

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**4 (72)**

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ 2020 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТАБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2020

Т. В. ХАРЛАМОВА

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан

## ПРИРОДНЫЕ ФТОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ Сообщение 2.

**Аннотация.** В обзоре представлена информация о фторсодержащих природных соединениях. В данном сообщении основной материал связан с такими природными фторсодержащими производными, как фторсодержащие жирные кислоты, их распространение в природных объектах, методах выделения и идентификации, описанных механизмах образования. При исследовании химического состава западноафриканского кустарника *D. toxicarium* было показано, что он способен накапливать фторорганические компоненты, а основным токсичным природным производным является фторацетат. Было показано, что в семенах растения содержатся также и фторированные жирные кислоты, первая из которых была выделена и охарактеризована как  $\omega$ -фторолеиновая кислота. Было выявлены родственные метаболиты этой жирной кислоты, в основном с помощью тандемного исследования с использованием газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Исследования показали присутствие фторкаприновой, фторомиристиновой, фторпальмитолеиновой и других фторсодержащих кислот. Предположительно, эти метаболиты возникают в результате деградационного метаболизма фторолеиновой кислоты или тиоэфира фторолеата, возникающих в результате раннего биосинтеза этого метаболита.

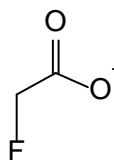
**Ключевые слова:** фторсодержащие органические биологически активные вещества, фторированные жирные кислоты.

**Введение.** Химия фторорганических производных в настоящее время представляет большую специализированную область органической химии [1-3]. Интенсивное развитие химии и технологии органических соединений фтора привело к синтезу и исследованию свойств множества фторированных молекул [4, 5], которые в настоящее время показали широкий спектр применения почти во всех аспектах нашей жизни: в промышленности [3-7], сельском хозяйстве [8, 9] и медицине [10, 11]. Особый интерес представляет набор характеристик атома фтора, таких как высокая полярность, сильный электроноакцепторный характер, малый радиус, низкая поляризуемость и высокая химическая инертность [12]. Успехи в изучении влияния фтора на биологические свойства молекулы облегчили дизайн новых кандидатов в лекарственные препараты и синтез разнообразных органических молекул [10,11,13,14], что значительно контрастирует на фоне незначительного числа фторсодержащих производных природного происхождения.

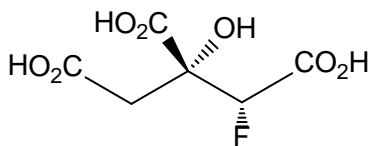
Природные производные жирных кислот, содержащих атомы галогена ковалентно связанные с углеродом являются одной из интересных групп среди встречающихся в природе соединений галогенов и к настоящему времени насчитывают более 300 веществ [15-17]. Галогенированные жирные кислоты содержащие атомы F, Cl, Br и I, а также Cl и Br содержатся в различных

природных источниках, от микроорганизмов до высших растений и животных [17]. Они выделены из высших растений [18], грибов [19,20], морских водорослей, морских организмов [21-23], рыб и моллюсков [24-26] и/или интегрированные данные по всем группы организмов [4, 17, 27-29].

Ряд тропических и субтропических видов растений из Африки, Австралии и Южной Америки способны к биосинтезу связи С-Ф, а наиболее распространенным образующимся фторорганическим соединением является токсичная фторуксусная кислота, впервые выделенная Marais J.S.C. из южноафриканского кустарника «Gifblaar» (*Dichapetalum sumosum*) найденного к северу от Претории, в 1943 году [30, 31]. Свежие листья этого растения особенно токсичны и могут накапливать фторацетат до уровня 250 м.д. [32]. Кроме того, уровень фторацетата (1) у данного вида растений *Dichapetalum sumosum* может изменяться в зависимости от сезона и возраста растения. У молодых растений его уровень, как правило, выше и они более токсичны, чем зрелые [33].



Фторацетат (1)

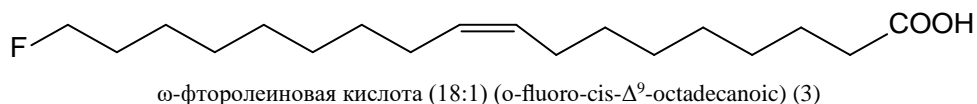


Фторцитрат (2)

Много растений накапливающих фторацетат было выявлено в центральной Африке, большинство из которых относится к роду *Dichapetalum*. Этот регион богат различными видами *Dichapetalum*, такими как *D. Stuhlmannii* Engl., *D. schliebenii* Mildbr., *D. barbosa* Torre, *D. mossambicense* (Klotzsch) Engl., *D. edule* Engl., *D. Dejexum* (Klotzsch) Engl., *D. macrocarpum* M. Krause and *D. Jindicum* Breteler [34-36]. Монофторацетат встречается в молодых листьях и семенах кустарника *Dichapetalum braunii* из юго-восточной Танзании в концентрациях 7200 и 8000 м.д. соответственно в пересчете на сухую массу. Кустарник западноафриканского вида *D. toxicarium* необычен тем, что в дополнение к содержащемуся в молодых листьях фторацетату [37, 38] он способен накапливать фторированные липиды в семенах. Первые сообщения о природных фторированных жирных кислотах сделаны Peters R.A., с сотр. при исследовании химического состава кустарника западноафриканского вида *D. toxicarium*, а концентрация их в масле семян составила до 1800 мг/г органического фтора на сухую массу [39, 40]. Многие растения, которые могут накапливать фторацетат (1), также содержат фторцитрат (2).

**Природные фторсодержащие производные жирных кислот.** Известно, что жирные кислоты различаются по количеству олефиновых связей, степени разветвления, длине углеводородной цепи и количеству функциональ-

ных групп. Первое производное, относящееся к фторированным производным липидов, было выделено Peters R.A. и его коллегами в 1959 г. [40-42]. Это соединение являлось основным фторированным компонентом, содержащим около 80% присутствующего органического фтора и 3% растительного масла в семенах *Dichapetalum toxicarium* из Сьера-Лионе. Эта кислота, которая в последствии была идентифицирована как  $\omega$ -фторолеиновая кислота (18:1) (o-fluoro-cis- $\Delta^9$ -octadecanoic), присутствует в гораздо большем количестве, однако другая кислота, которая является твердой при комнатной температуре, первоначально не была должным образом идентифицирована из-за трудности ее выделения в достаточно чистом состоянии.

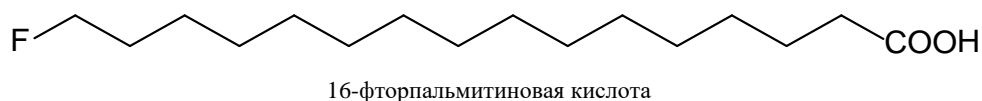


Так, в работе [40] показано, что смешанные жирные кислоты, получены из семян *Dichapetalum toxicarium* путем гидролиза, низкотемпературным фракционированием и отделением от органических растворителей с последующим хроматографическим разделением. После дальнейшей очистки основным компонентом была длинноцепочечная фторкислота, содержащая восемнадцать атомов С, одну двойную связь и один атом F, то есть фтороктадеценовая кислота, для последующей идентификации которой использовались также возможности спектральных методов исследования [43].

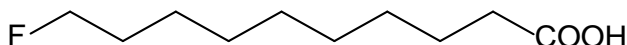
Peters R. A. и Hall R.J проанализировали наличие фторсодержащих кислот и у других африканский растений, например, *Dichapetalum sumosum*, *Dichapetalum flabellatiflorum*, *Dichapetalum thonneri*, *Dichapetalum ruhlmannii*, *Dichapetalum mosambicense*, *Dichapetalum stuhlmannii*, собранных в Конго и западной Африке [44]. Было обнаружено наличие фторолеиновой кислоты в помимо семян *Dichapetalum toxicarium*, также и в листьях *Dichapetalum sumosum* [39].

