



## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.382.3.057:577.112.854

### АНАЛОГИ РЕТИНАЛЯ: СИНТЕЗ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С БАКТЕРИООПСИНОМ\*

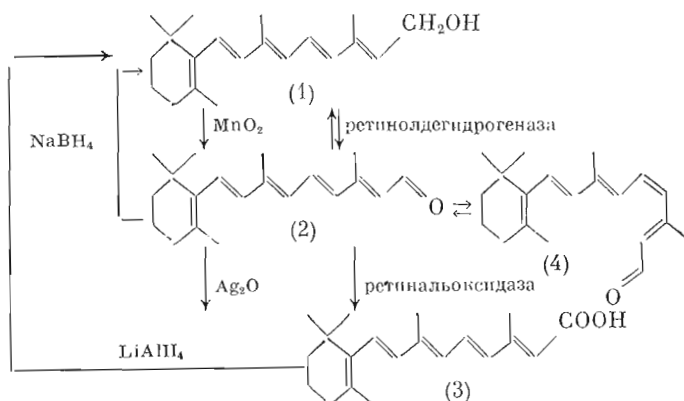
Мицнер Б. И., Ходонов А. А., Звонкова Е. Н.,  
Евстигьева Р. П.

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

В обзоре рассмотрены пути синтеза аналогов *all-E*- и *13Z*-ретиналей, отличающихся от природного хромофора числом метильных групп в молекуле, степенью ненасыщенности, наличием эпоксигрупп, природой циклической части, а также производных, несущих репортерные группы: атомы  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ , спиновые и фотоаффинные группировки и т. п. Представлены результаты тестирования синтезированных аналогов ретиная в реакции с бактериоопсином и приведены свойства получающихся при этом новых хромопротеидов или нековалентных комплексов.

Термин «ретиноиды» [1] объединяет группу родственных соединений: ретинол (1), ретиаль (2), ретиновую кислоту (3) и ряд их производных, обладающих ярко выраженной биологической активностью. Так, ретинол (1) (или витамин А) и его сложные эфиры участвуют в процессах фоторецепции, воспроизводства потомства, формирования и роста костей скелета, дифференцировки эпителиальной ткани, регуляции обмена веществ и т. д. [2–8]. Такую же функциональную нагрузку, за исключением участия в актах зрения и размножения, несет и ретиновая кислота (3) — важнейший метаболит ретинола. Кроме того, показано, что ретиновая кислота, а также некоторые ее производные и аналоги обладают противоопухолевой и иммуностимулирующей активностью (см. [5–8]). Ретиаль (2) занимает ключевое положение в обмене ретиноидов: он подвергается энзиматическому обратимому восстановлению в ретинол (1) и необратимому окислению в кислоту (3). Эти превращения могут быть достаточно просто осуществлены и химическими путями (схема 1). После того как установили, что ретиаль в форме

Схема 1



\* Принятые сокращения: ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; DCC — N,N'-дихлоргексилкарбодимид; DIBAL — диизобутилалюмогидрид; DMAР — N,N-диметиламинопиридин; DMF — диметилформамид; HMPA — гексаметилфосфотриамид; LDA — диизопропиламид лития; MsCl — метансульфонилхлорид; NBS — N-бромсукцинимид; PCC — хлорхромат пиридиния; TsOH — *n*-толуолсульфокислота.

11Z-изомера (4) участвует в акте зрения, образуя с белками (опсинами) зрительные пигменты колбочек и палочек, интерес исследователей к этому полиеновому альдегиду значительно возрос. Как выяснилось далее, ретиналь (2) и его стереоизомеры входят в состав хромофорных групп целого класса ретинилиденпротеидов — белков, которые выполняют разнообразные функции, связанные с преобразованием световой энергии (табл. 1).

Несмотря на существенные функциональные различия, в строении этих хромопротеидов имеется много общего:

1) они являются типичными мембранными белками;

2) для них характерно эквимольное соотношение хромофор — апобелок, причем с последним способны связываться лишь определенные изомеры ретиналя;

3) ретиналь в этих белках образует протонированный альдимин с  $\epsilon$ -аминогруппой одного из остатков лизина;

4) в нативных ретинилиденпротеидах альдиминная связь, как правило, не доступна действию низкомолекулярных реагентов, например гидроксилamina или боргидрида натрия;

5) отличительной чертой спектров поглощения ретинальсодержащих хромопротеидов является смещение максимума полосы поглощения в длинноволновую область по сравнению со спектрами модельных альдиминов ретиналя с алифатическими аминами и аминокислотами. Причина такого батохромного сдвига, называемого иногда опсиновым сдвигом, заключается в наличии вторичных взаимодействий между хромофором и его белковым микроокружением.

