



УДК 547.382.3.057 : 577.161.1.08

АРОМАТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 13-*цис*-
И 13-*транс*-РЕТИНАЛЯХодонов А. А., Мицнер Б. И., Звоикова Е. И.,
Евстигнеева Р. П.

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

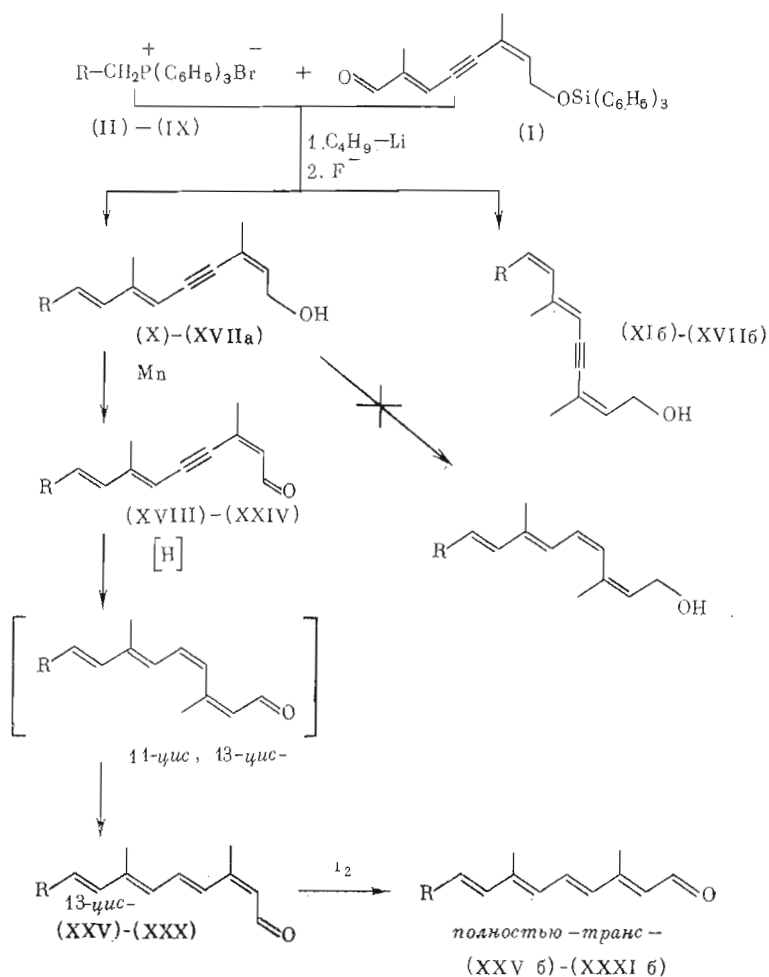
Олефинированием по Виттигу (2*E*, 6*Z*)-2,6-диметил-8-трифенилсилилоксиокта-2,6-диен-4-ин-1-оля илидами, генерированными из замещенных бензилтрифенилфосфонийбромидов, осуществлен синтез ароматических аналогов 13-*цис*- и 13-*транс*-изомеров ретиналя. Изучено влияние условий проведения реакций на выход и соотношение образующихся 7-*цис*- и 7-*транс*-изомеров — аналогов 13-*цис*-11,12-дидегидроретинала. Найден условия направленной трансформации последних в ароматические полиены 13-*цис*-ряда, из которых изомеризацией в присутствии иода получены соответствующие *транс*-изомеры.

Известен ряд аналогов ретиналя (альдегида витамина А), которые при взаимодействии с бактериопсином формируют искусственные хромопротеиды. На основании сравнительного изучения спектральных свойств этих пигментов со свойствами соответствующих модельных альдиминов были разработаны модели хромофорного центра бактериородопсина. Выявлены также те структурные элементы молекулы ретиналя, которые оказывают существенное влияние на времена превращения интермедиатов фотоцикла и протонпереносящую функцию бактериородопсина (см. [1] и цитируемую там литературу).

В настоящей работе представлен синтез аналогов ретиналя, содержащих вместо триметилциклогексенового кольца мезитиленовое и замещенное фенильное. Для их получения использован метод, разработанный нами ранее для направленного синтеза 13-*цис*-ретиналя [2]. Основная стадия упомянутой схемы включала конденсацию по Виттигу β-циклогеранилтрифенилфосфонийбромида с (2*E*, 6*Z*)-2,6-диметил-8-трифенилсилилоксиокта-2,6-диен-4-ин-1-оля (I). Этот подход может быть также распространен на аналоги 13-*цис*-ретиналя, если в реакции олефинирования использовать фосфониевые соли другого строения (см. схему).

Для нахождения оптимального варианта получения исходных трифенилфосфониевых солей (II) — (IX) нами были исследованы два пути (табл. 1). Первый заключается в кватернизации трифенилфосфина бромсодержащими соединениями (путь *a*), которые, в свою очередь, могут быть синтезированы из соответствующих спиртов действием PBr₃ или SOBr₂, а также аллильным бромированием соответствующих производных толуола. Второй путь (*b*) — взаимодействие β-циклогераниола и замещенных бензиловых спиртов с бромгидратом трифенилфосфина. Последний выделяли с количественным выходом при пропускании тока HBr в раствор трифенилфосфина в дихлорметане [3]. Оба метода дают сравнимые результаты (табл. 1), но более удобен в препаративном отношении путь *b*, так как он использует менее токсичные реагенты. Однако основным критерием выбора пути *a* или *b* является доступность исходных соединений. Структура фосфониевых солей (II) — (IX) подтверждена данными ИК-спектров и элементного анализа, а в ряде случаев и сравнением с литературными данными.