Более поздние исследования показали, что помимо фторацетата (1) и идентифицированной  $\omega$ -фторолеиновой кислоты (о-фтор-цис- $\Delta^9$ -октадекановая) (18-фторолеиновая кислота) (C18:1F) (3), которая является основной жирной кислотой, семена кустарника *D. toxicarium* также содержит несколько других  $\omega$ -фторированных жирных кислот. Небольшое количество фторпальмитиновой кислоты (16:0) также выделено и идентифицировано в масле семян с использованием аналогичного метода [45].

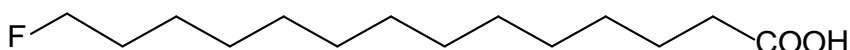
Авторы [45] описывают идентификацию фторпальмитиновой и фторолеиновой кислот *Dichapetalum toxicarium* путем сравнения, с использованием газовой хроматографии, синтетически полученных метиловых эфиров данных производных с их природными аналогами.



Для выделения фторсодержащих жирных кислот была применена улучшенная методика, которая заключалась в том, что осадок был растворен в 4-5 мл ацетона, а не растворившийся материал был отделен центрифугированием. Далее, после удаления ацетона осадок был растворен в легкой фракции петролейного эфира (40-60 °С) и охлажден до -20 °С для кристаллизации кислот. После двойной кристаллизации получен белый осадок с  $T_{пл.}=71-73$  °С, который подвергли обработке диазометаном. Метилловые эфиры проанализированы с применением газо-жидкостной хроматографии с применением в качестве газа-носителя аргона. Основной продукт, давший 89 %, соответствовал метилловому эфиру фторпальмитовой кислоты, в то время как другие пики дали только 9 % от общего количества. Хроматографический анализ синтетически полученных производных кислот с метилловыми эфирами продуктов из *D. toxicarium* показал наличие небольших количеств фторкаприновой и фтормиристиновой кислот [45].

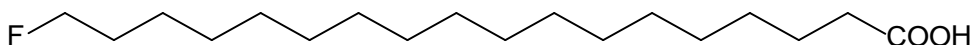


10-Фторкаприновая кислота

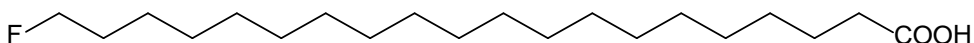


14-Фтормиристиновая кислота

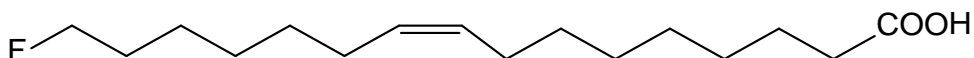
Жирнокислотный состав масла семян *Dichapetalum toxicarium* исследован также с использованием помощью GC/MS (газовой хроматографии-масс-спектрометрии) и продемонстрировано присутствие в масле семян и других  $\omega$ -замещенных жирных кислот, C16:1F, C18:0F, C18:2F, C20:0F и C20:1F. Установлено наличие  $\omega$ -фторпальмитиновой, -стеариновой, -линолевой, -арахидной и -эйкозеновой кислот, а также  $\omega$ -фторпроизводных олеиновой и пальмитиновой кислот, ранее выделенных из этого источника. Также получены убедительные данные о присутствии 18-фтор-9,10-эпоксистеариновой кислоты [46].



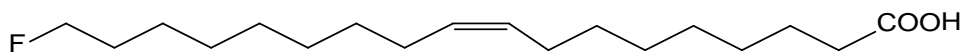
18-фторстеариновая кислота



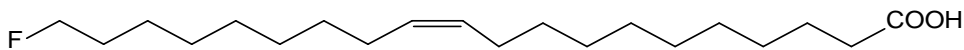
20-фторарахиновая кислота



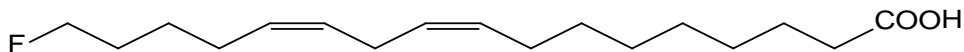
16-фторпальмитоолеиновая кислота



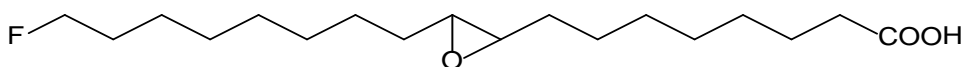
18-фторолеиновая кислота



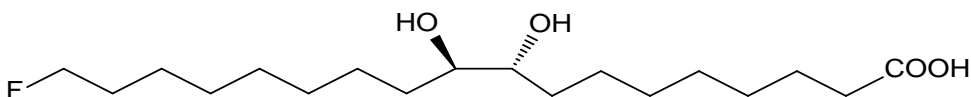
20-фторэйкозеновая кислота



20-фторлинолевая кислота



18-фтор-9,10-эпоксистеариновая кислота



трео-18-фтор-9,10-дигидроксистеариновая кислота

Метилвые эфиры определены на основе их времени удерживания, а также анализом их масс-спектров полученных с помощью электронного удара (EI) и химической ионизации (CI) [46]. Данные масс-спектрометрии CI дали характеристические масс-спектры для (fatty acid methyl esters (FAMES)) и показали ионы соответствующие  $[M+H]^+$ ,  $[M+H-HF]^+$ ,  $[M+H-HF-CH_3OH]^+$  и  $[M+H-CH_3OH]^+$ . В спектре также присутствовали и другие, более слабые диагностические ионы, такие как  $[M+C_2H_5]^+$  и  $[M+C_3H_5]^+$ . Базовый пик для насыщенной FAME связан с ионом  $[M+H-HF]^+$ , тогда как для ненасыщенной FAME доминирующий ион соответствовал  $[M+H]^+$ . Масс-спектры с ионизацией электронами (EI) насыщенного FAME дали слабый  $[M]^+$  с сильной фрагментацией ионов при  $m/z$  74 и 87 из-за перегруппировки Маклафферти, а в масс-спектрах ненасыщенных кислот при EI молекулярный ионы  $[M]^+$  не обнаружен, но присутствовали слабые ионы при  $[M-OCH_3]^+$  и  $[M-HF]^+$ . Спектральные данные для различных фторо-FAME идентифицированных с помощью GC/MS при энергии ионизации 70 эВ показали наличие производных представленных в таблице.

Результаты исследования подтверждают, что  $\omega$ -фторолеиновая и  $\omega$ -фторпальмитиновая кислоты являются основными фторированными жирными кислотами компонентов масла семян, составляющие соответственно 75 и 15% с от общего содержания фторлипидов семени [46]. Найденная доля  $\omega$ -фтор-олеиновой кислоты очень похожа на то, что сообщили Петерс и сотр. (80%) [40-42], однако в эксперименте не было доказательств наличия  $\omega$ -фторкаприновой или  $\omega$ -фторомиристиновой кислот, которые были предва-

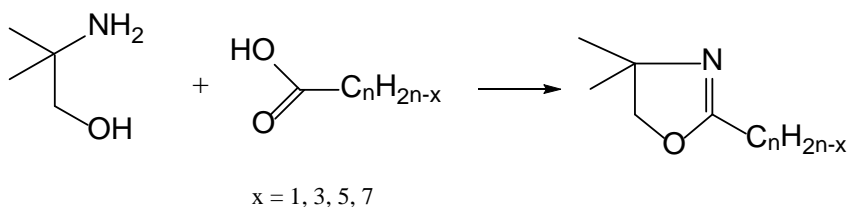
Данные, полученные с помощью GC/MS идентифицированных фторсодержащих производных жирных кислот [46]

