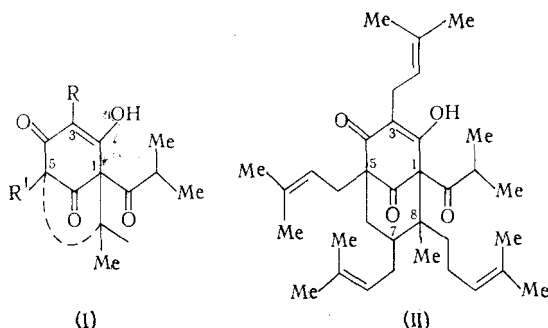


Н. С. БЫСТРОВ, Ш. Р. ГУПТА, В. Н. ДОБРЫНИН,
академик М. Н. КОЛОСОВ, Б. К. ЧЕРНОВ, П. И. ЧЕРВИН,
Г. И. ЯКОВЛЕВ, Б. Е. АЙЗЕНМАН, Н. А. ДЕРБЕНЦЕВА

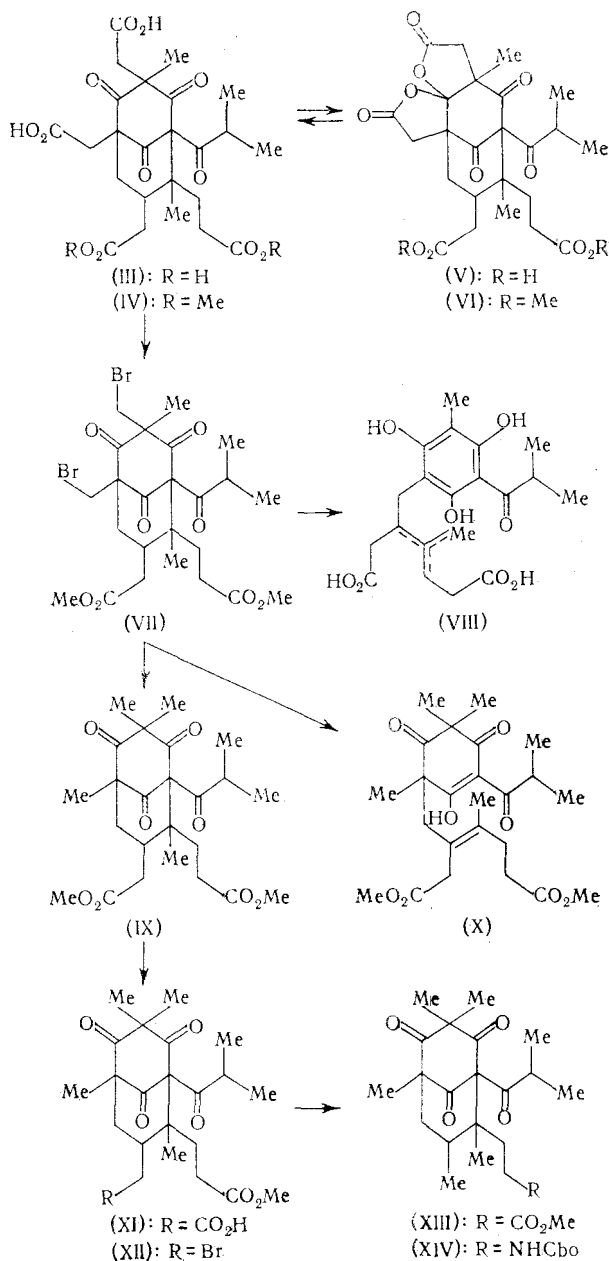
СТРОЕНИЕ АНТИБИОТИКА ГИПЕРФОРИНА

Ранее нами было показано (¹), что хромофорная часть молекулы антибиотика гиперфорина имеет структуру 3,5-дизамещенного флороизобутирофенона с мостиком в положении 1,5 (I). Для установления полной формулы строения антибиотика было необходимо выяснить величину мостика, а также структуру и расположение боковых цепей. Эти вопросы решены в настоящей работе, в результате чего для гиперфорина доказано строение 1-изобутирил-8-метил-3,5,7-триизопентенил-8-изогексенил [3,3,1] нонан-2,4,9-триона (II).



Наличие в гиперфореине четырех боковых цепей, каждая из которых оканчивается изопропилиденовой группой, было установлено окислением С-метильного производного антибиотика с образованием тетракарбоновой кислоты (III) и четырех молей ацетона (¹). Можно было надеяться, что дальнейшее укорочение боковых цепей в тетракарбоновой кислоте (III) даст ценную информацию о ее структуре, но оказалось, что одновременная деградация всех имеющихся в молекуле кислотных остатков протекает неудовлетворительно. Поэтому сначала мы разработали способ избирательной защиты двух из четырех карбоксильных групп. Было найдено, что при дегидратации тетракарбоновой кислоты (III) 1 молем дихлорогексилкарбодимида происходит внутримолекулярное присоединение карбоксильных остатков к одной из кетогрупп и образуется дилактонодидекислота (V). После ее этерификации диазометаном до полного эфира (VI) диацетальная группировка была гладко гидролизована водно-уксусным раствором NaHCO_3 , в результате чего была получена диэфиродидекислота (IV).

