



УДК 615.779.931+547.89+547.836+547.841

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

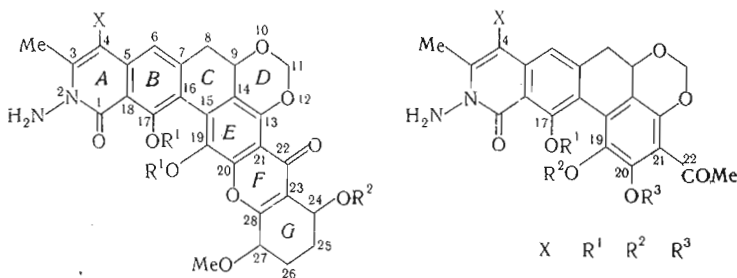
V. ЩЕЛОЧНОЙ ГИДРОЛИЗ АЛЬБОФУНГИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

**Болдырева Е. Ф., Гладкова Л. Н., Гуревич А. И.,
Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Омельченко В. Н.,
Онопrienко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И.,
Яковлев Г. И.**

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва,
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов
Академии наук СССР, Пуцдино*

Описаны физико-химические свойства высокоактивных антибиотиков альбофунгина (Ia) и хлоральбофунгина (Iб), превращение (Ia) в (Iб), их щелочной гидролиз до ключевых продуктов деградации — альбофунгола (IIIa) и хлоральбофунгола (IIIб), а также получение и свойства ацильных, алкильных, алкилиденовых и триметилсилильных производных соединений (I) и (II).

Антибиотик альбофунгин, высокоактивный против ряда грамположительных бактерий и некоторых грибов, был открыт в 1959 г. А. С. Хохловым и сотр. в *Actinomyces albus var. fungatus* [1]. Недавно мы установили, что в этом и других актиномицетах альбофунгину сопутствует близкородственный метаболит, хлоральбофунгин [2], и что оба они представляют собой антибиотики нового структурного типа (I) (см. краткие сообщения [3—5]). Обоснованию указанной структуры и описанию новых превращений альбофунгина и продуктов его деградации посвящена настоящая и следующие статьи этой серии.



| | X | R ¹ | R ² | R ³ |
|--------|----|----------------|----------------|----------------|
| (Ia) | H | H | H | H |
| (Iб) | Cl | H | H | H |
| (IIa) | H | Me | H | H |
| (IIб) | H | Me | Me | Me |
| (IIIa) | H | H | H | H |
| (IIIб) | Cl | H | H | H |
| (IVa) | H | Me | H | H |
| (IVб) | H | Me | H | Me |
| (IVв) | H | Me | Me | H |
| (IVг) | H | H | Me | Me |
| (IVд) | H | Me | Me | Me |

Эмпирические формулы альбофунгина C₂₇H₂₄N₂O₉ [2] и хлоральбофунгина C₂₇H₂₃ClN₂O₉ [2] свидетельствуют о наличии в молекуле каждого из

этих соединений 17 двойных связей и (или) циклов. Оба антибиотика содержат по 5 активных атомов водорода ($H_{\text{акт}}$) и образуют пентаацетаты при действии уксусного ангидрида в пиридине. Характер функциональных групп, в состав которых входят эти 5 $H_{\text{акт}}$, вытекает из способности альбофунгина давать ряд производных, изучение которых сыграло важную роль в установлении строения антибиотика. Так, альбофунгин (Ia) легко конденсируется с бензальдегидом и ацетоном с образованием соответствующих *N*-алкил (или арил)иденовых производных, что доказывает присутствие в нем первичной аминогруппы. *N*-Изопропилиденовое производное уже при комнатной температуре гидролизуеться 0,01 н. HCl в исходный антибиотик, а при действии иодистого метила подвергается главным образом *O*-метилрованию, причем в зависимости от условий реакции образуются (после удаления *N*-защитной группы) диметиловый эфир (IIa) или триметиловый эфир (IIб). При хлорировании в мягких условиях альбофунгин (Ia) с высоким выходом превращается в хлоральбофунгин (Iб), откуда следует, что оба антибиотика имеют одинаковую стереохимию и различаются только заместителем X в положении 4 кольца A.

Важнейшей реакцией альбофунгина, имевшей ключевое значение при выяснении его структуры, является гидролиз разбавленной щелочью, в результате которого отщепляется нехромофорная часть молекулы и образуется с высоким выходом вещество, названное альбофунголом (IIIa) [3, 4]. При аналогичном гидролизе хлоральбофунгина (Iб) и диметилового эфира альбофунгина (IIa) получаются, соответственно, 4-хлор- и 17,19-*O*-диметильное производные (IIIб) и (IVв). Образование последнего соединения служит прямым доказательством того, что нехромофорный фрагмент, отщепляющийся при щелочном гидролизе, связан в антибиотике с альбофунгольной частью молекулы через атомы 20-*O* и 23-*C*, поскольку продукт гидролиза (IVв) содержит свободный фенольный гидроксил (20-ОН) и метилкетонную группу (23-*Me*), отсутствующие в исходном веществе (IIб).

