



УДК 547.392.52.057

СИНТЕЗ КЕТОДИЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ПРИРОДНЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

1. ЛИНОЛЕВАЯ КИСЛОТА

© 1996 г. Д. В. Куклев, В. В. Кристи*, Т. Дюран**, Ж. К. Росси**, Ж. П. Жирар**,
С. П. Касьянов***, В. Н. Акулин***, В. В. Безуглов[#]

*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;*

** Шотландский исследовательский институт зерна, Инверговри, Данди, Великобритания;*

*** ИЦНИ 5074, Монпелье, Франция;*

**** Тихоокеанский институт рыбного хозяйства и океанографии, Владивосток*

Поступила в редакцию 11.03.96 г.

На примере метилового эфира линолевой кислоты описана препаративная четырехстадийная процедура превращения природных полиненасыщенных жирных кислот с 1Z,4Z-пентадиеновым фрагментом в 1-оксо-2E,4Z-диеновые соединения. Метилловый эфир природной линолевой кислоты окисляли в смесь метиловых эфиров коронаровой и вероловой кислот действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в этаноле с последующим превращением полученных эпоксидов действием сухого HBr в MeOH в смесь бромгидринов. Окисление последних по Джонсу в смесь бромкетонов, последующее дегидробромирование обработкой 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 и разделение продуктов препаративной ВЭЖХ привело к метиловым эфирам (10E,12Z)-9-оксооктадекадиеновой и (9Z,11E)-13-оксооктадекадиеновой кислот с общим выходом 30% (за четыре стадии). Структуры синтезированных соединений подтверждены данными УФ, ИК, ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектров.

Ключевые слова: жирные кислоты; линолевая кислота; кетодиеновые соединения; оксипирины; синтез; пентадиеновые кислоты.

Основным направлением метаболизма природных ненасыщенных жирных кислот (НЖК) является их окисление с образованием разнообразных биологически активных оксипиринов [1] под действием специфических ферментов, связывающих кислород [2]. Эти ферменты можно разделить на две принципиально различные группы: 1) ферменты, оксигенирующие НЖК без изменения скелета молекулы или положения двойных связей, и 2) ферменты, действие которых приводит к образованию системы сопряженных двойных связей или структурным изменениям молекулы НЖК. К ферментам первого типа относятся цитохром-Р-450-зависимые монооксигеназы (КФ 1.14.15.6) [3], образующие монооксиды НЖК (схема 1, *a*); к ферментам второго типа – циклооксигеназа (КФ 1.14.99.1) [4], превращающая НЖК в простагландины, и разнообразные липоксиге-

назы (КФ 1.13.11.12) [5], оксигенирующие НЖК до пероксисоединений, содержащих сопряженные двойные связи (схема 1, *b*). Все НЖК, являющиеся субстратами ферментов второго типа, содержат в своей структуре хотя бы один 1Z,4Z-пентадиеновый фрагмент (ПДФ) (см. схему 1). По количеству содержащихся ПДФ все метиленазделенные полиненасыщенные жирные кислоты можно рассматривать как моно-, ди-, три- и т.д. пентадиеновые кислоты (ПД-кислоты). С этой точки зрения и линолевая (C18:2ω6, (9Z,12Z)-октадекадиеновая) и пиноленовая (C18:3Δ^{5,9,12}, (5Z,9Z,12Z)-октадекатриеновая) кислоты являются моно-ПД-кислотами, тогда как структурные аналоги пиноленовой кислоты α- или γ-пиноленовая (C18:3ω3 или C18:3ω6) представляют собой ди-ПД-кислоты. Использование предлагаемой нами ПД-номенклатуры наряду с традиционной номенклатурой, указывающей длину цепи и количество двойных связей [6], позволит, на наш взгляд, подчеркнуть способность ненасыщенной жирной кислоты служить субстратом ферментов второго типа, а также даст возможность быстро вычислять количество продуктов липоксигеназного

Сокращения: КДС – кетодиеновые соединения, НЖК – ненасыщенные жирные кислоты, ПД-кислоты – пентадиеновые кислоты, ПДФ – пентадиеновый фрагмент, DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7.

