



УДК 547.841

ХИМИЯ АЛЬБОФУНГИНА

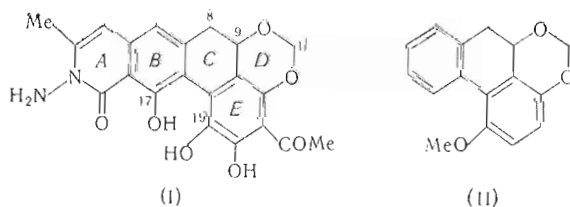
XII. СИНТЕЗ ФЕНАНТРОДИОКСАНОВОГО АНАЛОГА АЛЬБОФУНГОЛА

Гуревич А. П., Колосов М. Н., Оноприенко В. В.,
Шлемянникова Л. А.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шелыгина
Академии наук СССР, Москва

Изучены способы синтеза производных 4-бензил-1,3-бензо[е]диоксана и осуществлен синтез 4-метокси-1,10-метилendioкси-9,10-дигидрофенантрена в качестве аналога колец BCDE альбофунгола.

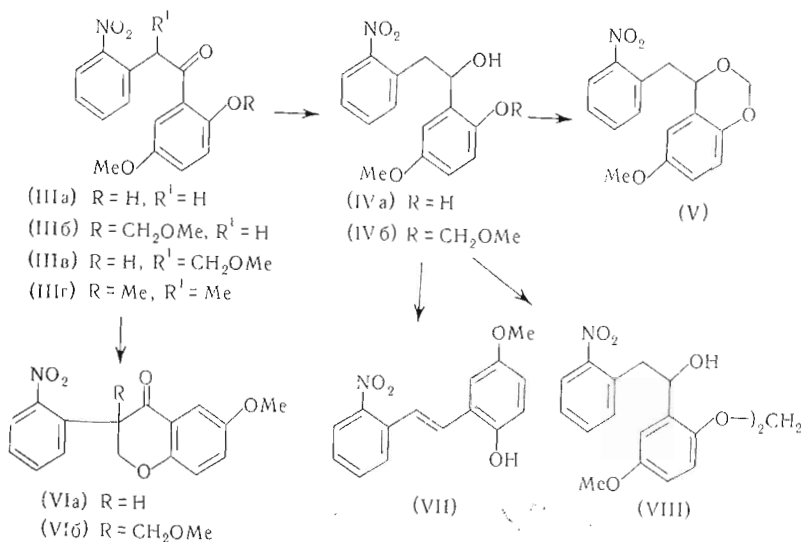
Описанные в предыдущей статье [1] выводы о строении колец C и D альбофунгина основаны в значительной мере на сравнительном анализе ЯМР-характеристик протонов при C-8, C-9 и C-11 в альбофунголе (I) и его производных и соответствующих протонов в модельном соединении (II).



Этот фенантродиооксановый аналог альбофунгола (II) был нами синтезирован исходя из нитрофенолокетона (IIIa), в свою очередь полученного конденсацией хлорангидрида *o*-нитрофенилуксусной кислоты с диметилловым эфиром гидрохинона в присутствии $AlBr_3$. Фенолоспирт (IVa), образующийся при восстановлении фенолокетона (IIIa) с помощью $NaBH_4$, оказался неустойчивым к действию кислот (при нагревании с 1 н. H_2SO_4 он легко дегидратируется в стильбен (VII)). Поэтому вначале мы пытались превратить фенолоспирт (IVa) в производное бензо-1,3-диоксана (V) «бескислотным» путем — действием иодистого метилена и $NaNH$ в диметилформамиде, но при этом был выделен только метилен-бис-арильный эфир (VIII). Желанный бензо-1,3-диоксан (V) удалось получить при реакции фенолоспирта (IVa) с параформом в присутствии вюрцельских катализаторов, однако даже в оптимальных условиях (1н. H_2SO_4 в диоксане, 30—35°) выход циклического формала (V) не превышал 35%.

