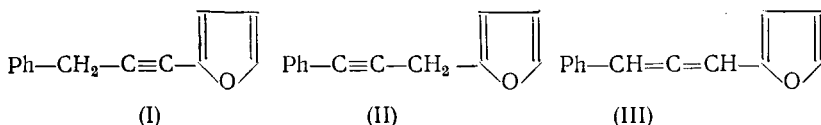


УДК 547.317.8:547.9

СТРУКТУРА И БИОГЕНЕЗИС ПРИРОДНЫХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ *

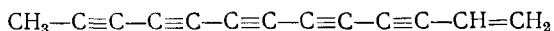
Гэн Накаминами

Одним из первых ацетиленовых соединений, открытых в природе, была карлина-окись (I), выделенная в 1890 г. Земмлером¹ в качестве основного компонента очищенного эфирного масла *Carlina acaulis*. Земмлер предложил три возможные гипотетические формулы карлина-окиси:



Считая, однако, что ацетиленовые соединения не могут существовать в природном состоянии, Земмлер рассматривал алленовую формулу (III) как единственно справедливую, правильно выражающую действительную структуру этого соединения.

Впоследствии, в период 1933—1935 гг., Гильману, Пфау и другим исследователям² удалось впервые констатировать, что структуре карлина-окиси полностью отвечает формула (I), а в послевоенные годы точка зрения Земмлера была окончательно опровергнута постепенным открытием целой гаммы природных полииновых соединений, число которых в настоящее время уже превысило 100. Характерно, что среди них содержится группа веществ формулы:



Такие высоконенасыщенные соединения вполне основательно рассматриваются как чрезвычайно неустойчивые.

Открытие этих соединений, представляющее очень важный шаг в области изучения природных ацетиленов, было подготовлено интенсивными экспериментальными работами всех предшествующих лет в области синтеза полииновых соединений, причем исключительную роль сыграло применение метода ультрафиолетовой спектроскопии. Важнейшее значение имело и бурное развитие химии антибиотиков, начиная с пенициллина: в частности, открытие микроорганизмов, генерирующих полиины, явилось новым эффективным методом исследования биогенезиса полиинов и дало возможность подойти к рассмотрению их последующих превращений.

Исследования в этом направлении, находящиеся пока в начальной стадии, основаны на прочном методическом фундаменте. Следует отметить также важность метода сравнения структур большого количества соединений, дающего возможность строить достаточно обосно-

* Перевод с японского М. К. Овечкина из журнала Юки госэй Кагаку, 21, № 10, 751—765 (1963), под ред. А. М. Сладкова.

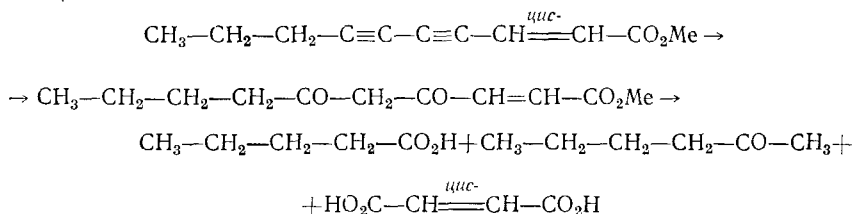
ванные гипотезы о биогенезисе последних и определять направление дальнейших исследований.

Определению структуры, синтезу и другим проблемам, связанным с исследованием природных ацетиленовых соединений, посвящен ряд фундаментальных работ^{3, 4, 5}; исходя из этого, автор настоящей статьи счел возможным ограничиться рассмотрением структуры и биогенезиса лишь наиболее характерных представителей этого класса соединений.

СТРУКТУРА И БИОГЕНЕЗИС ПРИРОДНЫХ ПОЛИИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Среди высших растений наибольшее количество ацетиленовых соединений способны генерировать различные виды семейства сложноцветных.

В 1935 г. Вильямсу и другим советским исследователям⁶ удалось выделить кристаллический компонент очищенного эфирного масла азербайджанской *Lachnophyllum gossypium* Bg., принадлежащей к семейству сложноцветных; полученному компоненту было дано название лахнофиллум-эфира. Советские химики установили, что в щелочной среде этот эфир разлагается с образованием метилбутилкетона, *n*-валерьяновой и малеиновой кислот:



На основании этого авторы констатировали, что исследуемое вещество имеет *цис*-структуру, которой полностью соответствует формула (IV) (см. табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

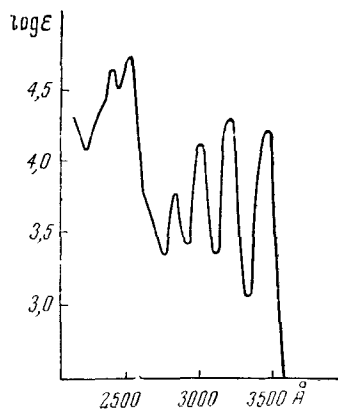
C₁₀ — эфиры, выделенные из *Compositae*

		Ссылка на литературу
CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · C≡C · C≡C · CH=CH · CO ₂ Me (IV)	<i>цис-lachnophyllum</i> <i>транс-lachnophyllum</i>	6 8
CH ₃ · CH=CH · C≡C · C≡C=CH=CH · CO ₂ Me (V)	<i>2-цис-8-цис matricaria</i> <i>2-транс-8-цис matricaria</i>	7 9
CH ₃ · CH=CH · C≡C · C≡C · CH ₂ · CH ₂ · CO ₂ Me (VI)	<i>8-цис-α,β-dihydromatricaria</i>	9
CH ₃ · C≡C · C≡C · C≡C · CH=CH · CO ₂ Me (VII)	<i>цис-dehydromatricaria</i> <i>транс-dehydromatricaria</i>	10 11

В 1941 г. Сёренсен и Стене⁷ (Норвегия) осуществили анализ экстракта *Matricaria inodora* L., также принадлежащую к семейству сложноцветных. Кроме других веществ им удалось выделить матрикариа-эфир. Результаты щелочного гидролиза, каталитического восстановления и некоторых других реакций позволили авторам утверждать, что структура матрикариа-эфира описывается формулой (V) (см. табл. 1).

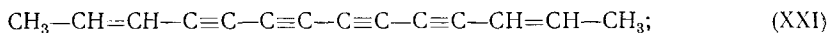
На рисунке представлен УФ спектр поглощения *цис*-дегидроматрикариа-эфира (VII). Совершенно аналогично ему, УФ спектры всех полииновых соединений состоят из большого количества отчетливо выраженных полос поглощения, занимающих расстояние, характеризующееся величиной порядка 2100 см^{-1} ; эти полосы поглощения рассматриваются как обусловленные валентными колебаниями связи $\text{C}\equiv\text{C}$.

Таким образом, полиины проявляют характеристическое УФ поглощение, благодаря которому определение их в маслах не представляет больших затруднений. Исключительная важность такой методики очевидна. Используя метод УФ спектроскопии, Сёренсен и другие осуществили систематическое исследование экстрактов растений, принадлежащих к семейству сложноцветных, и пришли к заключению, что в них часто встречаются соединения, имеющие *цис*-(IV), *цис-цис*-(V) и *цис*-(VII) структуры^{4,5}. Кроме того, этим же исследователям удалось выделить в чистом виде углеводороды, спирты и кетоны, показанные в табл. 2.



УФ спектр *цис*-дегидроматрикариа-эфира

Углеводороды (VIII) и (IX) получили соответственно наименования «4100» и «3915» — по крайним значениям поглощения в длинноволновой части УФ спектра. «4100» представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета; в природном полииновом соединении оно является первичным хромофором. Оба вещества чрезвычайно неустойчивы: так, например, на поверхности кристаллов «4100» даже при -15° через несколько минут образуется полимер; процесс сопровождается окрашиванием. УФ спектр вещества «3915» характеризуется чрезвычайно близким сходством со спектром заведомо известного тетрадекадиен-2,12-тетраина-4,6,8,10



на основании этого Сёренсен и другие¹³ пришли к выводу, что структура «3915» описывается формулой



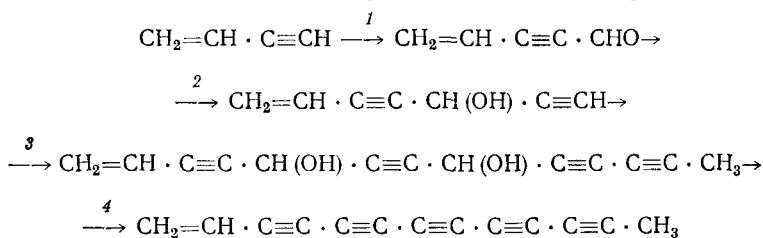
Из-за чрезвычайно малого количества образца выход насыщенного углеводорода, полученного каталитическим восстановлением (XXII), оказался совершенно недостаточным для идентификации, и потому при определении длины цепи была допущена ошибка: Сёренсен утверждал, что это углеводород ряда C_{12} . Однако впоследствии встречный синтез этого соединения был осуществлен Джонсом и другими^{14,15}, и в формулу было внесено исправление, изменено число углеродных атомов с 12 на 13 (C_{13}) (формула IX). В последнее время в связи с широким использованием газового хроматографического анализа процесс идентификации восстанавливаемых веществ радикальным образом упростился, поскольку отпала необходимость их выделения. Первоначальное предположение о том, что структура вещества «4100» описывается формулой (VIII), вытекало только из данных УФ спектроскопии; впоследствии правильность этого предположения была подтверждена

ТАБЛИЦА 2

Полиины, выделенные Сёренсеном из растений семейства сложноцветных

		Ссылки на литера- туру
$\text{CH}_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ (VIII)		12
$\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ (IX)	11-цис; 11-транс	13, 14, 15
$\text{C}_{13} \text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ (X)	3-цис	16
$\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{Ph}$ (XI)		16
$\text{CH}_3 \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ (XII)		13
$\text{CH}_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{Ph}$ (XIII)		17
$\text{C}_{10} \text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$ (XIV)	{ 2-транс-8-транс 2-транс-8-цис 4-цис	18
$\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$ (XV)		19
$\text{CH}_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$ (XVI)	5-цис	19
$\text{C}_{13} \text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \text{OAc}$ (XVII)	2-транс	19
$\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$ (XVIII)	10-цис	20
$\text{Ph} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$ (XIX)	транс	13
$\text{C}_{14} \text{CH}_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$		10, 21

Джонсом и другими¹⁵, которым удалось синтезировать и идентифицировать это вещество. Синтез осуществляли по следующей схеме:

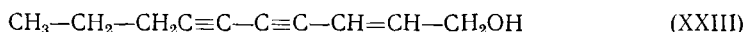


1—EtMgBr; HCONMe₂, 2—HC≡CMgBr,
3—EtMgBr; CH₃·C≡C·C≡C·CHO, 4—SOCl₂—пиридин; EtOK.