Хотя ИК-спектры для соединений (III) — (IX) были почти идентичны приведенным в работе [7] и все полученные фосфониевые соли имели удовлетворительные данные элементного анализа, полученная информация была недостаточной для точного отнесения структуры и главное, для



Значения радикалов R представлены в табл. 2, 5, 6, 8

определения гомогенности синтезированных солей (II) - (IX). Необходимо было предложить способ, который позволил бы однозначно оценить чистоту этих веществ. Для этой цели помимо ТСХ нами использована ^{31}P -ЯМР-спектроскопия. Было показано, что все фосфониевые соли (II) - (IX) имели единственный сигнал ядра четвертичного атома фосфора в области 18-24 м. д. в более слабом поле, который сильно отличается от величины химических сдвигов исходных реагентов Ph_3P (-4,76 м. д.) и $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{HBr}$ (-8,47 м. д.) и возможных побочных продуктов, в том числе $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (29,69 м. д.). Таким путем были получены надежные доказательства гомогенности синтезированных фосфониевых солей (II) - (IX). При сравнении химических сдвигов фосфониевых солей различного строения можно отметить некоторые особенности: а) химический сдвиг ядер ^{31}P в изученном ряду соединений слабо зависит от величины электронных эффектов заместителя в безольном кольце; б) более сильное влияние оказывают пространственные эффекты заместителей вблизи α -углеродного атома соли (ср. соединения (III) - (VIII) и (II), (IX)).

Реакция Виттига и ряд ее модификаций относится к одному из основных способов олефинирования в химии полненовых соединений. Несмотря на многочисленные исследования условий ее проведения и механизма процесса (см., например, обзоры [8-10]), реакцию нельзя считать окончательно изученной. Главная проблема, с которой приходится сталкиваться при использовании этой конденсации в препаративных синтезах, - непредсказуемость ее стерической направленности. Соотношение образующихся *цис*- и *транс*-изомеров алкенов зависит от целого ряда факторов, главными из которых являются: природа заместителя у α -углерод-

Выходы и соотношение 7-транс-/7-цис-изомеров, образующихся при олефинировании по Виттигу фосфониевых солей (II)–(IX)

Соединение		R	Соотношение 7-транс-/7-цис изомеров	Суммарный выход, %	Константа Гаммета + σ_n^+
исходное	продукт реакции				
(II)	(X)		1 : 0	72	—
(III)	(XI)		2 : 1	62	-0,778
(IV)	(XII)		3 : 2	70	-0,311
(V)	(XIII)		1 : 1	60	-0,256
(VI)	(XIV)		1 : 1	55	-0,073
(VII)	(XV)		2 : 3	84	0
(VIII)	(XVI)		1 : 2	90	+0,114
(IX)	(XVII)		3 : 1	67	—

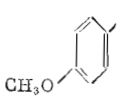
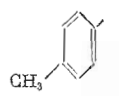
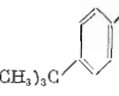
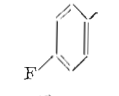
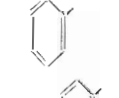
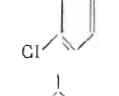
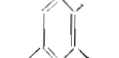
фосфониевых солей (II)–(IX), на стереоспецифичность процесса олефинирования и выходы образующихся дидегидроретинола (X) и его аналогов (XI)–(XVII) реакцию проводили в стандартных условиях: в тетрагидрофуране при $-40 \div -30^\circ \text{C}$ в течение 2 ч, используя в качестве основания раствор 1,3 экв. *n*-бутиллития в гексане, концентрацию которого предварительно определяли титрованием. Соотношения образующихся изомеров и суммарные выходы соединений представлены в табл. 2, из которой следует, что наличие объемистого заместителя у α -углеродного атома ильда, например в случае триметилциклогексенового кольца, приводит исключительно к образованию 7-транс-изомера (X). Однако уже при изменении расположения одной метильной группы с одновременным уплотнением цикла у мезитиленового производного (XVII) наблюдается снижение стереоспецифичности реакции. Обнаружена также определенная корреляция между значениями константы Гаммета (σ_n^+) заместителя и долей образующегося 7-транс-изомера: по мере уменьшения значения σ_n^+ доля 7-транс-изомера увеличивается. Индивидуальные транс- и цис-изомеры соединений (XI)–(XVIIa, б) были выделены с помощью адсорбционной колоночной хроматографии. Их структура подтверждена ИК-, УФ-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР- и масс-спектрами (табл. 3, 4). В дальнейших превращениях использовали исключительно 7-транс-изомеры синтезированных 11,12-дидегидропроизводных (XIa)–(XVIIa).

Полученные нами результаты и сами условия проведения превращений, несмотря на их высокую воспроизводимость, были еще далеки от совершенства. Это побудило нас провести дополнительные эксперименты, направленные на исследование влияния природы используемого основания

Параметры ¹H-ЯМР-спектров ароматических аналогов 11,12-дидегидроретинолов (XI) - (XVII)

