



УДК 547.565

ХИМИЯ ГИПЕРФОРИНА

VIII *. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ

*Быстров Н. С., Добрынин В. Н.,
Колосов М. Н., Чернов Б. К.*

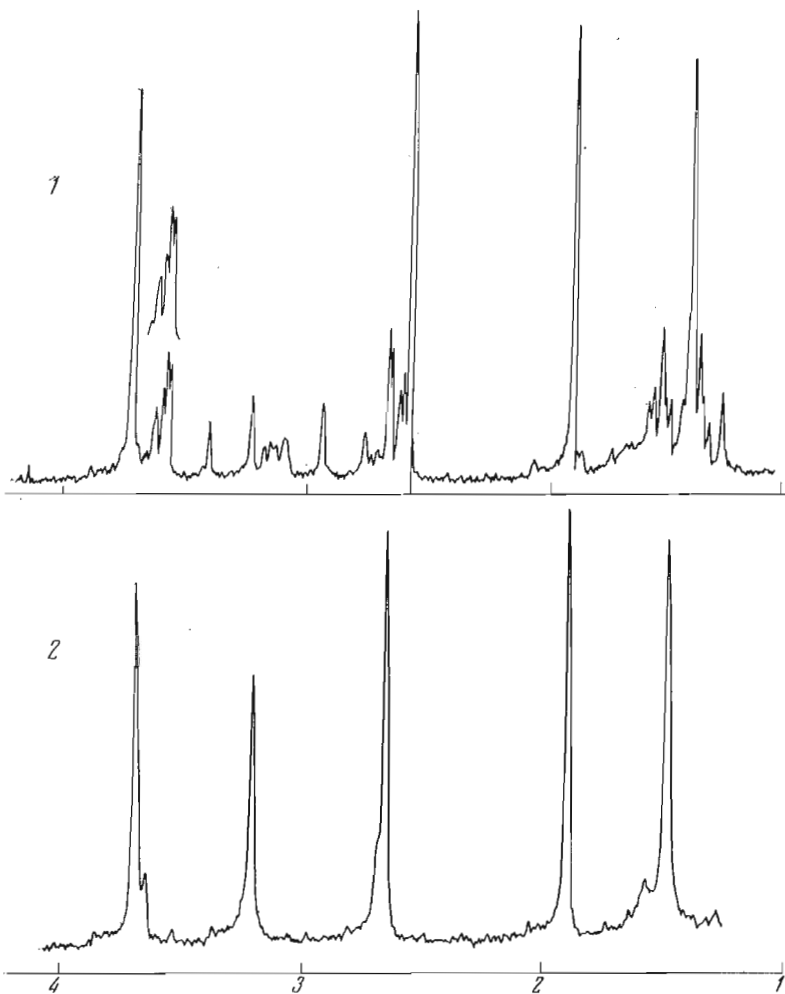
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шенякина
Академии наук СССР, Москва*

В результате превращения метилгиперфориновой кислоты (I) в дилактоны (III) и (V) с последующей этерификацией и избирательным гидролизом дилактонных группировок осуществлена дифференцировка ее боковых цепей на две пары — участвующие и не участвующие в образовании лактонных колец.

В одном из предыдущих сообщений нами было описано окисление С-метилгиперфорина в тетракарбовую кислоту (I), названную метилгиперфориновой [1]. Было очевидно, что дальнейшее укорочение боковых цепей в этой кислоте даст ценную информацию о структуре антибиотика. К сожалению, одновременная деградация всех четырех имеющихся в ее молекуле кислотных остатков протекала неудовлетворительно. Вследствие этого оказалось необходимым как-то дифференцировать боковые цепи, чтобы стала возможной избирательная деградация некоторых из них.

Мы нашли, что метилгиперфориновая кислота (I) при кратковременном нагревании (170°, 5 мин) теряет молекулу воды, превращаясь в новую кислоту, ангидрометилизогиперфориновую (V), имеющую УФ-спектр енолизованного перекрестно-сопряженного трикетона. Эта новая кислота при исчерпывающем О-метилировании диазометаном дает триэфир (VI), у которого УФ-спектр не изменяется при подщелачивании. Отсюда следует, что енольная группа в нем этерифицирована, и, следовательно, ангидрометилизокислота (V) содержит два свободных карбоксила. В ее ИК-спектре присутствуют полосы при 1815, 1715, 1680, 1600 и 1560 см⁻¹. Три последние могут быть отнесены к енолизованной трикетонной группировке (ср. ИК-спектр тетраметилового эфира метилизогиперфориновой кислоты [2]), а полоса при 1715 см⁻¹ — к карбоксильным группам, так как она исчезает при ионизации, вызываемой добавлением к раствору триэтиламина. Обращает на себя внимание отсутствие полосы поглощения кетонного карбонила, не входящего в состав β-трикетонного хромофора. Таким образом, отщепление молекулы воды при термоллизе метилгиперфориновой кислоты (I) сопровождается исчезновением двух карбоксильных и одной кетонной групп. Очевидно, что рассматриваемое превращение заключается в образовании гем-дилактонной группировки и именно ей следует приписать поглощение при 1815 см⁻¹. Появление такой одной но-

