



УДК 547.565

ХИМИЯ ГИПЕРФОРИНА  
IX. СТРУКТУРА ГИПЕРФОРИНА*Быстров Н. С., Гупта Ш. Р., Добрынин В. Н.,  
Колосов М. Н., Чернов Б. К.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Исследованы реакции деградации диэфира метилгиперфорфиновой кислоты (II). Установлено, что гиперфорин содержит три изопентенильные и одну изогексенильную боковые цепи и имеет строение производного блцикло[3,3,1]нонана (I).

Описанное в предыдущем сообщении [1] превращение метилгиперфорфиновой кислоты в диэфир (II) позволило нам осуществить избирательную деградацию лактонообразующих кислотных остатков. С этой целью диэфиродикислота (II) была подвергнута реакции Хундикера в модификации Кристола и Фирса [2], т. е. нагреванием с окисью ртути и бромом. Образовавшийся дибромдиэфир (III), у которого в спектре ЯМР сигналы двух изолированных групп  $\text{CH}_2\text{Br}$  проявляются в виде двухпротонных синглетов с  $\delta$  3,60 и 3,88 м. д., был восстановлен цинком в уксусной кислоте, в результате чего было получено два вещества: диэфир (бис-декарбок-си)-метилгиперфорфиновой кислоты (V) (главный продукт) и его изомер (VIII). Последний, судя по его УФ-поглощению, содержит енолизованную  $\beta$ -трикетонную группировку, напоминая в этом отношении продукты термоллиза метилгиперфорфиновой кислоты и ее тетраэфира [3]. Однако в отличие от них в его спектре ЯМР (рис. 1) отсутствуют сигналы олефиновых протонов, откуда следует, что этиленовая связь в этом изо-соединении является тетразамещенной. Главный продукт восстановления (V) имеет такой же УФ-спектр, как исходное вещество (II). Так как в его спектре ЯМР (рис. 2) проявляются сигналы двух новых метильных групп в виде синглетов при 1,25 и 1,50 м. д., был сделан вывод, что лактонообразующие боковые цепи представляют собой карбоксиметильные группы  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , которые присоединены к четвертичным атомам углерода; в гиперфорине им, очевидно, соответствуют изопентенильные остатки  $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CMe}_2$ .

Чтобы выяснить расположение этих цепей в трикетонном цикле гиперфорина, была осуществлена следующая серия превращений. Нагревание дибромдиэфира (III) с ацетатом натрия в диметилформамиде привело к замене Br-атомов на ацетатсигруппы и к термолизу углеродного мостика с освобождением енолизованной трикетонной группировки, что было установлено по УФ-спектрам полученного диацетата (IV). При щелочном гидролизе этого диацетата, очевидно, образовалось промежуточное диоксисоединение, которое, являясь бис-( $\alpha$ -оксиметил)-кетонем, претерпело в щелочной среде ретро-альдольную реакцию с отщеплением двух молекул

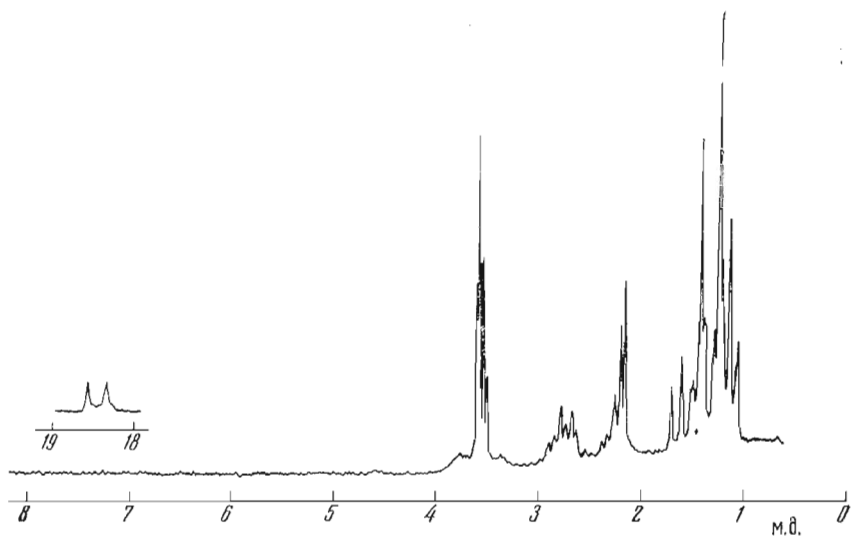


Рис. 1. Спектры ЯМР диметилового эфира (бис-декарбоксии)-метилизогиперфоринной кислоты (VIII) в  $\text{CCl}_4$  при 100 МГц

