



УДК 547.565

ХИМИЯ ГИПЕРФОРИНА

VI. ОБЩАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *

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

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

Исследованы реакции ацилирования, С- и О-алкилирования, каталитического гидрирования, восстановления алюмогидридом лития и окисления перманганат-периодатом антибиотика гиперфорина и его производных. Установлено, что гиперфорин представляет собой бициклический енолизированный тетракетон и имеет четыре боковые цепи, каждая из которых оканчивается изобутильной группой.

В 1971 г. нами был описан новый антибактериальный антибиотик из зверобоя пронзеннолистного (*Hypericum perforatum* L.), названный гиперфорином [2]. Настоящее и следующие сообщения посвящены подробному изложению исследований, в результате которых были установлены структура и конфигурация этого антибиотика, опубликованные в предварительных сообщениях [1, 3, 4].

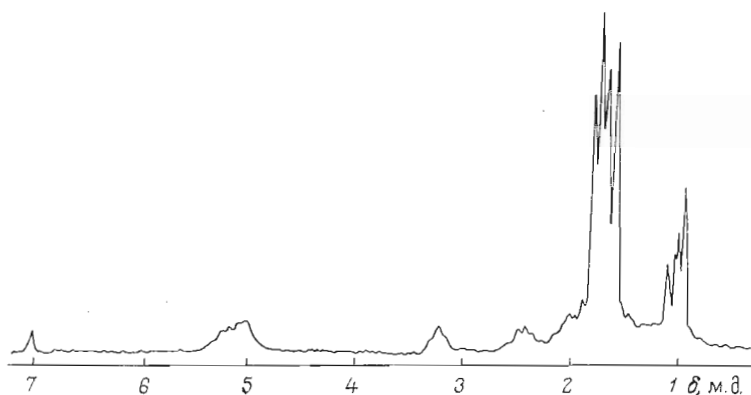
Гиперфорин (I) был выделен из ацетонового экстракта зверобоя адсорбционной хроматографией на силикагеле при градиентном элюировании смесью петролейный эфир — бензол в присутствии ионола в качестве антиоксиданта. Дальнейшая очистка проводилась путем превращения гиперфорина в кристаллический 3,5-динитробензоат (II), из которого чистый антибиотик получали действием 0,1 н. спиртовой щелочи; при этом не происходило потери антимикробной активности.

УФ-спектры гиперфорина

Концентрация, М	Растворитель	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	ϵ
$6 \cdot 10^{-4}$	Этанол	278	8200
$6 \cdot 10^{-5}$	»	298	11 000
$6 \cdot 10^{-5}$	0,05 н. HCl в этаноле	278	8400
$6 \cdot 10^{-5}$	0,05 н. NaOH в этаноле	298	12 000

В результате элементного анализа и масс-спектрометрического определения молекулярного веса было установлено, что гиперфорин имеет эмпирическую формулу $C_{33}H_{52}O_4$ (M 536). В ИК-спектре антибиотика присутствуют полосы поглощения групп OH, C=O (сопряженной и несопряженной) и C=C (сопряженной и несопряженной). УФ-спектр гиперфорина (таблица) зависит от концентрации и pH раствора, что свидетельствует

* Сообщение V см. [1].

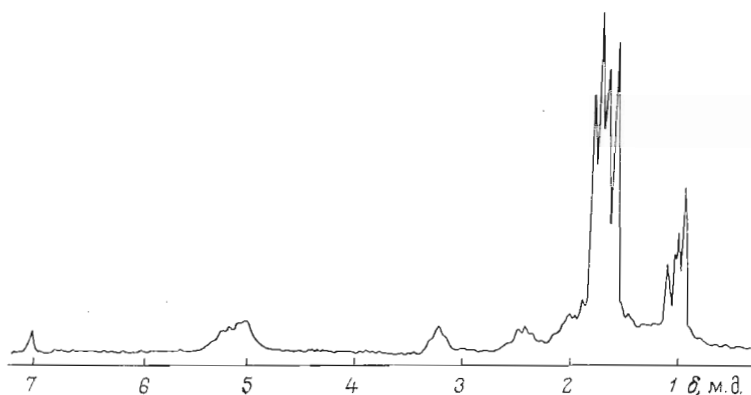


Спектр ЯМР гиперфорина (I) в CCl_4 при 100 МГц

об ионогенном характере его хромофорной группировки, которая, по данным спектрофотометрического титрования, имеет $\text{pK}_{a4,8}$. Судя по спектру ЯМР (см. рисунок), антибиотик содержит 11 С-метильных групп, одна из которых находится при четвертичном, две — при третичных и восемь — при олефиновых С-атомах. Кроме того, он имеет четыре олефиновых протона (δ 4,8—5,3 м. д.) и один Н-атом ($\delta \sim 7$ м. д.), который легко обменивается на дейтерий в D_2O и, очевидно, должен принадлежать енольному гидроксилу.