Подобно альбофунгину (Ia), альбофунгол (IIIa) дает пентаацетильное, а также *N*-бензилиденовое и *N*-изопропилиденовое производные, строение и реакции которых рассматриваются в сообщении VII [6]. Из трех имеющихся у него фенольных гидроксильных групп два являются хелатными (17-ОН и 20-ОН) и легко этерифицируются диазометаном, причем сначала образуется 17-монометиловый эфир (IVa), а затем 17,20-диметиловый эфир (IVб). Если *N*-изопропилиденовое производное альбофунгола метилировать MeI, то реагирует также гидроксил в положении 19, и при последующем кислотном гидролизе *N*-защитной группы получается 19,20-диметиловый эфир (IVг) и 17,19,20-триметиловый эфир (IVд).

Альбофунгол (IIIa) сохраняет почти всю хромофорную систему альбофунгина (Ia), и его УФ-спектр близок к спектру исходного антибиотика по положению и экстинкции главных полос поглощения. Очевидно, наиболее длинноволновые из этих полос в основном обусловлены хромофором колец *AB*, поскольку метилирование гидроксильных групп в кольце *E* мало сказывается на положении последнего максимума поглощения ($\Delta\lambda$ менее 5 нм), а метилирование оксигруппы в кольце *B* вызывает существенный гипсохромный сдвиг ($\Delta\lambda \sim 20$ нм). С другой стороны, УФ-спектр 17-монометилового эфира альбофунгола (IVa) по сравнению со спектром специально синтезированного модельного соединения 8-метокси-3-метил-1(2*H*)-изохинолона [4] отличается более длинноволновым и интенсивным поглощением ($\Delta\lambda \sim 20$ нм, $\Delta \lg \epsilon \sim 0,5$), что указывает на эффект сопряжения хромофоров *AB* и *E*.

Экспериментальная часть

Все температуры плавления определяли на нагревательном микростолбике. Хроматографию, если адсорбент не был указан, проводили на силикагеле марки «водная кремневая кислота» (активность II). Для колоночной хроматографии использовали фракцию адсорбента 100—150 меш, а для

ТСХ — 150 меш. Для обозначения растворителей в хроматографических системах приняты следующие сокращения: А — ацетон, Б — бензол, Д — диоксан, М — метанол, ПЭ — петролейный эфир, УК — уксусная кислота, Х — хлороформ, Э — эфир, ЭА — этилацетат. ТСХ проводили на незакрепленном слое адсорбента толщиной 1 мм (для препаративного разделения) или 0,5 мм (для аналитических целей); величины R_f , если не указаны условия, относятся к той же системе, в которой проводили препаративное разделение. Везде, где не оговорено особо, ИК-спектры измеряли в таблетках с КВг, УФ-спектры — в 96%-ном спирте, спектры ЯМР-Н¹ — в CDCl₃ (значения δ даны в м.д., а J — в Гц). Условные обозначения: п — плечо, ш — широкий, с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет. Молекулярные веса определяли масс-спектрометрически; найденные и вычисленные величины M указаны в расчете на основные изотопы (¹H, ¹²C, ¹⁴N, ¹⁶O, ²⁸Si, ³⁵Cl, ⁷⁹Br). Все триметилсилильные производные получали действием бис-триметилсилилацетамида в пиридине (20°, 20 ч), ацетильные производные, если не оговорено особо, — действием уксусного ангидрида в пиридине (20°, 48–72 ч).

1. Альбофунгин (Ia) и хлоральбофунгин (Iб). а) Смесь альбофунгина и хлоральбофунгина выделяли описанным ранее способом [7] из культуральной жидкости *Actinomyces* № 660-15 и разделяли путем ТСХ на 3000-кратном количестве силикагеля в системе Б—Д (4:1).