[#] Автор для переписки. Факс: (095) 335-71-03, электронная почта: vvbez@ibch.siobc.ras.ru (Internet).

окисления, поскольку каждый ПДФ-фрагмент дает два гидропероксисоединения.

Развивая наши исследования по синтезу оксипинов путем химической трансформации ПДФ [7–9], мы заинтересовались способами получения кетодиеновых соединений (КДС), образующихся из соответствующих гидроксипроизводных ненасыщенных жирных кислот (схема 1, в) путем ферментативного окисления специфическими дегидрогеназами (КФ 1.1.9.99) [10–13]. Под действием липоксигеназ в анаэробных условиях, по-видимому, может происходить и прямое превращение НЖК в КДС (схема 1, з) [14, 15]. Хотя КДС являются биорегуляторами сами по себе [16] и способны трансформироваться в гидроксикислоты с высокой биологической активностью [17], спектр этой активности и механизмы действия КДС в организмах животных и человека изучены еще слабо. Не в последней степени это объясняется малой доступностью этих соединений в препаративных количествах. Настоящая работа посвящена разработке удобного препаративного метода получения КДС путем трансформации ПДФ природных НЖК.

В качестве первого объекта исследования мы выбрали природную линолеовую кислоту, содержащую изолированный ПДФ (моно-ПДФ-кислота) и являющуюся одной из основных жирных кислот в клетках животных и растений [18]. В литературе описаны КДС, образующиеся как при ферментативном окислении линолевой кислоты [19, 20], так и при ее окислении в модельных системах, например комплексом Fe(III)–пепломидин [21]. Следует отметить, что КДС, образующиеся из соответствующих гидроперокси- и гидроксикислот под действием дегидрогеназ, имеют 1-оксо-2*E*,4*Z*-пентадиеновую систему в своей структуре [20], тогда как для КДС, возникающих при неферментативных превращениях гидропероксикислот, характерно наличие 1-оксо-2*E*,4*E*-пентадиеновой системы [22]. Нашей целью было получение природных КДС, имеющих 2*E*,4*Z*-геометрию двойных связей.

Метилловый эфир природной линолевой кислоты (I) (см. схему 2) окисляли *m*-хлорнадбензойной кислотой в этаноле по процедуре, описанной ранее [9]. Полученную смесь метиловых эфиров коронаровой (IIа) и верноловой (IIб) кислот очищали от непрореагировавшего эфира (I) хроматографией на силикагеле и без разделения превращали в смесь целевых бромгидринов (IIIа) и (IIIб) и их изомеров (9-бром-10-гидрокси- и 13-бром-11-гидроксисоединений) действием раствора сухого HBr в метаноле, приготовленного непосредственно перед использованием. Смесь бромгидринов окисляли реагентом Джонса в смесь α-бромкетонов (IVа), (IVб) и соответствующие изомеры) в условиях, описанных ранее [7]. Полученные α-бром-

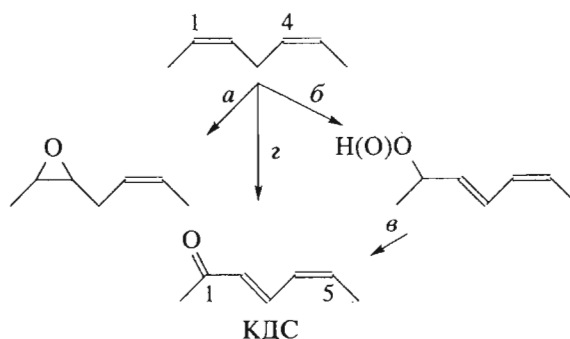


Схема 1. Превращения пентадиенового фрагмента ненасыщенных жирных кислот под действием цитохром-Р-450-зависимой эпексигеназы (а), липоксигеназы (б, з), дегидрогеназы (в).

