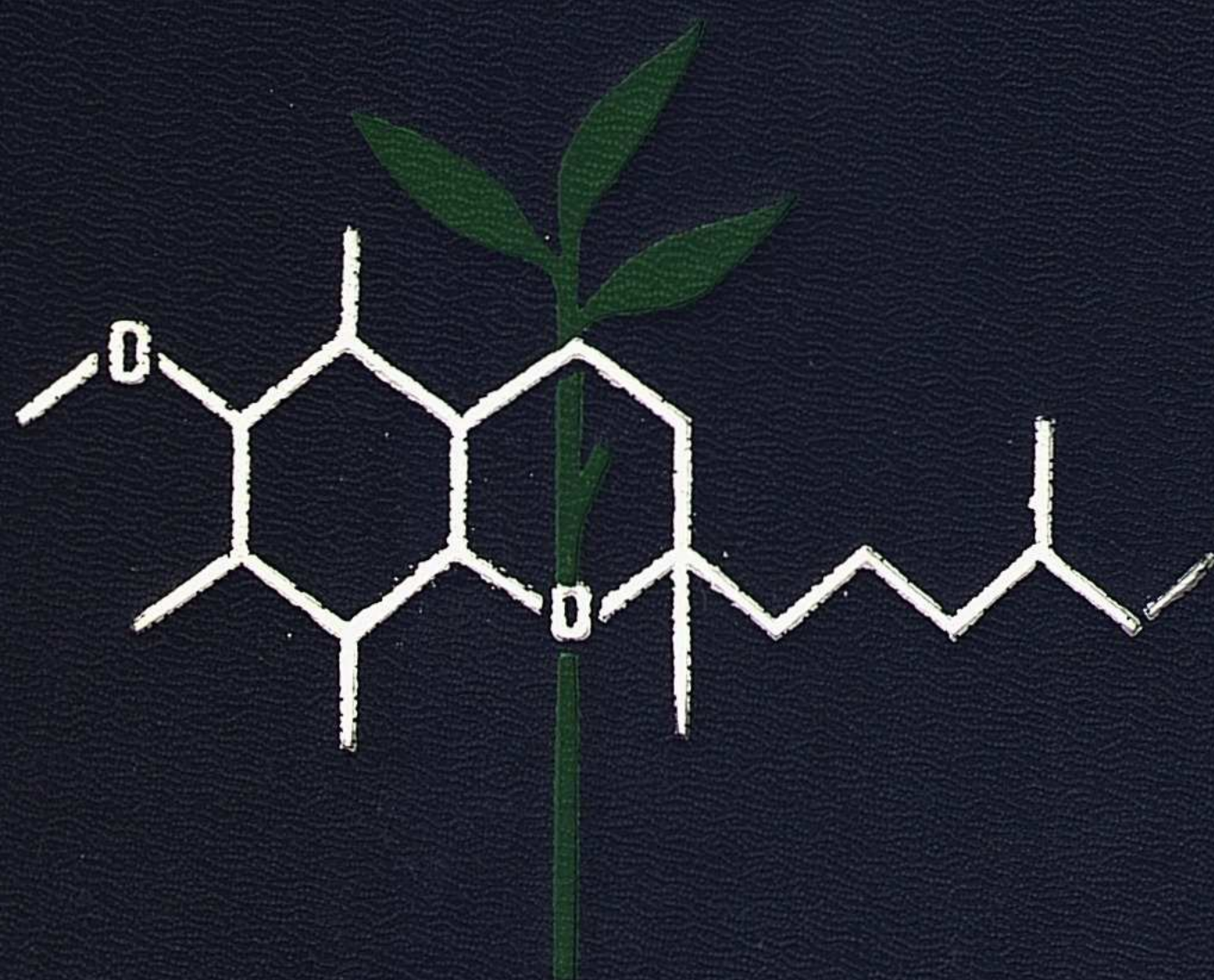


Н.К.Надиров

ТОКОФЕРОЛЫ
И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
В МЕДИЦИНЕ
И СЕЛЬСКОМ
ХОЗЯЙСТВЕ



Наука®

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
Академия наук Казахской ССР

Н.К.Надиров

ТОКОФЕРОЛЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Ответственные редакторы
академик

Н. М. ЭМАНУЭЛЬ,

член-корреспондент АН СССР
Р. П. ЕВСТИГНЕЕВА



Москва «Наука»
1991

Токоферолы и их использование в медицине и сельском хозяйстве / Н. К. Надиров.— М.: Наука, 1991.— 336 с.— ISBN 5-02-004085-1

В монографии рассматривается состояние современной науки в области химии и биохимии витамина Е. Представлены результаты исследований пространственного строения и физико-химических свойств изомеров токоферола, методов их анализа, синтеза и извлечения из природных объектов, антиокислительного и антирадикального действия индивидуальных токоферолов, их биологической и физиологической роли. Обсуждены вопросы практического применения концентратов витамина Е, выделенных из отходов масложировой промышленности, для нужд здравоохранения и животноводства.

Книга рассчитана на специалистов в области биохимии, витаминологии, медицины, сельского хозяйства.

Ил. 62. Табл. 63. Библиогр.: 906 назв.

Рецензенты:

Е. Н. МИШУСТИН, Г. К. НИКОНОВ

Научное издание

Надиров Надир Каримович

ТОКОФЕРОЛЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Утверждено к печати

Академией наук Казахской ССР

Заведующая редакцией Н. Ф. Промашкова. Редактор издательства О. Л. Оболенская. Художник А. А. Кущенко. Художественный редактор В. Ю. Кученков. Технические редакторы И. В. Бочарова, Н. Н. Кокина. Корректоры Ф. И. Грушковская, К. И. Келаскина, Л. В. Щеголев

ИБ № 47366

Сдано в набор 17.05.90 Подписано к печати 08.01.91. Формат 60×90¹/₁₆. Бумага типографская № 1. Гарнитура обыкновенная новая. Печать высокая. Усл. печ. л. 21. Усл. кр. отт. 21. Уч.-изд. л. 25,4. Тираж 850 экз. Тип. зак. 616 Цена 10 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Наука»

117864, ГСП-7, Москва, В-485, Профсоюзная ул., 90

2-я типография издательства «Наука». 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер. 6

Н $\frac{1903010000-004}{042(02)-91}$ КБ—17—16—90

ISBN 5-02-004085-1

© Издательство «Наука», 1991

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время большое внимание уделяется процессам перекисного окисления липидов и выяснению их роли в норме, при действии повреждающих факторов и развитии патологических состояний в растительных и животных организмах. Важная роль в регуляции процессов перекисного окисления липидов принадлежит антиоксидантам. Одним из наиболее известных биоантиоксидантов является токоферол. Токоферол — типичный ингибитор реакций жидкофазного окисления, обладающий высокой константой взаимодействия со свободными радикалами.

Отсутствие в организме токоферолов приводит к нарушению деятельности не только воспроизводительной системы, но и многих других органов и тканей: мышц, мозга, эпителия, печени, крови, легких, почек, зубов и др. Предотвращая перекисное окисление жирных кислот, важнейшего элемента клеточных мембран и органелл, токоферолы поддерживают структурную целостность мембран, участвуют в биосинтезе белков на уровне транскрипции, в обмене углеводов, жиров и некоторых важнейших микроэлементов, в регулировании окислительно-восстановительных процессов и т. д.

Монография академика АН КазССР Н. К. Надирова посвящена достижениям науки за последние годы в области химии и биохимии витамина Е.

В монографии представлены ценные сведения о физико-химических свойствах изомеров токоферола, о методах их анализа и синтеза, распространении в природе, методах извлечения из природных объектов, об антиокислительном и антирадикальном действии отдельных изомеров, об их биологической и физиологической роли, а также освещены некоторые вопросы метаболизма токоферолов в живом организме.

Наряду с рассмотрением теоретических вопросов химии и биохимии токоферолов, биологических и медицинских аспектов их применения как положительную грань работы следует отметить освещение вопросов практического применения концентратов витамина Е, выделенных из отходов масложировой промышленности, для нужд здравоохранения и животноводства. Автор со своими сотрудниками на протяжении более чем 20 лет исследовал изомерный состав токоферолов различных растительных масел, влияние климатических условий, природы сорта масличной культуры, технологического режима переработки растительных масел, суммарного содержания и изомерного состава на физико-химические свойства токоферолов, разрабатывал ана-

литические методы их определения, разделения и извлечения из отходов переработки растительных масел, а также антиоксидантную и физиологическую активность различных природных изомеров.

Обширные поля Дальнего Востока, где культивируют сою, и хлопководящие районы Средней Азии и Казахстана являются мощной сырьевой базой страны для производства концентратов токоферолов.

В монографии подробно описана разработанная автором и внедряемая в промышленное производство технология извлечения токоферолов из отходов масложировой промышленности, показано значительное повышение продуктивности сельскохозяйственных животных при добавлении небольших количеств концентратов токоферола в кормовой рацион, а также указаны пути широкого применения концентратов в медицине.

Следует отметить чрезвычайную актуальность рассматриваемого в монографии круга вопросов в связи с возможностью практического использования выводов, сделанных в ней, в частности для ускорения решения Продовольственной программы страны.

Достоинством монографии является также и то, что впервые обобщенный обширный фактический материал по свойствам токоферолов позволяет считать, что она является не только оригинальной научной работой, но и может служить в качестве ценного справочного руководства.

Предлагаемая монография представляет научный и практический интерес для научных работников в области витаминологии, биохимии, медицины, сельского хозяйства, масложировой промышленности, а также для инженеров-технологов витаминной промышленности и может явиться ценным пособием для студентов и аспирантов.

Академик Н. М. Эмануэль

ВВЕДЕНИЕ

Токоферолы (или витамины группы Е), которые берут свое название от греческого слова *tokos* — потомство и латинского *ferro* — приносить, объединяют несколько сходных по химическому составу, строению и биологическому воздействию на организмы веществ. Являясь сильными биологически активными веществами, токоферолы привлекают внимание ученых и специалистов разных областей науки, здравоохранения, пищевой промышленности, сельскохозяйственного производства для реализации многих аспектов физико-химической биологии и биотехнологии.

Одной из важнейших задач советской науки на современном этапе является дальнейшее расширение и углубление научных исследований в области познания физико-химических основ жизненных явлений и обеспечение на этой базе в кратчайшие сроки производства лекарственных препаратов, кормовых и пищевых веществ в широких масштабах.

