

УДК 577.150.13+547.567

ХИМИЯ

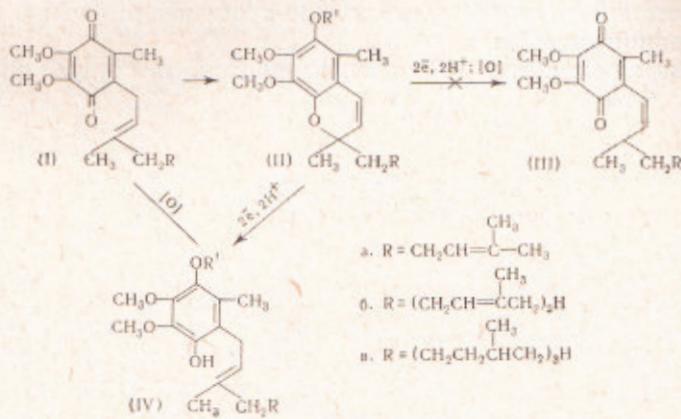
В. Г. МАЙРАНОВСКИЙ, Е. А. ОБОЛЬНИКОВА, О. И. ВОЛКОВА,
Г. И. САМОХВАЛОВ

ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ В СИСТЕМЕ УБИХИНОН-УБИХРОМЕНОЛ

(Представлено академиком М. И. Кабачником 27 III 1970)

Убихинон (кофермент Q) (I) в животном организме способен превращаться с миграцией первой ненасыщенной связи боковой цепи в изомерную ему циклическую форму — убихроменол (II), который сопровождает его в большинстве тканей⁽¹⁾. Это превращение происходит также *in vitro* под действием света^(2, 3) и оснований⁽⁴⁻⁶⁾.

Для выяснения взаимоотношений I и II представляется интересным найти условия, обеспечивающие возможность протекания обратного процесса. Превращение убихроменолов (II) в убихиноны (I) нам удалось осуществить последовательным применением реакций восстановления и окисления.



Ранее было показано, что двухэлектронный переход при электрохимическом восстановлении коричного спирта, его ацетата и метилового эфира в среде с низким содержанием доноров протона приводит к разрыву C—O-связи без изменения протяженности сопряженной системы непредельных связей, с образованием β-метилстирола^(7, 8).

Формально убихроменолы можно рассматривать как внутренние эфиры замещенного коричного спирта, и при их электрохимическом восстановлении следовало ожидать раскрытия хроменового кольца с образованием гидрохинонов. Последующее окисление должно было привести к изоубихинонам (III), отличающимся от убихинонов (I) положением первой двойной связи в боковой цепи (α, β вместо β, γ).

Электрохимическое восстановление убихроменолов Q-3 (IIб, R' = H) и гексагидро Q-4 (IIв, R' = H) в условиях опытов⁽⁹⁾ и окисление с окисью серебра (или электрохимическое — непосредственно в электролизере) приводят, однако, не к изо-форме, а сразу к убихинонам (Iб, в).

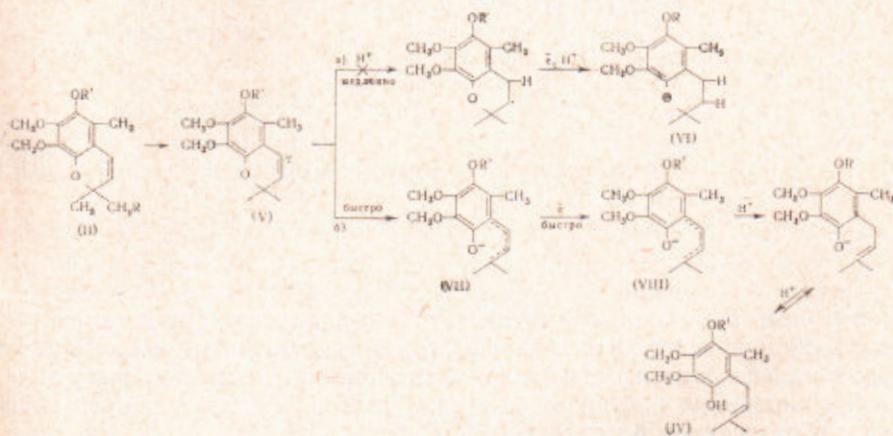
Действительно, в у.-Ф. спектре убихинонов, полученных электрохимически из убихроменолов (IIб, в, R' = H и IIа, R' = CH₃), наблюдается максимум при 275 мк, сдвигаящийся к 290 мк после восстановления боргидридом натрия, и отсутствует поглощение, характерное для сопряжен-