кетоны очищали хроматографией на силикагеле и обрабатывали DBU с образованием смеси кетодиеновых и кетомоноеновых соединений. Индивидуальные 9-КДС (Va) и 13-КДС (Vб) выделяли препаративной ВЭЖФ. Дегидрогалогенирование α-бромкетонов под действием DBU в бензоле проходит в течение 10 мин с выходом более 90% и дает исключительно природную 2*E*,4*Z*-пентадиеновую систему двойных связей, что было надежно установлено с помощью ЯМР-спектроскопии.

Получение нами КДС в препаративных количествах позволило надежно измерить их спектральные характеристики, что, в свою очередь, дало возможность критически оценить результаты, сообщенные ранее. Так, в статье В.В. Чудиновой и соавт. [23], посвященной препаративному разделению продуктов автоокисления линолевой кислоты и их идентификации методом ЯМР, приведены следующие параметры сигналов протонов 1-оксо-2*E*,4*Z*-пентадиенового фрагмента структуры КДС из линолевой кислоты (нумерация протонов как на схеме 1): δ 5.38, неразрешенный мультиплет с наложенным дублетом, H2; 6.15, дд, H3; 5.97, дд, H4; 5.40, неразрешенный мультиплет с наложенным дублетом, H5 (см. [23], с. 549). Нами получены следующие значения (на примере 13-КДС, Vб): δ 6.14, дд, H2; 7.43, ддд, H3; 6.1, ддд, H4; 5.9, ддт, H5.

Из сравнения приведенных данных становится очевидно, что выделенные авторами публикации [23] соединения и отнесенные ими к КДС на самом деле таковыми не являются, так как в спектре ЯМР полностью отсутствует характерный сигнал слабополюсного протона в положении 3 КДС, а отнесения сигналов остальных протонов сделаны некорректно. Это еще раз подчеркивает необходимость наличия химически индивидуальных стандартов для надежной идентификации окисленных производных НЖК.

