



УДК 542.91+547.833.1

## ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

### VIII. СИНТЕЗ АНАЛОГОВ, МОДЕЛИРУЮЩИХ КОЛЬЦА А И В АЛЬБОФУНГИНА

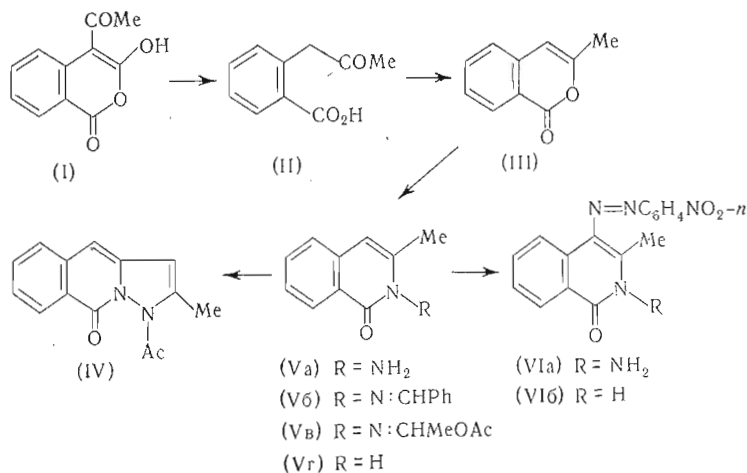
*Гуревич А. И., Колосов М. Н., Омельченко В. Н.,  
Оноприенко В. В., Петренко Г. И.*

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Осуществлен синтез двух аналогов альбофунгина (Va) и (Xб), моделирующих его кольца А и В; изучение химических и спектральных свойств этих соединений подтвердило выводы о строении этой части молекулы и всего хромофора колец АВ антибиотика.

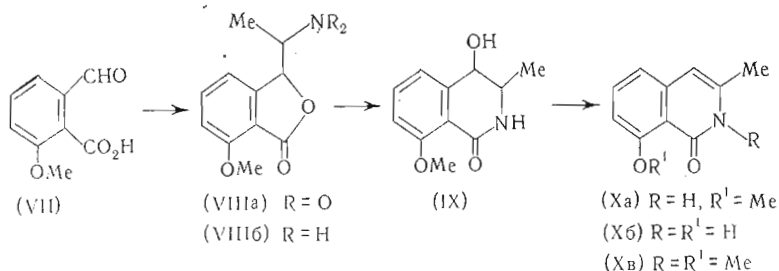
В предыдущей статье [1] нами были описаны реакции, протекающие с участием группировок кольца А альбофунгина. С целью подтвердить строение этой части молекулы и всего хромофора колец АВ антибиотика мы синтезировали 2-амино- и 8-оксиизохинолоны (Va) и (Xб) и исследовали химические и спектральные свойства этих соединений и их производных.

Исходным веществом для синтеза 2-амино-3-метилизохинолона (Va) послужила гомофталевая кислота, которая действием уксусного ангидрида в пиридине была превращена в ацетилгомофталевый ангидрид (I), гидролизованный затем до *о*-карбоксифенилацетона (II). Последний был дегидрирован уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты и образовавшийся метилизокумарин (III) (ср. [2]) путем гидразинолиза превращен в *N*-аминоизохинолон (Va).



Оказалось, что подобно альбофунгину и альбофунголу [1], аминоизохинолон (Va) легко реагирует с бензальдегидом в присутствии кислот, образуя шиффово основание (Vб), а при ацетилировании уксусным ангидридом в пиридине дает диацетильное производное, которое имеет строение иминолацетата (Vв) (судя по спектру ЯМР) и при нагревании с уксусным ангидридом претерпевает циклодегидратацию в производное пиразолоизохинолона (IV). При восстановлении цинком в уксусной кислоте аминоизохинолон (Va) дезаминируется в N-незамещенный изохинолон (Vг), который получается также (с одновременным образованием бензонитрила) при нагревании шиффова основания (Vб) со спиртовым раствором этилата натрия. Кроме того, элиминирование аминогруппы происходит при взаимодействии аминоизохинолона (Va) с *n*-нитробензолдиазонием, который при этом превращается в *n*-нитрофенилазид. В этом случае наряду с дезаминированием протекает реакция азосочетания в положение 4 и образуются соединения (VIa) и (VIб). Таким образом, и в альбофунгине, и в его простейшем аналоге (Va) N-аминопиридиновое кольцо обладает практически одинаковой реакционной способностью.

