



УДК 547.382.3.057

## СИНТЕЗ 9-(4-МЕТОКСИ-2,3,6-ТРИМЕТИЛФЕНИЛ)-3,7-ДИМЕТИЛ-2E,4E,6E,8E-НОНАТЕТРАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Макин С. М., Микерин И. Е., Шаврыгина О. А.,  
Ланина Т. И.*

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

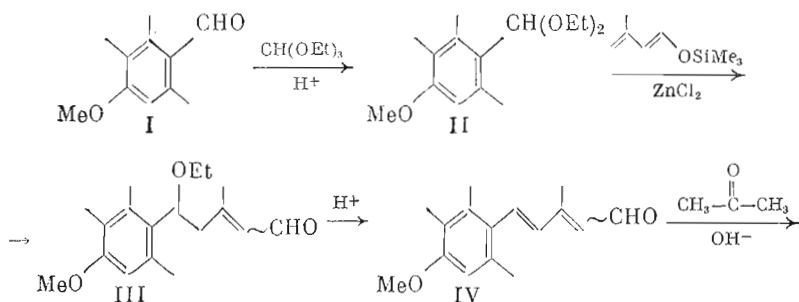
Исследована стереохимия конденсации диэтилацеталь 4-метокси-2,3,6-триметилбензальдегида с 1-триметилсилилокси-3-метил-1,3-бутадиеном в присутствии  $ZnCl_2$  в качестве катализатора. Осуществлен синтез 2*Z,4E*- и 2*E,4E*-изомеров 5-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3-метил-2,4-пентадиенала. Конденсацией последнего с ацетоном в щелочной среде получен 8-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-6-метил-3*E,5E,7E*-октатриен-2-он, который на основе реакции с этоксиэтилмагнийбромидом превращен в этиловый эфир 9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2*E,4E,6E,8E*-нонатетраеновой кислоты. Его последующий гидролиз привел к целевой кислоте.

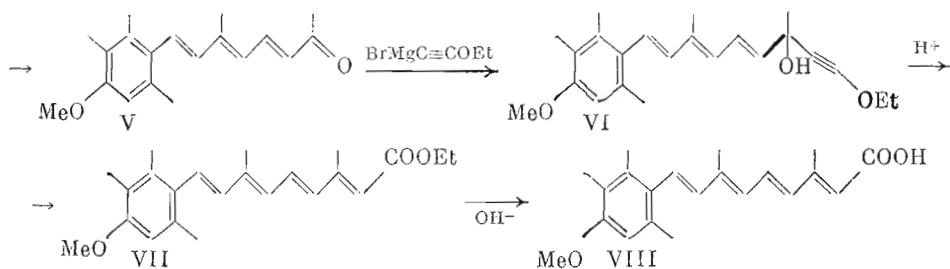
9-(4-Метокси - 2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил - 2*E,4E,6E,8E*-нонатетраеновая кислота, ее этиловый эфир и некоторые другие производные относятся к наиболее перспективным соединениям класса ароматических ретиноидов, получивших в настоящее время практическое применение в онкологии и иммунологии, так как значительно превосходят по своей биологической активности природную ретиноевую кислоту [1, 2].

Ранее различными авторами было предложено несколько вариантов синтеза этого важного ретиноида, базирующихся в основном на использовании реакции Виттига или ее фосфатной модификации Хорнера по принципу конденсации синтонов:  $C_{10}+C_{10}$  [3],  $C_{13}+C_7$  [4],  $C_{15}+C_5$  [5, 6]. Описан также сульфонильный метод, основанный на взаимодействии 4-(фенилсульфонил)метил-4-метокси-2,3,6-триметилбензола с этиловым эфиром 8-бром-3,7-диметил-2,4,6-нонатетраеновой кислоты (принцип  $C_{19}+C_{10}$ ) [3].