Соединение	Данные масс-спектрометрического исследования	
Метил 16-фтор-пальмитат (16:0 F).	CI-MS, m/z (отн. инт.): 329 [M+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (3), 317 [M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (7), 289 [M+H] <sup>+</sup> (41), 287 [M-H] <sup>+</sup> (19), 269 [M+H-HF] <sup>+</sup> (100), 257 [M+H-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (10), 237 [M+H-HF-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (13).	EI-MS, m/z (тел. инт.): 288 [M] <sup>+</sup> (2), 87 [C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (55), 74 [C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Oz] <sup>+</sup> (100).
Метил 18-фтор-стеарат (18:0 F).	CI-MS, m/z (отн. инт.): 357 [M+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (4), 345 [M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (8), 317 [M+H] <sup>+</sup> (51), 315 [M-H] <sup>+</sup> (36), 297 [M+H-HF] <sup>+</sup> (100).	EI-MS, m / z (отн. инт.): 316 [M] <sup>+</sup> (4), 87 [C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (61), 74 [C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (100).
Метил 20-фтор-арахидат (20:0 F).	CI-MS, m/z (отн. инт.): 385 [M+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (3), 373 [M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (7), 345 [M+H] <sup>+</sup> (64), 343 [M-H] <sup>+</sup> (31), 325 [M+H-HF] <sup>+</sup> (100), 313 [M+H-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (14), 293 [M+H-HF-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (19).	EI-MS, m/z (отн. инт.): 344 [M] <sup>+</sup> (4), 87 [C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (61), 74 [C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (100).
Метил 16-фтор-пальмитолеат (16:1 F).	CI-MS, m/z (отн. инт.): 327 [M+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (7), 315 [M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (10), 287 [M+H] <sup>+</sup> (100), 267 [M+H-HF] <sup>+</sup> (32), 235[M+H-HF-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (66).	EI-MS, m/z (отн. инт.): 266 [M-HF] <sup>+</sup> (5), 255 [M-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (5).
Метил 18-фторолеат (18:1 F)	CI-MS, m/z (отн. инт.): 355 [M+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (3), 343 [M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (12), 315 [M+H] <sup>+</sup> (100), 295 [M+H-HF] <sup>+</sup> (44), 283 [M+H-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (21), 263 [M+H-HF-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (48).	EI-MS, m/z (отн. инт.): 294 [M-HF] <sup>+</sup> (7), 283 [M-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (9).
Метил 20-фтор-экоценоат (20:1 F).	CI-MS, m/z (отн. инт.): 343 [M+H] <sup>+</sup> (100), 323 [M+H-HF] <sup>+</sup> (53), 311 [M+H-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (30), 291 [M+H-HF-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (58).	EI-MS, m/z (отн. инт.): 322 [M-HF] <sup>+</sup> (5), 311 [M-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (6).
Метил 18-фтор-олинолеат (18:2 F)	CI-MS, m/z (отн. инт.): 353 [M+C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (6), 341 [M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> (9), 313 [M+H] <sup>+</sup> (50), 293 [M+H-HF] <sup>+</sup> (100), 281 [M+H-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (65), 261 [M+H-HF-CH <sub>3</sub> OH] <sup>+</sup> (22).	EI-MS, m/z (отн. инт.): 292 [M-HF] <sup>+</sup> (7), 281 [M-OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (7).

рительно идентифицированы в масле Ward et al. [45] на основе ГХ и времени удерживания. Другие идентифицированные жирные кислоты, хотя и в следовые количества были производными пальмитолеиновой, арахидовой и эйкозеновой кислот.

Состав масла, проанализированный с помощью тандемного исследования с применением газовой хроматографии-масс-спектрометрии, показал присутствие семи фторированных жирных кислот, то есть ω-фтор-16: 0, 16: 1, 18: 0, 18: 1, 18: 2, 20: 0 и 20: 1 [46], однако, поскольку соединения были дериватизированы исключительно в виде их сложных метиловых эфиров для GC/MS, было невозможно определить положения двойных связей. Идентификация двойных связей выполнена в исследованиях [47,48] с помощью GC/MS производного пиколинилового эфира и 4,4-диметилкоксазолина (DMOX).

В масс-спектрах с электронных ударных (EI) длинноцепочечных жирных кислот, такие структурные особенности, как, например, положение двойных связей и разветвления плохо идентифицируются. Аналогичная ситуация наблюдается и при использовании метиловых или триметилсилильных (TMS) простых эфиров. Это связано с тем, что двойные связи показывают выраженную тенденцию мигрировать по алифатической цепочке так, что не удастся установить положение ненасыщенной связи непосредственно масс-спектрометрией без химической модификации. Решением этой проблемы является модификация удаленной функциональной группы – дериватизация концевой карбоксильной группы до N-ацилпирролидинов или бета-пиридил-метиловых эфиров. Стабилизация заряда в гетероциклической части сильно подавляет миграцию двойной связи(ей) и приводит к более информативным масс-спектрам относительно положения олефиновых связей в цепи. Масс-спектрометрия пиколинилового эфира или 4,4-производные диметилноксазолина (DMOX) в настоящее время является предпочтительным методом для структурной характеристики жирных кислот. Такие процедуры были всесторонне рассмотрены, например, в работах [49-54]. Пиколиниловые эфиры дают масс-спектры, которые позволяют определять положения двойных связей, и подтверждают, что атом фтора находится на концевом углероде в каждом случае [55]. Что касается производных 4,4-диметилноксазолина, то длинноцепочечные ненасыщенные жирные кислоты могут быть легко преобразованы в соответствующие 2-алкенил-4,4-диметилноксазолины путем конденсации с 2-амино-2-метилпропанолом. Эти модифицированные молекулы со «скрытой» карбоксильной группой, является классом производных удобных для анализа с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии (GC/MS) [56]:



Обладая хорошими характеристиками для газовой хроматографии, эти соединения дают хорошо распознаваемые диагностические ионные пики положения двойной связи в цепи. Подробное описание метода, а также масс-спектры электронного удара (EI) производных, полученных из моно-, ди- и полиеновых кислот, представлены, например, в [56].

Метод атолов [47,48] основан на том, что жирные  $\omega$ -фторсодержащие кислоты в масле семян *Dichapetalum toxicarium* охарактеризованы методом GC/MS в виде пиколинилового эфира и производных 4,4-диметилноксазолина.

Так, исследование [47] показало, что масс-спектр пиколинилового эфира 16-фторпальмитата имеет ожидаемые ионы при  $m/z = 92, 108, 151$  и  $164$ , что



типично для этого класса соединений [55]. Молекулярный ион  $[M]^+$  находится при  $m/z=365$ . Отличительные черты наблюдаются в области с высокой молекулярной массой. Например, ион при  $m/z=345$  представляет потерю HF от концевой атома углерода, а ион при  $m/z=332$  представляет потерю полной концевой группы  $CH_2F$ . Далее следует ряд ионов с  $m/z=318, 304, 290$  и т. д. интервал между значениями которых составляет 14 единиц и которые образованы простым радикальным расщеплением последовательных звеньев  $CH_2$  вдоль цепи жирных кислот.

