



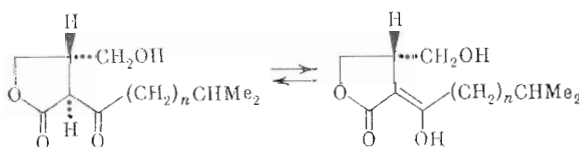
УДК 615.779.931

СИНТЕЗ РАЦЕМАТА А-ФАКТОРА — БИОРЕГУЛЯТОРА ИЗ *STREPTOMYCES GRISEUS* (*ACTINOMYCES* *STREPTOMYCINI*)

Клейнер Е. М., Оноприенко В. В., Шлипер С. А.,
Сойфер В. С., Хохлов А. С.

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

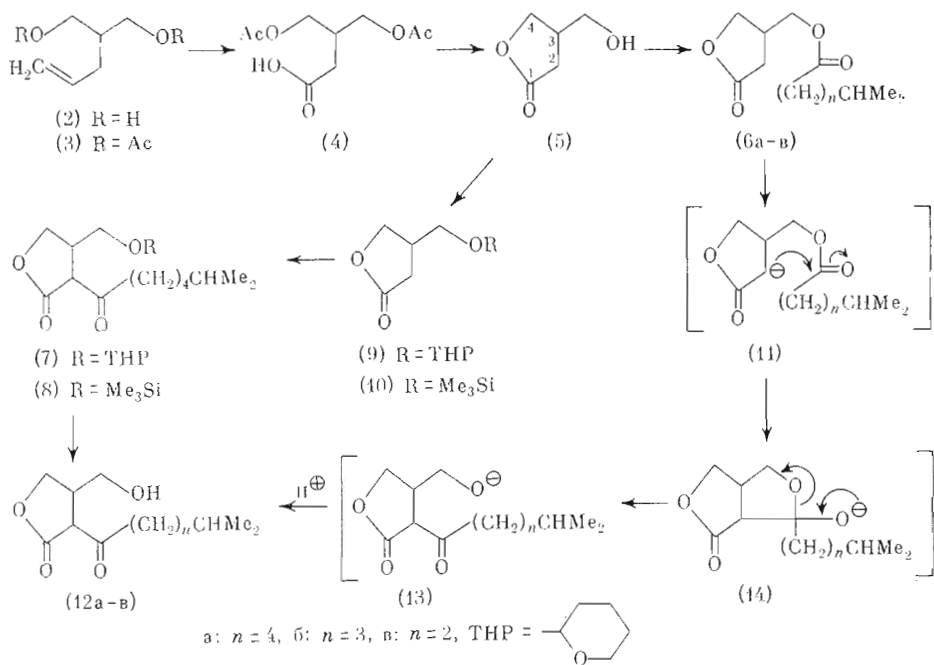
Недавно нами было установлено строение А-фактора (1а) — биорегулятора, обеспечивающего нормальное развитие продуцента стрептомицина, *Streptomyces griseus* (*Actinomyces streptomycini*), а также показано, что этот микроорганизм одновременно образует два низших гомолога А-фактора — (1б) и (1в) [1]. Настоящее сообщение посвящено синтезу рацемического А-фактора и его гомологов.



(1) а: $n = 4$, б: $n = 3$, в: $n = 2$

Исходный 2-аллилпропандиол-1,3 (2) [2, 3] — т. кип. 137—138°/20 мм; R_f (здесь и далее на силуфол) 0,27 (ацетон — хлороформ, 1 : 3); ИК (здесь и далее в пленке): $\nu_{\text{макс}}$ 3350, 1640, 995, 920 см^{-1} ; МС: m/e 98 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 80 ($M^+ - 2\text{H}_2\text{O}$) — действием уксусного ангидрида в пиридине (20°, 24 ч) был превращен в диацетат (3) — выход 88%; т. кип. 137—140°/17 мм; R_f 0,56 (ацетон — бензол, 1 : 10); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1743, 1643, 1000, 922 см^{-1} ; МС: m/e 158 ($M^+ - \text{CH}_2\text{CO}$), 140 ($M^+ - \text{AcOH}$). При окислении последнего по Лемье — Рудлофу (смесью $\text{KMnO}_4 - \text{Pu} \cdot \text{HIO}_4$ в водном трет-бутаноле) при 25° образовалась γ, γ' -диацетоксизовалериановая кислота (4), выход 83%; R_f 0,40 (ацетон — хлороформ, 1 : 4); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1742, 1720 см^{-1} , которую без дальнейшей очистки подвергли омылению водно-спиртовой NaOH (2,5 ч при 70°) и затем циклизации (рН 1), в результате чего получили ключевое соединение в данной схеме синтеза — 3-оксиметилбутиролактон (5), выход 84%; т. кип. 105—107°/0,02 мм; R_f 0,50 (ацетон — хлороформ, 1 : 1); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 3430, 1770 см^{-1} ; МС: m/e 117 ($M^+ + \text{H}$), 116 (M^+), 98 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, m^* 82,9), 85 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$).

