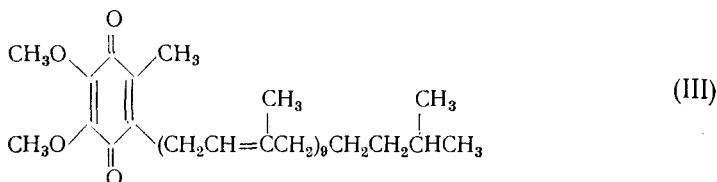


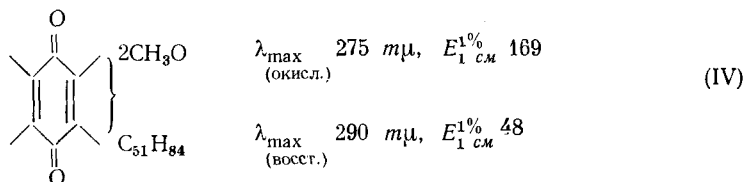
Из клеток *Gibberella fujckuroi* и *Penicillium Stipitatum* выделен еще один представитель группы убихинонов^{52, 53}. Идентификация этого соединения, полученного из двух видов культур, показала, что десятый изопреноидный остаток боковой цепи является насыщенным. Это новое соединение, названное УХ₁₀ (Н-10) имеет строение (III)⁵³⁻⁵⁵:



II. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ УБИХИНОНОВ

1. Убихинон (50) (УХ₁₀)

Для УХ₁₀²⁹ была установлена брутто-формула C₅₉H₉₀O₄ и на основании смещения максимума в УФ-свете при мягком восстановлении с 275 mμ до 290 mμ предположена следующая частичная формула (IV):

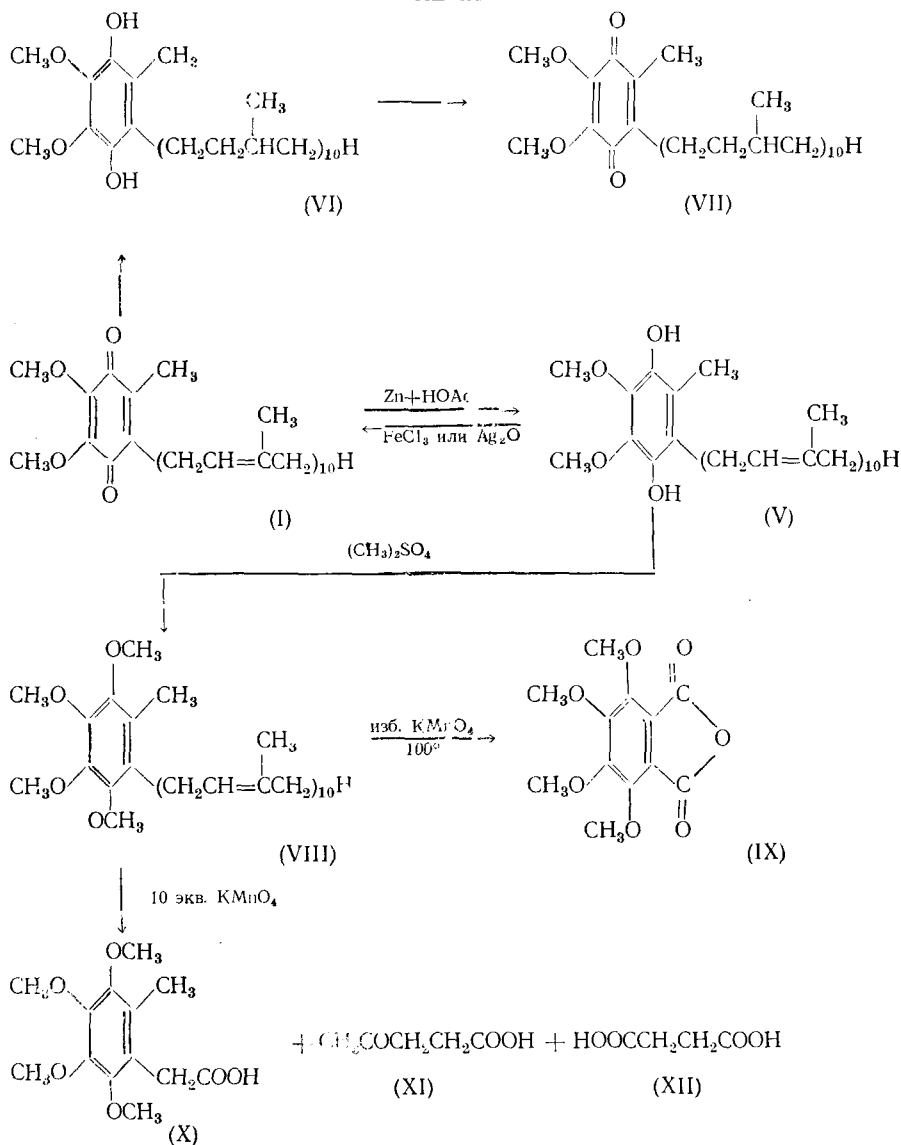


Определение О — Alk-остатков показало присутствие двух метоксильных групп. Поскольку предполагалось, что молекула УХ₁₀ содержит бензохинонное ядро, то две СН₃О-группы могли занимать 3 различных положения. Сравнение УФ спектра УХ₁₀ в хинонной и гидрохинонной формах с УФ спектром аурантиоглиокладина⁵⁶ (2,3-диметокси-5,6-диметил-1,4-бензохинона) указало на их близкое сходство. Однако по этим данным еще нельзя было окончательно определить, что УХ₁₀ является 2,3-диметокси-5-метилбензохиноном, так как УФ спектры 2,6-диметокси-3,5-диметил- и 2,5-диметокси-3,6-диметил-1,4-бензохинонов^{57, 58} лишь незначительно отличаются от УФ спектра изомерного аурантиоглиокладина.

На основании химических превращений (схема 1) можно было полагать, что одним из заместителей *p*-хинонного ядра УХ₁₀ является полиизопреноидная цепь^{28, 29}: при каталитическом восстановлении УХ₁₀ поглощается 11 молей водорода; образуется эйкозагидрогидрохинон (VI), который после окисления превращается в эйкозагидро-УХ₁₀ (VII); окисление УХ₁₀ щелочным перманганатом калия приводит к образованию левулиновой, уксусной и янтарной кислот.

Методом ЯМР для УХ₁₀ подтвержден изопреноидный характер боковой цепи⁵⁹ и показано различие протонов метильной группы ядра и изопреноидной цепи.

СХЕМА 1



Данные ЯМР в совокупности с другими доказательствами в значительной мере подтвердили, но не определили окончательно положения двух CH_3O -групп, одной CH_3 - и изопреноидной цепи из 10 звеньев.

Положение всех заместителей хинонного ядра Ux_{10} было окончательно доказано окислительным расщеплением. Восстановлением Ux_{10} (I) до гидрохинона (V) и исчерпывающим метилированием был получен в кристаллическом виде диметилгидро- Ux_{10} (VIII). Окисление последнего перманганатом калия в водном щелочном растворе при 100° привело, после сублимации, к тетраметоксифталевому ангидриду (IX). Окисление VIII перманганатом калия в ацетоне дало 2-метил-3,4,5,6-тетраметоксифенилуксусную (X), левулиновую (XI) и янтарную (XII) кислоты.

Другой группой исследователей, независимо изучающей строение Ux_{10} ^{9, 24}, в результате восстановительного ацетилирования убихинона (50) и последующего окислительного расщепления диацетилгидро- Ux_{10}

были выделены ацетон и левулиновый альдегид в виде 2,4-динитрофенилгидразонов и 3,6-диацетокси-4,5-диметокси-2-метилфенилуксусная кислота, охарактеризованная через *p*-толуидидное производное.

Таким образом, на основе химических превращений и спектральных данных различными исследователями, независимо друг от друга, было показано, что УХ₁₀ является 2, 3-диметокси-5-метил-6-[3-метил-2-бутенил-енакис-(3-метил-2-бутенилен)]-1,4-бензсхиноном.

2. Убихиноны (30), (35), (40), (45) [УХ₆—УХ₉]

Характер УФ спектра различных природных убихинонов⁶⁰ одинаков, тогда как величина коэффициента экстинкции обратно пропорциональна длине углеродной цепи (уменьшение молярной доли хромофора). Убихиноны имеют качественно одинаковый ИК спектр²⁴. Каждому из природных убихинонов соответствуют различные значения *R_f* в бумажной и тонкослойной хроматографии^{61, 62}, а также редокспотенциалов^{63, 64}.

Молекулярный вес гомологов-убихинонов определен этерификацией ОН-группы соответствующих гидроубихинонов С¹⁴ уксусным ангидридом и измерением радиоактивности С¹⁴ ацетатных производных⁶⁵.

Эти результаты подтверждают, что каждый хинон отличается от последующего гомолога данной группы на одно изопреновое звено (I), где $n=6-10$.

Таким образом, убихиноны, выделенные из природных источников, были установлены, как УХ₆ (*Saccharomyces cerevisiae*), УХ₇ (*Torulopsis utilis* A), УХ₈ (*Azotobacter vinelandii*) и УХ₉ (*Torulopsis utilis* B)²⁸.

III. СИНТЕЗ УБИХИНОНОВ

1. Синтез полиизопреноидной боковой цепи

Как видно из формулы (I), убихиноны содержат ненасыщенную боковую цепь с различным числом изопреноидных звеньев, связанных между собой по типу «голова к хвосту». Двойные связи в боковой цепи имеют *транс*-конфигурацию.

Соответствующие ненасыщенные терпеноидные спирты (типа XV, см. схему 2 и табл. 1) с *all-транс*-конфигурацией двойных связей, необходимые для синтеза убихинонов, были получены на основе использования методов, разработанных за последние годы в химии изопреноидов.

СХЕМА 2

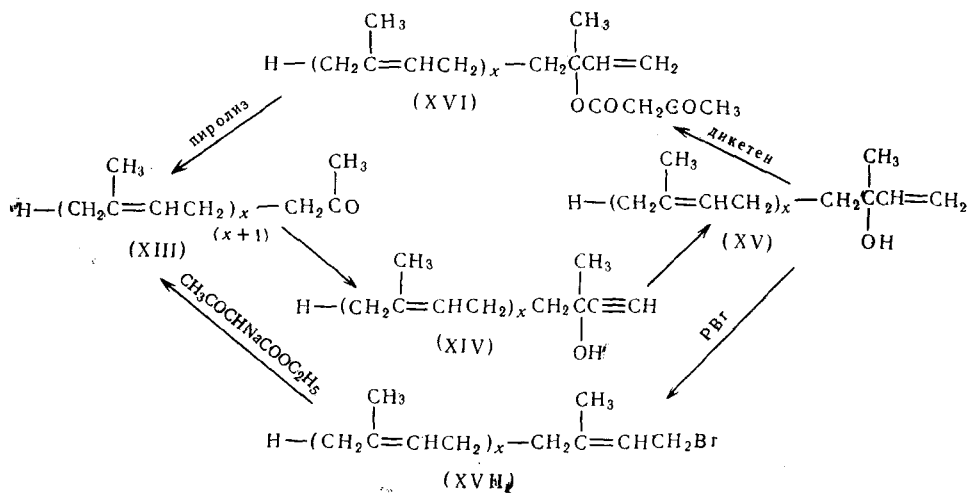


ТАБЛИЦА 1

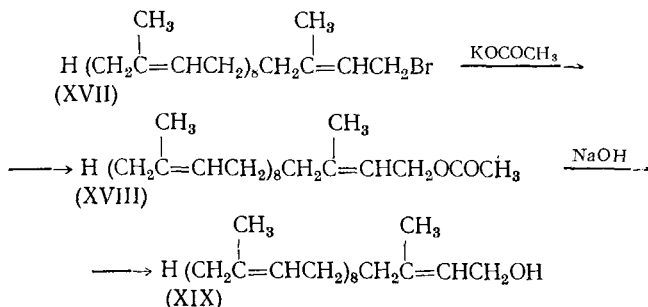
x	Кетоны	Третичные спирты
0	C ₃ -кетон (А)	C ₅ -спирт (метилбутенол)
1	C ₈ -кетон (метилгептенон)	C ₁₀ -спирт (Л)
2	C ₁₃ -кетон (ГА)	C ₁₅ -спирт (Н)
3	C ₁₈ -кетон (ФА)	C ₂₀ -спирт (ГЛ)
4	C ₂₃ -кетон (ГГА)	C ₂₅ -спирт (ФЛ)
5	C ₂₈ -кетон (ФГА)	C ₃₀ -спирт (ФН)
6	C ₃₃ -кетон (ФФА)	C ₃₅ -спирт (ФГЛ)
7	C ₃₈ -кетон (ФГГА)	C ₄₀ -спирт (ФФЛ)
8	C ₄₃ -кетон (ФФГА)	C ₄₅ -спирт (ФФН) (изосола- нол)
9	C ₄₈ -кетон (ФФФА)	C ₅₀ -спирт (ФФГЛ)

А—ацетон, Г—геранил, Ф—фарнезил, Л—линалоол, Н—нералидол.