В спектре производного DMOX 16-фторпальмитата преобладают ионы, содержащие кольцо, при  $m/z=113$  и  $m/z=126$ . Молекулярному иону  $[M]^+$  соответствует слабоинтенсивный пик при  $m/z=327$ . Однако следующий значимый ион находится при  $m/z=312$ , разница в значениях которого составляет 15 единиц, что означает потерю метильной группы. Этот и другие ионы отличаются друг от друга на значение в 14 единиц при  $m/z=298$  и  $m/z=284$  (потеря метиленовых групп) и должны все содержать атом фтора и, вероятно, возникать в

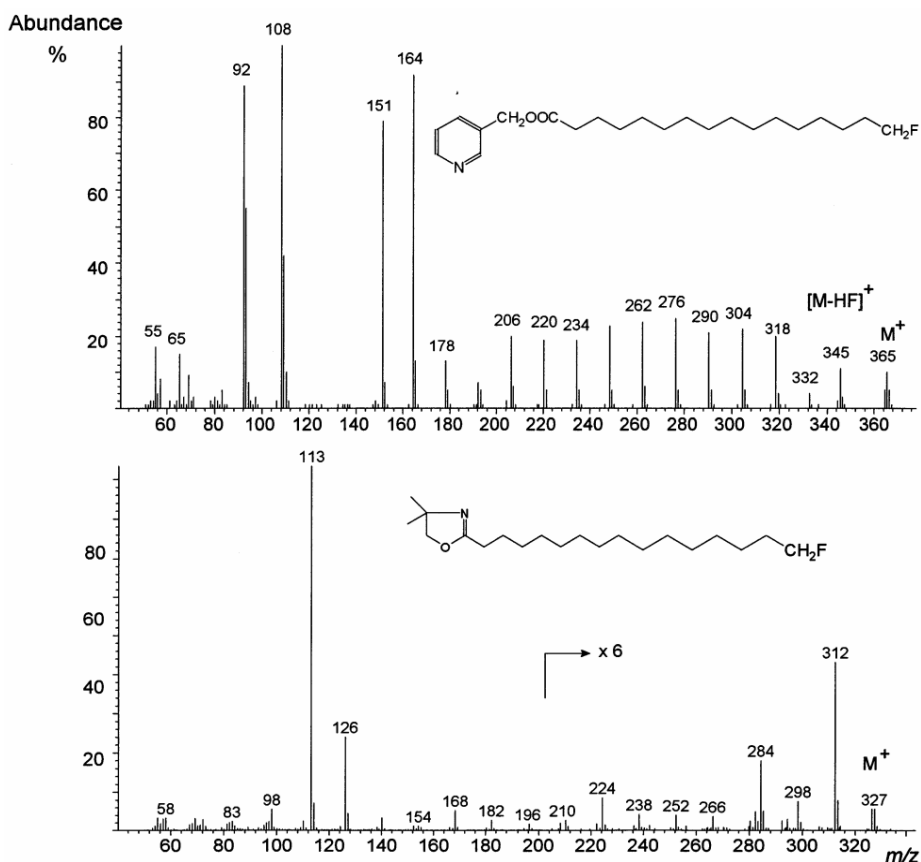


Рисунок 1 – Масс-спектр пиколинилового эфира и производного диметилкоксалина 16-фторпальмитиновой кислоты [46]

результате процессов перегруппировки. Последующие ионы со значением  $m/z=266, 252, 238, 224$  и т. д. имеют такой же интервал в 14 единиц и являются типичными для производного DMOX пальмитиновой кислоты [56], и они предположительно не содержат атомов фтора. Масс-спектр пиколинилового эфира и производных DMOX 16-фторпальмитиновой кислоты показаны на рисунке 1.

Масс-спектры пиколинилового эфира и производного DMOX 18-фтор-линолевой кислоты показаны на рисунке 2. Как и в предыдущем примере, за молекулярным ионом для пиколинилового эфира ( $m/z = 389$ ) следуют ионы, представляющие потерю фтористого водорода ( $m/z=369$ ) и концевой  $\text{CH}_2\text{F}$  ( $m/z=356$ ). Остальная часть спектра очень похожа на пиколиниллинолеат, и промежутки в 26 а.е.м. между ионами со значением  $m/z=234$  и 260, а также 274 и 300 обнаруживают двойные связи в положениях 9 и 12 соответственно [55]. Напротив, в производном DMOX молекулярный ион ( $m/z=351$ ) дает

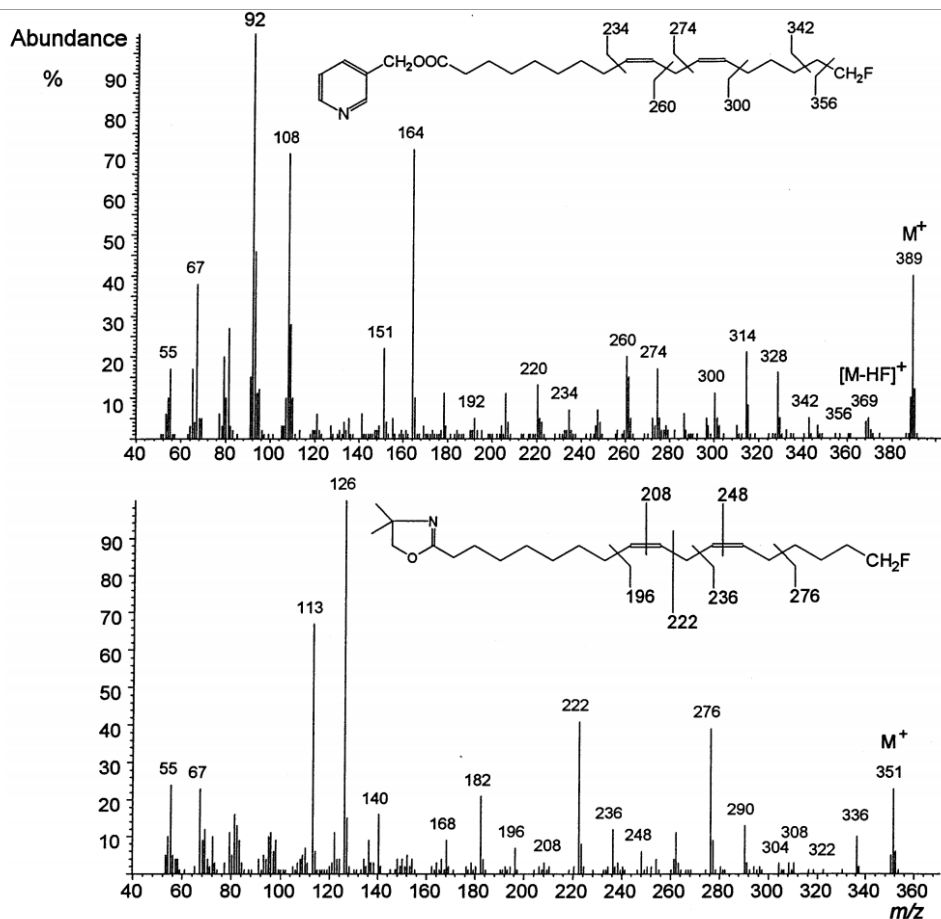
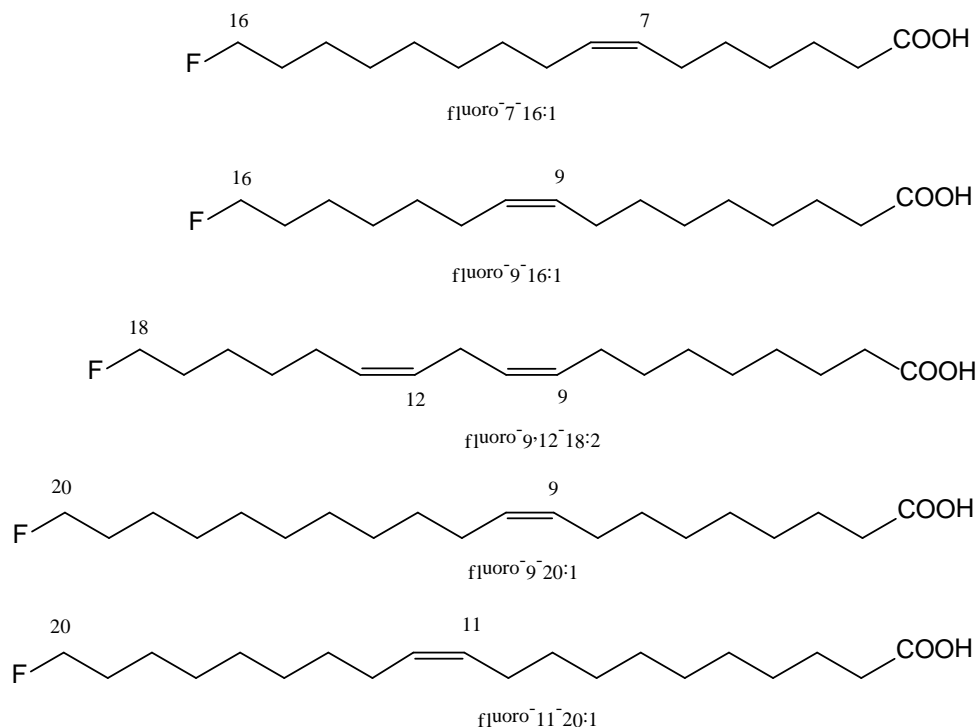


Рисунок 2 – Масс-спектр пиколинилового эфира и производного диметилкоксалина 18-фтор-линолевой кислоты [46]

дополнительные фторсодержащие ионы со значением  $m/z=336$ , 322 и 308, которые снова должны возникать при перегруппировке. Остальная часть спектра аналогична спектру не фторированного аналога, что еще раз позволяет подтвердить положение двойной связи [56].