Синтез второго аналога альбофунгина — оксиизохинолона (Xб), моделирующего хромофорную систему колец АВ антибиотика, был осуществлен исходя из метоксиальдегидфталевой кислоты (VII). При ее конденсации с нитроэтаном был получен нитроэтилфталид (VIIIa), восстановление которого в аминопроизводное (VIIIб) с последующей изомеризацией в оксилактам (IX) и дегидратацией в изохинолон (Xa) были проведены по методам, разработанным ранее для синтеза 8-незамещенного изохинолона (Vг) [3]. Деметилирование 8-метоксисоединения (Xa) нагреванием с HBr в уксусной кислоте привело к 8-оксиизохинолону (Xб), а метилирование действием MeI+EtONa — к N-метильному производному (Xв).



Химические сдвиги протонов 4-Н, 3-Ме, 6-Н, 8-ОН, а также N-Ме и О-Ме в спектрах ЯМР модельных соединений (X) оказались очень близкими к наблюдавшимся для соответствующих протонов альбофунгина, альбофунгола и их производных, что явилось одним из доказательств структуры колец А и В антибиотика. С другой стороны, было выяснено, что соединения (X) обладают менее интенсивным и менее длинноволновым УФ поглощением, чем производные альбофунгина, и, следовательно, в антибиотике система колец АВ сопряжена с дополнительным хромофором.

### Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. в сообщении V [4]. ТСХ во всех случаях проводили на силикагеле; для обозначения растворителей в хроматографических системах приняты следующие сокращения: А — ацетон, Б — бензол, В — вода, Д — диоксан, М — метанол, ПЭ — петролейный эфир, УК — уксусная кислота, Х — хлороформ, Э — эфир, ЭА — этилацетат.

1. Ангидрид ацетилгомофталевой кислоты (I). 500 мг гомотфталевой кислоты при 20° растворяли в 10 мл Ac<sub>2</sub>O и 5 мл пиридина, через 1,5 ч упаривали и хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с R<sub>f</sub> 0,8—

0,9 выделяли 537 мг (77%) ангидрида (I), т. пл. 140—141° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  231п, 246п, 268п, 278, 337 нм ( $\lg \epsilon$  4,48; 4,31; 4,16; 4,22; 3,69); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3450, 1750, 1725, 1690, 1660, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,66 (3H, с); 6,88 (1H, с); 7,1—7,7 (3H, м); 8,26 (1H, д, J 8).

Найдено, %: С 64,7; Н 4,2.  $M$  204.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 64,7; Н 4,0.  $M$  204.

2. *o*-Карбоксифенилацетон (II). 500 мг ацетилгомофталевого ангидрида (I) и 8 мл 2 н. NaOH нагревали 1 ч при 100°, после охлаждения подкисляли до pH 1, извлекали эфиром и после обычной обработки хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,3—0,4 выделяли 280 мг (64%) кетокислоты (II), т. пл. 114—115° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  226, 247п, 273п, 298п нм ( $\lg \epsilon$  4,43; 4,06; 3,79; 3,51); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  2700, 2655, 2550, 1700, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,17 (3H, с); 3,96 (2H, с); 6,8—7,5 (4H, м).

Найдено  $M$  178.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Вычислено  $M$  178.

3. *3*-Метилизокумарин (III). 300 мг кетокислоты (II) растворяли в 4 мл  $\text{As}_2\text{O}_3$ , содержащего 0,2%-ную  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , оставляли на 4 ч при 20° и после обычной обработки хроматографировали в бензоле. Из зоны с  $R_f$  0,3—0,35 выделяли 200 мг (74%) изокумарина (III) (ср. [5]); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  241, 253п, 257п, 261п, 266п, 273, 285п, 300 нм ( $\lg \epsilon$  4,19; 3,79; 3,84; 3,86; 3,87; 3,88; 3,64; 3,77); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1728, 1660, 1640, 1615  $\text{см}^{-1}$ .

Найдено  $M$  160.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$ . Вычислено  $M$  160.

