



УДК 547.413

© 1992 г. А. М. Корнилов, А. Е. Сорочинский,
С. В. Галушко, М. Ю. Велик, В. П. Кухарь

СИНТЕЗ 14,14-ДИФТОРЛИНОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Институт биоорганической химии и нефтехимии АН Украины, Киев

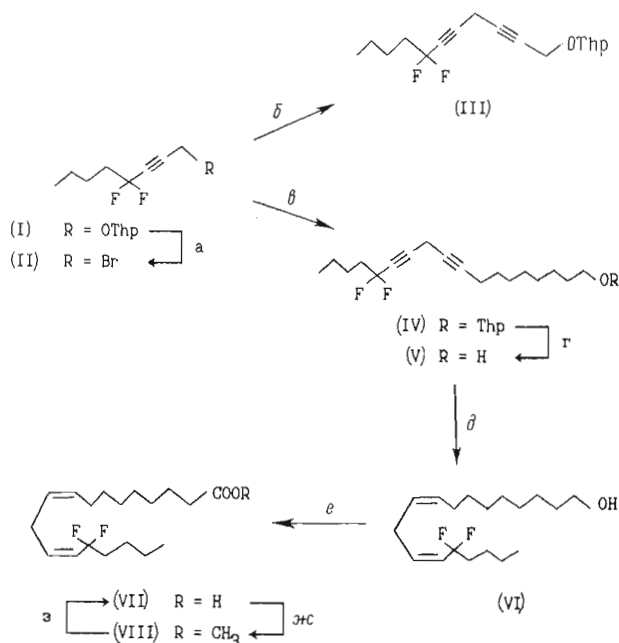
Ранее нами был описан синтез 1-тетрагидропиранилокси-4,4-дифтор-2-октина (I) и получение на его основе ряда дифторзамещенных ненасыщенных соединений, углеводородные прототипы которых обладают высокой биологической активностью [1]. В данной работе фторированный ситон (I) применен нами для получения фторзамещенной линолевой кислоты с целью последующего исследования ее липоксигеназного окисления.

Один из наиболее общих подходов к построению метиленразделенных полиеновых систем состоит в синтезе соответствующих полиацетиленовых предшественников конденсацией производных ацетилена с пропаргилгалогенидами и последующим селективным восстановлением тройных связей [2]. Поэтому первоначально защищенный дифтороктинол (I) был превращен при действии Ph_3PBr_2 [3] в 1-бром-4,4-дифтор-2-октин (II) и введен в конденсацию с магнийбромпроизводным модельного тетрагидропиранильного эфира пропаргиллового спирта в присутствии каталитических количеств Cu(I) . В результате этих превращений был получен 1-тетрагидропиранилокси-7,7-дифтор-2,5-ундекадин (III) с выходом 84%. Строение соединения (III) подтверждают спектр ^{19}F -ЯМР*, представляющий собой триплет триплетов при δ 83,07 м. д. (J 14,7 и 4,5 Гц), и спектр ^1H -ЯМР, в котором наблюдается триплет триплетов при δ 3,31 м. д. (J 4,5 и 2,4 Гц), соответствующий протонам метиленовой группы, расположенной между двумя тройными связями.

Для получения дифторзамещенной линолевой кислоты на стадии конденсации с бромидом (II) использовался 1-тетрагидропиранилокси-9-децин. В результате был получен 1-тетрагидропиранилокси-14,14-дифтор-9,12-октадекадин (IV) с выходом 73%. Спектр ^{19}F -ЯМР этого соединения соответствует описанному для диина (III) и представляет собой триплет триплетов при δ 82,8 м. д. (J 14,7 и 4,6 Гц). В спектре ^1H -ЯМР также наблюдается триплет триплетов, соответствующий протонам метиленовой группы между тройными связями при δ 3,24 м. д. (J 4,6 и 2,4 Гц).

Удаление защитной группы в соединении (IV) под действием каталитических количеств TsOH в метаноле приводит к образованию 14,14-дифтор-9,12-октадекадин-1-ола (V), селективное восстановление которого на катализаторе Линдлара в метаноле в присутствии хинолина дает (9Z,12Z)-14,14-дифтор-9,12-октадекадиен-1-ол (VI). В спектре ^{19}F -ЯМР последнего наблюдается дублет триплетов при δ 91,1 м. д. (J 16,2 и 15,0 Гц) и отсутствует сигнал исходного дифтордиана (V) в области 83 м. д. В спектре ^1H -ЯМР присутствуют сигналы олефиновых протонов в области 5,25–5,75 м. д. и мультиплет при δ 3,0 м. д., соответствующий протонам бис-аллильной метиленовой группы.

* Сигналы атомов фтора расположены в сильном поле относительно CCl_3F . Сокращения: Thp — тетрагидропиранил, TsOH — *n*-толуолсульфокислота, THF — тетрагидрофуран.



а) Ph₃PBr₂; б) BrMgC≡CCH₂OThp, Cu₂Cl₂, THF; в) BrMgC≡C(CH₂)₈OThp, Cu₂Cl₂, THF; г) TsOH, CH₃OH; д) H₂, катализатор Линдлара, хинолин, CH₃OH; е) реактив Джонса, ацетон; ж) CH₂N₂, эфир; з) LiOH, C₂H₅OH : H₂O (3 : 1)

При окислении дифтордиенола (VI) реактивом Джонса образуется 14,14-дифторлинолевая кислота (VII), которую после обработки диазотметаном выделили в виде метилового эфира (VIII) и очистили с помощью ВЭЖХ (Ultropak TSK ODS 120T, 10 мкм, 7,8×300 мм; элюент — 95% CH₃OH, 2·10⁻² М (NH₄)₂HPO₄, pH 7,1; скорость элюции 1,0 мл/мин, детекция λ 210 нм, время удерживания 23,2 мин). [Спектр ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 91,24 дт (J 16,1 и 15,6 Гц). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0,92 т (3H, J 7,6 Гц), 1,31–1,7 м (14H), 1,8–2,1 м (4H), 2,31т (2H, J 7,5 Гц), 3,04 м (2H), 3,67 с (3H), 5,25–5,75 м (4H).] Гидролиз сложногоэфирной группы гидроокисью лития в водно-этанольной среде дает 14,14-дифторлинолевую кислоту (VII), спектральные характеристики которой соответствуют приведенным для метилового эфира (VIII). (ВЭЖХ: Separon SIX C18, 5 мкм, 3,3×150 мм, элюент — 80% CH₃OH, 2·10⁻² М (NH₄)₂HPO₄, pH 3,1; скорость элюции 0,25 мл/мин, время удерживания 13,4 мин.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корнилов А. М., Вдовенко С. И., Сорочинский А. Е., Кухарь В. П. // Биоорганическая химия. 1991. Т. 17. № 3. С. 427–429.
2. Белослудцев Ю. Ю., Демин П. М., Мяжкова Г. И., Заболотский А. А., Евстигнеева Р. П. // Биоорганическая химия. 1988. Т. 14. № 1. С. 100–102.
3. Casy G., Furber M., Richardson et al. // Tetrahedron. 1986. V. 42. № 42. P. 5849–5856.

Поступило в редакцию
4.XII.1991

SYNTHESIS OF 14,14-DIFLUOROLINOLEIC ACID

Institute of Bioorganic Chemistry and Oil Chemistry, Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

A procedure for the synthesis of 14,14-difluorolinoleic acid, using the alkylation of 1-tetrahydropyranyloxy-9-decyne with 1-bromo-4,4-difluoro-2-octyne as a key reaction step, is described.