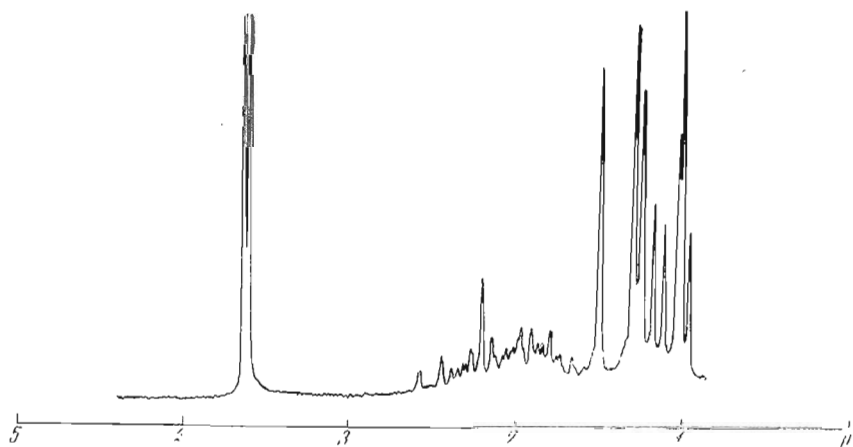


Рис. 2. Спектр ЯМР диметилового эфира (бис-декарбоксии)-метилгиперфоринной кислоты (V) в  $\text{CCl}_4$  при 100 МГц

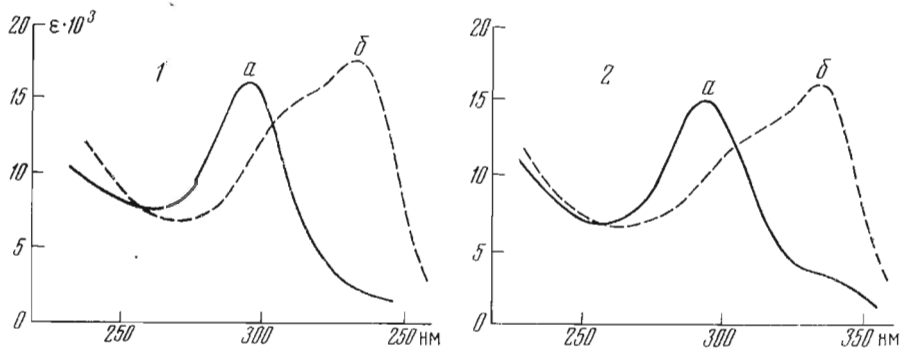
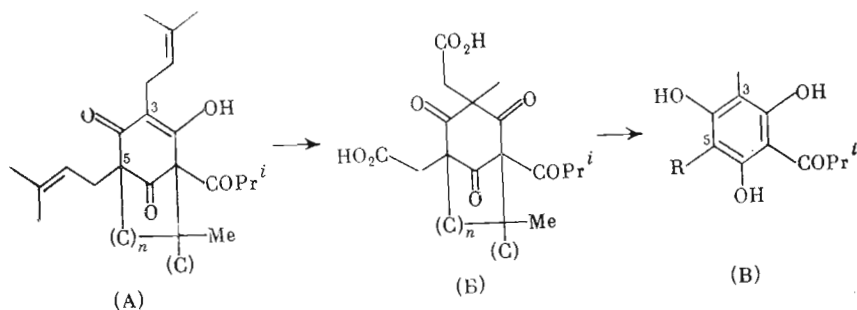


Рис. 3. УФ-спектры 3,5-диметилфлорацетофенона (I) и дикислоты (IX) (2):  $\alpha$  — в 0,05 н. спиртовом  $\text{HCl}$ ,  $\beta$  — в 0,05 н. спиртовом  $\text{NaOH}$