Токоферолы являются производными хромана. В их основе лежит молекула токола, в которой ядро хромана замещено в положении 2 метильной группой и насыщенной изопреноидной боковой цепью из 16 атомов углерода, а в положении 6 — гидроксильной группой. Из 8 известных токоферолов 6 являются производными токола (с насыщенной боковой цепью), а 2 — токотриенола (с ненасыщенной боковой цепью).

Хотя биологическая активность токоферолов была установлена в 30-х годах нашего столетия, последние 30—40 лет они оценивались только как витамины антистерильности. В настоящее же время известно, что токоферолы регулируют множество жизненно важных процессов в живых организмах. Их отсутствие приводит к нарушению деятельности не только воспроизводительной системы, но и многих других органов и тканей: мышц (мышечная дистрофия), мозга (энцефаломалиция), эпителия (экссудативный диатез), печени (массивный некроз печени), крови (гемолиз эритроцитов), легких (гемморрагия), почек (дегенерация извилистых канальцев).

Токоферолы синтезируются только в организме растений, где активно участвуют в процессах метаболизма, в фотосинтезе, окисленные формы их выполняют функции переносчиков кислорода к цитохрому и т. д. Предотвращая окисление ненасыщенных жирных кислот — важнейшего компонента клеточных мембран и органелл, токоферолы поддерживают структурную целостность клеток, а следовательно, всего организма. Они активно участвуют

в обмене белков, углеводов, жиров и некоторых важнейших микроэлементов, таких, как цинк, кобальт, кальций и др.

На различных видах животных (крупном рогатом скоте, птице, пушных животных и др.) показано, что небольшие добавки токоферолов к корму животных значительно увеличивают показатели размножения, сопротивляемость к различным болезням, улучшают качество мяса, молока, шерсти и др.

Успехи науки, относящиеся к последним двум десятилетиям, связаны с новым этапом комплексного изучения токоферолов, направленного на получение их из естественных источников, разделение на изомерные составные, на исследование биологической и антиоксидантной активности.

Токоферолы в организм поступают только с продуктами питания, в которых они содержатся в небольших количествах (содержание в мг на 100 г продукта: масло соевое — 114,0; хлопковое — 99,0; подсолнечное — 67,0; оливковое — 13,0; орехи фундук — 25,5; грецкие — 23,0; облепиха — 10,3; крупа гречневая — 6,65; овсяная — 3,4; хлеб пшеничный — 3,3; ржаной — 2,2; горошек зеленый — 2,6; фасоль — 3,84; пшено — 2,6; яйцо куриное — 2,0; петрушка — 1,6). Как видно из изложенного выше, растительные масла являются продуктами, наиболее богатыми витаминами Е.

Занимаясь в начале 60-х годов подбором и исследованием природных сорбентов и катализаторов для адсорбционной очистки и гидрогенизации растительных масел на примере соевого масла, в качестве критериев оценки их эффективности мы изучали и их отношение к биологически активным веществам масла, в том числе к токоферолам. В процессе детального исследования технологической переработки растительных масел (включающей экстракцию, щелочную нейтрализацию, адсорбционную отделку, дезодорацию и гидрогенизацию) было впервые выяснено, что при переработке соевого масла токоферолы концентрируются в погонах дезодорации, в случае хлопкового масла — в соапстоке (осадке нейтрализации), а после дистилляции соапстока концентрируются в гудроне (отходе процесса выделения жирных кислот). В гудроне содержится в среднем 450—500 мг % токоферолов. Поскольку удельный вес хлопкового масла в балансе растительных масел растет, а выпуск рафинированных и гидрогенизированных жиров увеличивается, особенно актуальным в этой связи становится рациональное использование соапстоков черных хлопковых масел. В настоящее время только маслоперерабатывающие предприятия Узбекской ССР получают более 70 тыс. т в год хлопкового соапстока¹.

Промышленное производство токоферолов из естественных источников наряду с синтетическими привлекает к себе внимание по следующим причинам: во-первых, во всех странах мира намечается тенденция роста производства пищевых растительных

¹ Фрейман Р. Э., Махамедаминов М. Д., Захарова Л. В. и др. Способ обработки хлопковых соапстоков // Масложировая пром-сть. 1983. № 10. С. 30—32.

масел (так, только в 1983 г. их производство составило более 80 млн. т)², особенно соевого, хлопкового, подсолнечного и рапсового; во-вторых, в токоферолах растительных масел содержится почти весь набор изомеров; в-третьих, токоферолы, полученные из естественных источников, более активны, чем синтетические, тем более что производство последних ограничено и обходится дорого; в-четвертых, в отличие от других витаминов, например витамина С, который в большом количестве содержится в плодах шиповника, токоферолы невозможно получить из каких-либо растений или их плодов, так как они в естественных объектах очень рассеяны (исключение составляют зародыши семян пшеницы); в-пятых, поскольку токоферолы извлекаются из отходов масложировой промышленности, обеспечивается безотходность технологии, т. е. комплексность использования сырья и охрана окружающей среды.

Из других отходов растительных масел следует отметить отработанные отбелные земли (природные адсорбенты, например активированные глины, применяемые для сорбционной очистки растительных масел), которые нашли применение в животноводстве. Они содержат, кроме токоферолов, хлорофиллы, каротиноиды, стерины, различные микроэлементы и эффективно используются в качестве кормовой добавки в рационе сельскохозяйственных животных и птиц в количестве до 30% к сухому веществу. Практика показала, что применение жирных отбелных земель, которые являются отходом масложировой промышленности, в рационе животных позволяет увеличить вес свиней на 5—6%, птицы — на 11—15 и соответственно на 3—6 и 16—19% снизить затраты корма на единицу привеса. На основании данных Ленинградского сельскохозяйственного института, Узбекского научно-исследовательского института животноводства и Дальневосточного научно-исследовательского института сельского хозяйства, ВНИИ жиров разработал ОСТ 18.40—71 на жирные отбелные глины для кормовых целей, в котором отражены предъявляемые к ним требования³.

За последние два с половиной десятилетия, наряду с отработкой технологии получения токоферола и его изомеров из отходов переработки растительных масел, была проведена большая исследовательская работа по изучению их физико-химических свойств, биологической и антиокислительной активности.

Выделенные нами из гудрона α -, β - и γ -изомеры токоферола испытывались биологами и медиками на разных биологических объектах. Установлено, что они являются лучшими антиоксидантами и могут служить прекрасным средством продления жизни живой клетки, т. е. в борьбе за долголетие организма.

Витамин Е имеет важное практическое значение во многих

² Барханова Л. П. Мировое производство растительных масел в 1983—1985 гг. // Масложировая пром-сть. 1985. № 4. С. 31—32.

³ Сергеев А. Г., Тросько У. И., Мееров Г. И. Резервы увеличения кормов // Масложировая пром-сть. 1983. № 4. С. 9—11.

сферах деятельности человека, в связи с чем вызывает особый интерес со стороны работников пищевой, химико-фармацевтической промышленности, здравоохранения, сельского хозяйства и др. Но необходимо отметить, что многие функции токоферолов, пути их превращения, в особенности при их поступлении в организм животного и человека в обычных физиологических дозах, и многие другие проблемы изучены недостаточно. Не решен вопрос и о том, осуществляется ли биологическая функция витамина Е в организме после его превращения в какие-либо активные формы или в его неизменном виде. Также много неясного в механизме антиокислительного действия изомеров токоферола. Вследствие этого предстоит провести более тщательное и глубокое изучение витаминов группы Е.

В последние годы, в связи с бурным развитием интереса к токоферолам, как в нашей печати, так и в зарубежной появились обзоры по конкретным вопросам физико-химических свойств, синтеза, технологии производства использования главным образом синтетических токоферолов. В данной монографии впервые сделана попытка в обобщенном виде познакомить читателя с основными аспектами развития новых представлений о токоферолах, особенно с практическими и теоретическими достижениями в области исследований свойств изомеров, их получения и использования в различных отраслях химии, биологии, медицины и сельского хозяйства.

Надеемся, что постановка задач, обобщение и издание накопленного принципиально нового материала по этой важной проблеме будет способствовать дальнейшему развитию научной мысли и совершенствованию технологии производства токоферолов как синтетическим путем, так и из дешевых естественных источников, расширению диапазона их использования с целью эффективного лечения многих болезней, продления жизни людей и повышения продуктивности сельскохозяйственного животноводства.

Глава 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОКОФЕРОЛОВ



Открытие токоферолов и развитие представлений о них

Токоферолы привлекают внимание исследователей с начала XX в. В 1919 г. Осборн и Мендель [1, 2] впервые обнаружили, что у крыс, выращенных на предложенном ими искусственном казеиновом рационе, развивалась стерильность. Иванс и соавт. [3, 4] в 1922 г. тщательно исследовали причины бесплодия у этих животных. Установлено [2] бесплодие у крыс, выращенных на искусственной диете, состоящей на 18% казеина, 54% кукурузного крахмала, 15% свиного сала, 9% сливочного масла, 4% солевой смеси и примерно 5% сухих пивных дрожжей [2]. Хотя у самок и сохранился нормальный половой цикл с регулярно совершающимися овуляциями, нормальным оплодотворением и имплантацией развивающегося яйца, но развивающийся плод резорбировался и погибал. У самцов гораздо раньше наступали дегенеративные изменения сперматозоидов, при этом последние теряли способность к оплодотворению, а затем наступали атрофия зародышевых клеток, прекращение выделения спермы.

Иванс и Бур в 1927 г. [5—7] предположили, что эти дефекты были обусловлены отсутствием в пище подопытных животных какого-то вещества. Добавление к такой диете рыбьего жира как источника витаминов А и D или сока апельсинов как источника витамина С не устраняло данных дефектов. В то же время введение в диету большого количества сливочного масла или листьев салата полностью восстанавливало плодовитость животных. Те же явления бесплодия были обнаружены у крыс, питавшихся только одним молоком.