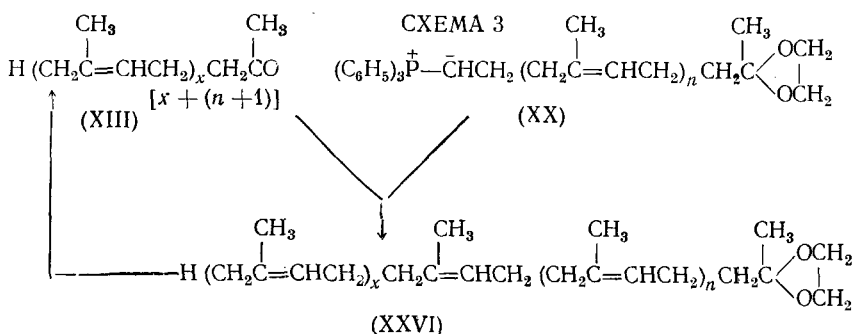
Конденсацией ацетона (XIII, $x=0$) с ацетиленидом натрия в жидком аммиаке и частичным гидрированием образующегося продукта (XIV, $x=0$) получают метилбутенол (XV, $x=0$). Конденсация последнего с дикетеном⁶⁶ и пиролиз образующегося ацетоацетата (XVI, $x=0$) приводят к метилгептенону (XIII, $x=1$). Повторение аналогичных операций дает через линалоол (XV, $x=1$) геранилацетон (XIII, $x=2$), в котором вновь образованная двойная связь имеет приблизительно на $2/3$ — *транс*- и на $1/3$ — *цис*-конфигурацию. Последующее удлинение на одно изопреноидное звено приводит к фарнезилацетону (XIII, $x=3$).

Один из путей синтеза изопреноидных кетонов заключается в получении первичных бромидов (XVII) из соответствующих третичных винилкарбинолов (XV) и последующей конденсации с натрацетоуксусным эфиром⁶⁷. В полученных таким путем после кетонного расщепления изопреноидных кетонах (XIII) содержится 85% *транс*- и 15% *цис*-форм.

Последовательное шестикратное наращивание *транс*-геранилацетона (XIII, $x=2$) на C₅-звено^{68, 69} с разделением пространственных изомеров приводит к *транс*-C₄₃-кетону (XIII, $x=8$). Последний превращают обычным образом в первичный C₄₅-бромид (XVII, $x=8$), который получают также из природного спирта соланезола (XIX)^{69, 70}. Этот бромид можно превратить через C₄₈-кетон (XIII, $x=9$) в *транс*-третичный (XV, $x=9$) и соответственно первичный C₅₀-спирт⁶⁹. Обработкой C₄₅-бромида (XVII, $x=8$) ацетатом калия и последующим омылением (XVIII) получают C₄₅-спирт (XIX), идентичный природному соланезолу, что было показано определением температуры плавления смешанной пробы и сравнением соответствующих рентген-диаграмм^{25, 69}.

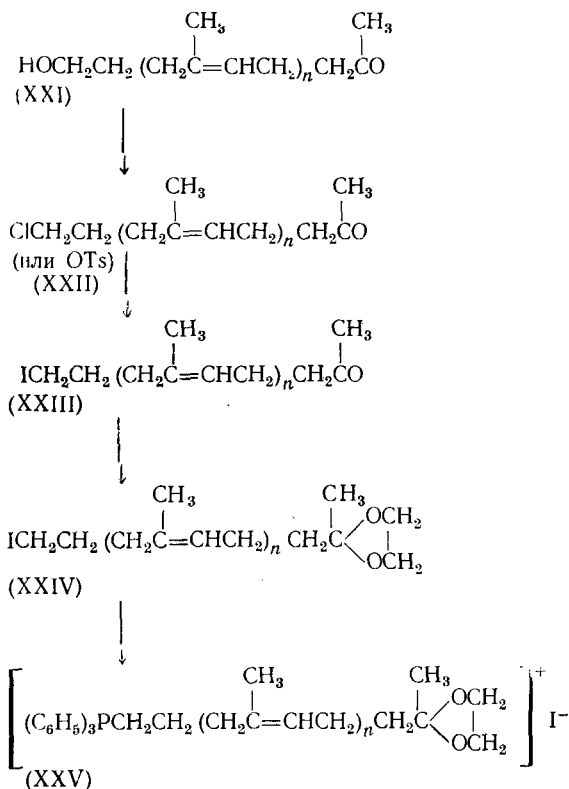


Другим путем синтеза полиизопреноидных кетонов явилось постепенное наращивание углеродной цепи на моно-, ди- или тетраизопреноидные звенья с использованием бифункциональных соединений в реакции олефинирования по Виттигу⁷¹⁻⁷³ (схема 3).



Изопреноидные кетоны типа метилгептена (XIII, $x=1$), *транс*-гептилацетона (XIII, $x=2$) и *транс*-фарнезилацетона (XIII, $x=3$) вводят в реакцию олефинирования фосфорановой компонентой (XX) ⁷¹⁻⁷³.

Синтез бифункциональных стереоизомерных фосфорановых компонент (XX, $n=0$ и $n=1$) осуществлен соответственно из ацетопропилового спирта (XXI, $n=0$) ⁷¹ и диизопреноидного кетоспирта C₁₀ (XXI, $n=1$) ^{72, 73} путем замены OH-группы на иод (XXIII), последующей защиты карбонильной группы через этиленкеталь (XXIV), образования фосфониевой соли (XXV) и дальнейшего взаимодействия с метилатом натрия в диметилформамиде.



Образующиеся этиленкетали (XXVI) с удлиненной углеродной цепью соответственно на 5 и 10 C-атомов и полученные из них в результате гидролиза кетальной группировки изопреноидные кетоны [XIII, $x+(n+1)$] образуются в виде смеси *цис-транс*-изомеров по вновь возникающей двойной связи в отношении 60 : 40.

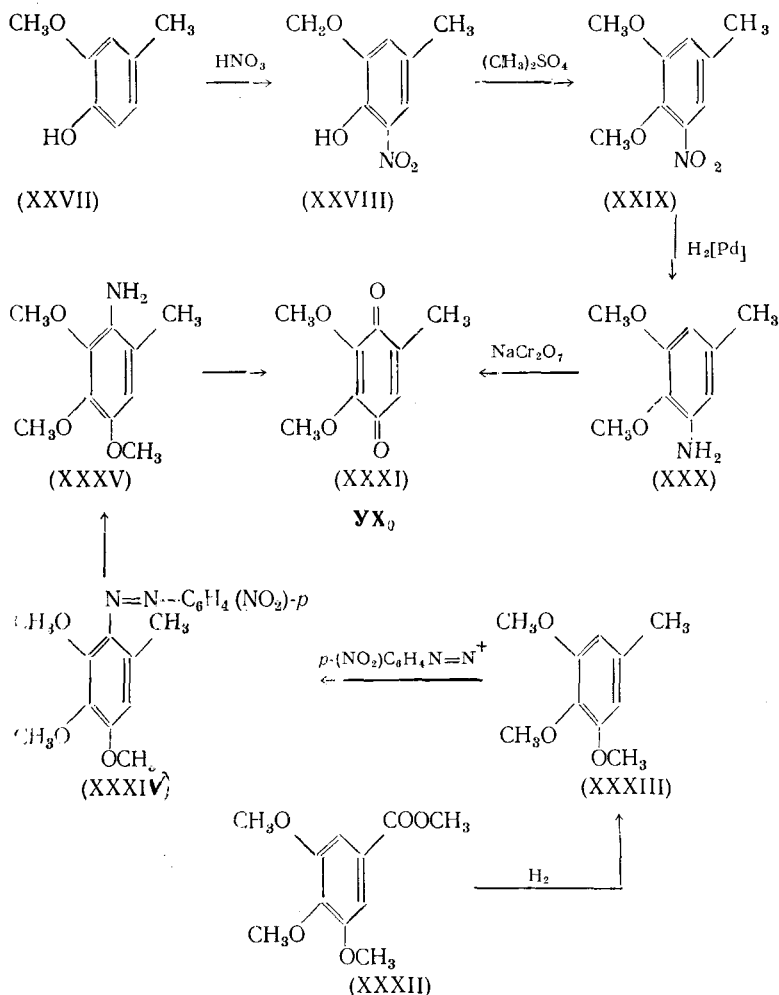
Индивидуальные *транс*-изомеры, необходимые для последующих синтезов, в случае геранилацетона (XIII, $x=2$) и фарнезилацетона (XIII, $x=3$) получены вакуумной ректификацией. Выделение *транс*-изомеров следующих изопренологов-кетонов достигается кристаллизацией при низких температурах ⁶⁵.

2. Синтез УХ₀

2,3-Диметокси-5-метил-1,4-бензохинон (XXXI) — хромофор убихинов — назван УХ₀ и его положение в ряду убихинов аналогично положению менадиона среди витаминов К. Однако соответствующего биологического подобия между УХ₀ и менадионом не обнаружено ⁷⁴.

УХ₀ был синтезирован задолго до открытия веществ группы убихинов ⁷⁵ (схема 4).

СХЕМА 4

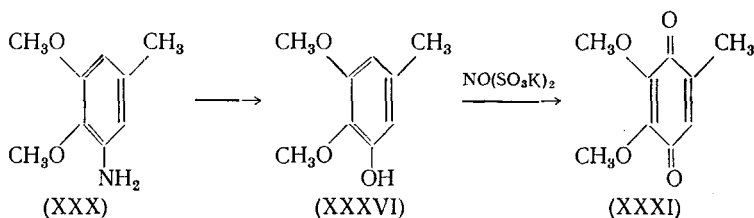


Креозол (XXVII), полученный восстановлением ванилина по Розенмунду ⁷⁶ над Pd/BaSO₄ превращен в нитрокреозол (XXVIII) ⁷⁷, метилирование которого дает 5-нитрогомвератрол (XXIX). Восстановление последнего в 5-аминогомвератрол (XXX) и окисление полученного амина бихроматом натрия в серной кислоте приводит к 2,3-диметокси-5-метилбензохинону (XXXI).

Альтернативный синтез UX_0 из метилового эфира триметилгалловой кислоты описан после открытия и установления строения убихинонов⁷⁸. Триметилгаллат (XXXII), полученный метилированием галловой кислоты⁷⁹, восстанавливают над медно-хромовым катализатором до 3,4,5-триметокситолуола (XXXIII). Сочетание с солью *p*-нитрофенилдиазония и последующее восстановление диазо-соединения (XXXIV) приводят к триметокситолуидину (XXXV), который окисляют в 2,3-диметокси-5-метилбензохинон (XXXI).

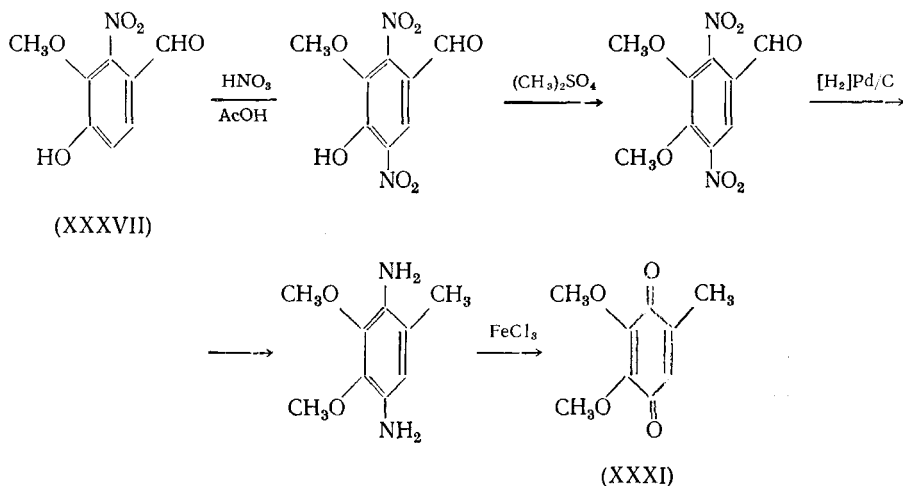
Другие описанные в литературе синтезы UX_0 являются модификация-ми уже описанного способа получения. Было предложено⁸⁰ окислять полученный из аминогомовератрола (XXX) 2,3-диметокси-5-метилфенол (XXXVI) в 2,3-диметокси-5-метилбензохинон-1,4 (XXXI) с помощью нитрозодисульфоната калия (соли Фреми) (схема 5).

СХЕМА 5



Кроме того, UX_0 (XXXI) может быть получен из нитрованилина (XXXVII)⁸¹ путем превращений, показанных в схеме 6.

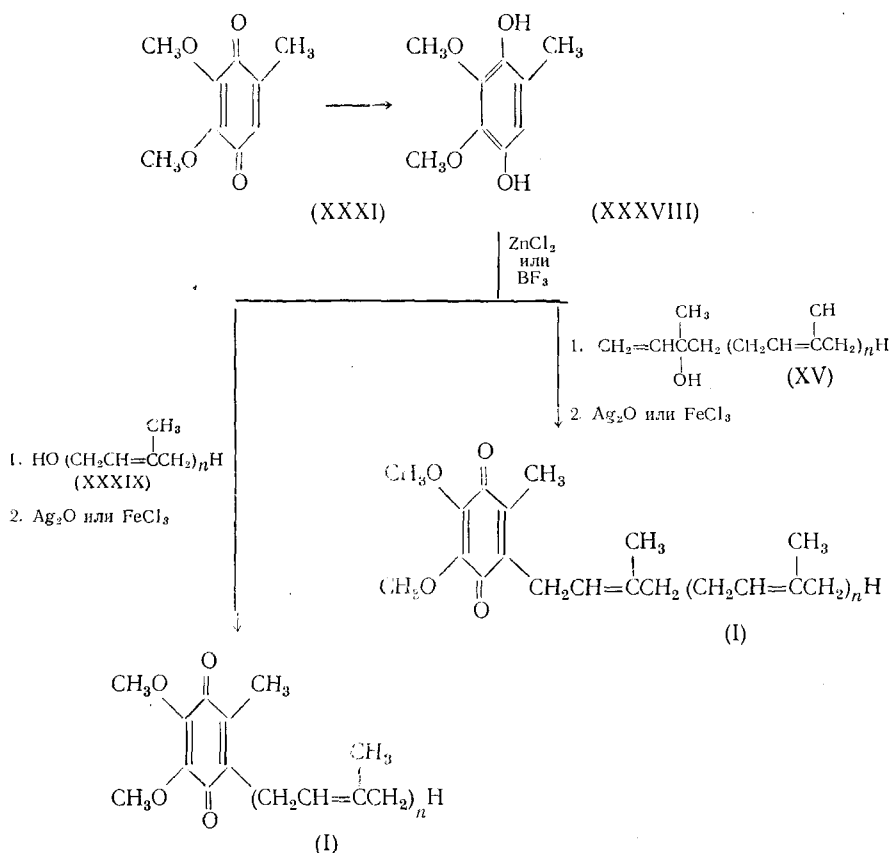
СХЕМА 6



3. Синтез UX_1 — UX_{10}

UX_1 — UX_{10} синтезированы^{23, 25, 67, 82–87} конденсацией 2,3-диметокси-5-метилгидрохинона (XXXVIII) с третичным (XV) или первичным аллиловым (XXXIX) спиртом в соответственно замещенные гидрохиноны (схема 7). В качестве катализаторов этой реакции используют хлористый цинк или эфират трехфтористого бора, или их комбинацию. Гидрохиноны окисляют с помощью окиси серебра или хлорного железа до убихинонов (I) (см. табл. 2).