Соединение	R	Изомер	Химические сдвиги протонов, δ, м. д.										КССВ, J, Гц					Дополнение
			7-Н	8-Н	10-Н	14-Н	15-Н	19-СН ₃	20-СН ₃	4,5-Н	2,4-Н	7-Н 8-Н	14-Н 15-Н	1-Н 2-Н	4-Н 5-Н	20-СН ₃ 14-Н		
(XIa)		7-транс-	6,76	6,61	5,68	5,85	4,36	2,10	1,92	7,38	6,86	15,5	6,5	8,0	8,0	1,5	СН ₃ О 3,80 м. д.	
(XIb)		7-цис-	6,45	6,11	5,71	5,83	4,32	1,85	1,92	7,48	6,82	12,0	6,5	7,5	7,5	1,5	СН ₃ О 3,80 м. д.	
(XIв)		7-транс-	6,81	6,64	5,71	5,86	4,36	2,12	1,94	7,33	7,13	15,5	6,5	8,0	8,0	1,5	3-СН ₃ 2,33 м. д.	
(XIб)		7-цис-	6,49	6,15	5,70	5,75	4,25	1,84	1,87	7,15	7,09	12,0	6,5	8,5	8,5	1,25	3-СН ₃ 2,52 м. д.	
(XIIIa)		7-транс-	6,86	6,67	5,74	5,91	4,39	2,14	1,98	7,38	7,38	16,0	6,5	-	-	1,5	(СН ₃) ₃ С 1,34 м. д.	
(XIIIб)		7-цис-	6,52	6,19	5,76	5,82	4,31	1,90	1,92	7,33	7,22	12,0	6,5	8,5	8,5	1,5	(СН ₃) ₃ С 1,34 м. д.	
(XIVa)		7-транс-	6,77	6,62	5,73	5,82	4,37	2,12	1,92	7,40	7,01	16,0	6,5	8,5	8,5	1,5	J _{2(6),11,F} 8,5 Гц	
(XIVб)		7-цис-	6,45	6,18	5,69	5,84	4,31	1,87	1,90	7,24	7,00	12,0	6,5	8,5	8,5	1,5	J _{1(5),11,F} 5,5 Гц	
(XVа)		7-транс-	6,87	6,62	5,73	5,86	4,36	2,12	1,94	-	-	16,0	6,0	-	-	1,2	7,2-7,4 м. д. (аром.)	
(XVб)		7-цис-	6,54	6,20	5,71	5,84	4,32	1,83	1,91	-	-	12,0	6,5	-	-	1,5	7,2-7,3 м. д. (аром.)	
(XVIa)		7-транс-	6,81	6,59	5,74	5,87	4,36	2,12	1,94	7,27	7,19	16,0	6,5	7,5	7,5	1,5		
(XVIб)		7-цис-	6,44	6,19	5,70	5,85	4,31	1,82	1,90	7,38	7,27	12,0	6,5	7,5	7,5	-		
(XVIIa)		7-транс-	6,67	6,32	5,63	5,86	4,36	2,15	1,94	-	6,86	16,0	6,5	-	-	1,5	3-СН ₃ 2,26 м. д. 1,5-СН ₃ 2,27 м. д.	

Физико-химические и спектральные свойства ароматических аналогов
13-цис-11,12-дидегидроретинолов (XIа, б) — (XVIIа, б)

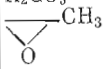
Соединение	R	Изомер	R_f , (Б)	Т. пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	(M^+ , m/z)
(XIа) (XIб)		7-транс- 7-цис-	0,31 0,33	104–105 Масло	343 (52,4), 357 (36,8 плечо) 266 (12,2), 323 (20,2)	268,2 268,2
(XIIа) (XIIб)		7-транс- 7-цис-	0,40 0,45	120–121 Масло	326 (42,0 плечо), 337,5 (48,2), 353 (35,8 плечо) 261 (11,6), 317 (20,8)	252,2 252,2
(XIIIа) (XIIIб)		7-транс- 7-цис-	0,43 0,50	98–100 Масло	338 (57,4), 354 (41,9 плечо) 262 (11,5), 321 (20,7)	294 294
(XIVа) (XIVб)		7-транс- 7-цис-	0,37 0,44	95–96 Масло	333 (36,2), 348 (27,8 плечо) 256 (6,4), 313,5 (15,6)	256,1 256,1
(XVа) (XVб)		7-транс- 7-цис-	0,39 0,43	101–102 Масло	320 (40,2 плечо), 332 (47,0), 346 (35,0 плечо) 257 (11,1), 313 (19,8)	238,2 238,2
(XVIа) (XVIб)		7-транс- 7-цис-	0,37 0,44	103–106 53–55	326 (38,0 плечо), 337,5 (43,3), 353 (32,7 плечо) 261 (10,56), 315 (17,6)	272,1 272,1
(XVIIа)		7-транс-	0,45	Масло	319 (34,6)	280,2

и растворителя на выходы и стереоселективность олефинирования на примере взаимодействия 4-хлорбензилтрифенилфосфонийбромида (VIII) с (2E, 6Z)-2,6-диметил-8-трифенилсилилоксиокта-2,6-диен-4-ин-1-алем (I).

Выбор этой фосфониевой соли (VIII) связан с тем, что образующиеся в реакции изомерные алкены (XVIа, б) имеют наибольшую разницу в хроматографической подвижности по сравнению с другими производными. Это позволило применить независимые методы для определения соотношения 7-транс/7-цис-изомеров: ¹H-ЯМР-спектроскопию (по соотношению интегральных интенсивностей протонов при С10), весовой метод, количественную ТСХ (проявление хроматограммы, элюирование пятен, спектрофотометрическое определение) и непосредственное сканирование проявленных хроматограмм после обнаружения веществ серной кислотой. Последний метод оказался наиболее удобным, а его результаты были адекватны данным, полученным другими способами (сходимость $\pm 5\%$).

Разделение образовавшихся изомерных защищенных аналогов 11,12-дидегидроретинолов проводили на стадии спиртов (XVIа, б) после удаления трифенилсилильной защиты. В индивидуальном состоянии как 7-транс- (XVIа), так и 7-цис- (XVIб) изомеры были выделены (см. выше) и охарактеризованы спектральными методами и элементарным анализом. Их изомерная принадлежность следовала из подобия ИК- и УФ-спектров, а также одинаковой величины молекулярного иона в масс-спектре (M^+ , m/z 272,1). Отнесение хроматографически более подвижного соединения (XVIб) к 7-цис-ряду, а менее подвижного (XVIа) — к 7-транс-ряду сделано из анализа ¹H-ЯМР-спектров на основании значений констант спин-спинового взаимодействия (KССВ) $J_{7-н, 8-п}$, которые составили для 7-транс-изомера (XVIа) 16 Гц, а для 7-цис-изомера (XVIб) 12 Гц. Кроме того, в ИК-спектрах всех соединений 7-транс-ряда имелась интенсивная полоса 960–975 см⁻¹, отвечающая деформационным колебаниям транс-С=С-связи, тогда как у соединений 7-цис-ряда она отсутствовала. Спектры обоих изомеров содержали полосы основных колебаний гидроксигрупп-

Влияние природы основания и растворителя на результаты олефинирования по Виттигу 4-хлорбензилтрифенилфосфонийбромида (VIII)

Номер опыта	Основание В-	Растворитель и добавки *	Время	Температура, °С	Суммарный выход изомеров (XVIa, б), %	Содержание 7-транс-изомера, %
1	C ₄ H ₉ Li	THF	2 ч	-30÷-40	90	33
2	NaOCH ₃	THF	3 ч	-30÷-40	67	30
3	NaN	DMSO	1,5 ч	20	69	49
4	NaN	THF	4 ч	-30÷-40	72	56
5	KN[Si(CH ₃) ₃] ₂	THF	3 ч	-30÷-40	66	44
6	K ₂ CO ₃	Диоксан, H ₂ O	7 сут	100	76	52
7	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ , 18-краун-6	30 ч	20	89	38
8	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ , TBAI *	3 сут	20	67	47
9	K ₂ CO ₃	THF, 18-краун-6	40 ч	20	65	51
10	K ₂ CO ₃	THF, TBAI *	2 сут	20	87	55
11	 CH ₃	CH ₂ Cl ₂	8 ч	80	94	55

Примечание. THF — тетрагидрофуран, DMSO — диметилсульфоксид, TBAI — тетрабутиламмониййодид.

