



УДК 547.382.3.057

СИНТЕЗ 11Z-РЕТИНАЛЯ

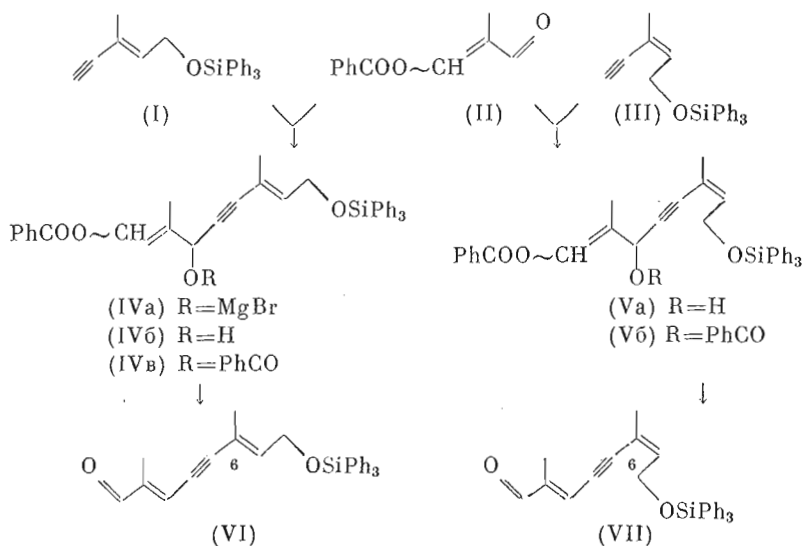
*Ходонов А. А., Ткачевская Е. П., Мицнер Б. И.,
Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П.*

Институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва

Осуществлен синтез 11Z-ретинала на основе конденсации по Виттигу (2E, 6E)-8-трифенилсилилокси-2,6-диметилукта-2,6-диен-4-ин-1-оля с β-дихлоргерианилидентрифенилфосфораном.

11Z-Ретиналь и его аналоги являются эффективными инструментами для изучения структурно-функциональной роли зрительных пигментов — родопсинов и порфиросинов (см., например, [1, 2]). Для получения этих соединений используют либо малоэффективную изомеризацию соответствующих *полностью-E-изомеров* [3, 4], либо направленный химический синтез в основном по схеме, предложенной Орошником [5]. Главное ее преимущество заключается в создании 11Z-связи на последних стадиях синтеза, что сводит к минимуму характерную для соединений этого ряда направленную фото- и термо-11Z→11E-изомеризацию. Ряд модификаций метода Орошника сделал его в настоящее время препаративным, так как выход целевого продукта достигает 40% на исходный альдегид β-C₁₄ [6]. Однако этот путь мало пригоден для приготовления аналогов 11Z-ретинала из-за трудностей синтеза соединения, подобных альдегиду β-C₁₄.

В данной работе предлагается новый вариант получения 11Z-ретинала, аналогичный ранее разработанному нами методу синтеза 13Z-ретинала [7] и сохраняющий в качестве ключевого соединения *полностью-E-11,12-дегидроретинол* (X) (ср. [5, 6]). E-Конфигурация двойной связи при C6 синтона (VI) задана использованием в качестве исходного вещества трифенилсилилового эфира E-изомера первичного ацетиленового карбинола (I).



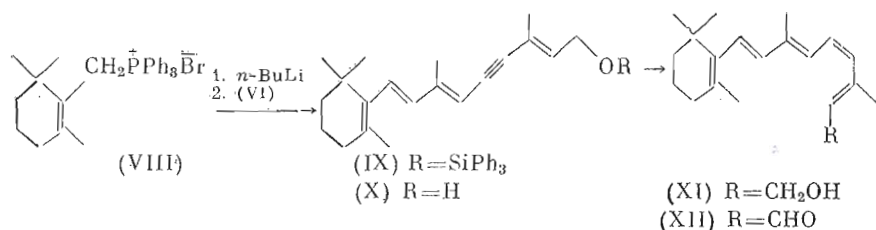
При реализации этой схемы нами отмечено различное протекание реакции конденсации бензоата енольной формы метилмалонового альде-

