



УДК 547.381.057

УДОБНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ РЕТИНАЛЯ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПО ТРИМЕТИЛЦИКЛОГКСЕНОВОМУ КОЛЬЦУ

© 2002 г. Е. В. Миронова*, С. В. Леонтьева*, С. В. Шевяков*, С. Г. Алексева*, В. И. Швец*,
О. В. Демина**, И. С. Краснокутская*, Е. И. Финкельштейн*, А. А. Ходонов**

*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 117571,
Москва, просп. Вернадского, 86;

**Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Поступила в редакцию 02.08.2001 г. Принята к печати 08.11.2001 г.

Предложен метод одновременного одностадийного получения трех производных ретиналя: 5,6-диоксо-5,6-секо-, 5,6-дигидро-5,6-эпокси- и 4-оксоретиналей, причем выход первого составляет около 50%. Данные соединения представляют интерес для изучения противоопухолевой активности ретиноидов, получения аналогов бактериородопсина с измененными параметрами фотоцикла и изучения реакционной способности производных ретиналя в процессах окисления кислородом.

Ключевые слова: ретиноиды; окисление кольца; хлорохромат пиридиния.

ВВЕДЕНИЕ

Модификация триметилциклогексенового кольца ретиноидов влияет на их А-витаминную активность, на противоопухолевое действие и токсичность в ряду производных ретиноевой кислоты [1–4], а также на фотохимические свойства и протонный транспорт у соответствующих аналогов бактериородопсина [5, 6] и на функциональную активность аналогов зрительного родопсина [7]. Модифицированные таким образом аналоги ретиналя интенсивно изучались для определения влияния этого функционально значимого элемента структуры молекулы ретиноидов.

Параллельно проводилось исследование реакционной способности ретиноидов и каротиноидов по отношению к различным окислительным агентам, целью которого было выяснение детального механизма антиоксидантного действия ретиноидов. Так, уже в ранних работах для доказательства строения каротиноидов, выделенных из различных природных источников, были описаны методы их окислительной деградации [1, 2]. При этом было показано, что наиболее важное практическое значение имеют процессы окисления [8, 9, 11–13], фотоокисления [14] и эпоксидирования [15, 16] молекулы ретиноида.

Среди известных синтетических методов получения аналогов ретиноидов с различными типами модификации кольца можно выделить два стра-

тегических направления – полный синтез путем сочетания двух или более синтонов с образованием молекулы ретиноида [17–23] или модификацию циклической части уже готового C₂₀-углеродного скелета подходящего предшественника [8–12, 24–27].

Совокупность всех известных способов получения аналогов ретиналя была представлена ранее в наших обзорах [5, 6, 28], а производных ретиноевой кислоты – в книгах [1–3, 17]. Поэтому в настоящей работе будут лишь кратко рассмотрены варианты окислительной модификации триметилциклогексенового кольца ретиналя (I) (см. схему 1).

Первоначально было предложено получать окисленные по кольцу ретиноиды наращиванием полиеновой цепи соответствующего производного β-иона [17–23], однако все описанные синтезы – многостадийны. Позднее было предложено модифицировать структуру коммерчески доступного ретиналя (I) с использованием таких подходов к введению функциональных групп в триметилциклогексеновое кольцо ретиналя (I), как его окисление по положению C₄ [8–11], аллильное бромирование N-бромсукцинимидом [9, 10], эпоксидирование по двойной связи C₅–C₆ [15, 16] или более сложные модификации с введением нескольких заместителей [27].

Среди производных ретиноидов с окисленным кольцом особое место занимают 4-оксопроизводные, которые являются аналогами метаболитов ретиналя и ретиноевой кислоты [8–11] и ценными исходными соединениями для синтеза как 4-гид-

Сокращение: РСС – хлорохромат пиридиния.

#Автор для переписки (тел.: (095) 434-83-55; эл. почта: biotechnology@mtu-net.ru).