Указанные методы наряду с их достоинствами имеют и существенные недостатки. К ним прежде всего относится отсутствие стереоспецифичности реакции (во всех случаях образуется смесь *Z,E*-изомеров по вновь возникающей двойной связи), необходимость использования сильных щелочных агентов, многостадийность и сложность синтеза бифункциональных  $C_5$ ,  $C_7$ ,  $C_{10}$ -полнценных синтонов.

Предлагаемый нами метод синтеза 9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2*E,4E,6E,8E*-нонатетраеновой кислоты основан на конденсации ацеталей ароматических альдегидов с 1-триметилсилилокси-3-метил-1,3-бутадиеном и является развитием наших прежних работ по синтезу ароматических аналогов ретиноевой кислоты [7, 8]. Он включает использование доступных реакций по следующей схеме:





При взаимодействии 4-метокси-2,3,6-триметилбензальдегида (I) с этилортоформатом в среде этанола в присутствии фосфорной кислоты был получен диэтилацеталь 4-метокси-2,3,6-триметилбензальдегида (II) с выходом 84%. Его конденсировали с 1-триметилсилилокси-3-метил-1,3-бутадиеном в присутствии 10% раствора хлористого цинка в этилацетате, взятом в каталитическом количестве, при 40°С по разработанной ранее в нашей лаборатории методике [9]. При этом был получен 5-этоксис-5-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3-метил-2-пентеналь (III) с выходом 83% в виде смеси *2E*- и *2Z*-изомеров. Строение и изомерный состав полученного соединения (III) были установлены с помощью спектра ПМР, в котором сигналы метильной группы *E*-изомера наблюдаются при 2,40 м.д., а сигналы *Z*-изомера — при 2,18 м.д. с соотношением интенсивностей 6:4. Отнесение сигналов сделано по ранее установленным закономерностям для *E*- и *Z*-изомеров тризамещенной этиленовой связи [10]. В УФ-спектре  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного  $\delta$ -этоксальдегида (III) наблюдается максимум поглощения при 242 нм, характерный для такого типа хромофора.

Следует отметить, что подход к синтезу полиеновых структур путем конденсации ацеталей с 1-триметилсилилокси-1,3-диенами ранее был использован японскими химиками [11]. Однако предложенные авторами условия проведения реакции (более чем эквивалентные количества катализаторов  $TiCl_4$  и  $Ti(изо-OC_3H_7)_4$ ); по отношению к взятому ацеталю и низкая температура проведения синтеза (–78°С) делают этот метод малоприменимым для практической реализации.

При нагревании смеси изомерных этоксальдегидов (III) с 90% уксусной кислотой образуется 5-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3-метил-2,4-пентадиеналь (IV) с выходом 48% в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров по концевой двойной связи. Индивидуальные изомеры были выделены в кристаллическом состоянии с помощью колоночной хроматографии. На основании данных спектров ПМР хроматографически более подвижный изомер с т.пл. 69–70°С отнесен к *2Z*-ряду, а менее подвижный с т.пл. 43–44°С — к *2E*-ряду. Для ПМР-спектра изомера *2E*-ряда характерен сдвиг сигнала протонов  $CH_3$ -группы при атоме C3 на 0,17 м.д. в область слабого поля, а сигнала протона H4 — на 0,93 м.д. в сторону сильного поля по сравнению с соответствующими сигналами протонов в ПМР-спектре *2Z*-изомера. Отнесение изомеров к *2E*- и *2Z*-конфигурациям согласуется с данными спектров ПМР для аналогичных соединений природной структуры [12].

