



УДК 547.566:577.158

СИНТЕЗ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ
NADH-ДЕГИДРОГЕНАЗЫ В РЯДУ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ
УБИХИНОЛОВ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ИЗОПРЕНОИДНОЙ
ЦЕПЬЮ

*Кожухова А. И., Волкова О. И., Костырко В. А.,
Замуренко В. А., Обольникова Е. А., Ягужинский Л. С.,
Самохвалов Г. И.*

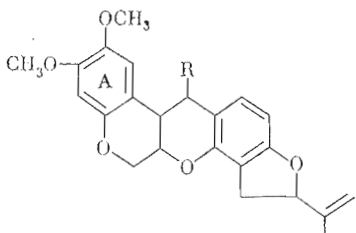
*Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва;
Межфакультетская проблемная научно-исследовательская лаборатория
биоорганической химии и молекулярной биологии им. А. Н. Белозерского
МГУ им М. В. Ломоносова*

Двумя альтернативными путями синтезированы метиловые эфиры убихинола с ω -оксигруппой C_7 -изопреноидной цепью, структура которых удовлетворяет модели бифункционального связывания специфических ингибиторов NADH-дегидрогеназы. В ряду бифункциональных ингибиторов — ротенона, пирицидина А, папаверина и синтезированных метиловых эфиров убихинола показано существование общей корреляции эффективности ингибирования NADH-оксидазы от коэффициента распределения в системе октанол — вода. Сделан вывод о существенной роли гидрофобного взаимодействия в связывании специфических бифункциональных ингибиторов с NADH-оксидазой митохондрий.

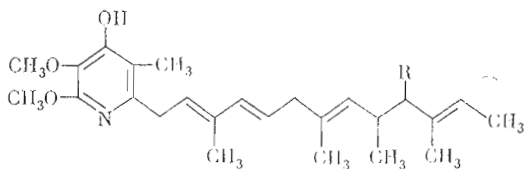
Убихинон (коэнзим Q, CoQ), выполняющий функцию переносчика электронов в мембране митохондрий, взаимодействует с дыхательной цепью в нескольких местах [1, 2]. Место посадки CoQ в NADH-дегидрогеназе специфически ингибируется природными ингибиторами ротеноном (I_a) [3] и пирицидином А (IIa) [4, 5], а также папаверином [6]. Известно, что ротеноиды, у которых в ядре А отсутствуют метоксильные группы, не способны ингибировать дыхание митохондрий [3]. Замена карбонильной группы в молекуле ротенона на метильную (Iб) и метилирование оксигруппы изопреноидного остатка в пирицидине (IIб) также приводит к потере ингибирующей активности [3, 5]. На основании анализа структурных элементов, необходимых для специфического ингибирования NADH-дегидрогеназы ротеноном, пирицидином и их аналогами, была предложена модель бифункционального связывания ингибиторов, осуществляемого за счет метоксильных групп ароматического ядра и полярной группы боковой цепи [6].

Представлялось интересным синтезировать бифункциональные ингибиторы на основе структуры CoQ с полярным заместителем в боковой изопреноидной цепи и сравнить их активность с эффективностью известных специфических ингибиторов NADH-дегидрогеназы.

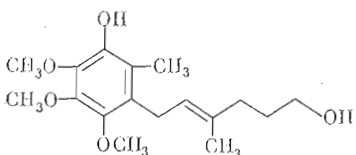
В настоящей работе синтезированы и изучены 1-моно- и 1,4-диметиловые эфиры убихинола, содержащие в боковой цепи C_7 -изопреноидный остаток с ω -оксигруппой (III) и (IV).



