



УДК 547.814 : 577.161.3

СИНТЕЗ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ВИТАМИНА Е

*Захарова Е. И., Шаинов К. А.-В., Чудинова В. В.,
Алексеев С. М., Евстигнеева Р. П.*

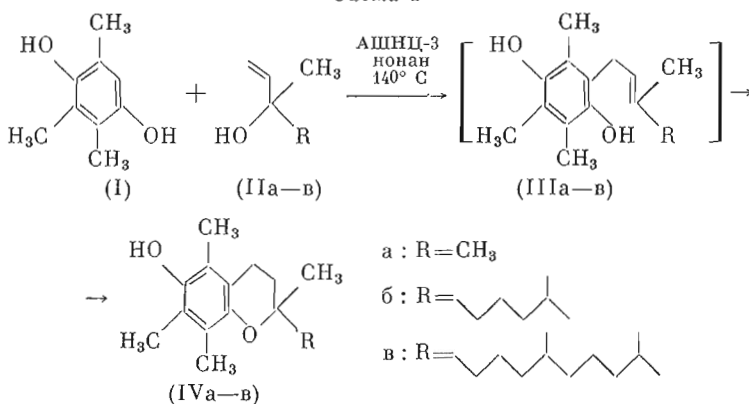
*Московский институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова*

Осуществлен синтез аналогов α -токоферола, различающихся структурой боковой изопреноидной цепи и хроманового ядра. На моделях индуцированного и неиндуцированного жидкофазного окисления этиллинолеата в интервале концентраций α -токоферола и синтезированных соединений от $2,3 \cdot 10^{-3}$ до $1,2 \cdot 10^{-2}$ М изучено влияние структуры хроманов на динамику накопления продуктов окисления.

α -Токоферол — основной липофильный антиоксидант биологических мембран млекопитающих [1]. Однако известно, что при высоких концентрациях в экспериментах *in vitro* он может проявлять прооксидантный эффект, т. е. ускорять процессы индуцированного окисления ненасыщенных жирных кислот и их эфиров [2]. Предполагают, что это обусловлено конкурентными процессами взаимодействия ингибитора со свободнорадикальными продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и иницированием цепных радикальных реакций хроманоксильными радикалами α -токоферола [3]. Для выяснения зависимости анти- и прооксидантной активности от структуры молекулы хромана мы синтезировали ряд аналогов α -токоферола, различающихся структурой боковой изопреноидной цепи и хроманового ядра.

Реакцией Фриделя-Крафтса 2,3,5-триметилгидрохинона (I) с изопреноидными аллильными спиртами: диметилвинилкарбинолом (IIa), дигидролиналоолом (IIб) и 3,7,11-триметилдодец-1-ен-3-олом (IIв), в условиях гетерогенного катализа в присутствии алюмосиликата АШНЦ-3 [4] получены 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-ол (хроман C₁) (IVa) [5], 2,5,7,8-тетраметил-2-(4-метилпентил)хроман-6-ол (хроман C₆) (IVб) и 2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8-диметилнонил)хроман-6-ол (хроман C₁₁) (IVв) (схема 1).

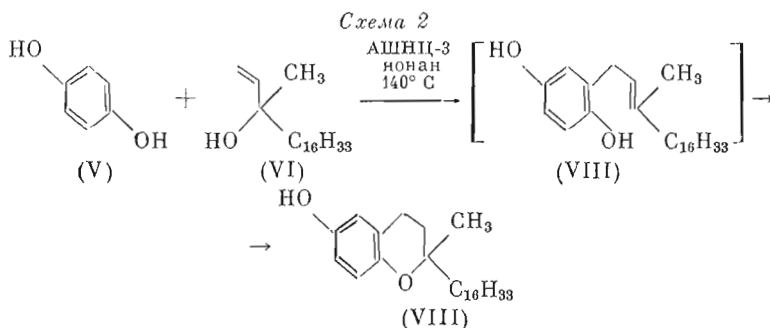
Схема 1



Образование хроманов (IVa—в) протекает, как и в случае α -токоферола [4], через промежуточные соединения (IIIa—в), скорость циклизации которых существенно зависит от длины, степени разветвления и ненасыщенности алифатической цепи. Установлено, что замыкание кольца в соединениях (IIIa—в) требует более жестких условий, чем в синтезе

α -токоферола, что объясняется их повышенной стабильностью. Структуры и индивидуальность хроманов (IVa—в) подтверждены данными ИК-, УФ-, ^1H -ЯМР-спектроскопии, ТСХ, ВЭЖХ и элементным анализом (см. табл. 1 и 2).