Конденсацией 5-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3-метил-*2E,4E*-пентадиенала (IV) с ацетоном в щелочной среде был получен с выходом 85% 8-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-6-метил-*3E,5E,7E*-октатриен-2-он (V), имеющий, по данным спектра ПМР, *E*-конфигурацию всех кратных связей. Переход к целевым соединениям (VII) и (VIII) осуществлен путем взаимодействия триелона (V) с этоксиэтилмагнийбромидом аналогично описанному нами ранее для других ароматических аналогов ретиноевой кислоты [8]. Образующийся этоксиэтилкарбинол (VI) без выделения обрабатывался 10% серной кислотой, в результате чего был получен с выходом 48% этиловый эфир 9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-*2E,4E,6E,8E*-нонатетраеновой кислоты (VII) в виде индивидуального изомера, что установлено по данным ПМР- и УФ-спектров. Обработка эфира (VII) спиртовым раствором едкого натра привела к 9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-*2E,4E,6E,8E*-нонатетраеновой кислоте

те (VIII). Физические константы понатетраеновой кислоты (VIII) и ее этилового эфира (VII) согласуются с описанными в литературе для этих соединений, полученных другим путем [13].

Таким образом, предлагаемый метод синтеза 9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2*E*,4*E*,6*E*,8*E*-понатетраеновой кислоты (VIII) является стереоспецифичным и позволяет получать данную кислоту в сравнительных количествах.

### Экспериментальная часть

УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV-VIS в этаноле, ИМР-спектры — на приборах Bruker H-90 и Bruker CXP-200 (ФРГ) при 40° С в CDCl<sub>3</sub>, в качестве внутреннего стандарта использовали гексаметилдисилоксан (δ 0,055 м.д.). Для адсорбционной хроматографии использовали силикагель L 40/100 мкм (Чехарол, ЧССР). Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках Silufol-UV<sub>254</sub> (Kavalier, ЧССР) в системе гексан — эфир, 2 : 1.

*Диэтилацеталь 4-метокси-2,3,6-триметилбензальдегида (II)*. Смесь 9,0 г 4-метокси-2,3,6-триметилбензальдегида (I) [13], 7,5 г этилортоформата, 3 мл этанола и 0,1 мл 85% ортофосфорной кислоты выдерживали 72 ч при 20° С, нейтрализовали этилатом натрия и перегоняли. Получали 10,6 г (84%) диэтилацетали (II), т. кип. 140–142° С при 10 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4928. Найдено, %: С 71,36; Н 9,69. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 71,43; Н 9,52.

*5-Этокси-5-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3-метил-2-пентеналь (III)*. К смеси 10,6 г диэтилацетали (II) и 1,1 мл 10% раствора хлористого цинка в этилацетате в токе сухого азота при 40° С по каплям добавляли 6,3 г 1-триметилсилилокси-3-метил-1,3-бутадиена [9]. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 2 ч, охлаждали, нейтрализовали 5% раствором поташа, экстрагировали эфиром (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили сульфатом магния и растворитель удаляли. Остаток перегоняли и получали 9,13 г (83%) соединения (III), т. кип. 138–140° С при 0,05 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,5310. УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  242 нм; ИМР (δ, м.д.): *E*-изомер — 10,15 (1H), 5,96 (2H), 2,40 (3CH<sub>3</sub>), 2,50 (4H), 4,41 (5H), 3,29 (CH<sub>2</sub> в OEt), 1,11 (CH<sub>3</sub> в OEt), 3,82 (OCH<sub>3</sub>, аром.), 6,57 (5H, аром.), 2,23 (2CH<sub>3</sub>, аром.), 2,15 (3CH<sub>3</sub>, аром.), 2,28 (6CH<sub>3</sub>, аром.); *Z*-изомер — 9,84 (1H), 2,18 (3CH<sub>3</sub>). Соотношение изомеров 2*E* : 2*Z* = 6 : 4. Найдено, %: С 78,69; Н 9,40. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78,83; Н 9,48.