4. *2*-Амино-*3*-метил-1(2H)-изохинолон (Va). Раствор 160 мг изокумарина (III) и 200 мг гидразингидрата в 3 мл спирта нагревали 3 ч в запаянной ампуле при 100°, упаривали, и остаток хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,55—0,65 выделяли 120 мг (68%) аминоизохинолона (Va), т. пл. 149—150° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  245п, 292, 317п, 332, 363 нм ( $\lg \epsilon$  4,04; 3,96; 3,71; 3,75; 3,50); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3300, 3200, 1625, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,48 (3H, с); 5,03 (2H, с); 6,32 (1H, с); 7,0—7,7 (3H, м); 8,34 (1H, д, J 8).

Найдено, %: С 69,0; Н 5,8; N 15,3.  $M$  174.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 69,0; Н 5,7; N 16,1.  $M$  174.

*N*-бензилдиеновое производное (Vб): т. пл. 146—147° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  244п, 253, 263п, 292п, 363 пм ( $\lg \epsilon$  4,37; 4,42; 4,36; 4,14; 3,67); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1660, 1630, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,45 (3H, с); 6,38 (1H, с); 7,4—7,7 (6H, м); 7,89 (2H, м); 8,40 (1H, д, J 8); 9,21 (1H, с).

Найдено, %: С 77,7; Н 5,4; N 10,7.  $M$  262.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 77,8; Н 5,4; N 10,7.  $M$  262.

Диацительное производное (Vв): т. пл. 61—62° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  232, 248п, 260, 268, 275, 284, 331 нм ( $\lg \epsilon$  4,39; 3,92; 3,79; 3,89; 4,00; 3,98; 3,64); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1740п, 1730, 1710  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,22 (3H, с); 2,41 (6H, с); 6,42 (1H, с); 7,0—7,6 (3H, м); 8,36 (1H, д, J 8).

Найдено  $M$  258.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено  $M$  258.

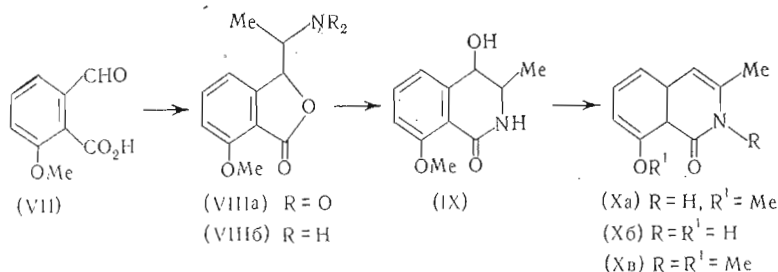
5. *3*-Метил-1(2H)-изохинолон (Vг). а) К раствору 30 мг аминоизохинолона (Va) в 10 мл AcOH при 20° прибавляли в течение 14 ч 2 г Zn-пыли и перемешивали до исчезновения исходного вещества (по ТСХ). После обычной обработки и хроматографии в системе ЭА—Б (1 : 4), из зоны с  $R_f$  0,2—0,3 выделяли 20 мг (73%) изохинолона (Vг), т. пл. 210—211° (из спирта) (ср. [3]).

б) К раствору 140 мг бензилденаминоизохинолона (Vб) в 20 мл абс. спирта прибавляли в атмосфере аргона 10 мл 0,9 M EtONa, нагревали 1 ч при кипении, нейтрализовали AcOH, упаривали и хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,2—0,3 получали 63 мг (73%) изохинолона (Vг), т. пл. 210—211° (из спирта), а из зоны с  $R_f$  0,7—0,8 выделяли 50 мг (92%) бензонитрила, идентичного заведомому образцу по данным ТСХ и ГЯХ.

6. *Взаимодействие 2-амино-3-метил-1(2H)-изохинолона (Va) с *n*-нитробензолдиазонием*. К 100 мг аминоизохинолона (Va) в 5 мл AcOH при 20° прибавляли 7,7 мл 0,15 M уксуснокислого раствора *n*-нитробензолдиазония,

Оказалось, что подобно альбофунгину и альбофунголу [1], аминоизохинолон (Va) легко реагирует с бензальдегидом в присутствии кислот, образуя шиффово основание (Vб), а при ацетилировании уксусным ангидридом в пиридине дает диацетильное производное, которое имеет строение иминолацетата (Vв) (судя по спектру ЯМР) и при нагревании с уксусным ангидридом претерпевает циклодегидратацию в производное пиразолоизохинолона (IV). При восстановлении цинком в уксусной кислоте аминоизохинолон (Va) дезаминируется в N-незамещенный изохинолон (Vг), который получается также (с одновременным образованием бензонитрила) при нагревании шиффова основания (Vб) со спиртовым раствором этилата натрия. Кроме того, элиминирование аминогруппы происходит при взаимодействии аминоизохинолона (Va) с *n*-нитробензолдиазонием, который при этом превращается в *n*-нитрофенилазид. В этом случае наряду с дезаминированием протекает реакция азосочетания в положении 4 и образуются соединения (VIa) и (VIб). Таким образом, и в альбофунгине, и в его простейшем аналоге (Va) N-аминопиридиновое кольцо обладает практически одинаковой реакционной способностью.