В связи с этим мы исследовали также другой путь синтеза бензодиоксана (V), основанный на кислотно-катализируемой реакции внутримолекулярного переацетилирования ациклического формала (IVб) в циклический (V). Для получения соединения (IVб) было необходимо сначала прев-

ратить кетофенол (IIIa) в метоксиметилловый эфир (IIIб).



Оказалось, что, в зависимости от условий реакции, алкилирование кетофенола (IIIa) протекает по-разному. Так, при нагревании с MeOCH₂Cl и K₂CO₃ в ацетоне кетофенол (IIIa) образует изофлаванон (VIa), а при комнатной температуре и более длительном взаимодействии — его 3-метоксиметильное производное (VIб); очевидно, благодаря активации метиленовой группы в соединении (IIIa) под влиянием *o*-нитрофенила и кетонного карбонила реакция начинается с C-алкилирования, после чего от образовавшегося β-метоксикетона (IIIв) отщепляется молекула метанола и замыкается дигидро-γ-пириновый цикл. Аналогичным образом, при метилировании кетофенола (IIIa) действием MeI + K₂CO₃ в ацетоне образуется C, O-диметильное производное (IIIг). Осуществить избирательное O-метоксиметилирование удалось лишь при проведении реакции с сухим Na-фенолятом соединения (IIIa) в абс. бензоле. Полученный таким образом кетоформаль (IIIб) был восстановлен NaBH₄ в оксиформаль (IVб) и последний циклизовал 1 н. H₂SO₄ в бензодиоксан (V). Дальнейшее превращение в метоксидигидрофенантродиоксан (II) было осуществлено путем каталитического восстановления нитрогруппы в аминную с последующим диазотированием и циклизацией в присутствии Sn₂Cl₂ по модифицированному методу Пшорра [2].

В спектре ЯМР дигидрофенантродиоксана (II), как и в спектрах производных альбофунгола (I), сигналы трех протонов гидроароматического кольца составляют систему ABX, а сигналы двух протонов *m*-диоксанового цикла — систему AB, причем у обоих типов соединений параметры δ и J соответствующих протонов имеют близкие величины (см. сопоставление данных ЯМР в предыдущей статье [1]). Следует отметить, что у соединения (II) геминальные протоны обеих метиленовых групп (AB и ABX) различаются между собой по химическому сдвигу меньше, чем у (I) и его производных. Вероятно, это вызвано тем, что в альбофунголе и его эфирах из-за стерического отталкивания 17-O (R): 19-O (R) пространственный угол между плоскостями ароматических колец больше, чем у модельного соединения (II), где вместо одной из OR-групп имеется атом водорода.

Экспериментальная часть

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

1. 1-Оксо-1-(2'-окси-5'-метоксифенил)-2-(2''-нитрофенил)-этан (IIIa). Смесь 36 г *o*-нитрофенилуксусной кислоты, 0,3 г диметилформаида, 60 мл

SOCl_2 и 48 мл хлороформа перемешивали 12 ч при 20° , затем упаривали и остатки SOCl_2 удаляли отгонкой с абс. бензолом. К полученному хлорангидриду *o*-нитрофенилуксусной кислоты в 50 мл нитробензола прибавляли 27 г диметилового эфира гидрохинона в 100 мл нитробензола и затем при перемешивании и охлаждении до $3-5^\circ$ — раствор 52 г AlBr_3 в 200 мл нитробензола. Смесь выдерживали 30 мин при $3-5^\circ$ и 16 ч при 20° , выливали на смесь 500 г льда и 2 л 2 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили, упаривали и хроматографировали на колонке с 2 л силикагеля, элюируя сначала петролейным эфиром, затем смесью ПЭ — Б (от 20 : 1 до 2 : 1) и, наконец, Б. Фракции, содержащие вещество с R_f 0,52 (Б), упаривали, получили 29 г (51%) фенолокетона (IIIa); т. пл. $133-134^\circ$ (из спирта); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 219, 258, 361 нм ($\lg \epsilon$ 4,40; 4,18; 3,69); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1649, 1621, 1582, 1520 см^{-1} .

Найдено, %: С 63,0; Н 4,7; N 5,3. M 287. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 62,7; Н 4,6; N 4,9. M 287.