*5-(4-Метокси-2,3,6-триметилфенил)-3-метил-2,4-пентадиеналь (IV)*. Смесь 9,28 г альдегида (III), 48 г ледяной уксусной кислоты, 4,7 г ацетата натрия и 3,1 мл воды нагревали при перемешивании в токе азота 5 ч при 95–98° С. Реакционную смесь охлаждали, выливали в 300 мл ледяной воды и экстрагировали эфиром (2×150 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали водой, сушили сульфатом магния и растворитель удаляли. Остаток хроматографировали на колонке с 200 г силикагеля, элюируя вещество смесью гексан — эфир в градиенте последнего от 0 до 30%. Получили 2,1 г (27%) 2*E*,4*E*-изомера (IV), т. пл. 43–44° С,  $R_f$  0,42, и 1,7 г (21%) 2*Z*,4*E*-изомера (IV), т. пл. 69–70° С,  $R_f$  0,54. УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  348 нм (2*E*,4*E*-изомер),  $\lambda_{\text{макс}}$  342 нм (2*Z*,4*E*-изомер); ИМР (δ, м.д.): 2*E*,4*E*-изомер — 10,15 (1H), 5,97 (2H), 6,30 (4H), 7,15 (5H), 2,40 (3CH<sub>3</sub>),  $J_{1,2}$  8,2 Гц,  $J_{3,5}$  16,5 Гц; 2*Z*,4*E*-изомер — 10,22 (1H), 5,92 (2H), 7,23 (4H), 7,04 (5H), 2,23 (3CH<sub>3</sub>),  $J_{1,2}$  8,1 Гц,  $J_{3,5}$  16,5 Гц. Найдено, %: 2*E*,4*E*-изомер — С 78,30; Н 8,10; 2*Z*,4*E*-изомер — С 78,09; Н 8,24. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78,22; Н 8,19.

*8-(4-Метокси-2,3,6-триметилфенил)-6-метил-3*E*,5*E*,7*E*-октатриен-2-он (V)*. К раствору 1,1 г 2*E*,4*E*-изомера альдегида (IV) в 30 мл ацетона добавляли 2 мл 10% водного раствора едкого натра. Смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой и растворитель упаривали. Остаток растворяли в 50 мл эфира, промывали водой, сушили сульфатом магния, растворитель удаляли и остаток кристаллизовали из гексана. Выход 1,2 г (85%), т. пл. 103–104° С,  $R_f$  0,25. УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  362 нм; ИМР (δ, м.д.): 2,22 (1CH<sub>3</sub>), 6,15 (3H), 7,63 (4H), 6,36 (5H), 2,18 (6CH<sub>3</sub>), 6,53 (7H), 6,88 (8H), 3,81 (OCH<sub>3</sub>, аром.), 6,56 (5H, аром.), 2,23 (2CH<sub>3</sub>, аром.), 2,14 (3CH<sub>3</sub>, аром.), 2,28 (6CH<sub>3</sub>, аром.),  $J_{7,8}$  15,3 Гц;  $J_{3,4}$  15,0 Гц. Найдено, %: С 80,03; Н 8,37. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 80,28; Н 8,45.

*Этиловый эфир 9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2*E*,4*E*,6*E*,8*E*-понатетраеновой кислоты (VII)*. К раствору магнийбромэтоксацетата, приготовленному из 0,15 г магния, 0,66 г этилбромида, 0,5 г этоксиацетиленца и 30 мл абсолютного эфира, при перемешивании и охлаждении до –10° С в токе сухого азота по каплям добавляли раствор 0,5 г кетона (V) в 30 мл абс. эфира. Реакционную массу перемешивали 4 ч при –5–0° С. Затем к реакционной смеси добавляли 15 мл 10% серной кислоты и перемешивали 1 ч при 20° С. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме при температуре бани не выше 30° С. Остаток хроматографировали на колонке с 40 г силикагеля, элюируя вещество смесью гексан — эфир в градиенте последнего от 0 до 20%. Фракции, содержащие вещество с  $R_f$  0,58, объединяли и упаривали. Получали 0,33 г (48%) соединения (VII), т. пл. 82–83° С, УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  364 нм [3].

ПМР ( $\delta$ , м.д.): 5,77 (2H), 6,30 (4H), 7,01 (5H), 6,23 (6H), 6,59 (8H), 6,67 (9H), 2,35 (3CH<sub>3</sub>), 2,09 (7CH<sub>3</sub>),  $J_{4,5}$  15,1 Гц,  $J_{5,6}$  11,3 Гц,  $J_{8,9}$  16,3 Гц [14].