К настоящему времени наиболее изучены свойства белка из пурпурных мембран галобактерий — бактериородопсина [9]. Установлена полная первичная структура этого хромопротеида, состоящего из 248 аминокислотных остатков [18, 19]. На основании данных электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа было выявлено, что полипептидная цепь белка образует семь  $\alpha$ -спиральных тяжей, пронизывающих пурпурную мембрану под небольшим углом [20]. Этот факт наряду с результатами экспериментов по частичному протеолизу, химической модификации, взаимодействию с моноклональными антителами и дифракции нейтронов явился основой для создания нескольких схем расположения бактериородопсина в мембране [21—23]. Установлено также, что ретинилиденвый хромофор связан с остатком  $Lys^{216}$  [24—26] и расположен на расстоянии 9—10 Å от цитоплазматической поверхности мембраны [27]. В пурпурной мембране молекулы бактериородопсина организованы в виде тримеров. Последние образуют двумерные кристаллы с гексагональной упаковкой (размер ячейки 62—63 Å) и  $p3$ -симметрией [28].

В адаптированных к свету препаратах бактериородопсина ( $\lambda_{\max}$  568 нм) обнаружены только остатки *all-E*-ретиналя (2), а после длительного выдерживания в темноте пурпурные мембраны содержат равные количества 13Z- и *all-E*-форм ( $\lambda_{\max}$  558 нм) [9]. При поглощении кванта света бактериородопсин претерпевает цикл фотохимических превращений, сопровождающийся переносом протона через мембрану [29]. Энергия создаваемого таким образом градиента  $\Delta\mu H^+$  используется клеткой галобактерии для синтеза АТФ и обеспечения других жизненно важных функций.

В настоящее время остаются неустановленными третичная структура бактериородопсина, а также те аминокислотные остатки, которые входят в состав его хромофорного центра; неясен также молекулярный механизм переноса протона через мембрану. Один из подходов к решению этих и других проблем заключается в использовании аналогов ретиналя.

С их помощью можно выявить те структурные элементы хромофорной группы, которые необходимы для связывания с бактериородопсином, изменять положение полосы поглощения пигмента, величину батохромного сдвига, фотохимические свойства и функциональную активность получаемого хромопротеида. Кроме того, использование аналогов ретиналя, несущих репортерные (спиновые, флуоресцентные, электрооплот-

## Ретинальсодержащие хромопротеиды

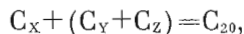
Хромопротеид	Источник выделения	Функция	Хромофорная группа	$\lambda_{\text{макс}}$ пигмента, нм	Литература
Родопсин	Палочки сетчатки позвоночных и раб- домов беспозвоночных	Фоторецепция	11Z-Ретиналь	433-575, 498 (бык)	10
Иодопсин	Колбочки сетчатки глаза цыпленка	»	»	562	11
Порфиросин	Сетчатка глаза пресноводных рыб	»	11Z-3,4-Дицидгидроретиналь	522 (карап)	12
Ретинохром	Внутренние сегменты зрительных кле- ток головоногих	Фотоизомеризация <i>all-E</i> - ретиналя в его 11Z-изо- мер	<i>all-E</i> -Ретиналь	495 (кальмар)	13
Бактериородопсин	<i>Halobacterium halobium</i>	Светозависимый транспорт $H^+$	<i>all-E</i> - и 13Z-Изомеры ре- тиналя	568 («световая» форма), 558 («темповая» форма)	9, 14, 15
Галлородопсин	»	Светозависимый транспорт $Cl^-$	»	578	16, 17
«Медленный» родопсин	»	Фототахисис	?	589±3	14

ные, ядра  $^{13}\text{C}$  или  $^{19}\text{F}$ ) или реакционноспособные (например, фотоаффинные) группировки, позволило бы уточнить пространственное расположение хромофорной группы. Очевидно, что сведения о влиянии структуры простетической группы на фотохимическую и функциональную активность хромопротеидов, на их устойчивость и спектральные характеристики необходимы (хотя, впрочем, еще и недостаточны) для того, чтобы сделать однозначные заключения о характере полиен-белковых взаимодействий, топографии хромофорного центра, а также определить роль отдельных участков молекулы ретиналя в процессах формирования и функционирования подобных искусственных пигментов. Поэтому назрела необходимость суммировать данные о путях синтеза аналогов ретиналя (как базы для проведения дальнейших исследований) и рассмотреть основные свойства аналогов бактериородопсина, полученных на их основе.

## СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ РЕТИНАЛЕЙ

Наиболее полные сведения о методах синтеза и свойствах соединений ряда витамина А содержатся в обзорах [30–34] и прекрасной монографии Ислера [35]. Данные о способах получения аналогов и модифицированных производных ретиналя не систематизированы.

Формирование молекулы ретиноида обычно заключается в конденсации циклического и ациклического синтонов по следующей схеме



где  $X$  — число атомов углерода в циклическом синтоне,  $Y, Z$  — число атомов углерода в ациклических синтонах.