Это соединение представляет собой искомое производное тетракарбоновой кислоты (III), в котором карбоксильные группы попарно дифференцированы и тем самым созданы условия для направленной деградации боковых цепей. Диэфиродидекислота (IV) была бромдекарбоксилирована нагреванием с Br_2 в присутствии HgO и образовавшийся дибромдиэфир (VII) подвергнут восстановлению цинком в уксусной кислоте. В качестве главного продукта восстановления было получено соединение (IX), в спектре я.м.р. которого содержатся сигналы четырех четвертичных метилов вместо двух, присутствовавших у исходного дибромдиэфира (VII). Это показы-



вают, что в тетракарбоновой кислоте (III) две из четырех цепей имеют структуру уксусных остатков и присоединены к четвертичным С-атомам.

Расположение этих цепей было установлено путем их элиминирования следующим способом: дибромид (VII) подвергли нагреванию с ацетатом натрия в диметилформамиде, а затем действию щелочи. При этом вначале произошло замещение атомов брома на ацетоксигруппы и одновременно термолитический разрыв связи между центральным С-атомом трикарбонилметановой системы и соседним четвертичным углеродом; при последующем щелочном гидролизе ацетоксигрупп промежуточно образовался бис-(α -оксиметил)-тетракетодиэфир, который претерпевал ретро-альдольное расщепление с выделением формальдегида и ароматизацией трикетонного кольца. В результате было получено вещество VIII (смесь изомеров с различным поло-

жением двойной связи в боковой цепи), имеющее у.-ф. спектр 3,5-дизамещенного ацилфлороглюцина (λ_{max} 293 нм, ϵ 15 000). Отсюда следует, что две боковые цепи, присоединенные в гиперфореине к трикетонному кольцу (R и R' в формуле I), представляют собой изопентенильные группы.

Для выяснения структуры третьей цепи диэфир (IX) был избирательно гидролизован одним эквивалентом 0,03 N КОН в эфирокислоту (XI), которая затем была бромдекарбоксилирована действием $\text{HgO} + \text{Br}_2$ и образовавшийся бромэфир (XII) восстановительно дегалоидирован цинком в метанол. В спектре я.м.р. продукта восстановления (XIII) был обнаружен дублетный сигнал новой метильной группы и таким образом было установлено, что в молекуле гиперфорина имеется еще одна изопентенильная цепь, которая, в отличие от двух предыдущих, присоединена к третичному атому углерода.

Сведения о последней, четвертой цепи были получены в результате превращения эфира (XIII) через соответствующую кислоту и ее хлорангидрид в азид, который при перегруппировке Курциуса в присутствии бензилового спирта дал уретан (XIV). Спектр двойного я.м.р. последнего соединения (методом INDOR) показал, что протоны CH_2 -группы, связанной с азотом, взаимодействуют с двумя атомами (C)H, т. е. цепь содержит не менее двух метиленовых звеньев. Окончательно длина этой цепи была доказана окислительной деградацией ненасыщенного диэфира (X), получающегося в качестве побочного продукта при восстановлении дибромдиэфира (VII) цинком в уксусной кислоте. Реакция расщепления углеродного скелета между 1-С и 8-С при образовании этого соединения формально аналогична описанным ранее реакциям термолиза (¹), но отличается от них тем, что приводит к фиксированному расположению возникающей олефиновой связи между точками разветвления цепи (в спектре я.м.р. отсутствуют сигналы олефиновых протонов; ср. образование смеси Δ -изомеров при реакции VII $\rightarrow$ VIII). При перманганат-периодатном окислении ненасыщенного диэфира (X) образовался метиловый эфир левулиновой кислоты, откуда следует, что четвертая боковая цепь в гиперфореине представляет собой гомоизопентенильный остаток и присоединена к тому же четвертичному С-атому, с которым связана метильная группа. С другой стороны, тот факт, что олефиновая связь в соединении X является четырехзамещенной, однозначно доказывает вицинальное положение третьей цепи по отношению к четвертой.

В результате рассмотренных превращений локализованы все атомы гиперфорина, за исключением одного С и двух Н. Совершенно очевидно, что последние составляют метиленовое звено, которое может находиться только в одном положении — в мостике между местом его прикрепления к трикетонному кольцу и CH -группой, с которой связана третья боковая цепь. Таким образом, мостик содержит три углеродных атома, и гиперфорин имеет бицикло[3,3,1]нонановую структуру (II).

Следует отметить, что этот антибиотик является первым природным соединением ацилфлороглюцинового ряда, имеющим углеродный заместитель при центральном С-атоме трикарбонилметановой группировки.

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

Поступило
10 VII 1975

Институт микробиологии и вирусологии
им. Д. К. Заболотного
Академии наук УССР
Киев

ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. С. Быстров, В. Н. Добрынин и др., ДАН, т. 225, № 6 (1975).