Альбофунгин (Ia) имеет т. пл. 304–307° с разложением (из MeNO₂); R_f 0,53; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 228, 254, 303, 364п, 376 нм (lg ϵ 4,58; 4,58; 4,19; 4,35; 4,40); $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. HCl в EtOH) 227, 255, 303, 362, 376 нм (lg ϵ 4,60; 4,61; 4,23; 4,38; 4,40); $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. Me₃NOH в EtOH) 230, 249, 310, 388 нм (lg ϵ 4,54; 4,52; 4,11; 4,31); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3500–3450, 3320, 3215, 1652, 1623, 1596, 1532 см⁻¹; ЯМР: δ 1,6–2,4 (4H, м; 25-CH₂ и 26-CH₂), 2,48 (3H, с; 3-Me); 2,6–3,3 (2H, АВХ, J 5, 13 и 13; 8-CH₂); 3,62 (3H, с; 27-OMe); 4,03 (1H, шс; 24-CH); 4,20 (1H, дд, J 6 и 10; 27-CH); 4,85 (1H, АВХ, дд, J 5 и 13; 9-CH); 4,86 (2H, с; NH₂); 4,9–5,1 (1H, шс; 24-OH); 5,30 (1H, д, J 6, 11-H_a); 5,54 (1H, д, J 6, 11-H_c); 6,32 (1H, с; 4-H); 6,80 (1H, с; 6-H); 12,61 (1H, с; 19-OH); 13,34 (1H, с; 17-OH); $[\alpha]_D^{20}$ -670° (с 0,1 в CHCl₃ или DMF); КД: $\lambda_{\text{макс}}$ (EtOH) 210, 241, 263, 295, 327, 394 нм ($\Delta\epsilon$ +11,0; -38,0; +22,0; +21,0; -38,0; +2,0), $\lambda_{\text{макс}}$ (DMF) 266, 298, 329, 396 нм ($\Delta\epsilon$ +22,0; +28,0; -43,0; +2,0).

Найдено, %: С 62,7; Н 4,7; N 5,3; O 27,5; MeO 6,2; M 520. C₂₇H₂₄N₂O₉. Вычислено, %: С 62,3; Н 4,7; N 5,4; O 27,7; MeO 6,0. M 520.

Пентакс-триметилсилилальбофунгин: найдено M 880. C₄₂H₆₄N₂O₉Si₅. Вычислено M 880.

Пентаацетат альбофунгина: т. пл. 228–233° (из спирта); R_f 0,37 (ЭА — Б 2:3); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 231п, 250, 300п, 319, 337п, 360пнм (lg ϵ 4,54; 4,64; 4,34; 4,47; 4,34; 3,98); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1771, 1741, 1680, 1659, 1639, 1615п, 1582, 1541 см⁻¹.

Найдено, %: N 3,8. M 730. C₃₇H₃₄N₂O₁₄. Вычислено, %: N 3,8. M 730.

Хлоральбофунгин (Iб) имеет т. пл. 327–330° с разложением (из MeNO₂); R_f 0,63; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 233, 255, 305, 371п, 384 нм (lg ϵ 4,42; 4,50; 4,09; 4,27; 4,32), $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. HCl в EtOH) 231, 255, 306, 367, 384 нм (lg ϵ 4,48; 4,54; 4,13; 4,33; 4,35), $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. Me₃NOH в EtOH) 234, 256, 313п, 399 нм (lg ϵ 4,47; 4,48; 4,07; 4,31); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3500–3450, 3310, 3200, 1650, 1626, 1583, 1530 см⁻¹; ЯМР: δ (d_6 -DMSO) 1,6–2,3 (4H, м; 25-CH₂ и 26-CH₂); 2,64 (3H, с; 3-Me); 2,7–3,5 (2H, АВХ, J 5, 13 и 13; 8-CH₂); 3,54 (3H, с; 27-OMe); 4,39 (1H, т, J 7; 27-CH); 4,83 (1H, шс; 24-CH); 4,98 (1H, АВХ, дд, J 5 и 13; 9-CH); 5,11 (1H, д, J 4; 24-OH); 5,40 (1H, д, J 6; 11-H_a); 5,62 (1H, д, J 6; 11-H_c); 5,98 (2H, с; NH₂); 7,30 (1H, с; 6-H); 12,96 (1H, с; 19-OH); 13,71 (1H, с; 17-OH); $[\alpha]_D^{20}$ -560° (с 0,1 в DMF); КД: $\lambda_{\text{макс}}$ (DMF) 269, 302, 334, 400 нм ($\Delta\epsilon$ +30,0; +28,0; -44,0; +2,0).

Найдено, %: С 58,7; Н 4,3; Cl 6,5; N 5,1; O 26,6. M 554. C₂₇H₂₃ClN₂O₉. Вычислено, %: С 58,4; Н 4,2; Cl 6,4; N 5,1; O 26,0. M 554.

Пентаацетат хлоральбофунгина: т. пл. 227—236° (из спирта); R_f 0,6 (ЭА—Б 2:3); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 233п, 250, 303п, 323, 342п, 364п нм ($\lg \epsilon$ 4,55; 4,64; 4,28; 4,43; 4,31; 3,97); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1778, 1740, 1680, 1658, 1613, 1585, 1537 см^{-1} .

Найдено M 764. $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_{14}$. Вычислено M 764.

б) К раствору 52 мг альбофунгина (1а) в 52 мл диоксана прибавляли 0,02 мл диметилформамида и 2,6 мл 0,06 М раствора Cl_2 в CCl_4 . Смесь выдерживали 1 ч при 20°, разбавляли этилацетатом, промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и далее обрабатывали обычным способом. После ТСХ на 250 г силикагеля в системе Б—Д (4:1) из зоны с R_f 0,45—0,55 выделяли 11 мг (21%) исходного альбофунгина (1а), а из зоны с R_f 0,57—0,67 получали 29 мг (52%) 4-хлоральбофунгина (1б).