В процессе синтеза возникали настолько большие затруднения, что Джонс специально останавливался на них и подчеркивал, что их ни в коем случае нельзя игнорировать²².

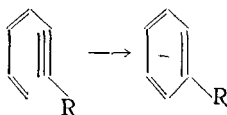
Осуществление синтеза веществ «3915» и «4100», а также определение их структуры, можно, по-видимому, рассматривать как один из показателей технических возможностей современной органической химии. Соединение «3915», очень часто встречающееся в растениях семейства сложноцветных, в свою очередь, содержится, причем в довольно больших количествах, в таких растениях, как далия (георгины) и в некоторых видах *Coreopsis*, подвергавшихся прежде многочисленным исследованиям. Совершенно очевидно, значительное запоздание его открытия объясняется тем, что не был применен метод ультрафиолетовой спектроскопии¹⁹.

Спирт, соответствующий ацетату (XIV) (табл. 2), представляет собой продукт восстановления матрикарна-эфира (V). Совершенно аналогично ему лакнофиллол



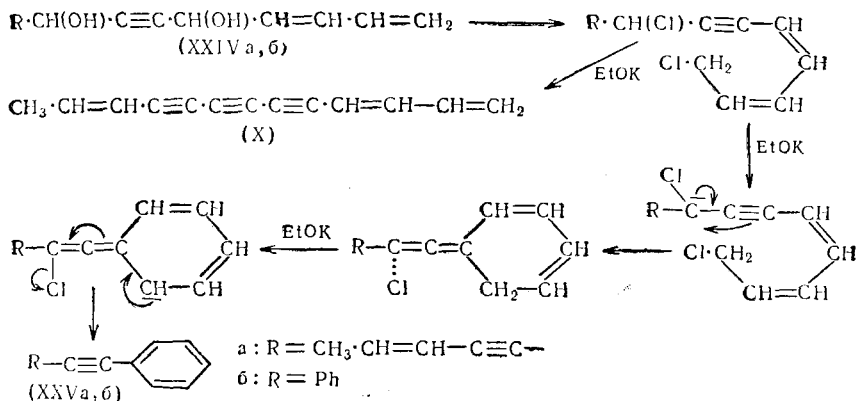
соответствующий лакнофиллум-эфиру, был открыт в корнях *Aster tataricus*²³.

При сравнении строения ацетатов (XVIII) и (XIX) выясняется чрезвычайно интересная особенность, а именно — что обоим соединениям соответствует одна и та же брутто-формула $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$, причем цепь, образуемая семью углеродными атомами (начиная с правого конца) ацетата (XVIII), т. е. его пентадиенольная структура, идентична цепи ацетата (XIX) без фенильной группы. Совершенно аналогичная корреляция наблюдается и между углеводородами (X) и (XI). Все эти явления дают возможность предположить, что *in vivo* бензольные ядра образуются путем циклизации диенов^{4, 19}.

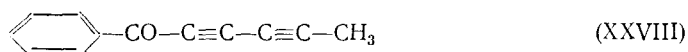


Во всяком случае, то, что из идентичных веществ, описанных выше, образуются минимум две различные структуры, можно рассматривать практически доказанным. Так, в полном соответствии с этим, (X) и (XI) содержатся в одном и том же растении, принадлежащем к роду *Coreopsis*. Такая схема образования бензольного ядра принципиально отлична от механизма образования бензола из уксусной кислоты, открытого Бирчем²⁴: с другой стороны, известно, что из уксусной кислоты образуется полиенин, и потому можно предположить, что между двумя этими процессами существует самая тесная связь⁴. С точки зрения органической химии, наличие другой схемы процесса в данном случае совершенно неизбежно.

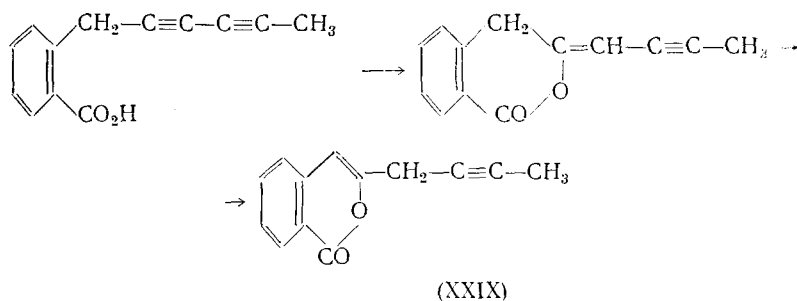
Известен также процесс, обладающий некоторым сходством с рассмотренным и протекающий *in vitro*. Для синтеза соединения (X) Сёренсен и другие подвергали гликоль (XXIV, а) воздействию тионилхлорида, превращая его в дихлорид, после чего обрабатывали последний этилатом калия. УФ спектр полученного соединения показал наличие бензольного ядра; таким образом, продукт представляет собой (XXV, а).



Второй полиин, который был выделен из *Artemisia capillaris*, представляет собой капиллин. Иман и другим³⁴ удалось доказать, что очищенное эфирное масло этого растения обладает ярко выраженным фунгицидным действием, и экстрагировать из него капиллин



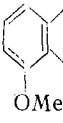
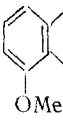
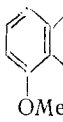
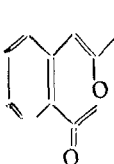
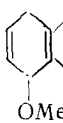
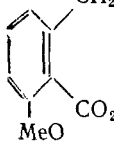
Установлено, что из всех известных в настоящее время антибактериальных веществ капиллин является наиболее активным. Структура его была определена и подтверждена встречным синтезом. Капиллин легко образуется из капиллена в результате чрезвычайно интенсивного окисления последнего на воздухе^{31, 32}. В 1960 г. Харада, Ногут и другим³⁵ удалось выделить из *Artemisia capillaris* капиллярин XXIX и идентифицировать его:



Еще задолго до этого было известно несколько изокумариновых производных капиллярина в природном состоянии, однако все они содержали дигидроизокумариновые ядра с Δ^3 насыщенными C—C свя-

ТАБЛИЦА 3

Соединения, родственные капиллену

$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}_3$ (XXVII)	$\text{CH}_2 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{CH}$ (XXXVI)
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{CH}$ (XXX)	
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{SCH}_3$ (XXXI)	$\text{CH}(\text{OAc}) \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}_3$ (XXXVII)
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OAc}) \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}_3$ (XXXII)	
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}_3$ (XXVIII)	$\text{CH}(\text{OAc}) \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{CH}$ (XXXVIII)
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{CH}$ (XXXIII)	
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{SCH}_3$ (XXXIV)	$\text{CO} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}_3$ (XXXIX)
 (XXIX)	
$\text{CH}_2 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}_3$ (XXXV)	
	

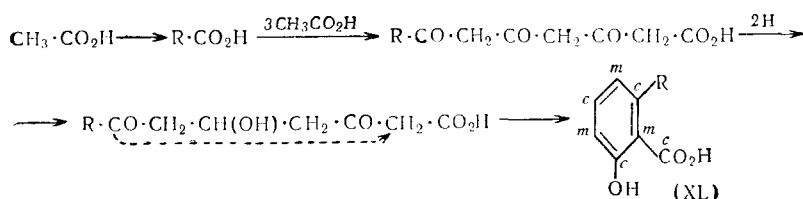
зями; таким образом, первым открытым соединением, содержащим скелет изокумарина, был капиллярин³⁵. Имеются все основания утверждать, что соединение такой специфической структуры образуется из *o*-замещенной бензойной кислоты по приведенной выше схеме.

В начале 1960-х гг. Больман и другие³⁶ открыли ряд соединений (включая капиллен, капиллин и капиллярин), характеризующихся чрезвычайно близким сходством между собой; эти соединения показаны в табл. 3.

Присутствие соединений указанного ряда было открыто в *Artemisia dracunculus* L., являющейся ближайшим родственником *Artemisia capillaris*, в *Chrysanthemum frutescens* L., произрастающей на Канарских островах и в Японии, а также в *C. segetum* L. С точки зрения структуры все соединения рассматриваемого ряда характеризуются следующими четырьмя особенностями:

1. Вследствие того, что одна метиленовая группа находится в середине молекулы, сопряжение либо нарушается, либо под влиянием имеющейся карбонильной группы молекула превращается в кросс-сопряженную систему (кроме природных полиинов, такие случаи в других природных соединениях крайне редки).