СХЕМА 7



Идентичность синтетических и природных продуктов устанавливалась определением температуры плавления смешанной пробы, УФ и ИК спектрами, бумажной и тонкослойной хроматографией и рентгенографическими испытаниями. Последний метод оказался исключительно точным для идентификации кристаллических изопренологов²⁵.

ТАБЛИЦА 2

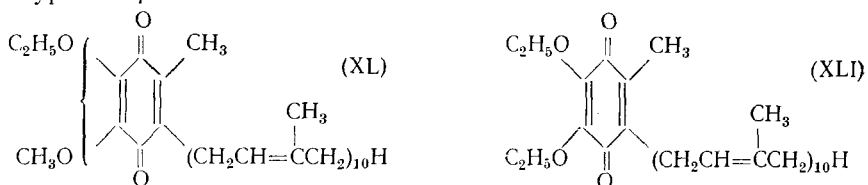
Синтетический хинон	Т. пл.	λ_{\max} 275 м μ в петролейном эфире		Синтетический хинон	Т. пл.	λ_{\max} 275 м μ в петролейном эфире	
		$E_1^{1\%}$ см	ϵ			$E_1^{1\%}$ см	ϵ
УХ ₁	масло	590	148×10^3	УХ ₆	19—20°	260	153×10^3
УХ ₂	масло	455	145×10^3	УХ ₇	31—32°	229	151×10^3
УХ ₃	масло	390	151×10^3	УХ ₈	37—38°	206	150×10^3
УХ ₄	масло	326	148×10^3	УХ ₉	44—45°	187	149×10^3
УХ ₅	масло	292	152×10^3	УХ ₁₀	49°	176	152×10^3

IV. ПРОДУКТЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ УБИХИНОНОВ

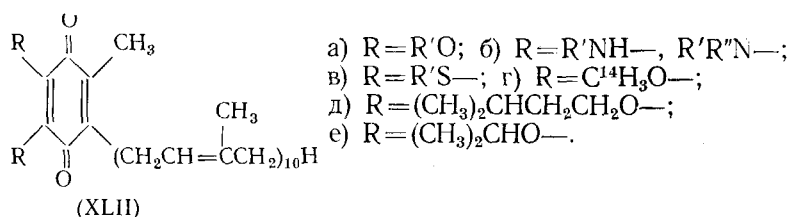
1. Продукты нуклеофильного замещения метоксигрупп

Выделение убихинонов заключается в основном в омылении исследуемого вещества горячей спиртовой щелочью, экстракции неомыляемых липидов, очистке экстрактов путем хроматографии на колонке с соответствующим адсорбентом и кристаллизации из полярных растворителей^{32, 33}. При участии этанола в процессе омыления может иметь

место нуклеофильное замещение метоксигрупп, причем количество образующихся моно- (XL) и ди- (XLI) этокси-производных зависит от температуры и времени омыления⁵⁰.

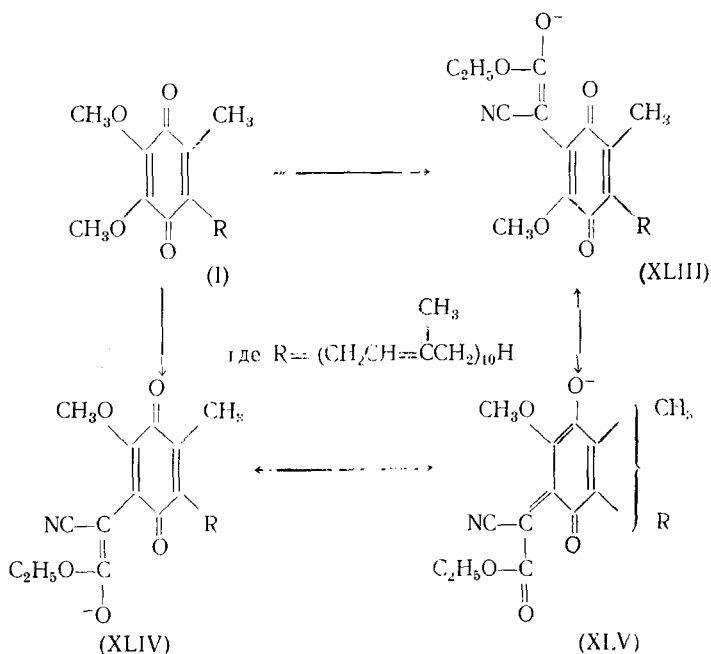


Способность метоксигрупп убихинонов к нуклеофильному замещению дает возможность подойти к синтезам высших алкокси-гомологов (XLIIa), азот (XLIIб) и серу (XLIIв) содержащих производных и радиоактивного по метоксигруппе убихинона (XLIIг).



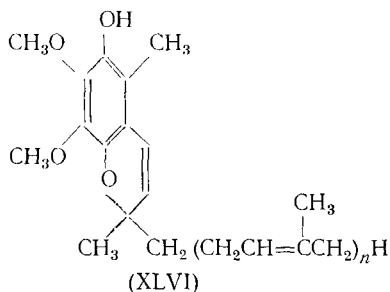
Таким путем были синтезированы диизоамилокси- (XLIIд) и диизопропокси (XLIIе) гомологи, представляющие определенный интерес в установлении роли УХ₁₀ в различных ферментативных системах⁸⁸.

На этом принципе основан метод колориметрического определения УХ₁₀ в моче человека (модифицированный метод Кревена)⁵⁰. Продуцируемая реакцией УХ₁₀ с цианэтилацетатом голубая окраска обусловлена превращением УХ₁₀ (I) в соединения (XLIII, XLIV, XLV).



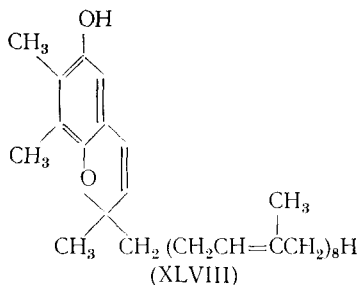
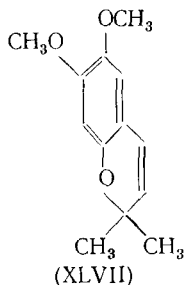
2. Убихроменолы

Убихроменол — тривиальное название изомера убихинона, у которого третий углеродный атом боковой цепи с хионным кислородом образует хроменовое кольцо (XLVI):



Номенклатура убихроменолов происходит от соответствующих убихинонов. Соединение, являющееся изомером убихинона (50), обозначается убихроменол (50), хотя боковая цепь его содержит только 46 C-атомов. Убихроменол (50) (XLVI, $n=9$) выделен из почек и печени людей⁸⁹ и из печени крыс, страдающих авитаминозом А (вещество, первоначально обозначенное буквами SC^{15, 34, 90-96}).

Строение убихроменолола (50) было установлено исследованием его спектральных свойств⁹¹, сравнением с двумя уже известными хроменами: агератохроменом (XLVII)⁹⁷ и соланохроменом (XLVIII)⁹⁸:



Таким образом было показано, что убихроменолол (50) (XLVI) является 2,5-диметил-7,8-диметокси-2-[[3-метил-2-бутенил-октакис-(3-метил-2-бутенил)]-метил]-3-хромен-6-олом (XLVI)⁹¹.

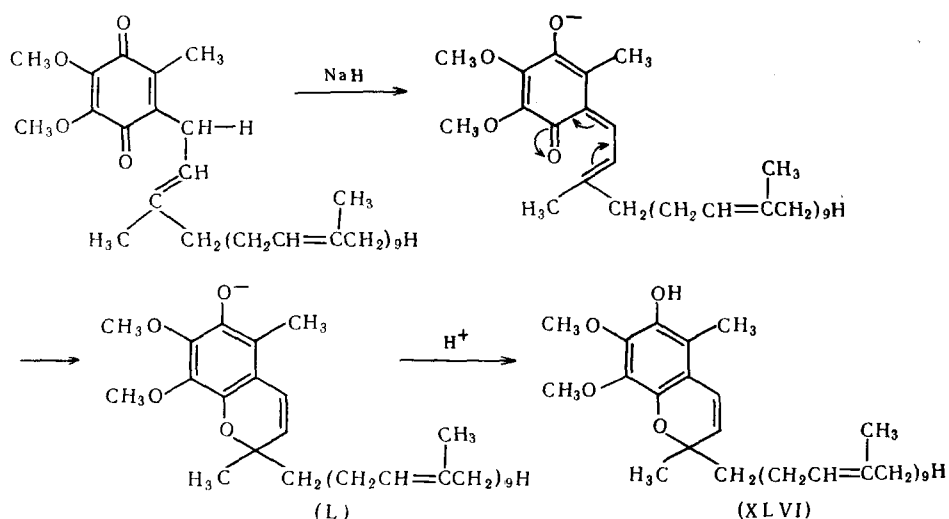
Убихроменололы могут быть получены из убихинонов пропусканием через колонку с окисью алюминия и последующей элюцией различными растворителями с участием разбавленной соляной кислоты⁹³ и без нее^{94, 99}. Подобное превращение вызвало ряд сомнений относительно того, является ли убихроменолол, как таковой, природным компонентом животного происхождения или возникает в результате изомеризации в организме или в процессе выделения^{92, 100-103}.

Биосинтетическими исследованиями с использованием 2-C¹⁴-лактона мевалоновой кислоты было убедительно показано, что убихроменолол, так же как и убихинон, имеет общего предшественника и является продуктом биосинтеза в организме крыс^{104, 105}.

Кроме того, убихроменолол (50), выделенный из почек человека, является оптически активным^{95, 106}, а полученный при циклизации УХ₁₀---рацемическим соединением.

Синтез 6-хроменолола (XLVI) с высоким выходом осуществлен циклизацией УХ₁₀ под влиянием гидрида натрия¹⁰⁷ (схема 8).

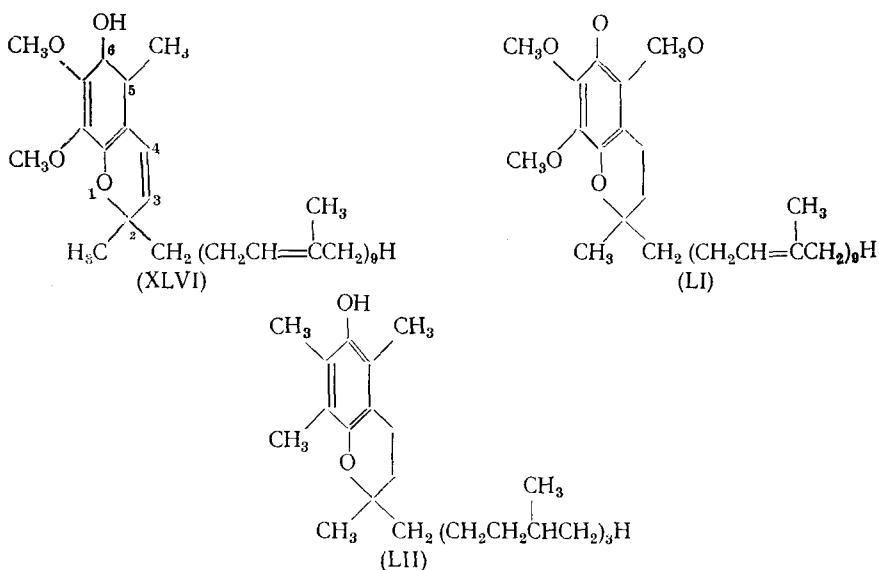
СХЕМА 8



Элиминирование протона от первого углеродного атома боковой цепи и оттягивание электронов к хинонному кислороду в положении 4 приводит, по всей вероятности, к промежуточному соединению (XLIX), стабилизированному сдвигом электронов. Связь, образованная между хинонным кислородом в положении 1 и 3-углеродным атомом боковой цепи, дает 6-оксианион-6-хроменоло (L). При протонировании этого промежуточного соединения образуется хроменол — убихроменол (50) (XLVI).

Препаративно убихроменолы могут быть получены также из убихинонов в присутствии пиридина¹⁰⁸.

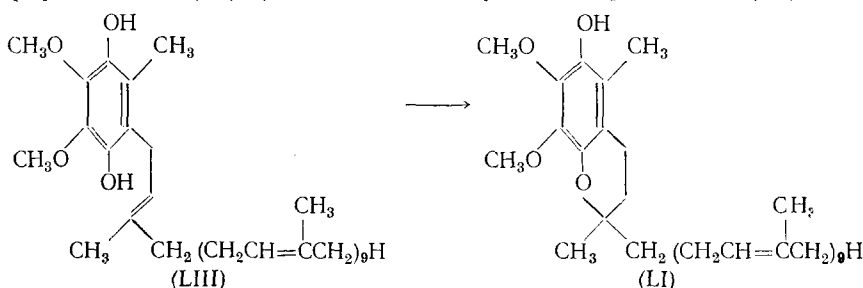
Некоторая общность строения убихроменоло (XLVI) и его насыщенного по связи 3,4 аналога — убихроманола (LI) с α -токоферолом (LII) побудила исследовать их витаминную активность.