По аналогичной схеме проведено алкилирование гидрохинона (V) изофитолом (VI) (схема 2).



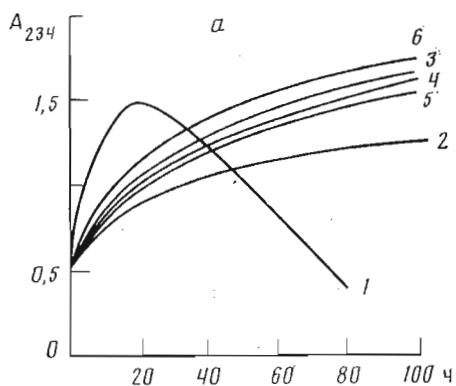
Получен 2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ол (токол) (VIII), строение и состав которого подтверждены данными ИК-, УФ-, ^1H -ЯМР-спектроскопии, ТСХ, ВЭЖХ и элементным анализом (см. табл. 1 и 2).

Анти- и прооксидантная активность синтезированных соединений (IVa—в), (VIII) и α -токоферола были исследованы нами на моделях индуцированного и неиндуцированного жидкофазного автоокисления этиллинолеата. Использовали две концентрации хроманов: $2,3 \cdot 10^{-3}$ и $1,2 \cdot 10^{-2}$ М. Окисление проводили в объеме 3 мл этиллинолеата при постоян-

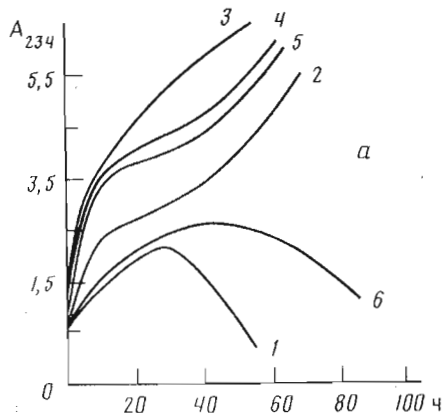
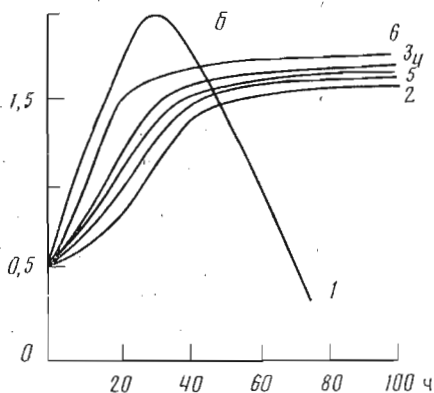
Таблица 1