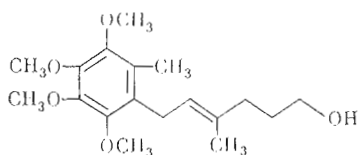
(I), а R = O= (ротенон)
б R = CH₃ (метилротенон)



(II), а R = OH (пиридин А)
б R = OCH₃ (пиридин В)

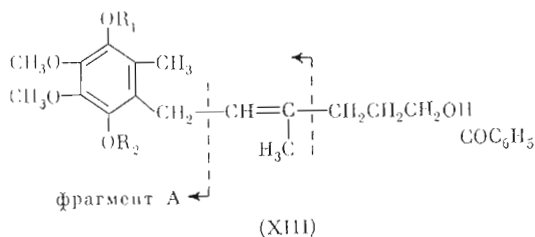


(III)



(IV)

Метилловые эфиры убихинолов[†] (III) и (IV) [сохраняют структурное сходство с восстановленной формой убихинонов и в то же время формально удовлетворяют требованиям модели бифункционального связывания специфических ингибиторов: содержат две метоксигруппы в ароматическом кольце и полярный заместитель в боковой цепи. Синтез 1-моно- и 1,4-диметилловых эфиров (III) и (IV) осуществляли двумя путями. По первому методу метилловые эфиры убихинола-О (V) и (VI) [7] конденсировали с бензоилированным по первичному гидроксилу 3-метил-гексен-2-диолам-3,6 (VIIa). Защита первичного гидроксила в диоле (VIIб) обусловлена его склонностью к внутримолекулярной циклизации в присутствии кислого катализатора [8]. Избирательное бензоилирование проводили обработкой диола (VIIб) эквимолярным количеством бензоилхлорида в пиридине. Алкилирование 1-моно- и 1,4-диметилловых эфиров убихинола-О (V) и (VI) бензоатом диола (VIIa) осуществляли в бензоле в присутствии эфирата трехфтористого бора с высокими выходами метилловых эфиров (VIII) и (IX). Бензоатную защиту снимали метилатом натрия в метаноле с образованием метилловых эфиров (III) и (IV) со свободной оксигруппой в боковой цепи. Альтернативный путь синтеза метилловых эфиров (III) и (IV) заключался в конденсации 4-ацетилового эфира убихинола-О (X) [9] с бензоилированным спиртом (VIIa) в условиях, аналогичных для конденсации метилловых эфиров, и метилировании полученного 4-ацетилового эфира (XI) метанольным раствором диазометана. Одновременное получение в этой реакции 1-метилового-4-ацетилового эфира (XII) и диметилового эфира (IX) является, по-видимому, следствием переэтерификации ацетатной группы в результате каталитического действия диазометана в присутствии метанола [10]. Гидролиз бензоатов (XI) и (IX) в моно- и диметилловые эфиры (III) и (IV) проводили, как описано выше. Из двух альтернативных путей синтеза соединений (III) и (IV) предпочтителен метод непосредственного алкилирования 1-моно- и 1,4-диметилловых эфиров убихинола-О (V) и (VI), который протекает с более высокими выходами. Особенности второго пути является получение в одной реакции двух соединений (XII) и (IX) — предшественников эфиров (III) и (IV). По данным спектров ЯМР в гексафторбензоле, соотношение *транс*, *цис*-изомеров по двойной связи боковой цепи в соединениях (III) и (IV) составляло 70 : 30 (δ_{CH_2} *транс* 1,82 и δ_{CH_2} *цис* 1,69 и т. д.), что характерно для синтетических убихинонов и их аналогов [7, 11]. Моно- и диэфиры (III), (IV), (VIII), (IX), (XI) и (XII) общей формулы (XIII) имеет характерные особенности фрагментации в условиях масс-спектрометрирования.



1-Моно- и 1,4-диметилловым эфирам (III) и (IV) свойственны интенсивные пики с m/e 211 и 225, отвечающие соответствующим фрагментам А ядра ($R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$ и $R_1 = R_2 = OCH_3$). Аналогичная картина распада молекулярных ионов имеет место для восстановленных форм убихинонов, в которой наблюдается характерный фрагмент А ядра с m/e 197 ($R_1 = R_2 = H$) [12]. Интенсивные пики фрагментов А (m/e 211, 225 и 197) проявляются соответственно в масс-спектрах эфиров (VIII), (IX), (XI) и (XII) после элиминирования сложноэфирных групп. Распад молекулярных ионов эфиров (XIII) сопровождается также отщеплением от четвертичного атома углерода в боковой цепи оксипропильного остатка (m/e 59) с предварительным элиминированием для соединений (VIII), (IX), (XI) и (XII) бензоильного фрагмента (m/e 105).