Однако было найдено¹⁰⁹, что убихроменол обладает определенной активностью витамина E в отличие от убихроманола (LI), имеющего, казалось бы, больше сходства с α -токоферолом (LII). В связи с этим убихроменол можно рассматривать как неспецифический антиоксидант^{110, 111}.

3. Убихроманолы

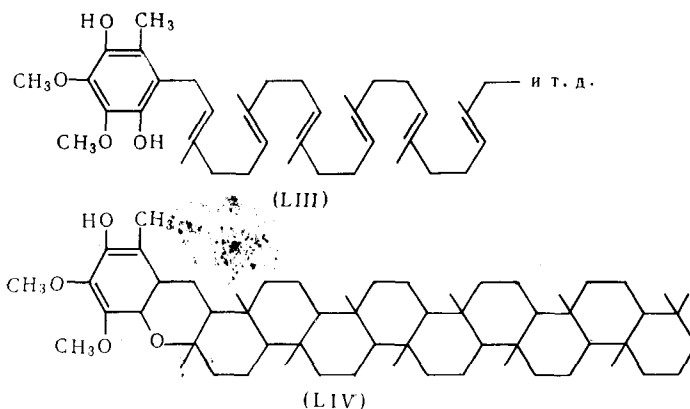
Интересные наблюдения сделаны Фолькерсом при получении из гидроубихинона (50) (LIII) соответствующего хроманола (LI) ⁵⁰:



При действии на гидроубихинон (50) бисульфатом калия в условиях, хорошо известных для получения 6-хроманолов, образуется соответствующий хроман (LI) ¹¹².

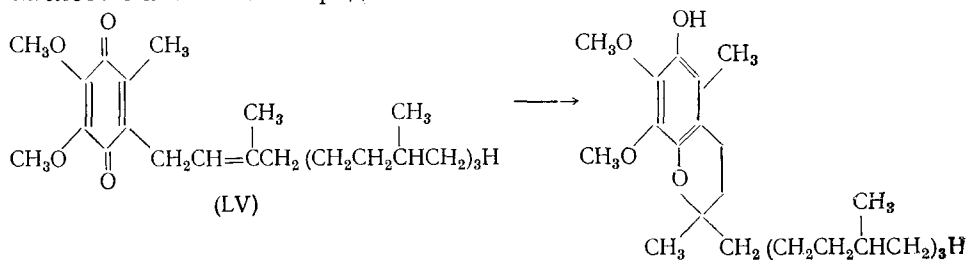
Однако под влиянием хлорида олова ¹¹³ вместо ожидаемого продукта (LI) получена смесь веществ, в которой по данным спектра ЯМР вместо характерных протонов изопреноидной цепи содержатся протоны, свойственные насыщенным углеводородам, и отсутствует *p*-оксигруппа.

Авторы полагают, что вследствие высокой реакционной способности изопреноидной боковой цепи в этом случае имеет место внутримолекулярная конденсация изопреноидных остатков (LIII) с образованием соединения (LIV):



Различная степень циклизации (LIII) явилась причиной образования смеси веществ.

В случае гексагидроубихинона (20) (LV) получение хроманола протекает обычным образом при кипячении хинона в ледяной уксусной кислоте с избытком хлорида олова.



Двойная связь первого, ненасыщенного изопреноидного звена фитольного остатка (LV) локализуется при образовании 6-хроманола, других же ненасыщенных центров, способствующих циклизации боковой цепи в случае гексагидро-УХ₄, не имеется.

Гексагидрорубихинон (20) — наиболее удобный член группы убихинонов для различных биологических испытаний¹¹⁴.

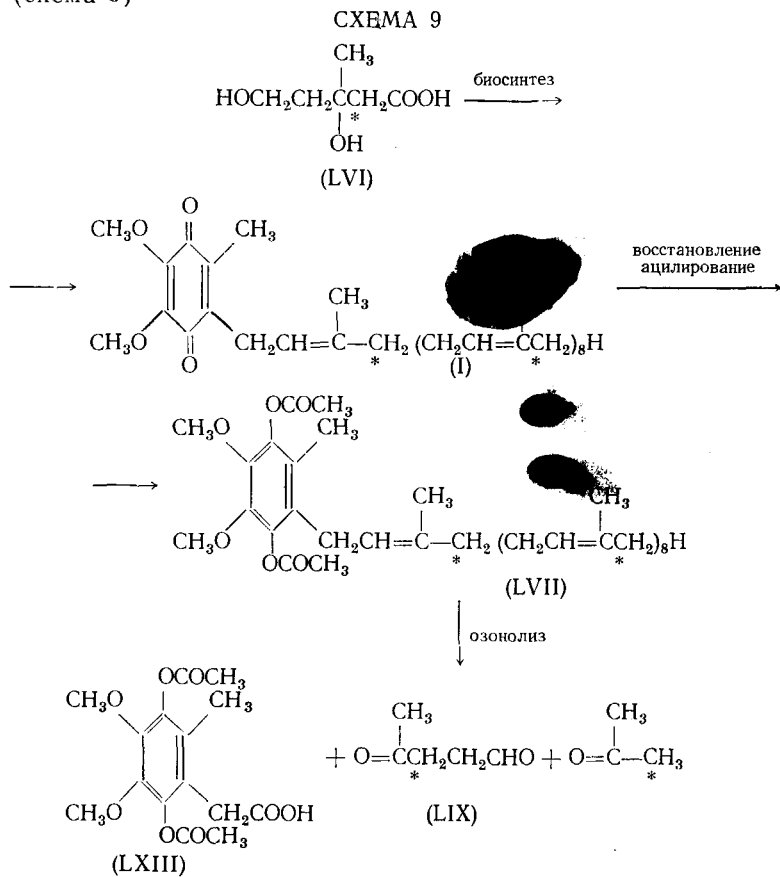
V. БИОСИНТЕЗ УБИХИНОНОВ

Для оценки физиологического значения убихинонов, которым приписывается важная функция в окислительных процессах клетки¹¹⁵, важно знать, может ли животный организм синтезировать их сам или они должны быть доставлены извне.

1. Биосинтез изопреноидной боковой цепи

Экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo* показано включение 2-С¹⁴-мевалоната^{104, 105, 116, 117} и 2-С¹⁴-ацетата¹¹⁸⁻¹²¹ только в боковую цепь убихинона.

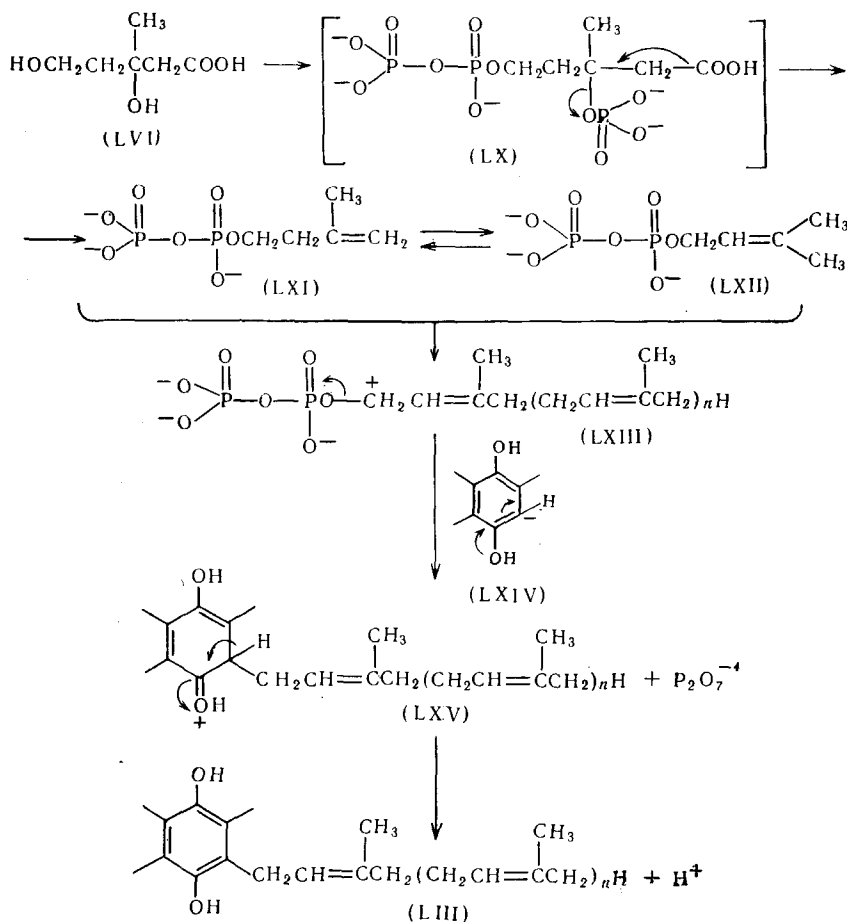
Ограниченная роль мевалоновой кислоты в биосинтезе убихинонов была подтверждена окислительным расщеплением меченого УХ₉^{122, 123}. Образец С¹⁴-УХ₉, полученный биосинтетически из 2-С¹⁴-мевалоновой кислоты (LVI), подвергли восстановительному ацилированию в диацетил-С¹⁴-дигидро-УХ₉ (LVII), который затем селективно расщепили озонлизом. Из реакционной смеси были выделены в виде соответствующих динитрофенилгидразонов радиоактивные левулиновый альдегид (LIX) и ацетон (схема 9)



3,6-Диацетокси-4,5-диметокси-2-метилфенилуксусная кислота (LVIII), образующаяся из ароматического ядра молекулы убихинона, была выделена в кристаллическом виде и не содержала метки.

Полученные результаты согласуются с концепцией биосинтеза терпеноидов, таких, как сквален¹²⁴ и каротиноиды¹²⁵, согласно которой полиизопrenoидная боковая цепь убихинона может строиться постепенным наращиванием на одно C₅-звено (схема 10). Мевалоновая кислота

СХЕМА 10



(LVI)¹²⁶ в три этапа превращается в трифосфопродукт (LX). Из последнего в результате декарбоксилирования и дефосфорилирования образуется изопентенилпирофосфат (LXI)^{127, 128} — «активный изопрен» или «строительное звено C₅»¹²⁹. Δ³-Изопентенилпирофосфат способен изомеризоваться в диметилаллилпирофосфат (LXII)^{128–130}, который является концевым звеном изопrenoидных полимеров. Последовательное наращивание диметилаллилпирофосфата на C₅-звено приводит к изопrenoидам с увеличивающейся по длине углеродной цепочкой, таким как геранилпирофосфат (LXIII, n=1), фarnезилпирофосфат (LXIII, n=2) и т. п. В животных тканях найден геранилгеранилпирофосфат (LXIII, n=3)¹³¹ и свободный спирт соланезол¹³², отвечающий C₄₅-пирофосфату (LXIII, n=8). Эти соединения синтезируются, вероятно, таким же образом, как и низшие представители этой группы.

Сравнительно недавно в почках человека был обнаружен полимер, имеющий 20 изопреноидных остатков (C_{100}) и получивший название долихола^{133, 134}. В связи с этим можно полагать, что в животном организме имеется ряд ферментов, осуществляющих образование полиизопреноидных гомологов, которые затем используются для синтеза сквалена, боковых цепей убихинонов, витаминов K_2 и других изопреноидов.

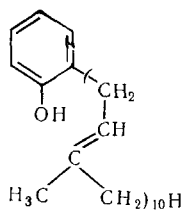
2. Пути биосинтеза убихинонов

Открытие аллилпирофосфата как алкилирующего средства в биосинтезе политерпеноидов, явилось предпосылкой для суждения о возможном механизме присоединения изопреноидной цепи к соответствующим гидрохинонам^{128, 129, 135, 136}. При алкировании аллилпирофосфатом (LXII) неизвестного гидрохинонного предшественника (LXIV) предполагается образование промежуточного соединения (LXV), которое теряя протон, превращается в гидроубихинон (LIII).

Исходя из этой концепции, вполне вероятно, что животный организм для образования собственного убихинона может использовать в качестве доноров ароматических ядер некоторые производные бензохинона, доставляемые с пищей или синтезируемые микрофлорой кишечника. В связи с этим был изучен ряд радиоактивных соединений, содержащих ароматическое кольцо, для выяснения их возможного участия в образовании хромофора убихинона.

Таковыми соединениями были ароматические аминокислоты^{137, 138} (C^{14} -фенилаланин¹³⁹⁻¹⁴² и C^{14} -тирозин¹⁴¹), витамин Е^{117, 143} (меченный тритием по методу Вильсбаха¹⁴⁴), а также 2,3-диметокси-5-метилбензохинон, 2-метокси-3-окси-5-метилбензохинон (фумигатин) и 2,3-диокси-5-метилгидрохинон, селективно меченые в 5-метилположение¹⁴⁵. Только в случае C^{14} -фенилаланина было установлено включение его в молекулу UX_9 у крыс^{146, 147}.

Выделение в самое последнее время из липидной фракции *Rhodospirillum rubrum* 2-декапренилфенэла — биосинтетического предшественника убихинона¹⁴⁸, обладающего одновременно и ароматическим ядром и изопреноидной боковой цепью, противоречит указанному выше предположению о том, что изопренилирование является одним из последних этапов биосинтеза¹⁴⁹.



Предполагают, что данный предшественник может быть получен при энзиматическом декарбоксилировании *p*-оксибензойной кислоты^{150, 151}, предварительно алкилированной декапренилпирофосфатом.