формальдегида и ароматизацией карбоцикла. В результате было выделено соединение (IX), УФ-спектры которого в кислом и щелочном растворе (рис. 3) оказались полностью идентичными спектрам соответствующего модельного соединения — 3,5-диметилфлорацетофенона. Таким образом, это вещество является 3-замещенным 5-метилфлоризобутирофеноном (B), откуда следует, что именно в положениях 3 и 5 трикетонного кольца были присоединены лактонообразующие боковые цепи в метилгиперфориновой кислоте (B) и изопентенильные остатки в самом гиперфорине (A):



На этом этапе исследования оставались неизвестными строение и расположение двух других боковых цепей, а также размер второго цикла. Для решения первой из этих задач диэфир (бис-декарбоксо)-метилгиперфориновой кислоты (V) был гидролизован одним эквивалентом щелочи до моноэфиромонокислоты (VI), которая затем была подвергнута бром-декарбоксилации по Кристолю и Фирсу, а образовавшийся монобром-моноэфир (VIII) дегалогенирован каталитическим гидрированием над Pd/CaCO<sub>3</sub>. При исследовании спектров ЯМР монобром-моноэфира (VII) и продукта его восстановления, эфира (трис-декарбоксо)-метилгиперфориновой кислоты (X), было найдено, что в первом из них (рис. 4) сигнал бромметильной группы имеет вид сложного мультиплета с центром при 2,8 м. д., а во втором вместо этого мультиплета присутствует дублет метильной группы при 0,88 м. д. с  $J$  7 Гц (рис. 5). Это свидетельствует о том, что в эфире (трис-декарбоксо)-кислоты (X) имеется этилиденная группа  $\text{>CH} - \text{CH}_3$ , которой в моноэфире (бис-декарбоксо)-кислоты (VI) соответствует группировка  $\text{>CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ . Следовательно, третья боковая цепь в метилгиперфорине тоже представляет собой изопентенильный остаток, но в отличие от двух предыдущих цепей присоединена к третичному атому углерода.

Для выяснения длины последней, четвертой цепи (трис-декарбоксо)-эфир (X) гидролизовали до соответствующей кислоты, которую через хлорангидрид перевели в азид и далее подвергли перегруппировке Курциуса нагреванием с бензиловым спиртом. Полученный уретан (XI) путем гидрогенолиза бензильной группы превратили в соответствующий амин, рассчитывая выяснить в нем строение  $\omega$ -аминоалкильной цепи при помощи спектров ЯМР, снятых в присутствии трис-дипивалоилметаната европия. Однако оказалось, что даже при значительных концентрациях сдвигового реагента не удается достигнуть необходимого упрощения спектра, по-видимому, из-за того, что четыре карбонильные конкурируют с NH<sub>2</sub>-группой в псевдоконтактном связывании европиевого комплекса. По этой причине был более детально изучен спектр ЯМР самого уретана (XI) (рис. 6), в котором легко идентифицируется сигнал N-метиленовой группы в виде двухпротонного мультиплета около 3,2 м. д. Исследование (методом INDOR) позволило установить, что протоны этой метиленовой группы взаимодействуют не только с амидным протоном, но и с двумя другими протонами, сигналы которых расположены в области 1,98—2,34 м. д.