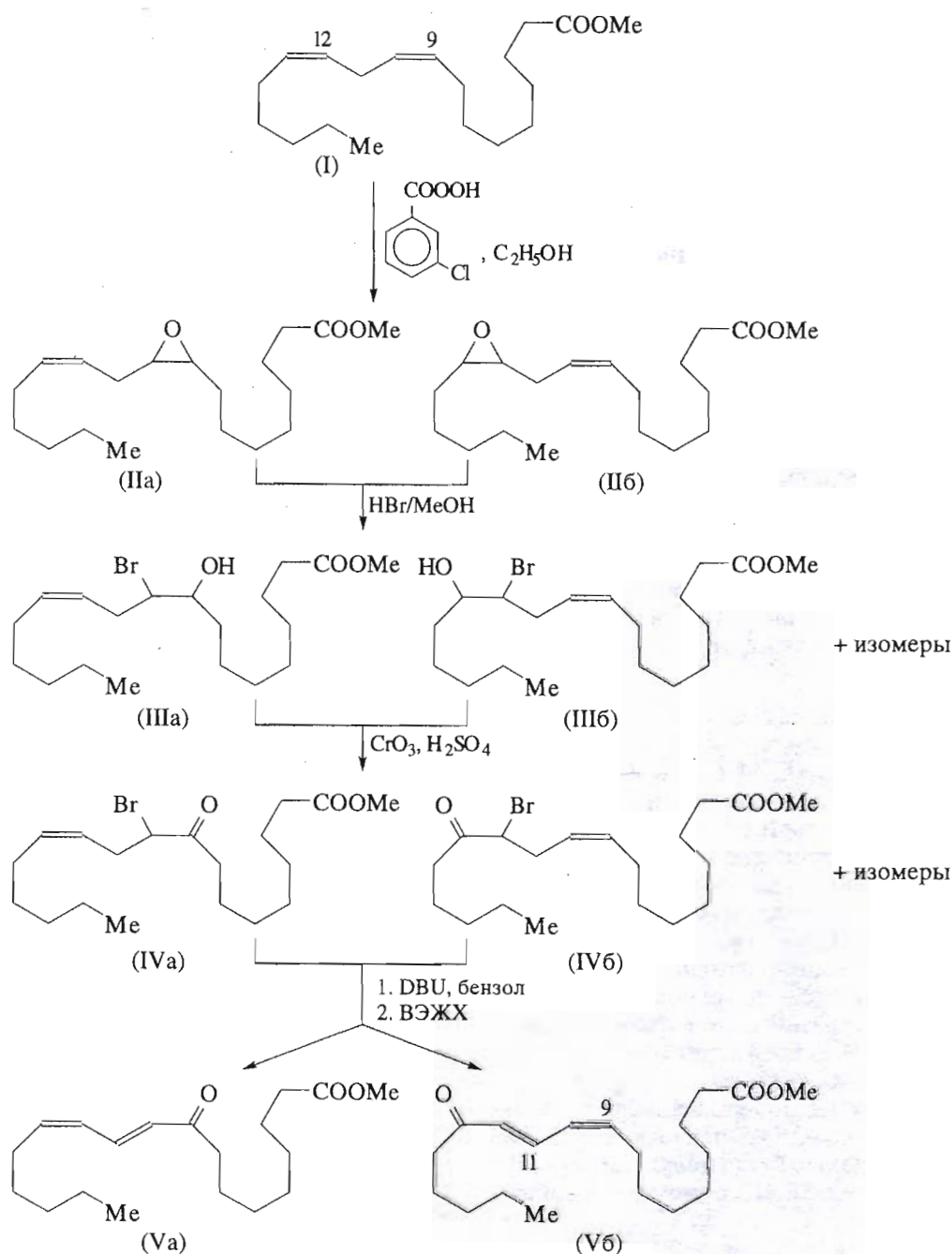


Схема 2. Синтез природных кетодиеновых соединений из метилового эфира линолевой кислоты.

Таким образом, нами разработана удобная препаративная процедура синтеза кетодиеновых соединений из природных НЖК. На моно-ПД-кислотах выход КДС составляет 30% за четыре стадии (весовые количества приведены в "Экспер. части"). В настоящее время нами проводится работа по применению описанной методики к синтезу смесей КДС из тетра- и пента-ПД-кислот. Следует отметить, что полученные КДС можно путем восстановления превратить в соответствующие

гидроксидиеновые производные природных НЖК.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эфир, циклогексан, ацетон перегоняли над P_2O_5 , метанол и этанол – над растворенным в них металлическим натрием, DBU (Fluka, Швейцария) очищали перегонкой в вакууме над CaH_2 . Реактив Джонса приготавливали растворением 26.7 г

хромового ангидрида в 100 мл 42% серной кислоты. ТСХ проводили на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) в системе растворителей *n*-гексан–эфир, 80 : 20 (А), хлористый метилен (Б); обнаружение веществ осуществляли фосфорномолибденовой кислотой (5% раствор в этаноле) с последующим нагреванием при 110°C в течение приблизительно 2 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 63-200 мкм (Merck, Германия). Препаративную и аналитическую ВЭЖХ осуществляли на градиентном жидкостном хроматографе Waters Model 510 (Millipore, США), снабженном УФ-детектором Waters 490 (Millipore, США) с переменной длиной волны (колодка (10 × 250 мм) Hibar® 5 мкм, Si60 (Merck, Германия)), и с использованием системы элюентов *n*-гексан–изопропанол, 1000 : 2 (скорость 6 мл/мин). УФ-спектры регистрировали на приборе SuperScan 2 (Varian, Англия), ИК-спектры – на приборе Perkin–Elmer 1760 IR-FT (Perkin–Elmer, Германия) в пленке вещества. Спектры ¹³C- (125 МГц) и ¹H-ЯМР (500 МГц) записывали на спектрометре Bruker WM500 (Германия), химические сдвиги протонов (δ, м. д.) приведены относительно внутреннего стандарта Me₄Si для растворов в дейтерохлороформе. Все отнесения сигналов сделаны на основании экспериментов с селективным подавлением протонов. Масс-спектры регистрировали на приборе Jeol DX300 (Jeol, Япония) при ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ.