2. *N*-Бензилиден- и *N*-изопропилиденальбофунгин. а) К 200 мг альбофунгина и 0,6 мл бензальдегида при 20° прибавляли 0,2 мл 0,5%-ной диоксановой H_2SO_4 и через 30 мин продукт конденсации осаждали эфиром. Выход *N*-бензилиденальбофунгина 187 мг (80%), т. пл. 222—225° (из спирта); R_f 0,81 (ЭА—Б 2:3); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 229, 260, 309, 312п, 322 нм ($\lg \epsilon$ 4,52; 4,71; 4,26; 4,15; 4,29); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3500, 1655, 1620, 1595, 1535 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,8—2,2 (4H, м); 2,38 (3H, с); 2,5—3,4 (2H, м); 3,59 (3H, с); 4,14 (1H, м); 4,48 (1H, дд, J 5 и 12); 5,0 (1H, шс); 5,26 (1H, д, J 6); 5,54 (1H, д, J 6); 6,34 (1H, с); 6,79 (1H, с); 7,3—7,7 (3H, м); 7,8—8,0 (2H, м); 8,96 (1H, с); 12,61 (1H, с); 13,57 (1H, шс).

Найдено, %: N 4,6. M 608. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$. Вычислено, %: N 4,6. M 608.

б) К суспензии 3 г альбофунгина в 9 мл ацетона прибавляли при 20° 1,8 мл 0,5%-ной диоксановой H_2SO_4 . Из полученного раствора тотчас выпадал *N*-изопропилиденальбофунгин, который через 1 ч отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона. Выход 2,62 г (79%); т. пл. 226—228°; R_f 0,35 (ЭА—Б 3:2); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 231, 255, 308, 368п, 381 нм ($\lg \epsilon$ 4,55; 4,54; 4,06; 4,27; 4,32); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3490, 1655, 1625, 1595, 1531, 1467, 1448 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,89 (3H, с); 1,7—2,2 (4H, м); 2,20 (3H, с); 2,34 (3H, с); 2,7—3,3 (2H, м); 3,57 (3H, с); 4,04 (1H, шс); 4,14 (1H, шс); 4,83 (1H, дд, J 5 и 14); 4,96 (1H, м); 5,27 (1H, д, J 6); 5,54 (1H, д, J 6); 6,35 (1H, с); 6,79 (1H, с); 12,61 (1H, шс); 13,68 (1H, с).

Найдено, %: C 64,2; H 4,9; N 5,1; MeO 5,4; $H_{\text{акт}}$ 0,64. M 560. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$. Вычислено, %: C 64,3; H 5,0; N 5,0; MeO 5,5; $3H_{\text{акт}}$ 0,54. M 560.

При действии 0,01 н. HCl в хлороформно—метанольном (10:1) растворе (20°, 30 мин) вещество количественно гидролизуеться в исходный альбофунгин (1а).

3. *Метилловые эфиры альбофунгина*. а) Смесь 2 г *N*-изопропилиденальбофунгина, 20 г K_2CO_3 п 25 мл MeI в 250 мл ацетона перемешивали при кипении 10 ч и по охлаждению фильтровали. Из осадка после подкисления 2 н. HCl до pH 1 и экстракции хлороформом получали 1,17 г (63%) альбофунгина (1а). Ацетоновый фильтрат упаривали, остаток растворяли в 200 мл хлороформа, гидролизовали 20 мл 0,1 н. металлической HCl (1 ч при 20°), обрабатывали обычным способом и хроматографировали на колонке с 200 мл Al_2O_3 (активность II), элюируя сначала ЭА, а затем смесями ЭА—М от 5:1 до 1:1. Из последних фракций выделяли 308 мг (15%) диметилового эфира альбофунгина (IIа), т. пл. 298—300° (из AcOEt); R_f 0,43 (Al_2O_3 , ЭА—М 10:1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 228; 258, 338п, 350, 363п нм ($\lg \epsilon$ 4,45; 4,50; 4,24; 4,28; 4,20); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3450, 3280, 3220, 1651, 1618, 1608п, 1580, 1530 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,7—2,3 (4H, м); 2,50 (3H, с); 2,6—3,4 (2H, м); 3,56 (3H, с); 3,64 (6H, с); 4,24 (1H, м); 4,8—5,3 (5H, м); 5,37 (1H, д, J 6); 5,56 (1H, д, J 6); 6,27 (1H, с); 7,11 (1H, с).

Найдено, %: N 4,9. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$. Вычислено, %: N 5,1.