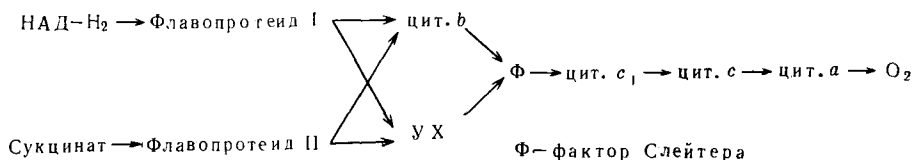
p-Оксибензойная кислота биосинтетически образуется из шикимовой кислоты¹⁵².

Экспериментально показано, что при биосинтезе убихинона донорами метильных групп в реакции *O*-метилирования могут быть метионин^{149, 153} и формиат¹⁵⁴. Последний, кроме того, может являться источником метильной группы бензольного ядра¹⁵⁴.

VI. РОЛЬ УБИХИНОНОВ В ТРАНСПОРТЕ ЭЛЕКТРОНОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОМ ФОСФОРИЛИРОВАНИИ. ГИПОТЕЗЫ О ВОЗМОЖНОМ МЕХАНИЗМЕ ПРОЦЕССА

Убихиноны локализованы в митохондриях клеток животных и высших растений в относительно больших концентрациях (НАД:цит, $a \approx \approx UX$:цит. $a \approx 15$). Это навело на мысль об их участии в системе переноса электронов в дыхательной цепи. Экспериментальные данные указывают, что при инкубировании в анаэробных условиях с такими субстратами, как сукцинат и НАД-Н₂, эндогенный убихинон препаратов митохондрий восстанавливается в гидроубихинон, а при аэробных условиях последний вновь окисляется в хинон^{155, 156} (окислительно-восстановительный потенциал равен +0,122 В¹⁵⁷). Более того, экстракция связанного в митохондриях убихинона органическими растворителями приводит к потере ферментативной активности, которая может быть восстановлена добавлением убихинона¹⁵⁸. При установлении функций убихинона в транспорте электронов эти два положения были предметом тщательных исследований на нефосфорилирующих системах^{26, 158-164}. Результаты определения концентрации убихинона в митохондриях¹⁶⁵, кинетики окислительно-восстановительных реакций¹⁶⁶⁻¹⁶⁸, изучения действия ингибиторов¹⁶⁶, а также влияния экстракции убихинона на ферментативную активность^{158, 169-174} позволили сделать некоторые предположения о роли убихинона в дыхательной цепи¹⁷⁵.

В «реконструированной» дыхательной цепи, о которой сообщил Грин¹⁷⁶ в пленарной лекции V Международного биохимического конгресса, убихинон предшествует цитохрому *b* и через убихинон проходит весь поток электронов. Однако на основании более поздних работ, выполненных в лаборатории Грина¹⁷⁷, и данных Доега¹⁷⁸, убихинон и цитохром *b* представляют два альтернативных пути потока электронов⁸:



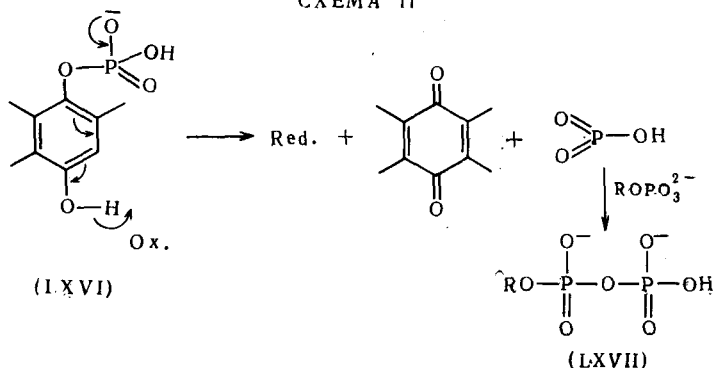
Данные по кинетике окислительно-восстановительных превращений убихинона в митохондриях, в сравнении с общей скоростью переноса электронов, свидетельствуют в пользу второй точки зрения^{159, 166, 175, 179}.

Одним из важнейших достижений современной биохимии является доказательство центральной метаболической роли аденозинтрифосфата (АТФ) как универсального донора химической энергии в клетке. Непрерывное возобновление АТФ является окислительной реакцией, при которой перенос электронов сопряжен с фосфорилированием, с синтезом АТФ. Этот процесс локализован для животной ткани во внутриклеточных гранулах — митохондриях, где находятся все ферменты дыхательного фосфорилирования и часть окислительных ферментов клетки.

Был сделан ряд попыток определить редокс-состояние убихинона в митохондриях в зависимости от различных фосфорилирующих условий, в которых рассматривалось влияние неорганического фосфата и АТФ^{4, 168, 179-181}.

Исследования Тодда и других¹⁸² показали, что окисление *in vitro* хинолфосфатов (LXVI) может привести к «активному метафосфату» (LXVII), который далее с неорганическим фосфатом образует пирофосфат, а с аденозинмонофосфатом — аденозиндифосфат (схема 11)^{183, 184}.

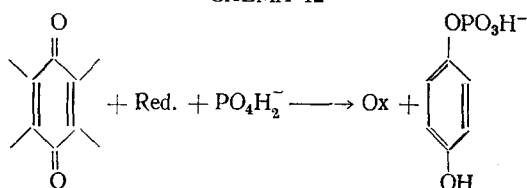
СХЕМА 11



Данная схема представляет собой в какой-то мере модель окислительного фосфорилирования.

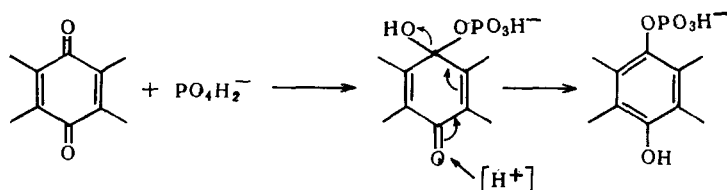
Процесс образования хинолфосфата из хинона в присутствии неорганического фосфата может быть представлен схемой 12.

СХЕМА 12



Для такого «восстановительного фосфорилирования» Виландом предложен простой механизм¹⁸⁵ (схема 13).

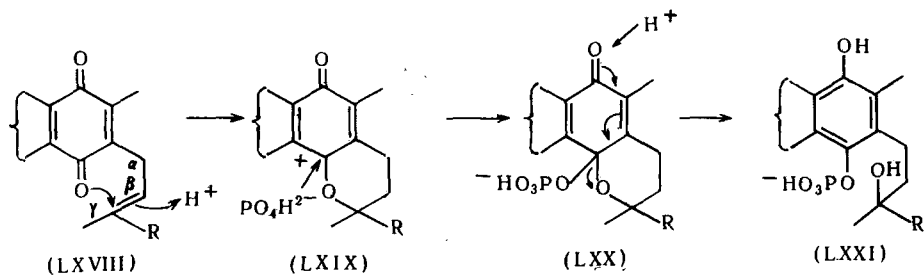
СХЕМА 13



Однако при многих попытках воспроизвести эту реакцию для бензо- или нафтохинонов в различных лабораторных условиях не было достигнуто успеха.

Кларк и Тодд¹⁸⁶ рассмотрели гипотетические пути получения хинолфосфатов из хинонов в ряду убихинонов и витаминов К (схема 14).

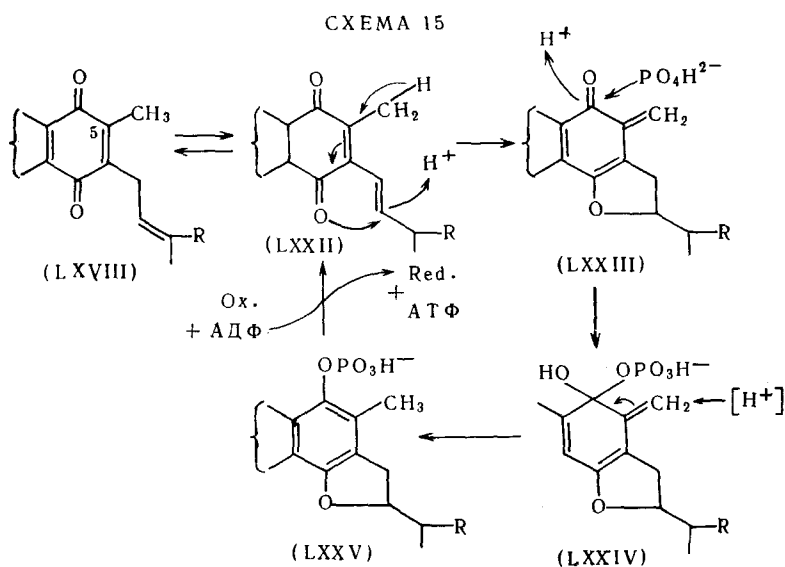
СХЕМА 14



Хиноны типа (LXVIII) имеют тетразамещенное хинонное ядро и трехзамещенную β , γ -двойную связь боковой цепи. Присоединение протона к β -положению приведет к третичному карбониевому иону (LXIX), который, подвергаясь нуклеофильному действию дианион-фосфата (PO_4H^{2-}), превращается в LXX. Восстановление LXX и последующее размыкание хроманового кольца дает соответствующие хинол-фосфаты (LXXI). Далее предполагается дегидратация LXXI и образование β , γ -двойной связи, как у LXVIII.

Механизм синтеза хинол-фосфатов, предложенный Тоддом, допускает образование фосфорного центра в положении 4 ядра, тогда как в биологически активных системах он должен был бы находиться в положении 1. Последнее подтверждено рядом авторов, показавших фосфорилирующую роль фосфата нафтохроманола-6^{54, 187, 188}.

Хмелевская¹⁸⁹ отметила, что и убихиноны и витамины К, имея в положении 5 метильную группу, могут находиться в активной орто-хиноидной форме. Последняя обладает повышенной способностью к нуклеофильным присоединениям. В соответствии с этим Хмелевской предложена последовательность реакций для объяснения участия хинонов в окислительном фосфорилировании (схема 15).

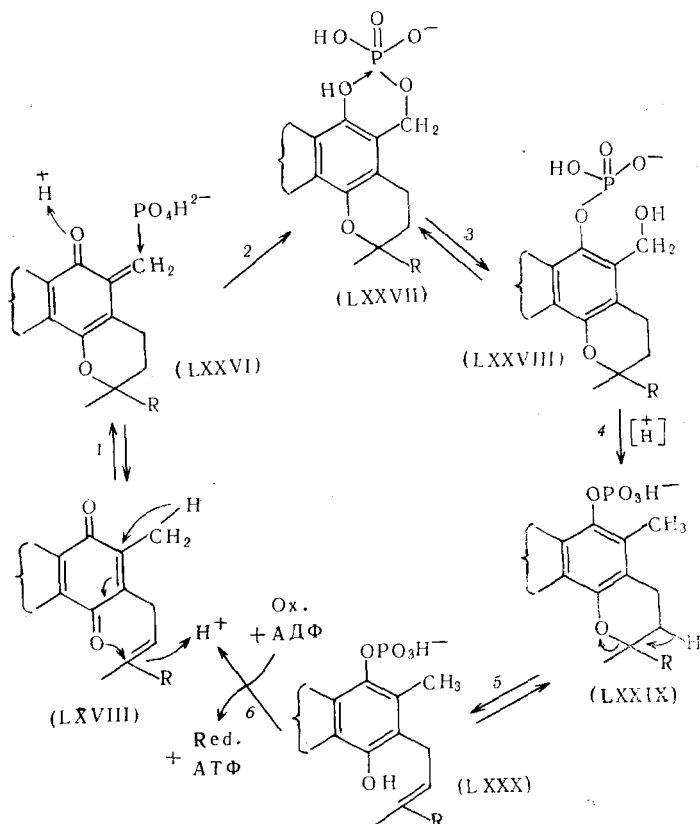


5-Метилхинон (LXVIII) через продукт изомеризации (LXXII) превращается в орто-хиноидную форму (LXXIII), стабилизированную гетероциклическим кольцом. Присоединение дианион-фосфата к LXXIII дает соединение (LXXIV), из которого образуется затем хинол-фосфат (LXXV). Окисление LXXV сопровождается синтезом АТФ и приводит к первоначальному хинону, завершая этим цикл фосфорилирования.

Гипотеза Хмелевской предполагает 1,2-присоединение фосфатного остатка к хинонному кислороду (LXXIII \rightarrow LXXIV). Сложность 1,2-присоединения в таких системах делает эту схему маловероятной.