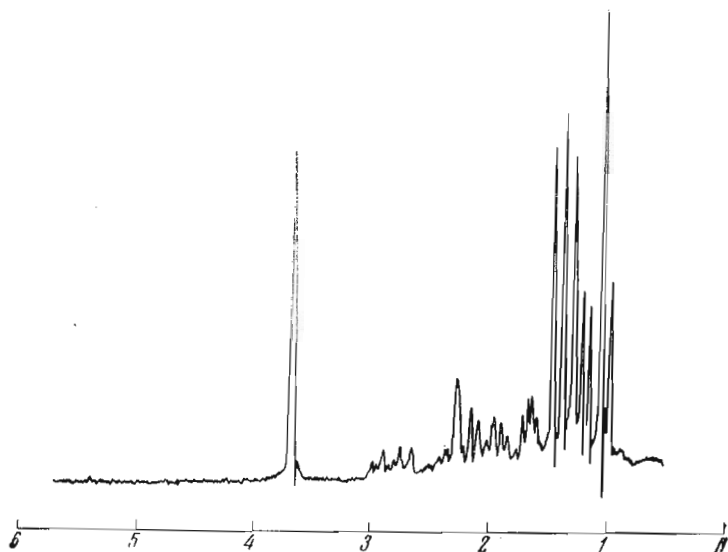


Рис. 4. Спектр ЯМР бромэфира (VII) в  $\text{CCl}_4$  при 100 МГц

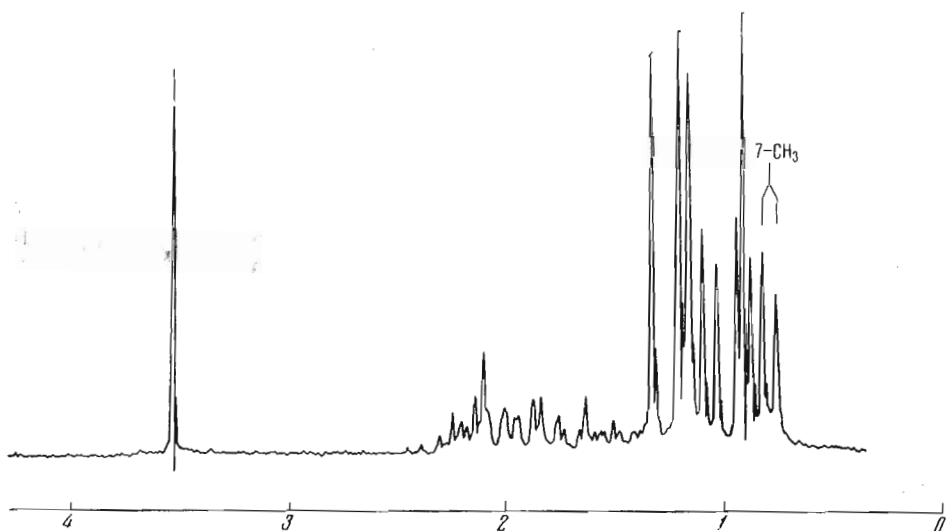


Рис. 5. Спектр ЯМР метилового эфира (трис-декарбокситри)-метилгиперфориновой кислоты (X) в  $\text{CCl}_4$  при 100 МГц

Отсюда следует, что углеродная цепь, на конце которой находится бензилуретановая группа, содержит не менее двух метиленовых звеньев.

Окончательное доказательство структуры и положения четвертой цепи было получено в результате окислительной дегградации уже упоминавшегося диэфира (бис-декарбокситри)-метилизогиперфориновой кислоты (VIII). Расщепление карбоцикла, которое происходит при образовании этого соединения, формально аналогично описанным ранее реакциям термолитиза эфиров алкилгиперфориновых кислот [3], но в отличие от них приводит к веществу с фиксированным положением этиленовой связи. После перманганат-периодатного окисления ненасыщенного диэфира (VIII) был обнаружен метиловый эфир левулиновой кислоты, откуда следует, что чет-