Из фракций, предшествующих диэфиру (IIа), выделяли 357 мг (18%) его *N*-метильного производного, R_f 0,58 (Al_2O_3 , ЭА—М 10:1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 231, 256, 333, 349, 364п нм ($\lg \epsilon$ 4,41; 4,50; 4,25; 4,25; 4,13); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3300, 3200, 1646, 1615, 1584, 1540 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,9—2,4 (4H, м); 2,50 (3H, с);

2,76 (3H, c); 2,7—3,4 (2H, м); 3,57 (3H, c); 3,65 (3H, c); 3,66 (3H, c); 4,25 (1H, дд, J 5 и 8); 4,7—4,95 (3H); 4,96 (1H, дд, J 5 и 12); 5,40 (1H, д, J 6); 5,64 (1H, д, J 6); 6,23 (1H, c); 7,08 (1H, c).

Найдено, %: C 63,8; H 5,5; N 5,0; $H_{\text{акт}}$ 0,44. $C_{30}H_{30}N_2O_9$. Вычислено, %: C 64,4; H 5,4; N 5,0; $2H_{\text{акт}}$ 0,36.

б) К 1,1 г *N*-изопропилиденальбофунгина в 30 мл безводного диметилформамида прибавляли 3 мл MeI и 0,5 г NaH и перемешивали 3 ч при 20°. Затем прибавляли еще 3 мл MeI и 0,5 г NaH, через 1 ч подкисляли 8 мл 2 н. HCl, экстрагировали хлороформом и после обычной обработки хроматографировали на колонке с 500 мл силикагеля, элюируя сначала ЭА, а затем смесями ЭА—М от 30 : 1 до 5 : 1. Выделяли 500 мл (45%) 17,19,24-триметилового эфира альбофунгина (IIб), R_f 0,67 (Al_2O_3 , ЭА—М 10 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 232, 259, 340н, 354, 366н нм ($lg \epsilon$ 4,34; 4,42; 4,18; 4,23; 4,15); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3310, 3260, 1652, 1620, 1600н, 1582, 1530 cm^{-1} ; ЯМР: δ 1,9—2,5 (4H, м); 2,50 (3H, c); 2,7—3,4 (2H, м); 3,53 (3H, c); 3,61 (3H, c); 3,67 (3H, c); 3,68 (3H, c); 4,37 (1H, т, J 8); 4,68 (1H, шс); 4,97 (1H, дд, J 5 и 12); 5,0 (2H, шс); 5,39 (1H, д, J 6); 5,61 (1H, д, J 6); 6,25 (1H, c); 7,06 (1H, c).

Найдено M 562. $C_{30}H_{30}N_2O_9$. Вычислено M 562.

4. Альбофунгола (IIIа) и хлоральбофунгола (IIIб). а) К раствору 5 г альбофунгина (Iа) в 500 мл диоксана в атмосфере аргона приливали 500 мл 1 н. КОН, нагревали 3 ч при кипении, подкисляли концентрированной HCl до pH 2 и разбавляли 500 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой, спиртом, эфиром и бензолом, растворяли в кипящем бензоле, вносили в колонку с 1 л силикагеля и хроматографировали, элюируя смесью Б—ЭА от 20 : 1 до 5 : 1. Выделяли 3,40 г (85%) альбофунгола (IIIа), т. пл. 294—295° с разложением (из AcOEt); R_f 0,53 (Б—ЭА 3 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 246, 284, 323, 363н, 375 нм ($lg \epsilon$ 4,59; 4,27; 4,17; 4,13; 4,15), $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. NaOH в EtOH) 244, 304, 365н, 398 нм ($lg \epsilon$ 4,46; 4,16; 4,19; 4,31); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1653, 1634, 1619, 1602н cm^{-1} ; ЯМР: δ (d_5 -Py) 2,53 (3H, c); 2,91 (3H, c); 3,08 (1H, дд, J 13 и 13,5); 3,23 (1H, дд, J 5 и 13,5); 4,83 (1H, дд, J 5 и 13); 5,28 (1H, д, $J=6$); 5,60 (1H, д, J 6); 6,47 (1H, c); 6,96 (1H, c); δ (DMSO) 4,83 (1H, дд, J 5 и 14); 5,25 (1H, д, J 6); 5,51 (1H, д, J 6); 5,98 (2H, шс); 6,67 (1H, c); 7,12 (1H, c); 9,59 (1H, c); 11,62 (1H, c); 15,54 (1H, c).

Найдено, %: C 61,3; H 4,6; N 6,6; $H_{\text{акт}}$ 1, 29. M 410. $C_{21}H_{13}N_2O_7$. Вычислено, %: C 61,5; H 4,4; N 6,8; $5H_{\text{акт}}$ 1,22. M 410.

Пентакис-триметилсиллальбофунгола: найдено M 770. $C_{36}H_{58}N_2O_7Si_5$. Вычислено M 770.