Для определения природы хромофорной группировки гиперфорина были изучены спектральные свойства его производных. Так, было найдено, что при ацелировании уксусным ангидридом в пиридине образуется О-моноацетильное производное гиперфорина (IV), у которого максимум УФ-поглощения (250 нм) сильно сдвинут в коротковолновую область по сравнению с исходным антибиотиком. Метилирование гиперфорина диазومتаном приводит к О-метильному производному (III) ($\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм), УФ-спектр которого не зависит от концентрации и pH раствора. В результате алкилирования антибиотика иодистым метилом и гидридом натрия в диметилсульфоксиде образуется его С-монометильное производное (V). УФ-спектр этого соединения указывает на присутствие несопряженного кетонного хромофора ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{еион}}$ 294, 303 нм, ϵ 142, 138), а судя по его спектру ЯМР, новая метильная группа (синглет при 1,54 м. д.) связана с четвертичным атомом углерода. Таким образом, характерные изменения УФ-спектра гиперфорина при О-ацелировании и С-алкилировании, зависимость положения максимума поглощения и величины экстинкции от концентрации и pH раствора, а также кислотные свойства антибиотика свидетельствуют о том, что его ионогенная хромофорная группировка имеет строение енолизovanного α -замещенного β -дикетона и что при С-метилировании входящая группа занимает положение между карбонилами, препятствуя их енолизации.

При восстановлении гиперфорина избытком LiAlH_4 образуется тетрагидропроизводное (IX). УФ-спектр этого соединения аналогичен спектру гиперфорина, и, следовательно, оно сохраняет енолизованную дикетонную группировку антибиотика. В то же время в отличие от гиперфорина это тетрагидропроизводное имеет три активных Н-атома, обменивающихся с D_2O на дейтерий (определено масс-спектрометрически). Поскольку один $\text{H}_{\text{акт}}$ содержится в енолизованной β -дикетонной группировке, два других должны принадлежать гидроксилам, образовавшимся в результате восстановления двух кетонных групп антибиотика. При действии на тетрагидрогиперфорин уксусным ангидридом в пиридине был получен моноацетат (X), в ИК-спектре которого присутствует полоса 1775 см^{-1} , характерная для ацильных производных енолов. При его последующей обработ-



Спектр ЯМР гиперфорина (I) в CCl_4 при 100 МГц

об ионогенном характере его хромофорной группировки, которая, по данным спектрофотометрического титрования, имеет $\text{pK}_{a4,8}$. Судя по спектру ЯМР (см. рисунок), антибиотик содержит 11 С-метильных групп, одна из которых находится при четвертичном, две — при третичных и восемь — при олефиновых С-атомах. Кроме того, он имеет четыре олефиновых протона (δ 4,8—5,3 м. д.) и один Н-атом ($\delta \sim 7$ м. д.), который легко обменивается на дейтерий в D_2O и, очевидно, должен принадлежать енольному гидроксилу.

Для определения природы хромофорной группировки гиперфорина были изучены спектральные свойства его производных. Так, было найдено, что при ацетилировании уксусным ангидридом в пиридине образуется О-моноацетильное производное гиперфорина (IV), у которого максимум УФ-поглощения (250 нм) сильно сдвинут в коротковолновую область по сравнению с исходным антибиотиком. Метилирование гиперфорина диазотетаном приводит к О-метильному производному (III) ($\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм), УФ-спектр которого не зависит от концентрации и pH раствора. В результате алкилирования антибиотика иодистым метилом и гидридом натрия в диметилсульфоксиде образуется его С-монометильное производное (V). УФ-спектр этого соединения указывает на присутствие несопряженного кетонного хромофора ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{еион}}$ 294, 303 нм, ϵ 142, 138), а судя по его спектру ЯМР, новая метильная группа (синглет при 1,54 м. д.) связана с четвертичным атомом углерода. Таким образом, характерные изменения УФ-спектра гиперфорина при О-ацилировании и С-алкилировании, зависимость положения максимума поглощения и величины экстинкции от концентрации и pH раствора, а также кислотные свойства антибиотика свидетельствуют о том, что его ионогенная хромофорная группировка имеет строение енолизovanного α -замещенного β -дикетона и что при С-метилировании входящая группа занимает положение между карбонилами, препятствуя их енолизации.