В 1936 г. Ивансом с сотр. из масла пшеничных зародышей были выделены 2 вещества, обладающие разной степенью активности витамина E — α -, β -токоферолы [8]. Теми же авторами [9] был выделен γ -токоферол из хлопкового масла. Строение α -токоферола установил Фернхольц [10], который, проводя реакции разложения и окисления α -токоферола, доказал наличие в молекуле токоферола ядра хромана. Путем синтеза α -токоферола было доказано его строение [11, 12]. Изучение Каррером, Имерсоном и др. в конце 30-х годов реакций окисления σ -, γ -токоферолов позволило отнести их к нижним гомологам α -токоферола, имеющим на одну метильную группу меньше [13, 14]. δ -Токоферол был получен синтетическим путем в 1940 г. [15], а позднее был выделен Штерном с сотр.

[16] при определении концентратов, приготовленных из соевых бобов.

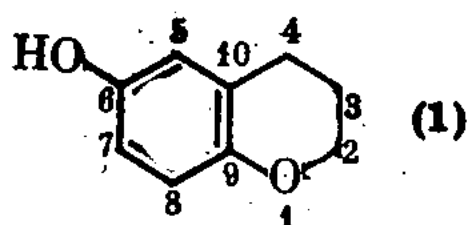
В 1950-х годах были получены другие токоферолы. Над выяснением структуры этих витаминов работали многие ученые. Так, в 1953 г. Эггиттом из пшеницы был выделен пятый токоферол — 5-метилтокол, в 1955 г. Грином с сотр. из злаковых зерен — шестой ξ_2 -токоферол, которого в ячмене оказалось 44% от всех токоферолов, и, наконец, в 1956 г. удалось выделить седьмой — η -токоферол [17]. В работах [18—20] описан синтез всех названных токоферолов. В 1950-х годах было обнаружено существование двух производных токоферола с ненасыщенной боковой цепью — ξ_1 и ϵ [17, 18]. Эти аналоги α -токоферола, а также еще 2 с ненасыщенной боковой цепью выделены в очищенном виде или получены синтетически. Существование последних установлено сравнительно недавно [21].

Строение и номенклатура токоферолов

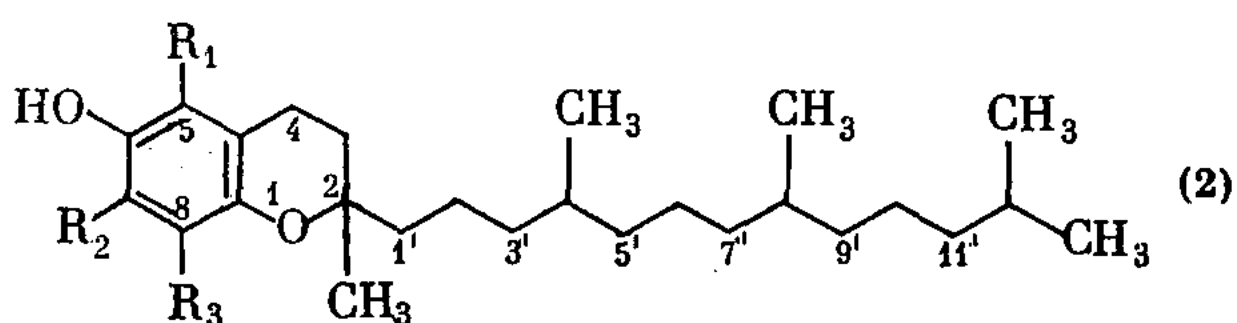
В связи с изучением строения всех изомеров токоферола прежние названия витамина — антистерильный витамин, фактор X и другие уже устарели. Часто употребляется термин «витамин E». По международной номенклатуре всем витамирам витамина E дано название *токоферол* с обозначениями α , β , γ и т. д. [22].

К группе витамина E относятся метильные производные токола и токотриенола, обладающие биологической активностью α -токоферола. Название «токоферолы» относится только к метилтоколам и, таким образом, не идентично более широкому термину «витамин E» [23].

Токоферолы относятся к производным хромана (бензо- γ -дигидропирана) [16, 24].

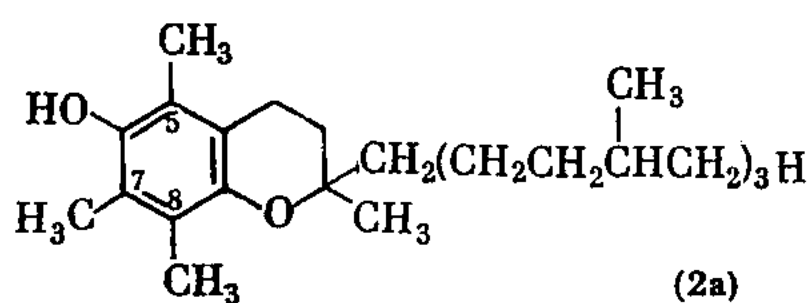


Токол, лежащий в основе структуры токоферолов, является в химическом отношении 2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-оксихроманом, т. е. представляет собой 6-оксихроман, замещенный в положении 2 метильной группой и боковой насыщенной C_{16} -изопrenoидной цепочкой (2).

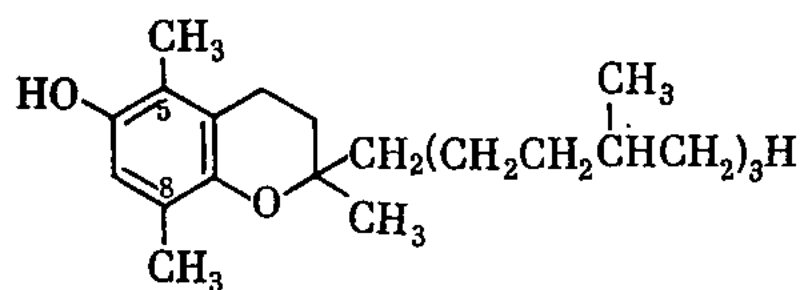


Природный α -токоферол имеет *D*-конфигурацию у всех трех асимметрических атомов углерода в положениях 2, 4', 8'. Однако при

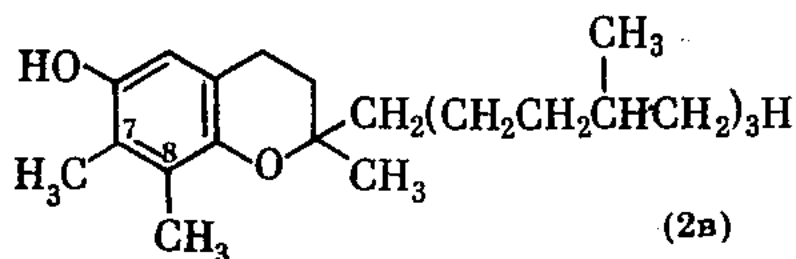
синтезе α -токоферола получают смесь всех возможных стереоизомеров α -токоферола, а именно 2-DL, 4'-DL, 8-DL-токоферол, который принято обозначать DL (или dl)- α -токоферол. Индивидуальные токоферолы, обозначаемые α , β , γ и т. д., отличаются друг



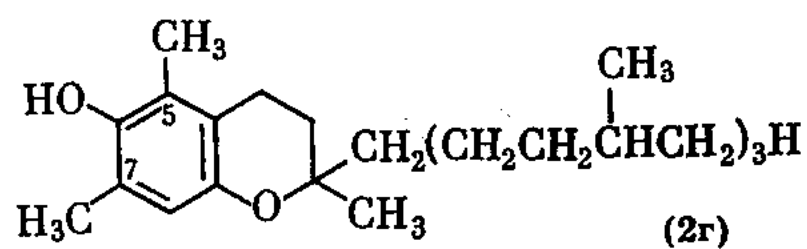
α -токоферол (5,7,8-триметилтокол)



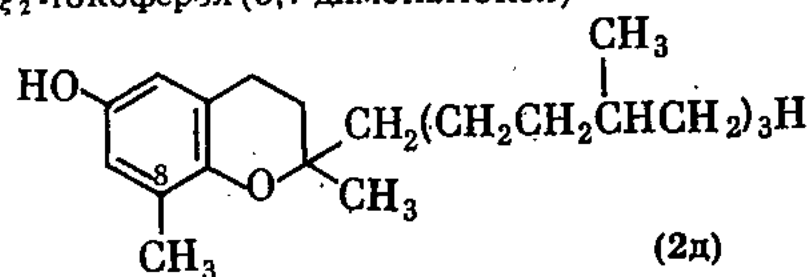
β -токоферол (5,8-диметилтокол)



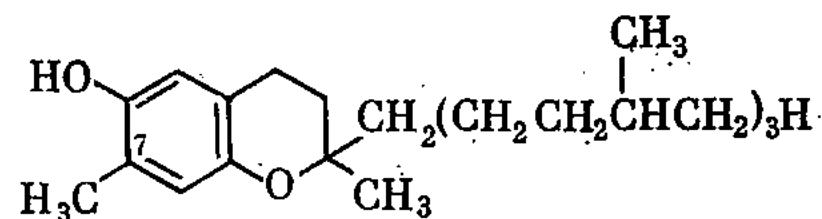
γ -токоферол (7,8-диметилтокол)



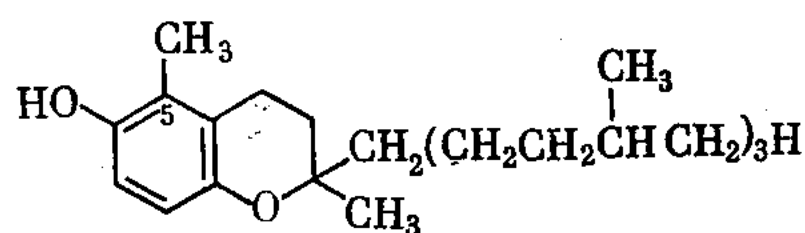
ϵ -токоферол (5,7-диметилтокол)



δ -токоферол (8-монометилтокол)



η -токоферол (7-монометилтокол)