С помощью этих методов в масле охарактеризовано несколько жирных кислот, таких как  $\omega$ -фтор-7-16: 1, 9-16: 1, 18: 0, 9-18: 1, 9,12-18: 2, 20: 0, 9-20: 1 и 11-20: 1, в дополнение к нефторированным компонентам. Установлено также, что кислота C20:1F присутствует в виде двух изомеров с ненасыщенной связью соответственно в 9 и 11 позициях. Структуры молекул, определенных этим методом, представлены ниже.



Интерес среди нефторированных жирных кислот представляло наличие следовых количеств 9,10-эпоксистеариновой кислоты, которая была обнаружена как второстепенный компонент и в некоторых других маслах семян [57-60]. Так, метиловый эфир цис-9,10-эпоксистеарата идентифицирован Morris L.J. [57] в масле семян дерева *Onguekoa Gore* (семейство Olacaceae). После его обработки безводным бромистым водородом в эфире была получена threo-9(или10)-бромо-10(или 9)-дигидроксистеариновая кислота. Метиловый эфир цис-9,10-эпоксистеарата при гидролизе дает цис-9,10-эпоксистеариновую кислоту, а при ацитолизе и гидролизе – threo-9,10-дигидроксистеариновую кислоту. Структура threo-9,10-дигидроксистеариновой кислоты была подтверждена окислением, и давала только азелаиновую и нонановую

кислоты. Следовательно, метил цис-9,10-эпоксистеарат, можно рассматривать как компонент, который может быть естественным предшественником трео-9,10-дигидроксистеариновой кислоты. Цис-9,10-эпоксистеариновая кислота была выделена также из масла семян *Tragopogon porrifolius* [58] и *Shorea robusta* (семейство Dipterocarpaceae) [58], а из масла *Vernonia* выделена 12D,13D-(12S,13R) конфигурация [59]. Что касается фторированного аналога, то трео-18-фтор-9,10-дигидроксистеариновая кислота была идентифицирована в работе [61], где также описано ее выделение из масла семян *D. toxicarium*. На ее долю приходится около 1% присутствующего органического фтора. Данные физико-химических и спектральных методов исследования представлены ниже:

Threo-18-фтор-9,10-дигидроксистеариновая кислота.

$T_{пл} = 88-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Найдено: С-65.14; Н- 10.61;  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{FO}_4$  Вычислено: С-64.7; Н- 10.4%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm): 1.3 (20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.49 (4H, m,  $\underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$ ), 1.63 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 3.4 (2H, m,  $\text{CHOH}$ ), 4.3 (2H, d, t,  $^2J_{\text{FH}}=47.5\text{Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}}=6\text{Hz}$ ).

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\delta$ , ppm): 216.45 (septet,  $^2J_{\text{HF}}=47.5\text{Hz}$ ,  $^3J_{\text{FH}}=24.7\text{Hz}$ ).

MS DCI (m/z, rei int.): 352 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$  (33.1), 334 [ $\text{M}$ ] $^+$ (4.36) [61].

Threo-9,10-дигидроксистеариновая кислота.

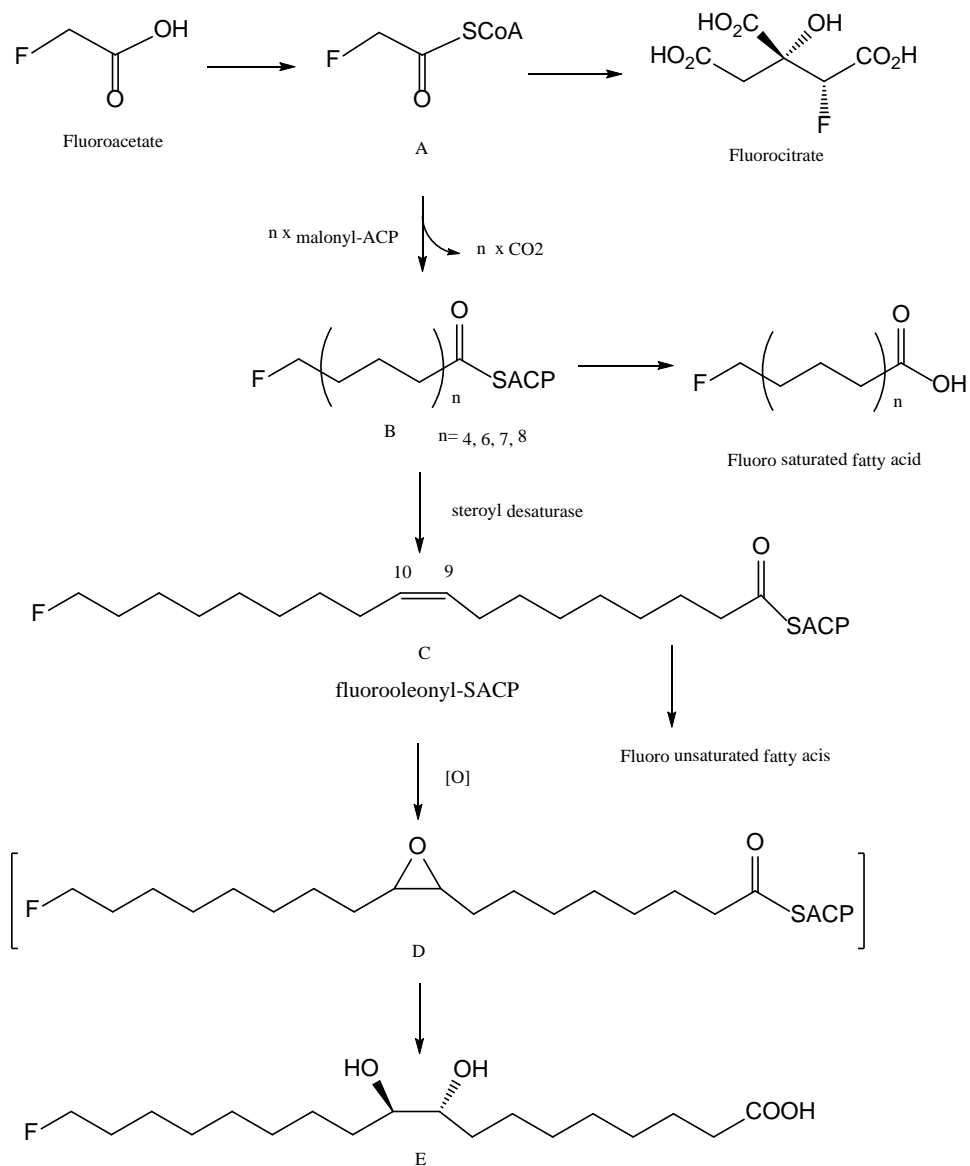
$T_{пл} = 93-94\text{ }^{\circ}\text{C}$  (lit.  $92-93\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Найдено: С-68.78; Н-11.68.  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4$  Вычислено: С-68.35; Н-11.3%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm): 0.85 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.3 (20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.49 (4H, m,  $\underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$ ), 1.63 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 3.4 (2H, m,  $\text{CHOH}$ ).