Спектральные характеристики аналогов витамина Е

Соединение	УФ-спектр (метанол), λ_{max} , нм (ϵ)	ИК-спектр, в. см $^{-1}$	^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3) δ , м. д., J, Гц
Хроман C_4 (IVa)	293 (33 340)	3400, 2900, 1460, 1375, 1260, 1070	1,32 (6H, с, 2,2- CH_3), 1,80 (2H, кв, 7,3- H), 2,15 (6H, с, 5,7- CH_3), 2,20 (3H, с, 8- CH_3), 2,55 (2H, т, 7,4- H), 4,30 (1H, с, OH)
Хроман C_6 (IVб)	292 (31 987)	3400, 2900, 1450, 1360, 1260, 1080	0,87 (3H, с, 5'- H), 0,92 (3H, с, 4- CH_3), 1,15 (6H, м, 1',2',3'- H), 1,25 (3H, с, 2- CH_3), 1,80 (2H, кв, 7,3- H), 2,00 (3H, с, 5- CH_3), 2,02 (3H, с, 7- CH_3), 2,05 (3H, с, 8- CH_3), 2,60 (2H, т, 7,4- H), 4,10 (1H, с, OH)
Хроман C_{11} (IVв)	292 (31 356)	3300, 2900, 1460, 1375, 1260, 1090	0,85 (12H, м, 2- CH_3 , 4',8'- CH_3 , 9'- H), 1,22 (12H, м, 1',2',3',5',6',7'- H), 1,78 (2H, кв, 7,3- H), 2,12 (6H, с, 5,7- CH_3), 2,18 (3H, с, 8- CH_3), 2,60 (2H, т, 7,4- H), 4,20 (1H, с, OH)
Токол (VIII)	297 (29 447)	3400, 2900, 1600, 1460, 1375, 1260, 1090, 900, 850, 800	0,85 (15H, м, 2- CH_3 , 4',8',12'- CH_3 , 13'- H), 1,20 (18H, м, 1',2',3',5',6',7',8',10',11'- H), 1,76 (2H, кв, 7,3- H), 2,70 (2H, т, 7,4- H), 4,65 (1H, с, OH), 6,60 (3H, м, H -ар.)



Концентрация перекисей, мол. %



Концентрация перекисей, мол. %

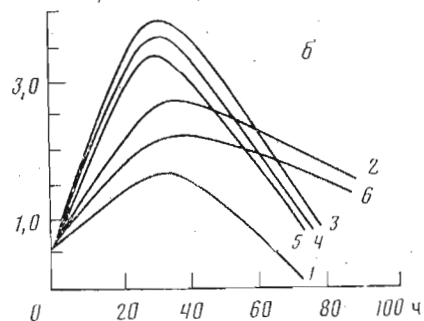


Рис. 1. Динамика индуцированного автоокисления этиллинолеата (1 — контроль) по накоплению диеновых конъюгатов (а) и перекисному числу (б) в присутствии α -токоферола (2), хромана C_1 (IVа) (3), хромана C_6 (IVб) (4), хромана C_{11} (IVв) (5) и токола (VIII) (6) в концентрации $2,3 \cdot 10^{-3}$ М

Рис. 2. Динамика индуцированного автоокисления этиллинолеата (1 — контроль) по накоплению диеновых конъюгатов (а) и перекисному числу (б) в присутствии α -токоферола (2), хромана C_1 (IVа) (3), хромана C_6 (IVб) (4), хромана C_{11} (IVв) (5) и токола (VIII) (6) в концентрации $1,2 \cdot 10^{-2}$ М

ной скорости барботирования воздуха (~ 100 мл/мин) в темноте при 50° С. Динамику процесса автоокисления контролировали с помощью УФ-спектроскопии по образованию конъюгированной диеновой системы (λ_{max} 234 нм, ϵ 28 000), а также по возрастанию значения перекисного числа, характеризующего общее количество гидроперекисей, образующихся в реакционной смеси.

Таблица 2

Физико-химические свойства аналогов витамина Е

Соединение	ТСХ R_f , (В)	ВЭЖХ (метанол), $t_{\text{вых}}$, мин	Найдено, %		Эмпирическая формула	Вычислено, %	
			С	Н		С	Н
Хроман C_1 (IVа)	0,30	1,7	76,30	9,12	$C_{14}H_{20}O_2$	76,32	9,15
Хроман C_6 (IVб)	0,28	2,2	78,57	10,40	$C_{19}H_{30}O_2$	78,58	10,41
Хроман C_{11} (IVв)	0,35	2,7	79,94	11,15	$C_{24}H_{40}O_2$	79,94	11,18
Толол (VIII)	0,24	3,3	80,32	11,40	$C_{26}H_{44}O_2$	80,35	11,41