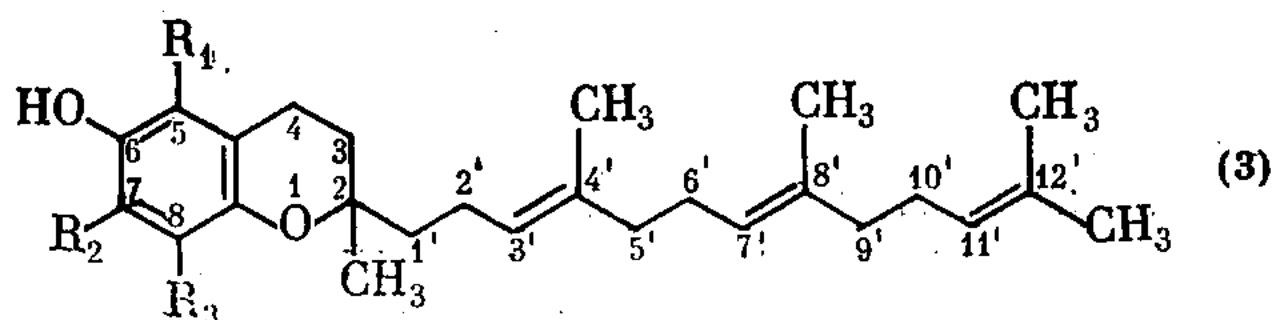


5-монометилтокол (синтетический)

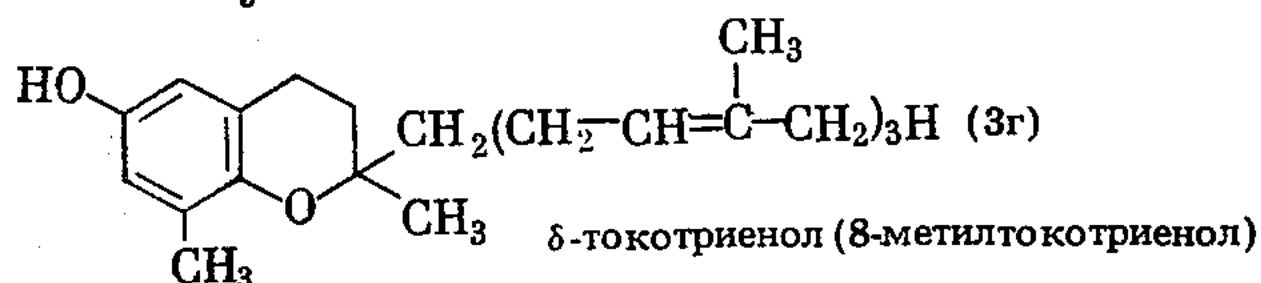
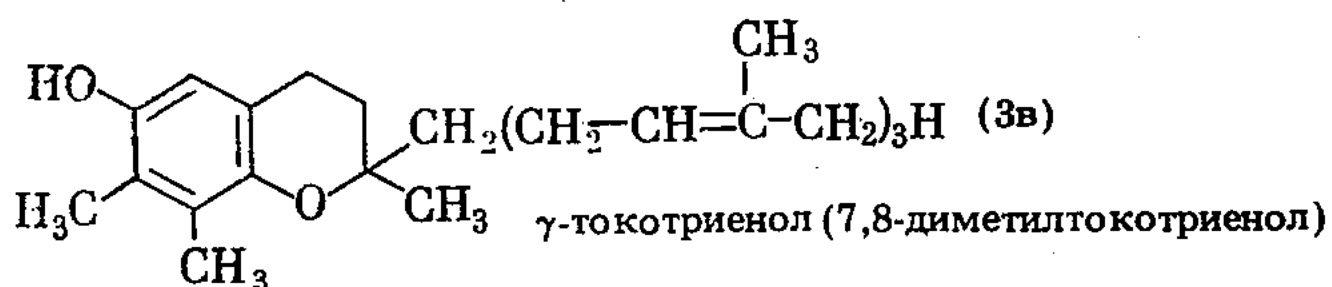
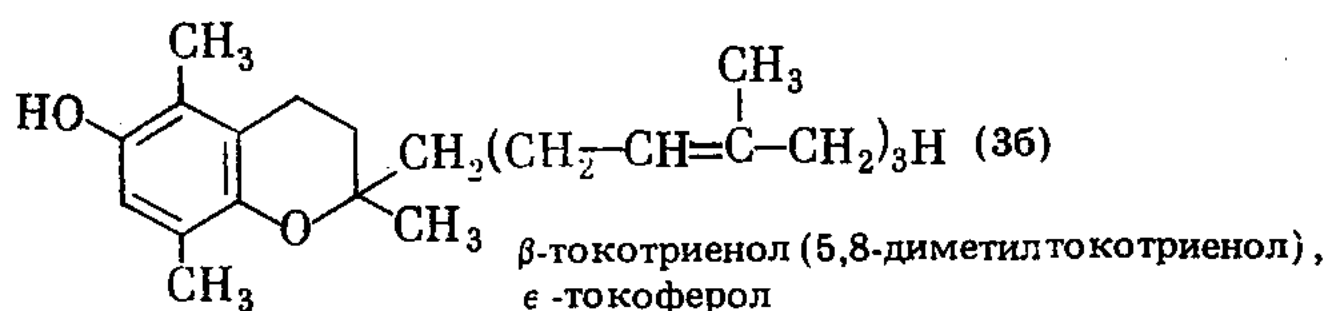
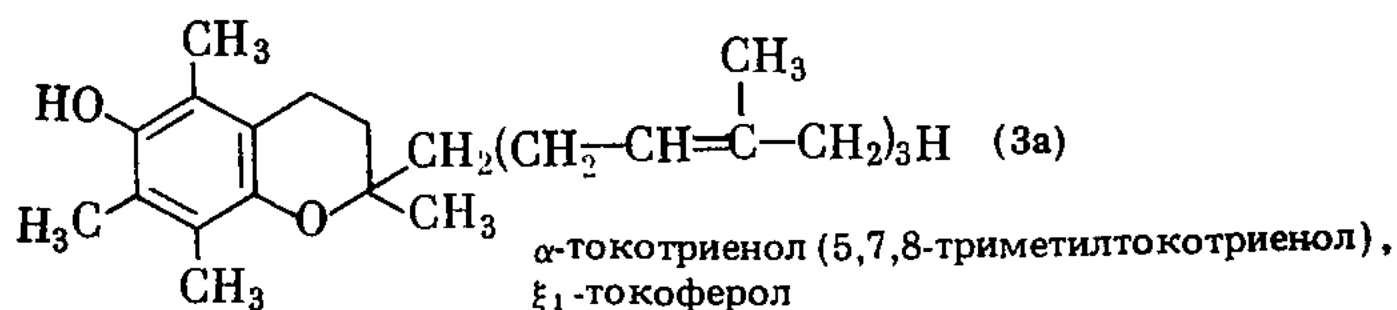
от друга количеством и положением дополнительных метильных заместителей в ароматическом кольце 6-оксихромана (2) [25, 26].

Токоферол	Токол	R ₁	R ₂	R ₃
α	5,7,8-Триметил	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β	5,8-Диметил	CH ₃	H	CH ₃
γ	7,8-Диметил	H	CH ₃	CH ₃
ϵ_2	5,7-Диметил	CH ₃	CH ₃	H
δ	8-Метил	H	H	CH ₃
η	7-Метил	H	CH ₃	H
—	5-Метил	CH ₃	H	H
—	Токол	H	H	H

Кроме токоферолов, к группе витамина E относятся обнаруженные в некоторых природных источниках и часто сопутствующие токоферолам токотриенолы. α , β , γ , δ -Токотриенолы (3) являются аналогами соответствующих токоферолов и отличаются от них



структурой боковой полиизопреноидной цепи. Если у токоферолов эта цепочка полностью гидрирована, то у токотриенолов она содержит 3 регулярно чередующиеся двойные связи.



Токотриенол	R ₁	R ₂	R ₃
α — 5,7,8-Триметил	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β — 5,8-Диметил	CH ₃	H	CH ₃
γ — 7,8-Диметил	H	CH ₃	CH ₃
δ — 8-Метил	H	H	CH ₃
— Токотриенол	H	H	H

Из производных токола с ненасыщенной боковой связью наиболее изучены 5,8-диметилтокотриенол (ε-токоферол или β-токотриенол) и 5,7,8-триметилтокотриенол (ξ₁-токоферол, или α-токотриенол) [18, 20].

Физические свойства токоферолов

При комнатной температуре токоферолы представляют собой светло-желтые, прозрачные, вязкие масла. Некоторые из них при низкой температуре кристаллизуются [15, 23].

В связи с наличием в молекуле токоферолов длинной боковой изопреноидной цепи все они нерастворимы в воде, но растворимы в жирах и органических растворителях, хорошо растворимы в хлороформе, эфире, петролейном эфире, несколько хуже — в ацетоне и спирте [23, 24].

В последние годы изучены солюбилизация и взаимодействия α-токоферола в аэрозольных микроэмульсионных системах, полученных с применением поверхностно-активных веществ, с ис-

пользованием фазового переноса, измерения вязкости и ЯМР. Токоферол, будучи амфифильной молекулой, растворяется в сурфактантном монослое микроэмульсионных капель на поверхности раздела фаз. Растворение приводит к повышению ригидности сурфактантного монослоя. Солюбилизация токоферола в микроэмульсионные капли вызывает увеличение эффективного размера капли и снижение водосвязывающей способности сурфактанта [24а]. Кроме того, изучена растворимость α -токоферола в сжатой двуокиси углерода [24б].

В жирах токоферолы термостабильны и сохраняют свои свойства при 200—220°. Витамин Е по сравнению с другими витаминами обладает очень высокой устойчивостью: нагревание до 170° С на воздухе и до 220—250° С в вакууме не лишает его биологической активности [7]. Лишь сжигание масла из зародышей пшеницы при 300—360° в продолжение 3 ч так же, как и нагревание при 450—500° до полного обугливания, ведет к полному разрушению витамина Е [26].

Токоферолы весьма медленно реагируют с едкими щелочами. Они входят в состав неомыляемой фракции жиров. На этом свойстве основано их выделение из растительных масел [24]. Не приводит к разрушению токоферолов взаимодействие с кислотами [15]. Окисление кислородом воздуха происходит медленно. В вакууме или атмосфере инертного газа токоферолы стабильны даже при нагревании до 200°, при нагревании до 100° устойчивы к действию серной и соляной кислот, однако в этих условиях они становятся более чувствительными к действию щелочей, особенно в присутствии кислорода воздуха. В то же время токоферолы чувствительны к ультрафиолетовому свету. Сложные эфиры токоферолов значительно более устойчивы к окислению и, как правило, являются кристаллическими веществами [23].

