

DOI: 10.33184/dokbsu-2019.6.2

Кето- и гидроксипроизводные олеиновой и линолевой кислот

О. С. Куковинец¹, Э. Т. Ямансарова^{1*}, И. Б. Черникова²¹Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

²Уфимский институт химии РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, проспект Октября, 71.

*Email: anny_sl@mail.ru

Изучен процесс окисления олеиновой и линолевой кислот по аллильному положению в различных условиях. Установлены закономерности образования кето- и гидроксипроизводных жирных кислот. Выявлено, что кето-производные вне зависимости от условий получают в виде смеси региоизомеров. Оптимальным условием синтеза гидроксипроизводных по аллильному положению является использование системы диоксид селена – третбутилгидроперекись в хлористом метиле.

Ключевые слова: олеиновая кислота, линолевая кислота, окисленные липиды.

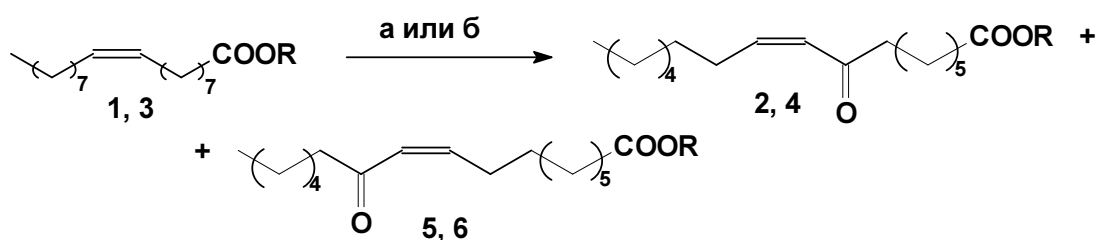
Исследования, проводимые по изучению фармакологической активности окисленных форм липидов, показали, что они оказывают регенеративное воздействие на ткани живых организмов, а также проявляют спазмолитическое, антибиотическое и противоопухолевое действие. Поэтому, традиционно уделяется внимание получению лекарственных средств и смесовых композиций на основе окисленных фракций ацилглицеридов и индивидуальных жирных кислот. Кроме того введение в молекулу гидроксильных и оксофункций позволит создать платформу для дальнейшего фосфорилирования с целью синтеза аналогов фосфолипидов, проявляющих антиоксидантное и мембранопротекторное действие, а также введение азотсодержащих функций, что позволит синтезировать аналоги сфинголипидов [1–5].

Объектами исследования явились олеиновая и линолевая кислоты. Линолевая кислота коммерчески труднодоступна, поэтому ее выделяли омылением подсолнечного масла нагреванием со спиртовым раствором едкого натра. Выделенную после подкисления 10%-ным раствором серной кислоты смесь жирных кислот разделяли мочевиным методом и с выходом 68% и чистотой более 90% (по данным ГЖХ) получили линолевою кислоту. Несмотря на то, что олеиновая кислота доступный продукт, она содержит примесь 10-октадеценовой кислоты, от которой также освобождались мочевиным методом. Чистота используемой в реакциях олеиновой кислоты составляла 89%.

В реакцию окисления вовлекали свободные жирные кислоты и их метиловые эфиры. Введение кислородсодержащих функций осуществляли окислением жирных кислот или их эфиров по аллильному положению.

Для установления закономерностей протекания реакций окисления (зависимости результата реакции от типа применяемого реагента и условий проведения эксперимента) исследования выполняли для олеиновой кислоты.

Введение оксо-функций в аллильное положение у олеиновой кислоты осуществляли действием диоксида селена. Окисление SeO_2 в кипящем этаноле при соотношении субстрат – окислитель 1:1 протекает с очень низкой конверсией (не более 20–30%). Изменение соотношения в сторону увеличения окислителя (1:2) привело к образованию эквимольной смеси 8- и 11-кетопроизводных (2,3) олеиновой кислоты с общим выходом 90%. К нашему удивлению, образования дикето-производных не установлено.