При восстановлении гиперфорина избытком LiAlH_4 образуется тетрагидропроизводное (IX). УФ-спектр этого соединения аналогичен спектру гиперфорина, и, следовательно, оно сохраняет енолизованную дикетонную группировку антибиотика. В то же время в отличие от гиперфорина это тетрагидропроизводное имеет три активных Н-атома, обменивающихся с D_2O на дейтерий (определено масс-спектрометрически). Поскольку один $\text{H}_{\text{акт}}$ содержится в енолизованной β -дикетонной группировке, два других должны принадлежать гидроксилам, образовавшимся в результате восстановления двух кетонных групп антибиотика. При действии на тетрагидрогиперфорин уксусным ангидридом в пиридине был получен моноацетат (X), в ИК-спектре которого присутствует полоса 1775 см^{-1} , характерная для ацильных производных енолов. При его последующей обработ-

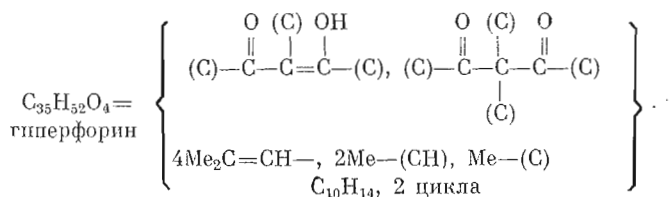
ке фосгеном и диметиламином с целью получения бис-уретана образовался циклический карбонат (XI). Присутствие в его ИК-спектре полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ при 1765см^{-1} свидетельствует о том, что карбонатный цикл является шестичленным, откуда, в свою очередь, вытекает 1,3-расположение спиртовых групп в енолацетате и соответствующих кетонных групп в гиперфторине. Следовательно, антибиотик содержит две β -дикетонные группировки: одну сопряженную, енолизованную, и одну неенолизованную.

При гидрировании над Pt-или Pd-катализаторами гиперфорин быстро поглощает 4 моль водорода, образуя октагидропроизводное (XII), которое, судя по УФ-спектру, сохраняет β -дикетонный хромофор антибиотика. В спектре ЯМР октагидрогиперфорина сигналы имевшихся у антибиотика олефиновых протонов отсутствуют, а сигналы 8 метильных групп, находившиеся при 1,5—1,8 м. д., смещены в сторону сильного поля. Это показывает, что антибиотик содержит четыре $\text{C}=\text{C}$ -связи.

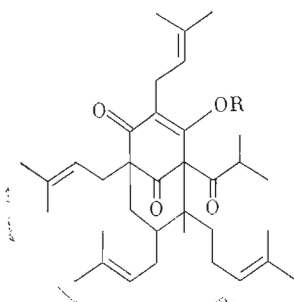
Подобно гиперфторину С-метилгиперфорин при каталитическом гидрировании с Pd легко поглощает 4 моль водорода, образуя соответствующее октагидропроизводное (VIII). Это вещество оказалось устойчивым к действию сильных кислот и таких окислителей, как KMnO_4 . Используя это обстоятельство, мы подвергли С-метилоктагидрогиперфорин кислотнокатализируемому дейтерированию с помощью D_2SO_4 в растворе D_2O — диоксан и нашли (масс-спектрометрически), что даже в этих форсированных условиях только один атом водорода заменяется на дейтерий, т. е. в его молекуле имеется только одна CH -группа в α -положении к кетонному карбонилу.