9-(4-Метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2*E*,4*E*,6*E*,8*E*-нонатетраеновая кислота (VIII). Раствор 0,1 г этилового эфира кислоты (VII) и 0,05 г едкого натрия в 1 мл этанола кипятили 2 ч. Спирт отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл воды. Водный раствор экстрагировали эфиром и подкисляли разбавленной серной кислотой. Выделившуюся кислоту (VIII) экстрагировали эфиром, эфирный экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли и остаток кристаллизовали из спирта. Получали 0,09 г (91%) кислоты (VIII), т.пл. 220–221° С. УФ:  $\lambda_{\text{max}}$  352 нм; ПМР ( $\delta$ , м.д.): 5,79 (2H), 6,32 (4H), 7,02 (5H), 6,22 (6H), 6,54 (8H), 6,68 (9H), 2,36 (3CH<sub>3</sub>), 2,11 (7CH<sub>3</sub>),  $J_{4,5}$  15,1 Гц,  $J_{5,6}$  11,3 Гц,  $J_{8,9}$  16,2 Гц [14].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bollag W.* // *Experientia*. 1974. V. 30. № 10. P. 1198–1200.
2. *Bollag W.* // *Int. J. Vitam. and Nutr. Res.* 1970. V. 40. № 3. P. 299–314.
3. *Bollag W., Ruegg R., Ryser G.* Пат. Бельгии. 1974. № 813002.
4. *Klaus M. J., Rawson B. A.* Пат. США. 1977. № 4061, 656.
5. *Bollag W., Matter A.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1981. V. 359. P. 9–24.
6. *Bollag W., Ruegg R., Ryser G.* Пат. ФРГ. 1975. № 2437607.
7. *Макин С. М., Микерин И. Е., Шаврыгина О. А., Ермакова Г. А., Аршава Б. М.* // Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. Вып. 2. С. 2317–2323.
8. *Макин С. М., Микерин И. Е., Шаврыгина О. А.* // Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. Вып. 2. С. 348–354.
9. *Макин С. М., Шаврыгина О. А., Кругликова Р. И., Микерин И. Е., Нгуен Фьонг Тунг, Ермакова Г. А.* // Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. Вып. 11. С. 2285–2288.
10. *Mukaijma T., Ishida A.* // *Chem. Lett.* 1975. P. 319–322.
11. *Ishida A., Mukaijma T.* // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1977. V. 50. P. 1161–1163.
12. *Tamura S., Nagao M.* // *Planta*. 1969. V. 85. P. 209–212.
13. *Bestmann H. J., Ermann B.* // *Liebigs Ann. Chem.* 1984. S. 1740–1745.
14. *Englert G., Weber S., Kalus M.* // *Helv. chim. acta*. 1978. V. 61. № 7. P. 2697–2708.

Поступила в редакцию  
16.I.1987

#### THE SYNTHESIS OF 9-(4-METHOXY-2,3,6-TRIMETHYLPHENYL)- 3,7-DIMETHYL-2*E*,4*E*,6*E*,8*E*-NONATETRAENIC ACID

MAKIN S. M., MIKERIN I. E., SHAVRYGINA O. A., LANINA T. I.

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

Stereochemistry of the condensation of 4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyde diethyl acetal with 1-trimethylsilyloxy-3-methyl-1,3-butadiene in the presence of ZnCl<sub>2</sub> as a catalyst has been studied. 2*Z*,4*E*-, and 2*E*,4*E*-isomers of 5-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-2,4-pentadienal were synthesised. Condensation of the 2*E*,4*E*-isomer with acetone in an alkaline medium led to 8-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-6-methyl-3*E*,5*E*,7*E*-octatriene-2-one, which upon interaction with ethoxyethylmagnesium bromide was converted into ethyl 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2*E*,4*E*,6*E*,8*E*-nonatetraenoate. The subsequent hydrolysis yielded the title acid.