* Сообщение VII см. [2].



Спектры ЯМР 2-ацетил-4-карбометоксиметил-4,6-диметилциклогексан-1,3,5-триона (X) при 100 МГц: 1 — в CCl_4 , 2 — в $\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

вой полосы $\text{C}=\text{O}$ и ее высокая частота показывают, что оба лактонных кольца являются пятичленными (в дальнейшем кислотные остатки, принимающие участие в этой реакции, будут обозначаться как лактонообразующие). Гем-дилактонная группировка в ангидрометилизогиперфориновой кислоте (V) и ее триметилвом эфире (VI) гидролизовалась в мягких условиях (40° , pH 8,5), в результате чего были получены соответственно метилизогиперфориновая кислота (VIII) и ее триметилвый эфир (IX). Таким способом была впервые осуществлена дифференцировка боковых цепей в метилгиперфориновой кислоте на две пары: лактонообразующие и остающиеся свободными при термической лактонизации.

Однако для дальнейшей деградации использовать полученный триэфир (IX) было неудобно по ряду причин, в частности из-за того, что он не был индивидуальным соединением. Действительно, ранее нами было показано, что при термическом расщеплении второго карбоцикла гиперфорина (между узловым C-атомом трикетонной группировки и соседним четвертичным центром углеродного мостика) возникают изомеры, различающиеся положением вновь образованной этиленовой связи в боковой цепи [2]. Кроме того, все они представляют собой смеси кето-енольных таутомеров, что дополнительно усложняет их спектры ЯМР. Правда, для простейших соединений этого типа, таких, как 2-ацетил-4-карбометок-

симетил-4,6-диметилциклогексан-1,3,5-трион (X), спектры упрощались при съемке в условиях быстрого водородного обмена (см. рисунок), но для самих продуктов деградации гиперфорина получить таким способом удовлетворительные спектры не удавалось. Поэтому было необходимо осуществить аналогичную дифференцировку боковых цепей, не нарушая бициклической структуры молекулы.

С этой целью мы исследовали реакцию дегидратации метилгиперфориновой кислоты (I) под действием дициклогексилкарбодиимида в ацетоне. Оказалось, что при этом гладко образуется ангидрокислота (III), которая имеет такой же УФ-спектр, как исходная, и, следовательно, сохраняет ее бициклический углеродный скелет. После этерификации этой кислоты диазометаном был получен соответствующий диметилловый эфир (IV); его устойчивость к дальнейшему действию CH_2N_2 и отсутствие в ИК-спектре дублета полос, характерного для ангидридов карбоновых кислот, свидетельствовали о том, что вещество не содержит ангидридной группы и действительно является ожидаемым *гем*-дилактоном.

Лактонные кольца в дилактонодифере (IV) удалось избирательно гидролизовать водно-ацетоновым раствором NaHCO_3 , не затрагивая сложнэфирных групп. Таким образом, в результате последовательных реакций лактонизации при действии карбодиимида, этерификации и мягкого гидролиза была получена диэфиродикислота (VII) и тем самым осуществлена желаемая дифференцировка боковых цепей в метилгиперфориновой кислоте (I). Отсутствие побочных превращений в ходе этих реакций было доказано метилированием диэфиродикислота (VII) диазометаном с образованием описанного ранее [1] тетраметилового эфира метилгиперфориновой кислоты (II). Рассмотренные превращения суммированы на схеме.

Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. [1].