2. Как в фрутесцине, так и в его производных (XXXV)—(XXXIX), карбоксильные и метоксильные группы расположены так же, как в природных фенолах; образуется конфигурация, описываемая формулой (XL):



3. В концевых группах десметилкапиллена (XXX) содержатся свободные этильные группы, однако из высших растений соединений такого типа выделить пока не удалось. Капиллен формулы (XXVII), в отличие от (XXX), содержит по крайней мере одну метильную группу; в остальном строение обоих соединений совпадает. Кроме указанного случая, в табл. 3 приведены еще три группы соединений, столь же сходных по составу.

4. Соединения формул (XXXI) и (XXXIV) имеют структуру эфиров тиоенолов, что дает возможность строить предположения о биогенезе этих соединений.

Вообще природные фенолы типа (XL) образуются из уксусной кислоты по схемам, принципиально сходным с указанной выше, причем Бирчу²⁴ удалось показать, что расположение метильных (*m*) и карбоксильных (*c*) групп также аналогично вышеуказанному. Ранее уже говорилось, что положение заместителей в фрутесцине и в его производных (XXXV)—(XXXIX) совершенно идентично положению заместителей в соединении (XL), и потому вполне возможно предположить, что и механизм образования этих соединений аналогичен описанному выше. Этот механизм принципиально отличается от схемы образования диенина. Соединения (XXXVII), (XXXVIII) и (XXXIX) содержат кислородные функциональные группы в бензильном радикале, однако если допустить, что CH_2 -группа бензила образуется из метильной группы уксусной кислоты, то это, по-видимому, может показаться несколь-

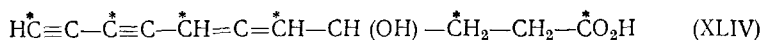
ко странным. Бирч²⁴ установил, что практически, в том случае, когда в боковых цепях природных фенолов типа (XL) содержатся карбонильные группы, по отношению к бензольному ядру они находятся в β -положении. Однако процесс гидрирования ненасыщенной связи или окисления в боковой цепи протекает очень легко и с биологической точки зрения; в ряде работ удалось доказать, что углерод, замещенный в полииновых соединениях кислородсодержащей функциональной группой, образуется из метильной группы³⁷. Выше уже говорилось, что и *in vitro* капиллен чрезвычайно легко подвергается автоокислению. Четкое истолкование того, что боковые цепи фрутесцина (XXXV), а также его производных (XXXVII), (XXXIX) состоят из нерегулярного числа углеродных атомов, представляется весьма затруднительным.

Природный фенол типа (XL) образуется из уксусной кислоты, в результате чего число углеродных атомов в его боковых цепях нечетное. Это следует рассматривать в непосредственной связи с механизмом образования свободного этинила, однако, прежде чем переходить к нему, необходимо остановиться на полиинах, генерируемых микроорганизмами.

В 1952 г. научный сотрудник Нью-Йоркского ботанического сада Энчел³⁸ на основании данных УФ спектроскопии нашел, что антибиотик, выделяемый *Clitocybe diatrete* (одним из видов *Basidiomycetes*, принадлежащих к обширному классу грибов), представляет собой полииновое соединение, и предложил его гипотетическую структуру. Через несколько лет Эшворс и другие³⁹ синтезировали диатретины I (XLI) и II (XLII) и таким образом подтвердили правильность предположений Энчела. Впоследствии был открыт микромицин (XLIII) и ряд других полиинов, проявляющих антибактериальное действие, причем исследования были распространены и на те полиины, которые не являются антибиотиками. Так, Джонс и другие²² провели УФ спектральный анализ экстрактов примерно из 300 видов *Basidiomycetes*, и благодаря этому, в настоящее время известно около 50 полиинов, генерируемых микроорганизмами (см. табл. 4)²².

Как видно из табл. 4, все без исключения природные полиины, которые удалось выделить до настоящего времени, в том числе и содержащиеся в высших растениях, представляют собой линейные соединения. За исключением единичных случаев, на концах тех цепей, которые состоят из четного числа углеродных атомов, содержатся либо карбоксильные группы, либо их легко образующиеся производные. Явление это дает возможность предполагать, что, во-первых, с точки зрения биогенезиса, полиины обладают очень близким сходством с алифатическими кислотами, и, во-вторых, образуются из уксусной кислоты.

Детальному рассмотрению этого вопроса посвящена работа Бью-Локка и других³⁷. Авторы пришли к следующему заключению. Уксусная кислота, меченая C^{14} по карбоксильной группе, поглощается базидомицетом В.841. В выделяющейся немотиновой кислоте атомы C^{14} распределяются, как представлено в формуле (XLIV); таким образом, из 6 молекул уксусной кислоты образуется цепочка со связями «голова к хвосту».



То, что атом углерода, несущий гидроксил, образуется из метильной группы уксусной кислоты, особенно интересно в связи с наличием функциональной кислородной группы в бензильном положении фрутес-

Полиины, генерируемые микроорганизмами

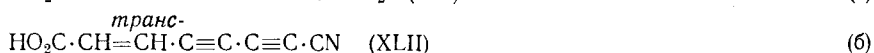
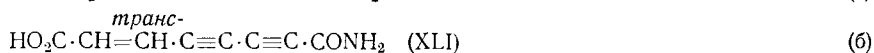
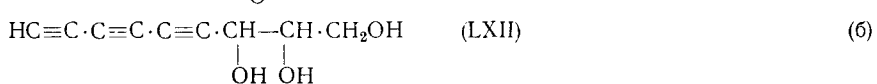
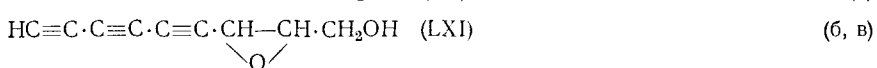
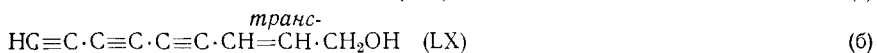
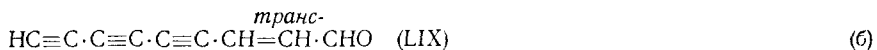
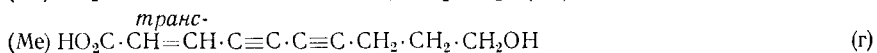
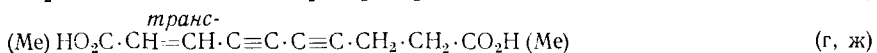
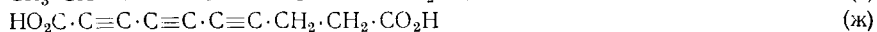
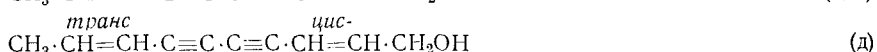
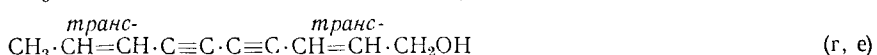
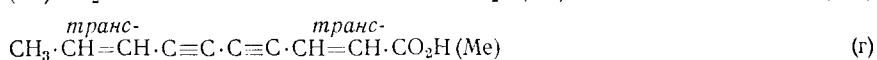
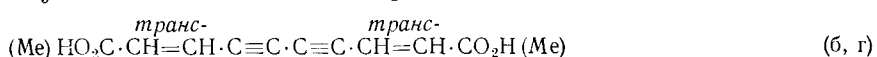
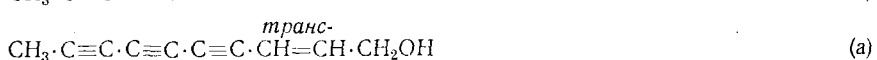
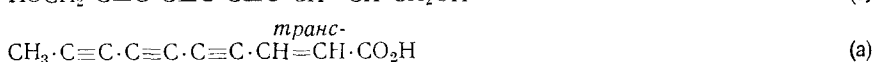
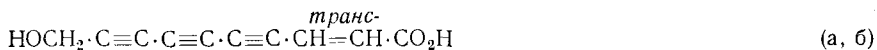
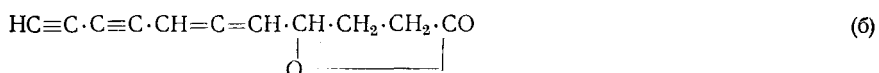
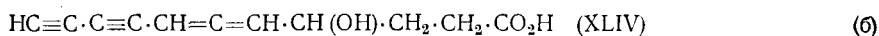
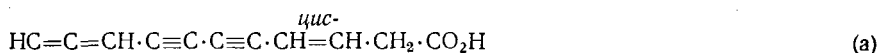
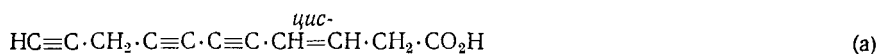
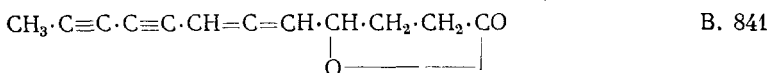
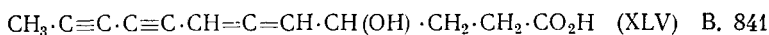
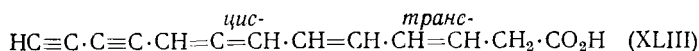
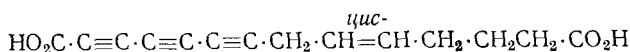
C₈(a) *Agrocybe dura*(б) *Clitocybe diatreta*(в) *Polyporus anthracophilus*(г) *Daedalea juniperina*C₉C₁₀

ТАБЛИЦА 4 (продолжение)

- (a) *Pleurotus ulmarius*
 (б) *Tricholoma paneolum*
 (в) *Coprinus quadrididus*
 (г) *Polyporus anthracophilus*
 (д) *Polyporus guttulatus*
 (е) *Bellis perennis*
 (ж) *Merulius lachrymans*

C₁₁(a) *Drosophila subatrata*(б) B. 841, *Poria corticola*, *Poria tenuis*C₁₂C₁₃*Nocardia acidophilus*C₁₄*Poria sinuosa*

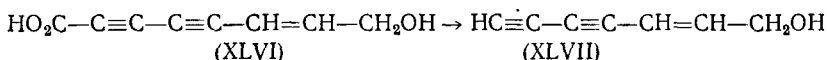
циновых производных (XXXVII), (XXXVIII) и (XXXIX), представленных в табл. 3.