С другой стороны, учитывая инертность С-метилоктагидрогиперфорина к действию KMnO_4 (и следовательно, устойчивость основной части углеродного скелета гиперфорина), мы предприняли направленную деградацию антибиотика по олефиновым связям. При окислении С-метилгиперфорина смесью $\text{KMnO}_4 + \text{NaIO}_4$ было установлено, что в качестве единственного летучего продукта образуется ацетон, количество которого превышает 3 моль (определено йодометрически и в виде 2,4-динитрофенилгидразона). Из нелетучих продуктов окисления была выделена кислота (VI), названная метилгиперфориновой, которая при действии диазометана дала тетраметильный эфир (VII). Отсюда вытекает, что в С-метилгиперфторине (а следовательно, и в самом антибиотике) имеются 4 изобутенильные группы — $\text{CH}=\text{CMe}_2$.

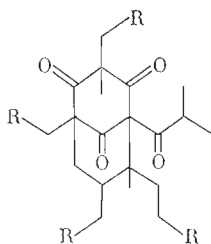
Эмпирическая формула гиперфорина указывает на наличие 10 инкрементов двойных связей и циклов. Как было показано выше, четыре из них должны быть приписаны изобутенильным группам, а еще четыре — карбонильным. Очевидно, что оставшиеся два инкремента обусловлены присутствием двух углеродных колец. Таким образом, гиперфорин представляет собой бициклический енолизованный тетракетон и имеет одну третичную и две вторичные С-метильные группы, а также четыре боковые цепи, которые оканчиваются изобутенильными остатками:



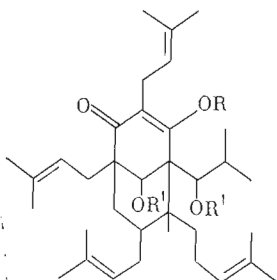
Изображенная выше развернутая формула суммирует сведения о строении антибиотика, полученные на данном этапе его изучения. Ниже для удобства приведены также полные структурные формулы обсуждаемых соединений, установленные в конечном итоге всей серии исследований.



- (I) $R=H$
 (II) $R=COC_6H_3(NO_2)_2-3,5$
 (III) $R=Me$
 (IV) $R=Ac$



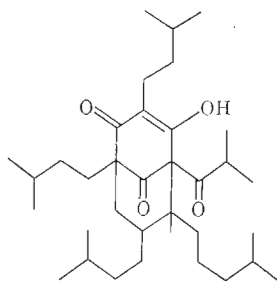
- (V) $R=CH=CMe_2$
 (VI) $R=CO_2H$
 (VII) $R=CO_2Me$
 (VIII) $R=CH_2CHMe_2$



- (IX) $R=R'=H$

- (X) $R=Ac, R'=H$

- (XI) $R=Ac, R'+R'=\text{>CO}$



- (XII)

Экспериментальная часть

ИК-, УФ-, ЯМР- и масс-спектры получены соответственно на приборах UR-10, Specord UV-VIS, Jeol 4H-100 или Varian HA-100, LKB-9000; приняты следующие обозначения: ш — широкий, с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, м — мультиплет. УФ-спектры измерены в 96% спирте ($\lambda_{\text{макс}}$), 0,05 н. спиртовом NaOH ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$), 0,05 н. спиртовой HCl ($\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$). Молекулярные веса определены масс-спектрометрически и рассчитаны по основным изотопам: 1H , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O . Для препаративной ТСХ использованы незакрепленные слои адсорбента толщиной 1 мм, а для аналитической ТСХ — толщиной 0,5 мм. Вещества обнаруживали по гашению флуоресценции индикатора в УФ-свете и после опрыскивания хроматограмм 1% водным раствором $KMnO_4$ или щелочным раствором бромтимолового синего.

Выделение гиперфорина в виде 3,5-динитробензоата (II). 2,5 кг сухой травы зверобоя экстрагировали 10 л ацетона 2 сут при 10–15°, экстракты встряхивали с 250 г активированного угля, фильтровали и упаривали. Темно-коричневый остаток (45 г) растворили в 250 мл смеси бензол — петролейный эфир (1:1), содержащей 0,01% иопола, и хроматографировали на колонке с кремневой кислотой (2,5 л, 75–100 меш, III акт.). Элюировали 3 л такой же смеси растворителей, анализируя фракции ТСХ на кремневой кислоте в системе гексан — эфир (4:1), в которой антибиотик имеет R_f 0,5. Полученный в виде масла гиперфорин (20 г) ацилировали в 400 мл бензола и 25 мл пиридина 30 г 3,5-динитробензоилхлорида 12 ч при 20° и 1 ч при 80°. Раствор промыли 5% HCl и 5% $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме и хроматографировали на колонке с кремневой кислотой, вымывая бензолом. Полученный 3,5-динитробензоат гиперфорина (II)