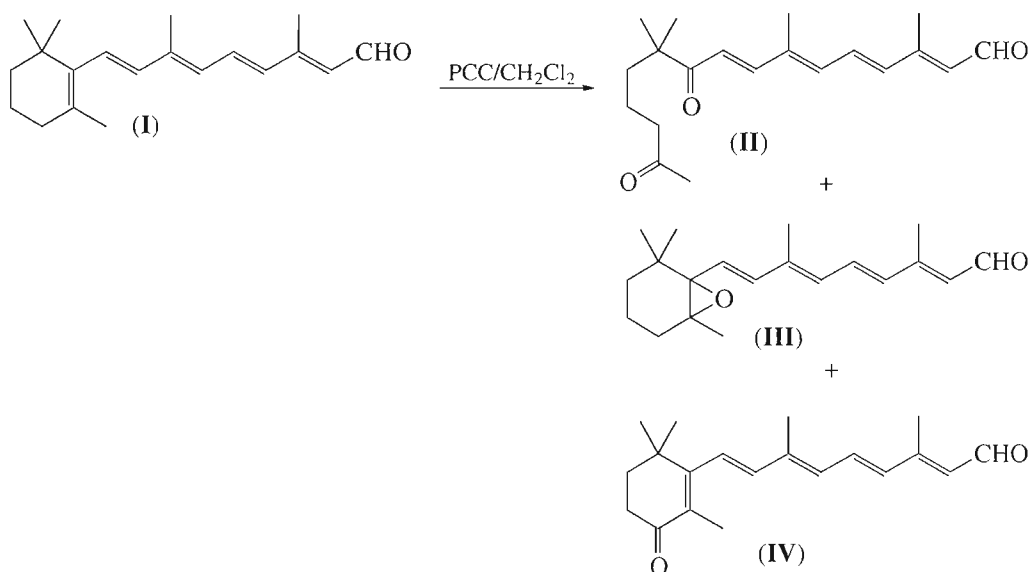


Схема 1. Окисление ретиналя хлорохроматом пиридиния.

роксипроизводных [24], так и 4,4-дифтор- и 3-замещенных аналогов ретиноидов [29, 27].

Как правило, ранее изученные системы окислителей отличались отсутствием выраженной региоселективности и вызывали изомеризацию двойных связей полиеновой цепи, что приводило к сложной смеси продуктов [11, 13, 14, 30]. Препаративное значение получили лишь препараты “активного” диоксида марганца [8–12], приготовленные по различным методикам.

Ранее в нашей лаборатории был изучен процесс направленного аллильного окисления С4-метиленовой группы кольца *all-E*- и *13Z*-изомеров ретиналя при действии “кислой” формы диоксида марганца с образованием соответствующих производных 4-оксоретиналя. Несмотря на широкое варьирование условий (метод приготовления реагента и условия процесса: температура, растворитель, соотношение окислитель–субстрат), конверсия ретиналя не превышала 30–40%. Диоксид марганца не вызывает заметной изомеризации, но основным недостатком является трудность получения препарата окислителя со стандартной окислительной способностью. Это приводит к необходимости дополнительных экспериментов по тестированию каждой новой партии окислителя [9, 10]. Исследования, проведенные в последнее время [11, 12, 30], значительно расширили синтетический потенциал диоксида марганца как окислителя. Особый интерес вызывает работа [12], в которой наблюдали избирательное расщепление полиеновой цепи ретиналя с образованием изомеров альдегида С₁₉ с ретро-расположением системы двойных связей. Однако все наши попытки воспроизвести эти результаты оказались тщетными.

С целью поиска оптимального подбора реагентов для окисления триметилциклогексенового кольца ретиналя мы изучили следующий набор окислителей:

- образцы диоксида марганца, приготовленные по различным методикам в гексане или дихлорметане;
- хлорохромат пиридиния в дихлорметане (PCC/CH₂Cl₂);
- нитрат церия (IV) аммония в дихлорметане;
- сульфат церия (IV) в смеси метанол–вода;
- перманганат калия в бензоле в присутствии 18-краун-6.

Цель настоящего исследования – поиск метода окисления, позволяющего синтезировать с достаточно высокими выходами набор производных ретиналя с модифицированным триметилциклогексеновым кольцом для получения аналогов бактериородопсина, а также для изучения реакционной способности производных ретиналя и соответствующих им аналогов ретиноевой кислоты в процессах окисления молекулярным кислородом. Последние данные необходимы для выбора способов стабилизации ретиноидов при их использовании в виде чистых веществ или комбинированных препаратов [31, 32], поскольку жирорастворимые полиеновые витамины, как правило, легко окисляются молекулярным кислородом, а кинетика этих процессов еще мало изучена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе предлагается одновременное одностадийное получение трех производных ретиналя (схема 1): 5,6-диоксо-5,6-секоретиналя (II),