Из табл. 4 видно, что те из полиинов (генерируемых микроорганизмами), которые образованы нечетным числом углеродных атомов, за редким исключением, содержат на одном конце цепи свободную этинильную группу; однако в том случае, когда количество атомов углерода выражается четным числом, такая группа отсутствует. Из табл. 4 видно далее, что на одном конце цепи полиинов четного ряда содержится либо карбоксильная группа, либо ее производное, а на другом — либо метильный радикал, либо группа, образующаяся при его окислении (например, CH₂OH, —CHO, —CO₂H и т. д.). Это свиде-

тельствует о том, что в микроорганизмах чрезвычайно легко образуется ω -кислота²².

Основываясь на описанных фактах, Джонс и другие пришли к выводу, что полииновые соединения нечетного ряда образуются, по всей вероятности, в результате декарбоксилирования α,β -ацетиленкарбоновых кислот, содержащих четное число углеродных атомов²².

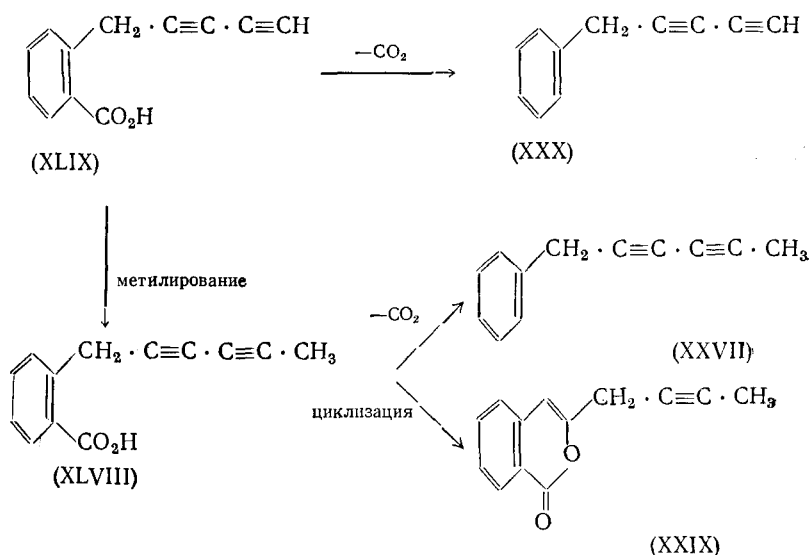
Одновременно с немотиновой кислотой (XLIV), В.841 генерирует одиссиновую кислоту (XLV). Сравнивая структуры обоих соединений, Бью-Локк и другие³⁷ нашли, что концевая метильная группа одиссиновой кислоты обязана своим происхождением двенадцатому углеродному атому образующегося продукта конденсации 6 молекул уксусной кислоты, по аналогии с образованием немотиновой кислоты; таким образом, изложенные выше соображения были косвенно подтверждены. Новое подтверждение было найдено в 1960 г. Гарднером и другими⁴⁰, установившими, что при декарбоксилировании 8-оксиоктен-6-2,4-диинкарбоновой кислоты (XLVI), полученной из экстракта клеток *Coprinus quadrifidus* (вид Basidiomycetes), образуется гептен-2-диин-4,6-ол-1 (XLVII):



К группе производных капиллена (см. табл. 3), содержащих концевые этильные группы, принадлежат одновременно как соединения нечетного ряда (например, десметилкапиллен (XXX), десметилкапиллин (XXXIII), так и четного (десметилфрутесцин (XXXVI), десметилфрутесцинолацетат (XXXIII), и в настоящее время интерпретация этого факта представляется весьма затруднительной. Можно утверждать, что как фруктесцин (XXXV), так и фруктесцинолацетат (XXXVIII) образуются в результате разложения соединений с более длинными цепями и деметилируются по бактериальному механизму Джонса, описанному выше; десметиленные производные четного ряда, по-видимому, образуются из уксусной кислоты, после чего их концевые этильные группы метилируются. Последний вывод подтверждается реакционной способностью свободных этильных групп, а также довольно частым О-, N- и С-метилированием образовавшихся продуктов.

Корреляция между капилленом (XXVII), капиллином (XXVIII) и соответствующими деметилированными производными (XXX) и (XXXIII), также во многом еще не ясна: и капиллен (XXVII), и капиллярин (XXIX) выделяются из одного и того же растения, и потому логично было бы утверждать, что капиллен образуется при декарбоксилировании кислоты (XLVIII), которая является общим исходным веществом для обоих этих соединений. Однако, если согласиться с данным предположением, то и в рассматриваемом случае возникнет такая же проблема, которая до настоящего времени не разрешена для фруктесцина, а именно — полная невозможность опровергнуть предположение о первоначальном образовании кислоты (XLIX), состоящей из четного числа углеродных атомов. Окончательное решение данной проблемы потребует многочисленных исследований.

Что касается биогенезиса полиинов нечетного ряда, содержащихся в высших растениях, то одна из наиболее глубоких теорий данного вопроса разработана Больманом. В 1958 г. Больман с сотрудниками⁴¹ выделил из *Centauraea* группу полииновых соединений, показанных в табл. 5. Все они состояли из нечетного числа углеродных атомов; сопоставляя это с тем, что все без исключения полиинкарбоновые кис-



лоты, выделенные из высших растений, являются кислотами четного ряда, Больман⁴¹ выдвинул гипотезу о том, что полиины нечетного ряда образуются в результате декарбоксилирования соответствующих полиинкарбоновых кислот.

Джонс провел точный структурный анализ уже известных полиинов нечетного ряда и нашел следующее. Из табл. 5 видно, что на одном конце цепи таких полиинов содержится метильная или оксиметильная группа, а на другом — винильная группа или ее производное. Поскольку соединения, содержащие свободную этинильную группу (такие, как десметилкапиллен или аналогичные ему), в то время

ТАБЛИЦА 5

Полиины нечетного ряда, выделенные из *Centaurea*

	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	«3915»
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	
C_{13}	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{Cl}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$	
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{Cl}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$	
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OAc}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$	
C_{15}	$\text{CH}_3 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OAc}) \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$	<i>Centaurea</i> X ₁
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OAc}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OAc}$	<i>Centaurea</i> X ₂
C_{17}	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	<i>Centaurea</i> X ₃ { <i>транс-транс-</i> <i>транс-цис-</i>
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	<i>Centaurea</i> X ₄

еще не были открыты, Джонс пришел к выводу, что декарбоксилирование, протекающее в высших растениях, либо предваряется, либо сопровождается α, β -восстановлением²². Следует подчеркнуть, однако, что в настоящее время соединения, содержащие свободные этинильные группы, открыты и в высших растениях.

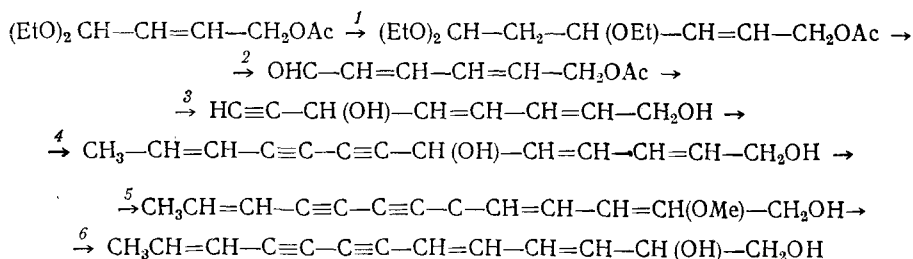
Больман осуществил систематическое исследование растений, принадлежащих к семейству сложноцветных, и из *Centaurea* (а также из некоторых других) ему удалось выделить и идентифицировать серию полииновых соединений ряда C_{13} , представленных в табл. 6.

ТАБЛИЦА 6

Линейные полиины, выделенные Сёренсеном из растений семейства сложноцветных

	Ссылки на литературу
$ОСН \cdot CH=CH \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH_2$ (L)	42
$CH_3C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot \underset{\diagup \quad \diagdown}{CH-CH_2}$ (LI)	28
$CH_3 \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot CH(Cl) \cdot CH_2OR$ R=H, R=Ac (LII)	26
$CH_3 \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot CH=CH_2 \cdot \underset{\diagup \quad \diagdown}{CH=CH_2}$ (VLI)	43
$CH_3 \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot \underset{\diagup \quad \diagdown}{CH-CH} \cdot CH=CH \cdot CH=CH_2$ (LIV)	43
$CH_3C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot \underset{\diagup \quad \diagdown}{CH-CH} \cdot CH=CH_2$ (LV)	44
$CH_3 \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot CH=CH \cdot CH_3 \cdot CH_2 \cdot OAc$ (LXIV)	45
$CH_3C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot CH=CH \cdot CH=CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OAc$	46
$CH_3 \cdot CH=CH \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot \underset{\diagup \quad \diagdown}{CH-CH_2}$	26
$CH_3 \cdot CH=CH \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot CH(OR) \cdot CH_2OH$ R=H, R=Ac	26
$CH_3 \cdot CH=CH \cdot C \equiv C \cdot C \equiv C \cdot CH=CH \cdot CH=CH \cdot CH(OR) \cdot CH_2 \cdot OR$ R=H, R=Ac (LIII)	26

Соединения (L), (LI), (LII) и (LIII) были, кроме того, синтезированы^{42, 47}. Ниже для примера дана схема синтеза гликоля (LIII), где R=H; необходимо подчеркнуть, что стадия, проходящая с использованием этилмагниибромида в качестве реагента в третьей стадии процесса, а также асимметричная конденсация, осуществляемая на четвертой стадии, исключительно важны вообще для синтеза природных полиинов, которые в большинстве своем асимметричны⁴⁸.