Вилкас и Ледерер¹⁹⁰, основываясь на чисто теоретических рассуждениях, модифицировали схему Хмелевской и предложили свой вариант присоединения неорганического фосфата к метиленхинонам (схема 16). Эта схема предполагает образование метиленхинонов или хинонметидов (LXXVI, реакция 1) с пирановым циклом, а не с фурановым, как это

СХЕМА 16



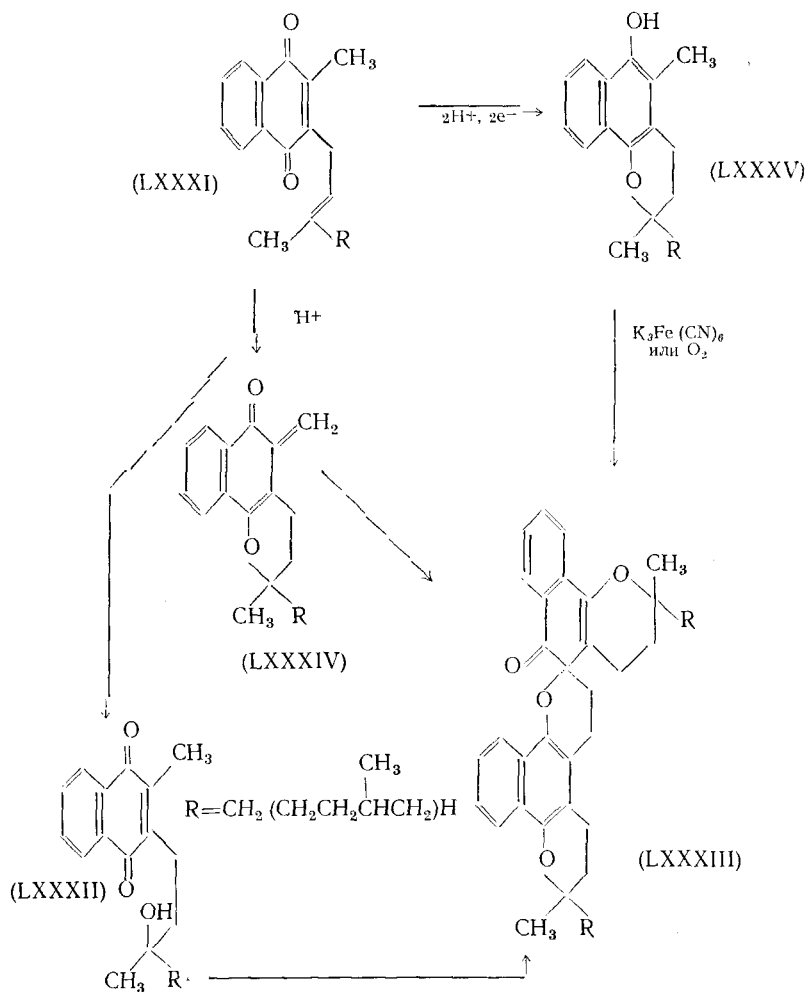
предполагала Хмелевска¹⁸⁹, что подтверждается существованием хроманов в ряду убихинонов и витаминов К. По этому механизму остаток фосфорной кислоты фиксируется не у хинонного кислорода, а в положении 1,4 сопряженной метиленхинонной системы $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2$ с образованием бензилфосфата (**LXXVII**, реакция 2). Внутримолекулярная миграция фосфорного остатка к фенольному гидроксилу (**LXXVIII**, реакция 3) и восстановление **LXXVIII** приводит к образованию фосфата 6-хроманола (**LXXIX**, реакция 4). При раскрытии цикла образуется хинол-фосфат (**LXXX**, реакция 5), который, окисляясь, продуцирует АТФ и превращается в исходный хинон (**LXXVIII**, реакция 6).

Основное значение теоретических рассуждений Ледерера заключается в допущении 1,4-присоединения фосфорного остатка к метиленхинону, постулированному Хмелевской. Оба автора считают существенным для процесса фосфорилирования наличие метильной группы в положении 5 хинонного ядра и β, γ -двойной связи¹⁹¹.

В последние годы первые два этапа схемы, т. е. образование метиленхинон хроманов (реакция 1) и 1,4-присоединение к этим соединениям (реакция 2) подтверждено экспериментально.

Исследования группы Фолькерса^{192, 193} показали (схема 17), что витамин $\text{K}_{1(20)}$ (**LXXXI**) под влиянием серной кислоты образует оксихинон (**LXXXII**).

СХЕМА 17



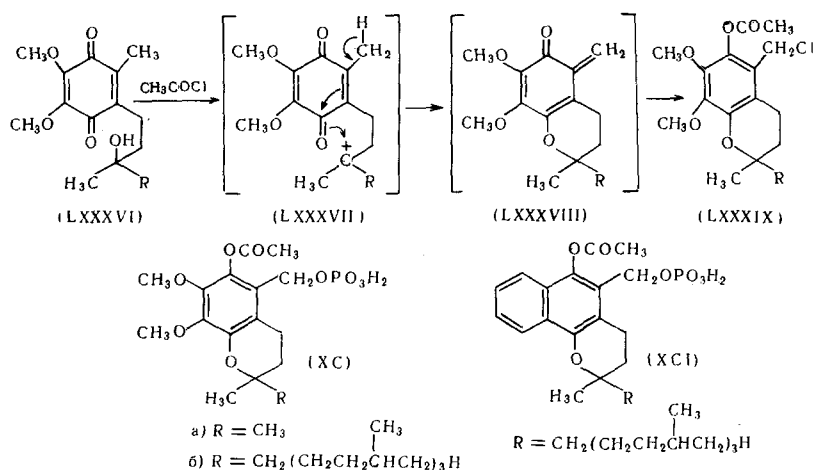
Дальнейшие превращения при воздействии серной кислоты привели к маслянистому веществу, которому авторы приписали строение димера (LXXXIII) и показали, что образование такого соединения может быть объяснено только предварительным возникновением метилехинона (LXXXIV).

Экспериментальное подтверждение образования метилехинонов дано и в работах Ледерера^{191, 194}, в которых димер (LXXXIII)* выделен в кристаллическом виде, строение его установлено с помощью масс-спектрометрии. При помощи модельных реакций показано, что в кислых условиях может происходить изомеризация витамина K_{I(20)} в метилехинонхроман (LXXXIV).

Фолькерс и сотрудники^{192, 193, 195, 196} получили 5-фосфометил-6-хроманилацетаты (XC, а, б; XCI), механизм синтеза которых допускает промежуточное образование метилехинонов и 1,4-присоединение к ним (схема 18).

* Такого типа димер может быть получен при окислении нафтохроманола с железосцианидом калия¹⁹¹ или кислородом²³³.

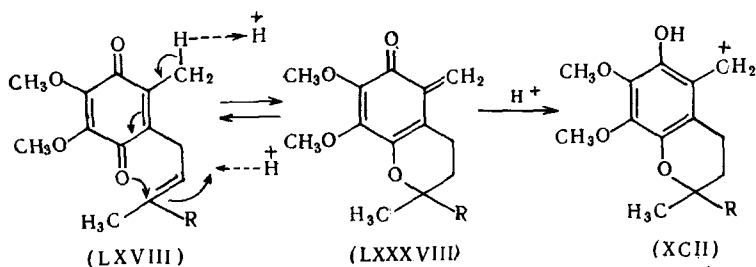
СХЕМА 18



При действии на γ -оксигексагидро-УХ₄ (LXXXVI) ацetylхлоридом образуется, вероятно, катион (LXXXVII), который через метиленихинон (LXXXVIII) превращается в 5-хлорметилацетат (LXXXIX). 1,4-Присоединение подтверждается синтезом из LXXXIX, трех новых 5-фосфометильных производных (XC а, б; XCI)^{192,196} с помощью дибензилфосфата серебра и последующего избирательного дебензилирования.

Анализируя полученные экспериментальные данные, Фолькерс и другие¹⁹⁶ предлагают свой вариант синтеза «активного фосфата».

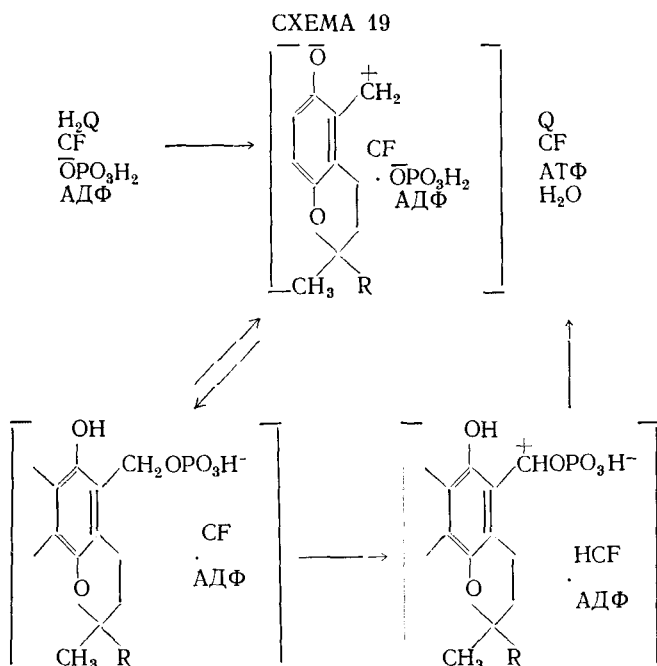
Присоединение протона по двойной связи первого изопреноидного звена боковой цепи (LXVIII) приводит к сдвигу электронов, сопровождающемуся циклизацией и элиминированием протона от 5-метильной группы:



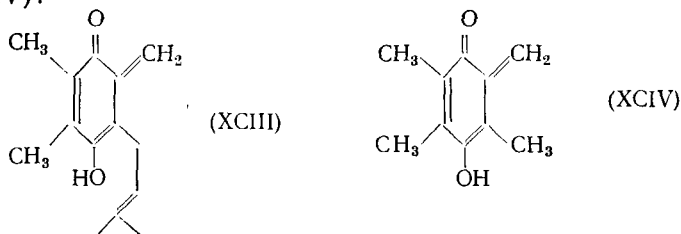
Это — основной момент кислотно-катализируемой изомеризации. Очевидно, что соединения (LXVIII) и (LXXXVIII) являются молекулярными эквивалентами. Присоединение протона к метиленихинону (LXXXVIII) дает карбониевый ион (XCII). Этот протонированный метиленихинон (XCII) авторы считают более вероятной формой метиленихинона при химических превращениях в энзиматических и неэнзиматических процессах. Карбониевый ион (XCII), имеющий недостаток электронов в 5-метил-положении, способен взаимодействовать с анионом фосфата.

В связи с этим авторы предлагают следующую последовательность реакций, объясняющих участие хинонов в окислительном фосфорилировании (схема 19).

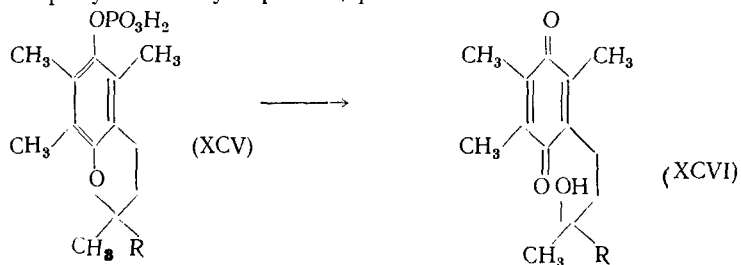
Дальнейшее экспериментальное подтверждение этой схемы сделает ненужными последующие этапы вышеприведенной схемы Ледерера.



Скотт выдвигает ряд новых положений относительно промежуточных соединений в процессе окислительного фосфорилирования в ряду хинонов¹⁹⁷. Наблюдая за сигналами ЯМР в дейтерированном метаноле, он предполагает образование метиленхинонов без хроманового кольца типа (XCIII) и (XCIV):



По мнению Скотта, такие метиленхиноны будут скорее находиться в равновесии со своими хинонами, чем метиленхинонхроманы (LXXVI), предложенные Ледерером. Кроме того, автор показывает сложность образования гидрохинонфосфата (LXXX) из хроманилфосфата (LXXIX) (схема 16) и обратимость этой реакции, хотя не исключает вероятность такого процесса в присутствии ферментов. Он предлагает рассматривать прямое окисление хроманилфосфата, иллюстрируя это на примере окисления фосфата *dl*- α -токоферола (XCVa) и фосфорного эфира 2,2,5,7,8-пентаметил-6 хроманола (XCVб) в соответствующие оксихиноны (XCVIa, б) в присутствии сульфата церия.



где а) $R = C_{16}H_{33}$; б) $R = CH_3$.

Приведенные схемы — гипотезы, объясняющие химические превращения хинонов в окислительном фосфорилировании, носят в значительной степени умозрительный характер, и ни одна из них не имеет достаточного экспериментального подтверждения. Пока они являются рабочими гипотезами, правильность которых будет проверена временем.

ВИ. НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ УБИХИНОНОВ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Выше рассматривалась роль убихинонов во внутриклеточном митохондриальном транспорте электрона.

УХ₁₀ идентифицирован в качестве компоненты альдегид-оксидазы печени¹⁹⁸. Этот фермент, относящийся к ксантин-оксидазе и обнаруженный только в гомогенате растворимой фракции печени кролика, по-видимому, цитоплазматического происхождения, недавно выделен в кристаллическом виде¹⁹⁸. Очищенный фермент содержит 2 молекулы флавинаденидинуклеотида, 8 атомов железа, 2 атома молибдена и две молекулы УХ₁₀ на 1 моль протеина.

Исследования Леонхойзера и других¹⁹⁹ показывают присутствие УХ₁₀ в микросомах.

При выяснении терапевтического действия соединений группы убихинона на животных и человеке наиболее широко был использован 6-хроманол гексагидроубихинона (20). Этот хроманол способствует рождению молодого поколения у крыс¹¹⁴, подвижности клеток спермы цыплят²⁰⁰, оказывает благоприятное действие при дистрофии обезьян²⁰¹. Лечение им некоторых форм анемии у детей грудного возраста дает хорошие клинические результаты²⁰².

Проведением лечебных и профилактических испытаний недавно установлено, что при дистрофии кроликов активен гексагидроубихинон (20) в хинонной форме²⁰³,²⁰⁴. Кроме того, изучение недостаточности α -токоферола у резусных обезьян привело к интересным сравнительным данным для УХ₁₀ и витамина Е. Выяснилось, что УХ₁₀, как таковой, оказывает значительное влияние на увеличение количества ретикулоцитов и гемоглобина²⁰⁵. Это первые данные об *in vivo* активности членов группы убихинонов в хинонной форме.

* *

*

В период подготовки рукописи к печати вышли в свет интересные работы по химии убихинонов, менахинонов и токоферилхинонов^{206–211},²³²,²³³, выделен еще один природный член группы убихинонов, содержащий в боковой цепи 25 углеродных атомов УХ₅²¹². Появились работы по синтезу оксианалогов убихинонов²¹³,²¹⁴, установилось определенное мнение о строении родохинона²¹⁵.