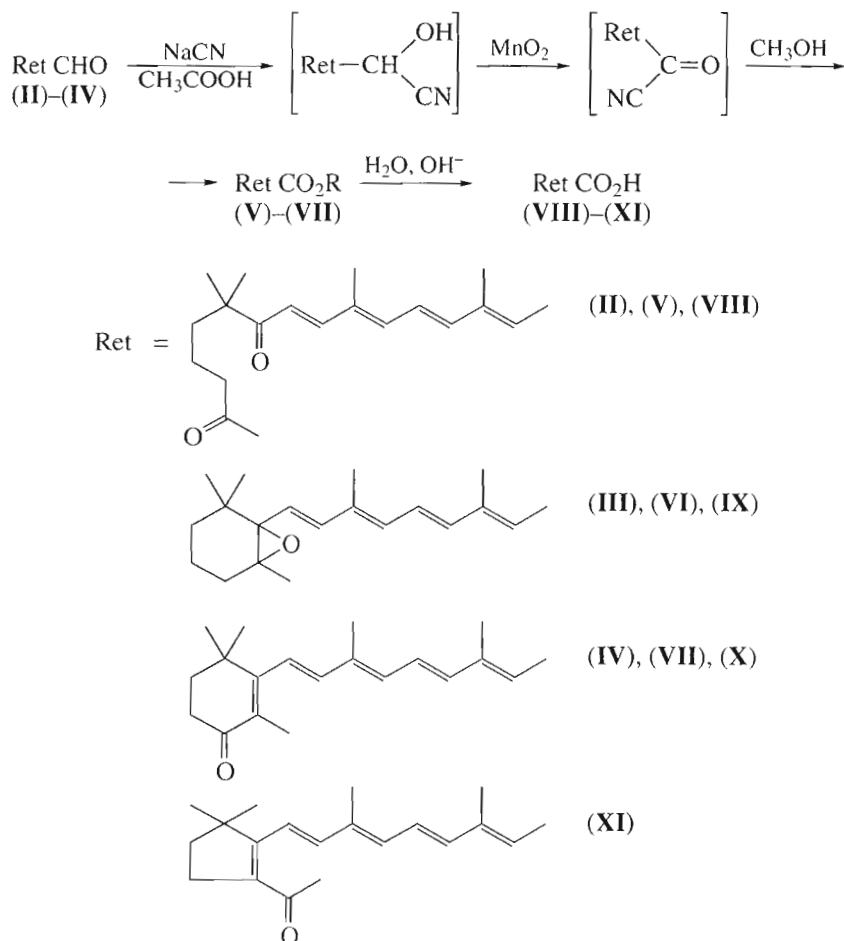


Схема 2. Способ получения аналогов ретиновой кислоты и их метиловых эфиров.

5,6-дигидро-5,6-эпоксириналя (III) и 4-оксоретиналя (IV), а также синтез соответствующих кислот (VIII)–(X) и их метиловых эфиров (V)–(VII) (схема 2).

В условиях окисления перманганатом калия в бензоле ретиналь (I) оказался устойчив (не подвергался модификации в течение 2 недель), а его окисление соединениями церия приводило в основном к получению набора продуктов с укороченной полиеновой цепью. Наиболее интересные результаты, полученные с системой PCC/CH₂Cl₂, будут обсуждены ниже.

Модифицированные ретинали (II)–(IV) получали действием на ретиналь (I) хлорохромата пиридиния в дихлорметане, причем основным продуктом реакции был альдегид (II) (его выход составлял около 50%).

Производные ретиналя (II)–(IV) были превращены в соответствующие метиловые эфиры аналогов ретиновой кислоты (V)–(VII) по методу Кори [33] (схема 2). Омыление метиловых эфиров (V)–(VII) приводило к соответствующим аналогам ретиновой кислоты (VIII)–(X).

Ранее соединения хрома уже использовались для окислительной модификации ретиноидов. Так, авторы работы [13] окисляли ретиновую кислоту и ее этиловый эфир при помощи реактива Джонса (раствор H₂CrO₄ в ацетоне). При этом в сильно-кислой среде процесс окисления идет через перегруппировку 5,6-эпоксида в 5,8-фураноидное производное с последующим расщеплением связи C7–C8, что приводит к получению смеси продуктов с низкими выходами (так, выход 5,6-диоксо-5,6-секоретинальной кислоты (VIII) составил 0.8%, а ее этилового эфира – 12.6%).

Целевые вещества были получены с достаточно низкими выходами и при окислении ретинилидендимедона [25] бихроматом пиридиния. Выход 2-(5,6-диоксо-5,6-секоретинилиден)димедона составил в этом случае 34%, а из него был получен соответствующий альдегид (II) с выходом 12.6% (в пересчете на ретинилидендимедон).

Интересно отметить, что в работе [26] для синтеза окисленных ретиноидов использовали в качестве окислителя систему PCC/CH₂Cl₂. Однако в этом случае исходным соединением был 4-гидро-