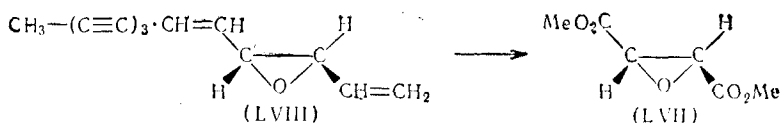


где: 1 — $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OEt}$; ZnCl_2 ; 2 — H_3PO_4 ; 3 — $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$;

4 — $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$; CuCl ; EtNH_2 ; 5 — $3N$ H_2SO_4 ; MeOH ; 6 — 10% H_2SO_4

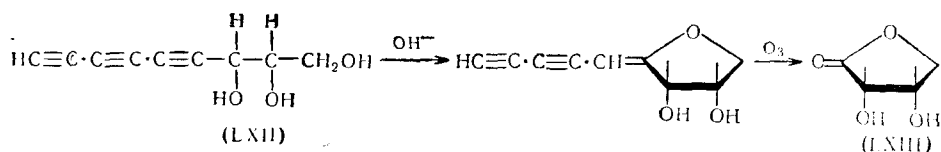
Первым полииновым альдегидом, который удалось открыть в высших растениях, был альдегид (L), выделенный из *Bidens leucanthus* L. вместе с углеводородами «3915», (IX), (XIII) и ацетатами (XVII), (XIX) (см. табл. 2). Соединения «3915» и (XVII) отличаются лишь степенью окисления концевых групп; в остальном их структуры полностью совпадают. Они представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, отличающиеся крайней неустойчивостью; присутствие их в *Bidens leucanthus* было открыто Сёренсеном при помощи спектрального анализа¹².

То, что эпоксиды (LIV) и (LV) были открыты совместно с углеводородом (LVI), дает возможность предполагать, что они образуются вследствие эпоксидирования последнего. При окислении эпоксид (LV) перманганатом калия с последующей этерификацией был получен уже известный (+) — *транс*-эфир дикарбоновой кислоты (LVII) абсолютной конфигурации. Основываясь на этом, Больман установил, что и исходный эпоксид имеет абсолютную конфигурацию, описываемую формулой (LVIII):



Сопоставляя эти данные с тем, что углеводород (LVI) является *транс-транс* изомером, Больман⁴⁹ пришел к заключению, согласно которому эпоксид (LV) представляет собой продукт прямого эпоксидирования соединения (LVI). Та же зависимость наблюдается и у полиинов, открытых в *Coprinus quadrididus* (*Basidiomycetes*); полиины (C_9) четырех типов (LIX), (LX), (LXI), (LXII), генерируемые этими бактериями, представлены в табл. 4.

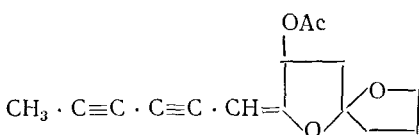
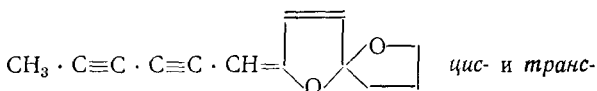
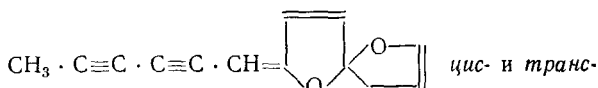
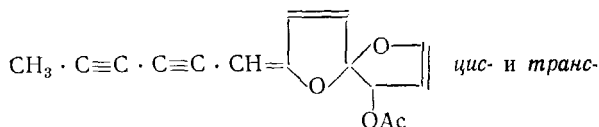
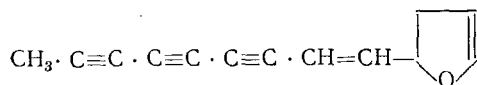
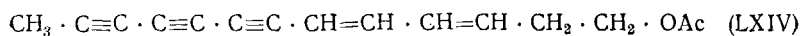
Абсолютная конфигурация триола (LXII) была установлена изомеризацией (LXII) щелочью с последующим окислением озоном, в результате чего был получен *l*-эритроновый лактон (LXIII):



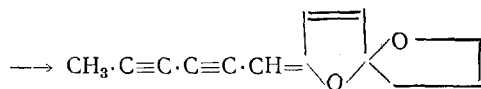
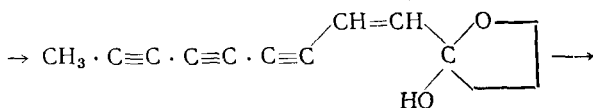
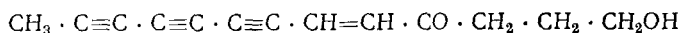
Транс-конфигурация эпоксид (LXI) была доказана встречным синтезом⁵⁰. На основании двух указанных положений Джонс и другие⁵⁰ пришли к выводу о том, что полиин (LXII) образуется вследствие *транс*-гидроксилирования полиина (LX), содержащего двойную связь, через стадию эпоксидирования последнего.

Ацетат (LXIV) был получен из *Chrysanthemum leucanthemum* L. Кроме него, из этого же растения Больману⁴⁵ удалось выделить 9 новых полиинов. Они приведены в табл. 7.

Эфиры енолов



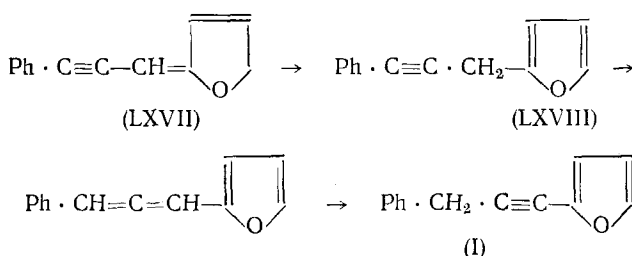
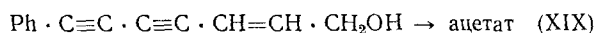
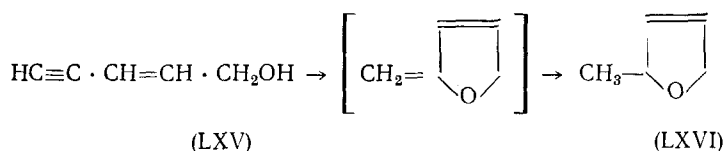
Наличие *цис-транс* структуры было доказано на основании данных, полученных методами ЯМР и УФ спектроскопии. Скелет каждого из рассматриваемых полиинов, являющихся эфирами енолов, построен из 13 углеродных атомов; с точки зрения структуры все они теснейшим образом связаны с линейным ацетатом (LXIV). Их биогенезис из линейного соединения может быть представлен следующими схемами:



Непосредственная связь ацетата (LXIV) с предшествующим веществом, по-видимому, не требует доказательств, так как все без исключения эфиры енолов, представленные в табл. 7, связаны с цепными соединениями, отличающимися только по степени насыщенности или окисления. Аналогичную зависимость наблюдал Больман и в ряде других случаев^{36, 45}.

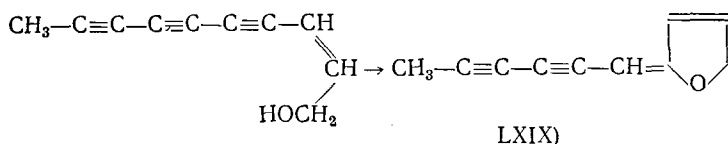
Касаясь генезиса енольных эфиров, необходимо рассмотреть механизм образования карлина-окси (I), поскольку предполагается стадия циклизации. Из *Carlina vulgaris*, которая по классификации очень

близка к *Carlina acaulis*, генерирующей карлина-окись (I), Сёренсен с сотрудниками выделил ацетат (XVIII), а из растений рода *Coreopsis* — ацетат (XIX). Как Сёренсен¹⁹, так и Джонс²² рассматривают оба эти ацетата как вещества, предшествующие карлина-окиси. Хайлборн и другие⁵¹ указывали, что в присутствии комплекса серная кислота — сульфат ртути, пентениол (LXV) превращается в 2-метилфуран (LXVI). При проведении такой реакции со свободным спиртом (XIX) образуется карлина-окись; общая схема процесса показана ниже. В случае свободного спирта (XVIII) необходимо допустить, что на другом конце цепи происходит циклизация диениновой группы в бензольную, но такой вариант уже был рассмотрен выше.



Попытки получить карлина-окись из спирта *транс*-структуры (XIX) синтезом по аналогичной схеме до сих пор были безуспешными, однако Джонсу²² удалось показать, что *цис*-изомер (XIX) в щелочной среде циклизуется и превращается в (LXVII), который, в свою очередь, окисляется, образуя изомер (LXVIII) карлина-окиси. Кроме того, в приводимой схеме предполагается перегруппировка тройной связи в (LXVIII) через стадию образования аллена; процессы такого типа уже достаточно хорошо известны⁴⁸.