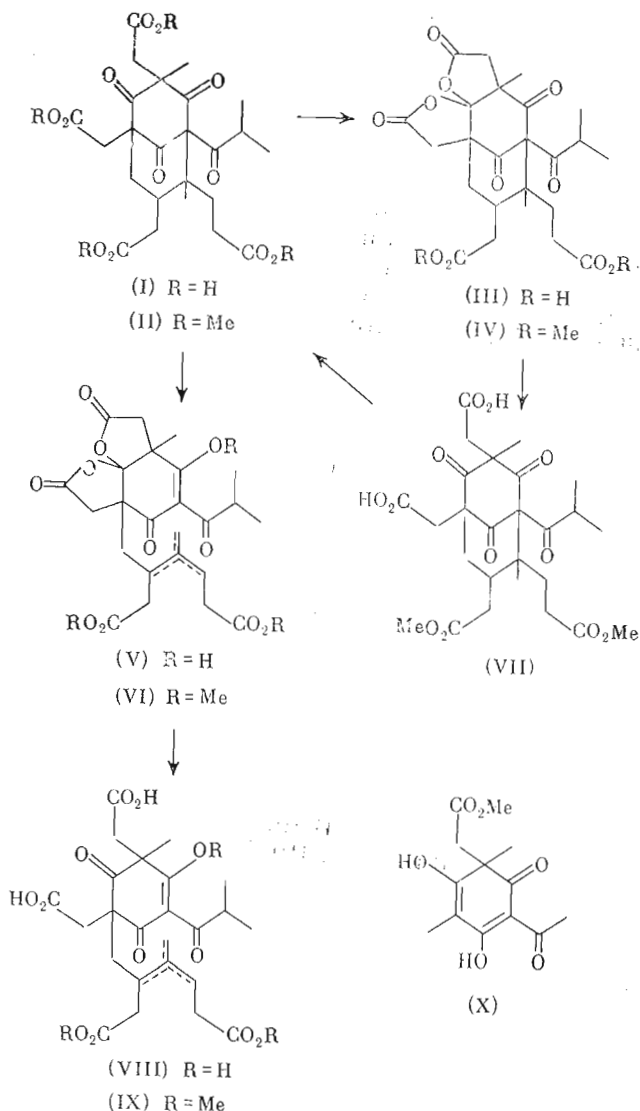
Термолиз метилгиперфориновой кислоты (I). 100 мг метилгиперфориновой кислоты (I) нагревали 3 мин при $170\text{--}180^\circ$ в атмосфере аргона. С помощью препаративной ТСХ (кремневая кислота II акт., бензол — ацетон, 3 : 1) выделили 75 мг (75%) ангидрометилизогиперфориновой кислоты (V); ИК (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 3200 (ш), 1815, 1715, 1680 (ш), 1600, 1560; ИК ($\text{CHCl}_3 + \text{Et}_3\text{N}$, ν , см^{-1}): 1800, 1650, 1600, 1560; УФ: $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$ 243, 283 нм (ϵ 10 500, 12 000), $\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$ 281 нм (ϵ 19 200).

Триметилловый эфир ангидрометилизогиперфориновой кислоты (VI) получили обработкой в эфирном растворе кислоты (V) диазометаном: ИК (CCl_4 , ν , см^{-1}): 1814, 1740, 1580; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 265 нм (ϵ 10 000); ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 3,65 (3H, с), 3,8 (3H, с), 3,95 (3H, с), 5,0 и 5,5 (1,5 H). Найдено: M 534. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$. Вычислено: M 534.

Гидролиз ангидрометилизогиперфориновой кислоты (V). 100 мг кислоты (V) в 5 мл насыщенной NaHCO_3 выдержали 1,5 ч при $35\text{--}40^\circ$. После подкисления, экстракции эфиром и препаративной ТСХ (кремневая кислота II акт., бензол — ацетон, 3 : 1) получили 90 мг метилизогиперфориновой кислоты (VIII), ИК (нуйол, ν , см^{-1}): 3200 (ш), 1715, 1680, 1560; УФ: $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$ 243, 283 нм (ϵ 8600, 10 000), $\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$ 280 нм (ϵ 16 500).

При аналогичном гидролизе триметилового эфира (VI) выделили путем ТСХ (силикагель, бензол — ацетон, 4 : 1) триметилловый эфир метилизогиперфориновой кислоты (IX); ИК (нуйол, ν , см^{-1}): 3300 (ш), 1745, 1715, 1680, 1560; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 263 нм (ϵ 10 900).