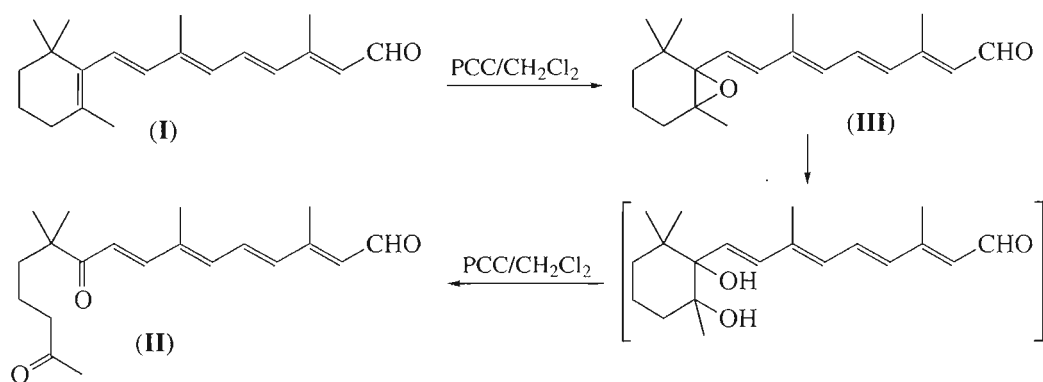


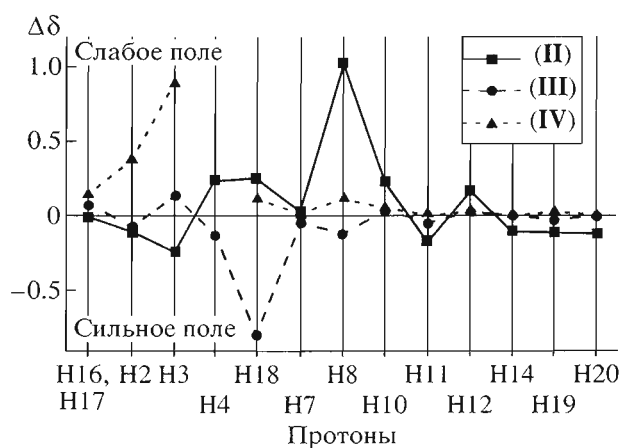
Схема 3. Возможный механизм реакции окисления ретиналя хлорохроматом пиридиния.

ксеретиналя, а продуктом реакции – 4-оксоретиналя (IV) (выход 50%). Вероятно, в данном случае отсутствие окислительного раскрытия триметилциклогексенового кольца объясняется тем, что исходным было производное ретиналя, предварительно окисленное по четвертому положению.

В нашем случае при окислении немодифицированного ретиналя в системе PCC/CH₂Cl₂ в основном происходит избирательное расщепление C5–C6-двойной связи триметилциклогексенового кольца с образованием 5,6-диоксо-5,6-секоретиналя (II) с выходом 47%. Кроме того, из реакционной смеси были выделены 4-оксо- (IV) (7%) и 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиналь (III) (19%). Следует отметить, что в данном случае процесс раскрытия триметилциклогексенового кольца происходит в сравнительно мягких условиях через стадии образования промежуточных 5,6-эпоксида и гликоля (схема 3), что подтверждается нали-

чием в реакционной смеси некоторого количества 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиналя (III).

Строение полученного соединения (II) было доказано спектральными методами: в спектре ¹³C-ЯМР наряду с сигналом альдегидной группы (190.6 м.д.) присутствуют два дополнительных сигнала карбонильной группы (203.6 и 208.2 м.д.), а в спектре ¹H-ЯМР отмечено наличие сигналов протонов всех фрагментов молекулярной структуры (II) (см. таблицу). Дополнительным подтверждением строения diketона (II) служат электронные спектры в метаноле: так, максимум поглощения аналога (II) (364 нм, сдвиг в коротковолновую область на 16 нм относительно немодифицированного ретиналя (I)) свидетельствует об уменьшении длины цепи сопряжения на одну двойную связь. При сравнении ¹H-ЯМР-спектров основных продуктов реакции окисления (II)–(IV) с параметрами соответствующего спектра исходного ретиналя (I) (данные представлены на рисунке) можно выделить следующие тенденции: у 5,6-диоксо-5,6-секоретиналя (II) сигналы H3 и H11 смещены в сильное поле ($\Delta\delta$ –0.24 и –0.18 м.д. соответственно), а сигналы H4, H18, H8 и H12 – в область слабого поля ($\Delta\delta$ 0.24, 0.25, 1.03 и 0.16 м.д. соответственно); для спектра 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиналя (III) характерны слабополюсные сдвиги сигналов H3 ($\Delta\delta$ 0.14 м.д.) и сильнополюсные H4, H18, H8 ($\Delta\delta$ –0.13, –0.78, –0.13 м.д.), а также отмечена неэквивалентность метильных (H16, H17) групп (δ 1.16 и 1.11 м.д.), которая не наблюдается у большинства аналогов ретиналя. Для 4-оксоретиналя (IV) отмечены слабополюсные сдвиги сигналов H2 и H3 ($\Delta\delta$ 0.37 и 0.89 м.д.).