Была изучена [15] устойчивость α -, β -, γ - и δ -токоферолов к атмосферному окислению, а также проведена параллель между антиокислительной активностью и устойчивостью к атмосферному окислению. Исследователи пришли к выводу, что δ -токоферол наиболее устойчив к атмосферному окислению, а α -токоферол — наименее. Устойчивость к атмосферному окислению токоферолов, содержащихся в оливковом масле, при 55° следующая:

Токоферол	α	β	γ	δ
Содержание токоферола, в % к исходному через				
88 ч	81,2	83,8	93,5	94,2
108 ч	75,5	76,8	92,5	93,5

Слабое продувание чистым высушенным воздухом, нагретым до 97° С, в продолжение 4—12 ч не разрушает витамин Е в масле зародышей пшеницы [26].

При охлаждении до -35° α -токоферол медленно (в течение 8—10 сут) кристаллизуется из метилового спирта в виде прозрачных игл с температурой плавления 2,5—3,5°. При кристал-

Таблица 1. Физические свойства изомеров токоферола

Номер формулы	R ₁	R ₂	R ₃	Рациональное название	Тривиальное название, брутто формула	Молекулярная масса	T _{кип} , °C/мм рт. ст.	Литературный источник	T _{пл} , °C
2а	CH ₃	CH ₃	CH ₃	5,7,8-Триметилтокол	α-Токоферол C ₂₉ H ₅₀ O ₂	430,72	225–230 10 ⁻² *	29	2,5–3,5 * 0 *
2б	CH ₃	H	CH ₃	5,8-Диметилтокол	β-Токоферол C ₂₈ H ₄₈ O ₂	416,69	—	—	—
2в	H	CH ₃	CH ₃	7,8-Диметилтокол	γ-Токоферол C ₂₈ H ₄₈ O ₂	416,69	—	—	–2 ÷ –3 *
2г	CH ₃	CH ₃	H	5,7-Диметилтокол	ξ ₂ -Токоферол C ₂₈ H ₄₈ O ₂	416,69	—	—	–4 **
2д	H	H	CH ₃	8-Метилтокол	δ-Токоферол C ₂₇ H ₄₆ O ₂	402,66	150 10 ⁻³ (баня) **	31	–2 ÷ –3 *
2е	H	CH ₃	H	7-Метилтокол	η-Токоферол C ₂₇ H ₄₆ O ₂	402,66	—	—	—
2ж	CH ₃	H	H	5-Метилтокол	Синтетический C ₂₇ H ₄₆ O ₂	402,66	140 10 ⁻⁴ (баня) **	19	—
3а	CH ₃	CH ₃	CH ₃	5,7,8-Триметилтоко-триенол	ξ ₁ -Токоферол (α-Токо-триенол) C ₂₉ H ₄₄ O ₂	424,67	—	—	–31,5 ÷ –32 **
3б	CH ₃	H	CH ₃	5,8-Диметилтоко-триенол	ε-Токоферол (β-токо-триенол) C ₂₈ H ₄₂ O ₂	410,64	130 5,10 ⁻³ (баня) **	21	—
3в	H	CH ₃	CH ₃	7,8-Диметилтоко-триенол	γ-Токо-триенол C ₂₈ H ₄₂ O ₂	410,64	—	—	—
3г	H	H	CH ₃	8-Метилтоко-триенол	δ-Токо-триенол C ₂₇ H ₄₀ O ₂	398,61	—	—	—

* Природный токоферол. ** Синтетический токоферол.

лизации γ-токоферола в тех же условиях выделяется группа бесцветных игл с температурой плавления от –3 до –2°. Остальные токоферолы выкристаллизовать не удалось.

Синтетический α-токоферол кристаллизуется в тех же условиях при добавлении к нему ничтожного количества кристаллов

Литературный источник	n_D	Литературный источник	R_f растворитель	Литературный источник	УФ-спектр			Литературный источник
					$\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$	Литературный источник	$E_{\lambda}, \%$	
29	1,5052—1,5078 *	25	0,66/бензол : метанол (98 : 2) *	25	292 *	1; 29	71 *	29
2	1,5030—1,5070 *	7	0,42/хлороформ *	25	292 *	15	73—76 * 75,8 * 70 ** 74 **	7 25 15 7
	1,5052 *	7	0,51/бензол : метанол (98 : 2) *	25	296 *	25; 7	89,4 * 89,8 *	25
7; 25	—	—	0,48/бензол : метанол (98 : 2) *	19	298 *	7; 25	91,4 *	7; 25
25	—	—	0,53/бензол : метанол (98 : 2) *	25	292 *	26	83 * 91 *	25
7; 25	—	—	0,52/75% этанол ** 0,32/бензол : метанол (98 : 2) **	19 25	298 *	8; 26	87,9 *	25
—	—	—	0,49/75% этанол ** 0,41/бензол : метанол (98 : 2) **	19	298 **	25	103 **	25
—	—	—	0,52/75% этанол ** 0,40/бензол : метанол (98 : 2) **	19	296 **	18	82,4 **	18
6					292 **	25	91 **	25
—	—		0,50/70% этанол ** 0,62/75% этанол **	20 13	296 ** 295,5 **	25 25	87 ** 87,5 **	20 25
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—

естественного α -токоферола и плавится при 0°. Физико-химические свойства синтетических и природных токоферолов одинаковы, за исключением удельного вращения [7].

Физические свойства изомеров токоферола сведены в табл. 1 [23—31].

Химические свойства токоферолов

Химические свойства токоферолов предопределяются двумя основными особенностями их молекулы: 1) наличием свободной фенольной гидроксильной группы в ароматическом кольце хромана, которая может быть ацилирована, этерифицирована, фосфорилирована, 2) гидрохинонным характером оксихроманового кольца, что обуславливает его легкую окисляемость с образованием хинонов [14].

Токоферолы легко образуют сложные эфиры с различными кислотами: уксусной, фосфорной, пальмитиновой, пропионовой, янтарной, капроновой, стеариновой, бензойной. *D*- α -Токоферилацетат — эфир *D*- α -токоферола и уксусной кислоты — имеет температуру плавления 26,5—27,5°; $[\alpha]_D$ — 25° (хлороформ), E_λ 40—44 при 284 нм (спирт)⁴. Эфир синтетического *DL*- α -токоферола — *DL*- α -токоферилацетат — светло-желтое, вязкое масло с E_λ 42,5 $\pm$ 1 при 285,5 нм [24, 32, 33]. Хорошо кристаллизующиеся сложные эфиры токоферолов могут служить для их идентификации. Особенно характерны аллофанаты, образующиеся из токоферолов и циановой кислоты. Температуры плавления аллофанатов следующие: *D*- α -токоферола — 161-162°, *DL*- α -токоферола — 172°, *D*- β -токоферола — 138—139°, *D*- γ -токоферола — 136—138° [16].

В работе [33] описано получение следующих кристаллических эфиров: сукцината α -токофероловой кислоты, пальмитата α -токоферола, азобензилкарбоксилата β -токофероловой кислоты, пальмитата γ -токоферола. Обнаружено, что данные эфиры, как и свободные токоферолы, обладают активностью витамина Е (60% от активности свободных токоферолов) и практически все эфиры имеют максимум поглощения при 286 мкм в спирте [33] (табл. 2).

Эфиры выделяются из растворов с лучшим выходом, нежели аллофанаты [33] (табл. 3).

Обнаружено [33], что сукцинат α -токофероловой кислоты и пальмитат γ -токоферола в растворе бензола по сравнению со свободными токоферолами имеют противоположный знак оптической активности: вышеуказанные эфиры являются правовращающими в бензоле в отличие от левовращающих α -, γ -токоферолов (2а, в) в этом же растворителе. Очевидно, что величина оптической активности эфиров гораздо больше, чем токоферолов. Оптическая активность сукцината α -токофероловой кислоты в спирте и бензоле показывает, что нулевое вращение, наблюдаемое для аллофаната α -токоферола в бензоле, не свойственно для эфиров природного α -токоферола (табл. 4).

⁴ Оптическая плотность $E = \lg I_0/I = kl$, где I_0 — интенсивность направленного светового потока, I — интенсивность светового потока прошедшего через слой раствора толщиной l , k — показатель поглощения сре-

ды. $E_\lambda = \frac{EV}{a \cdot 100}$, где E — оптическая плотность на данной длине волны; V — объем разведения, мл.; a — навеска испытуемого образца вещества, г; 100 — пересчет на 1%-ное содержание; при этом толщина слоя раствора равна 1 см.

Таблица 2. Оптическая плотность эфиров токоферола

Эфир токоферола	$E_{\text{макс, нм}}$	E_{λ}	$E_{\text{макс}}(292-300 \text{ нм})$
			$E_{\text{мин}}(253-259 \text{ нм})$
Природный			
Сукцинат			
α-токоферола	296	38,5	5,7
Пальмитат α-токоферола	286	26,8	5,7
Азобензилкарбоксилат β-токоферола	328	414,0	3,6
Пальмитат γ-токоферола	286	39,0	4,4
Аллофанат токоферола α	286	33,6	5,6
» » β	286	44,5	5,0
» » γ	286	46,0	5,9
Синтетический			
Пальмитат α-токоферола	286	30,9	7,8

Таблица 3. Выходы чистых токоферолов, кристаллизованных как новые эфиры и аллофанаты

Эфир токоферола	Содержание токоферола в концентрате перед этерификацией, %	Температура кристаллизации, °C	Выход токоферола как чистого эфира, %
Сукцинат α-токоферола	51	2	81
Аллофанат α-токоферола	50	5	35
Азобензилкарбоксилат β-токоферола	83	2	59
Аллофанат β-токоферола	100	2	18
Пальмитат γ-токоферола	75	2	55
Аллофанат γ-токоферола	100	4	20

Таблица 4. Оптическая активность эфиров токоферола в спирте и бензоле

Показатель	Сукцинат α-токофероловой кислоты		Пальмитат γ-токоферола
	Спирт	Бензол	Бензол
Удельная оптическая активность [α]	+4,4	+2,6	+3,4
Длина трубки электродной лампы, дм	2	2	1
Концентрация раствора, г/100 мл	8,35	15,1	11,2

Для α-токоферола (2а) характерны следующие кристаллические сложные эфиры: 2,4-динитробензоат *D*-α-токоферола — т. пл. 86—87° [15]; 2,4-динитробензоат *DL*-α-токоферола — т. пл. 63° [15]; пальмитат *D*-α-токоферола (из ацетона) — т. пл. 42—43° [32];

пальмитат *DL*- α -токоферола (из ацетона) — т. пл. 36—38° [15]; *n*-аминобензоат *DL*- α -токоферола — т. пл. 158° [15]; ацетат *D*- α -токоферола (из муравьиного эфира при —30° — т. пл. 26,5—27,5° [34]; $[\alpha]_D + 0,25^\circ$ (10% CHCl_3), $d_4^{25^\circ} = 0,950—0,964$, $n_D^{25^\circ} = 1,4940—1,4985$, $E_\lambda = 40—44$ при 284 нм (в спирте) 3 [15].

