



УДК 547.833

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

VII. РЕАКЦИИ ГРУППИРОВОК КОЛЬЦА А

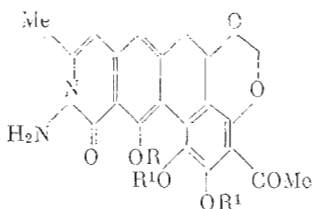
*Гуревич А. И., Каранетян М. Г., Колосов М. Н.,
Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И.,
Яковлев Г. И.*

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

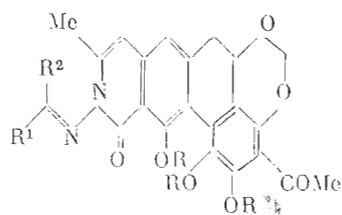
Изучены реакции группировок кольца А альбофунгола и его производных (конденсация с карбонильными соединениями, ацилирование, азо-сочетание, циклодегидратация перацетильного производного). Строение полученных соединений и расположение заместителей в кольцах А и В установлены при помощи спектров ЯМР.

Альбофунгин и продукт его щелочного гидролиза, альбофунгол (Ia), содержат в кольце А гидразидную группировку, реакционная способность которой во многом определяет химические свойства этих веществ. Так, оба соединения легко конденсируются с альдегидами и кетонами в присутствии кислот, образуя N-алкилиденные производные, а при действии уксусного ангидрида в пиридине дают пентаацетаты [1]. Последняя реакция обусловлена необычным поведением аминогруппы кольца А, и ее интерпретация на ранних этапах исследования представляла трудности, так как было установлено, что альбофунгин и альбофунгол содержат по одной NH₂-группе и по три гидроксильных [1]. С другой стороны, известно, что первичные амины при действии Ac₂O+Py подвергаются только моноацилированию. В связи с этим мы специально исследовали строение и превращения N-алкилиденных и ацильных производных альбофунгола.

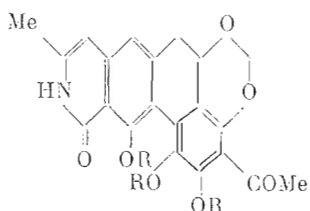
Оказалось, что метилы изопропилиденной группы в соединении (IIa) магнитно неэквивалентны, причем сигнал более сильнополюсного метила в спектре ЯМР существенно уширен [δ /полуширина: 1,92 м.д./8 Гц и 2,39 м.д./3 Гц; сигналы идентифицированы сравнением со спектром гексадейтероаналога (IIб)]. По аналогии с данными о величине константы спигового взаимодействия H и N в стереоизомерных альдоксимах и шиффовых основаниях [2, 3] такое уширение сигнала можно связать с *син*-расположением метильной группы по отношению к неподделенной электронной паре экзоциклического N-атома [R¹ в формуле (IIa)]. В случае же N-беприлиденного производного, где не наблюдается уширения сигналов азометиновой группы, протон группировки CH=N, очевидно, находится в антиположении к этой электронной паре [R² в формуле (IIв)].



- (Ia) R=H, R¹=H
 (Iб) R=Me, R¹=H
 (Iв) R=Me, R¹=Me

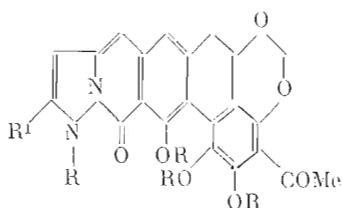


- | | | | |
|-------|----|--------------------|--------------------|
| | R | R ¹ | R ² |
| (IIa) | H | Me | Me |
| (IIб) | H | d ₃ -Me | d ₃ -Me |
| (IIв) | H | Ph | H |
| (IIг) | Me | Ph | H |

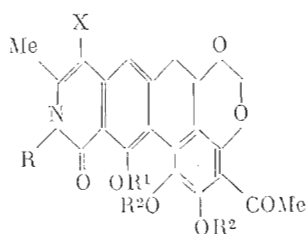


- (IVa) R=H
 (IVб) R=Me

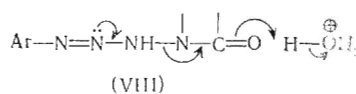
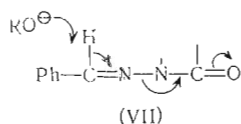
- | | | | |
|--------|--------------------|--------------------|---------------------|
| (IIIa) | Ac | Me | AcO |
| (IIIб) | d ₃ -Ac | d ₃ -Me | d ₃ -AcO |
| (IIIв) | d ₃ -Ac | Me | d ₃ -AcO |
| (IIIг) | Me | Me | AcO |