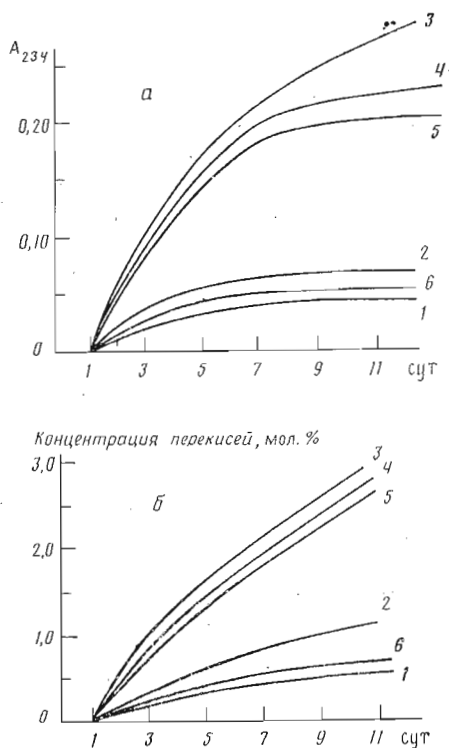


Рис. 3. Динамика неиндуцированного автоокисления этиллинолеата (1 — контроль) по накоплению диеновых конъюгатов (а) и перекисному числу (б) в присутствии α -токоферола (2), хромана C_1 (IVа) (3), хромана C_6 (IVб) (4), хромана C_{11} (IVв) (5) и токола (VIII) (6) в концентрации $2,3 \cdot 10^{-3}$ М

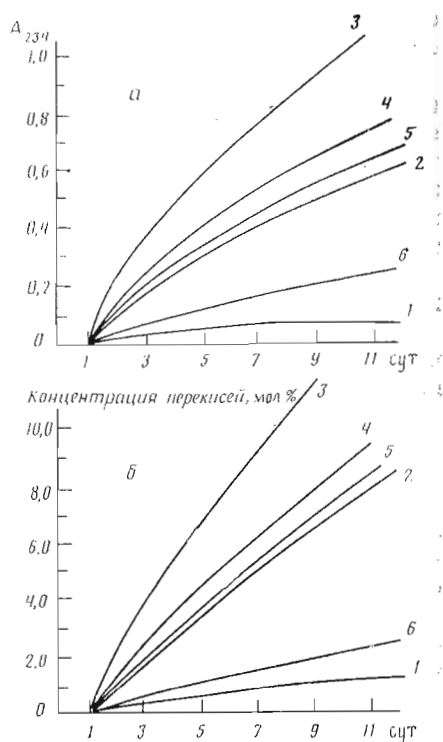


Рис. 4. Динамика неиндуцированного автоокисления этиллинолеата (1 — контроль) по накоплению диеновых конъюгатов (а) и перекисному числу (б) в присутствии α -токоферола (2), хромана C_1 (IVа) (3), хромана C_6 (IVб) (4), хромана C_{11} (IVв) (5) и токола (VIII) (6) в концентрации $1,2 \cdot 10^{-2}$ М

В экспериментах по индуцированному окислению этиллинолеата (содержание гидроперекисей в исходном этиллинолеате составляло 0,5%) исследована эффективность ингибирования ПОЛ α -токоферолом и его аналогами (IVа—в) и (VIII) при концентрации хроманов $2,3 \cdot 10^{-3}$ М, а также изучены проокислительные свойства вышеуказанных соединений при их содержании $1,2 \cdot 10^{-2}$ М. Оказалось, что α -токоферол и его аналоги (IVа—в) и (VIII) при концентрации $2,3 \cdot 10^{-3}$ М тормозят процесс перекисного окисления, но в различной степени (рис. 1). Высокий первоначальный уровень гидроперекисей в исходном этиллинолеате (0,5%) приводит к быстрому накоплению продуктов окисления без индукционного периода, что хорошо согласуется с данными [3]. Наиболее эффективный антиоксидант в этом случае — α -токоферол, а активность аналогов падает по мере снижения длины изопреноидной цепи и уменьшения количества метильных групп в хромановом ядре. Наблюдаемое уменьшение антиокислительной активности можно объяснить повышением в указанном ряду реакционной способности хроманоксильного радикала, а также снижением стабильности образующихся молекулярных комплексов между хроманом и эфиром жирной кислоты. В присутствии α -токоферола и хроманов (IVа—в) и (VIII) в концентрации $1,2 \cdot 10^{-2}$ М процесс окисления этиллинолеата ускоряется, причем α -токоферол в меньшей степени инициирует окисление, чем соединения (IVа—в) и (VIII) (рис. 2). В этом опыте в динамике накопления гидроперекисей наблюдается отчетливый максимум, соответствующий максимуму содержания гидроперекисей в контрольном образце (этиллинолеат). Сравнение формы кинетических кривых накопления диеновых конъюгатов и перекисей позволяет предположить, что метильные группы в хромановом кольце оказывают определенное стабилизирующее влияние на структуру диенового конъюгата,

обуславливая качественный состав первичных и вторичных продуктов окисления.