Стандартная обработка реакционной смеси.

Органический экстракт реакционной смеси промывали 1/2 объема воды, 1/2 объема насыщенного NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄ 10–30 мин при интенсивном перемешивании. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали на роторном испарителе в вакууме при температуре бани не выше 30°C. Остаток хранили в атмосфере инертного газа при температуре не выше 4°C.

Эпоксидирование метилового эфира линолевой кислоты. К раствору 3.00 г метиллинолеата (I) в 150 мл этанола при перемешивании по каплям прибавляли раствор 2.15 г (1.25 экв.) *m*-хлорнадбензойной кислоты в 100 мл этанола. Реакционную смесь выдерживали 3 ч, затем прибавляли 10 г Na₂S₂O₃ и 50 мл воды, смесь интенсивно перемешивали 20 мин, экстрагировали циклогексаном (3 × 150 мл). Объединенные органические слои обрабатывали стандартно, остаток растворяли в минимальном количестве циклогексана, наносили на хроматографическую колонку, заполненную 60 г силикагеля, и элюировали градиентной смесью эфира (0–20%) с циклогексаном. Получали 1.10 г исходного метиллинолеата (I) и 1.46 г (46%, с учетом конверсии – 73%) смеси метиловых эфиров коронаровой и верноловой кислот в виде бесцветного подвижного масла. *R*_f 0.4

(IIa) и 0.45 (IIб) (А). УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 206 нм отсутствует. ИК, ν, см⁻¹: 2928 с., 2856 с., 1741 с., 1460 ср., 1436 ср., 1379 ср., 1248 сл., 1197 ср., 1171 ср., 1016 сл.

Синтез смеси изомерных бромгидринов. К охлажденному до –70°C метанолу (20 мл) при перемешивании прибавляли по каплям 4 мл бромистого ацетила. В полученном растворе при –30°C и при перемешивании растворяли 1.46 г смеси эпоксидов метиллинолеата (IIa + IIб). Реакционную смесь выдерживали 30 мин, позволяя нагреться до комнатной температуры. Затем прибавляли 100 мл воды и экстрагировали циклогексаном (3 × 150 мл). Объединенные органические слои обрабатывали стандартно. Получали 1.79 г (99%) суммы бромгидринов в виде желтоватого масла. *R*_f 0.2–0.35 (диффузное пятно) (А). УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 207 нм отсутствует. ИК, ν, см⁻¹: 3468 с. шир., 2928 с., 2856 с., 1740 с., 1460 ср., 1437 ср., 1377 сл., 1248 сл., 1199 ср., 1173 ср., 1077 сл.

Синтез смеси изомерных бромкетонов. Раствор 1.09 г смеси бромгидринов линолевой кислоты в 50 мл ацетона охлаждали до –15°C и при интенсивном перемешивании прибавляли (порциями по 100 мкл) 1300 мкл реактива Джонса, смесь перемешивали 30 мин при –15°C, после чего позволяли нагреться до 20°C и перемешивали еще 10 мин. Далее к реакционной смеси прибавляли 10 мл изопропанола и через 10 мин 25 мл воды, экстрагировали *n*-гексаном (3 × 50 мл). Органический экстракт промывали водой, обрабатывали стандартно, остаток хроматографировали на 15 г силикагеля, элюируя градиентной смесью эфира (0–12%) с циклогексаном. Выход 0.64 г (64%) смеси изомерных бромкетонов в виде слегка желтого масла с характерным запахом. *R*_f 0.65 (А). Масс-спектр смеси бромкетонов, *m/z* (предполагаемая структура иона): 308 ([M – HBr]⁺), 280 ([M – HBr – OMe + H]⁺). УФ: остаточное поглощение, максимум при λ > 206 нм отсутствует. ИК, ν, см⁻¹: 2928 с., 2856 с., 1739 с., 1599 сл., 1460 ср., 1435 ср., 1363 сл., 1248 сл., 1197 сл., 1170 сл., 1019 сл.