Ацетат *DL*- α -токоферола представляет собой светло-желтое вязкое масло с $d_4^{20^\circ} = 0,9545—0,9665$; $n_D^{20^\circ} = 1,4958—1,4972$; $E_\lambda = 42,5 \pm$ при 285,5 нм. Другие токоферолы также не дают кристаллических ацетатов [15].

Кристаллические водорастворимые высокоактивные производные α -токоферола (2а) известны для кислого эфира янтарной кислоты с т. пл. 76—77° [15, 34] и его натриевой и кальциевой солей с т. пл. 210—212° [35].

n-Фенилбензоат *D*- α -токоферола имеет т. пл. 70—71° [11], а *n*-фенилбензоат *D*- δ -токоферола — 41—42° [10].

n-Нитрофенилуретан γ -токоферола плавится при 119—121°, а β -токоферола — при 90° [36].

В работе [37] отмечена возможность взаимодействия γ -токоферола (2в) с солями диазония, на чем основано его фотометрическое определение по оценке красной окраски, полученной вследствие реакции с диазотированным *n*-нитроанилином в водно-спиртовом растворе при $\text{pH} = 6$. Устойчивый цвет получают при максимуме 530 и 380 мкм.

В отличие от γ - и δ -токоферолов (2в и 2д), взаимодействующих с солями диазония полностью, β -токоферол (2б) реагирует с ними слабо, а α -токоферол совсем не реагирует [7].

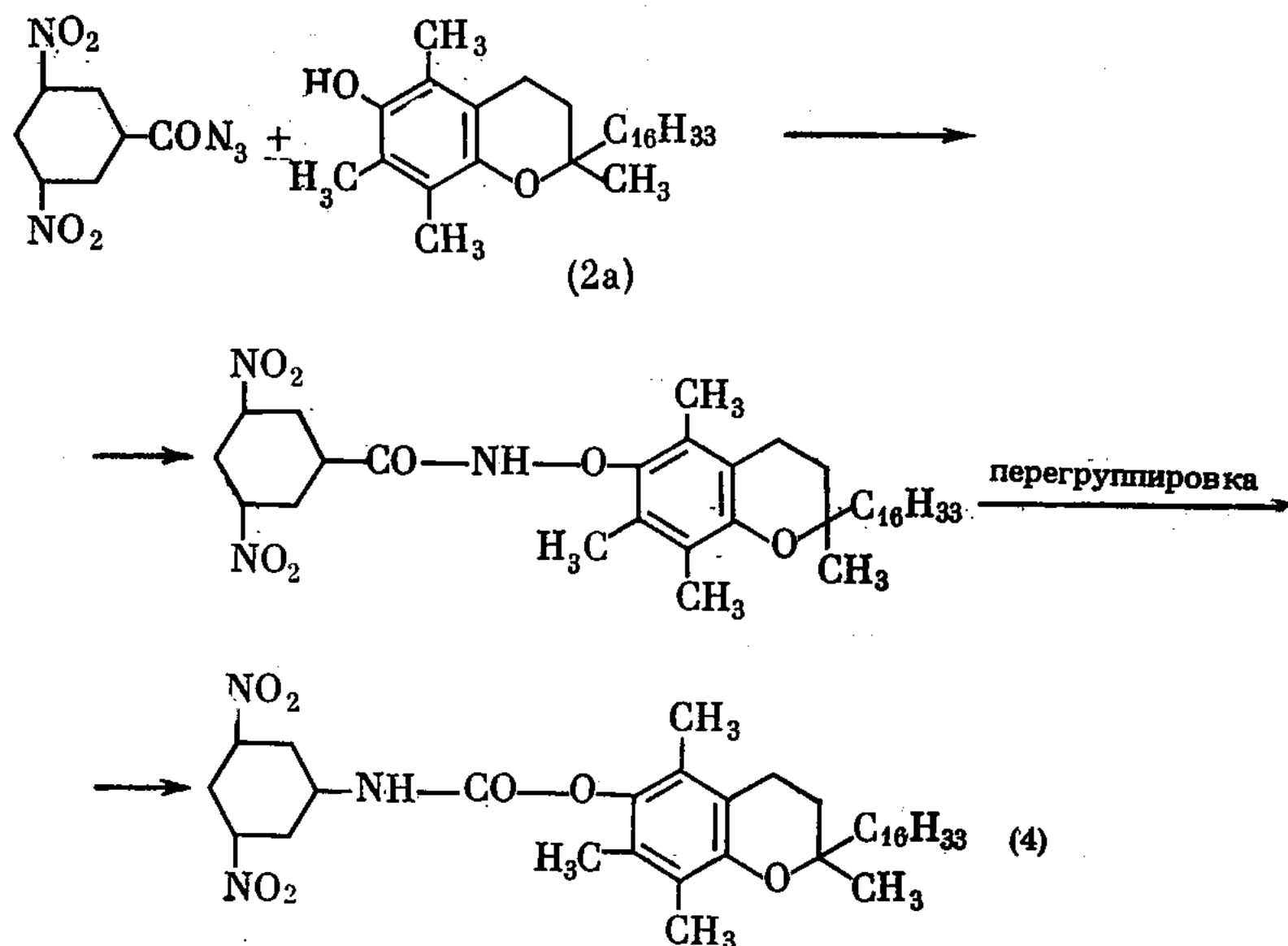
Отмечено, что ацилирование фенольной оксигруппы в хромановом кольце с образованием эфиров токоферола сдвигают максимум поглощения в область более коротких длин волн (276—285 нм) и снижает его интенсивность ($E_\lambda = 36—55$), в то время как токоферолы обладают характерным для 6-оксихромана (2) поглощением в области 292—296 нм в спирте [24].

Ф. Л. Гринберг и соавт. [37] синтезировали и исследовали некоторые эфиры — производные α -токоферола (2а), как упоминавшиеся в литературе, так и ранее неизвестные. Были получены 3,5-динитрофенилуретан *DL*- α -токоферола (4); *DL*- α -токофероловые эфиры *n*-нитробензойной (5); 3,5-динитробензойной (6), янтарной (7), коричной (8), изовалериановой (9), диацетилвинной (10), уксусной (11), фосфорной (12) кислот, а также некоторые соли этих эфиров. Приведены характеристики данных соединений, исследованных различными методами.

3,5-Динитрофенилуретан *DL*- α -токоферола

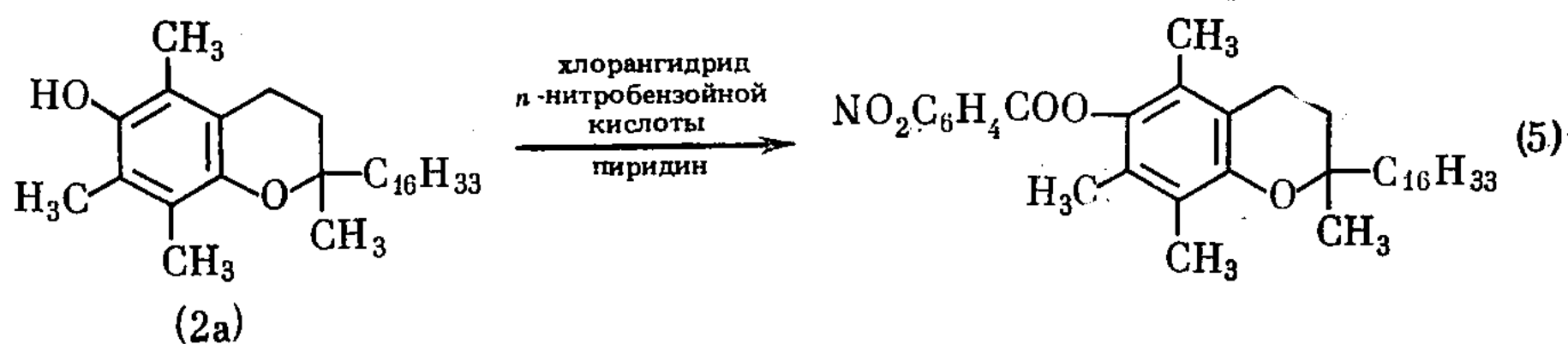
Динитрофенилуретаны как кристаллические производные удобны для идентификации токоферолов и получения их в чистом виде. Ранее для этой цели рекомендовалось получение аллофанатов [9], которые, однако, значительно труднее и медленнее кристаллизуются. Динитрофенилуретаны легко и быстро получают

в кристаллическом виде конденсацией токоферолов с 3,5-динитро-бензазидом.