Синтез второго аналога альбофунгина — оксиизохинолона (Xб), моделирующего хромофорную систему колец АВ антибиотика, был осуществлен исходя из метоксиальдегидфталевой кислоты (VII). При ее конденсации с нитроэтаном был получен нитроэтилфталид (VIIIa), восстановление которого в аминопроизводное (VIIIб) с последующей изомеризацией в оксилактам (IX) и дегидратацией в изохинолон (Xa) были проведены по методам, разработанным ранее для синтеза 8-незамещенного изохинолона (Vг) [3]. Деметилирование 8-метоксисоединения (Xa) нагреванием с HBr в уксусной кислоте привело к 8-оксиизохинолону (Xб), а метилирование действием MeI+EtONa — к N-метильному производному (Xв).



Химические сдвиги протонов 4-Н, 3-Ме, 6-Н, 8-ОН, а также N-Ме и О-Ме в спектрах ЯМР модельных соединений (X) оказались очень близкими к наблюдавшимся для соответствующих протонов альбофунгина, альбофунгола и их производных, что явилось одним из доказательств структуры колец А и В антибиотика. С другой стороны, было выяснено, что соединения (X) обладают менее интенсивным и менее длинноволновым УФ поглощением, чем производные альбофунгина, и, следовательно, в антибиотике система колец АВ сопряжена с дополнительным хромофором.

### Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. в сообщении V [4]. ТСХ во всех случаях проводили на силикагеле; для обозначения растворителей в хроматографических системах приняты следующие сокращения: А — ацетон, Б — бензол, В — вода, Д — диоксан, М — метанол, ПЭ — петролейный эфир, УК — уксусная кислота, Х — хлороформ, Э — эфир, ЭА — этилацетат.

1. Ангидрид ацетилгомофталевой кислоты (I). 500 мг гомофталевой кислоты при 20° растворяли в 10 мл Ac<sub>2</sub>O и 5 мл пиридина, через 1,5 ч упаривали и хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с R<sub>f</sub> 0,8—

0,9 выделяли 537 мг (77%) ангидрида (I), т. пл. 140—141° (из спирта), УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  231п, 246п, 268п, 278, 337 нм ( $\lg \epsilon$  4,48; 4,31; 4,16; 4,22; 3,69); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3450, 1750, 1725, 1690, 1660, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,66 (3H, с); 6,88 (1H, с); 7,1—7,7 (3H, м); 8,26 (1H, д, J 8).

Найдено, %: С 64,7; Н 4,2. *M* 204.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 64,7; Н 4,0. *M* 204.

2. *o*-Карбоксифенилацетон (II). 500 мг ацетилгомофталевого ангидрида (I) и 8 мл 2 н. NaOH нагревали 1 ч при 100°, после охлаждения подкисляли до pH 1, извлекали эфиром и после обычной обработки хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,3—0,4 выделяли 280 мг (64%) кетокислоты (II), т. пл. 114—115° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  226, 247п, 273п, 298п нм ( $\lg \epsilon$  4,43; 4,06; 3,79; 3,51); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  2700, 2655, 2550, 1700, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,17 (3H, с); 3,96 (2H, с); 6,8—7,5 (4H, м).

Найдено *M* 178.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ . Вычислено *M* 178.

3. *3*-Метилизокумарин (III). 300 мг кетокислоты (II) растворяли в 4 мл  $\text{As}_2\text{O}_3$ , содержащего 0,2%-ную  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , оставляли на 4 ч при 20° и после обычной обработки хроматографировали в бензоле. Из зоны с  $R_f$  0,3—0,35 выделяли 200 мг (74%) изокумарина (III) (ср. [5]); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  241, 253п, 257п, 261п, 266п, 273, 285п, 300 нм ( $\lg \epsilon$  4,19; 3,79; 3,84; 3,86; 3,87; 3,88; 3,64; 3,77); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1728, 1660, 1640, 1615  $\text{см}^{-1}$ .