- (Va) R=Ac, R¹=Me
 (Vб) R=d₃-Ac, R¹=d₃-Me
 (Vв) R=H, R¹=Me



- | | | | | |
|-------|---|------------------|----------------|----------------|
| | X | R | R ¹ | R ² |
| (VIa) | Cl | MeC(OAc):N | Ac | Ac |
| (VIб) | Br | MeC(OAc):N | Ac | Ac |
| (VIв) | Br | H ₂ N | Me | H |
| (VIг) | O ₂ NC ₆ H ₄ N:N | H ₂ N | Me | Me |
| (VIд) | O ₂ NC ₆ H ₄ N:N | H | Me | Me |



Наконец, перацетильные производные альбофунгола и его эфиров оказались структурно близки к N-алкилиденновым производным; они имеют строение иминолацетатов (III), что было установлено на основании следующих данных.

Два ацетильных остатка, связанных с аминогруппой кольца A, магнитно неэквивалентны (например, в диацетате (IIIг) они имеют δ 2,20 и 2,38 м.д.). Они неравноценны также химически, поскольку N-моноацетильное производное, полученное нагреванием альбофунгола (Ia) с Ac₂O, дает при ацилировании d₆-уксусным ангидридом в пиридине тетраакс-тридейтероацетат (IIIв), щелочной гидролиз которого приводит к исходному N-моноацетильному производному (в контрольном опыте аналогичный гидролиз пентакс-тридейтероацетильного производного (IIIб) привел к N-тридейтероацетильному производному, что исключает возможность образования нейдетерированного вещества вследствие обмена D на H). Отсюда следует, что в перацетильных производных альбофунгола и его метиловых эфиров только одна ацетильная группа непосредственно связана с атомом азота, а вторая присоединена к кислороду первой с образо-

ванием группировки $\text{MeC}(\text{OAc})=\text{N}-\text{N}<$. В спектре ЯМР пентаацетилальбофунгола (IIIa) сигнал метила этой группировки, идентифицированный по спектру соответствующего тетраакс-тридейтероацетата (IIIв), уширен так же, как один из метильных сигналов в спектре *N*-изопропилиденевого производного (IIa) (см. выше), вследствие чего этой группировке можно приписать антиконфигурацию, изображенную в формулах (III).

Гидразидная группировка кольца *A* легко расщепляется при восстановлении цинком, в результате чего из альбофунгола и его эфиров образуются дезаминосоединения типа (IV) [4]. Элиминирование аминогруппы происходит также при действии алкоголята натрия на *N*-бензилиденевого производное (IIг) и при взаимодействии триметилового эфира альбофунгола (Iв) с *n*-нитробензолдиазонием. Первая из этих реакций аналогична расщеплению изоксазолов [5] и, очевидно, заключается в отщеплении бензонитрила, как указано в формуле (VII). Вторая реакция приводит к образованию дезаминосоединения (IVб) наряду с *n*-нитрофенилазидом, по-видимому, через стадию промежуточного тетрацена (VIII).

Метильная группа в кольце *A* сопряжена с атомом азота и поэтому активирована, как в енаминах, вследствие чего реакции электрофильного замещения в ряду альбофунгина протекают в первую очередь по 4-С. Так, при действии *n*-нитробензолдиазония на триэфир (Iв) помимо отщепления NH_2 -группы происходит азосочетание в положение 4 и наряду с продуктом дезаминирования (IVб) образуются азосоединения (VIг) и (VIд). Превращение альбофунгина в 4-хлоральбофунгин уже было описано ранее [1]; хлорирование и бромирование пентаацетата (IIIa) и метилового эфира альбофунгола (Iб) также приводят к 4-галогидпроизводным (VIа) — (VIв).