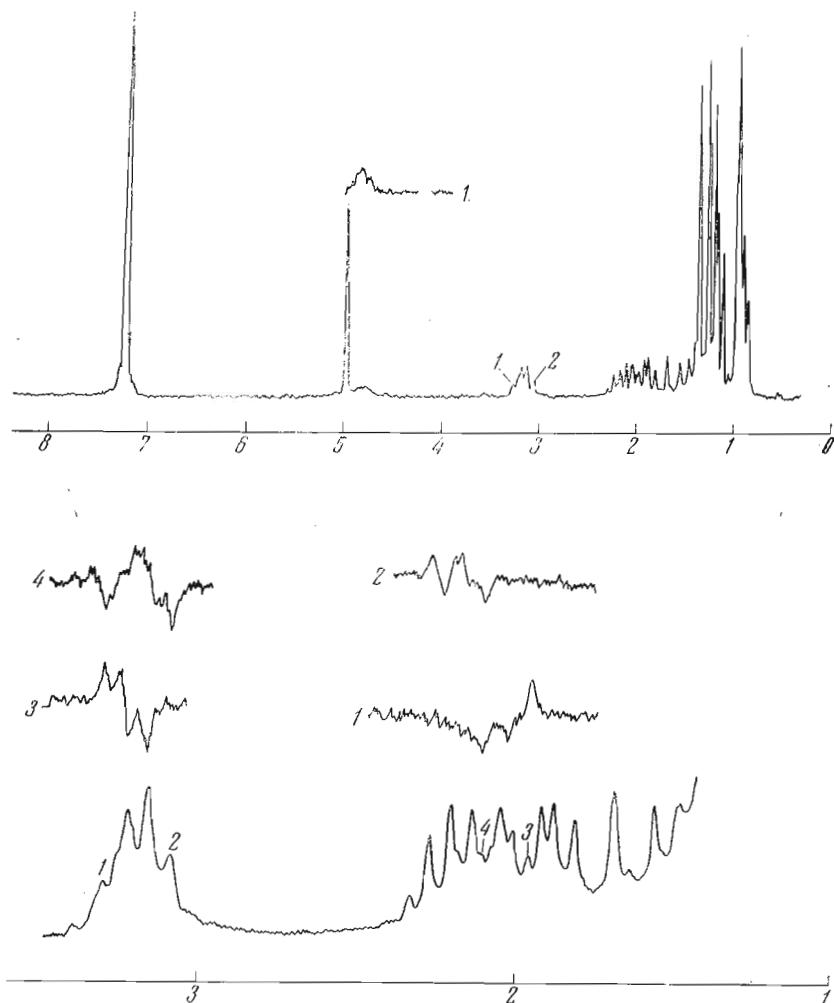


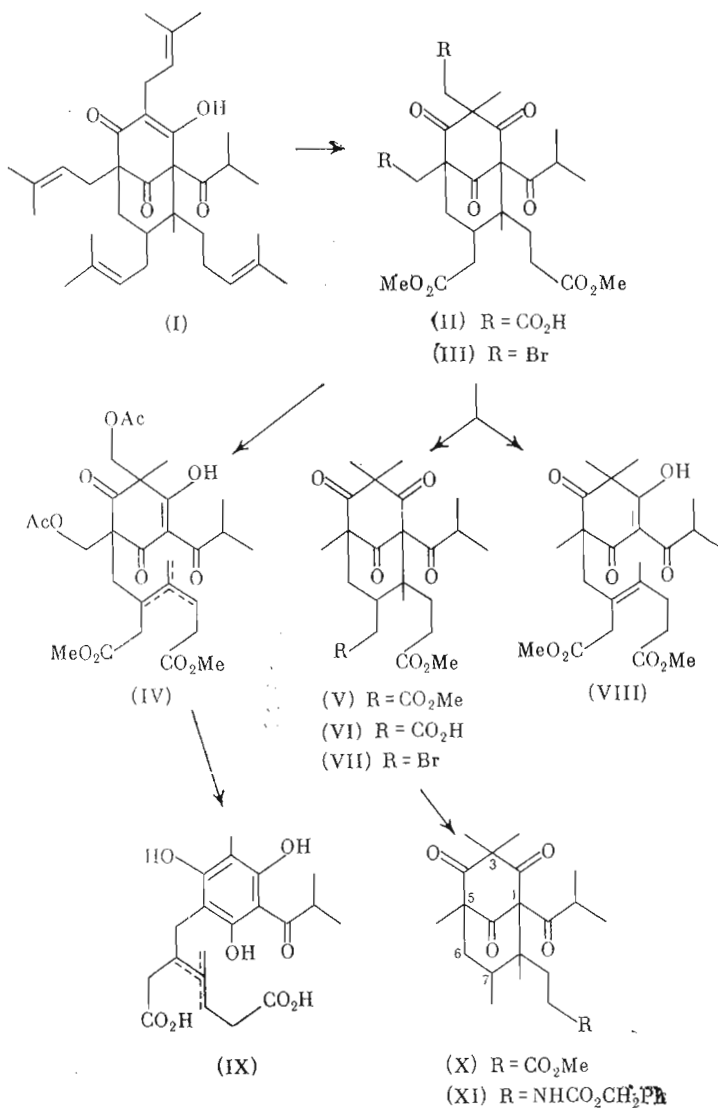
Рис. 6. Спектр ЯМР и двойного ЯМР (INDOR) бензилуретана (XI) в  $\text{CCl}_4$  при 100 МГц