Зависимость изменения химических сдвигов сигналов протонов в спектрах ¹H-ЯМР 5,6-диоксо-5,6-секоретиналя (II), 5,6-дигидро-5,6-эпокси- (III) и 4-оксо- (IV) производных ретиналя от типа модификации триметилциклогексенового кольца (относительно немодифицированного ретиналя (I)).

Синтезированный таким образом 5,6-диоксо-5,6-секоретиналь (II) является перспективным исходным соединением для введения различного рода меток и репортерных групп в молекулы ретиноидов, а производные (III) и (IV) представляют интерес для исследования ретиноид-белковых комплексов и кинетики процесса автоокисления ретиноидов.

Параметры ^1H -ЯМР (δ , м.д., вид сигнала, J , Гц) спектров ретиноидов (I)–(XI)

Номер	H16, H17 (6H)	H2 (2H)	H3 (2H)	H4 (2H)	H8 (1H)	H10 (1H)	H11 (1H)	H12 (1H)	H14 (1H)	H15 (1H)	H19 (3H)	H20 (3H)	OCH ₃ (3H)	
(I)	1.03, с	1.48, м	1.61, м	2.03, т, 6.5	6.36, д, 16.5	6.18, д, 16.5	6.20, д, 12.0	7.15, дд, 12.0/15.4	6.37, д, 15.4	5.98, д, 8.0	10.12, д, 8.0	2.03, с	2.33, с	–
(II)	1.02, с	1.37, м	1.37, м	2.27, т, 6.0	6.39, д, 15.0	7.21, д, 15.0	6.42, д, 11.0	6.97, дд, 11.0/15.0	6.53, д, 15.0	5.87, д, 8.0	9.97, д, 8.0	1.91, с	2.20, с	–
(III)	1.16; 1.11, с	1.40, м	1.75, м	1.90, м	6.32, д, 15.5	6.05, д, 15.5	6.23, д, 11.2	7.10, дд, 11.2/15.0	6.39, д, 15.0	5.98, д, 8.0	10.11, д, 8.0	2.00, д, 1.2	2.32, д, 1.5	–
(IV)	1.17, с	1.85, т, 6.5	2.50, т, 6.5	–	6.37, д, 16.0	6.30, д, 16.0	6.25, д, 11.5	7.15, дд, 11.5/15.0	6.40, д, 15.0	5.98, д, 8.0	10.12, д, 8.0	2.05, с	2.33, с	–
(V)	1.12, с	1.48, м	1.48, м	2.36, т, 6.5	6.58, д, 15.0	7.32, д, 15.0	6.49, д, 11.5	6.92, дд, 11.5/15.0	6.58, д, 15.0	5.82, с	–	1.97, с	2.31, д, 0.8	3.68, с
(VI)	1.13; 1.09, с	1.45, м	1.78, м	1.90, м	6.29, д, 15.5	5.97, д, 15.5	6.17, д, 11.5	6.95, дд, 11.5/15.0	6.27, д, 15.0	5.78, с	–	1.95, с	2.34, д, 1.5	3.70, с
(VII)	1.19, с	1.86, т, 6.5	2.52, т, 6.5	–	6.35, м, 16.0	6.35, м, 16.0	6.25, д, 11.5	6.97, дд, 11.5/15.0	6.35, д, 15.0	5.81, с	–	2.03, с	2.36, с	3.73, с
(VIII)	1.11, с	1.48, м	1.48, м	2.38, т, 6.5	6.42, д, 15.0	7.32, д, 15.0	6.51, д, 15.0	6.94, дд, 11.0/15.0	6.56, д, 15.0	5.83, с	–	1.96, с	2.30, д, 0.8	–
(IX)	1.12; 1.08, с	1.42, м	1.75, м	1.85, м	6.29, д, 15.5	5.97, д, 15.5	6.16, д, 11.5	6.95, дд, 11.5/15.0	6.29, д, 15.0	5.79, с	–	1.93, с	2.31, с	–
(X)	1.16, с	1.82, т, 7.0	2.49, т, 7.0	–	6.31, м	6.31, м	6.25, д, 11.5	6.99, дд, 11.5/15.0	6.35, д, 15.0	5.81, с	–	2.01, с	2.33, с	–
(XI)	1.26, с	1.73, т, 7.0	2.63, т, 7.0	–	7.22, д, 16.5	6.74, д, 16.5	6.29, д, 11.5	7.02, дд, 11.5/15.0	6.35, д, 15.0	5.81, с	–	2.01, с	2.34, с	–

Структуры минорных продуктов окисления (III) и (IV) были установлены на основании спектральных данных (таблица и “Эксперимент. часть”), а также путем сравнения их физико-химических свойств (т. пл. и R_f) со свойствами аналогичных соединений, синтезированных ранее в нашей лаборатории другими методами.