Дегидратация диметилгиперфориновой кислоты (I) при помощи дициклогексилкарбодиимида. Раствор 3,45 г (6,8 ммоль) метилгиперфориновой кислоты (I) и 1,4 г (6,8 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 70 мл сухого ацетона нагревали 6 ч при кипении. Раствор отфильтровали, упа-



рили и остаток хроматографировали на кремневой кислоте, элюируя смесью бензол — ацетон с градиентом от 5 : 1 до 3 : 1. Получили 2,9 г (80%) ангидрометилгиперфориновой кислоты (III); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 295 нм (ϵ 200); ИК (нуйол, ν , см^{-1}): 3400 (ш), 1815, 1735, 1710; ЯМР ($\text{C}_6\text{H}_6 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, δ , м. д.): 0,84 (3H, с), 0,96 (3H, д, J7), 1,1 (3H, д, J7), 1,19 (3H, с), 1,2—1,5 (10 H), 2,2 и 3,41 (2H, дд, J17), 2,57 и 3,44 (2H, дд, J17).

Диметилловый эфир ангидрометилгиперфориновой кислоты (IV) получили из кислоты (III) действием CH_2N_2 в эфирном растворе; ИК (нуйол, ν , см^{-1}): 1815, 1735; ЯМР (C_6H_6 , δ , м. д.): 0,63 (3H, с), 0,83 (3H, с), 0,87 (3H, д, J7), 1,07 (3H, д, J7), 1,1 — 2,6 (10 H), 1,64 и 3,06 (2H, дд, J17), 2,05 и 3,12 (2H, дд, J17), 3,31 (3H, с), 3,51 (3H, с). Найдено: M 520. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$. Вычислено: M 520.

Гидролиз диэфира ангидрометилгиперфориновой кислоты (IV). Раствор 2,3 г диэфира (IV) в 20 мл 5% NaHCO_3 и 20 мл ацетона нагревали 4 ч при 40—50°. После удаления ацетона в вакууме и извлечения нейтральных веществ эфиром водный раствор подкислили 10% H_2SO_4 до pH 2 и экстрагировали эфиром. Хроматографией на колонке с кремневой кис-

лотой при градиентном вымывании смесью бензол — ацетон выделили 2,08 г (87%) диметилового эфира метилгиперфориновой кислоты (VII); ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3400 (ш), 1730, 1710; ЯМР ($\text{C}_6\text{H}_6 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, δ , м. д.): 0,78 (3H, с), 0,94 (3H, д, J7), 1,12 (3H, д, J7), 1,17 (3H, с), 1,2—2,6 (10 H), 2,9 (2H, с), 2,55 и 2,82 (2H, дд, J 17), 3,33 (3H, с), 3,47 (3H, с).

Тетраметилловый эфир диметилгиперфориновой кислоты (II) получили из дикислоты (VII) в эфирном растворе действием CH_2N_2 , т. пл. 102—104° (ср. [1]).

2-Ацетил-4-карбометоксиметил-4,6-диметилциклогексан-1,3,5- трион (X). К 190 мг (1 ммоль) 3,5-диметилфлорацетофенона [3] в 20 мл жидкого NH_3 прилили раствор метилата калия (из 78 мг (2 мг-ат) калия в 2 мл метанола), а затем при -70° прибавили 610 мг (4 ммоль) метилбромацетата в 2 мл абс. эфира. Перемешивали 2 ч при -65° , упарили в вакууме и остаток распределили между водой и эфиром. Из водного раствора после подкисления до pH 5, экстракции эфиром и ТСХ (кремневая кислота, бензол — ацетон, 6 : 1) выделили 120 мг (45%) соединения (X), т. пл. 127—129° (из смеси гексан — эфир); ИК (нуйол, ν , cm^{-1}): 3250, 1735, 1635, 1590. Найдено: M 268. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6$. Вычислено: M 268.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстров Н. С., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Поправко С. А., Чернов Б. К. (1978) Биоорган. химия, 4, 791—797.
2. Быстров Н. С., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Чернов Б. К. (1978) Биоорган. химия, 4, 798—805.
3. Riedl W., Hübner H. (1957) Chem. Ber., 90, 2870—2876.

Поступила в редакцию
24.XI.1977

CHEMISTRY OF HYPERFORIN. VIII. DIFFERENTIATION OF THE SIDE CHAINS

BYSTROV N. S., DOBRYNIN V. N., KOLOSOV M. N., CHERNOV B. K.

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

The conversion of methylhyperforic acid (I) into dilactones (III) and (V) followed by esterification, and selective hydrolysis of the dilactone groups were used to differentiate four side chains into two pairs: one participating, and the other non-participating in the formation of lactone rings.