Сёренсен с сотрудниками¹⁹ выделил из *Matricaria matricarioides* соединение, рассматриваемое как производное фурана (LXIX), и указал примерную схему его образования из *цис*-дегидроматрикарианола:

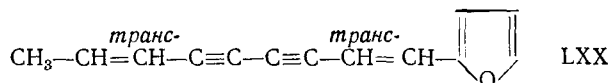


Несомненно, что большой интерес к соединению (LXIX) как к промежуточному продукту, образующемуся в процессе перехода от енинола к фурановому ядру, вполне оправдан; в этой связи необходимо отметить, что несколько позднее Больман⁴⁵ отверг предложенную

структурную формулу (LXIX). Впрочем, аналогичная промежуточная стадия наблюдается и у эфиров енолов, показанных в табл. 7. Изомеризация этих полиинов в фурановое ядро не происходит вследствие того, что один из углеродных атомов, который должен был бы встать в фуране в α -положение, является четвертичным.

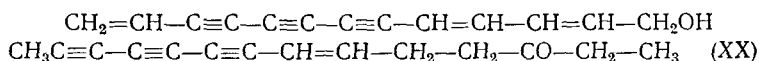
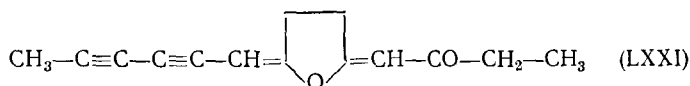
Кроме рассмотренных, известны следующие производные фурана.

В 1960 г. Ёсиока и другие⁵² выделили из *Atractylodes* (сложноцветные, произрастающие в северо-восточных областях Китая) атрактилозин (LXX), предложили его гипотетическую структуру и подтвердили ее правильность встречным синтезом:

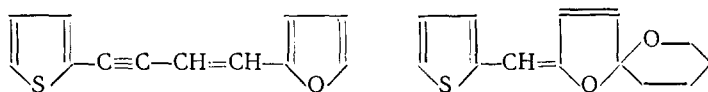


Логически правильным было бы представить генезис атрактилозина в виде схемы, аналогичной схеме образования карлина-окиси из спирта, однако, насколько известно автору обзора, соединений ряда C_{13} , которые содержали бы сопряженную систему данной структуры, до настоящего времени не найдено.

Больман с сотрудниками⁵³ обнаружил в *Tanacetum vulgare* L. присутствие (LXXI) и артемизиа-кетона (XX):



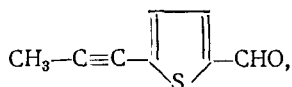
Таким образом, впервые было открыто соединение, которое аналогично (LXXII) содержит одновременно фурановое и тиофеновое ядра⁵⁴:



Полиины, содержащие тиофеновое ядро, составляют одну из наиболее обширных групп природных полиинов. Первым тиофеновым производным, открытым в природном состоянии, был тертиенил



выделенный Цехмайстером и Сиизе⁵⁵ из *Tagetes erecta*. В 1953 г. Челленджер и Холмс⁵⁶ высказали предположение, что получение тертиенила именно из растений семейства сложноцветных, генерирующих большое количество полиинов, не является случайным. Бесспорно, что для того времени, когда из природных тиофенов был открыт только тертиенил, а большинство полиинов, содержащихся в сложноцветных, оставалось еще неизвестным, — такое предположение явилось крупнейшим научным предвидением. Позднее, в 1955 г., из *Daedalea juniperina* (вид *Basidiomycetes*) Биркиншоу⁵⁷ выделил α -пропинил—тиофеновый альдегид:

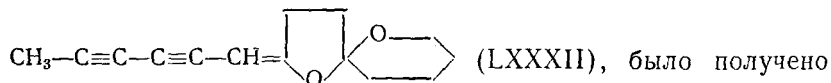


Все это дало, наконец, возможность правильно понять и истолковать предполагавшуюся зависимость. Все тиофеновые производные, которые удалось выделить до настоящего времени, представлены в табл. 8.

Как (LXXIV), так и (LXXV) соответствуют дегидроматрикариа-эфиру, но отличаются по положению места присоединения H_2S . Углерод, который соответствовал бы соединению (LXXVI), до настоящего времени неизвестен, однако, как говорилось выше, были открыты вещества, тесно с ним связанные: например, фенилгептатриин (XIII), эпоксид (LI), приведенный в табл. 6, и некоторые другие.

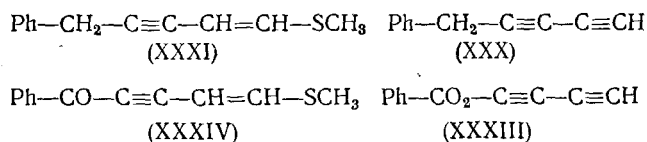
Соединения (LXXVII), (LXXVIII) и (LXXIX) были выделены из *Matricaria indora*. В последнем содержится, кроме того, артемизиа-кетон (XX) (см. табл. 2); его связь с (LXXVIII) и (LXXIX), в концевых группах которых отсутствует метильный радикал, совершенно очевидна. Аналогичная зависимость наблюдается между (LXXX) и «4100» (VIII) (см. табл. 2); первый был выделен в лаборатории голландской фирмы Филлипс Роксан из *Tagetes erectus* L.⁶¹ Исследователи указали, что в данном растении содержатся два вещества, стимулирующих активность шелкопряда: тертиенил Цехмайстера и второе — гораздо более активное — соединение (LXXX). Основываясь на данных спектрального анализа, Сёренсен¹⁹ выразил сомнение в правильности гипотетической структурной формулы (LXXX), однако Больману⁶⁰ удалось осуществить встречный синтез этого тиофена и доказать, что формула (LXXX) полностью отвечает его действительному строению.

Тиофеновое производное (LXXXI), соответствующее эфиру енола



из растений родов *Artemisia* и *Chrysanthemum*, в которых открыты, кроме того, дегидроматрикариа- и некоторые другие эфиры; необходимо подчеркнуть, что эфир (LXXXII) в них не содержится. В противоположность им, в *Tanacetum vulgare* L. содержатся (LXXXII) и тиофен (LXXIV), а (LXXXI) и дегидроматрикариа-эфир отсутствуют. На основании изложенного, Больман с сотрудниками⁵⁴ констатировал, что отличие в составе проявляется не у соответствующих полиинов, а в тиофеновых производных.

Выше уже говорилось, что группа тиофенов соответствует линейным полиинам, однако это далеко не обязательно имеет тот смысл, что *in vivo* образование тиофенов определяется присоединением H_2S к полиинам. Реакция присоединения была осуществлена *in vitro*⁶¹. Однако, Джонс²² указал, что образование природных тиофенов из полиинов не отражает изменений, претерпеваемых ацетиленовыми связями. В точном таком же смысле енольные эфиры (XXXI) и (XXXIV), рассмотренные выше, соответствуют десметилкапиллену (XXX) и десметилкапиллину (XXXIII):



Среди природных полиинов имеется группа специфической структуры, содержащих алленовую связь (табл. 9). Все они были открыты

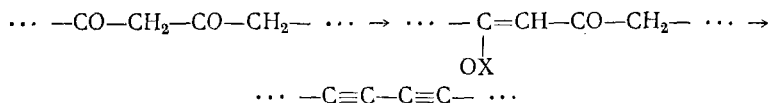
в ходе исследований веществ, обладающих антибактериальным действием, и сами являются чрезвычайно активными антибиотиками. За исключением дрозофилина *D* (LXXXIII), у которого алленовая связь является концевой, все полиины данной группы обладают ярко выраженной оптической активностью; последняя обуславливается именно алленовой структурой. Микоминин, немотиновая кислота и немотин исключительно неустойчивы, однако в результате аллен-ацетиленовой перегруппировки превращаются в соединения, обладающие известной стабильностью. Указанная перегруппировка была успешно использована для структурных исследований²².

ТАБЛИЦА 9

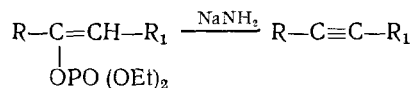
Полииновые соединения, содержащие алленовую связь

		Ссылки на лите- ра туру
$\text{HC}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{C}=\text{CH} \cdot \overset{\text{цис-}}{\text{CH}=\text{CH}}-\overset{\text{транс-}}{\text{CH}=\text{CH}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	МИКОМИЦИН (XLIII)	62
$\text{HC}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{C}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	НЕМОТИНОВАЯ К-ТА (XLIV)	63
$\text{HC}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{C}=\text{CH}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \cdot \text{CO}$	НЕМОТИН	63
$\text{CH}_3 \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{C}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	ОДИССИНОВАЯ К-ТА (XLV)	63
$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{C}=\text{CH} \cdot \underset{\text{O}}{\text{CH}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}$	ОДИССИН	63
$\text{HC}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{C}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$	МАРАСМИН	64
$\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{C}\equiv\text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	ДРОЗОФИЛИН D ⁻ (LXXXIII)	65

Выше уже говорилось об образовании немоотиновой кислоты из уксусной; таким образом, очевидно, что ацетиленовые связи образуются из поликетометиленовой структуры либо вследствие прямой дегидратации, либо дегидратацией с предварительной стадией образования енольного производного:

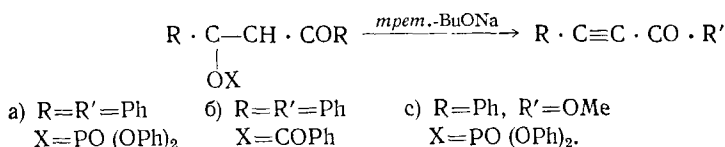


Последняя реакция была осуществлена совсем недавно. Так, в 1962 г. Циммерман-Крэйг и Мойл⁶⁸ установили, что енолфосфат, общая формула которого дана ниже, под действием амида натрия в жидком аммиаке превращается в ацетиленовое соединение:

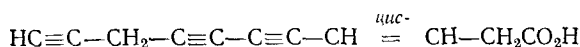


- a) $R=Ph$, $R_1=H$ б) $R=4-Ph-C_6H_4$, $R_1=H$,
в) $R=R_1=p-MeO-C_6H_4$ г) $R=Ph$, $R_1=CO_2Et$.