пы (3300 см⁻¹), C≡C-связи (2160–2180 см⁻¹) и ароматического кольца (3060–3030, 1620–1600 см⁻¹). Для ¹H-ЯМР спектров соединений 7-транс-ряда (XI)–(XVII) также был характерен сдвиг сигналов протонов 19-CH₃-группы на 0,25–0,3 м. д. и 7-H, 8-H на 0,4–0,5 м. д. в область слабого поля (табл. 4). В спектрах ¹³C-ЯМР наибольшие различия наблюдались для сигналов 19-C-атома: у всех 7-транс-изомеров (X)–(XVIIa) они располагались в области 15,6–15,8 м. д., а у 7-цис-изомеров (XI)–(XVIIб) — в области 19,6–19,8 м. д.

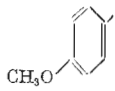
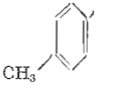
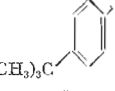
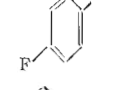
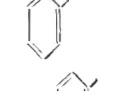
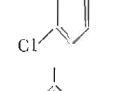
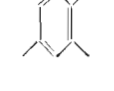
В отличие от производных ретиналя ароматические аналоги 11,12-дидегидроретинолов, имеющие 7-цис-конфигурацию молекулы, оказались достаточно устойчивыми, и частичная 7-цис→7-транс-изомеризация наблюдалась лишь при длительном нагревании или катализе подом (ср. [11]).

Нами были исследованы разные способы генерирования иллада из фосфониевой соли (VIII). Как следует из полученных результатов (табл. 5), высокие выходы в реакции олефинирования были достигнуты при использовании не только сильных оснований, таких, как гидрид (3, 4), силиламид (5) и метилат натрия (2), *n*-бутиллигий (1), но и относительно слабых — карбоната калия (6–10) или окиси пропилена (11) [12, 13]. Весьма перспективным представляется дальнейшая разработка вариантов олефинирования в водно-диоксановой среде (6) [14, 15] и с применением межфазного катализа (7–10) [16, 17]. Несмотря на широкое варьирование условий проведения реакции, нам не удалось достичь степени транс-селективности олефинирования по Виттигу выше 56%, причем повышенные доли транс-изомера (XVIa), в частности, наблюдали при увеличении полярности растворителя (замена дихлорметана на тетрагидрофуран — ср. 7, 9 и 8, 10). Аналогичное явление было отмечено ранее [17].

Таким образом, нами были разработаны надежные способы получения фосфониевых солей разнообразного строения (II)–(IX) и найдены мягкие условия проведения олефинирования по Виттигу силилированного ненасыщенного альдегида (I).

Полиенали 13-цис-ряда, содержащие вместо триметилциклогексенового замещенное ароматическое кольцо, получали как указано на схеме. Подход, использованный нами ранее при синтезе 13-цис-ретиналя [2], оказался неэффективным при синтезе его аналогов. По-видимому, из-за изменения характера сорбции веществ, содержащих ароматическое кольцо, на катализаторе Линдлара нам не удалось провести направленное превращение 11,12-дидегидропроизводных (XIa)–(XVIIa) в соответствующие аналоги ретинала. Несмотря на широкое варьирование условий (соотношение катализатор/субстрат, дополнительная модификация солями Pb²⁺, Cd²⁺ и хинолоном), в результате гидрирования получали сложную смесь продук-

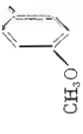
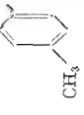
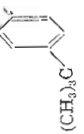
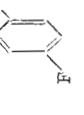
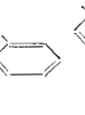
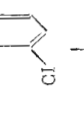
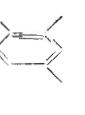
Физико-химические и спектральные свойства ароматических аналогов
13-цис-11,12-дидегидроретиналя (XVIII)–(XXIV)

Соединение	R	Выход, %	R_f (A)	Т. пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	Масс-спектр (M^+ , m/z)
(XVIII)		77	0,51	93–94	232(20,6), 297(21,1), 379(38,3)	266,1
(XIX)		90	0,65	102–104	232(15,5), 293(19,6), 368(37,7)	250,3
(XX)		75	0,68	92–94	229(14,3), 291(16,5), 368(34,8)	292,3
(XXI)		74	0,59	84–86	285(13,7), 359(25,4)	254
(XXII)		82	0,63	82–84	227(16,6), 283(18,7), 357(38,0)	236
(XXIII)		70	0,59	72–74	220(14,5), 289(14,9), 358(31,7)	270,2
(XXIV)		86	0,69	63–65	248(15,6), 294(15,9), 357(28,7)	280,2

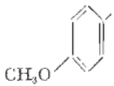
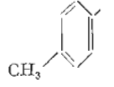
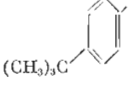
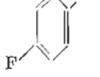

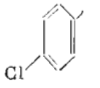

тов. Аналогичное явление было отмечено Лю с согр. [48], которые не смогли с помощью каталитического гидрирования получить из ароматических аналогов 11,12-дидегидроретинала соответствующие полиненалы и вынуждены были отказаться от подобной схемы. Успех нами был достигнут простым изменением порядка проведения превращений: сначала следовало окисление дидегидро спиртов (XIa)–(XVIIa) до соответствующих альдегидов (XVIII)–(XXIV) (физико-химические и спектральные свойства приведены в табл. 6 и 7), а затем гидрирование C=C-связи и направленная 11-цис-→11-транс-термоизомеризация.