Для получения сравнительных данных по влиянию полярного заместителя в гидрофобной цепи бифункциональных аналогов CoQ на эффективность ингибирования NADH-дегидрогеназы были синтезированы производные 1,4-диметилового эфира (IV) с блокированной оксигруппой, что достигалось путем ее метилирования в соединении (XIV) или внутримолекулярной циклизацией в соединении (XV). Метоксипроизводное (XIV) получали алкилированием диметилового эфира (IV) диазومتаном в присутствии эфирата трехфтористого бора [13]. Кипячение диэфира (IV) в бензоле в присутствии серной кислоты [14] приводило к замыканию изопреноидной цепи по двойной связи с образованием тетрагидрофуранового производного (XV). Наличие пятичленного цикла в боковой цепи диэфира (XV) однозначно следовало из рассмотрения его ЯМР- и масс-спектров. В ЯМР-спектре соединения (XV) наблюдался интенсивный синглетный сигнал (δ 1,2 м.д.), отвечающий протонам метильной группы при четвертичном атоме углерода боковой цепи, и отсутствовали сигналы винильных протонов; сигналы метиленовых протонов при ядре существенно смещены в область сильного поля (δ 2,55 м.д.) по сравнению с сигналами аналогичных протонов (δ 3,23 м.д.) нециклического диметилового эфира (IV). В масс-спектре диэфира (XV) наряду с молекулярным ионом (M^+ 324) и характерным фрагментом А ядра (m/e 225) наблюдается интенсивный пик с m/e 85, соответствующий выбросу α -метилтетрагидрофуранильного остатка, и пик с m/e 239, характеризующий оставшийся фрагмент.

Синтезированные эфиры с оксигруппой в изопреноидной цепи (III) и (IV) ингибируют окисление сукцината и смеси глутамата с малатом митохондриями печени крысы (см. таблицу). Причем окисление глутамата с малатом подавляется ими в несколько раз более эффективно по сравне-

Ингибирование окисления NAD-зависимых субстратов и сукцината метиловыми эфирами убихинолов с модифицированной боковой цепью

Соединение	I_{50} (мкмоль/мг белка) при окислении		Соединение	I_{50} (мкмоль/мг белка) при окислении	
	глутамата с малатом	сукцината		глутамата с малатом	сукцината
(III)	0,1	0,3	(XIV)	0,025	0,2
(IV)	0,03	0,15	(XV)	0,08	0,25

нию с подавлением окисления сукцината. Это свидетельствует о преимущественном действии бифункциональных ингибиторов на ферменты, которые не принимают участия в окислении сукцината, т. е. на NADH-или малат-дегидрогеназы. Витамин К₃ (менадион) при добавлении к митохондриям шунтирует дыхательную цепь. При этом электроны переносятся, минуя место действия ротенона в NADH-дегидрогеназе. Эффект ингибирования метиловых эфиров (III) и (IV) снимается витамином К₃. Это говорит о том, что действие синтезированных ингибиторов направлено на NADH-дегидрогеназу.

Зависимость эффективности торможения NADH-дегидрогеназы соединениями (Ia) и (IIa), а также (III), (IV), (XIV) и (XV) от коэффициента распределения вещества между октанолом и водой (рисунок) показывает, что эффективность природных ингибиторов, так же как 1-моно- и 1,4-диметиловых эфиров (III) и (IV), коррелирует с величиной их коэффициента распределения в системе октанол — вода. Наблюдаемая зависимость говорит об участии сил гидрофобного взаимодействия в связывании специфических бифункциональных ингибиторов NADH-дегидрогеназы.