ной системы изобухинона (³). В я.-к. спектре в области 3400—3600 см⁻¹ не содержится полос, свойственных γ -оксиизоубихинону (¹⁰). Спектр я.м.р. убихинона-3, полученного электрохимическим восстановлением IIb, R' = H, подтверждает сохранность двойных связей в боковой изопренойдной цепи, отношение интегральных интенсивностей винильных протонов (широкая полоса δ = 5,25—4,65) и протонов метоксильных групп (синглет δ = 3,91) составляет 1 : 2*. Масс-спектры хинонов, образующихся электрохимически из убихроменолов и полученных направленным синтезом, подтверждают их полную идентичность: пики ионов M⁺, (M + 2)⁺, (M - 15)⁺ и пики с *m/e* 235, 197, 69 или 71 (¹¹).

Более подробно механизм восстановительного размыкания хроменового кольца был изучен на примере метилового эфира убихроменола Q-2 (IIa, R' = CH₃). После электролиза этого соединения с высоким выходом получен монометиловый эфир убигидрохинона-2 (IVa, R' = CH₃). Спектр я.м.р. последнего не содержит сигналов протона =C—CH=, имеющегося в изо-форме (³); молекулярный ион в масс-спектре сдвинут по сравнению с убигидрохиноном-2 на 14 ед.: M⁺ 334. В области более низких массовых чисел наблюдается чрезвычайно интенсивный пик с *m/e* 211, отличающийся от обычного гидрохинонового фрагмента *m/e* 197 (¹²) на одну метидовую группировку. Окислением IVa, R' = CH₃, с окисью серебра получен убихинон-2 (Ia), идентичный заведомому.

Результат этого опыта свидетельствует о том, что стадией, ответственной за сдвиг двойной связи в боковой цепочке, из α , β - в β , γ -положение, является восстановительное расщепление хроменового кольца, а не последующая реакция окисления.

Для превращения II \rightarrow IV можно предположить следующий механизм (⁸):

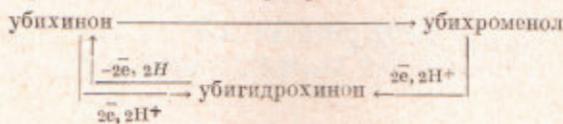


Возникающий после присоединения одного электрона к убихроменолу (II) анион-радикал (V) может протонироваться (путь а) или расщепляться по связи C—O — хроменового кольца (путь б). В среде с низким содержанием доноров протона скорость первой реакции оказывается меньшей (в противном случае продуктом восстановления был бы убихроманол (VI)) и происходит размыкание цикла (VII). Быстрое присоединение 2-го электрона приводит к аниону (VIII); следующая за этим протонизация и определяет β , γ -положение двойной связи в боковой цепочке убигидрохинона (IV).

* Сравнение интенсивностей сигналов δ = 1,68; 1,61; 1,53 в спектре я.м.р. заведомого Q-3 с соответствующими сигналами в спектре 1б, полученного электрохимически, указывает на преимущественное образование в последнем цис-изомере по двойной связи первого звена.

Образование убихинона-7, наряду с γ -оксиизоубихиноном, γ -окси- β , γ -дигидроубихиноном и 3-деметилубихиноном наблюдали недавно Моримото и сотрудники (¹³) при восстановлении ацетата убихроменола Q-7 алюмогидридом лития в кипящем диоксане и последующем окислении; выход убихинона-7 составлял всего 7 %. Процесс, описываемый японскими исследователями, мало специфичен и имеет, по-видимому, иной механизм.

Возможность протекания цикла превращений:



следует, вероятно, учитывать при рассмотрении биологической роли убихинонов.

Убихроменолы Q-2, Q-3 и гексагидро-Q-4 (IIa, b, v, R' = H), получены нагреванием соответствующих убихинонов (¹⁴) с триэтиламином в течение двух часов при 100° (⁶).

Метиловый эфир убихроменола Q-2. 218,0 мг убихроменола Q-2, 1,2 г безводного поташа, 1,1 мл свежеперегнанного диметилсульфата в 15 мл ацетона оставляли на 18 час. при 20°, а затем нагревали при кипении 5 час. Охлаждали, отделяли от осадка, фильтрат растворяли в *n*-гексане и промывали водой. После высушивания гексановый раствор упаривали, остаток хроматографировали на пластинках с окисью алюминия. Растворитель: *n*-гексан — эфир (3 : 1). Продукт элюировали с окисью алюминия эфиром. Получили 196,0 мг (86 %) метилового эфира убихроменола Q-2 У.-Ф.: $\lambda_{\text{max}}^{n\text{-гексан}}$ 232, 275, 285 и 320 м μ ; $E^{1\%}_{1\text{c}}$ 711, 269, 249 и 83 соответственно.