Гидрирование 11,12-дидегидроретиналей (XVIII)–(XXIV) на катализаторе Линдлара в отличие от гидрирования соответствующих спиртов (XIa)–(XVIIa) протекало стерео- и регионально. Образующиеся в результате этого превращения 11-цис, 13-цис-изомеры аналогов ретиналя не выделяли, а сразу подвергались термоизомеризации в описанных ранее условиях [2]. Как и в случае 11-цис, 13-цис-ретиналя, такая изомеризация протекала только по 11-цис-связи. Поэтому для изомеризации 13-цис-связи в синтезированных соединениях 13-цис-ряда (XXVa)–(XXXIa) нами было применено нагревание их в гексане в присутствии пода. При этом образовывалась смесь 13-цис- (XXVa)–(XXXIa) и полностью-транс- (XXVб)–(XXXIб) полиненалей с преобладанием (до 70%) последних. Целевые альдегиды транс-ряда (XXVб)–(XXXIб), обладающие меньшей хроматографической подвижностью, выделяли препаративной ТСХ; они были получены в индивидуальном, в ряде случаев кристаллическом состоянии (табл. 8 и 9), их гомогенность подтверждена ВЭЖХ, а структура – данными $^1\text{H-NMR}$ - и масс-спектров. В спектрах $^1\text{H-NMR}$ 13-цис-изомеров (XXVa)–(XXXIa) по сравнению с полностью-транс-полиненалами (XXVб)–(XXXIб) четко прослеживаются сдвиги сигналов 12-Н на 0,9–1 м. д. и 15-Н на 0,1 м. д. в область слабого поля, 20- CH_2 -группы – на 0,16–0,2 м. д. в область сильного поля, что является доказательством принадлеж-

Параметры ¹H-ЯМР-спектров 13-члени-11,12-дигидропропелленалей (XVIII) – (XXIV)

Соединение	R	Химические сдвиги протонов δ, м. д.								КССВ, J, в Гц					Дополнение	
		7-Н	8-Н	10-Н	14-Н	15-Н	19-CH ₂	20-CH ₂	1,5-Н	2,4-Н	7-Н 8-Н	14-Н 15-Н	1-Н 2-Н	4-Н 5-Н		20-CH ₂ 14-Н
(XVIII)		6,73		5,73 с	6,13 д кв	10,08 д	2,14 с	2,15 д	7,39 д	6,87 д	—	8,0	9,0	9,0	4,5	CH ₃ O 3,80 м. д.
(XIX)		6,86 д	6,74 д	5,78 с	6,13 д кв	10,09 д	2,18 с	2,19 д	7,36 д	7,16 д	16,0	8,5	8,5	8,5	4,5	3-CH ₃ 2,32 м. д.
(XX)		6,81 д	6,74 д	5,78 с	6,15 д кв	10,09 д	2,18 с	2,19 д	7,38		16,0	8,2	—	—	1,5	(CH ₃) ₃ Si 1,33 м. д.
(XXI)		6,82 д	6,72 д	5,79 с	6,16 д кв	10,10 д	2,18 с	2,19 д	7,44 дд	7,05 дд	16,0	8,5	8,5	8,5	1,5	J _{2(6)H,F} 8,5 Гц J _{1(5)H,F} 5,5 Гц
(XXII)		6,89 д	6,74 д	5,79 с	6,14 д кв	10,09 д	2,17 с	2,20 д	—	—	16,0	8,0	—	—	1,5	7,32; 7,47 м. д. (5H; м, аром.)
(XXIII)		6,83 д	6,67 д	5,78 с	6,13 дд	10,06 д	2,14 с	2,16 д	7,35 д	7,27 д	16,0	8,0	8,5	8,5	1,0	
(XXIV)		6,80 д	6,38 д	5,70 с	6,15 дд	10,09 д	2,20 с	2,19 д	—	6,88 с	16,5	8,5	—	—	1,5	1,3,5-CH ₃ 2,28; 2,29 м. д.

Физико-химические и спектральные свойства ароматических аналогов 13-цис-и полностью-транс-ретиналей (XXVa, б) – (XXXIa, б)

Соединение	R	Изомер	n_D^{20} (А)	Т. пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	Масс-спектр (M+, m/z)
(XXVa) (XXVб)		13-цис- полностью- транс-	0,47 0,37	Масло 127–128	289 (25,2), 400 (49,8) 404 (49,6)	268 268
(XXVIa) (XXVIб)		13-цис- полностью- транс-	0,60 0,50	Масло 125–127	284 (17,4), 389 (45,2) 280 (23,4), 395 (48,1)	252 252
(XXVIIa) (XXVIIб)		13-цис- полностью- транс-	0,63 0,51	Масло Аморфн.	284 (25,4), 390 (51,6) 280 (23,8), 397,5 (49,7)	294 294
(XXVIIIa) (XXVIIIб)		13-цис- полностью- транс-	0,52 0,44	Аморфн. Аморфн.	277 (17,65), 383 (43,2) 387,5 (47,7)	256 256
(XXIXa) (XXIXб)		13-цис- полностью- транс-	0,58 0,48	73,5–75 121–124	283 (15,4), 385 (55,4) 280 (13,7), 391 (56,7)	238 238
(XXXa) (XXXб)		13-цис- полностью- транс-	0,55 0,42	115–116 141–144	283 (21,4), 385 (42,1) 283 (13,0), 389 (46,5)	272 272
(XXXIa) (XXXIб)		13-цис- полностью- транс-	0,65 0,53	Аморфн. 123–124	255 (19,9), 374,5 (49,7) 380 (50,8)	280 280

ности синтезированных нами соединений к 13-цис-ряду (ср. [11, 19, 20]).