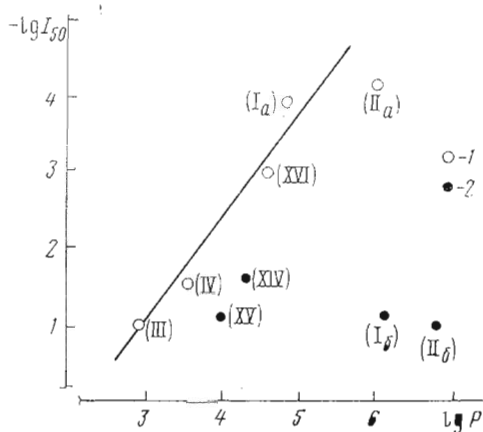
Следует отметить, что гидрофобное взаимодействие играет также существенную роль в связывании самого CoQ с апоферментом; согласно ряду работ [1, 15, 16], ферментный комплекс NADH-оксидазы митохондрий и субмитохондриальных частиц, дефицитных по CoQ, лучше реконструируется высшими гомологами CoQ.

Синтезированные соединения (XIV) и (XV), не содержащие полярной группы в боковой цепи, так же как метилротенон (Iб) и пирицидин В (IIб), ингибируют NADH-оксидазу приблизительно в одинаковых концентрациях. Можно видеть (рисунок), что в отличие от бифункциональных ингибиторов эффективность этих веществ не зависит от величины их коэффициента распределения. Эффективность подавления бифункциональными ингибиторами (III) и (IV) с относительно небольшими коэффициентами распределения не превышает эффективности монофункциональных ингибиторов, только достаточно гидрофобные бифункциональные соединения могут выступать как эффективные ингибиторы NADH-дегидрогеназы.

Таким образом, предложенная нами ранее модель, объясняющая высокую эффективность природных ингибиторов присутствием в их структуре двух реакционных центров, обеспечивающих связывание с ферментом, должна быть дополнена. Как показывают результаты данной работы (рисунок), существенным параметром, определяющим высокую эффективность бифункциональных ингибиторов, является также степень сродства этого класса веществ к липидам.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР (CCl₄) сняты на приборе фирмы Hitachi (Perkin-Elmer, 60 МГц), в качестве внутреннего стандарта использовался тетраметилсилан. ИК-спектры (CCl₄) получены на спектрофотометре Specord (Carl Zeiss, ГДР), масс-спектры — на приборе фирмы Jeol JMS-01SG2 с компьютерной системой обработки данных (температура напуска образца 140°,



Зависимость эффективности специфических ингибиторов NADH-дегидрогеназы ($-\lg I_{50}$, мкмоль/мг белка) от величины коэффициента распределения (P) в системе октанол — вода. 1 — бифункциональные ингибиторы; 2 — монофункциональные ингибиторы

ионизирующее напряжение 75 э-в). Для колоночной хроматографии применен силикагель Л (40/100 м, Сhemapol, СССР). Элюцию проводили смесью бензол — эфир (система А). Выделение митохондрий печени крысы и измерение оксидазных активностей проводили так, как было опубликовано ранее [7].

Данные по эффективности ингибирования NADH-дегидрогеназы взяты для соединений (Ia) и (IIa) из работы [17], для соединений (Iб) и (IIб) — из работ [3, 5]. Ингибиторная активность папаверина (XVI) и обсуждение механизма его связывания с NADH-дегидрогеназой даны в работах [6, 18]. Коэффициенты распределения веществ в системе октанол — вода рассчитаны по методу Ханча [19].

I-Метилловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (VIII). К раствору 0,1 г 1-метилового эфира убихинола-О (V) и 0,12 г 6-бензоата 3-метилгексен-2-диола-3,6 (VIIa) в 3 мл безводного бензола в токе азота добавляли при 0—5° раствор 0,12 мл эфирата трехфтористого бора в 0,5 мл бензола. Перемешивали 30 мин при 5°, выливали в ледяную воду и экстрагировали эфиром. После высушивания $MgSO_4$ и упаривания растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе А (20 : 1). Возвращали 0,02 г непрореагировавшего 1-метилового эфира убихинола-О (V). Выход соединения (VIII) 58,5%. ИК, cm^{-1} : 3530 (ОН), 1735 (C_6H_5COO). ЯМР, δ , м. д.: 1,66 (CH_3 *цис*, с), 1,73 (CH_3 *транс*, с), 2,02 (CH_3 ядра, с), 3,20 (CH_2 при ядре, д, J 6,7 Гц), 3,60; 3,73 и 3,78 (CH_3O с), 4,12 (CH_2O , т), 4,98 ($-CH=$, т, J 6,7 Гц), 7,07—7,81 (C_6H_5COO , м). Масс-спектр, m/e , 444 M^+ : 310, 251, 211, 105.