В случае неиндуцированного жидкофазного окисления этиллинолеата (содержание гидроперекисей менее 0,001%) в присутствии α -токоферола и его аналогов (IVa—в) и (VIII) в интервале концентраций $2,3 \cdot 10^{-3}$ — $4,2 \cdot 10^{-2}$ М все исследованные соединения проявляли прооксидантный эффект, причем наилучшие прооксидантные свойства наблюдались у хромана C_1 (IVa), а наиболее слабые — у токола (VIII) (рис. 3 и 4). Следует также отметить, что на протяжении всего периода процесса неиндуцированного окисления кинетика накопления перекисей имела неэкстремальный характер.

Для интерпретации полученных экспериментальных данных в настоящее время продолжается работа по идентификации продуктов окислительной трансформации этиллинолеата, α -токоферола и его аналогов.

Экспериментальная часть

Хроматографическую очистку продуктов реакции проводили на колонке с силикагелем L 40/100 мкм (ЧССР) в следующих системах растворителей: *n*-гексан — ацетон, 20 : 1 (А) и 10 : 1 (Б). Для ТСХ полученных соединений на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР) использовали систему *n*-гексан — ацетон, 5 : 1 (В). ИК-спектры сняты на спектрофотометре Shimadzu-IR 435 (Япония) в тонкой пленке или пасте с вазелиновым маслом, УФ-спектры — на спектрофотометре Shimadzu UV 240 (Япония) в области 190—350 нм в метаноле. Спектры 1H -ЯМР записаны на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) на рабочей частоте 250 МГц в дейтерохлороформе; внутренний стандарт — гексаметилдисилазан (ГМДС). ВЭЖХ-анализ проводили на жидкостном хроматографе Kovo (ЧССР), снабженном УФ-детектором LCD 2563 (ГДР, 290 нм), рефрактометрическим детектором RIDK 101 (Kovo, ЧССР), инжектором Rheodyne 7125 (США, 20 мкл) и колонкой Ultrasphere ODS (4 × 250 мм, 5 мкм) (Altex, США). Режим анализа изократический. Элюент — метанол, 1 мл/мин, 20° С. Содержание гидроперекисей в этиллинолеате определяли йодометрическим титрованием [6].

В работе использовали α -токоферол, полученный по методике [4] с содержанием 99,5% (по данным ГЖХ), и этиллинолеат, синтезированный этерификацией линолевой кислоты этиловым спиртом, с содержанием 95,0% (по данным ГЖХ).

2,2,5,7,8-Пентаметилхроман-6-ол (хроман C_1) (IVa). К кипящей смеси 3,80 г (25 ммоль) 2,3,5-триметилгидрохинона (I), 7,80 г алюмосиликата АШНЦ-3 в 100 мл нонана прибавляли в течение 30 мин раствор 2,15 г (25 ммоль) диметилвинилкарбинола (IIa) в 10 мл нонана в условиях непрерывной отгонки воды в токе азота. Реакционную смесь выдерживали при 140° С 1 ч, отгоняли нонан, охлаждали до 50° С и добавляли 50 мл этанола. Катализатор отделяли, фильтрат промывали гексаном и спирт отгоняли в вакууме (10—15 мм рт. ст.). Остаток перекристаллизовывали из 80% этанола и получали 3,95 г (72,0%) хромана C_1 (IVa) (см. табл. 1 и 2).