Найдено *M* 160.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$ . Вычислено *M* 160.

4. *2*-Амино-*3*-метил-*1*(2H)-изохинолон (Va). Раствор 160 мг изокумарина (III) и 200 мг гидразингидрата в 3 мл спирта нагревали 3 ч в запаянной ампуле при 100°, упаривали, и остаток хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,55—0,65 выделяли 120 мг (68%) аминоизохинолона (Va), т. пл. 149—150° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  245п, 292, 317п, 332, 363 нм ( $\lg \epsilon$  4,04; 3,96; 3,71; 3,75; 3,50); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3300, 3200, 1625, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,48 (3H, с); 5,03 (2H, с); 6,32 (1H, с); 7,0—7,7 (3H, м); 8,34 (1H, д, J 8).

Найдено, %: С 69,0; Н 5,8; N 15,3. *M* 174.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 69,0; Н 5,7; N 16,1. *M* 174.

*N*-бензилденное производное (Vб): т. пл. 146—147° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  244п, 253, 263п, 292п, 363 нм ( $\lg \epsilon$  4,37; 4,42; 4,36; 4,14; 3,67); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1660, 1630, 1600  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,45 (3H, с); 6,38 (1H, с); 7,4—7,7 (6H, м); 7,89 (2H, м); 8,40 (1H, д, J 8); 9,21 (1H, с).

Найдено, %: С 77,7; Н 5,4; N 10,7. *M* 262.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 77,8; Н 5,4; N 10,7. *M* 262.

Диацетильное производное (Vв): т. пл. 61—62° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  232, 248п, 260, 268, 275, 284, 331 нм ( $\lg \epsilon$  4,39; 3,92; 3,79; 3,89; 4,00; 3,98; 3,64); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1740п, 1730, 1710  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,22 (3H, с); 2,41 (6H, с); 6,42 (1H, с); 7,0—7,6 (3H, м); 8,36 (1H, д, J 8).

Найдено *M* 258.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено *M* 258.

5. *3*-Метил-*1*(2H)-изохинолон (Vг). а) К раствору 30 мг аминоизохинолона (Va) в 10 мл AcOH при 20° прибавляли в течение 14 ч 2 г Zn-пыли и перемешивали до исчезновения исходного вещества (по ТСХ). После обычной обработки и хроматографии в системе ЭА—Б (1 : 4), из зоны с  $R_f$  0,2—0,3 выделяли 20 мг (73%) изохинолона (Vг), т. пл. 210—211° (из спирта) (ср. [3]).

б) К раствору 140 мг бензилденаминоизохинолона (Vб) в 20 мл абс. спирта прибавляли в атмосфере аргона 10 мл 0,9 М EtONa, нагревали 1 ч при кипении, нейтрализовали AcOH, упаривали и хроматографировали в системе ЭА—Б (1 : 4). Из зоны с  $R_f$  0,2—0,3 получали 63 мг (73%) изохинолона (Vг), т. пл. 210—211° (из спирта), а из зоны с  $R_f$  0,7—0,8 выделяли 50 мг (92%) бензонитрила, идентичного заведомому образцу по данным ТСХ и ГЖХ.

6. *Взаимодействие 2*-амино-*3*-метил-*1*(2H)-изохинолона (Va) с *n*-нитробензолдиазонием. К 100 мг аминоизохинолона (Va) в 5 мл AcOH при 20° прибавляли 7,7 мл 0,15 М уксуснокислого раствора *n*-нитробензолдиазония,

перемешивали 15 мин, разбавляли водой, экстрагировали хлороформом и после обычной обработки хроматографировали в системе ЭА—Б (1:4). Из зоны с  $R_f$  0,9—0,95 выделяли 29 мг (31%) *n*-нитрофенилазида, т. пл. 76°; из зоны с  $R_f$  0,75—0,85 получали 11 мг (6%) 4-(*n*-нитрофенилазо)-2-амино-3-метилизохинолона (VIa), т. пл. 209—210° (из спирта); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  220п, 237п, 279, 410 нм ( $\lg \epsilon$  4,30; 4,15; 4,06; 4,19); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3220, 3090, 1670, 1640, 1600, 1520  $\text{см}^{-1}$ .

Найдено  $M$  323.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено  $M$  323.