гида (II) с реактивами Иоцича, полученными из изомерных (*E* (I) и *Z* (II)) силилированных ацетиленовых карбинолов. Как нами установлено ранее, образование 6*Z*-изомера силилированного альдегида C_{10} (VII) из соединения (III) протекает через промежуточный монобензоат (Va) [7]. В случае *E*-изомера (I) ТСХ-контроль за ходом реакции позволил установить, что первоначально также образуется монобензоат (IVб). Однако далее становится заметным образование еще двух хроматографически более подвижных соединений. Вещество с наиболее высоким R_f было идентифицировано как целевой альдегид (VI), а для малоустойчивого соединения с промежуточной подвижностью, которое удалось выделить с помощью адсорбционной хроматографии, на основании спектральных данных и элементного анализа была предложена структура дибензоата (IVв). Действительно, при сравнении ИК-спектра этого соединения со спектром монобензоата (IVб) прослеживается отсутствие полосы поглощения HO-группы ($3300-3500\text{ см}^{-1}$) и появление двух полос валентных колебаний связи C—O (1270 и 1240 см^{-1}) при сохранении колебаний ацетиленовой связи (2180 см^{-1}), ароматического кольца ($3080, 1630, 1600\text{ см}^{-1}$) и Si—C₆H₅ ($1430, 1100\text{ см}^{-1}$). В его спектре ¹H-ЯМР наряду с сигналами протонов, отвечающих фрагменту (E)—C(CH₃)=CHCH₂O—, имеются мультиплеты протонов фенильных и O—CH-групп при 7,36; 7,60 и 8,06 м.д. с общей интенсивностью 26 протонов, что свидетельствует о наличии в молекуле кроме трифенилсилильной защитной группировки еще двух фенильных групп. Масс-спектр дал ожидаемый молекулярный ион с m/z : 648,2. Образование дибензоата (IVв) и альдегида (VI) с одновременным исчезновением в реакционной смеси монобензоата (IVб), по-видимому, объясняется диспропорционированием последнего (точнее, его O-магниевого производного (IVа)). Важным следствием, вытекающим из этого наблюдения, является применение различных методов для превращения продуктов реакции в альдегид (VI). Если основное вещество — монобензоат (IVб), применяют, как и при синтезе 13*Z*-ретиналя [7], нагревание с *n*-толуолсульфокислотой в сухом хлороформе, а если дибензоат (IVв), то более предпочтительна обработка метилатом натрия. В обоих случаях альдегид (VI) получали в индивидуальном кристаллическом состоянии с высокими выходами. Его структура была установлена на основании спектральных данных и подтверждена элементным анализом.

Следует отметить, что в случае стерически затрудненного 6*Z*-бензоата (Va) реакция диспропорционирования протекает значительно медленнее. Как показали контрольные эксперименты, образование 6*Z*-дибензоата (Vб) и соответствующего альдегида (VII) удается обнаружить только при нагревании или длительной выдержке (до 4–5 ч) реакционной смеси, полученной при аналогичной конденсации [7].

Взаимодействие альдегида (VI) с фосфораном, генерированным из β-циклогеранилфенилфосфонийбромида (VIII), привело к силилированному 13*E*-11,12-дегидроретинолу (IX). После снятия трифенилсилильной защиты и хроматографической очистки с выходом 76% был получен 13*E*-дегидроретинол (X), физико-химические характеристики которого полностью соответствовали литературным данным [6]. Как и в случае синтеза 13*Z*-ретиналя [7], вновь образующаяся Δ^{7,8}-связь имеет *E*-конфигурацию, что однозначно следует из значения констант спин-спинового взаимодействия соответствующих протонов ($J_{7H,8H}$ 16 Гц).

Превращение дегидроретинола (X) в 11*Z*-ретиналь (XII) проводили стандартным образом в две стадии: стереоселективным гидрированием на катализаторе Линдлара и дальнейшим окислением активным диоксидом марганца, причем эти стадии лучше проводить без выделения неустойчивого 11*Z*-ретинала (XI). После хроматографической очистки и низкотемпературной кристаллизации из пентана 11*Z*-ретиналь (XII) был получен с общим выходом 54% на альдегид (VI). Синтезированный 11*Z*-ретиналь, гомогенный согласно данным ВЭЖХ, далее успешно использован для регенерации родопсина при его реакции с опсином быка, проведенной Н. Г. Абдулаевым (ИБХ им. М. М. Шемякина АН СССР).



Таким образом, предлагаемый метод синтеза позволяет получать 11Z-ретиаль (XII) в препаративных количествах и может быть в дальнейшем распространен на аналоги 11Z-ретиала путем введения в конденсацию по Виттигу фосфоранов различного строения.

Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на приборе Perkin — Elmer 257 (Англия), УФ-спектры — на спектрофотометре Hitachi EPS-3T (Япония), ¹H-ЯМР-спектры — на приборах Bruker WM-250 и WH-360 (ФРГ) при 20° С в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали гексаметилдисилоксан (δ 0,055 м.д.). При описании спектров приняты следующие сокращения: с. — сильная, ср. — средняя, сл. — слабая, ш. — широкая, с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-44 (США) при 70 и 10 эВ при 20° С. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, ФРГ) в системах гексан:эфир, 2:1 (А) и 1:1 (Б). Детекцию пятен осуществляли опрыскиванием пластинок серной кислотой или 3% спиртовым раствором ванилина. Для адсорбционной хроматографии использовали нейтральную окись алюминия IV степени активности по Брокману (Reanal, ВНР) и силикагель L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР).

(2E, 6E)-8-Трифенилсилилокси-2,6-диметилокта-2,6-диен-4-ин-1-аль (VI). К раствору 10,3 г (2E)-1-трифенилсилилокси-3-метилпент-2-ен-4-ина (I) [6] в 50 мл сухого тетрагидрофурана при перемешивании и 60–70° С в атмосфере аргона добавляли 20,4 мл 1,7 н. раствора этилмагнибромид в тетрагидрофуране. Смесь перемешивали при кипении 1 ч, охлаждали до –20° С, быстро приливали раствор 5,5 г 2-метил-3-бензоил-оксипроп-2-енала (II) [8] в 50 мл сухого тетрагидрофурана и выдерживали при перемешивании 2 ч, постепенно поднимая температуру до 20° С. Затем реакционную смесь выливали в смесь 150 г льда и 70 мл 1 н. соляной кислоты, вещество экстрагировали хлороформом (3×150 мл), объединенные органические экстракты последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой до pH 7, сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток сушили при 0,01 мм рт. ст., растворяли в 150 мл сухого хлороформа, прибавляли при перемешивании 2,3 г метилата натрия и выдерживали 5–10 мин. Реакционную смесь выливали в 200 мл ледяной воды, органический слой отделяли, промывали водой до pH 7, сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток хроматографировали на колонке с 400 г силикагеля, элюируя вещество смесью гексан — эфир, с градиентом последнего от 0 до 15%. Фракции, содержащие вещество с R_f 0,63 (А), собирали, растворитель удаляли и остаток кристаллизовали из гексана. Выход 7,8 г (64%), т.пл. 65–65,5° С. ИК (паста с вазелиновым маслом, ν, см⁻¹): 3080 сл., 1600 ср., 750 с., 720 с. (аром.); 2180 ср. (C≡C); 1690 с. (C=O); 1610 ср. (C=C); 1430 с., 1120 с. (Si—C₆H₅); 1040 с. (S—O—C); УФ: λ_{макс} 309 нм, ε 21000; ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,73 (3H, дт, J 1,5 Гц, J 1 Гц, 6-CH₃), 1,96 (3H, д, J 1,5 Гц, 2-CH₃), 4,46 (2H, дк, J 6,5 Гц, J 1 Гц, 8-H), 6,18 (1H, тк, J 6,5 Гц, J 1,5 Гц, 7-H), 6,47 (1H, к, J 1,5 Гц, 3-H), 7,46 и 7,65 (15H, м, аром.), 9,48 (1H, с, 1-H); масс-спектр (m/z): 422,3 (M⁺). Найдено, %: С 79,30; Н 6,20; Si 6,58 C₂₈H₂₆O₂Si. Вычислено, %: С 79,58; Н 6,20; Si 6,65.

(6E)-8-Трифенилсилилокси-1-бензоилокси-2,6-диметилокта-1,6-диен-4-ин-3-ол (IVб) получали взаимодействием реактива Иодича (из 3,4 г си-