2. *1-Окси-1-(2'-окси-5'-метоксифенил)-2-(2''-нитрофенил)-этан (IVa)*. К раствору 1 г фенолокетона (IIIa) в 10 мл спирта и 4,5 мл 1 н. NaOH прибавляли 0,48 г 96%-ного NaBH_4 в 3 мл воды и через 1 ч при 20° подкисляли 2 мл AcOH . Смесь упаривали и остаток распределяли между водой и этилацетатом, и экстракт хроматографировали на колонке с 200 мл силикагеля, элюируя сначала бензолом, а затем смесью Б — Э (от 30 : 1 до 10 : 1). Получили 884 г (88%) фенолоспирта (IVa); т. пл. $130-131^\circ$ (из спирта); R_f 0,43 (Б — Э, 5 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 225, 262, 294 нм ($\lg \epsilon$ 4,19; 3,69; 3,77); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3502, 3104, 1609, 1569, 1529, 1344 см^{-1} .

Найдено, %: С 62,9; Н 5,3; N 4,7. M 289. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 62,3; Н 5,2; N 4,8. M 289.

3. *Метилен-бис-ариловый эфир (VIII)*. Смесь 200 мг фенолоспирта (IVa), 0,8 мл CH_2I_2 и 21 мг 80%-ного гидрида натрия в 4 мл диметилформамида перемешивали 1 ч при 20° , прибавляли еще 21 мг 80%-ного гидрида натрия, перемешивали еще 1 ч и упаривали. Остаток распределяли между бензолом и водой, и бензольный раствор хроматографировали в системе; Б — ЭА (10 : 1). Получили 78 мг (38%) метиленового производного (VIII); т. пл. $105-107^\circ$ (из спирта); R_f 0,68; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 216, 225, 293 нм ($\lg \epsilon$ 4,39; 4,28; 3,81); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3337, 1610, 1590, 1530, 1505, 1350 см^{-1} ; ЯМР: δ 2,67 (2H, лс); 3,17—3,35 (4H, м); 3,76 (6H, с); 5,15 (2H, м); 5,68 (2H, с); 6,7—7,5 (12H, м); 7,84 (2H, дд, J 8 и 2)

Найдено, %: N 4,7. M 590. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: N 4,7. M 590.

4. *1-(2'-5'-Диметоксифенил)-2-(2''-нитрофенил)-пропанон-1 (IIIg)*. Смесь 100 мг фенолокетона (IIIa), 3 г K_2CO_3 , 5 мл MeI и 15 мл ацетона перемешивали 1 ч при 20° , фильтровали, упаривали и остаток перекристаллизовывали из спирта. Получили 89 мг (81%) метильного производного (IIIg); т. пл. $83-85^\circ$; R_f 0,70 (Б — ЭА, 10 : 1); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 254, 338 нм ($\lg \epsilon$ 4,01, 3,92); ИК: $\nu_{\text{макс}}^{\text{нульол}}$ 1675, 1607, 1579, 1505, 1355 см^{-1} ; ЯМР: δ 1,62 (3H, д, J 7,5); 3,69 (3H, с); 3,78 (3H, с); 5,31 (1H, к, J 7,5); 6,74 (1H, д, J 10); 6,95 (1H, дд, J 10 и 2); 7,0—7,7 (4H, м); 7,84 (1H, дд, J 9 и 1,5).

Найдено M 315. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено M 315.

5. *6-Метокси-2'-нитроизофлаванон (VIa)*. Смесь 500 мг фенолокетона (IIIa), 1,4 г MeOCH_2Cl и 3 г K_2CO_3 в 20 мл ацетона нагревали 7 ч. при кипении, затем фильтровали, упаривали и остаток хроматографировали на Al_2O_3 в бензоле. Получили 169 мг (33%) метоксинитроизофлаванона (VIa), т. пл. $102-104^\circ$ (из спирта); R_f 0,75 (Б); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 258, 366 нм ($\lg \epsilon$ 3,97; 3,43); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1685, 1618, 1533, 1358 см^{-1} ; ЯМР: δ 3,83 (3H, с); 4,74 (3H, с); 6,9—7,8 (6H, м); 8,03 (1H, дд, J 9 и 1,5).