Из зоны с  $R_f$  0,4—0,5 выделяли 24 мг (14%) 4-(*n*-нитрофенилазо)-3-метил-1(2H)-изохинолона (VIb); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  220п, 237п, 294, 402 нм ( $\lg \epsilon$  4,24; 4,08; 3,94; 4,14); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1670, 1620, 1600  $\text{см}^{-1}$ .

Найдено  $M$  308.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено  $M$  308.

7. 1-Ацетил-2-метил-9(1H)-пиразоло[5,1-*b*]изохинолон (IV). 100 мг диацетильного производного (Vb) и 1,5 мл  $\text{As}_2\text{O}$  нагревали в запаянной ампуле 8 ч при 200°, затем упаривали и хроматографировали в системе ЭА—Б (1:8). Из зоны с  $R_f$  0,4—0,5 выделяли 10 мг (11%) ангидросоединения (IV); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  225п, 246, 254, 290п, 307п, 322, 337 нм ( $\lg \epsilon$  4,23; 4,51; 4,57; 3,76; 3,55; 3,64; 3,68); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1760, 1650, 1570  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,37 (3H, с); 2,71 (3H, с); 6,84 (1H, с); 6,95 (1H, с); 7,0—7,75 (3H, м); 8,01 (1H, дд, J6 и 3).

Найдено  $M$  240.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено  $M$  240.

8. 7-Метокси-3-(1'-нитроэтил)-фталид (VIIIa). К 2,20 г гидрата метоксиальдегидфталевой кислоты (VII) [6] и 1,65 г нитроэтана в 6 мл воды при 0—2° прибавляли 2,4 мл 14 н. NaOH, перемешивали 3 ч при 0° и 15 ч при 10°, затем разбавляли 15 мл спирта и оставляли еще на 48 ч при 10°. После нейтрализации 50%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  отгоняли спирт, подкисляли до pH 2, экстрагировали этилацетатом и хроматографировали на колонке с 500 мл силикагеля, элюируя сначала хлороформом, а затем смесью X—A (10:1). Из второго элюата выделяли 290 мг (13%) исходной кислоты (VII),  $R_f$  0,54 (силуфол, Б—А, 3:1), а из хлороформного элюата получали нитроэтилфталид (VIIIa), выход 1,8 г (68%); т. пл. 150—151° (из эфира);  $R_f$  0,78 (силуфол, Б—А, 3:1); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  233, 296, 330 нм ( $\lg \epsilon$  3,89; 3,57; 2,70); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  (нуйол) 1770, 1615, 1560  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  1,78 (3H, д, J7,5); 3,95 (3H, с); 5,30 (1H, м); 5,75 (1H, д, J2,8); 7,12—7,67 (3H, м).

Найдено, %: С 55,6; Н 4,5; N 5,8.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 55,7, Н 4,7; N 5,9.

9. 8-Метокси-3-метил-4-окси-3,4-дигидро-1(2H)-изохинолон (IX). 475 мг нитроэтилфталида (VIIIa) в 15 мл метанола и 1,5 мл 4 н. HCl гидрировали над 270 мг 25%-ного Pd/C при 20° до прекращения поглощения  $\text{H}_2$ . Раствор фильтровали и упаривали, из сухого остатка извлекали эфиром и этилацетатом 80 мг (17%) исходного нитроэтилфталида (VIIIa), а кристаллический осадок хлоргидрата аминоэтилфталида (VIIIb) без дальнейшей очистки растворяли в 2 мл 2 н. NaOH, нагревали 4 ч при кипении и затем экстрагировали хлороформом. Получили оксилактам (IX), выход 290 мг (70%), т. пл. 80—90°,  $R_f$  0,30 (силуфол, ЭА—Б, 1:1); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  213п, 239п, 300 нм ( $\lg \epsilon$  4,42; 3,75; 3,36); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3325, 3205, 1662, 1585  $\text{см}^{-1}$ .

10. 8-Метокси-3-метил-1(2H)-изохинолон (Xa). 290 мг оксилактама (IX) и 110 мг TsOH в 6 мл ксилола нагревали 4 ч при кипении и после обычной обработки получали 200 мг (76%) изохинолона (Xa), т. пл. 230—231° (из спирта);  $R_f$  0,55 (А—Б, 1:3); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  212, 233п, 238, 252, 259, 270, 281, 292, 322, 336, 350 нм ( $\lg \epsilon$  4,38; 4,01; 4,06; 3,88; 3,98; 3,85; 4,04; 4,04; 3,71; 3,84; 3,72); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3172, 1660, 1568  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,38 (3H, с); 3,92 (3H, с); 6,68 (1H, с); 7,02 (1H, д, J8); 7,33 (1H, т, J8); 7,95 (1H, д, J8); 10,86 (1H, шс);  $\delta(TFA)$  2,67 (3H, с); 4,10 (3H, с); 7,42 (1H, д, J8); 7,72 (1H, т, J8); 7,75 (1H, с); 8,04 (1H, д, J8).