Открытие 2-декапренилфенола¹⁴⁸ — биосинтетического предшественника убихинона и его следующего аналога — 2-декапренил-6-метоксифенола²¹⁶ позволило по-новому рассмотреть процесс биосинтеза убихинонов. Дальнейшие исследования пути биосинтеза циклической части показали, что биосинтез ядра убихинона, а также менахинона, пластохинона и α -токоферилхинона осуществляется из шикимовой кислоты^{217–219}.

Участие убихинона в транспорте электрона рассмотрено рядом авторов^{220–224}, сделано предположение о возможности существования для УХ другой функции, кроме его роли электрононосителя²²⁵.

Обсуждалась роль убихинонов в окислительном фосфорилировании²²⁶,²²⁷, выдвинуты предположения о невозможности участия убихинон-метинов в качестве промежуточных соединений в реакциях окислительного фосфорилирования²²⁸,²²⁹. Представлены работы по биологическому значению убихинонов²³⁰,²³¹.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciba Foundation Symposium Quinones in Electron Transport, J. and A. Churchill Ltd., London, 1961.
2. O. Schindler, Fortsch. Chem. Org. Natur., **20**, 73 (1962).
3. M. Mc C. Barnes, R. A. Morton, Proc. Nutrition Soc., **21**, 186 (1962).
4. L. Sżarkowska, M. Klingenberg, Biochem. Ztschr., **338**, 674 (1963).
5. L. Sżarkowska, Postepy Biochem., **10**, 77 (1964).
6. F. L. Crane, Progr. Chem. Fats and Lipids, **1964**, 267.
7. A. F. Wagner, K. Folkers, Vitamins and Coenzymes, N. Y., 1964, стр. 435.
8. А. В. Котельников, Усп. биол. хим., **6**, 156 (1964).
9. R. A. Morton, Nature, **182**, 1764 (1958).
10. G. N. Festenstein, F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, Biochem. J., **59**, 558 (1955).
11. F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, Там же, **60**, 18 p. (1955).
12. J. C. Cain, R. A. Morton, Там же, **60**, 274 (1955).
13. F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, Там же, **67**, 208 (1957).
14. J. S. Lowe, R. A. Morton, N. F. Cunningham, J. Vernon, Там же, **67**, 215 (1957).
15. J. S. Lower, R. A. Morton, J. Vernon, Там же, **67**, 228 (1957).
16. L. Mervyn, Там же, **68**, 26 p. (1958).
17. R. A. Morton, G. M. Wilson, J. S. Lowe, W. M. F. Leat, Chem. a. Ind., **1957**, 1649.
18. R. A. Morton, G. M. Wilson, J. S. Lowe, Biochem. J., **68**, 16 (1958).
19. N. I. Fahmy, F. W. Hemming, R. A. Morton, J. Y. E. Paterson, J. F. Pennock, Там же, **70**, 1 p. (1958).
20. F. W. Hemming, J. F. Pennock, R. A. Morton, Там же, **68**, 29 (1958).
21. B. O. Linn, A. C. Page, E. L. Wong, P. H. Gale, C. H. Shunk, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4007 (1959).
22. P. H. Gale, F. R. Koniuszy, A. C. Page, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **93**, 211 (1961).
23. U. Gloor, O. Isler, R. A. Morton, R. Rűegg, C. Wiss. Helv. chim. acta, **41**, 2357 (1958).
24. R. A. Morton, U. Gloor, O. Schindler, G. M. Wilson, L. H. Chopard-dit-Jean, F. W. Hemming, O. Isler, W. M. F. Leat, J. F. Pennock, R. Rűegg, U. Schwieter, O. Wiss Там же, **41**, 2343 (1958).
25. R. Rűegg, U. Gloor, N. R. Goel, G. Ryser, O. Wiss, O. Isler, Там же, **42**, 2616 (1959).
26. F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester, C. Widmer, Biochim. Biophys. Acta, **25**, 220 (1957).
27. Y. Hatefi, R. Lester, T. Ramasarma, Fed. Proc., **17**, 238 (1958).
28. R. L. Lester, F. L. Crane, Y. Hatefi, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4751 (1958).
29. D. E. Wolf, C. H. Hoffman, N. R. Trenner, B. H. Arison, C. H. Shunk, B. O. Linn, J. F. McPherson, K. Folkers, Там же, **80**, 4752 (1958).
30. C. H. Shunk, B. O. Linn, E. L. Wong, P. E. Wittreich, F. M. Robinson, K. Folkers, Там же, **80**, 4753 (1958).
31. Классификация и номенклатура ферментов, ред. А. Е. Браунштейн, ИЛ, М., 1962, стр. 30.
32. F. L. Crane, R. L. Lester, C. Widmer, Y. Hatefi, Biochim. Biophys. Acta, **32**, 73 (1959).
33. N. F. Cunningham, J. S. Lower, L. Mervyn, R. A. Morton, J. Vernon, Proc. Biochim. Soc., **60**, XVIII (1955).
34. N. F. Cunningham, R. A. Morton, Biochem. J., **72**, 92 (1959).
35. J. Heller, L. Scarkowska, H. Michalek, Nature, **188**, 491 (1960).
36. F. R. Koniuszy, P. H. Gale, A. C. Page, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **87**, 298 (1960).
37. R. L. Lester, F. L. Crane, J. Biol. Chem., **234**, 2169 (1959).
38. B. O. Linn, A. C. Page, E. L. Wong, P. H. Gale, C. H. Shunk, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4007 (1959).
39. F. L. Crane, Plant Physiol., **34**, 128, 546 (1959).
40. A. C. Page, P. H. Gale, F. Koniuszy, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **85**, 474 (1959).
41. R. E. Erickson, K. S. Brown, D. E. Wolf, K. Folkers, Там же, **90**, 314 (1960).
42. F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, J. Chem. Soc., **1956**, 4094.
43. R. L. Lester, F. L. Crane, Biochim. Biophys. Acta, **32**, 492 (1959).
44. N. M. Packier, J. Glover, Nature, **187**, 414 (1960).
45. A. C. Page, P. Gale, H. Wallick, R. B. Walton, L. E. McDaniel, H. B. Woodruff, K. Folkers, Arch. Biochem. Biophys., **89**, 318 (1960).

46. T. Sugimura, H. Rudney, *Biochim. Biophys. Acta*, **37**, 560 (1960).
47. A. T. Diplock, E. E. Edwin, J. Green, J. Bunyan, S. Marcinkiewicz, *Nature*, **186**, 554 (1960).
48. J. Jayaraman, T. Ramasarma, *J. Sci. Ind. Res. (India)*, **20C**, 69 (1961).
49. P. H. Gale, R. E. Erickson, A. C. Page, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **104**, 169 (1964).
50. K. Folkers, C. H. Shunk, B. O. Linn, N. R. Trenner, D. E. Wolf, C. H. Hoffman, A. C. Page, F. R. Koniuszy, см.¹, стр. 100.
51. H. W. Moore, K. Folkers, *J. Am. chem. Soc.*, **87**, 1409 (1965).
52. P. H. Gale, B. H. Arison, N. R. Trenner, A. C. Page, мл., K. Folkers, *Biochemistry*, **2**, 196 (1963).
53. W. V. Lavate, J. R. Dyer, C. M. Springer, R. Bentley, *J. Biol. Chem.*, **240**, 524 (1965).
54. P. H. Gale, B. H. Arison, N. R. Trenner, A. C. Page, мл., A. F. Brodie, K. Folkers, *Biochemistry*, **2**, 200 (1963).
55. P. H. Gale, N. R. Trenner, B. H. Arison, A. C. Page, мл., K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **12**, 414 (1963).
56. E. B. Vischer, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 815.
57. A. E. Oxford, Там же, **1942**, 577.
58. C. H. Shunk, J. F. McPherson, K. Folkers, *J. Org. Chem.*, **25**, 1053 (1960).
59. C. von Planta, E. Billeter, M. Kofler, *Helv. chim. acta*, **42**, 1278 (1959).
60. R. L. Lester, Y. Hatefi, C. Widmer, F. L. Crane, *Biochim. Biophys. Acta*, **33**, 169 (1959).
61. R. L. Lester, T. Ramasarma, *J. Biol. Chem.*, **234**, 672 (1959).
62. H. Wagner, L. Hörhammer, B. Dengler, *J. Chromatog.*, **7**, 211 (1962).
63. V. Moret, S. Pinamonti, E. Fornasary, *Biochim. Biophys. Acta*, **54**, 381 (1961).
64. M. E. Peover, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4540.
65. O. Isler, R. Rüegg, A. Langemann, *Chem. Weekbl.*, **56**, 613 (1960).
66. W. Kimmel, K. W. Sax, S. Kaiser, G. G. Eichmann, G. O. Chase, A. Orner, *J. Org. Chem.*, **23**, 153 (1958).
67. O. Isler, R. Rüegg, L. H. Chopard-dit-Jean, A. Winterstein, O. Wiss, *Helv. chim. acta*, **41**, 786 (1958).
68. O. Isler, K. Doebel, Там же, **37**, 225 (1954).
69. R. Rüegg, U. Gloor, A. Langemann, M. Kofler, C. von Planta, G. Ryser, O. Isler, Там же, **43**, 1745 (1960).
70. R. L. Rowland, P. H. Latimer, J. A. Giles, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4680 (1956).
71. Е. А. Обольникова, М. Ц. Янотовский, Г. И. Самохвалов, *ЖОХ*, **34**, 1499 (1964).
72. Е. А. Обольникова, Л. П. Давыдова, Л. Н. Кабошина, И. Е. Валашек, М. Ц. Янотовский, Г. И. Самохвалов, Там же, **34**, 3975 (1964).
73. Е. А. Обольникова, Л. П. Давыдова, Л. Н. Кабошина, И. Е. Валашек, М. Ц. Янотовский, Г. И. Самохвалов, *Пробл. орган. синтеза «Наука», М.*, 1965, 49.
74. R. E. Olson, G. H. Dialamech, A. S. Aiyar, V. G. Ramsey, M. Riegl, R. Bentley, VI Biochem. Congress, V Special Topics in Biochemistry V—G—181, N. Y. 1964, сmp. 434.
75. W. K. Anslow, J. N. Ashley, H. Raistrick, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 439.
76. K. W. Rosenmund, G. Jordan, *Ber.*, **58**, 162 (1925).
77. M. Oberlin, *Arch. Pharm.*, **263**, 662 (1925).
78. O. Isler, R. Rüegg, A. Langemann, P. Schudel, G. Ryser, J. Würsch, см.¹, стр. 79.
79. Н. И. Кудряшова, Л. Р. Давиденков, Н. В. Хромов-Борисов, *ЖОХ*, **29**, 1885 (1959).
80. L. Bláha, J. Weichet, Пат. СССР #10938 (1964); *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **30**, 2068 (1965).
81. Японск. пат. 10118 (1964); С. А., **61**, 13246а (1964).
82. R. Rüegg, A. Langemann, G. Ryser, O. Isler, *Chimia*, **14**, 129 (1960).
83. H. Noll, R. Rüegg, U. Gloor, G. Ryser, O. Isler, *Helv. chim. acta*, **43**, 433 (1960).
84. F. Weber, O. Wiss, Там же, **42**, 217 (1959).
85. N. R. Trenner, B. H. Arison, R. E. Erickson, C. H. Shunk, D. E. Wolf, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2026 (1959).
86. M. Kofler, A. Langemann, R. Rüegg, L. H. Chopard-dit-Jean, A. Rayroud, O. Isler, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1283 (1959).
87. M. Kofler, A. Langemann, R. Rüegg, U. Gloor, U. Schwieter, J. Würsch, O. Wiss, O. Isler, Там же, **42**, 2252 (1959).
88. D. Hendlin, T. Cook, *J. Biol. Chem.*, **235**, 1187 (1960).