В ходе синтеза 5,6-диоксо-5,6-секоретиновой кислоты (VIII) было обнаружено, что производные с такой модификацией кольца [(II), (V) и (VIII)] в кислых условиях или щелочных условиях при повышенной температуре склонны к альдольно-кетоновой конденсации. Так, при получении 5,6-диоксо-5,6-секоретиновой кислоты (VIII) из ее метилового эфира (V) происходит рециклизация раскрытого триметилциклогексенового кольца с образованием пятичленной кольцевой структуры (XI). Данные ^1H -ЯМР этого соединения приведены в таблице. Чтобы избежать процесса рециклизации и увеличить выход целевого вещества (VIII), реакцию необходимо проводить в более мягких условиях, т.е. при комнатной температуре и нейтрализуя реакционную смесь сильно разбавленным раствором соляной кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали для растворов соединений в дейтерохлороформе на спектрометре Bruker MSL-200 (Германия) с рабочими частотами 200 и 50.32 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно внутреннего стандарта – гексаметилдисилоксана (δ 0.055), величины констант спин-спинового взаимодействия приведены в Гц. УФ-спектры растворов соединений в метаноле снимали на спектрофотометре Hitachi-3400 (Япония) в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см. Качественный состав реакционных смесей и индивидуальность соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) или Silufol UV-254 (Kavalier, Чехия) в системе гексан–диэтиловый эфир, 1 : 1; обнаружение пятен – опрыскиванием проявленной пластинки концентрированной серной кислотой. Адсорбционную колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (0.063 мкм) (Merck, Германия). Растворители удаляли на роторном испарителе при температуре не выше 35°C. В работе использовали: хлорохромат пиридиния (Aldrich, США), активный диоксид марганца “zur Synthese” (Merck, Германия), соли и растворители марки “х.ч.” производства России.

Модифицированные ретинали (II)–(IV). К суспензии 3 г (13.92 ммоль) хлорохромата пиридиния в 5 мл дихлорметана приливали раствор 1 г (3.51 ммоль) *all-E*-ретиналя (I) в 20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 1 ч,

окислитель отделяли фильтрованием через слой целита, а осадок промывали 10 мл дихлорметана. Фильтрат упаривали, растворяли в 30 мл диэтилового эфира и раствор промывали водой (3 раза по 15 мл), сушили безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя вещества градиентом диэтилового эфира от 0 до 100% в гексане. Фракции, содержащие соответствующие производные ретиналя, объединяли, растворитель упаривали, а остаток сушили 1 ч при 0.1 мм рт. ст.

5,6-Диоксо-5,6-секоретиналь (II). Выход 525 мг (47%); R_f 0.09; т. пл. 76–78°C (лит. данные: т. пл. 77–79°C [24]); УФ-спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 364 (58000); ^1H -ЯМР см. таблицу; ^{13}C -ЯМР: 13.0 (C19, C20), 19.0 (C3), 24.2 (C16, C17), 29.8 (C18), 39.1 (C2), 43.7 (C4), 46.4 (C1), 121.5 (C14), 130.4 (C7), 131.0 (C11), 137.7 (C12), 138.7 (C10), 146.1 (C8), 138.4 (C9), 153.4 (C13), 190.6 (C15), 203.6, 208.2 (C6, C5).

5,6-Дигидро-5,6-эпоксиретиналь (III). Выход 204 мг (19%); R_f 0.48; т. пл. 104–106°C; УФ-спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 362 (53500); ^1H -ЯМР см. таблицу.

4-Оксоретиналь (IV). Выход 73 мг (7%); R_f 0.39; т. пл. 113–115°C; УФ-спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 374 (50500) (лит. данные: т. пл. 113–114.5°C [16, 18, 19]); ^1H -ЯМР см. таблицу.

Метилвые эфиры производных ретиновой кислоты (V)–(VII). К суспензии 200 мг цианистого натрия в 25 мл метанола при перемешивании и 4°C в атмосфере аргона последовательно прибавляли 0.35 ммоль соответствующего производного ретиналя, 1.0 г активного диоксида марганца и 0.06 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали 1 ч при 4°C и 24–46 ч при 20°C, затем фильтровали через слой целита, осадок промывали 10 мл метанола и растворитель упаривали. Остаток перемешивали с 15 мл воды, вещество экстрагировали диэтиловым эфиром (для метилового эфира 5,6-диоксо-5,6-секоретиновой кислоты (V) использовали хлороформ) 3 раза по 15 мл. Объединенный экстракт промывали до pH 7, сушили сульфатом натрия и растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя вещества градиентом диэтилового эфира от 0 до 50% в гексане. Фракции, содержащие метиловый эфир соответствующей кислоты, объединяли, растворитель удаляли и остаток сушили 1 ч при 0.1 мм рт. ст.