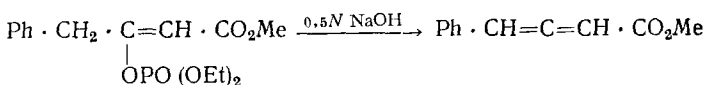
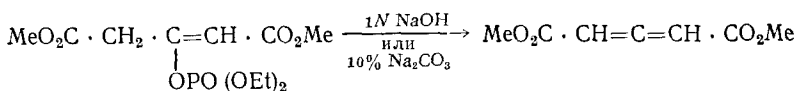
Почти одновременно с ними Накагава, Накаминами и Огура⁶⁷ успешно осуществили реакцию расщепления енольного эфира и получили ацетиленовое соединение:



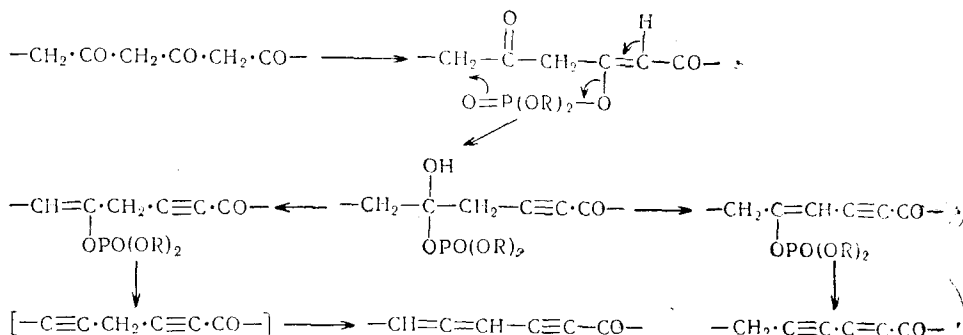
Известно, что дрозофилин *D* (LXXXIII) был обнаружен в *Drosophila substrata* вместе с дрозофилином *C*



и потому совершенно очевидно, что для правильного истолкования биогенезиса полиинов необходимо учитывать ацетилен-алленовую перегруппировку. Циммерман-Крэйг и Мойл⁶⁸ указали, что в щелочной среде фосфат енола чрезвычайно легко превращается в алленовое соединение:



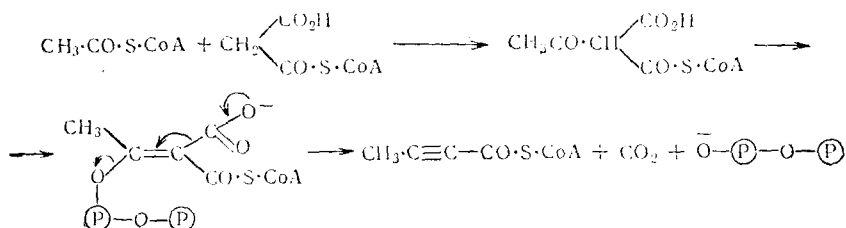
и предложили схему образования аллен-ацетиленовой системы:



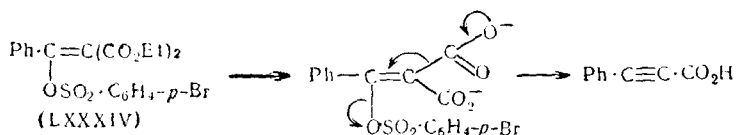
По их концепции, образование алленовой связи протекает следующим путем: внутримолекулярная перегруппировка фосфатной группы сопровождается образованием семикетальфосфата, дегидрирование которого приводит к образованию двух видов енолфосфатов; последние, в свою очередь, дают аллен-ацетиленовую и дииную системы. Таким образом, концепция Циммермана-Крэйга и Мойла позволяет четко истолковать — как *in vivo*, так и *in vitro* — биогенезис ацетиленовых соединений из уксусной кислоты, протекающий через стадию образования поликетометилена. Необходимо отметить, однако, что в последнее время было установлено следующее: при образовании алифатических кислот, например пальмитиновой, только один из составляющих ее фрагментов C_2 возникает непосредственно из восьми ацетил-коэнзима А (CoA), образуя связь $\text{C}_{(16)} - \text{C}_{(15)}$ в кислоте; остальные семь фрагментов C_2 образуются через малонил-коэнзим А (CoA), представляю-

ший собой продукт карбоксилирования ацетил-коэнзима А⁶⁹. Положение это целиком справедливо и по отношению к природным фенолам⁷⁰.

Джонс⁷¹ предложил следующую схему биогенеза ацетиленов:



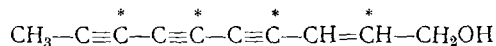
Согласно его концепции, малонил-коэнзим А участвует не только в образовании углеродной цепи в качестве ее структурной единицы, но и в генезисе тройной связи. Так, есть все основания утверждать, что в промежуточном енолтиофосфате происходят одновременно декарбоксилирование и отщепление кислотных радикалов, и потому процесс образования тройной связи идет чрезвычайно легко. Флеминг с сотрудниками⁷² доказал, что *in vitro* действительно происходят процессы, сходные с указанными, и тем самым подтвердил справедливость механизма, предложенного Джонсом. Было установлено, в частности, что под действием сильно разбавленной щелочи *p*-бромтозилат енола (LXXXIV) при комнатной температуре превращается в фенилпропионовую кислоту с очень высоким выходом; реакция протекает по схеме:



До настоящего времени был опубликован только один практический пример такой реакции, однако исключительно мягкие температурные условия образования ацетиленовой связи позволяют предполагать, что указанный способ приобретает широкое распространение — в особенности для синтеза сопряженных соединений.

Бью-Локк с сотрудниками⁷³ нашел, что малоновая кислота $\alpha\text{-C}^{14}$ под действием *Tricholoma grammopodium* переходит в дегидроматриарианол. Таким образом, участие малоновой кислоты в образовании полиинов было доказано.

Было выдвинуто предположение, что атомы C^{14} распределяются по следующей схеме:



Тем самым подтверждается почти полное отсутствие C^{14} в концевой связи $\text{C}_{10}\text{-C}_9$, а также то, что можно рассматривать образование обоих этих углеродных атомов непосредственно из уксусной кислоты аналогично тому, как это имеет место в случае алифатических кислот. Таким образом, совершенно очевидно, что природные соединения трех видов — алифатические кислоты, фенолы и полиины — с точки зрения биогенеза имеют самую непосредственную взаимосвязь:

ТАБЛИЦА 10

Ацетиленкарбоновые кислоты, содержащиеся в маслах семян высших растений

		Ссылки на литера- туру
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	таририновая к-та	74
$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	изановая к-та	75
$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	кислота болека	75
$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	изанолевая к-та	76
$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	горевая к-та	76
$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CO}_2\text{H}$	ксимениновая к-та	76
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CO}_2\text{H}$		78
$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{CO}_2\text{H}$		79
$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{CO}_2\text{H}$		80

Гликоли (LXXXV) и (LXXXVI) были открыты в качестве ядовитых компонентов *Oenanthe crocata* и *Cicuta virosa* (соответственно), известных своей токсичностью. С точки зрения структуры оба гликоля связаны с углеводородом C_{17} *Centaurea*, а (LXXXVI), кроме того, имеет четко выраженную связь с ацетиленовой кислотой C_{18} , показанной в табл. 10. Совершенно аналогично, полиины C_{13} семейства зонтичных сходны по структуре с полиинами C_{13} , принадлежащими к семейству сложноцветных.

ТАБЛИЦА 11

Полиины, генерируемые растениями семейства зонтичных

		Ссылки на литера- туру
	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot$ $\cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ (LXXXV)	81
	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CH}_3$	81
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$	81
C_{17}	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot$ $\cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ (LXXXVI)	81
	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}_3$	81
	$\text{цис-} n\text{-C}_7\text{H}_{15} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	82
	$\text{цис-} n\text{-C}_7\text{H}_{15} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	82
	$\text{цис-} n\text{-C}_7\text{H}_{15} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	82
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$	83
C_{13}	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$	83
	$\text{HOCH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$	83

* * *

Изложенный материал свидетельствует о том, что изучение биогенеза полиинов находится пока еще в начальной стадии, однако уже сделан ряд важнейших наблюдений, и исследовательские работы в этом направлении осуществляются весьма интенсивно.

К настоящему времени уже определены многие промежуточные стадии сложного процесса превращений от уксусной кислоты до стероидов, и можно утверждать, что довольно скоро будут найдены и объяснены все промежуточные реакции единого процесса, завершающегося образованием полиинов. Несомненно, что по отношению к синтезу полиинов исследования их биогенеза сыграют важную роль, — подобно тому, как изучение генезиса образования стрихнина привело Вудворда к его синтезу. Убедительное подтверждение такой связи — успешные экспериментальные работы Флеминга, который исходил из гипотез Джонса.