MS DCI (m/z, rei. int.): 334 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ (100), 316 [ $\text{M}$ ] $^+$  (5.5) [61].

Это соединение, по-видимому, представляет собой метаболит  $\omega$ -фторолеиновой кислоты, полученный из 9,10-эпоксида кислоты. Оно предложено в качестве возможного фторсодержащего предшественника 9,10-дигидроксистеарина, выделенного из масла семян *D. toxicarium* Harper с соавт. [61].

**Биосинтез фторированных жирных кислот.** Строение фторсодержащих кислот в масле семян с точки зрения длины цепи и ненасыщенности сопоставимо с их не фторированными аналогами, распространенность которых примерно в 5-10 раз выше. Это сходство говорит о том, что фторсоединения возникают из общей единицы-предшественника, которая предположительно представляет собой фторацетил-СоА. Фторацетил-СоА (А) был определен как стартовая единица в биосинтезе всех фторсодержащих кислот и других фторсодержащих метаболитов. Стереохимия реакции цитрат-синтазы с фторацетил-КоА детально изучена [62-65]. По-видимому, широкая субстратная специфичность синтазы жирных кислот в этом растении позволяет ему использовать фторацетил-СоА вместо ацетил-СоА для начальной конденсации с белком-носителем малонил-АСР (malonyl acyl carrier protein (malonyl-АСР)) на первой стадии синтеза жирных кислот. Механизм биосинтеза, указанный ниже на схеме [34], был подтвержден идентификацией 18-фтор-9,10-эпоксистеариновой (D) [46] и трео-18-фторо-9,10-дигидроксистеариновой кислот (E) из растительного масла *D. toxicarium* [49].



Возможный путь биосинтеза фторированных жирных кислот в *Dichapetalum toxicarium* [34]

Биосинтез фторированных жирных в *D. toxicarium* легко объяснить действием соответствующей синтазы жирных кислот с использованием фторацетил-СоА (А) в качестве инициатора. Широкая субстратная специфичность синтаз жирных кислот позволяет им использовать ряд инициаторных единиц, отличных от ацетил-СоА, для конденсации с белком-носителем malonyl-ACP на начальной стадии биосинтеза жирных кислот [62]. Таким образом, либо фермент ацетил-СоА-карбоксилаза не может легко синтезировать фторма-

лонил-СоА, либо гибкость субстрата малонил-АСР-трансацилазы не распространяется на фформалонил-АСР во время удлинения цепи. Предположительно стеароилдесатураза семян не может различать стеароил-АСР и его ффторированный аналог и таким образом перерабатывает ффторированное соединение до ффторолеил-АСР (С), который может быть гидролизован до  $\omega$ -ффторолеата или быть использован далее для образования полиненасыщенных липидов, как показано на схеме [34].

Наличие ффора в конечном положении подразумевает, что либо фформалонил-СоА нелегко образуется ацетил-СоА-карбоксилазой растения, либо что специфичность субстрата малонил-АСР-трансацилазы не позволяет включать фформалонил-АСР вместо малонила-АСР во время удлинения цепи. Учитывая субстратную способность фермента, участвующего в начальной конденсации биосинтеза жирных кислот в этом растении, трудно объяснить, почему больше растений, продуцирующих ффторацетат, также не вырабатывают длинноцепочечные жирные кислоты. Интересно, что авторы статьи [44] сообщили о наличии жирной кислоты с длинной цепью при газохроматографическом анализе масла, выделенном из *D. sumosum*. Тем не менее, соединение, по-видимому, не проявляет *in vivo* токсичности ффторолеиновой кислоты, и предварительно пришли к выводу, что это была  $C_{17}$  или  $C_{18}$  кислота, отличающаяся от ранее известных. Эти наблюдения указывают на то, что повторное исследование с использованием современных методов листьев *D. sumosum* и других растений, содержащих ффторацетат, на наличие небольшого количества длинноцепочечных жирных кислот может быть полезным.

Интересно отметить, что *Dichapetalum toxicarium* из Сьерра-Леоне, уникально тем, что способно накапливать ряд  $\omega$ -ффорсодержащих жирных кислот в масле семян. В этом отношении интересно сравнить данные по анализу липидов из *D. braunii* произрастающем в Танзании. Так, в исследовании [35] показано, что это растение содержит моноффторацетат в молодых листьях и семенах в достаточно высоких концентрациях 7200 и 8000 ppm. Для анализа жирных кислот липидный экстракт семян омыляют, подкисляют и экстрагируют в эфир. Высушенный эфирный экстракт обрабатывали диазометаном для получения метиловых эфиров жирных кислот. ГХ-масс-спектральный анализ липидов показал нормальный профиль жирных кислот и никаких следов ффторированных жирных кислот не было обнаружено при сравнении с эталонными  $\omega$ -ффорсодержащими жирными кислотами из *D. toxicarium* [44]. Даже учитывая исключительно высокий уровень моноффторацетата в семенах *D. braunii*, по-видимому, существует препятствие для его участия в биосинтезе жирных кислот. Интересно, что ффторацетил-СоА гидролаза была идентифицирована в тканевой культуре *D. sumosum* [66]. Этот фермент гидролизует ффторацетил-СоА, но удивительно неспособен гидролизовать ацетил-СоА. Гидролаза может быть ответственна за контроль метаболизма моноффторацетата в целом у этих растений, и в частности, может предотвратить накопление ффторацетил-СоА и его превращение в ффторцитрат, которое ток-

сично для растения, не только из-за блокирования цикла Кребса и его действия как конкурентный ингибитор аконитазы [67], но также его ингибирующее влияние на цитратный транспорт в клетке [35]. Вероятно, еще предстоит определить, насколько широко распространена гидролаза, как фермент содержащийся в растениях, накапливающих монофторацетат, но удивительно то, что высокие его уровни у *D. braunii* позволяют предположить, что, по крайней мере, некоторые из этих растений приспособили механизм чтобы защитить себя от токсического воздействия вторичного метаболита.

**Токсичность.** Из исследования «фторацетатов», становится ясно, что любое соединение, которое может привести к образованию фторацетата (или фторацетат-ион), либо путем гидролиза, либо путем окисления (или и того, и другого) является токсичным. Таким образом, токсичная группа представляет собой F-CH<sub>2</sub>-CO [68]. Токсичность жирных кислот может быть объяснена окислением во фторацетат. Так, в статье [69] указывается, что катаболизм нечетных жирных кислот по этому пути не приведет к образованию фторацетата, и, следовательно, такие кислоты имеют относительно низкую токсичность. В публикации [70] показано, что фторсодержащие жирные кислоты с четными номерами более токсичны, чем фторацетат. Это может быть связано с более эффективным поглощением клеткой этих высоколипофильных соединений, которые могут быть даже токсичными при прямом всасывании через кожу. Альтернативно, внутри митохондриальное превращение фторированных жирных кислот во фторцитрат (2) может быть более эффективным, чем у фторацетата.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Woolf A.A. Fluorine chemistry-forty years on.// *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1984. – Vol. 25, Issue 1. – P. 41-45.
- [2] Dolbier W.R. Fluorine chemistry at the millennium. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2005. – Vol. 126, Issue 2. – P. 157-163.
- [3] *Modern Fluoroorganic Chemistry* / Ed. Kirsch P., Wiley-VCH: Weinheim, 2004. 308 p.
- [4] *Соединения фтора. Синтез и применение* / Ред. Н. Исикава. – М.: Мир, 1990. – 152 с.
- [5] Uneyama K. *Organofluorine Chemistry*. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2006. – 339 p.
- [6] Hiyama T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications* / Ed. Yamamoto H. – Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2000. – 280 p
- [7] Фурин Г. Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения: синтез и применение. – Новосибирск: Наука, 2001. – 340 с.
- [8] Theodoridis G. Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments // *Advances in Fluorine Science*. Chapter 4. – 2006. – Vol. 2. – P. 121-175.
- [9] Fujiwara T., O'Hagan D. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals.// *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2014. – Vol. 167. – P. 16-29.
- [10] Vulpetti A., Dalvit C. Fluorine local environment: from screening to drug design // *Drug Discovery Today*. – 2012. – Vol. 17, Issues 15–16. – P. 890-897
- [11] Kirk K.L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – Vol. 127, Issue 8. – P. 1013-1029.
- [12] Smart B.E. Fluorine substituent effects (on bioactivity) // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2001. – Vol. 109, Issue 1. – P. 3-11.