вертая боковая цепь в гиперфторине представляет собой гомоизоопентенильный остаток и присоединена к четвертичному С-атому, с которым связана метильная группа. С другой стороны, тот факт, что этиленовая связь в ненасыщенном диэфире (VIII) является тетразамещенной, однозначно доказывает вицинальное положение третьей цепи по отношению к четвертой. Таким образом, гиперфорин имеет строение (I), и описанные в настоящей статье превращения могут быть представлены, как показано на схеме.

### Экспериментальная часть

Общие сведения об эксперименте см. [4].

*Бромдекарбоксилирование диэфира метилгиперфориновой кислоты (II).* Смесь 323 мг (0,6 ммоль) диэфиродикислоты (II) и 162 мг желтой окиси ртути в 10 мл  $\text{CCl}_4$  и 5 мл  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$  перемешивали при кипении 40 мин, затем прибавили по каплям раствор 240 мг брома в 2,5 мл  $\text{CCl}_4$  и нагревали еще 2 ч. По охлаждению раствор разбавили  $\text{CCl}_4$ , промыли 5%  $\text{NaOH}$  и водой, высушили и упарили. При помощи ТСХ (силикагель ЛСЛ<sub>254</sub>, бензол—ацетон, 8 : 1) выделили 125 мг (33%) дибромдиэфира (III), т. пл.



180 — 181° (из метанола), ИК (KBr,  $\nu$ ): 1730  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР (CCl<sub>4</sub>,  $\delta$ , м. д.): 1,0 (3H, с), 1,05 (3H, д, *J* 7), 1,20 (3H, д, *J* 7), 1,50 (3H, с), 3,6—3,74 (8H), 3,88 (2H, с). Найдено: *M* 628. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>. Вычислено: *M* 628.

**Восстановление дибромдиэфира (III).** Раствор 450 мг (0,715 ммоль) дибромдиэфира (III) в 10 мл ледяной AcOH и 750 мг Zn-пыли, активированной CuSO<sub>4</sub> (3% цинк-медная пара), перемешивали 1 ч при 90—95°. Уксусную кислоту отогнали, остаток растворили в бензоле, промыли водой и после удаления бензола кристаллизовали из метанола. Получили 140 мг (44%) диэфира (бис-декарбоксо)-метилгиперфоринового кислоты (V), т. пл. 120—121°; ИК (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1700; ЯМР (CCl<sub>4</sub>,  $\delta$ , м. д.): 1,0 (3H, д, *J* 7), 1,03 (3H, с), 1,15 (3H, д, *J* 7), 1,25 (3H, с), 1,3 (3H, с), 1,5 (3H, с), 1,6—2,6 (10 H), 3,6 (3H, с), 3,63 (3H, с). Найдено: *M* 450. C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено: *M* 450.

Из маточного раствора после отделения соединения (V) с помощью ТСХ (кремневая кислота, гексан — эфир, 2 : 1) выделили 50 мг (16%) диэфира (бис-декарбоксо)-метилзогиперфоринового кислоты (VIII); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$  240, 282 нм ( $\epsilon$  12300, 13200),  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$  280 нм ( $\epsilon$  20500), ИК (CCl<sub>4</sub>,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3400 (ш), 1740, 1670, 1560; ЯМР ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,1 — 1,75 (20 Н), 2,2 (3Н), 2,7 (4Н), 3,6 (6Н), 18,43—18,47 (1Н). Найдено:  $M$  450.  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_8$ . Вычислено:  $M$  450.

*Удаление бромметильных групп из дибромдиэфира (III).* 209 мг (0,33 ммоль) дибромдиэфира (III) и 1,3 г ацетата калия в 7,5 мл диметилформамида перемешивали 8 ч при кипении. Растворитель удалили в вакууме, к остатку прибавили воду и экстрагировали эфиром. После двукратной ТСХ (кремневая кислота, бензол — ацетон, 10 : 1) получили 30 мг диацетоксиэфира (IV); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$  285 нм ( $\epsilon$  11000),  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$  282 нм ( $\epsilon$  18600). Найдено:  $M$  566.  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_{12}$ . Вычислено:  $M$  566.