Таким образом, нами на примере синтеза ряда ароматических аналогов ретиналя продемонстрирована высокая эффективность использования предложенного ранее защищенного ациклического синтона (I) состава C_{10} .

В заключение следует отметить, что все полученные в настоящей работе альдегиды 13-цис и транс-рядов образуют искусственные хромопротеиды с бактериоопсином в составе пурпурных мембран *Halobacterium halobium* [1]. Сравнение спектральных свойств альдиминов на основе синтезированных полненалей и соответствующих аналогов бактериородопсина будет опубликовано позднее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все спектральные исследования проводили при 20° С. ИК-спектры снимали на приборах Perkin – Elmer 257 (Англия) или Shimadzu IR-435 (Япония) в пленке или в виде пасты с вазелиновым маслом, УФ-спектры – на спектрофотометрах Hitachi EPS-3T или Shimadzu UV-240 (Япония) в метаноле. Спектры ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР регистрировали на приборе Bruker WM-250 (ФРГ) в дейтерохлороформе, в качестве внутренних стандартов использовали соответственно гексаметилендиоксан (δ 0,055 м.д.) и дейтерохлороформ (δ 77,70 м.д.), а для ^{31}P -ЯМР-спектров внешним стандартом служил 85% раствор ортофосфорной кислоты в $^2\text{H}_2\text{O}$ (δ 0,0 м.д.). Масс-спектры получены на приборах Varian MAT-CN-6 или Finnigan 4021 (США). При описании ^1H -ЯМР-спектров приняты следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квартет, м – мультиплет. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, ФРГ) в системах: гексан – эфир, 1:1 (А), 1:2 (Б); пятна обнаруживали опрыскиванием хроматограмм серной кислотой или 3% спиртовым раствором ваннлина с серной кислотой, а также в УФ-свете. Скапирование пятен проводили на денситометре TLC-Scanner (Camag, Швейцария). Для колоночной хроматографии использовали нейтральную окись алюминия IV степени активности по Брокмау (Reanal, ВНР) и силикагель L 100/250 мкм (Сметарол, ЧССР). ВЭЖХ проводили на колонках (150×4 мм) Армсорб ВЭЖХ-СИ-6-10 (СССР), используя в качестве детектора дифференциальный рефрактометр (Knauer, ФРГ).

Получение фосфониевых солей (II)–(IX). а) Эквимолярную смесь бромистого бензила или его производных (0,015–0,05 моль) и трифенилфосфина (0,015–0,05 моль) в 100 мл сухого толуола нагревали 5 ч при 110°С, охлаждали до 20°С, добавляли 150–200 мл сухого эфира, осадок отсасывали, промывали эфиром, кристаллизовали из смеси эфир–метанол, 10:1. Все фосфониевые соли получали в виде бесцветных кристаллов, которые перед реакцией олефинирования высушивали при 0,02 мм рт. ст. и 100°С в течение 8–10 ч.

б) Эквимолярную смесь бензильного спирта или его замещенных производных (0,02–0,05 моль) и бромидрата трифенилфосфина (0,02–0,05 моль) в 150 мл сухого толуола нагревали 20–30 ч при 110°С до исчезновения в реакционной смеси исходного спирта, что фиксировали с помощью ТСХ в хлороформе; выделение соединений производили как описано в методе а. Значения выходов, температуры плавления, данные элементного анализа и ³¹P-ЯМР-спектров полученных солей (II)–(IX) приведены в табл. 1.

Ароматические аналоги 13-цис-11,12-дидегидроретинола (XI)–(XVIIa, б) (стандартная методика). Раствор известной концентрации *n*-бутиллития в пентане (всего 7,8 ммоль) при перемешивании в атмосфере аргона и –40÷–30°С разбавляли 25 мл сухого тетрагидрофурана, затем вносили за 20 мин порциями, используя сосуд Шленка, порошок соответствующей фосфониевой соли (всего 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при той же температуре и добавляли раствор 6,4 ммоль альдегида (I) в 15 мл тетрагидрофурана, выдерживали 40 мин, постепенно поднимая температуру до 20°С, и выливали в 100 мл воды. Смесь экстрагировали эфиром (3×80 мл), объединенные экстракты промывали водой до рН 7, растворитель удаляли. Остаток растворяли в 50 мл смеси ацетон–насыщенный водный раствор NH₄F, 3:1, и интенсивно перемешивали 3 ч при 20°С. Смесь экстрагировали хлороформом (3×100 мл), объединенные экстракты промывали водой до рН 7, высушивали Na₂SO₄, растворитель удаляли. Остаток хроматографировали на силикагеле (соотношение вещество–сорбент 1:100), элюируя вещество смесью гексан–эфир с градиентом последнего от 0 до 50%. Фракции, содержащие 7-транс- и 7-цис-изомеры ароматических аналогов 13-цис-11,12-дидегидроретинола (XIa, б)–(XVIIa, б), объединяли, упаривали и сушили при 0,03 мм рт. ст. Суммарные выходы, соотношение образующихся изомеров выделенных соединений приведены в табл. 2, значения температуры плавления, *R_f*, данные УФ- и масс-спектрометрии – в табл. 5, параметры ¹H-ЯМР-спектров – в табл. 4.

Исследование влияния условий проведения олефинирования по Виттигу на стереоселективность реакции (полученные результаты приведены в табл. 5). Олефинирование по Виттигу альдегида (I) пиллом, генерированным из 4-хлорбензилтрифенилфосфонийбромидом (VIII) под действием различных оснований – метилата натрия, гидрида натрия и бис(триметилсилил)амида калия (опыты 2, 4, 5), – проводили по общей методике: к 20 мл сухого тетрагидрофурана добавляли, используя сосуд Шленка, 1,3 экв. соответствующего основания, охлаждали до –40÷–30°С и при той же температуре и перемешивании из другого сосуда Шленка вносили порциями за 30 мин 0,42 г 4-хлорбензилтрифенилфосфонийбромидом (VIII). Реакционную смесь выдерживали 1,5 ч и добавляли раствор 0,31 г альдегида (I) в 15 мл тетрагидрофурана. Через 1–2 ч реакционную смесь обрабатывали, как указано в предыдущем эксперименте.