Химический сдвиг протона 6-Н в различных производных альбофунгола

Соединение	(IIIa)	(VIa)	(VIб)	(Iб)	(VIв)	(Iв)	(VIг)	(IVб)	(VIд)
Заместитель при 4-С	H	Cl	Br	H	Br	H	NPA *	H	NPA *
δ_{H} , м.д.	7,32	7,87	7,90	7,19	7,74	7,03	8,97	7,11	8,92
$\Delta\delta$, м.д.	—	0,55	0,58	—	0,52	—	1,94	—	1,79

* NPA — *n*-нитрофенилазогруппа.

Замещение водорода при 4-С на галогид или арилазогруппу вызывает сильный парамагнитный сдвиг сигнала протона 6-Н (см. таблицу). Это наблюдение имело значение для выяснения структуры альбофунгола, так как позволило установить пери-расположение протонов в кольцах *A* и *B* и, таким образом, определить взаимную ориентацию этих циклов.

Наконец, 3-С-метильная группа в кольце *A* обладает сравнительно низкой реакционной способностью, и единственное превращение с ее участием было нами обнаружено при нагревании пентаацетата альбофунгола (IIIa) с уксусным ангидридом. В результате этой реакции получается ангидросоединение, представляющее собой производное замещенного пиразоло-[5,1-*b*]-изохинолона (Va). Его строение было установлено в результате гидролиза (Va) → (Vв) и аналогичной циклогидратации пентаакс-тридейтероацетата альбофунгола (IIIб) в среде d_6 - Ac_2O с образованием d_{15} -соединения (Vб), спектр ЯМР которого свидетельствует об исчезновении С-метильной группы, находившейся в положении 3 исходного соединения (IIIб).

Следует отметить, что изложенные выше реакции альбофунгола и его производных находят полную аналогию в превращениях модельного 2-амино-3-метилизохинолона, синтез и свойства которого описаны в следующей статье *.

* См. Сообщение VIII в следующем номере журнала.

Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. в сообщении V [1].

1. *N*-Гексадейтероизопротилиденальбофунгол (IIб) получали в условиях, описанных ранее [1] для немеченого соединения (IIа), т. пл. 296—298°; ЯМР: δ 2,27 (3H, с), 2,86 (3H, с), 2,8—3,4 (2H, м), 4,80 (1H, дд, J₅ и 13), 5,29 (1H, д, J₆), 5,50 (1H, д, J₆), 6,50 (1H, с), 7,00 (1H, с), 9,31 (1H, с), 13,69 (1H, с), 15,91 (1H, с) (ср. спектр соединения IIа [1]).

Найдено *M* 456. C₂₄H₁₆D₆N₂O₇. Вычислено *M* 456.

2. Триметилловый эфир *N*-бензилиденальбофунгола (IIд). Смесь 2 г *N*-бензилиденальбофунгола (IIв) [1], 20 мл MeI и 20 г K₂CO₃ в 700 мл ацетона перемешивали 3 сут. при 20°, затем фильтровали, ударивали и хроматографировали на колонке с 250 мл силикагеля, элюируя сначала смесью Б — Э от 20 : 1 до 1 : 1 и затем Э. Получили 1,60 г (74%) триметилового эфира (IIд), т. пл. 134—135° (из спирта); *R*_f 0,50 (ЭА — Б 1 : 3); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 252, 323п, 333, 368п нм (lg ϵ 4,59; 4,29; 4,29; 4,13); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1705, 1662, 1616, 1535 см⁻¹, ЯМР: δ 2,46 (3H, с); 2,56 (3H, с); 2,5—3,4 (2H, м); 3,42 (3H, с); 3,66 (3H, с), 3,96 (3H, с); 4,79 (1H, дд, J₅ и 12); 5,30 (1H, д, J₆); 5,51 (1H, д, J₆); 6,30 (1H, с); 7,09 (1H, с); 7,4—7,6 (3H, м); 7,8—8,0 (2H, м); 9,19 (1H, с).

Найдено, %: N 5,2. *M* 540. C₃₁H₂₈N₂O₇. Вычислено, %: N 5,2, *M* 540.

Это же соединение образуется из триметилового эфира альбофунгола (IIв) и бензальдегида в присутствии H₂SO₄; выход 50%.