Синтез смеси изомерных КДС. К раствору 133 мг смеси метиловых эфиров бромкетонов линолевой кислоты в 10 мл сухого бензола прибавляли 145 мкл DBU. Реакционную смесь выдерживали 15 мин, наносили на колонку и хроматографировали на 10 г силикагеля, элюируя градиентной смесью эфира (0–5%) в бензоле. Выход 97 мг (95%) смеси метиловых эфиров кетодиеновых производных линолевой кислоты. *R*_f 0.72–0.87 (А) (диффузное пятно). УФ: λ_{max} 278 нм (метанол), отсутствует тонкая структура. ИК, ν, см⁻¹: 2930 с., 2856 с., 1740 с., 1688 ср., 1666 ср., 1631 ср., 1590 ср., 1461 ср., 1436 ср., 1412 сл., 1363 ср. шир., 1260 сл., 1196 ср., 1173 ср., 997 ср.

Выделение индивидуальных КДС. Индивидуальные метиловые эфиры 9-кетоктадекадиеновой (Va) и 13-кетоктадекадиеновой (Vб) кислот были разделены между собой и отделены от 10-кето- и 12-кетопроизводных препаративной ВЭЖХ (условия см. выше).

Метиловый эфир (10E,12Z)-9-оксооктадекадиеновой кислоты (Va), бесцветное вязкое масло. R_f 0.25 (Б). ВЭЖХ: k' 7.57. УФ: λ_{\max} 278 нм (метанол, ϵ 18700), отсутствует тонкая структура. ИК, cm^{-1} : 2929 с., 2856 с., 1740 с., 1688 ср., 1665 ср., 1631 ср., 1590 ср., 1462 ср., 1436 ср., 1411 сл., 1364 ср., 1260 ср., 1196 ср., 1173 ср., 1085 сл., 997 ср. ^1H -ЯМР: 0.89 (т, 3H, H18; $J_{18,17}$ 6.9), 1.32 (м, 10H, H4–H6, H16, H17), 1.59 (м, 6H, H3, H7, H15), 2.30 (т, 2H, H2; $J_{3,2}$ 7.5), 2.33 (м, 2H, H14), 2.55 (т, 2H, H8, $J_{7,8}$ 7.4), 3.67 (с, 3H, CH_3OOC), 5.92 (ддт, 1H, H13, $J_{13,12}$ 11.1, $J_{13,14}$ 7.9, $J_{13,11}$ 0.9), 6.13 (ддд, 1H, H12, $J_{12,13}$ 11.1, $J_{12,11}$ 10.25, $J_{12,10}$ 0.9), 6.14 (дд, 1H, H10, $J_{10,11}$ 15.1, $J_{10,12}$ 0.9), 7.47 (ддд, 1H, H11, $J_{11,10}$ 15.1, $J_{11,12}$ 10.25, $J_{11,13}$ 0.9). ^{13}C -ЯМР: 13.9 (C18), 22.5 (C17), 24.1, 24.9, 28.3, 29.1, 29.1, 29.1, 29.3, 31.5 (C3–C8, C15, C16), 34.1 (C2), 41.1 (C14), 51.5 (CH_3O), 127.0 (C10), 129.4 (C12), 136.9 (C13), 142.4 (C11), 174.2 (C1), 201.1 (C9). Масс-спектр триметилсилилового производного продукта восстановления действием NaBH_4 и гидрирования над PtO_2 , m/z [предполагаемая структура иона] (I , %): 371 [$M - \text{Me}$] $^+$ (10), 259 [$M - \text{C}_9\text{H}_{19}$] $^+$ (100), 229 [$\text{Me}_3\text{SiOCHC}_9\text{H}_{19}$] $^+$ (8).