Метиловый эфир 5,6-диоксо-5,6-секоретиновой кислоты (V) получали по стандартной методике из 82 мг (0.26 ммоль) 5,6-диоксо-5,6-секоретиналя (II); выход 66 мг (73%); бледно-желтые кристаллы; R_f 0.33; т. пл. 112–115°C; УФ-спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 263 (8000) и 353 (31700); ^1H -ЯМР см. таблицу.

Метиловый эфир 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиневой кислоты (VI) получали по стандартной

методике из 100 мг (0.33 ммоль) 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиналя (III); выход 86 мг (72%); бледно-желтые кристаллы; R_f 0.78; т. пл. 88–89°C (лит. данные: т. пл. 86–87°C [21]); УФ-спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 236 и 326 (28600); $^1\text{H-NMR}$ см. таблицу.

Метиловый эфир 4-оксоретиноевой кислоты (VII) получали по стандартной методике из 100 мг (0.34 ммоль) 4-оксоретиналя (IV); выход 80 мг (70%); желтые кристаллы; R_f 0.56; т. пл. 90–91°C; УФ-спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 362 (53000) (лит. данные: т. пл. 90–94°C [12, 21]); $^1\text{H-NMR}$ см. таблицу.

Ретиновые кислоты (IX)–(X). К раствору 0.15 ммоль соответствующего эфира в 10 мл метанола прибавляли 1 мл воды и 2 мл 5 н. раствора гидроксида калия в метаноле. Смесь нагревали в атмосфере аргона в течение 1.5 ч. Затем, охладив ее до 0°C, нейтрализовали 1 н. раствором соляной кислоты. Вещество экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза по 15 мл), объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя вещества градиентом диэтилового эфира от 0 до 50% в гексане. Фракции, содержащие соответствующую кислоту, объединяли, растворитель удаляли, остаток сушили 1 ч при 0.1 мм рт. ст.

5,6-Дигидро-5,6-эпоксиретиновую кислоту (IX) получали по стандартной методике из 144 мг (0.44 ммоль) метилового эфира *all-E*-5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиновой кислоты (VI); выход 100 мг (72%); бледно-желтые кристаллы; R_f 0.37; т. пл. 160–165°C (лит. данные: т. пл. 163–164°C [21]); УФ-спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 237 (1200) и 326 (28600); $^1\text{H-NMR}$ см. таблицу.

4-Оксоретиновую кислоту (X) получали по стандартной методике из 100 мг (0.3 ммоль) метилового эфира *all-E*-4-оксоретиновой кислоты (VII); выход 82 мг (87%); желтые кристаллы; R_f 0.17; т. пл. 175–179°C (лит. данные: т. пл. 186–189°C [12]); УФ-спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 354 (42000); $^1\text{H-NMR}$ см. таблицу.

5,6-Диоксо-5,6-секоретининовая кислота (VIII). К раствору 50 мг (0.14 ммоль) метилового эфира 5,6-диоксо-5,6-секоретининовой кислоты (V) в 10 мл метанола прибавляли 4 мл 5 н. раствора гидроксида калия в метаноле и 1 мл воды, смесь выдерживали при комнатной температуре 14 ч и, затем, охладив ее до 0°C, нейтрализовали 0.05 М раствором соляной кислоты. Далее обрабатывали как при получении кислот (IX)–(X). Выход 86 мг (72%); R_f 0.12; т. пл. 145–146°C (лит. данные: т. пл. 145–146°C; [23]); УФ-спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 256 (3000) и 356 (25200); $^1\text{H-NMR}$ см. таблицу.