[13] Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L., del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011) // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114, Issue 4. – P. 2432–2506.

[14] Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents // *J. Fluorine Chem.* – 2006. – Vol. 127, Issue 3. – P. 303-319.

[15] Dembitsky V.M., Srebnik M. Natural halogenated fatty acids: their analogues and derivatives // *Progress in Lipid Research.* – 2002. – Vol. 41 – P. 315-336

[16] Mu H., Wesen C., Sundin P. Halogenated fatty acids: I. Formation and occurrence in lipids // *Trends Anal Chem* – 1997. – Vol. 16, Issue 5. – P. 266-274.

[17] Gribble G.W. Naturally occurring organohalogen compounds. – Wien (Austria): Springer-Verlag, 1996.

[18] Engvild K.C. Chlorine-containing natural compounds in higher plants // *Phytochemistry.* – 1986. – Vol. 25, Issue 4. – P. 781-791. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(86\)80002-4](https://doi.org/10.1016/0031-9422(86)80002-4)

[19] Turner W.B., Aldridge D.C. Fungal metabolites. – New York: Academic Press, 1983. – 631 p.

[20] Turner W.B. W. Fungal metabolites. – London and New York: Academic Press, 1971. – 631 p.

[21] Scheuer P.J., editors. Marine natural products. Vols. I–V. – New York: Academic Press, 1978–1981.

[22] Faulkner D.J. Natural products reports. – 1984–2000.

[23] Baker J.T. Some Metabolites from Australian Marine Organisms // *Pure Appl. Chem.* – 1976. – Vol. 48, № 1. – P. 35-52. – <http://dx.doi.org/10.1351/pac197648010035>

[24] Wesen C., Mu H., Sundin P., Ringstad O., Odham G. In: Grimvall A, de Leer EWB, editors. Naturally-produced organohalogenes. – Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publ., 1995. – P. 307-316.

[25] Ewald G. Aquatic Ecosystem Health Manage. – 1999. – Vol. 2. – P. 71-80.

[26] Ewald G. Chlorinated fatty acids - Environmental pollutants with intriguing properties // *Chemosphere.* – 1998. – Vol. 37, Issues 14-15. – P. 2833-2837. – [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00325-7](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00325-7)

[27] Gribble G.W. Naturally Occurring Organohalogen Compounds. // *Accounts Chem Res.* – 1998. – Vol. 31, Issue 3. – P. 141-152. – <https://doi.org/10.1021/ar9701777>

[28] Gribble G.W. The diversity of natural organochlorines in living organisms // *Pure Appl Chem.* – 1996. – Vol. 68, Issue 9. – P. 1699-1712. – <http://dx.doi.org/10.1351/pac199668091699>

[29] Blunt J.W., Copp B.R., Munro M.H.G., Northcote P.T., Prinsep M.R. Marine natural products // *Nat Prod Rep.* – 2006. – Vol. 23, Issue 1. – P. 26-78. – <http://dx.doi.org/10.1039/b502792f>

[30] Marais J.C.S. The isolation of the toxic principle “Kcymonate” from “Gifblaar”, *Dichapetalum cymosum* // *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* – 1943. – Vol. 18. – P. 203.

[31] Marais J.C.S. Monofluoroacetic acid, the toxic principle of “gifblaar” *Dichapetalum cymosum* // *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* – 1944. – Vol. 20. – P. 67.

[32] Tannock J. Seasonal variation in toxicity of *Dichapetalum cymosum* (Hook) Engl. in the Nyamandhlovu area // *Rhod. J. Agric Res.* – 1975. – Vol. 13. – P. 67-70. (Chem Abs 83:109303)

[33] Breteler F. J. in *Flora of Tropical East Africa / By Diana Polhill.* – Kew: Roy. botanic gardens, 1988. – 398 p.

[34] Harper D.B., O'Hagan D. The fluorinated natural products // *Nat. Prod. Rep.* 1994. – Vol. 11. – P.123-133. – <https://doi.org/10.1039/NP9941100123>

[35] O'Hagan D., Perry R., Lock J.M., Meyer J.J.M., Dasaradhi L., Hamilton J.T.G., Harper D.B. High levels of monofluoroacetate in *Dichapetalum braunii* // *Phytochemistry.* – 1993. – Vol. 33. – P. 1043-1045.



- [36] O'Hagan D., Harper D.B. Fluorine-containing natural products // *J. Fluor. Chem.* – 1999. – Vol. 100. – P. 127-133.
- [37] Vickery B., Vickery M. L. Fluoride metabolism in *Dichapetalum toxicarium* // *Phytochemistry.* – 1972. – Vol. 11, Issue 6. – P. 1905-1909. – [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)90151-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90151-1)
- [38] Vickery B., Vickery M.L. *The Veterinary Bulletin.* – 1973. – Vol. 43. – P. 537.
- [39] Hall R.J. The distribution of organic fluorine in some toxic tropical plants // *New Phytol.* – 1972. – Vol. 71. – P. 855-871.
- [40] Peters R.A., Hall R.J. Further observations upon the toxic principle of *Dichapetalum toxicarium* // *Biochemical Pharmacology.* – 1959. – Vol.2, Issue 1. – P. 25-36. – [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(59\)90054-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(59)90054-1)
- [41] Peters R.A., Wakelin R.W., Martin A.J.P., Webb J., Birks F.T. Observations upon the toxic principle in the seeds of *Dichapetalum toxicarium*. Separation of a long-chain fatty acid containing fluorine // *Biochem. J.* – 1959. – Vol. 71, Issue 2. – P. 245-248.
- [42] Peters R.A., Hall R.J., Ward P.F.V., Sheppard N. The chemical nature of the toxic compounds containing fluorine in the seeds of *Dichapetalum toxicarium* // *Biochem. J.* – 1960. – Vol. 77, Issue 1. – P. 17-22.
- [43] Sheppard N. Appendix–Notes on the nuclear-magnetic-resonance spectrum of  $\omega$ -fluorodecanoic acid and of a fluoro-octadecenoic acid of unknown structure // *Biochem. J.* – 1960. – Vol. 77, Issue 1. – P. 22-23. – <https://doi.org/10.1042/bj0770022>
- [44] Peters R.A., Hall R.J. Fluorine Compounds in Nature; The Distribution of Carbon-Fluorine Compounds in Some Species of *Dichapetalum* // *Nature.* – 1960. – Vol. 187. – P. 573-575. – <https://doi.org/10.1038/187573a0>
- [45] Ward P.F.V., Hall R.J., Peters R.A. Fluoro-fatty Acids in the Seeds of *Dichapetalum toxicarium* // *Nature.* – 1964. – Vol. 201. – P. 611-612. – <https://doi.org/10.1038/201611b0>
- [46] Hamilton J.T.G., Harper D.B. Fluoro fatty acids in seed oil of *Dichapetalum toxicarium* // *Phytochemistry.* – 1997. – Vol. 44. – P. 1129-1132. – [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00697-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00697-8)
- [47] Christie W.W., Hamilton J.T.G., Harper D.B. Mass spectrometry of fluorinated fatty acids in the seed oil of *Dichapetalum toxicarium* // *Chem. Phys. Lipids.* – 1998. – Vol. 97, Issue 1. – P. 41-47. – [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(98\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(98)00090-5)
- [48] Hamilton J.T.G., Christie W.W. Mechanisms for ion formation during the electron impact-mass spectrometry of picolinyl ester and 4,4-dimethylloxazoline derivatives of fatty acids // *Chem. Phys. Lipids.* – 2000. – Vol. 105. – P. 93-104. – [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(99\)00133-4](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(99)00133-4)
- [49] Spitzer V., Bordignon S.A. de L., Schenkel E. P., Marx F. Identification of nine acetylenic fatty acids, 9-hydroxystearic acid and 9,10-epoxystearic acid in the seed oil of *Jodina rhombifolia* hook et arn. (Santalaceae) // *Journal of the American Oil Chemists Society.* – 1994. – Vol. 71. – P. 1343-1348. – <https://doi.org/10.1007/BF02541352>
- [50] Harvey D.J. Picolinyl esters as derivatives for the structural determination of long chain branched and unsaturated fatty acids // *Biomed. Mass Spectrom.* – 1982. – Vol. 9. – P. 33-38. – <https://doi.org/10.1002/bms.1200090107>
- [51] Dobson G., Christie W.W. Structural analysis of fatty acids by mass spectrometry of picolinyl esters and dimethylloxazoline derivatives // *Trends Anal. Chem.* – 1996. – Vol. 15. – P. 130-137.
- [52] Christie W.W. Gas chromatography-mass spectrometry methods for structural analysis of fatty acids // *Lipids.* – 1998. – Vol. 33. – P. 343-353.
- [53] Spitzer V. Structure analysis of fatty acids by gas chromatography-low resolution electron impact mass spectrometry of their 4,4-dimethylloxazoline derivatives - a review // *Prog. Lipid Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 387-408.
- [54] Harvey D.J. Picolinyl esters for the structural determination of fatty acids by GC/MS // *Mol. Biotechnol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 251-260

