридом в пиридине, а при нагревании с 0,5 N KOH гидролизует до 4-хлоральбофунгола (IIIг). По сравнению с альбофунгином (Ia) у.ф. спектр хлоральбофунгина характеризуется несколько более длинноволновым поглощением, а спектр я.м.р. — отсутствием сигнала 4-Н и параманнитным смещением сигнала 6-Н (δ 7,30 м.д.). Окончательно структура этого антибиотика (Iб) была доказана его получением (с выходом до 70%) при хлорировании альбофунгина (Ia).

Авторы выражают благодарность Н. К. Соловьевой и С. М. Рудой (Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков) за альбофунгин-продуцирующие штаммы *Actinomyces albus* и Т. Ф. Куимовой (Институт микробиологии АН СССР) за образец антибиотика Р-24 из *Actinomyces tumemacerans*.

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

Поступило
 5 VI 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. К. Соловьева, С. М. Рудая, Антибиотики, 4, № 6, 5 (1959); А. С. Хохлов, Г. С. Розенфельд, Антибиотики, 4, № 6, 10 (1959). ² А. И. Гуревич, М. Г. Карапетян и др., Антибиотики, 17, № 9, 771 (1972). ³ А. И. Гуревич, М. Г. Карапетян и др., ДАН, 207, № 5 (1972). ⁴ Г. С. Розенфельд, В. М. Байкина и др., Антибиотики, 8, 320 (1963). ⁵ Т. Ф. Kuimova, K. Fukushima et al., J. Antibiotics, 24, 69 (1971).