лирированного первичного ацетиленового карбинола (I) и 5 мл 2,3 н. раствора этилмагнийбромида в тетрагидрофуране) с 1,8 г енолбензоата метилмалонового альдегида (II) в 80 мл тетрагидрофурана. После выдержки реакционной смеси в течение 10 мин при -20°C и стандартной обработки (за исключением стадии дебензоилирования с метилатом натрия) и хроматографического разделения выделяли с выходами 20, 18 и 49% соответственно альдегид (VI), дибензоат (IVв) и соединение (IVб) в виде желтого масла с R_f 0,27 (A). ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3400 ш. (OH); 3080 ср., 1610 ср., 740 с., 720 с. (аром.); 2220 сл. ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1740 с., 1270 с. ($-\text{COOCH}-$); 1640 сл. ($\text{C}=\text{C}$); 1430 с., 1130 с. ($\text{Si}-\text{C}_6\text{H}_5$); 1060 ш. ($\text{Si}-\text{O}-\text{C}$); $^1\text{H-ЯМР}$ (δ , м.д.): 1,65 (3H, д, J 1,5 Гц, 6- CH_3), 1,97 (3H, д, J 1,5 Гц, 2- CH_3), 4,40 (2H, д, J 6,5 Гц, 8-Н), 5,01 (1H, с, 3-Н), 6,06 (1H, ткв, J 6,5 Гц, J 1,5 Гц, 7-Н), 7,44; 7,62 и 8,20 (21H, м, аром. и 1-Н). Найдено, %: Si 5,07. $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: Si 5,16.

(6E)-8-Трифенилсилилокси-1,3-дибензоилокси-2,6-диметилкта-1,6-диен-4-ин (IVв) выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле по разложению реакционной смеси, полученной в условиях синтеза альдегида (VI), за исключением стадии обработки с метилатом натрия. В результате с выходами 41 и 30% соответственно были выделены альдегид (VI) и дибензоат (IVв) в виде желтого масла с R_f 0,57 (A). ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3080 ср., 1600 ср., 760 с., 710 с. (аром.); 2190 сл. ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1730 с., 1270 с., 1240 с. ($-\text{COOCH}-$); 1610 ср. ($\text{C}=\text{C}$); 1430 с., 1110 с. ($\text{Si}-\text{C}_6\text{H}_5$); 1050 с. ($\text{Si}-\text{O}-\text{C}$); $^1\text{H-ЯМР}$ (δ , м.д.): 1,84 (3H, дт, J 1,5 Гц, J 1 Гц, 6- CH_3), 1,92 (3H, д, J 1,5 Гц, 2- CH_3), 4,54 (2H, дк, J 6,5 Гц, J 1 Гц, 8-Н), 5,88 (1H, тк, J 6,5 Гц, J 1,5 Гц, 7-Н), 6,00 (1H, с, 3-Н), 7,36; 7,60 и 8,06 (26H, м, аром. и 1-Н); масс-спектр (m/z): 648,2 (M^{+}). Найдено, %: Si 4,40. $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$. Вычислено, %: Si 4,33.

Полностью-Е-11,12-дегидроретинол (X). К 10 мл 0,4 н. раствора *n*-бутиллития в пентане при перемешивании в атмосфере аргона и $-30^{\circ}\div-40^{\circ}\text{C}$ добавляли 25 мл сухого тетрагидрофурана и за 30 мин 1,31 г β -циклогеранилтрифенилфосфонийбромида (VIII) [9]. Смесь перемешивали 2 ч при $-10^{\circ}\div-20^{\circ}\text{C}$, охлаждали до -40°C , приливали раствор 0,95 г альдегида (VI) в 30 мл сухого тетрагидрофурана, выдерживали 2 ч, постепенно поднимая температуру до 20°C , выливали в 100 мл ледяной воды и вещество экстрагировали эфиром (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, растворитель удаляли, остаток растворяли в 100 мл смеси ацетон — насыщенный раствор фтористого аммония в воде, 3:1. После 3-часового перемешивания выливали в 100 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×100 м), объединенные органические экстракты промывали водой, сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток кристаллизовали из гексана, выделившийся трифенилсиланол отделяли на фильтре, фильтрат упаривали и вещество выделяли адсорбционной хроматографией на 100 г окиси алюминия в системе гексан — эфир с градиентом последнего от 0 до 30%. Фракция, содержащая вещество с R_f 0,29 (Б), собирали, объединяли и упаривали. Выход дегидроретинола (X) 0,49 г (76%). ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3000 ш., 1070 ср. ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 2180 сл. ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1640 сл., 1270 сл., 970 с. ($\text{C}=\text{C}$). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 317 нм, ϵ 31400 [6]; $^1\text{H-ЯМР}$ (δ , м.д.): 1,01 (6H, с, 1,1- CH_3), 1,70 (3H, с, 5- CH_3), 1,89 (3H, с, 13- CH_3), 2,06 (3H, с, 9- CH_3), 4,25 (2H, J 7,0 Гц, 15-Н), 5,52 (1H, с, 10-Н), 5,99 (1H, тк, J 7,0 Гц, J 1,5 Гц, 14-Н), 6,10 (1H, д, J 16 Гц, 7-Н), 6,27 (1H, д, J 16 Гц, 8-Н).