2,5,7,8-Тетраметил-2-(4-метилпентил)хроман-6-ол (хроман C_6) (IVб). К кипящей смеси 3,80 г (25 ммоль) 2,3,5-триметилгидрохинона (I), 7,80 г алюмосиликата АШНЦ-3 в 100 мл нонана в течение 30 мин прибавляли раствор 3,90 г (25 ммоль) дигидролиналоола (IIб) в 10 мл нонана в условиях непрерывной отгонки воды в атмосфере азота. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при 140° С, катализатор отфильтровывали, а растворитель упаривали в вакууме (10—15 мм рт. ст.). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100 мкм, элюируя неполярные примеси системой А, а хроман C_6 (IVб) — системой Б. Получали 5,0 г (70,0%) хромана C_6 (IVб) (см. табл. 1 и 2).

2,5,7,8-Тетраметил-2-(4,8-диметилнонил)хроман-6-ол (хроман C_{11}) (IVв) получали как описано для соединения (IVб), исходя из 3,80 г (25 ммоль) (I) и 5,64 г (25 ммоль) 3,7,11-триметилдодец-1-ен-3-ола (IIв)

в присутствии 6,0 г алюмосиликата АШНЦ-3 в течение 1 ч. Выход хромана C_{11} (IVв) 6,50 г (72,2%) (см. табл. 1 и 2).

2-Метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ол (токол) (VIII) получали как описано для соединения (IVб), исходя из 3,80 г (25 ммоль) (I) и 7,40 г (25 ммоль) изофитола (VI) в присутствии 8,0 г алюмосиликата АШНЦ-3 в течение 3 ч. Выход токола (VIII) 5,82 г (60,0%) (см. табл. 1 и 2).

Окисление этиллинолеата в присутствии α -токоферола, хромана C_4 (IVа), хромана C_6 (IVб), хромана C_{11} (IVв) и токола (VIII) проводили в 10 пробирках емкостью 20 мл, каждая из которых содержала по 3 мл этиллинолеата, а также один из указанных хроманов в двух концентрациях: $2,3 \cdot 10^{-3}$ или $1,2 \cdot 10^{-2}$ М. Контролем служила пробирка, содержащая 3 мл этиллинолеата без хроманов. Окисление проводили при постоянной скорости барботирования кислорода воздуха (~ 100 мл/мин) при 50°C в темноте. В течение 4–10 сут периодически контролировали содержание в реакционных смесях и этиллинолеате (контроль) перекисей (иодометрическое титрование) и диеновых конъюгатов (УФ-спектроскопия в метаноле, λ_{max} 234 нм).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burton G. W., Ingold K. U. // Acc. Chem. Res. 1986. V. 19. № 7. P. 194–201.
2. Koskas J. P., Cillard J., Cillard P. // J. Am. Oil Chem. Soc. 1984. V. 61. № 9. P. 1466–1469.
3. Terao J., Matsushita S. // Lipids. 1986. V. 21. № 4. P. 255–260.
4. Щеголев А. А., Сарычева И. К., Евстигнеева Р. П. Синтез α -токоферола в присутствии цеолитсодержащих алюмосиликатов. М., 1982. 5 с.— Деп. в ВИНТИ 7.09.82, № 4779–82.
5. Щеголев А. А., Сарычева И. К., Евстигнеева Р. П. Синтез структурных аналогов α -токоферола. М., 1982. 5 с.— Деп. в ВИНТИ 7.09.82, № 4780–82.
6. Беззубов Л. П. Химия жиров. М. Пищепромиздат, 1962. С. 250–251.

Поступила в редакцию
2.I.1988

После доработки
14.III.1989

SYNTHESIS AND ANTIOXYDANT ACTIVITY OF A STRUCTURAL ANALOGUE OF VITAMIN E

ZACHAROVA E. I., SHUAYPOV K. A.-V., CHUDINOVA V. V.,
ALEXEEV S. M., EVSTIGNEEVA R. P.

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

Analogues of α -tocopherol with modified structure of side isoprenoid chain and chroman nucleus have been synthesised. The influence of chromanol structure on the dynamic of oxidation products formation have been investigated on models of induced and non-induced bulk-phase peroxidation of ethyl linoleate in presence of $2,3 \cdot 10^{-3}$ – $1,2 \cdot 10^{-2}$ M α -tocopherol and the synthesised compounds.