3. Ацетильные производные альбофунгола. а) 150 мг альбофунгола (Iа) и 25 мл Ac₂O нагревали 1 ч при 100°, затем ударивали в вакууме и остаток хроматографировали в системе ЭА — Б 4 : 1. Получили 126 мг (76%) *N*-моноацетильного производного альбофунгола, т. пл. 314—316° (из спирта); *R*_f 0,54; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 245, 266п, 294, 320п, 379 нм (lg ϵ 4,65; 4,42; 4,37; 4,25; 4,24); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3260, 3170, 1710, 1685, 1660, 1635, 1615 см⁻¹.

Найдено *M* 452. C₂₃H₂₀N₂O₈. Вычислено *M* 452.

б) Пентакис-тридейтероацетат альбофунгола (IIIб) получали ацетилированием альбофунгола с помощью (CD₃CO)₂O аналогично немеченому соединению (IIIа) (см. [1]). Т. пл. 159—160° (из спирта); ЯМР: δ 2,16 (3H, с); 2,47 (3H, с); 2,7—3,4 (2H, м); 4,78 (1H, дд, J₅ и 13); 5,24 (1H, д, J₇); 5,48 (1H, д, J₇); 6,41 (1H, с); 7,32 (1H, с).

в) Тетракис-тридейтероацетат моноацетилальбофунгола получали аналогичным ацетилированием моноацетильного производного, описанного в опыте 3а. Т. пл. 156—158° (из спирта); ЯМР: δ 2,17 (3H, с); 2,47 (3H, с); 2,57 (3H, шс); 2,7—3,4 (2H, м); 4,78 (1H, дд, J₅ и 13); 5,24 (1H, д, J₇); 5,48 (1H, д, J₇); 6,41 (1H, с); 7,32 (1H, с).

г) 100 мг пентаацетата альбофунгола (IIIа) омыляли 40 мл 1 н. КОН в 50%-ном спирте (1 ч при кипении в атмосфере аргона). Получили 71 мг (97%) моноацетильного производного, описанного в опыте 3а.

Это же немеченое соединение образуется при гидролизе в тех же условиях d₁₂-производного (IIIв).

4. Расщепление *N*-бензилиденового производного (IIг) этилатом натрия. Раствор 200 мг соединения (IIг) в 10 мл абс. спирта прибавляли в атмосфере аргона к 10 мл 1 н. EtONa, нагревали 1 ч при кипении, подкисляли 1 мл AcOH и после обычной обработки хроматографировали в системе ЭА — Б 1 : 1. Вещество из зоны с *R*_f 0,1—0,2 очищали повторной хроматографией в системе ЭА — Б 3 : 1. Получали 31 мг (16%) дезаминосоединения (IVб), описанного в предыдущей статье [4].

5. Взаимодействие триметилового эфира альбофунгола (Iв) с *n*-нитробензолдиазонием. К раствору 100 мг триметилальбофунгола (Iв) в 2 мл AcOH прибавляли 4,4 мл 0,1 М уксуснокислого раствора *n*-нитробензолдиазония, через 15 мин разбавляли водой, извлекали хлороформом и хроматографировали в бензоле. Из зоны с *R*_f 0,85—0,9 выделяли 15 мг (43%) *n*-нитрофенплазида, т. пл. 69—70° (из спирта) (ср. [6]). Вещество из

стартовой зоны повторно хроматографировали на Al_2O_3 (активность IV, в этилацетате. Выделяли 17 мг (17%) дезаминотриметилальбофунгола (IVб), R_f 0,36, описанного в статье [4], и 12 мг (9%) *n*-нитрофенилазодезаминотриметилальбофунгола (VI д), т. пл. 165–170° с разложением (из спирта); R_f 0,53; $[\alpha]_D^{20} + 310^\circ$ (с 0,1 в спирте); УФ: λ_{\max} 227н, 332, 415 нм ($\lg \epsilon$ 4,53; 4,27; 4,09); ИК: ν_{\max} 1710, 1660, 1600, 1590, 1520 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,58 (3H, с); 2,92 (3H, с); 2,7–3,4 (2H, м); 3,44 (3H, с); 3,76 (3H, с); 3,98 (3H, с); 4,84 (1H, дд, J5 и 12); 5,34 (1H, д, J6); 5,57 (1H, д, J6); 7,92 (2H, д, J9); 8,37 (2H, д, J9); 8,92 (1H, с); 11,11 (1H, шс).