Найдено, %: С 64,2; Н 4,3; N 5,2. M 299. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 64,2; Н 4,4; N 4,7. M 299.

6. *3-Метоксиметил-6-метокси-2'-нитроизофлаванон (VIб)*. Смесь 500 мг фенолокетона (IIIa), 1,4 г MeOCH_2Cl и 3 г K_2CO_3 в 20 мл ацетона перемешивали 2 сут при 20° и далее обрабатывали, как в опыте 5. Выде-

ленное вещество очищали повторной хроматографией на силикагеле; получили 400 мг (67%) метоксиметилизофлаванона (VIб); R_f 0,18 (Б); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 216, 248 нм ($\lg \epsilon$ 4,49; 3,88); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1680, 1610, 1580, 1538, 1350 см^{-1} ; ЯМР: δ 3,45 (3H, с); 3,82 (3H, с); 5,06 (2H, с); 6,12 (1H, с); 6,24 (1H, с), 6,9—7,8 (6H, м); 8,11 (1H, дд, J 9 и 1,5).

Найдено M 343. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено M 343.

7. 1-Оксо-1-(2'-метоксиметокси-5'-метоксифенил)-2-(2''-нитрофенил)-этан (IIIв). Суспензию 1 г безводной Na-соли фенолокетона (IIIа) в 3 мл абс. толуола перемешивали с 200 мг MeOCH_2Cl 12 ч при 20°, затем извлекали с разб. HCl и извлекали бензолом. Экстракт хроматографировали на колонке с 200 мл силикагеля в бензоле. Из первых фракций выделили 290 мг (32%) исходного оксипроизводного (IIIа), а из последних — 530 мг (49%) его метоксиметилового эфира (IIIв), т. пл. 83—85° (из спирта); R_f 0,33 (Б); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 220, 253, 330 нм ($\lg \epsilon$ 4,19; 3,92, 3,55); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1678; 1612, 1582, 1530, 1345 см^{-1} ; ЯМР: δ 3,53 (3H, с); 3,80 (3H, с); 4,76 (2H, с); 5,28 (2H, с); 6,8—7,7 (6H, м); 8,10 (1H, дд, J 9 и 1,5).

Найдено, %: С 61,3, Н 5,1; N 4,4. M 331. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 61,6; Н 5,2; N 4,2. M 331.

8. 1-Окси-1-(2'-метоксиметокси-5'-метоксифенил)-2-(2''-нитрофенил)-этан (IVб). Раствор 500 мг метоксиметилового эфира (IIIв) и 300 мг NaBH_4 в 30 мл спирта перемешивали 4 ч при 20°, затем избыток NaBH_4 разлагали AsOH и упаривали. После обычной обработки получили 430 мг (84%) диарилэтанола (IVб); R_f 0,44 (Б — Э, 10 : 1). Найдено M 333. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено M 333.

9. 4-(1'-Нитробензил)-6-метокси-1,3-бензо[е]диоксан (V). а) Смесь 1,45 г нитродиазола (IVа) и 0,42 г параформа в 14 мл 1 н. H_2SO_4 в диоксане перемешивали 24 ч при 30—35°, затем прибавляли 16 мл 1 н. NaOH, экстрагировали бензолом, экстракт сушили, упаривали и остаток хроматографировали на колонке с 200 мл силикагеля, элюируя сначала ПЭ и затем смесями ПЭ — Б (от 10 : 1 до 1 : 1). Получили 0,51 г (33%) нитробензилметоксибензодиоксана (V), т. пл. 60—62° (из спирта); R_f 0,32 (Б — ПЭ, 10 : 1), УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 227, 262, 294 нм ($\lg \epsilon$ 4,08; 3,71; 3,78); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1610, 1580, 1500, 1338 см^{-1} ; ЯМР: δ 3,16 (1H, дд, J 11 и 14,5); 3,74 (1H, дд, J 3 и 14,5); 3,79 (3H, с); 5,03 (1H, д, J 6); 5,21 (1H, дд, J 3 и 11); 5,25 (1H, д, J 6); 6,78 (2H, с); 7,0—7,7 (4H, м); 7,97 (1H, д, J 8).