Метиловый эфир (9Z,11E)-13-оксооктадекадиеновой кислоты (Vб). Бесцветное вязкое масло. R_f 0.35 (Б). ВЭЖХ: k' 6.57. УФ: λ_{\max} 278 нм (ϵ 20330, метанол), отсутствует тонкая структура. ИК, cm^{-1} : 2930 с., 2856 с., 1740 с., 1688 ср., 1666 ср., 1630 ср., 1590 ср., 1461 ср., 1436 ср., 1411 сл., 1363 ср., 1260 ср., 1196 ср., 1173 ср., 997 ср. ^1H -ЯМР: 0.89 (т, 3H, H18; $J_{18,17}$ 6.9), 1.32 (м, 10H, H4–H6, H16, H17), 1.59 (м, 6H, H3, H7, H15), 2.28 (т, 2H, H2, $J_{3,2}$ 7.5), 2.28 (м, 2H, H8), 2.55 (т, 2H, H14, $J_{14,15}$ 7.5), 3.67 (с, 3H, CH_3OOC), 5.9 (ддт, 1H, H9, $J_{9,10}$ 11.1, $J_{9,8}$ 7.8, $J_{9,11}$ 0.9), 6.1 (ддд, 1H, H10, $J_{10,9}$ 11.1, $J_{10,11}$ 10.6, $J_{10,12}$ 0.9), 6.14 (дд, 1H, H12, $J_{12,11}$ 15.4, $J_{12,10}$ 0.9), 7.43 (ддд, 1H, H11, $J_{11,12}$ 15.4, $J_{11,10}$ 11.09, $J_{11,9}$ 0.9). ^{13}C -ЯМР: 13.8 (C18), 22.5 (C17), 24.2, 24.9, 28.4, 29.2, 29.2, 28.9, 29.2, 32.0 (C3–C8, C15, C16), 34.1 (C2), 41.1 (C14), 51.4 (CH_3O), 127.0 (C10), 129.4 (C12), 136.9 (C9), 142.4 (C11), 173.2 (C1), 202.1 (C13). Масс-спектр триметилсилилового производного продукта восстановления действием NaBH_4 и гидрирования над PtO_2 , m/z [предполагаемая структура иона] (I , %): 371 [$M - \text{Me}$] $^+$ (7), 315 [$M - \text{C}_5\text{H}_{11}$] $^+$ (100), 173 [$\text{Me}_3\text{SiOCHC}_5\text{H}_{11}$] $^+$ (10).