Гидрид натрия в диметилсульфоксиде (димсилнатрий) (опыт 3). Суспензию гидрида натрия в минеральном масле с содержанием активного вещества 60% (всего 32 мг) промывали при 20°С сухим пентаном (2××5 мл), добавляли 15 мл сухого свежеперегнанного диметилсульфоксида и нагревали 30 мин при 65°С (до прекращения выделения водорода). Полученный раствор димсилнатрия охлаждали до 20°С и добавляли к нему 0,25 г фосфониевой соли (VIII), порциями за 20 мин, используя сосуд Шленка, перемешивали 20 мин и затем быстро приливали раствор 0,19 г

Параметры ¹H-ЯМР-спектров полиналей (XXVa, б) – (XXXIa, б)

Таблица 9

Соединение	R	Изомер	Химические сдвиги протонов, δ, м. д.													Дополнение				
			КССВ, γ, Гц																	
			7-Н	8-Н	10-Н	11-Н	12-Н	14-Н	15-Н	19-СН ₃	²⁰ -СН ₃ *	1,5-Н	2,4-Н	7-Н 8-Н	10-Н 11-Н		11-Н 12-Н	14-Н 15-Н	1-Н 2-Н	4-Н 5-Н
(XXVa)		13-цис-	6,80	6,67	6,35	7,04	7,36	5,25	10,21	2,08	2,15	7,38	6,88	16,5	14,5	8,0	8,5	8,5	8,5	СН ₃ O
(XXVб)		полностью- транс-	6,78	6,66	6,34	7,14	6,39	5,98	10,10	2,08	2,33	7,38	6,87	16,5	14,5	8,0	8,5	8,5	8,5	3,82 м. д. СН ₃ O
(XXVIa)		13-цис-	6,87	6,69	6,37	7,04	7,32	5,85	10,20	2,08	2,15	7,34	7,14	16,0	15,0	8,0	8,0	8,0	8,0	3,81 м. д. 3-СН ₃
(XXVIб)		полностью- транс-	6,85	6,69	6,33	7,14	6,41	5,99	10,10	2,09	2,34	7,34	7,14	16,0	15,0	8,0	8,0	8,0	8,0	2,34 м. д. 3-СН ₃
(XXVIIa)		13-цис-	6,88	6,70	6,38	7,04	7,33	5,86	10,21	2,09	2,15	7,37	—	16,0	15,5	8,0	—	—	—	2,34 м. д. (СН ₃) ₃ С
(XXVIIб)		полностью- транс-	6,87	6,70	6,34	7,15	6,40	5,99	10,10	2,09	2,33	7,37	—	16,0	15,5	8,0	—	—	—	1,32 м. д. (СН ₃) ₃ С
(XXVIIIa)		13-цис-	6,84	6,69	6,39	7,04	7,46	5,88	10,23	2,10	2,17	7,15	7,03	16,0	15,0	8,2	8,5	8,5	8,5	1,31 м. д. I ₂ СН ₂ F
(XXVIIIб)		полностью- транс-	6,82	6,68	6,36	7,15	6,43	6,05	10,12	2,10	2,35	7,42	7,03	16,2	15,5	8,2	8,5	8,5	8,5	8,5 Гц I ₂ СН ₂ F
(XXIXa)		13-цис-	6,90	6,75	6,39	7,06	7,37	5,87	10,23	2,11	2,16	—	—	16,0	15,5	8,0	—	—	—	5,5 Гц 7,39 м. д. (аром.)
(XXIXб)		полностью- транс-	6,90	6,72	6,36	7,15	6,44	6,00	10,12	2,11	2,35	—	—	16,0	15,5	8,4	—	—	—	7,32 м. 7,44 м. д. (аром.)
(XXXa)		13-цис-	6,88	6,67	6,45	7,04	7,35	5,89	10,22	2,10	2,17	7,38	7,30	16,0	15,5	8,0	8,5	8,5	8,5	1,5-СН ₃ 2,31 м. д. 3-СН ₃
(XXXб)		полностью- транс-	6,88	6,66	6,37	7,14	6,44	6,01	10,12	2,10	2,35	7,38	7,30	16,0	15,5	8,0	8,5	8,5	8,5	2,27 м. д. 1,5-СН ₃
(XXXIa)		13-цис-	6,75	6,40	6,29	7,06	7,33	5,87	10,21	2,12	2,17	—	6,89	16,4	15,0	8,0	—	—	—	2,29 м. д. 3-СН ₃
(XXXIб)		полностью- транс-	6,73	6,37	6,24	7,15	6,40	5,98	10,10	2,12	2,33	—	6,88	16,0	15,0	8,0	—	—	—	2,27 м. д. 3-СН ₃

* γ 1,0–1,5 Гц.

альдегида (I) в 10 мл диметилсульфоксида, выдерживали 20 мин и обрабатывали по стандартной схеме.

K_2CO_3 в диоксанае (опыт 6). Суспензию 1,0 г K_2CO_3 , 0,3 г фосфониевой соли (VIII) и 0,23 г альдегида (I) в 20 мл диоксана, содержащего 0,2 мл воды, нагревали при кипении в атмосфере аргона 7 сут. Реакционную смесь обрабатывали как указано выше.

K_2CO_3 в тетрагидрофуране или дихлорметане (опыты 7–10). К суспензии 1,0 г K_2CO_3 , 0,3 г фосфониевой соли (VIII) и 0,23 г альдегида (I) в 40 мл сухого тетрагидрофурана (или 30 мл сухого дихлорметана) добавляли 50 мкл 18-краун-6 (или 100 мг тетрабутиламмонийиодида) и интенсивно перемешивали в атмосфере аргона в течение времени, указанного в табл. 5. Последующую обработку проводили как указано в опыте 1.

1,2-Эпоксипропан (опыт 11). В стеклянный вкладыш автоклава объемом 50 мл помещали смесь 0,38 г фосфониевой соли (VIII), 0,29 г альдегида (I) в 10 мл сухого дихлорметана и 2 мл 1,2-эпоксипропана. Автоклав нагревали 8 ч при 80° С, охлаждали до 20° С, содержимое упаривали, остаток растворяли в 100 мл эфира и последующую обработку проводили по стандартному методу.