Пентаацетат альбофунгола: т. пл. 199—204° (из спирта); R_f 0,34 (ЭА—Б 1 : 3); $[\alpha]_D^{20}$ —244° (с 0,1 в $CHCl_3$); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 244, 319, 360 нм ($lg \epsilon$ 4,57; 4,35; 3,85); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1781, 1744, 1681, 1633, 1540 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,17 (3H, c); 2,18 (3H, c); 2,21 (3H, c); 2,25 (3H, c); 2,34 (3H, c); 2,49 (3H, c); 2,55 (3H, шс); 2,7—3,4 (2H, м); 4,78 (1H, дд, $J=5$ и 13); 5,24 (1H, д, J 7); 5,48 (1H, д, J 7); 6,41 (1H, c); 7,32 (1H, c).

Найдено, %: C 60,4; H 4,6; N 4,6. M 620. $C_{31}H_{28}N_2O_{12}$. Вычислено, %: C 60,0; H 4,6; N 4,5. M 620.

б) Хлоральбофунгин (Iб) гидролизовали 0,5 н. водно-диоксановым КОН в условиях опыта 4а. Получали хлоральбофунгола (IIIб), выход 85%, т. пл. 304—306° с разложением (из бензола); R_f 0,69 (Б—ЭА 3 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 215, 250, 284н, 330, 370н, 383 нм ($lg \epsilon$ 4,38; 4,65; 4,32; 4,17; 4,24; 4,26); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3230, 1640, 1590 cm^{-1} .

Найдено, %: C 56,9; H 3,9; N 6,1; Cl 7,3. M 444. $C_{21}H_{17}ClNO_7$. Вычислено, %: C 56,7; H 3,9; N 6,3; Cl 8,0. M 444.

Пентакис-триметилсиллхлоральбофунгин: найдено M 804. $C_{36}H_{57}ClN_2 \cdot O_7Si_5$. Вычислено M 804.

Пентаацетат хлоральбофунгина: т. пл. 248—249° (из спирта), R_f 0,65 (ЭА—Б 1 : 3); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 245, 315н, 322, 346н, 363н нм ($lg \epsilon$ 4,59; 4,29; 4,34; 4,10; 3,84); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1773, 1750, 1702, 1679, 1615, 1540 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,19

(3Н, шс); 2,21 (3Н, с); 2,26 (3Н, с); 2,36 (3Н, с); 2,39 (3Н, с); 2,50 (3Н, с); 2,58 (3Н, шс); 2,7—3,5 (2Н, м); 4,87 (1Н, дд, *J* 5 и 14); 5,27 (1Н, д, *J* 6); 5,51 (1Н, д, *J* 6); 7,87 (1Н, с).

Найдено *M* 654. $C_{31}H_{27}ClN_2O_{12}$. Вычислено *M* 654.

5. *N*-Бензилиден и *N*-изопропилиденальбофунгол. а) Смесь 2 г альбофунгола (IIIa) и 10 мл бензальдегида растворяли при 20° в 3 мл 0,5% диоксановой H_2SO_4 , через 1 ч выпавший *N*-бензилиденальбофунгол отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 1,83 г (75%); т. пл. 293—295°; УФ: λ_{\max} 257, 305п, 417 нм (*lg* ϵ 4,58; 4,20; 4,04); ИК: ν_{\max} 3140, 2700, 1657, 1634, 1619, 1599 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,47 (3Н, с); 2,85 (3Н, с); 2,8—3,4 (2Н, м); 4,81 (1Н, дд, *J* 5 и 12); 5,23 (1Н, д, *J* 6); 5,51 (1Н, д, *J* 6); 6,51 (1Н, с); 7,00 (1Н, с); 7,4—7,7 (3Н, м); 7,8—8,0 (2Н, м); 8,94 (1Н, с); 9,19 (1Н, с).

Найдено, %: С 66,8; Н 4,4; N 5,7. *M* 498. $C_{28}H_{22}N_2O_7$. Вычислено, %: С 67,5; Н 4,5; N 5,6. *M* 498.

б) Аналогичным способом из 2 г альбофунгола, 10 мл ацетона и 3 мл 0,5%-ной диоксановой H_2SO_4 получали 1,85 г (84%) *N*-изопропилиденальбофунгола т. пл. 269—270° (из ацетона); *R*_f 0,33 (Б—Э 3:2); УФ: λ_{\max} 246, 280, 290п, 304п, 322, 369, 380 нм (*lg* ϵ 4,55; 4,22; 4,21; 4,08; 4,03; 4,10; 4,13); ИК: ν_{\max} 3200—3000, 1647, 1605, 1540 cm^{-1} ; ЯМР: δ 1,92 (3Н, с); 2,27 (3Н, с); 2,39 (3Н, с); 2,86 (3Н, с); 2,8—3,4 (2Н, м); 4,80 (1Н, дд, *J* 5 и 13); 5,29 (1Н, д, *J* 6); 5,50 (1Н, д, *J* 6); 6,50 (1Н, с); 7,00 (1Н, с); 9,31 (1Н, с); 13,69 (1Н, с); 15,91 (1Н, с).