Чрезвычайно широкие перспективы в области синтеза полиинов открываются в связи с моделированием ферментов, особенно важным с точки зрения асимметрического синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. W. Semmler, Ber., **39**, 726, (1906); 2355 (1909).
2. H. Gilman, P. R. van Ess, R. B. Burtner, J. Am. Chem. Soc., **55**, 3461 (1933); A. S. Pfau, J. Pictet, P. Plattner, B. Susz, Helv. Chim. Acta, **18**, 935 (1935).
3. F. Bohlmann, Angew. Chem., **67**, 389 (1955).
4. J. D. Bu'Lock, Quart. Rev., **10**, 371 (1956).
5. L. Crombie, E. H. Rodd, «Chemistry of Carbon Compounds», Vol. V. P. 60: Elsevier Publishing Company, New-York, 1962.
6. В. В. Вильямс, В. С. Смирнов, В. П. Гольмов, ЖОХ, А5, 1195 (1935), **30**, 1176 (1936).
7. N. A. Sørensen, J. Stene, Ann., **549**, 80 (1941).
8. D. Holme, N. A. Sørensen, Acta Chem. Scand., **8**, 280 (1954).
9. K. S. Baalsrud, D. Holme, M. Nestvold, I. Pliva, J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, Там же, **6**, 883 (1952).
10. K. Stavholt, N. A. Sørensen, Там же, **4**, 1567 (1950).
11. J. S. Sørensen, T. Bruun, D. Holme, N. A. Sørensen, Там же, **8**, 26 (1954).
12. J. S. Sørensen, D. Holme, E. T. Borlaug, N. A. Sørensen, Там же, **8**, 1769 (1954).
13. J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, Там же, **8**, 1741 (1954).
14. E. R. H. Jones, J. M. Thompson, M. C. Whiting, Там же, **8**, 1944 (1954).
15. E. R. H. Jones, L. Skattebøl, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., **1958**, 1054.
16. J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, Acta Chem. Scand., **12**, 756 (1958).
17. J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, Там же, **12**, 765 (1958).
18. D. Holme, N. A. Sørensen, Там же, **8**, 34 (1954).
19. N. A. Sørensen, Proc. Chem. Soc., **1961**, 98.
20. J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, Acta Chem. Scand., **8**, 1763 (1954).
21. F. Bolmann, H. J. Mannhardt, H. G. Viehe, Chem. Ber., **88**, 361 (1954).
22. E. R. H. Jones, Proc. Chem. Soc., **1960**, 199.
23. Нисимура, Хирозэ, Нихон кагаку дзасси, **83**, 767 (1962).
24. A. J. Birch, A. R. Todd, «Perspectives in Organic Chemistry», стр. 134, Interscience.
25. L. Skattebøl, N. A. Sørensen, Acta Chem. Scand., **13**, 2101 (1959).
26. F. Bohlmann, W. Sucrow, H. Jastrow, H. J. Koch, Chem. Ber., **94**, 3179 (1961).
27. Арима, Окамото, Нихон кагаку, **51**, 780 (1930).
28. W. Treibs, Chem. Ber., **80**, 97 (1947).
29. Харада, Нихон кагаку, **75**, 727 (1954).
30. J. Cuyerman-Craig, E. G. Davis, J. S. Lake, J. Chem. Soc., **1954**, 1874.
31. Харада, Нихон кагаку, **78**, 415, 1031 (1957).
32. J. Cuyerman-Craig, R. E. Lack, W. Treibs, Chem. & Ind., **1959**, 952.
33. В. П. Гольмов, Н. М. Афанасьев, ЖОХ, **27**, 1698 (1957); **52**, 370 (1958).
34. Имаи, Якугаку дзасси, **7**, 405 (1956); Имаи и др. Там же, **76**, 397, 400 (1956).

35. Харада и др., Нихон кагаку, **81**, 654, 658 (1960).
36. F. Bohlmann, K.-M. Kleine, Chem. Ber., **95**, 39, 602 (1962); F. Bohlmann, P. Herbst, I. Dohrmann, Там же, **96**, 226 (1963).
37. J. D. Bu'Lock, H. Gregory, Biochem. J., **72**, 322 (1959).
38. M. Anchel, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1588 (1952); **75**, 4621 (1953).
39. P. J. Ashworth, E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, K. Schlögl, J. M. Tompson, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., **1958**, 950.
40. J. N. Gardner, G. Lowe, G. Read, Там же, **1961**, 1532.
41. F. Bohlmann, P. Herbst, Chem. Ber., **91**, 1631 (1958); F. Bohlmann, S. Postulka, J. Ruhnke, Там же, **91**, 1642 (1958).
42. F. Bohlmann, Ch. Arndt, Bornowski, K.-M. Kleine, Там же, **95**, 1315 (1962).
43. F. Bohlmann, Ch. Arndt, H. Bornowski, H. Jastrow, K.-M. Kleine, Там же, **95**, 1320 (1962).
44. F. Bohlmann, Ch. Arndt, H. Bornowski, Там же, **93**, 1937 (1960).
45. F. Bohlmann, P. Herbst, Ch. Arndt, H. Schönowski, H. Gleinig, Там же, **94**, 3193 (1961).
46. F. Bohlmann, H. Bornowski, P. Herbst, Там же, **93**, 193 (1960).
47. F. Bohlmann, H. Jastrow, Там же, **95**, 2939 (1962).
48. Например: Накагава, Юки госэй кагаку, **19**, 2 (1961); а также лит-ра, указанная в²².
49. F. Bohlmann, H. Jastrow, Chem. Ber., **95**, 1742 (1962).
50. E. R. H. Jones, J. S. Stephenson, J. Chem. Soc., **1959**, 2197; E. R. H. Jones, J. S. Stephenson, W. B. Turner, M. C. Whiting, Там же, **1963**, 2048.
51. I. M. Neilbron, E. R. H. Jones и другие, Там же, **1946**, 54; **1947**, 1586.
52. Ёсиока, Такахаси, Хикино, Сасаки, Якугаку дзасси, **80**, 1564 (1960); I. Yoshioka, H. Hikino, Y. Sasaki, Chem. Pharm. Bull., **8**, 949, 952, 957 (1960).
53. F. Bohlmann, K.-M. Kleine, Chem. Ber., **96**, 588 (1963).
54. F. Bohlmann, H. Bornowski, H. Schönowsky, Там же, **95**, 1733 (1962).
55. L. Zechmeister, J. W. Sease, J. Am. Chem. Soc., **69**, 273 (1947).
56. F. Challengier, J. L. Holmes, J. Chem. Soc., **1953**, 1837.
57. J. H. Birkinshaw, Biochem. J., **60**, 255 (1955).
58. E. Guddal, N. A. Sørensen, Acta Chem. Scand., **13**, 1185 (1959).
59. F. Bohlmann, K.-M. Kleine, H. Bornowski, Chem. Ber., **95**, 2934 (1962).
60. F. Bohlmann, P. Herbst, Там же, **95**, 2945 (1962).
61. J. H. Uhlenbroek, J. D. Bijloo, Rec. Trav. chim. Pays-Bas., **77**, 1004 (1958); **78**, 382 (1959).
62. W. D. Celmer, I. A. Solomons, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1870, 2245, 3838; (1952); **75**, 1372, 3430 (1953).
63. J. D. Bu'Lock, E. R. H. Jones и другие, J. Chem. Soc., **1955**, 4270; **1957**, 1097; J. D. Bu'Lock, H. Gregory, Там же, **1960**, 2280; E. R. H. Jones, J. B. Jones, L. Skattebøl, M. C. Whiting, Там же, **1960**, 3489.
64. G. Bendz, Arkiv. Kemi, **14**, 305, 475 (1959); **15**, 131 (1959).
65. E. R. H. Jones, P. R. Leeming, W. A. Remers, J. Chem. Soc., **1960**, 2257.
66. J. Cymerman-Graig, M. Moyle, Proc. Chem. Soc., **1962**, 149.
67. M. Nakagawa, G. Nakaminami, F. Ogura, H. Оно, Bull. Chem. Soc., Japan, **35**, 1485, 1488 (1962); G. Nakaminami, Там же, **35**, 1629 (1962).
68. J. Cymerman-Craig, M. Moyle, Proc. Chem. Soc., **1963**, 56.
69. Например: P. K. Stumpf, Ann. Rev. Biochem., **29**, 261 (1960).
70. J. D. Bu'Lock, H. M. Smalley, Proc. Chem. Soc., **1961**, 209; J. D. Bu'Lock, H. M. Smalley, G. N. Smith, J. Biol. Chem., **237**, 1778 (1962).
71. E. R. H. Jones, Chem. a. Eng. News, **39**, № 12, 46 (1961).
72. I. Fleming, J. Harley-Mason, Proc. Chem. Soc., **1961**, 245.
73. J. D. Bu'Lock, H. M. Smalley, J. Chem. Soc., **1962**, 4662.
74. A. Arnaud, C. r., **114**, 79 (1892); **134**, 473 (1902).
75. A. Castille, Ann., **543**, 104 (1939).
76. H. P. Kaufmann, J. Baltes, H. Büter, Ber., **70**, 903 (1937); J. P. Riley, J. Chem. Soc., **1951**, 1346.
77. S. P. Lighthelm, H. M. Schwarz, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1868 (1950).
78. H. H. Hatt, A. C. K. Triffett, P. C. Walies, Austral. J. Chem., **13**, 488 (1960).
79. H. H. Hatt, A. C. K. Triffett, P. C. Walies, Там же, **12**, 190 (1959).
80. S. P. Lighthelm, Chem. & Ind., **1954**, 249.
81. E. F. L. J. Anet, B. Lythgo, M. H. Silk, S. Tripett, J. Chem. Soc., **1953**, 309.
82. F. Bohlmann, Ch. Arndt, H. Bornowski, K.-M. Kleine, Chem. Ber., **94**, 958 (1961).
83. F. Bohlmann, Ch. Arndt, H. Bornowski, P. Herbst, Там же, **93**, 981 (1960).