Найдено %: C 72,15; H 8,28
 $C_{20}H_{28}O_4$. Вычислено %: C 72,26; H 8,49

На полярограмме метилового эфира убихроменола Q-2 (IIa, R' = $=CH_3$), полученной по методу (⁶), наблюдается четкая двухэлектронная волна с $E_{\frac{1}{2}} = -2,69$ в. н.к.э.* Способные диссоциировать по гидроксильной группе IIb и IIv, R' = H в этих условиях дают небольшую волну перед самым разрядом фона; высота ее существенно возрастает при добавлении в раствор доноров протона (фенола, борной кислоты).

Электролиз 88 мг убихроменола Q-3 (IIb, R' = H) или 103 мг убихроменола гексагидро-Q-4 (IIv, R' = H) проводили в присутствии 10-кратного избытка борной кислоты в 50 мл 0,04 M тетраэтиламмоний иодида в ДМФА при $\sim -2,7$ в (н.к.э.) (⁸). По окончании электролиза реакционный раствор смешивали с 4-кратным объемом разбавленной HCl (pH ~ 3). Продукт электролиза извлекали эфиром, насыщая водно-кислый слой поваренной солью. После высушивания и удаления растворителя остаток подвергали препаративному разделению на пластинках с кремневой кислотой в системе *n*-гексан — эфир (4 : 1). Снимали с пластинок гидроубихинон-хинонную полосу ($R_f \sim 0,4-0,6$), элюировали эфиром, сушили сульфатом магния. После удаления растворителя, остаток встраивали с 0,4—0,5 г свежеприготовленной окисью серебра и 0,5 г безводного сульфата магния в 20 мл эфира в течение 2,5 часа. После фильтрации и упаривания растворителя продукт хроматографировали на пластинках с нейтральной окисью алюминия (II степень активности) в системе *n*-гексан — эфир (1 : 1). Получили 67 мг (76 %) убихиона-3 и соответственно 57 мг (55,3 %) гексагидро-Q-4.

* Число электронов определено сравнением констант диффузионного тока IIa, R' = $=CH_3$ и витамина D₂ (⁹).

В аналогичных условиях из метилового эфира убихроменола Q-2 (IIa, R' = CH₃) после двукратной очистки на пластинках с кремневой кислотой образовалось 75% монометилового эфира убигидрохинона-2 (IVa, R' = CH₃). Окислением последнего с окисью серебра получили убихинон-2, с выходом 71,5%.

За снятие масс-спектров и участие в их интерпретации авторы выражают благодарность проф. Н. С. Вульфсону, Л. С. Головкиной, за участие в изучении я.м.р спектров — Т. М. Филипповой.

Всесоюзный научно-исследовательский
витамины институт
Москва

Поступило
24 III 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ T. S. Raman, H. Rudney, Arch. Biochem. and Biophys., **116**, 75 (1966).
² H. W. Moore, K. Folkers, Ann., **684**, 212 (1965). ³ H. Morimoto, I. Imada, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 739 (1964). ⁴ A. F. Wagner, P. E. Wittreich et al., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1178 (1963). ⁵ D. McHale, J. Green, Chem. and Ind., **1962**, 1867. ⁶ I. Imada, H. Morimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 1047 (1964). ⁷ В. Г. Майрановский, Г. И. Самохвалов, Электрохимия, **2**, 717 (1966). ⁸ В. Г. Майрановский, Л. А. Вакурова, Г. И. Самохвалов, Электрохимия, **3**, 23 (1967). ⁹ В. Г. Майрановский, Г. И. Самохвалов, Электрохимия, **1**, 996 (1965). ¹⁰ I. Imada, H. Morimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 1051 (1964). ¹¹ R. F. Marasca, J. S. Whittick et al., J. Am. Chem. Soc., **89**, 1505 (1967). ¹² H. Morimoto, T. Shima et al., Ann., **702**, 137 (1967). ¹³ H. Morimoto, I. Imada et al., Ann., **715**, 146 (1968). ¹⁴ Е. А. Обольникова, О. И. Волкова, Г. И. Самохвалов, ЖХХ, **38**, 459 (1968).