Найдено M 586. $C_{30}H_{26}N_4O_9$. Вычислено M 586.

Из хроматографически более подвижной фракции выделяют 30 мг (22%) *n*-нитрофенилазотриметилальбофунгола (VIг), т. пл. 138–140° с разложением (из спирта); R_f 0,70; $[\alpha]_D^{20} + 467^\circ$ (с 0,1 в спирте); УФ: λ_{\max} 227н, 231, 430 нм ($\lg \epsilon$ 4,48; 4,20; 4,21); ИК: ν_{\max} 2930, 2860, 1710, 1660, 1650, 1605, 1523, 1480 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,48 (3H, с); 2,6–3,3 (2H, м); 3,01 (3H, с); 3,32 (3H, с); 3,63 (3H, с); 3,88 (3H, с); 4,73 (1H, дд, J5 и 12); 5,21 (1H, д, J6); 5,24 (2H, с); 5,49 (1H, д, J6); 7,24 (2H, д, J9); 8,74 (2H, д, J9); 8,97 (1H, с).

Найдено M 601. $C_{30}H_{27}N_5O_9$. Вычислено M 601.

6. Пентаацетаты 4-хлор- и 4-бромальбофунгола (VIа) и (VIб). а) К 32 мг пентаацетата альбофунгола (IIIа) в 31 мл хлороформа при 20° прибавляли 0,75 мл 0,1 м раствора Cl_2 в CCl_4 , через 1 ч упаривали и хроматографировали в системе ЭА — Б 1 : 3. Из зоны с R_f 0,3–0,4 выделяли 2,5 мг (8%) исходного вещества, а из зоны с R_f 0,55–0,65 получали 14 мг (41%) описанного ранее [1] 4-хлорпроизводного (VIа).

б) 124 мг пентаацетата альбофунгола (IIIа) в 30 мл хлороформа галогенировали 4 мл 0,1 м раствора Br_2 в CCl_4 (1 ч при 20°) и хроматографировали в системе ЭА — Х 1 : 4. Из зоны с R_f 0,5–0,65 выделяли 21 мг (17%) исходного вещества, а из зоны с R_f 0,7–0,8 получали 106 мг (76%) 4-бромпроизводного (VIб), т. пл. 248–250° (из спирта); УФ: λ_{\max} 245, 313н, 323, 346н, 363н нм ($\lg \epsilon$ 4,62; 4,32; 4,36; 4,12; 3,89); ИК: ν_{\max} 1773, 1740, 1679, 1610, 1540 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,18 (6H, с); 2,25 (3H, с); 2,34 (3H, с); 2,45 (3H, с); 2,48 (3H, с); 2,55 (3H, шс); 3,02 (1H, дд, J14 и 13); 3,37 (1H, дд, J5 и 14); 4,86 (1H, дд, J5 и 13); 5,28 (1H, д, J6); 5,49 (1H, д, J6); 7,90; (1H, с).

Найдено M 700. $C_{31}H_{27}BrN_2O_{12}$. Вычислено M 700.

7. Метилловый эфир 4-бромальбофунгола (VIв). К 25 мг метилового эфира альбофунгола (Iб) в 5 мл хлороформа при 20° прибавляли в течение 5 мин 0,7 мл 0,1 М раствора Br_2 в CCl_4 , через 30 мин промывали 0,1 н. $Na_2S_2O_3$ и после обычной обработки хроматографировали в системе ЭА — Х 1 : 4. Получили 27 мг (90%) 4-бромпроизводного (VIв), т. пл. 173–175° с разложением (из CCl_4); R_f 0,75; УФ: λ_{\max} 222н, 246, 289, 338, 362н, 378н нм ($\lg \epsilon$ 4,37; 4,54; 4,21; 4,20; 4,15; 4,10); ИК: ν_{\max} 3310, 3300, 3210, 1635, 1592, 1535 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,80 (6H, с); 3,16 (1H, дд, J14 и 13); 3,32 (1H, дд, J5 и 14); 3,82 (3H, с); 4,77 (1H, дд, J5 и 13); 5,00 (2H, шс); 5,23 (1H, д, J6); 5,52 (1H, д, J6); 7,71 (1H, с); 9,38 (1H, с); 13,71 (1H, с).