Вначале мы изучили введение ацильного заместителя в положение 2 соединения (5) после защиты его гидроксильной группы. Тетрагидропиранильное (ТНР) производное (9) получили действием эфирного раст-



вора дигидропирана в присутствии TsOH (20° , 20 ч) — выход 95%; R_f 0,50 (ацетон — хлороформ, 1 : 10); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1780 см^{-1} ; МС: m/e 200 (M^+), 182 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 145 ($M^+ - \text{C}_4\text{H}_7$), 117 (145 — CO, m^* 94,5), 101 ($M^+ - \text{THP}$). Триметилсилильное производное (10) было приготовлено обработкой соединения (5) 2 моль гексаметилдисилазана и 0,5 моль трифторуксусной кислоты в пиридине или бис(триметилсилил)трифторацетамидом в хлороформе и дальнейшей перегонкой — выход 62%; т. кип. $100^\circ/20$ мм; ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1775 см^{-1} ; R_f 0,53 (ацетон — хлороформ, 1 : 10); МС: m/e 173 ($M^+ - \text{CH}_3$). Конденсация ТНР-производного (9) с метиловым эфиром изокаприловой кислоты с помощью димилнатрия (15 мин при 20° в DMSO) привела к ТНР-производному А-фактора (7) [выход 34%; R_f 0,68 (ацетон — хлороформ, 1 : 10); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1775, 1720, 1645 см^{-1} ; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ (MeOH) 255 нм (ϵ 700); $\lambda_{\text{макс}}$ (0,005 н. NaOH в MeOH) 282 нм (ϵ 13 100); МС: m/e 326 (M^+)], которое удалось гидролизовать до рацемического А-фактора (12а) смесью эфир — метанол — вода — CF_3COOH (50 : 20 : 10 : 1) (20° , 7 ч) только с выходом 20%. У продукта аналогичной конденсации 3-триметилсилилоксиметилбутиролактона (10) — соединения (8) — гидролиз защитной группы протекал уже при выделении, и соединение (12а) было получено с общим выходом (на обе стадии) 29%.

Более удобным оказался способ $\text{C}_{(2)}$ -ацилирования 3-оксиметилбутиролактона (5), основанный на внутримолекулярном $\text{O} \rightarrow \text{C}$ -переацилировании его 3-О-ацильных производных, которое, очевидно, протекает по механизму, сходному с механизмом Дикмановской конденсации: (6) \rightarrow (11) \rightarrow (14) \rightarrow (13) \rightarrow (12). Так, при ацилировании соединения (5) хлорангидридом изокаприловой кислоты в пиридине было получено производное (6а) [выход 72%; R_f 0,59 (бензол — эфир, 1 : 4); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1780, 1740 см^{-1} ; МС: m/e 242 (M^+)], обработка которого 1 М димилнатрием в DMSO (30 мин при 20°) привела к рацемату А-фактора (12а) с выходом 59%. Аналогично полученные ацильные производные (6б) [выход 72%; R_f 0,59 (бензол — эфир, 1 : 4); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1780, 1740 см^{-1} ; МС: m/e 228 (M^+)] и (6в) [выход 74%; R_f 0,59 (бензол — эфир, 1 : 4); ИК: $\nu_{\text{макс}}$ 1780, 1740 см^{-1} ; МС: m/e 214 (M^+)] при переацилировании образовали рацематы низших гомологов А-фактора (12б) и (12в) с выходами соответственно 56 и 53%.

Полученные соединения (12а) — (12в) по величинам R_f и ИК-спектрам не отличаются от природного соединения (1а) (ср. [1]). Соединение (12а) имеет также масс-спектр, идентичный спектру А-фактора, и отличается от него только менее интенсивным коротковолновым поглощением (λ 200 — 250 нм) в УФ-спектре (что, по-видимому, связано с недостаточной очисткой природного образца): $\lambda_{\text{макс}}$ (MeOH) 257 нм (ϵ 1000), $\lambda_{\text{макс}}$ (0,05 н. NaOH в MeOH) 284 нм (ϵ 24 000). Рацематы низших гомологов А-фактора (12б) и (12в) имеют аналогичные УФ-спектры, в масс-спектрах они проявляют пики молекулярных ионов соответственно с m/e 228 и 244, а в спектрах ЯМР дают меньшую, чем соединение (12а), интенсивность сигнала метиленовых протонов (1,0 — 1,8 м. д.). Наконец, по биологической активности соединения (12а) несколько превосходит образцы А-фактора, выделенные из природных источников, а соединения (12б) и (12в) значительно уступают им.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клейнер Е. М., Плинер С. А., Соيفер В. С., Оноприенко В. В., Балашова Т. А., Розынов Б. В., Хохлов А. С. (1976) Биоорг. химия, 2, 1142—1147.
2. Conrad M., Bischoff C. A. (1880) Ann., 204, 166—174.
3. Kharasch M. S., Büchi G. (1949) J. Org. Chem., 14, 84—90.

Поступило в редакцию
20.X.1976

THE SYNTHESIS OF RACEMIC A-FACTOR—A BIOLOGICAL REGULATOR FROM *STREPTOMYCES GRISEUS* (*ACTINOMYCES STREPTOMYCINI*)

KLEINER E. M., ONOPRIENKO V. V., PLINER S. A.,
SOIFER V. S., KHOKHLOV A. S.

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

The total chemical synthesis of the racemic A-factor, 2-isocapryloyl-3-hydroxymethyl- γ -butyrolactone, and of the two of its lower homologs which are biosynthesized along with it, 2-isoeanthoyl- and 2-isocaproyl-3-hydroxymethyl- γ -butyrolactone, has been performed.

Технический редактор *Е. С. Кузьмишина*

Сдано в набор 20/XI-1976 г. Т-03739 Подписано к печати 31/I-1977 г. Тираж 840 экз.
Зак. 1519 Формат бумаги 70×108 $\frac{1}{8}$ Усл. печ. л. 11,9 Бум. л. 4,25 Уч.-изд. л. 12,8

2-я типография издательства «Наука», Москва, Шубинский пер., 10