28 мг соединения (IV) в 30 мл метанола гидролизovali в атмосфере аргона действием 1,3 мл 1 н. метанольного NaOH (30 мин при 20°). Затем прибавили еще 3,7 мл 1 н. водного NaOH, через 15 мин подкислили 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до pH 3 и метанол удалили в вакууме. Из остатка эфиром экстрагировали 16 мг неочищенной дикислоты (IX); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$  340 нм ( $\epsilon$  16000),  $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$  292 нм ( $\epsilon$  15000), которую этерифицировали диазометаном. После ТСХ (силикагель, бензол — ацетон, 10 : 1) выделили 3 мг три-*o*-метильного производного; УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  278 нм ( $\epsilon$  4000) (ср. 3,5-диметил-2,6-диокси-4-метоксиацетофенон:  $\lambda_{\text{макс}}$  278 ( $\epsilon$  3500) [5]). Найдено:  $M$  436.  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$ . Вычислено:  $M$  436.

*Частичный гидролиз диэфира (бис-декарбоксо)-метилгиперфориновой кислоты (V).* К 135 мг (0,3 ммоль) диэфира (V) в 10 мл метанола прибавили 3,6 мл 0,1 н. NaOH и нагревали 7 ч при 45°. Раствор разбавили водой, отогнали метанол и извлекли эфиром непрореагировавший исходный диэфир (25 мг, 18%). Водную фазу подкислили 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до pH 4, экстрагировали эфиром и при помощи ТСХ (силикагель ЛСЛ<sub>254</sub>, бензол — ацетон, 4 : 1) выделили 61 мг (47%) моноэфира (бис-декарбоксо)-метилгиперфориновой кислоты (VI); ИК ( $\text{KBr}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050 (ш), 1730, 1700; ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,14 (3Н, д,  $J$  7), 1,18 (3Н, с), 1,29 (3Н, д,  $J$  7), 1,37 (3Н, с), 1,44 (3Н, с), 1,58 (3Н, с), 1,67—2,64 (10 Н), 3,46 (3Н, с). Найдено:  $M$  436.  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$ . Вычислено:  $M$  436.

*Бромдекарбокслирование моноэфира (бис-декарбоксо)-метилгиперфориновой кислоты (VI).* 340 мг (0,78 ммоль) эфирокислоты (VI) и 105 мг желтой окиси ртути в 10 мл  $\text{CCl}_4$  перемешивали 20 мин при кипении, затем прибавляли 1,55 мл брома в 1 мл  $\text{CCl}_4$  и перемешивание продолжали еще 2 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавили  $\text{CCl}_4$ , промыли 5% NaOH, упарили и с помощью ТСХ (силикагель ЛСЛ<sub>254</sub>, гексан — эфир, 1 : 1) выделили 150 мг (41%) бромэфира (VII), т. пл. 110—111° (из гексана); ИК ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1700, 1695; ЯМР ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,0 (3Н, д,  $J$  7), 1,04 (3Н, с), 1,2 (3Н, д,  $J$  7), 1,26 (3Н, с), 1,34 (3Н, с), 1,45 (3Н, с), 1,56—2,5 (8Н), 2,8 (2Н, м), 3,68 (3Н, с). Найдено:  $M$  471.  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Br}$ . Вычислено:  $M$  471.

*Восстановление бромэфира (VII).* 100 мг (0,21 ммоль) бромэфира (VII) и 100 мг 10% Pd/CaCO<sub>3</sub> перемешивали 3 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  при 20°. Раствор отфильтровали, упарили и из остатка с помощью ТСХ (силикагель ЛСЛ<sub>254</sub>, гексан — эфир, 4 : 3) выделили 76 мг (90%) эфира (трис-декарбоксо)-метилгиперфориновой кислоты (X); ИК ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1735, 1700; ЯМР ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. д.): 0,88 (3Н, д,  $J$  7), 0,96 (3Н, д,  $J$  7), 0,98 (3Н, с), 1,13 (3Н, д,  $J$  7), 1,21 (3Н, с), 1,26 (3Н, с), 1,38 (3Н, с), 1,45 — 2,4 (8Н), 3,6 (3Н, с). Найдено:  $M$  392.  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$ . Вычислено:  $M$  392.