Авторы выражают благодарность Королевскому Обществу (Великобритания, Лондон), министерству сельского хозяйства, среды и рыболовства (Шотландия, Эдинбург) и министерству народного образования, высшего образования и науки (Франция, Париж) за финансовую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gerwick W.H., Moghaddam M., Hamberg M. // Arch. Biochem. Biophys. 1991. V. 290. P. 436–444.
2. Forster R.E., Estabrook R.W. // Annu. Rev. Nutr. 1993. V. 13. P. 383–403.
3. McGiff J.C. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1991. V. 31. P. 339–369.
4. Smith W.L., Marnett L.J. // Biochim. Biophys. Acta. 1991. V. 1083. P. 1–17.
5. Maycock A.L., Pong Sh., Evans J.F., Miller D.K. // Leukotrienes Lipoxygenases / Ed. J. Rokach. Amsterdam: Elsevier, 1989. P. 157–172.
6. The Nomenclature of Lipids // Eur. J. Biochem. 1977. V. 79. P. 11–21.
7. Куклев Д.В., Шевченко В.П., Нагаев И. Ю., Латышев Н.А., Безуглов В.В. // Биоорг. химия. 1991. Т. 17. С. 1574–1581.
8. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф., Куклев Д.В., Имбс А.Б., Латышев Н.А., Безуглов В.В. // Радиохимия. 1989. Т. 31. С. 119–120.
9. Куклев Д.В., Рыбин В.Г., Имбс А.Б., Безуглов В.В. // Биоорг. химия. 1993. Т. 19. С. 1122–1127.
10. Yamamoto S., Nishimura M., Connors M.S., Stoltz R.A., Falck J.R., Chauhan K. // Biochim. Biophys. Acta. 1994. V. 1210. P. 217–225.
11. Bull A.W., Branting C., Bronstein J.C., Blackburn M.L., Rafter J. // Carcinogenesis. 1993. V. 14. P. 2239–2243.
12. Bronstein J.C., Bull A.W. // Prostaglandins. 1993. V. 46. P. 387–395.
13. Powell W.S., Gravelle F., Gravel S., Hashefi M. // J. Lipid Mediators. 1993. V. 6. P. 361–368.
14. Sanz L.C., Perez A.G., Rios J.J., Olias J.M. // J. Agricult. Food Chem. 1993. V. 41. P. 696–699.
15. Куклев Д.В., Имбс А.Б., Лонг Ф.К., Безуглов В.В. // Биоорг. химия. 1993. Т. 19. С. 1239–1242.
16. Powell W.S., Gravel S., Macleod R.J., Mills E., Hashefi M. // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. P. 9280–9286.
17. Vanwauwe J., Coene M.C., Vannyen G., Cools W., Lejeune L., Lauwers W. // Eicosanoids. 1992. V. 5. P. 141–146.
18. Fisher S. // Adv. Lipid Res. 1989. V. 23. P. 169–187.
19. Vioque E., Holman R.T. // Arch. Biochem. Biophys. 1962. V. 99. P. 522–528.
20. Kühn H., Wiesner R., Rathman J., Schewe T. // Eicosanoids. 1991. V. 4. P. 9–14.
21. Nagata R., Morimoto S., Saito I. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 4485–4488.

22. Gardner H.W., Nelson E.C., Tjarks L.W., England R.F. // 23. Чудинова В.В., Чудинов М.В., Еремин С.В., Алексеев С.М. // Биооргани. химия. 1995. Т. 21. С. 545–553.
Chem. Phys. Lipids. 1984. V. 35. P. 87–101.

Synthesis of Ketodienoic Compounds from Natural Unsaturated Fatty Acids. 1. Linoleic Acid

D. V. Kuklev*, W. W. Christie**, T. Durand***, J. C. Rossi***, J. P. Girard***,
S. P. Kas'yanov****, V. N. Akulin****, and V. V. Bezuglov*

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117871 Russia

**Scottish Crop Research Institute, Invergowrie, Dundee, UK

***CNRS 5074 Montpellier, France

****Pacific Research Institute of Fisheries & Oceanography (TINRO), Vladivostok, Russia

Abstract—A preparative four-step procedure for converting the natural unsaturated fatty acids with the 1Z,4Z-pentadienoic fragment in 1-oxo-2E,4Z-dienoic compounds is described using linoleic acid methyl ester as an example. Natural linoleic acid methyl ester was oxidized with *m*-chloroperbenzoic acid in ethanol to a mixture of epoxides, methyl esters of coronaric and vernolic acids. Their subsequent treatment with anhydrous HBr in methanol yielded the mixture of bromohydrins oxidized by the Jones reagent to a mixture of bromoketones, which then were dehydrobrominated by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene-7. The separation of the resulting products by HPLC gave the methyl esters of (10E,12Z)-9-oxooctadecadienoic and (9Z,11E)-13-oxooctadecadienoic acids with a total yield of 30% per all the four stages. The structures of the compounds synthesized were confirmed by UV, IR, and ¹H and ¹³C NMR.

Key words: fatty acids, linoleic acid, ketodienoic compounds, oxylipins, synthesis, pentadienoic acids.