Аналоги 13-цис-11,12-дидегидроретиналя (XVIII)–(XXIV) получали по следующей общей методике. К раствору 0,5–1,5 ммоль аналога дегидроретиналя в 50 мл сухого бензола добавляли активный оксид марганца (IV) (весовое соотношение спирт – окислитель 1 : 5) и суспензию интенсивно перемешивали 3–6 ч в атмосфере аргона при 20° С. Реакционную смесь выливали на слой окиси алюминия (3 см) на фильтре, промывали 150 мл сухого эфира, фильтрат упаривали и остаток кристаллизовали из смеси пентан – эфир, 10 : 1. Выходы, значения температуры плавления, R_f , данные УФ- и масс-спектров полиенов (XVIII)–(XXIV) приведены в табл. 6, параметры 1H -ЯМР-спектров – в табл. 7.

13-цис-Изомеры полиеновых альдегидов (XXVa)–(XXXIa). Гидрирование $C\equiv C$ -связи в молекулах ароматических аналогов 11,12-дидегидроретиналя (XVIII)–(XXIV) проводили по следующей общей методике. К раствору 0,5 ммоль альдегида в 15 мл гексана прибавляли 150 мкл 0,37 М раствора хинолина в гексане и 50 мг катализатора Липдлара, гидрировали в замкнутой системе при перемешивании. После поглощения 12,6 мл водорода (105% от расчетного) катализатор отделяли, промывали на фильтре гексаном (2×10 мл), к фильтрату добавляли 2 мг ионола и кипятили 1 ч в атмосфере аргона в темноте. Растворитель удаляли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смеси гексан – эфир. Выходы количественные. Значения температуры плавления, R_f , данные УФ- и масс-спектров приведены в табл. 8, параметры 1H -ЯМР-спектров – в табл. 9.

полностью-транс-Изомеры полиеновых альдегидов (XXVб)–(XXXIб). Раствор 0,1 ммоль 13-цис-изомера соответствующего полиенала (XXVa)–(XXXIб) в 25 мл гексана нагревали 2 ч при кипении в присутствии 2 мг иода. Растворитель удаляли, остаток подвергли препаративной ТСХ в системе гексан – эфир, 3 : 1. Зону с меньшей, чем у 13-цис-изомеров, подвижностью отделяли, вещество элюировали эфиром, растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из пентана. Значения температуры плавления, R_f , данные УФ- и масс-спектров приведены в табл. 8, параметры 1H -ЯМР-спектров – в табл. 9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мицнер Б. И., Ходонов А. А., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. Биоорган. химия, 1986, т. 12, № 1, с. 5–53.
2. Ходонов А. А., Первушина Е. А., Мицнер Б. И., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 3, с. 408–414.
3. Пат. 1048568 (ФРГ)/Wittig G., Schöllkopf U., Pommer H. Заявл. 9.05.1957; НКИ К11207/03.
4. Пат. 220133 (Австрия)/Truscheit E., Eietter K. Заявл. 23.06.1960; НКИ К112с,3.
5. Kosolapoff G. M., Maier L. Organic phosphorus compounds. V. 2, ch. 4. N. Y.: Wiley Intersci., 1972, p. 189–508.
6. Grim S. O., McFarlane W., Davidoff E. F., Marks T. J. J. Phys. Chem., 1966, v. 70, № 2, p. 581–584.
7. Jones R. A., Talmel M. A. Austral. J. Chem., 1965, v. 18, № 6, p. 903–906.

8. Джонсон А. Химия ялидов. М.: Мир, 1969, с. 144–208.
9. Schlosser M. In: Topics in stereochemistry. V. 5/Eds Eliel E. L., Allinger N. L. N. Y.: J. Wiley Inc., 1970, p. 1–30.
10. Gosney I., Rowley A. G. In: Organophosphorus reagents in organic synthesis/Ed. Cadogan J. I. G. L.: Acad. Press. 1979, p. 17–154.
11. Liu R. S. H., Asato A. E. Tetrahedron, 1984, v. 40, № 11, p. 1931–1969.
12. Buddrus J. Chem. Ber., 1974, B. 107, № 6, S. 2050–2061.
13. Buddrus J., Kimpenhaus W. Chem. Ber., 1974, B. 107, № 6, S. 2062–2078.
14. Delmas M., Le Bigot J., Gaset A. Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 50, p. 4831–4834.
15. Le Bigot J., Delmas M., Gaset A. Synth. Commun., 1982, v. 12, № 2, p. 107–112.
16. Яновская Л. А., Юфур С. С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982, с. 131–136.
17. Boden R. M. Synthesis, 1975, № 12, p. 784.
18. Matsumoto H., Asato A. E., Denny M., Baretz B., Yen Y.-P., Tong D., Liu R. S. H. Biochemistry, 1980, v. 19, № 20, p. 4589–4594.
19. Palet D. J. Nature, 1969, v. 221, p. 825–828.
20. Velter W., Englert G., Rigassi N., Schwieter U. In: Carotenoids/Ed. Isler O. Basel: Birkhauser, 1971, ch. 4, p. 204–243.

Поступила в редакцию
10.IV.1986

AROMATIC ANALOGUES OF 13-*cis*- AND *trans*-RETINALS

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

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

Aromatic analogues of 13-*cis*- and 13-*trans*-retinals were obtained from 2*E*,6*Z*-2,6-dimethyl-8-triphenylsilyloxyocta-2,6-dien-4-yn-1-al by olefination with ylids produced from substituted benzylphenylphosphonium bromides. The effect of the reaction conditions on yields of the resulting 7-*cis*- and 7-*trans*-analogues of 13-*cis*-11,12-didehydroretinol and on their ratios in the reaction mixtures was investigated. The conditions were found for direct transformation of the above didehydroretinols into aromatic 13-*cis*-polyenals, which could be further isomerized in the presence of iodine to give corresponding *trans*-polyenals.