Найдено *M* 450. $C_{24}H_{22}N_2O_7$. Вычислено *M* 450.

6. Метилловые эфиры альбофунгола. а) 1 г альбофунгола растворяли при кипении в 500 мл этилацетата, быстро охлаждали до 15°, приливали 7 мл 1 М эфирного раствора CH_2N_2 и через 10 мин упаривали в вакууме. Остаток экстрагировали 10 мл хлороформа и вновь подвергали аналогичной обработке. Объединенные хлороформные экстракты оставляли на 20 ч при 5°, выпавший осадок непрореагировавшего альбофунгола отфильтровывали (170 мг, 17%), раствор хроматографировали в системе ЭА—Б (1:1). Из зоны с *R*_f 0,7—0,8 выделяли еще 150 мг (15%) исходного альбофунгола, а из зоны *R*_f 0,4—0,6 получали 700 мг (66%) 17-мометилового эфира (IVa), т. пл. 192—194° (из CCl_4); *R*_f 0,57; $[\alpha]_D^{20}$ —348° (с 0,1 в спирте); УФ: λ_{\max} 244, 261п, 286, 328, 351п, 367п нм (*lg* ϵ 4,67; 4,45; 4,38; 4,37, 4,27; 4,22); ИК: ν_{\max} 3310, 3220, 1650п, 1631, 1600п, 1531 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,54 (3Н, с); 2,85 (3Н, с); 2,8—3,4 (2Н, м); 3,87 (3Н, с); 4,5—5,1 (2Н, шс); 4,81 (1Н, дд, *J* 5 и 14); 5,26 (1Н, д, *J* 6); 5,62 (1Н, д, *J* 6); 6,30 (1Н, с); 7,19 (1Н, с); 9,51 (1Н, с); 13,72 (1Н, с).

Найдено, %: С 62,5; Н 4,8; N 6,7. *M* 424. $C_{22}H_{20}N_2O_7$. Вычислено, %: С 62,3; Н 4,8; N 6,6. *M* 424.

б) К раствору 200 мг альбофунгола (IIIa) в 10 мл диметилформамида при 20° прибавляли в течение 2 ч 2,5 мл 1 М эфирного CH_2N_2 . Через 1 ч раствор подкисляли несколькими каплями уксусной кислоты, разбавляли 100 мл бензола, отмывали от диметилформамида насыщенным раствором NaCl, упаривали и хроматографировали в системе ЭА—Б (1:1). Получали 55 мг (27%) исходного альбофунгола (IIIa) и 70 мг (33%) его диметилового эфира (IVб), т. пл. 157—160° (из CCl_4); *R*_f 0,63 (ЭА—Б 3:1); УФ: λ_{\max} 235, 263п, 275п, 315п, 338п, 348, 365п нм (*lg* ϵ 4,54; 4,24; 4,17; 4,17, 4,30; 4,31; 4,12); ИК: ν_{\max} 3320, 3200, 1710, 1660, 1620, 1603п, 1530 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,50 (3Н, с); 2,59 (3Н, с); 2,7—3,3 (2Н, м); 3,84 (3Н, с); 3,96 (3Н, с); 4,5—5,1 (2Н, шс); 4,83 (1Н, дд, *J* 5 и 13); 5,24 (1Н, д, *J* 6); 5,59 (1Н, д, *J* 6); 6,27 (1Н, с); 7,16 (1Н, с); 9,14 (1Н, с).

Найдено *M* 438. $C_{22}H_{22}N_2O_7$. Вычислено *M* 438.

Этот же диэфир образовывался при метилировании моноэфира (IVa) diaзометаном в эфирно—этилацетатном растворе (20°, 20 мин). Выход 62%.

в) 100 мг диметилового эфира альбофунгина (IIa) гидролизovali 0,5 н. водно—диоксановым КОН в условиях опыта 4а и затем хроматографиро-

вали в системе ЭА — Б (1 : 1). Получили 45 мг (56%) диметилового эфира альбофунгола (IVв), т. пл. 174—175° (из спирта эфиром); R_f 0,48; $[\alpha]_D^{20}$ —400° (с 0,1 в спирте); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 230п, 250, 263п, 328, 347п, 365п нм ($\lg \epsilon$ 4,41; 4,45; 4,35; 4,22; 4,15; 4,02); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3300, 3220, 1655п, 1627, 1595п, 1532 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,53 (3Н, с); 2,80 (3Н, с); 2,6—3,4 (2Н, м); 3,39 (3Н, с); 3,66 (3Н, с); 4,79 (1Н, дд, J 4 и 12); 5,05 (2Н, шс); 5,34 (1Н, д, J 6); 5,54 (1Н, д, J 6); 6,29 (1Н, с); 7,12 (1Н, с); 13,33 (1Н, с).