I-Метилловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-окси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (III). К раствору 0,06 г 1-метилового эфира 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (VIII) в 1 мл безводного метанола добавляли при охлаждении в токе азота 0,14 мл 1 н. раствора метилата натрия в безводном метаноле. Перемешивали 3 ч при комнатной температуре, оставляли на 18 ч. Метанол упаривали, добавляли ледяную воду, подкисляли до pH 5 разбавленной HCl (1 : 1), насыщали водный раствор NaCl, экстрагировали хлороформом. После высушивания над $MgSO_4$ и удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе А (10 : 1), постепенно увеличивая полярность системы добавлением от 1 до 10% метанола. Выход вещества (III) 0,04 г (89,2%). ИК, cm^{-1} : 3530, 3400 (ОН). ЯМР, δ , м. д.: 1,67 (CH_3 *цис*, с), 1,75 (CH_3 *транс*, с), 2,09 (CH_3 ядра, с), 3,23 (CH_2 при ядре, д, J 6,7 Гц), 3,49 (CH_2O , т), 3,73 ($2CH_3O$, с), 3,82 (CH_3O , с), 5,02 ($-CH=$, т, J 6,7 Гц). Масс-спектр, m/e , 310 M^+ : 251, 211.

Диметилловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (IX). Из 0,2 г диметилового эфира убихинола-О (VI) и 0,22 г 6-бензоата 3-метилгексен-2-диола-3,6 (VIIa) в присутствии 0,24 мл эфирата трехфтористого бора в условиях синтеза соединения (VIII) получали 0,2 г (76%) диэфира (IX). ИК: 1735 cm^{-1} (C_6H_5COO). ЯМР, δ , м. д.: 1,69 (CH_3 *цис*, с), 1,78 (CH_3 *транс*, с), 2,07 (CH_3 ядра, с), 3,22 (CH_2 при ядре, д, J 6,7 Гц), 3,71 ($2CH_3O$, с), 3,81 ($2CH_3O$, с), 4,18 (CH_2O , т), 5,02 ($-CH=$, т, J 6,7 Гц), 7,19—7,88 (C_6H_5COO , м). Масс-спектр, m/e , 428 M^+ : 323, 265, 225, 105.

Диметилловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-окси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (IV). При гидролизе 0,15 г диметилового эфира 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (IX) с 0,35 мл 1 н. раствора метилата натрия в метаноле в условиях, аналогичных для получения соединения (III), выделяли 0,1 г (88,4%) соединения (IV). ИК, cm^{-1} : 3510, 3620 (ОН). ЯМР, δ , м. д.: 1,69 (CH_3 *цис*, с), 1,78 (CH_3 *транс*, с), 2,09 (CH_3 ядра, с), 3,23 (CH_2 при ядре, д, J 6,7 Гц), 3,50 (CH_2O , т), 3,73 ($2CH_3O$, с), 3,82 ($2CH_3O$, с), 5,02 ($-CH=$, т, J 6,7 Гц). Масс-спектр, m/e , 324 M^+ : 265, 225.

Диметиловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-метокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (XIV). К раствору 0,06 г диметилового эфира 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-окси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (IV) в 2 мл сухого эфира при температуре от -3 до -5° в токе азота приливали 3 мл раствора диазометана в эфире и к полученной смеси добавляли 0,37 мл 0,1 М раствора эфирата трехфтористого бора в безводном эфире. Перемешивали 2 ч при $0-2^\circ$, промывали эфирный раствор насыщенным раствором NaCl. После высушивания над $MgSO_4$ и удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе А (5 : 1). Возвращали 0,02 г непрореагировавшего соединения (IV). Выход соединения (XIV) 0,036 (86,3%). ЯМР, δ , м.д.: 1,67 (CH_3 *цис*, с), 1,74 (CH_3 *транс*, с), 2,09 (CH_3 ядра, с), 3,20—3,30 (CH_2 при ядре, CH_2O и OCH_3 цепи, м), 3,73 ($2CH_3O$, с), 3,81 ($2CH_3O$, с), 4,98 ($-CH=$, т, J 6 Гц). Масс-спектр, m/e , 338 M^+ : 265, 225.

4-Ацетиловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (XI). Из 0,13 г 4-ацетилового эфира убихинола О (X) и 0,15 г 6-бензоата-3-метилгексен-2-диола-3,6 (VIIa) в присутствии 0,15 мл эфирата трехфтористого бора в условиях синтеза соединения (VIII) получали 0,17 г (78,7%) 4-ацетилового эфира (XI). ИК, cm^{-1} : 1735 (C_6H_5COO), 1775 (CH_3COO). ЯМР, δ , м.д.: 1,65 (CH_3 *цис*, с), 1,73 (CH_3 *транс*, с), 1,94 (CH_3 ядра, с), 2,22 (CH_3COO , с), 3,21 (CH_2 при ядре, д, J 6,7 Гц), 3,70 и 3,79 (CH_3O , с), 4,13 (CH_2O , т), 5,00 ($-CH=$, т, J 6,7 Гц), 7,16—7,87 (C_6H_5COO , м). Масс-спектр, m/e , 442 M^+ : 399, 279, 197, 105, 43.

1-Метиловый-4-ацетиловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (XII) и 1,4-диметиловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (IX). К 0,1 г 4-ацетилового эфира 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-бензоилокси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (XI) в 3 мл водного метанола (1 : 10) добавляли эфирный раствор диазометана и оставляли на сутки, добавляли вторично раствор диазометана и снова оставляли на сутки. После удаления растворителя остаток хроматографировали в тонком слое силикагеля в системе растворителей *n*-гексан — эфир (1 : 1) и вторично в системе *n*-гексан — эфир (2 : 3). Получали 37,3 мг (12,3%) соединения (XII). ЯМР, δ , м.д.: 1,68 (CH_3 *цис*, с), 1,77 (CH_3 *транс*, с), 1,97 (CH_3 ядра, с), 2,24 (CH_3COO , с), 3,28 (CH_2 при ядре, д, J 7 Гц), 3,75 ($2CH_3O$, с), 3,81 (CH_3O , с), 4,20 (CH_2O , т), 5,06 ($-CH=$, т, J 7 Гц), 7,55—8,10 (C_6H_5COO , м). Масс-спектр, m/e , 456 M^+ : 414, 211, 105, 43 и 23 мг (8,1%) 1,4-диметилового эфира (IX) с физико-химическими константами, аналогичными выше описанным.

Диметиловый эфир 2,3-диметокси-5-метил-6-[2'-(α -метил, α -тетрагидрофуранил)-этил]-гидрохинона (XV). 0,06 г диметилового эфира 2,3-диметокси-5-метил-6-(6'-окси-3'-метил-2'-гексенил)-гидрохинона (IV) кипятили 3 ч в 3 мл бензола с концентрированной серной кислотой (1,5% по объему). Бензольный раствор промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и упаривали. Остаток хроматографировали в системе А (10 : 1). Выход циклического соединения (XV) 48 мг (80%). ЯМР, δ , м.д.: 1,20 (CH_3 цепи, с), 1,34—1,92 (CH_2 цепи, м), 2,08 (CH_3 ядра, с), 2,55 (CH_2 при ядре, т), 3,14 (CH_2 , О, т), 3,68, 3,72 и 3,76 (3 CH_3O , с). Масс-спектр, m/e , 324 M^+ : 239, 225, 85.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lenaz G., Daves G. D., Folkers K. (1968) Arch. Biochem. and Biophys., 123, 539—550.
2. Ernster L., Lee I. Y., Norling B., Persson B. (1969) Eur. J. Biochem., 9, 299—310.
3. Burgos I., Redfearn E. R. (1965) Biochim. et biophys. acta, 110, 475—483.
4. Hall C., Wu M., Crane F. L., Takahashi N., Tamura S., Folkers K. (1966) Biochem. and Biophys. Res. Commun., 25, 373—378.
5. Ieng M., Hall C., Crane F. L., Takahashi N., Tamura S., Folkers K. (1968) Biochemistry, 7, 1311—1322.