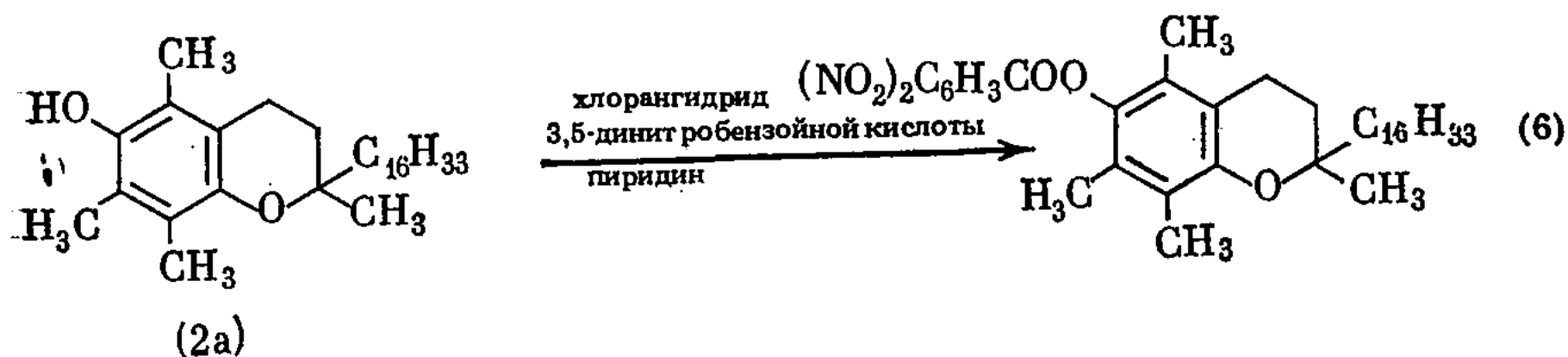
Так, после обработки 90% этиловым спиртом получают ярко-желтые иглы (выход 60%) с т. пл. 140—142° (по литературным данным — 145—147°) и максимумом поглощения (в этаноле) 340 мкм. При омылении 3,5-динитрофенилуретана *dl*- α -токоферола (4) спиртовым раствором едкого кали был выделен свободный *dl*- α -токоферол. При количественном определении по методу Эммери и Энгеля [12] в продукте омыления найдено 98% *dl*- α -токоферола.

dl- α -Токофероловый эфир *n*-нитробензойной кислоты



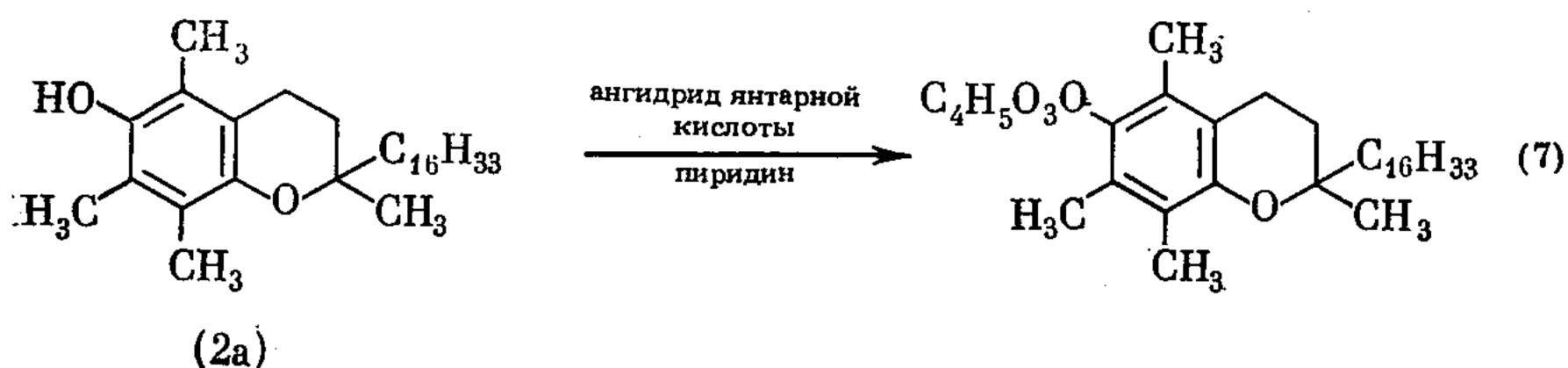
Данный эфир после кристаллизации выпадает в виде осадка светло-желтого цвета, характеризующегося при наблюдении под микроскопом нечетким кристаллическим строением. Выделенный и высушенный в вакуум-эксикаторе осадок плавится при 45—47°. После гидролиза спиртовым раствором едкого кали в омыленном препарате найдено 83% *dl*- α -токоферола.

dl-α-Токофероловый эфир 3,5-динитробензойной кислоты

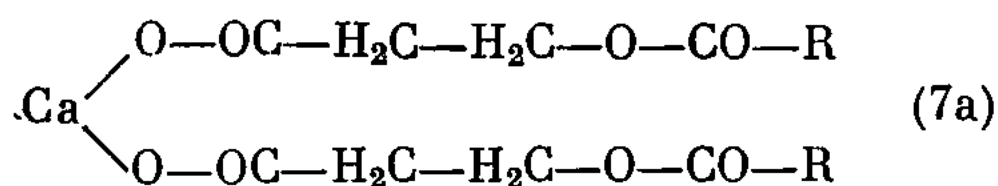


Полученный эфир представляет собой мелкий кристаллический порошок песочно-желтого цвета, не обладающий восстанавливающими свойствами; т. пл. 67° (по литературным данным — $66-67^{\circ}$). Полученный после омыления продукт с содержанием 98,9% α-токоферола дает реакции восстановления, характерные для неэтерифицированного токоферола.

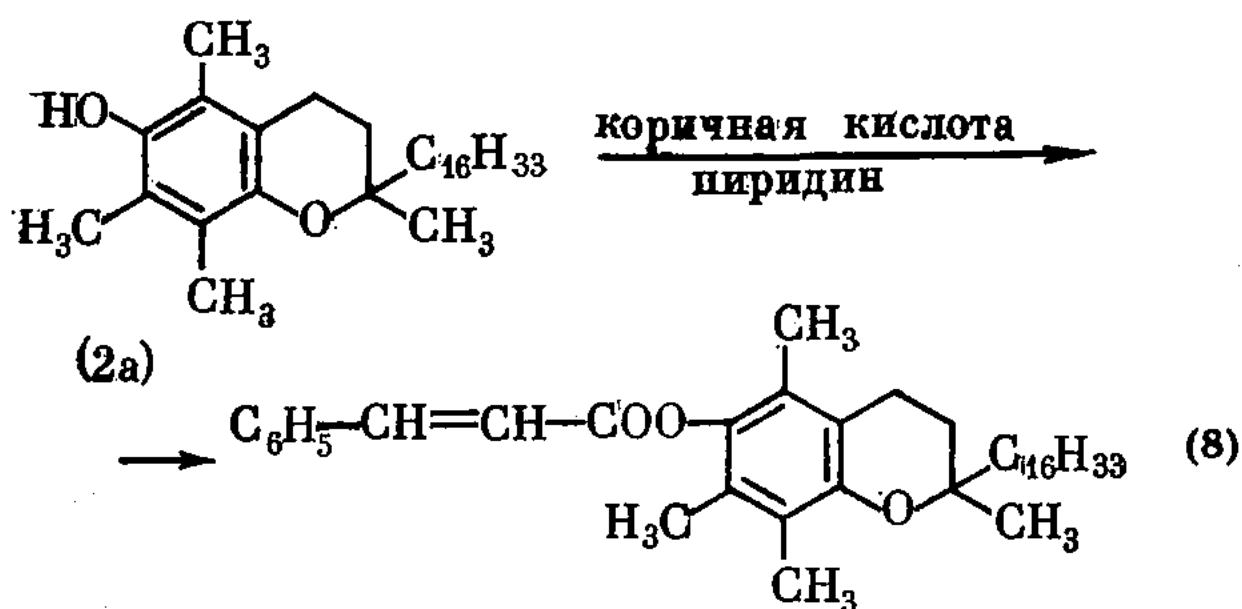
dl-α-Токофероловый эфир янтарной кислоты



Янтарнокислый эфир природного α-токоферола получают в кристаллическом виде. Такой же эфир из синтетического *dl*-α-токоферола закристаллизовать не удалось. Однако его кальциевая соль (7а) является хорошо кристаллизующимся веществом с высокой температурой плавления, равной $200-225^{\circ}$:



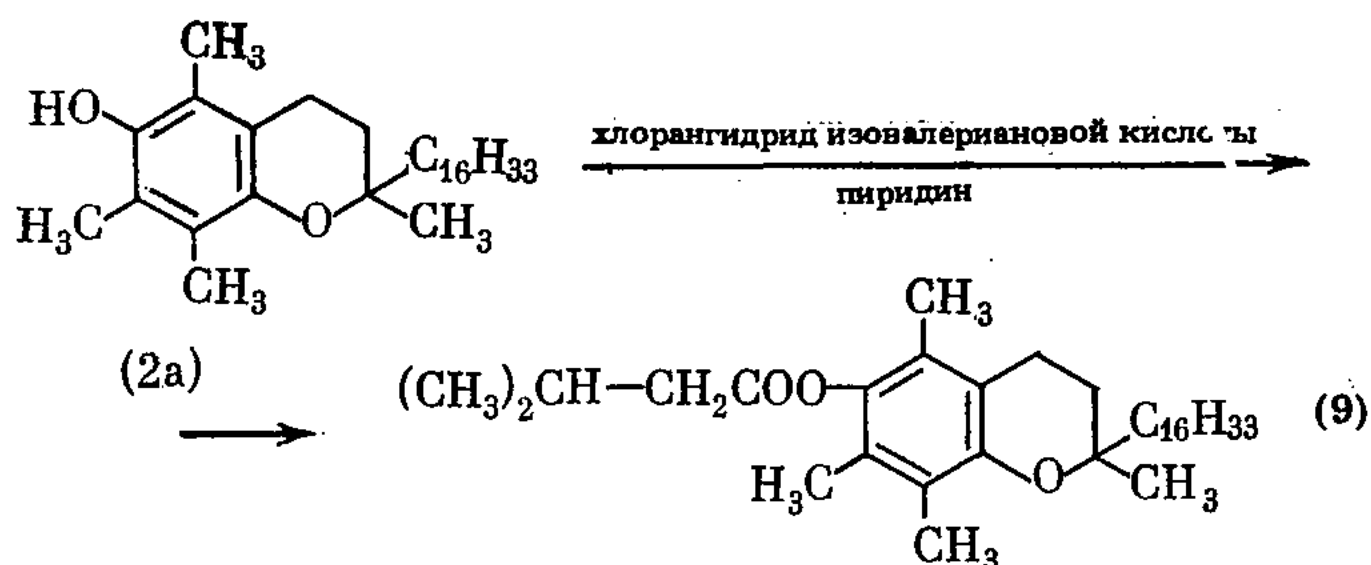
dl-α-Токофероловый эфир коричной кислоты



Буровато-красного цвета густой маслообразный продукт имеет максимум поглощения в этаноле 284 нм (по литературным данным для ряда других эфиров токоферола — 286 нм).