8. Ангидроацетилальбофунгол (Vв) и его производные. а) 200 мг пентаацетата альбофунгола (IIIа) в 3 мл As_2O нагревали в атмосфере аргона в запаянной ампуле 4 ч при 200°, затем упаривали и хроматографировали в системе ЭА — Б 1 : 3. Вещество из зоны с R_f 0,6–0,7 повторно хроматографировали в системе ЭА — Б 1 : 5. Получили 48 мг (25%) тетраацетата ангидроацетилальбофунгола (Va), т. пл. 214–215° (из спирта); R_f 0,44; УФ: λ_{\max} 243н, 259н, 267, 330, 350н нм ($\lg \epsilon$ 4,62; 4,72; 4,77; 4,36; 4,09); ИК: ν_{\max} 1772, 1707, 1643, 1557 cm^{-1} ; ЯМР: δ 2,21 (3H, с); 2,35 (3H, с); 2,37 (3H, с); 2,41 (3H, с); 2,50 (3H, с); 2,74 (3H, с); 2,99 (1H, т, J12); 3,30 (1H, дд, J5 и 12); 4,93 (1H, дд, J5 и 12); 5,29 (1H, д, J6); 5,48 (1H, д, J6); 6,88 (1H, д, J1); 7,07 (1H, с); 7,53 (1H, д, J1).

Найдено M 602. $C_{31}H_{26}N_2O_{11}$. Вычислено M 602.

б) Тетракис-тридейтероацетат ангидроацетилальбофунгола (Vб) полу-

чали из пентакис-тридейтероацетата альбофунгола (IIIб) и $d_6=Ac_2O$ в условиях опыта 8а. Т. пл. 150–153° (из спирта); ЯМР: δ 2,74 (3H, с); 2,99 (1H, т, J12); 3,30 (1H, дд, J5 и 12); 4,93 (1H, дд, J5 и 12); 5,29 (1H, д, J6); 5,48 (1H, д, J6); 6,88 (1H, д, J1); 7,07 (1H, с); 7,53 (1H, д, J1).

в) 20 мг тетраацетата (Va) гидролизovali в условиях опыта 3г и полученное вещество хроматографировали в системе ЭА — Б 2 : 1. Из зоны с R_f 0,6 выделяли 14 мг (97%) ангидроацетилальбофунгола (Vв), т. пл. 320–330° (из 50% спирта); УФ: λ_{max} 272, 336, 365н, 427 нм (lg ϵ 4,60; 4,18; 3,94; 3,80); ИК: ν_{max} 3490, 3100, 2600, 1638, 1617н, 1565 н, 1541 см⁻¹.

Найдено M 434. C₂₃H₁₈N₂O₇. Вычислено M 434.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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) Биоорган. химия, печатается в этом номере, стр. 77–84.
2. Kintzinger J. P., Lehn J. M. (1967) Chem. Commun., 660–661.
3. Créaux D., Lehn J. M. (1968) Mol. Phys., 14, 547–554.
4. 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) Биоорган. химия, печатается в этом номере, стр. 85–90.
5. Kochetkov N. K., Sokolov S. D. (1963) Adv. Heterocycl. Chem., 2, 365–422.
6. Bamberger E., Renauld E. (1897) Ber., 30, 2278–2289.

Поступила в редакцию *
10.VII.1974

CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. VII. REACTIONS OF THE A RING GROUPS

A. I. GUREVICH, M. G. KARAPETYAN, M. N. KOLOSOV, 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*

Reactions of the A ring groups of albofungol and its derivatives (condensation with carbonyl compounds, acylation, halogenation, deamination, azo-coupling, and cyclodehydration of the peracetyl derivative) have been investigated. The structures of the products and the position of the substituents in the A and B rings have been established by NMR spectroscopy.

* Статья из портфеля редакции журнала «Химия природных соединений», была поступлена — 30.III.1973 г.