11Z-Ретиналь (VII). К раствору 0,45 г полностью-Е-11,12-дегидроретинола (X) в 15 мл гексана прибавляли 0,11 г катализатора Линдлара и 0,43 мл 0,37 М раствора хинолина в гексане и гидрировали до поглощения 40,5 мл водорода (105% от теории). Катализатор отделяли, промывали на фильтре гексаном (3×20 мл), фильтраты объединяли и упаривали. Остаток растворяли в 50 мл пентана, прибавляли 2,8 г активного диоксида марганца [10] и перемешивали 2 ч под аргоном. Реакционную смесь фильтровали через слой окиси алюминия, фильтрат упаривали и 11Z-ретиналь (VII) выделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия в системе гексан — эфир, 95:5, с последующей кристаллизацией из пен-

тана при -40°C . Выход соединения (XII) 0,32 г (71%), т. пл. $60-61^{\circ}\text{C}$ (из пентана), УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ нм, (ϵ): 254 (17 000), 290 (11 500), 377 (24 750) (ср. [6]); $^1\text{H-NMR}$ (δ , м. д.): 1,05 (6H, с, 1,4- CH_3), 1,71 (3H, с, 5- CH_3), 1,98 (3H, с, 9- CH_3), 2,35 (3H, с, 13- CH_3), 5,92 (1H, д, J 11,5 Гц, 12-H), 6,07 (1H, д, J 8 Гц, 14-H), 6,17 (1H, д, J 16 Гц, 8-H), 6,33 (1H, д, J 16 Гц, 7-H), 6,52 (1H, д, J 13 Гц, 10-H), 6,68 (1H, дд, 13 Гц, J 11,5 Гц, 11-H), 10,07 (1H, д, J 8 Гц, 15-H) [11]; масс-спектр (m/z): 284 (M^{+}).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Balogh-Nair V., Nakanishi K.* In: *Methods in Enzymol.* V. 88, part 1/Ed. Packer L. N. Y.: Acad. Press, 1982, p. 496-506.
2. *Balogh-Nair V., Nakanishi K.* In: *New comprehensive biochemistry.* V.3/Ed. Tamam Ch. Amsterdam - N. Y.: Elsevier Biomed. Press, 1982, p. 283-334.
3. *Rando R. R., Chang A. J.* Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 9, p. 2879-2882.
4. *Tsukida K., Kodama A., Ito M.* J. Chrom., 1977, v. 132, № 2, p. 331-336.
5. *Oroshnik W.* Патент США, 1960, № 2920103. Патент Швейцарии, 1961, № 356758.
6. *Соколова Н. А., Мицнер Б. И., Горина Н. Ю., Евстигнеева Р. П., Шуклюков С. А., Чижевич Е. П., Корчагин В. П.* Биоорган. химия, 1977, т. 3, № 9, с. 1234-1240.
7. *Ходонов А. А., Первушина Е. А., Мицнер Б. И., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П.* Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 3, с. 408-414.
8. *Протопопова Т. В., Сколдинов А. П.* Ж. общ. химии, 1958, т. 28, № 2, с. 240-243.
9. *Isler O., Gutmann H., Lindlar H., Montavon M., Rugg R., Ryser G., Zeller P.* Helv. chim. acta, 1956, B. 39, № 2, S. 463-473.
10. *Fatiadi A. J.* Synthesis, 1976, № 2, p. 65-104.
11. *Pattel D. J.* Nature, 1969, v. 221, № 5, p. 825-828.

Поступила в редакцию
23.III.1984

THE SYNTHESIS OF 11Z-RETINAL

KHODONOV A. A., TKACHEVSKAYA E. P., MITSNER B. I.,
ZVONKOVA E. N., EVSTIGNEEVA R. P.

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

The synthesis of 11Z-retinal was achieved via Wittig reaction of (2E,6E)-8-triphenylsilyloxy-2,6-dimethylocta-2,6-dien-4-yn-1-al with β -cyclogeranylidetriphenylphosphorane.