последовательно кристаллизовали из смеси спирт — эфир (95:5) и из спирта, выход 7 г, т. пл. 121—123°; ИК (C_2Cl_4 , ν , cm^{-1}): 1745, 1720, 1710, 1660, 1635 (ш); УФ: λ_{max} 230 нм (ϵ 27 000); ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1,02 (3H, д, J 7 Гц), 1,08 (3H, с), 1,15 (3H, д, J 7 Гц), 1,5—1,76 (24H), 5,06 (4H, м), 9,13 (2H, д, J 2 Гц), 9,33 (2H, д, J 2 Гц). Найдено, %: С 69,2; Н 7,5; N 3,9. M 730. $C_{42}H_{54}O_9N_2$. Вычислено, %: С 69,0; Н 7,1; N 3,8. M 730.

Получение гиперфорина (I). 730 мг динитробензоата (II) в 35 мл спирта при 20° смешали с 4 мл 1 н. КОН, через 1,5 ч нейтрализовали 10% H_2SO_4 до pH 7 и упарили. Остаток растворили в бензоле, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и фильтровали через небольшой слой кремневой кислоты. Получили 520 мг (97%) гиперфорина (I) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовали из гексана, содержащего 0,05% ионола, т. пл. 79—80°; $[\alpha]_D^{18} + 41^\circ$ (с 5, EtOH); ИК (C_2Cl_4 , ν , cm^{-1}): 3340, 1730, 1650, 1620, 1610; УФ: см. таблицу; ЯМР (CCl_4 , δ , м. д.): 0,9—1,14 (9H), 1,5—1,8 (24H), 4,8—5,3 (4H, м), 6,97 (1H, с; обменивается с D_2O). Найдено, %: С 78,3; Н 9,8. M 536. $C_{36}H_{52}O_4$. Вычислено, %: С 78,3; Н 9,8. M 536.

С-Метилирование гиперфорина. К 1 г гиперфорина в 10 мл диметилсульфоксида при 20° прибавили 50 мг NaN и 1 мл иодистого метила, через 16 ч избыток MeI удалили в вакууме, раствор разбавили водой и экстрагировали петролейным эфиром. Объединенные экстракты промыли водой, профильтровали через слой Al_2O_3 (II акт., 10 мл), адсорбент промыли смесью эфир — петролейный эфир (1:10) и фильтрат упарили. После кристаллизации остатка из спирта получили 750 мг (72%) С-метилгиперфорина (V), т. пл. 62—64°; ИК (CCl_4 , ν , cm^{-1}): 1725, 1700, 1690 (ш); УФ (гексан, λ_{max}): 294, 303 нм (ϵ 142, 133); ЯМР (CCl_4 , δ , м. д.): 1,02 (3H, с), 1,02 (3H, д, J 7 Гц), 1,15 (3H, с), 1,20, (3H, д, J 7 Гц), 1,54 (3H, с), 1,6—1,75 (24H), 4,8—5,3 (4H, м). Найдено, %: С 78,5; Н 9,8; О 11,6. M 550. $C_{36}H_{54}O_4$. Вычислено, %: С 78,5; Н 9,8; О 11,6. M 550.

О-Метилирование гиперфорина. 540 мг гиперфорина выдержали с избытком 0,5 М эфирного раствора диазометана в течение 30 мин. После отгонки растворителя получили метиловый эфир (III) с количественным выходом, ИК (C_2Cl_4 , ν , cm^{-1}): 1725, 1660, 1630; УФ: λ_{max} 270 нм (ϵ 9000). Найдено: M 550. $C_{36}H_{54}O_4$. Вычислено: M 550.

Ацетилирование гиперфорина. Раствор 540 мг гиперфорина в 2 мл пиридина и 1 мл уксусного ангидрида выдержали 16 ч при 20°, обработали обычным способом и препаративной ТСХ на кремневой кислоте в системе гексан — эфир (4:1), выделили 275 мг (47%) ацетата гиперфорина (IV); ИК (CCl_4 , ν , cm^{-1}): 1775, 1720, 1650; УФ: λ_{max} 250 нм (ϵ 10 000). Найдено: M 578. $C_{37}H_{54}O_5$. Вычислено: M 578.