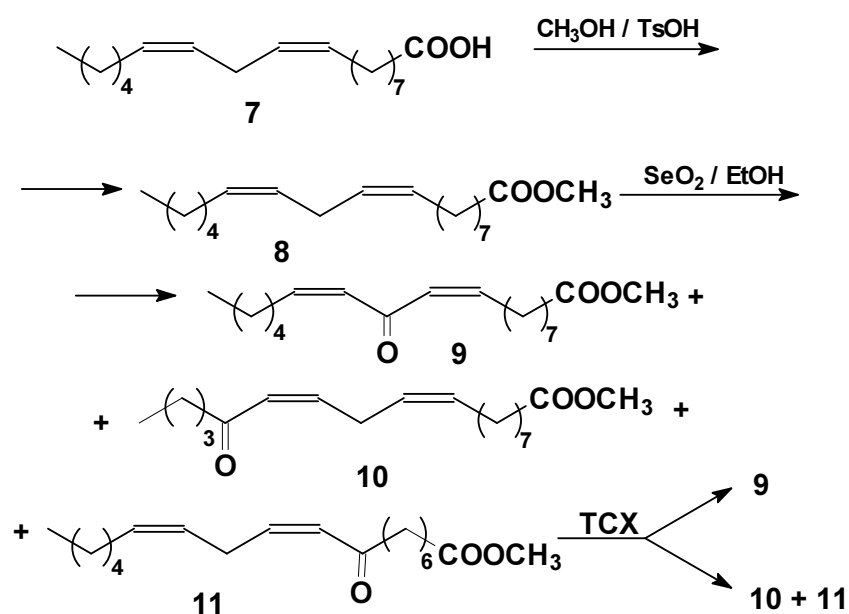
Реагенты: а) SeO_2 / EtOH, D (90%); б) SeO_2 / [bmim][PF₆], 100°C (80%);
R = H (1, 3), CH₃ (5, 6)

Следует отметить, что замена этанола на толуол оказалась неэффективной, образуется трудноразделяемая смесь гидрокси- и кетопроизводных. Не дало хороших результатов и применение ионных жидкостей. Хотя время реакции сократилось до трех часов, выход уменьшился до 80% и усложнилась процедура выделения целевых соединений. Метиловые эфиры олеиновой кислоты окисляются быстрее (реакция заканчивается за 5–7 часов). Выходы при окислении двуокисью селена в этаноле достигают 97%, а в ионной жидкости 90–95%.

Доказательством образования оксопроизводных олеиновой кислоты является наличие в ИК-спектре полосы поглощения при 1710–1712 см^{-1} наряду с полосами поглощения карбоновой кислоты при 1732 или ее эфира 1743 см^{-1} . В ЯМР¹⁵С-спектре кето-функции проявляются в виде двух близких по химическому сдвигу сигналов при 200.85 и 200.46 м.д. для кислот (2) и (5) и 201.8 и 202.3 м.д. для эфиров (4) и (6). В спектре ЯМР¹⁵С также присутствуют сигналы четырех атомов углерода л-системы (132.05, 132.30, 132.85 и 133.03 м.д.) для смеси (2) и (5) и в близкой области для соответствующих эфиров (4) и (6).

Окисление линолевой кислоты идет с существенно большим осмолением, хотя по времени протекает быстрее. Хроматографически удалось выделить в виде метиловых эфиров две фракции. Основная (9) (46%) была с помощью ИК- и ЯМР¹³С-спектроскопии идентифицирована, как оксопроизводное по С11-атому. В пользу этого свидетельствует наличие синглетного сигнала карбонильной группы при 191.7 м.д., смещенного в сильное поле за счет экранирования двумя соседними двойными связями. Карбонильный атом карбметоксильной группы проявляется при 174.1 м.д. Химические сдвиги углеродных атомов, соседних с карбонильной группой, практически не отличаются и резонируют в области 145.8 м.д., тогда как С9 и С13 атомы в силу неодинакового экранирования и конформационной неоднородности различаются и наблюдаются при 128.3 и 129.8 м.д. Местоположение остальных атомов углерода соответствует приведенной структуре и хорошо коррелируется с расчетными параметрами. В ИК-спектре карбонильная группа проявляется в виде полосы поглощения при 1708 см⁻¹.