*Преобразование (трис-декарбоксо)-метилгиперфоринового эфира (X) в бензилуретан (XI).* К 67 мг (0,17 ммоль) эфира (X) в 10 мл метанола прибавили 1 мл 0,2 н. NaOH. Реакционную смесь оставили на 3 сут при 20°, нагревали 6 ч при 45°, разбавили водой, метанол отогнали и нейтральные вещества извлекли эфиром. Из водного раствора после подкисления 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до pH 3, экстракции эфиром и ТСХ (силикагель ЛСЛ<sub>254</sub>, гексан — эфир, 2 : 3) выделили 45 мг (67%) (трис-декарбоксо)-метилгиперфори-

новой кислоты; ИК (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (ш), 1700. Найдено:  $M$  378.  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$ . Вычислено:  $M$  378.

Раствор 40 мг (0,105 ммоль) этой кислоты в 0,8 мл  $\text{SOCl}_2$ , содержащего каплю диметилформаида, выдержали 3 ч при  $20^\circ$ , после чего  $\text{SOCl}_2$  удалили в вакууме, а остаток трижды упарили с бензолом. Полученный хлорангидрид растворили в 3,5 мл ацетона и прибавили 20 мг  $\text{NaN}_3$  в 2 мл воды. Через 20 мин реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали толуолом. Толуольный раствор промыли водой, высушили, концентрировали в вакууме до объема 20 мл и нагревали с кусочками тефлона 1 ч при  $100^\circ$ . Затем прибавили 50 мг бензилового спирта и нагревали еще 1,5 ч при кипении. После отгонки растворителя и ТСХ (силикагель ЛСЛ<sub>254</sub>, гексан — эфир, 3:2) выделили 32 мг бензилуретана (XI); ИК (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1720, 1690, 1570; ЯМР ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , м. д.): 0,95 (9H), 1,12 (3H, д,  $J$  7), 1,18 (3H, с), 1,24 (3H, с), 1,34 (3H, с), 1,4—2,3 (6H), 3,18 (2H, м), 4,8 (1H, ш), 4,98 (2H, с), 7,25 (5H). Найдено:  $M$  483.  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}$ . Вычислено:  $M$  483.

*Окисление диэфира (бис-декарбоксии)-метилизогиперфориновой кислоты (VIII).* К 70 мг (0,16 ммоль) диэфира (VIII) и 25 мг  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 10 мл воды постепенно прилили раствор 100 мг  $\text{NaIO}_4$  и 10 мг  $\text{KMnO}_4$  в 10 мл воды. Через 12 ч избыток окислителя разрушили прибавлением  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , раствор экстрагировали эфиром, экстракт высушили, концентрировали и анализировали с помощью ГЖХ (10% ПЭГА,  $140^\circ$ ,  $1500 \times 4$  мм); вещество, имевшее время удерживания 10 мин, представляло собой метиловый эфир левулиновой кислоты (идентифицирован сравнением с заведомым образцом).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Быстров Н. С., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Чернов Б. К. (1978) Биоорганическая химия, 4, 943—947.
2. Kristol S., Firth W. (1961) J. Org. Chem., 26, 280.
3. Быстров Н. С., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Чернов Б. К. (1978) Биоорганическая химия, 4, 798—805.
4. Быстров Н. С., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Поправко С. А., Чернов Б. К. (1978) Биоорганическая химия, 4, 791—797.
5. Stevens R. (1967) Chem. Rev., 67, 19—71.

Поступила в редакцию  
24.XI.1977

#### CHEMISTRY OF HYPERFORIN. IX. THE STRUCTURE OF HYPERFORIN

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

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

Bromodecarboxylation of the methylhyperforic acid diester (II) and stepwise degradation of the reaction products have been studied. As a result, hyperforin has been proved to contain one isohexenyl and three isopentenyl side chains and to have the bicyclo[3, 3, 1]nonane structure (I).