Каталитическое гидрирование гиперфорина. 500 мг гиперфорина в 10 мл спирта гидрировали над 50 мг 5% Pd/C при 20° до прекращения поглощения водорода (всего около 4 ммоль). После хроматографии на кремневой кислоте в смеси гексан — эфир (4:1) получили 500 мг октагидрогиперфорина (XII); ИК (C_2Cl_4 , ν , cm^{-1}): 3360 (ш), 1720, 1620; УФ: $\lambda_{max}^{H^+}$ 275 нм (ϵ 8000), $\lambda_{max}^{HO^-}$ 300 нм (ϵ 11 600); ЯМР (CCl_4 , δ , м. д.): 0,82—1,20 (33H), 7,0 (1H, с; обменивается с D_2O). Найдено: M 544. $C_{33}H_{60}O_4$. Вычислено: M 544.

3,5-Динитробензоат: т. пл. 120—121° (из спирта); ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 0,9—1,2 (33H), 9,1 (2H, д, J 2 Гц), 9,3 (2H, д, J 2 Гц). Найдено: M 738. $C_{42}H_{52}O_9N_2$. Вычислено: M 738.

Каталитическое гидрирование С-метилгиперфорина провели по методике предыдущего опыта. Выход С-метилоктагидрогиперфорина (VIII) количественный, т. пл. 99—101°; ИК (CCl_4 , ν , cm^{-1}): 1725, 1700; ЯМР (CCl_4 , δ , м. д.): 0,9—1,15 (33H), 1,46 (3H, с). Найдено: M 558 (после выдерживания 10 сут с 0,1 н. D_2SO_4 в D_2O — диоксане найдено M 559). $C_{36}H_{62}O_4$. Вычислено: M 558.

Восстановление гиперфорина $LiAlH_4$. К 100 мл 0,25 н. эфирного раст-

вора LiAlH_4 при 0° постепенно прибавили 540 мг гиперфорина в 15 мл эфира, смесь перемешивали 1 ч при 20° и избыток LiAlH_4 разложили этилацетатом. После обычной обработки получили масло, которое растерли с гексаном и кристаллизовали из смеси гексан — ацетон. Выход тетрагидрогиперфорина (IX) 410 мг (76%), т. пл. $151-152^\circ$; ИК (нуйол, ν , см^{-1}): 3510, 3250 (ш), 1720, 1590 (ш); УФ: $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}^+}$ 277 нм (ϵ 13 000), $\lambda_{\text{макс}}^{\text{HO}^-}$ 303 нм (ϵ 21 000); ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,93 (3H, д, J 7 Гц), 1,05 (3H, д, J 7 Гц), 1,28 (3H, с), 1,5—1,75 (24H), 3,96 (1H, с), 4,56 (1H, с), 4,9—5,2 (4H, м), 10, 47 (1H, с). Найдено: M 540 (после обработки D_2O найдено M 543). $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_4$. Вычислено: M 540.

Ацилирование тетрагидрогиперфорина. Раствор 220 мг тетрагидрогиперфорина (IX) в 2 мл уксусного ангидрида и 2 мл пиридина выдержали 16 ч при 20° . После обычной обработки и препаративной ТСХ (кремневая кислота, гексан — эфир, 4:1) получили 200 мг (85%) моноацетата тетрагидрогиперфорина (X), т. пл. $85-87^\circ$ (из ацетонитрила); ИК (CCl_4 , ν , см^{-1}): 3540, 3480, 1775, 1650; ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,67 (3H, д, J 7 Гц), 1,07 (3H, д, J 7 Гц), 1,5—1,8 (24H), 2,25 (3H, с), 3,92 (1H, с), 4,2 (1H, шс), 4,9—5,2 (4H, м). Найдено: M 582 (после обработки D_2O найдено M 584). $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}_5$. Вычислено: M 582.