89. E. E. Edwin, A. T. Diplock, J. Bunyan, J. Green, *Biochem. J.*, **79**, 91 (1960).
90. L. Mervyn, R. A. Morton, Там же, **72**, 106 (1959).
91. D. L. Laidman, R. A. Morton, J. Y. F. Paterson, F. J. Pennock, Там же, **74**, 541 (1960).
92. H. H. Draper, A. S. Czallany, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2**, 307 (1960).
93. J. Links, *Biochim. Biophys. Acta*, **38**, 193 (1960).
94. J. Green, E. E. Edwin, A. T. Diplock, D. McHale, Там же, **2**, 269 (1960).
95. F. W. Hemming, D. L. Laidman, R. A. Morton, J. F. Pennock, Там же, **4**, 393 (1961).
96. R. A. Morton, см.¹, стр. 5.
97. A. R. Aleritsen, *Acta chem. scand.*, **9**, 1725 (1955).
98. R. L. Rowland, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6130 (1958).
99. C. H. Shunk, F. R. Koniuszy, E. L. Wong, N. R. Trenner, B. H. Arison, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **3**, 228 (1960).
100. J. Stevenson, P. J. Hayward, F. W. Hemming, R. A. Morton, *Nature*, **196**, 1291 (1962).
101. D. McHale, J. Green, A. T. Diplock, Там же, **196**, 1293 (1962).
102. V. C. Joshi, J. Jayaraman, T. Ramasarma, *Biochem. J.*, **88**, 25 (1963).
103. J. Stevenson, F. W. Hemming, R. A. Morton, Там же, **89**, 58P (1963).
104. J. Green, A. T. Diplock, J. Bunyan, D. McHale, *Biochim. Biophys. Acta*, **78**, 739 (1963).
105. V. C. Joshi, J. Jayaraman, T. Ramasarma, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **12**, 247 (1963).
106. F. W. Hemming, R. A. Morton, J. F. Pennock, *Biochem. J.*, **80**, 445 (1960).
107. B. O. Linn, C. H. Shunk, E. L. Wong, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 239 (1963).
108. D. McHale, J. Green, *Chem. a. Ind.*, **1962**, 1867.
109. B. C. Johnson, Q. Crider, C. H. Shunk, B. O. Linn, E. L. Wong, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **5**, 309 (1961).
110. F. Weber, *Fortschr. Med.*, **79**, 99 (1961).
111. C. H. Lea, A. Kwiethy, *Chem. a. Ind.*, **1962**, 1245.
112. C. H. Hoffman, N. R. Trenner, D. E. Wolf, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4744 (1960).
113. C. H. Shunk, N. R. Trenner, C. H. Hoffman, D. E. Wolf, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2**, 427 (1960).
114. J. L. Smith, H. N. Bhagavan, R. Hill, S. Gaetani, P. B. Rama Rao, Q. E. Crider, B. C. Johnson, C. H. Shunk, A. F. Wagner, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **101**, 388 (1963).
115. M. Luckner, *Die Pharmazie*, **11**, 537 (1961).
116. U. Gloor, O. Wiss, *Experientia*, **14**, 410 (1958).
117. U. Gloor, O. Wiss, *Arch. Biochem. Biophys.*, **83**, 216 (1959).
118. R. E. Olson, G. H. Dialameh, *Biochem. Biophys. Res.*, **2**, 198 (1960).
119. R. E. Olson, G. H. Dialameh, R. Bentley, *Fed. Proc.*, **19**, 220 (1960).
120. G. H. Dialameh, R. E. Olson, Там же, **18**, 214 (1959).
121. D. E. M. Lawson, E. I. Mercer, J. Glover, R. A. Morton, *Biochem. J.*, **74**, 38P (1960).
122. U. Gloor, O. Schindler, O. Wiss, *Helv. chim. acta*, **43**, 2089 (1960).
123. R. Bentley, V. C. Ramsey, C. M. Springer, G. H. Dialameh, R. E. Olsen, *Biochemistry*, **4**, 166 (1965).
124. H. C. Rilling, K. Bloch, *J. Biol. Chem.*, **234**, 1424 (1959).
125. T. W. Goodwin, *Adv. Enzym.*, **21**, 296 (1959).
126. L. D. Wright, E. L. Cresson, H. R. Skeggs, D. E. McRae, C. H. Hoffman, D. E. Wolf, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5273 (1956).
127. S. Chaykin, J. Law, A. H. Phillips, T. T. Tchen, K. Bloch, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **44**, 998 (1959).
128. F. Lynen, H. Eggerer, U. Henning, J. Kessel, *Angew. Chem.*, **70**, 738 (1958).
129. F. Lynen, B. W. Agranoff, H. Eggerer, U. Henning, E. M. Möslein, Там же, **71**, 657 (1959).
130. B. W. Agranoff, H. Eggerer, U. Henning, F. Lynen, *J. Biol. Chem.*, **235**, 326 (1960).
131. D. W. S. Goodman, G. Popjak, *Biochem. J.*, **74**, 35P (1960).
132. U. Gloor, O. Wiss, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2**, 222 (1960).
133. J. F. Pennock, F. W. Hemming, R. A. Morton, *Nature*, **186**, 470 (1960).
134. J. Burgoes, F. W. Hemming, J. F. Pennock, R. A. Morton, *Biochem. J.*, **88**, 471 (1963).
135. M. Billeter, C. Martius, *Biochem. Ztschr.*, **333**, 430 (1960).
136. W. Stoffel, C. Martius, Там же, **333**, 440 (1960).
137. R. E. Olson, G. H. Dialameh, R. Bentley, C. M. Springer, V. G. Ramsey, *J. Biol. Chem.*, **240**, 514 (1965).

138. R. Bentley, W. V. Lavate, Там же, **240**, 532 (1965).
139. D. N. Burton, J. Glover, *Biochem. J.*, **94**, 27P (1965).
140. R. E. Olson, R. Bentley, G. H. Dialameh, P. Gold, Там же, **82**, 238 (1962).
141. H. Rudney, W. Parson, *J. Biol. Chem.*, **238**, PC 3137 (1963).
142. R. Bentley, V. G. Ramsay, C. M. Springer, G. H. Dialameh, R. E. Olson, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **5**, 433 (1961).
143. W. W. Reid, *Chem. a. Ind.*, **1961**, 1489.
144. K. E. Wilzbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1013 (1957).
145. A. F. Wagner, A. Lusi, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **101**, 316 (1963).
146. R. Braun, V. C. Dewey, G. W. Kidder, *Biochemistry*, **2**, 1070 (1963).
147. R. E. Olson, *Fed. Proc.*, **24**, 85 (1965).
148. R. K. Olsen, J. L. Smith, G. Daves, H. W. Moore, K. Folkers, W. W. Parson, H. Rudney, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2298 (1965).
149. J. A. Miller, H. C. S. Wood, *Chem. Commun. (London)*, **3**, 39, 40 (1965).
150. W. W. Parson, H. Rudney, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **51**, 444 (1964).
151. W. W. Parson, H. Rudney, *J. Biol. Chem.*, **240**, 1855 (1965).
152. G. B. Cox, F. Gibson, *Biochim. Biophys. Acta*, **93**, 204 (1964).
153. J. Glover, D. E. M. Lawson, R. A. Morton, D. R. Threlfall, Тр. V Междунар. биохим. конгр. Симп. VII, 7, Изд. АН СССР, М., 1962, стр. 26.
154. R. E. Olson, R. Bentley, A. S. Aiyar, G. H. Dialameh, P. H. Gold, V. G. Ramsey, C. M. Springer, *J. Biol. Chem.*, **238**, PC 3146 (1963).
155. F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester, C. Widmer, *Biochim. Biophys. Acta* **25**, 439 (1957).
156. A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn, R. A. Morton, *Chem. a. Ind.*, **1958**, 978.
157. C. D. Joel, M. L. Karnovsky, E. G. Ball, O. Cooper, *J. Biol. Chem.*, **233**, 1565 (1958).
158. F. L. Crane, C. Widmer, R. L. Lester, Y. Hatefi, *Biochim. Biophys. Acta*, **31**, 476 (1959).
159. B. Chance, E. R. Redfearn, *Biochem. J.*, **80**, 632 (1961).
160. K. A. Doeg, S. Krueger, D. M. Ziegler, *Biochim. Biophys. Acta*, **41**, 491 (1960).
161. Y. Hatefi, A. G. Haavik, D. E. Griffiths, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1676, 1681 (1962).
162. A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn, *Biochem. J.*, **70**, 1P (1958).
163. P. Schollmeyer, M. Klingenberg, *Biochem. Ztschr.*, **335**, 426 (1962).
164. D. M. Ziegler, K. A. Doeg, *Arch. Biochem. Biophys.*, **97**, 41 (1962).
165. A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn, *Biochem. J.*, **76**, 61 (1960).
166. E. Редфэрн, см.¹⁵³, Симп. V, стр. 80.
167. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, *Biochem. J.*, **76**, 64 (1960).
168. Y. Hatefi, R. L. Lester, F. L. Crane, C. Widmer, *Biochim. Biophys. Acta*, **31**, 490 (1959).
169. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, Там же, **30**, 437 (1958).
170. C. J. Pollard, J. G. Bieri, Там же, **30**, 658 (1958).
171. R. L. Lester, S. Flerschger, *Arch. Biochem. Biophys.*, **80**, 470 (1959).
172. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, G. H. Fynn, *Biochim. Biophys. Acta*, **44**, 404 (1960).
173. K. S. Ambe, F. L. Crane, Там же, **43**, 30 (1960).
174. F. L. Crane, B. Ehrlich, *Arch. Biochem. Biophys.*, **89**, 134 (1960).
175. E. R. Redfearn, см.¹, стр. 346.
176. Д. Грин, см.¹⁵³ пленарные лекции, стр. 7.
177. H. Disdale, D. Wharton, D. Green, *Arch. Biochem. Biophys.*, **102**, 114 (1963).
178. K. Doeg, S. Krueger, D. Ziegler, *Biochim. Biophys. Acta*, **41**, 491 (1960).
179. B. Chance, см.¹, стр. 327.
180. Y. Hatefi, *Biochim. Biophys. Acta*, **31**, 502 (1959).
181. E. R. Redfearn, A. M. Pumphrey, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **3**, 650 (1960).
182. V. M. Clark, D. W. Hutchinson, G. W. Kirby, A. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 715.
183. A. Lipidot, D. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1886 (1964).
184. G. Tomasi, R. Dallam, *J. Biol. Chem.*, **239**, 1604 (1964).
185. Th. Wieland, F. Pattermann, *Chem. Ber.*, **92**, 2917 (1959).
186. V. M. Clark, A. Todd, см.¹, стр. 190.
187. A. Asano, A. F. Brodie, A. F. Warner, P. E. Wittreich, K. Folkers, *Fed. Proc.*, **21**, 54 (1962).
188. P. Russel, A. F. Brodie, *Biochim. Biophys. Acta*, **50**, 76 (1961).
189. I. Chmielewska, Там же, **39**, 170 (1960).

190. M. Vilkas, E. Lederer, *Experientia*, **18**, 546 (1962).
191. E. Lederer, Там же, **20**, 473 (1964).
192. A. F. Wagner, A. Lusi, C. H. Shunk, B. O. Linn, D. E. Wolf, C. H. Hoffman, R. E. Erickson, B. Arison, N. R. Trenner, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1534 (1963).
193. R. E. Erickson, A. F. Wagner, K. Folkers, Там же, **85**, 1535 (1963).
194. P. Mamont, R. Azerad, P. Cohen, M. Vilkas, E. Lederer, *C. r.*, **257**, 706 (1963).
195. A. F. Wagner, P. E. Wittreich, B. Arison, N. R. Trenner, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1178 (1963).
196. K. Folkers, J. L. Smith, H. W. Moore, *Fed. Proc.*, **24**, 79 (1965).
197. P. M. Scott, *J. Biol. Chem.*, **240**, 1374 (1965).
198. R. V. Rajagopalan, I. Fridovich, P. Handler, Там же, **237**, 922 (1962).
199. S. Leonhäuser, K. Leybold, K. Krisch, H. Staudinger, P. H. Gale, A. C. Page, мл., K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **96**, 580 (1962).
200. A. C. Page, мл., M. C. Smith, P. H. Gale, D. Polin, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **6**, 141 (1961).
201. J. S. Dinning, C. D. Fitch, C. H. Shunk, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2007 (1962).
202. J. S. Dinning, A. S. Majaj, S. A. Azzam, W. J. Darby, C. H. Shunk, K. Folkers, *Am. J. Clin. Nutr.*, **13**, 169 (1963).
203. A. F. Wagner, R. Stopkie, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **107**, 184 (1964).
204. J. L. Smith, H. W. Moore, D. E. Schwab, K. Folkers, *Fed. Proc.*, **23**, 395 (1964).
205. C. D. Fitch, J. S. Dinning, *Fed. Proc.*, **23**, 394 (1964).
206. O. Isler, M. Montavon, *Bull. soc. chim. France*, **1965**, 2403.
207. M. Vilkas, E. Lederer, Там же, **1965**, 2505.
208. P. Mamont, P. Cohen, R. Azerad, M. Vilkas, Там же, **1965**, 2513.
209. L. M. Jackman, R. Rüegg, G. Ryser, C. von Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Kofler, O. Isler, *Helv. chim. acta*, **48**, 1332 (1965).
210. S. J. DiMari, J. H. Supple, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1226 (1966).
211. M. A. Oxman, L. A. Cohen, *Biochim. Biophys. Acta*, **113**, 412 (1966).
212. P. Friis, G. D. Daves, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **24**, 252 (1966).
213. H. W. Moore, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 564 (1966).
214. C. H. Shunk, J. F. McPherson, K. Folkers, *J. Org. Chem.*, **31**, 1638 (1966).
215. H. W. Moore, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 567 (1966).
216. R. K. Olsen, G. D. Daves, H. W. Moore, K. Folkers, H. Rudney, Там же, **88**, 2346 (1966).
217. D. E. Green, G. P. Brierly, *Biochemistry of Quinones*, Acad. Press, N. Y., 1965.
218. G. W. Whistance, D. R. Threlfall, T. W. Goodwin, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **23**, 849 (1966).
219. G. B. Cox, F. Gibson, *Biochem. J.*, **100**, 1 (1966).
220. L. Szarkowska, *Arch. Biochem. Biophys.*, **113**, 519 (1966).
221. D. E. Green, A. Tzagoloff, Там же, **116**, 293 (1966).
222. K. Folkers, H. W. Moore, G. Lenaz, L. Szarkowska, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **23**, 386 (1966).
223. V. T. Storey, *Arch. Biochem. Biophys.*, **114**, 438 (1966).
224. E. R. Redfearn, P. A. Whittaker, *Biochim. Biophys. Acta*, **118**, 413 (1966).
225. E. R. Redfearn, J. Burgos, *Nature*, **209**, 711 (1966).
226. A. Kröger, M. Klingenberg, *Biochem. Ztschr.*, **344**, 317 (1966).
227. C. E. Horth, D. McHale, L. R. Jeffries, S. A. Price, A. T. Diplock, *J. Green, Biochem. J.*, **100**, 424 (1966).
228. A. Lapidot, B. L. Silver, D. Samuel, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **21**, 126 (1965).
229. W. W. Parson, H. Rudney, *Biochemistry*, **5**, 1013 (1966).
230. T. M. Farley, J. Scholler, K. Folkers, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **24**, 299 (1966).
231. J. L. Smith, J. Scholler, H. W. Moore, T. M. Farley, K. Folkers, *Arch. Biochem. Biophys.*, **116**, 129 (1966).
232. Э. И. Козлов, Г. И. Самохвалов, *ЖОХ*, **36**, 2120 (1966).
233. Э. И. Козлов, Е. А. Обольникова, Г. И. Самохвалов, *ЖОХ*, **37**, 514 (1967).

Всес. н.-и. витаминный институт, Москва