Найдено, %: С 70,1; Н 5,8; N 7,2.  $M$  189.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 69,8; Н 5,9; N 7,4.  $M$  189.

11. 8-Окси-3-метил-1(2H)-изохинолон (Xб). Раствор 100 мг метоксизохинолона (Ха) в 5 мл 5 н. НВг в 50%-ной АсОН нагревали 2 ч при кипении, упаривали и хроматографировали в системе А—Б (1:3). Из зоны с  $R_f$  0,6—0,7 выделяли 43 мг исходного вещества (Ха), а из зоны с  $R_f$  0,2—0,3 получили 46 мг (49%) оксисоединения (Xб), т. пл. 248—250° (из спирта),  $R_f$  0,28 (А—Б, 1:3), УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  240, 261, 282, 293, 328п, 339, 355 нм ( $\lg \epsilon$  4,09; 3,89; 3,88; 3,89; 3,59; 3,73; 3,61); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  3330, 3320, 3290, 1640, 1615, 1567  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO) 2,26 (3H, c); 6,51 (1H, c); 7,08 (1H, дд, J8 и 2); 7,23 (1H, дд, J8 и 7,5); 7,63 (1H, дд, J7,5 и 2); 10,07 (1H, c); 11,23 (1H, c).

Найдено  $M$  175.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ . Вычислено  $M$  175.

12. 8-Метокси-2,3-диметил-1(2H)-изохинолон (Xв). Раствор 40 мг изохинолона (Ха) в 5 мл 0,05  $M$  EtONa и 1 мл MeI нагревали 7 ч при кипении, прибавляя через каждый 1 ч по 0,25 мл 1  $M$  EtONa, затем обрабатывали обычным способом и хроматографировали в системе А—Б (1:4). Из зоны с  $R_f$  0,6—0,7 выделяли N-метильное производное (Xв), которое возгоняли при 120°/0,07 мм; выход 38 мг (89%), т. пл. 139—140°; УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  243, 239, 252, 261, 278п, 285, 296, 325п, 337, 352 нм ( $\lg \epsilon$  4,57; 4,11; 3,86; 3,93; 3,89; 4,11; 4,11; 3,79; 3,91; 3,78); ИК:  $\nu_{\text{макс}}$  1647, 1620, 1597, 1569  $\text{см}^{-1}$ ; ЯМР:  $\delta$  2,41 (3H, c); 3,60 (3H, c); 3,91 (3H, c); 6,73 (1H, c); 6,99 (1H, д, J8); 7,33 (1H, дд, J8 и 7,5); 7,97 (1H, д, J7,5); ЯМР:  $\delta$  (TFA) 2,80 (3H, c); 4,11 (3H, c); 4,45 (3H, c); 7,44 (1H, д, J8); 7,79 (1H, дд, J8 и 7,5); 7,98 (1H, c); 8,03 (1H, д, J7,5).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич А. И., Карапетян М. Г., Колосов М. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорган. химия, 1, 91—96.
2. Fr. 1573723 (1970) С. А., 72, 114059.
3. Ungnade H. E., Nightingale D. V., French H. E. (1945) J. Org. Chem., 10, 533—536.
4. 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, 1, 77—84.
5. Gabriel S., Neumann A. (1892) Ber., 25, 3563—3572.
6. Blair J., Brown J. J., Newbed G. T. (1955) J. Chem. Soc., 708—712.

Поступила в редакцию\*  
10.VII.1974

#### CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. VIII. THE SYNTHESIS OF ANALOGS OF THE A AND B RINGS OF ALBOFUNGIN

GUREVICH A. I., KOLOSOV M. N., OMELENCHENKO V. N.,  
ONOPRIENKO V. V., PETRENKO G. I.

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

Two analogs, (Va) and (Xб), of the albofugin rings A and B have been synthesized and their chemical and spectral properties investigated. The data obtained support earlier conclusion as to the structure of these rings in the antibiotic.

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