Найдено M 438. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено M 438.

г) Смесь 300 мг *N*-изопропилиденальбофунгола 0,9 мл MeI и 700 мг K_2CO_3 в 9 мл диметилформамида перемешивали 15 ч при 20°, разбавляли бензолом, промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водой, высушивали и упаривали. Остаток растворяли в 5 мл спирта и подкисляли 1 мл 0,5 н. HCl; через 30 мин нейтрализовали раствором NaHCO_3 , упаривали и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили и хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 1). Из более подвижной зоны выделяли 44 мг (15%) диметилового эфира альбофунгола (IVг), т. пл. 248—250° (из спирта); R_f 0,73; $[\alpha]_D^{20}$ —477° (с 0,1 в спирте); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 235п, 245, 260п, 310п, 324, 340, 355, 372 нм ($\lg \epsilon$ 4,49; 4,51; 4,40; 4,07; 4,13; 4,09; 4,28; 4,32); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3327, 3277, 3005, 1715, 1650, 1600, 1532 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,44 (3Н, с); 2,53 (3Н, с); 2,5—3,3 (2Н, м); 3,42 (3Н, с); 3,86 (3Н, с); 4,67 (1Н, дд, J 5 и 14); 4,84 (2Н, шс); 5,18 (1Н, д, J 6); 5,42 (1Н, д, J 6); 6,31 (1Н, с); 6,79 (1Н, с); 13,35 (1Н, с).

Найдено, %: С 63,5; Н 5,1; N 6,4. M 438. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63,5; Н 5,1; N 6,4. M 438.

Из менее подвижной зоны выделяли 68 мг (23%) триметилового эфира (IVд), т. пл. 203—205° (из спирта); R_f 0,22; $[\alpha]_D^{20}$ —391° (с 0,1 в спирте); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 235, 244п, 270п, 330, 348, 363п нм ($\lg \epsilon$ 4,53; 4,49; 4,22; 4,25; 4,24; 4,09); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3312, 3272, 1713, 1654, 1619, 1595, 1532 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,44 (3Н, с); 2,50 (3Н, с); 2,5—3,3 (2Н, м); 3,34 (3Н, с); 3,62 (3Н, с); 3,88 (3Н, с); 4,72 (1Н, дд, J 5 и 14); 4,95 (2Н, шс); 5,24 (1Н, д, J 6); 5,46 (1Н, д, J 6); 6,21 (1Н, с); 7,03 (1Н, с).

Найдено, %: С 63,8; Н 5,5; N 6,0. M 452. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63,7; Н 5,4; N 6,2. M 452.

При аналогичном метилировании 1 г *N*-изопропилиденальбофунгола 10 мл MeI+10 г K_2CO_3 в 300 мл ацетона (3 суток при 20°) и последующем кислотном гидролизе получали те же эфиры — (IVг) и (IVд) — с выходом соответственно 10 и 57%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хохлов А. С., Розенфельд Г. С. (1959) Антибиотики, 4, № 6, 10—12.
2. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Киселева О. А., Колодищкая Т. А., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Розынов В. В., Рябова И. Д., Смирнова Г. М., Сорокина И. Б., Зякун А. М. (1972) Антибиотики, 17, 771—774.
3. Gurevich A. I., Karapetyan M. G., Kolosov M. N., Omelchenko V. N., Оноприенко V. V., Petrenko G. I., Popravko S. A. (1972) Tetrahedron Lett., 1751—1754.
4. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И. (1972) Докл. АН СССР, 207, 1117—1120.
5. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Поправко С. А. (1972) Докл. АН СССР, 207, 1347—1350.
6. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганическая химия, печатается в этом номере, стр. 91—96.
7. Авторское свидетельство СССР 359962 (1973) Бюлл. изобр. № 14, 205.

Поступила в редакцию *
10.VII.1974

* Статья из портфеля редакции журнала «Химия природных соединений», дата поступления -- 30.III.1973 г.

CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. V. ALKALINE HYDROLYSIS
OF ALBOFUNGIN AND ITS DERIVATIVES

E. F. BOLDYREVA, L. N. GLADKOVA, A. I. GUREVICH, M. G. KARAPETYAN,
M. N. KOLOSOV, V. N. OMELCHENKO, V. V. ONOPRIENKO, G. I. PETRENKO,
I. I. CHERVIN, G. I. YAKOVLEV

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow; Institute of Biochemistry
and Physiology of Microorganisms, Academy of Sciences
of the USSR, Pushchino*

The physico-chemical properties of the antibiotics albofungin (Ia) and chloroalbofungin (Ib) and the conversion of (Ia) to (Ib) have been described. Their alkaline hydrolysis leads to the key degradation products, albofungol (IIIa) and chloroalbofungol (IIIb). Acyl, alkyl, alkylidene and trimethylsilyl derivatives of compounds (I) and (II) were prepared.