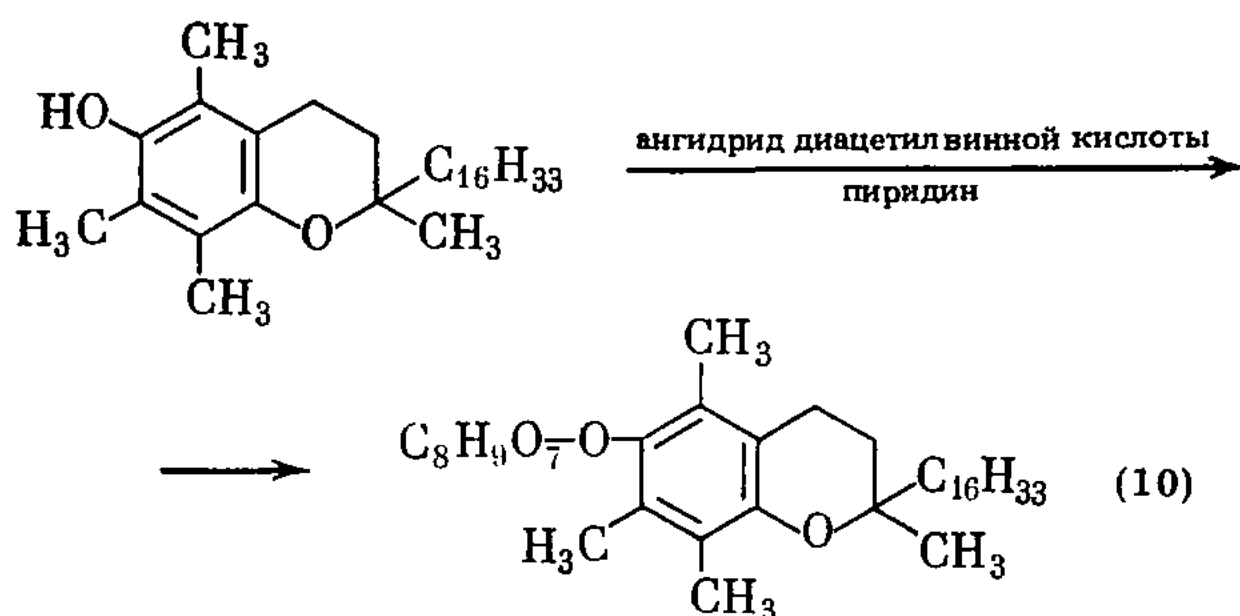
После гидролиза спиртовым раствором едкого кали получен препарат, содержащий 82% *dl*- α -токоферола (взятый для этого синтеза конденсат содержал 73% *dl*- α -токоферола).

dl- α -Токофероловый эфир изовалериановой кислоты



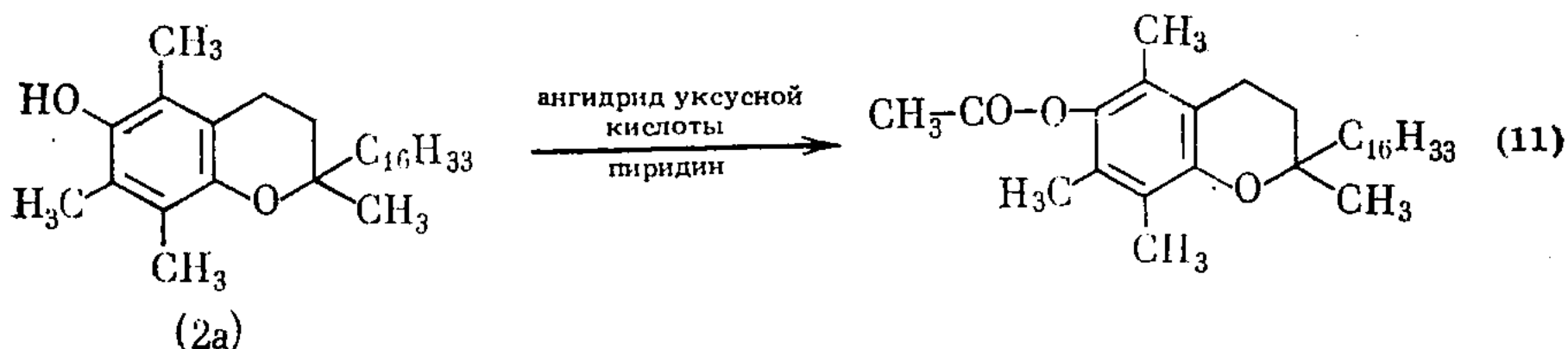
Соединение представляет собой масло буровато-красного цвета. После омыления полученный препарат содержит 44% *dl*- α -токоферола (в исходном конденсате 49%) и дает реакции восстановления, характерные для свободного α -токоферола.

dl- α -Токофероловый эфир диацетилвинной кислоты



В результате реакции получен желтый маслообразный продукт, который после омыления содержит 86,8% *dl*- α -токоферола (в исходном конденсате 76,6%) и дает реакции, характерные для свободного α -токоферола.

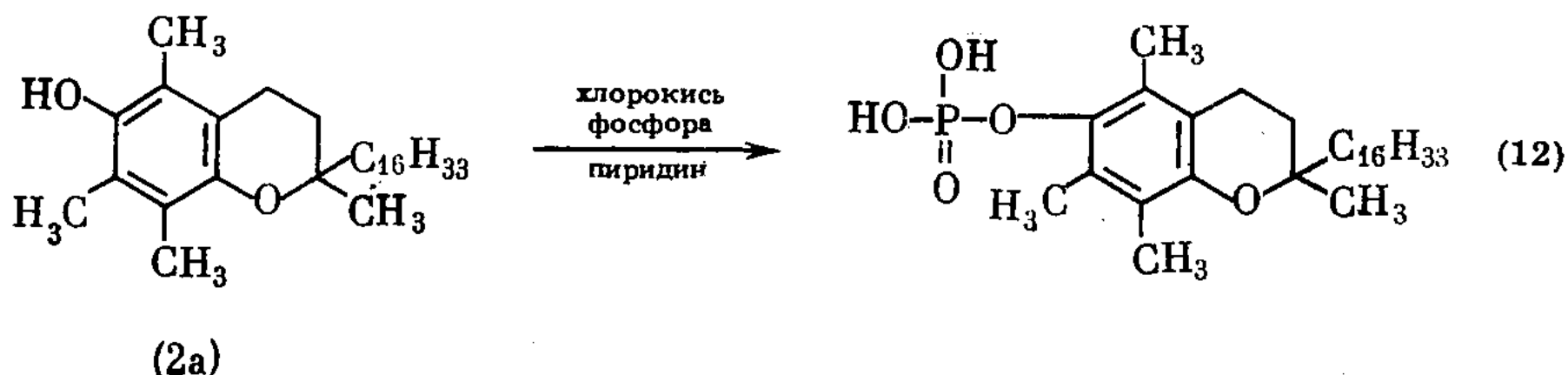
dl- α -Токофероловый эфир уксусной кислоты



Получено вязкое маслообразное вещество красноватого цвета, не дающее реакций восстановления. $n_D^{20} = 1,4960$ (по литературным данным — 1,4965). Максимум поглощения в этано-

ле 284 нм. После гидролиза спиртовым раствором едкого кали в препарате найдено 85,5% *dl*- α -токоферола.

d,l- α -Токофероловый эфир фосфорной кислоты



Максимум поглощения вещества (вязкой массы бурого цвета) в этаноле равен 285 нм.

Получение эфиров *dl*- α -токоферола и последующий их гидролиз дают возможность значительно обогащать α -токоферолом сырые конденсаты триметилгидрохинона (ТМГХ) с фитолом. Через стадию этерификации можно получать из таких конденсатов достаточно чистые (до 98,9%) препараты витамина Е.

Рассмотрен процесс хлорметилирования и гидроксиметилирования отдельных изомеров токоферола [20]. Хлорметилирование 7-метилтокола (2е) в течение 2 ч при комнатной температуре и последующее восстановление позволяет получать 5,7-диметилтокол (2г); 8-метилтокол (2д) в подобных условиях дает 5,8-диметилтокол (2б). Хлорметилирование в течение 2 ч при комнатной температуре и последующее восстановление 5-метилтокола (2ж) приводит к образованию 5,8-диметилтокола (2б) (28,5%) и 5,7,8-триметилтокола (2а) (26,4%), а при увеличении времени реакции до 5 ч возникает 5,7,8-триметилтокол (2а) (53,5%). Как отмечается в работе [19], гидроксиметилирование 5-метилтокола с последующим восстановлением приводит к образованию неопределенных продуктов.

Токоферолы легко вступают во взаимодействие со свободными радикалами, что предопределяет их антиокислительные свойства — способность тормозить свободнорадикальные процессы окисления органических соединений, в частности ненасыщенных липидов, молекулярным кислородом [23].

Изомерные токоферолы неустойчивы к действию окислителей. Интерес к продуктам окисления α -токоферола (2а) объясняется следующими причинами:

1) все химические методы анализа α -токоферола основаны на его способности окисляться;

2) роль токоферолов как антиоксидантов в растительных маслах несомненно связана с их способностью окисляться. Действительно, большинство ученых придерживаются мнения, что Е-витаминная активность проявляется посредством различных окислительных реакций, в процессе которых структура и биологические свойства токоферола в тканях претерпевают значительные изменения [34].

Таким образом, из химических свойств токоферолов наиболее важным является их отношение к окислителям: к хлорному железу или хлорному золоту и азотной кислоте или азотнокислому серебру. На интенсивности окраски образованных при этом продуктов реакции и основаны химические методы определения токоферолов [7].

При окислении α -токоферола хлорным железом в растворе метилового спирта в присутствии α, α' -дипиридила при 50° (по Эммери) получается несколько продуктов окисления. В числе их было найдено только 10% продукта окисления с разрывом хроманового кольца α -токоферола (2a) — α -токоферилхинона (13), а 42% оказались идентичными α -тококрасному (14), полученному ранее при окислении α -токоферола азотной кислотой. Среди остальных продуктов окисления оказался продукт промежуточного окисления α -токоферола — α -токофероксид (15). Токофероксид может быть обратно восстановлен в α -токоферол аскорбиновой кислотой или гидросульфитом натрия или окислен дальше в α -токоферилхинон (13). При подобном же восстановлении α -токоферилхинона образуется не α -токоферол, а α -токоферилгидрохинон (16). Поэтому в то время как окисление α -токоферола в