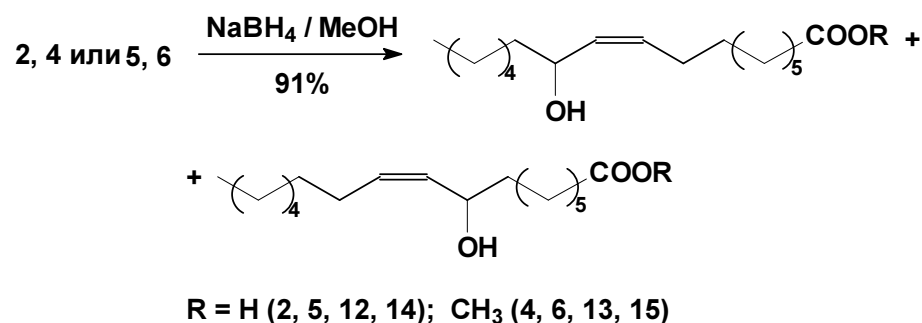
Минорная фракция (18%) состоит из равновесной смеси (определено хроматографически) С8 (10) и С13 (11) оксопроизводных линолевой кислоты.



Условия ТСХ: SiO₂, элюэнт - петролейный эфир-этилацетат (3:2)

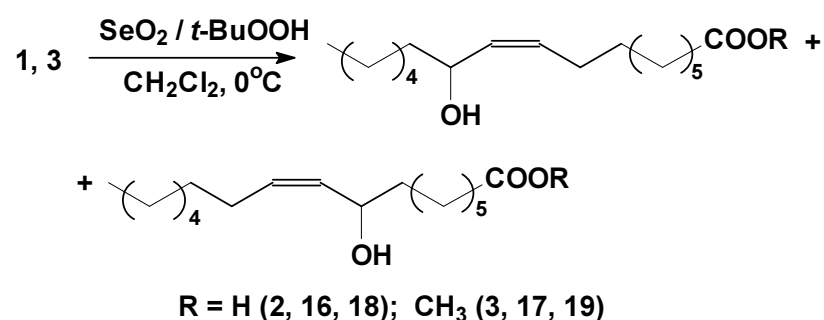
В ЯМР¹³С-спектре углеродные атомы, связанные с оксо-функцией резонируют с близкими химическими сдвигами: 200.18 и 199.36 м.д., более точное отнесение которых невозможно без специальных экспериментов. Наибольшее влияние оксофункция оказывает на соседний sp³-гибридизованный атом углерода (40.24 и 40.96 м.д.) и β-атом соседней двойной связи (144.04 и 144.61 м.д.).

Гидроксипроизводные олеиновой кислоты и ее метилового эфира получены борогидридным восстановлением ее соответствующих оксопроизводных (2,4) и (5,6).



Образование гидроксипроизводных подтверждается появлением в ИК-спектре сигнала гидроксильной функции при $3400\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, а в спектре ЯМР¹³С появлением сигналов в области 53–60 м.д.

Наиболее эффективным оказалось введение ОН-группы в аллильное положение олеиновой кислоты или ее эфира окислением *t*-BuOOH/SeO₂ в CH₂Cl₂ при 0°C. В отличие от борогидридного восстановления, выход при котором не превышал 65%, окисление по аллильному положению дает суммарный выход изомеров 80–88%.



Литература

1. Scott G. Van Ornum, Robin M. Champeau, Richard Pariza // Chemical Reviews 2006, V.106, №7, P.2990–3001
2. Karen Wagnera, Steve Vitoa, Bora Inceoglua, and Bruce D. Hammocka // Prostaglandins Other Lipid Mediat. V. 113–115, 2014, P. 2–12
3. Mitchell A. Avery etc.//J. Med.Chem., 2002. V.19, P. 4321

4. A. Mosblech, I. Feussner, I. Heilmann // Plant Physiology and Biochemistry, V. 47, №6, 2009, P. 511–517
5. Простагландины / Подред. И. С. Ажгихина. М.: Медицина, 1978, 416 с.

Статья рекомендована к печати кафедрой технической химии и материаловедения Башкирского государственного университета (д-р.техн. наук, доц. А. А. Мухамедзянова)

Keto- and hydroxy-derivatives of oleic and linoleic acids

O. S. Kukovincts¹, E. T. Yamansarova^{1*}, I. B. Chernikova²

¹*Bashkir State University*

32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²*Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences*

71 Prospekt Oktyabrya, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

**Email: anny_sl@mail.ru*

The process of allyl oxidation of oleic and linoleic acids under different conditions was studied. The patterns of formation of keto-and hydroxy fatty acids are established. It was revealed that keto-derivatives regardless of conditions are obtained as a mixture of regioisomers. The optimal condition for the synthesis of hydroxy derivatives by the allyl position is the use of the selenium dioxide-tert-butyl hydroperoxide system in methylene chloride.

Keywords: oleic acid, linoleic acid, oxidized lipids.