Работа частично финансировалась РФФИ (грант № 01-03-32078).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Retinoids. V. 1, 2. / Eds Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. Orlando: Acad. Press, 1984.
2. The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine. V. 1–3 / Eds Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. New York: Raven Press, 1994.
3. Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids / Eds Dawson M.I., Okamura W.H. Boca Raton: CRC Press, 1990. 615 p.
4. Retinoids. Advances in Basic Research and Therapy / Eds Orfanos C.E., Braun-Falco O., Farbe O., Grupper C., Polano M.K., Schuppli R. Berlin: Springer-Verlag, 1981.
5. Мицнер Б.И., Ходонов А.А., Звонкова Е.Н., Евстигнеева Р.П. // Биоорганич. химия. 1986. Т. 12. С. 5–53.
6. Ходонов А.А., Еремин С.В., Локишин Дж.Л., Швец В.И., Демина О.В., Хитрина Л.В., Каулен А.Д. // Биоорганич. химия. 1996. Т. 22. С. 745–776.
7. Nakanishi K., Crouch R.K. // Israel J. Chem. 1995. V. 35. P. 253–272.
8. Henbest H.B., Jones E.R.H., Owen T.C. // J. Chem. Soc. 1957. P. 4902–4912.
9. Соколова Н.А., Мицнер Б.И., Закис В.И. // Биоорганич. химия. 1979. Т. 5. С. 1053–1058.
10. Серебряный В.А., Мицнер Б.И., Закис В.И., Цетлин В.И. // Биоорганич. химия. 1981. Т. 7. С. 1731–1733.
11. Beischel C.J., Mani V., Govindjee R., Ebrey T.G., Knaff D.R., Crouch R.K. // Photochem. Photobiol. 1991. V. 54. P. 977–983.
12. Colmenares L.U., Liu R.S.H. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. P. 1933–1936.
13. Schwieter U., Arnold W., Oberhansli W.E., Rigassi N., Vetter W. // Helv. Chim. Acta. 1971. V. 54. P. 2447–2459.
14. Oyler A.R., Motto M.G., Naldi R.E., Facchine K.L., Hamburg P.F., Burinsky D.J., Dunphy R., Cotter M.L. // Tetrahedron. 1989. V. 45. P. 7679–7694.
15. John K.V., Laksmann M.R., Cama H.R. // Biochem. J. 1967. V. 103. P. 543–549.
16. Jungalwala F.B., Cama H.R. // Biochem. J. 1965. V. 95. P. 17–26.
17. Dawson M.I., Hobbs P.D. // The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine. / Eds Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. New York: Raven Press, 1994. V. 1. P. 5–178.
18. Dawson M.I., Hobbs P.D., Chan R.L.-S., Chao W.-R. // J. Med. Chem. 1981. V. 24. P. 1214–1223.
19. Жидкова Т.А., Беккер А.Р., Вакулова Л.А., Самохвалов Г.И. // Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. С. 1678–1683.
20. Aig E., Focella A., Parrish D.R., Rosenberger M., Scott J.W., Zenchoff G.B. // Synth. Commun. 1987. V. 17. P. 419–429.
21. Rosenberger M. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 1698–1701.
22. Rosenberger M., Neucorn C. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 1779–1782.

23. *Rosenberger M., Neucom C.* // *J. Org. Chem.* 1982. V. 47. P. 1782–1785.
24. *Barua A.B., Ghosh M.C.* // *Tetrahedron Lett.* 1972. P. 1823–1825.
25. *Acton N., Brossi A.* // *Helv. Chim. Acta.* 1980. V. 63. P. 1391 – 1395.
26. *Singh A.K.* // *Synth. Commun.* 1983. V. 13. P. 919–925.
27. *Shealy Y.F., Hosmer C.A., Riordan J.M.* // *Synthesis.* 1993. P. 1095–1098.
28. *Ходонов А.А.* Синтетический подход к исследованию взаимосвязи структура–активность в ретиноид-белковых комплексах – бактериородопсине и ядерных рецепторах ретиноевой кислоты. Дис... д-ра хим. наук. М.: Моск. гос. академия тонкой хим. технологии им. М.В. Ломоносова, 1997. 389 с.
29. *Barua A.B., Olson J.A.* // *J. Lipid Res.* 1984. V. 25. P. 304–309.
30. *Williams T.C., Mani V.* // *Biochemistry.* 1991. V. 30. P. 2976–2988.
31. *Finkelshtein E.I., Krasnokutskaya I.S.* // *J. Phys. Org. Chem.* 1996. V. 9. P. 411–418.
32. *Finkelshtein E.I., Krasnokutskaya I.S., Vakulova L.A.* // *J. Mol. Structure.* 1999. V. 480/481. P. 569–571.
33. *Corey E.J., Gilman N.V., Ganem B.E.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1968. V. 90. P. 5616–5619.

A Convenient Synthesis of Retinal Derivatives with Modified Trimethylcyclohexene Ring

**E. V. Mironova*, S. V. Leont'eva*, S. V. Shevyakov*, S. G. Alexeeva*, V. I. Shvets*,
O. V. Demina**, I. S. Krasnokutskaya*, E. I. Finkel'shtein*, and A. A. Khodonov*#**

*Phone: +7 (095) 434-8355; e-mail: biotechnology@mtu-net.ru

*Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

**Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

A method of simultaneous one-stage synthesis of three retinal derivatives (5,6-dioxo-5,6-seco-, 5,6-dihydro-5,6-epoxy-, and 4-oxoretinal) was proposed, with the yield of the first derivative being ~50%. These compounds are useful tools for studying the antitumor activity of retinoids, the reconstituted bacteriorhodopsin analogues with changed parameters of photocycle, and the reactivity of retinal derivatives in the processes of oxidation by molecular oxygen. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 6; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: pyridinium chlorochromate, retinoids, ring oxidation