[55] Harvey D.J. Picolinyl esters as derivatives for the structural determination of long chain branched and unsaturated fatty acids // *Biomed. Mass Spectrom.* – 1982. – Vol. 9. – P. 33-38.

[56] Zhang, J.Y., Yu, Q.T., Liu, B.N., Huang, Z.H. Chemical modification in mass spectrometry IV. 2-Alkenyl-4,4-dimethylloxazolines as derivatives for double bond location of long-chain olefinic acids // *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* – 1988. – Vol. 15. – P. 33-44. – <https://doi.org/10.1002/bms.1200150106>

[57] Morris, L. J., 1102. The oxygenated acids of isano (boleko) oil // *Journal of the Chemical Society.* – 1963. – P. 5779-5781. – <https://doi.org/10.1039/JR9630005779>

[58] Badami R.C., Patil K.B. Structure and occurrence of unusual fatty acids in minor seed oils // *Progress in Lipid Research.* – 1981. – Vol. 19. – P. 119-153. – [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(80\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0163-7827(80)90002-8)

[59] Smith C.R. (Jr) Occurrence of unusual fatty acids in plants // *Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids.* – 1971. – Vol. 11. – P. 137, 139-177. – [https://doi.org/10.1016/0079-6832\(71\)90005-X26](https://doi.org/10.1016/0079-6832(71)90005-X26)

[60] Krewson C.F. Naturally occurring epoxy oils // *Journal of the American Oil Chemists Society.* – 1968. – Vol. 45. – P. 250-256. – <https://doi.org/10.1007/BF02652421>

[61] Harper D.B., Hamilton J.T.G., O'Hagan D. Identification of threo-ig-fluoro-9,10-Dihydroxystearic acid: a novel cofluorinated fatty acid from *Dichapetalum toxicarium* seeds // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31, № 52. – P. 7661-7662. – [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97325-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97325-8)

[62] Walsh M.C., Klopfenstein W.E., Harwood J.L. The short chain condensing enzyme has a widespread occurrence in the fatty acid synthetases from higher plants // *Phytochemistry.* – 1990. – Vol. 29. – P. 3797-3802. – [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)85334-C](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)85334-C)

[63] Dummel R., Kun E. Studies with Specific Enzyme Inhibitors: XII. Resolution of DL-erythro-fluoropicric acid into optically active isomers // *J. Biol. Chem.* – 1969. – Vol. 244, Issue 11. – P. 2966-2971.

[64] Keck R., Haas H. Retey Synthesis of stereospecifically deuterated fluoroacetic acid and its behaviour in enzymic aldoltype condensations // *J. FEBS Lett.* – 1980. – Vol. 114, Issue 2. – P. 287-292.

[65] Marletta M.A., Srere P.A., Walsh C. Stereochemical outcome of processing of fluorinated substrates by ATP citrate lyase and malate synthase // *Biochemistry* 1981. – Vol. 20, Issue 13. – P. 3719-3722. – <https://doi.org/10.1021/bi00516a008>

[66] Meyer J. J. M., Grobbelaar N., Vleggaar R., Louw A.I. Fluoroacetyl-Coenzyme A Hydrolase-Like Activity in *Dichapetalum cymosum* // *J. Plant Physiol.* – 1991. – Vol. 139, Issue 3. – P. 369-372. – [https://doi.org/10.1016/S0176-1617\(11\)80352-4](https://doi.org/10.1016/S0176-1617(11)80352-4)

[67] Peters R. A., Wakelin R. W., Buffa P., Thomas L.C. Biochemistry of Fluoroacetate Poisoning. The isolation and some properties of the fluorotricarboxylic acid inhibitor of citrate metabolism // *Proc. R. Soc. Lond. B.* – 1953. – Vol. 140. – P. 497-506. – <https://doi.org/10.1098/rspb.1953.0004>

[68] Peters RA, Hall RJ. The toxicity to rabbits and some other animals of the fluoro-fatty acid present in the seed of *Dichapetalum toxicarium* // *J. Sci. Food Agric.* – 1960 – Vol. 11. – P. 608-612.

[69] Pattison F.L.M. Industrial Toxic Agents Toxic Aliphatic Fluorine Compounds. – Elsevier Monographs. – Elsevier, Amsterdam, 1959.

[70] Peters R.A. Mechanism of the Toxicity of the Active Constituent of *Dichapetalum Cymosum* and Related Compounds // In book: *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* / Book Editor(s): F. F. Nord. – 1957. – Vol. 18. – P. 141-142. – <https://doi.org/10.1002/9780470122631.ch3>

---

---

**Резюме***Т. В. Харламова***ТАБИҒИ ФТОРОРГАНИКАЛЫҚ ҚОСЫЛЫСТАР**

2-хабарлама.

Шолуда құрамында орторы бар табиғи қосылыстар туралы ақпараттар ұсынылған. Бұл хабарламада негізгі материал құрамында ортары бар табиғи туындылармен, фторлы май қышқылдары сияқты, олардың табиғи нысандарда таралуы, бөліп алу және сәйкестендіру әдістері, сипатталған түзілу механизмдерімен байланысқан.

**Түйін сөздер:** фторлы биологиялық белсенді органикалық заттар, фторлы май.

**Summary***T. V. Kharlamova***NATURAL FLUORORGANIC COMPOUNDS**

2-nd Report.

The review provides information on fluorine-containing natural compounds. In this report, the main material is associated with such natural fluorine-containing derivatives as fluorine-containing fatty acids, their distribution in natural objects, methods of isolation and identification, described mechanisms of formation.

**Keywords:** fluorine-containing organic biologically active substances, fluorinated fatty acids.