В раствор 50 мг моноацетата тетрагидрогиперфорина (X) в 3 мл бензола и 0,5 мл безводного пиридина при 0° пропускали в течение 2 мин фосген, а затем в течение 5 мин ток диметиламина. Реакционную смесь оставили на 2 ч при 20° , разбавили эфиром и промыли 2 н. HCl . После препаративной ТСХ (кремневая кислота, гексан — эфир, 4:1) получили 50 мг (95%) карбоната енолацетата тетрагидрогиперфорина (XI); ИК (CCl_4 , ν , см^{-1}): 1772, 1765, 1670, 1635; ЯМР (CCl_4 , δ , м. д.): 1,15—1,35 (9H), 1,5—1,8 (24H), 2,25 (3H, с), 4,17 (1H, с), 4,38 (1H, шс), 4,8—5,15 (4H, м). Найдено: M 608. $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_6$. Вычислено: M 608.

Окисление С-метилгиперфорина. К 1,1 г С-метилгиперфорина (V) в 80 мл трет-бутанола последовательно прибавили при перемешивании 1,5 г K_2CO_3 в 35 мл воды и в течение 1 ч раствор 236 мг KMnO_4 и 11 г $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 48 мл 1 н. NaOH и 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 16 ч, избыток окислителя разрушили 5 мл этиленгликоля, бутанол отогнали в вакууме, раствор подкислили 10% H_2SO_4 до pH 3 и экстрагировали эфиром. После обычной обработки экстракт хроматографировали на колонке с кремневой кислотой, элюируя смесями бензол — ацетон, 4:1, 3:1 и 2:1. Выход метилгиперфориновой кислоты (VI) 730 мг (72%), R_f 0,4 (кремневая кислота II акт., бензол — ацетон, 4:1); ЯМР ($\text{C}_6\text{H}_6 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, δ , м. д.): 0,83 (3H, с), 0,98 (3H, д, J 7 Гц), 1,15 (3H, д, J 7 Гц), 1,3 (3H, с), 2,97 (2H, с), 2,65 и 2,92 (2H, дд, J 17 Гц), 1,97—2,7 (10H). Найдено: эквивалентный вес (титрованием 0,1 н. NaOH) 130. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4 \cdot (\text{CO}_2\text{H})_4$. Вычислено: эквивалентный вес 127,5.

Тетраметилловый эфир (VII) получен из кислоты (VI) в эфирном растворе действием CH_3N_2 . Т. пл. $102-104^\circ$ (из метанола); ИК (КВг, ν , см^{-1}): 1740, 1705 (ш), 1695; УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 298 нм (ϵ 250); ЯМР (C_6H_6 , δ , м. д.): 0,81 (3H, д, J 7 Гц), 0,98 (3H, с), 1,02 (3H, д, J 7 Гц), 1,39 (3H, с), 2,81 (2H, с), 2,47 и 2,80 (2H, дд, J 17 Гц), 3,1—3,25 (12H); ЯМР (CCl_4 , δ , м. д.): 0,75 (3H, с), 0,87 (3H, д, J 7 Гц), 1,1 (3H, д, J 7 Гц), 1,42 (3H, с), 2,46 и 2,76 (2H, дд, J 17 Гц), 2,86 (2H, с), 3,16 (3H, с), 3,20 (3H, с), 3,23 (3H, с), 3,28 (3H, с).

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстров Н. С., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Чернов Б. К., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1976) Докл. АН СССР, 226, 338—341.
2. Гуревич А. И., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Поправко С. А., Рябова И. Д., Чернов Б. К., Дербенцева Н. А., Айзенман Б. Е., Гарагуля А. Д. (1971) Антибиотики, 510—512.
3. Bystrov N. S., Chernov B. K., Dobrynin V. N., Kolosov M. N. (1975) Tetrahedron Lett., 2791—2794.

4. Быстров Н. С., Г'упта Ш. Р., Добрынин В. Н., Колосов М. Н., Чернов Б. К., Червин И. И., Яковлев Г. И., Айзенман Б. Е., Дербянцева Н. А. (1976) Докл. АН СССР, 226, 88—90.

Поступила в редакцию
24.XI.1977

CHEMISTRY OF HYPERFORIN. VI. GENERAL CHEMICAL CHARACTERIZATION

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

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

Several reactions of the antibiotic hyperforin and its derivatives were studied, namely: acylation, C- and O-alkylation, catalytic hydrogenation, reduction with lithium aluminium hydride, and permanganate-periodate oxidation. The study resulted in identification of hyperforin as a bicyclic enolic tetraketone with four side chains, each terminating in isobutenyl group.