6. Ягужинский Л. С., Колесова Г. М. (1975) Биохимия, 40, 456—460.
7. Кожухова А. И., Костырко В. А., Беккер А. Р., Обольникова Е. А., Ягужинский Л. С., Филиппова Т. М., Самохвалов Г. И. (1976) Биооргани. химия, 2, 1237—1244.
8. Wasson B. K., Gleason C. H., Levi L., Parker I. M., Thompson L. M., Yates C. H. (1961) Can. J. Chem., 39, 923—932.
9. Обольникова Е. А., Кожухова А. И., Беккер А. Р., Филиппова Т. М., Самохвалов Г. И. (1976) Ж. общ. химии, 46, 1372—1378.
10. Bredereck H., Sieber R., Kamphenkel L. (1956) Chem. Ber., 89, 1169—1176.
11. Jackman L. M., Rüegg R., Ryser G., von Planta C., Gloor U., Mayer H., Shudel P., Kofler M., Isler O. (1965) Helv. chim. acta., 48, 1332—1349.
12. Muraca R. F., Whittick J. S., Daves G. D., Jr., Friis P., Folkers K. (1967) J. Amer. Chem. Soc., 89, 1505—1508.
13. Müller E., Rundel W. (1958) Angew. Chem., 70, 105.
14. McConnell W. V., Moore W. H. (1963) J. Org. Chem., 28, 822—827.
15. Lenaz G., Pasquali P., Bertoli E., Parenti-Castelli J., Folkers K. (1975) Arch. Biochem. and Biophys., 169, 217—226.
16. Gutman M., Coles C. G., Singer Th. P., Casida I. E. (1971) Biochemistry, 10, 2036—2043.
17. Gutman M., Singer Th. P., Casida I. E. (1970) J. Biol. Chem., 245, 1992—1997.
18. Santi R., Ferrari M., Contessa A. R. (1964) Biochem. Pharmacol., 13, 153—158.
19. Leo A., Hansch C., Elkins D. (1971) Chem. Revs., 71, 525—616.

Поступила в редакцию
27.VII.1977

SYNTHESIS OF BIFUNCTIONAL INHIBITORS OF MITOCHONDRIAL NADH-DEHYDROGENASE IN A SERIES OF UBIQUINOL METHYL ETHERS WITH MODIFIED ISOPRENOID SIDE CHAIN

KOZHUKHOVA A. I., VOLKOVA O. I., KOSTYRKO V. A.,
ZAMUREJENKO V. A., OBOLNIKOVA E. A., YAGUZHINSKY L. S.,
SAMOKHVALOV G. I.

*All-Union Institute of Vitamin Research, Moscow;
A. N. Belozersky Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Biology,
M. V. Lomonosov State University, Moscow*

The synthesis of ubiquinol methyl ethers with ω -hydroxy C_7 -isoprenoid side chain, whose structure corresponds to the model for bifunctional binding of specific inhibitors of NADH-dehydrogenase have been carried out by two alternative ways. These compounds are shown to exert an inhibitory effect predominantly on NADH-dehydrogenase. A common correlation between effectiveness of NADH-oxidase inhibition and distribution coefficients in octanol-water system has been found in a series of bifunctional inhibitors—rotenone, piericidin A, papaverine and synthetic ubiquinol methyl ethers — in contrast to their monofunctional derivatives. It is suggested that a hydrophobic interaction plays an essential role in binding of specific bifunctional inhibitors to mitochondrial NADH-oxidase.