Найдено, %: N 4,9. M 301. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: N 4,7. M 301.

б) Раствор 200 мг метоксиметилового эфира (IVб) в 2 мл 1 н. H_2SO_4 в диоксане выдерживали 36 ч при 20°, затем разбавляли водой, экстрагировали бензолом и экстракт хроматографировали в бензоле. Из зоны с R_f 0,4—0,6 выделяли 58 мг (32%) нитробензилметоксибензодиоксана (V), описанного в опыте 9а. Вещество из зоны с R_f 0,1—0,2 повторно хроматографировали в системе Б — Э (10 : 1), выделяли 21 мг (13%) производного стильбена (VII), R_f 0,56; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 244, 249, 255, 262, 290, 372 нм ($\lg \epsilon$ 4,01; 4,03; 3,96; 3,96; 3,95; 3,76); ЯМР: δ 3,73 (1H, д, J 8); 3,81 (3H, с); 4,82 (2H, шс); 6,75 (2H, шс); 7,0—7,7 (5H, м); 7,94 (1H, дд, J 2 и 8).

Найдено M 271. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено M 271.

10. 4-Метокси-1,10-метилendioкси-9,10-дигидрофенантрен (II). 300 мг 1,3-бензодиоксана (V) в 15 мл спирта гидрировали при 20°/760 мм в присутствии Pt (из 60 мг PtO_2) до поглощения 70 мл H_2 . После обычной обработки получили 270 мг 4-(1'-аминобензил)-6-метокси-1,3-бензо[е]диоксана, который растворяли в смеси 4,5 мл уксусной и 0,1 мл конц. серной кислот и обрабатывали при 10° раствором 71 мг NaNO_2 в 3 мл 85%-ной AsOH . Через 1 ч при 3—5° прибавляли 75 мг мочевины и затем 35 мг свежеприготовленной Cu_2Cl_2 в 7 мл ацетона. Смесь нагревали 45 мин при кипении, фильтровали, ацетон отгоняли в вакууме, а остаток разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили, упаривали и остаток хроматографировали в системе ПЭ — Б (1 : 1). Из зоны с R_f 0,24 выделяли 22 мг (9%) дигидрофенантрена (II), т. пл. 88—91° (из

спирта); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 216, 249н, 267, 296, 319 нм ($\lg \epsilon$ 4,56; 4,03; 4,25; 3,73; 3,96); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3075, 3020, 2960, 2940, 2900, 2840, 1500, 1475, 1460, 1438, 1338 см^{-1} ; ЯМР: δ^{CCl_4} 2,8—3,2 (2H, м); 3,78 (3H, с); 4,82 (1H, дд, J 7,3 и 11,4); 5,13 (1H, д, J ; 5,8); 5,29 (1H, д, J ; 5,8); 6,65 (1H, д, J ; 9); 6,77 (1H, д, J 9); 7,0—7,3 (3H, м); 8,15 (1H, дд, J 8 и 1,5).
Найдено M 254. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено M 254.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич А. И., Колосов М. П., Омельченко В. Н., Оноприенко В. В., Петренко Г. И., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорган. химия, печатается в этом номере, стр. 300—306.
2. Weisbach J. A., Douglas B. (1962) J. Org. Chem. 27, 3738—3740.

Поступила в редакцию *
15.VII.1974

CHEMISTRY OF ALBOFUNGIN. XII. THE SYNTHESIS OF THE PHENANTHRODIOXANE ANALOG OF ALBOFUNGOL

GUREVICH A. I., KOLOSOV M. N., ONOPRIENKO V. V.,
PLEMYANNIKOVA L. A.

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

Synthetic approaches to 4-benzyl-1,3-benz[e]dioxanes have been investigated; 4-methoxy-1,10-methylenedioxy-9,10-dihydrophenanthrene, an analog of the BCDE ring system of albofungol, has been synthesized.

* Статья из портфеля редакции журнала «Химия природных соединений»; дата поступления—27.VIII.1973 г.