Набор предложенных способов фрагментной конденсации ограничен, и лишь немногие выдержали испытание временем. Так, среди методов удлинения полиеновой цепи молекулы на 2–6 атомов углерода следует назвать альдольную конденсацию [30], реакции Кневенагеля и Реформатского [30], конденсацию енольных эфиров с карбонильными соединениями [36].

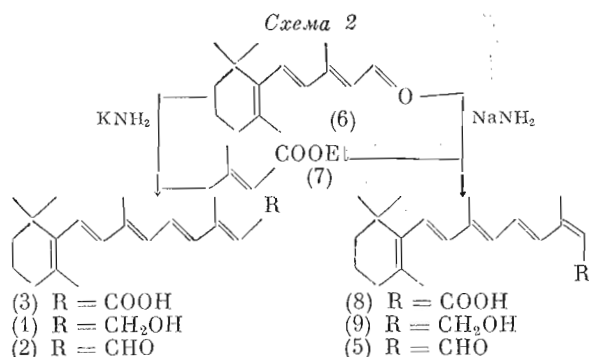
Для проведения наиболее ответственных стадий синтеза широкое распространение получили реакции Виттига и Хорнера (взаимодействие альдегидов или кетонов соответственно с трифенилалкилиденфосфоранами или анионами диэтиловых эфиров алкилфосфоновых кислот различного строения [30, 37]), а также реакции Гриньяра и Нефа, основанные на взаимодействии карбонильных соединений с комплексами Йодича или ацетилендами щелочных металлов [30]. В последние годы для олефинирования стали использовать метод Джулиа, заключающийся в алкилировании серосодержащих синтонов алкенилгалогенидами с последующим элиминированием сульфоновой группировки [38], а также способ Кори, включающий следующие превращения: а) металлирование альдиминов (или  $N,N$ -диметилгидразонов) по  $\alpha$ -углеродному атому, б) силилирование полученных производных, в) реакцию  $\alpha$ -металлированных силанов с карбонильными соединениями с последующим элиминированием сильильной группы (реакция Петерсона) [39, 40].

Для синтеза различных стереоизомеров ретиноидов весьма перспективной представляется [1,5]-сигматропная перегруппировка вишиллалленов при нагревании [41].

### 1. Синтезы *all-E*- и *13Z*-изомеров ретиналя

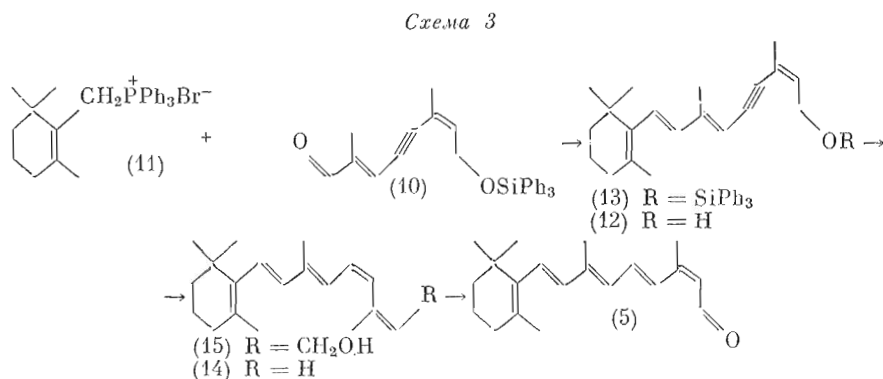
Для получения ретиноидов *all-E*-ряда, отвечающих структуре витамина А, предложен и реализован в промышленном масштабе ряд схем (см., например, [32–35]). В настоящее время *all-E*-ретиналь (2) является коммерчески доступным веществом. Среди известных синтезов его *13Z*-изомера (5) следует указать на метод Мацуи [42, 43], который обнаружил, что стереонаправленность конденсации *E*-изомера  $\beta$ -ионилиден-

уксусного альдегида (альдегид  $C_{15}$ ). (6) с этиловым эфиром  $\beta,\beta$ -диметил-акриловой кислоты (7) существенно зависит от природы используемого основания: в случае амида калия образуется *all-E*-изомер ретиновой кислоты (3), в то время как применение амидов лития или натрия приводит к *13Z*-производному (8) (схема 2).



Способ А:  $-\text{COOH} \rightarrow -\text{COOR}' \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow -\text{CHO}$

Последующее восстановление кислот (3) и (8) или их эфиров алюмогидридом лития (возможно применение также DIBAL) до соответствующих ретинолов (1) и (9) и окисление последних активным диоксидом марганца давало *all-E*- и *13Z*-ретиналы (2) и (5). Этот стандартный прием в химии ретиноидов будет далее фигурировать в обзоре как способ А. Однако данный путь синтеза соединений с *13Z*-конфигурацией двойной связи малоэффективен.



Поэтому нами разработан новый метод получения *13Z*-ретинала (5) (схема 3) и его аналогов, основанный на олефинировании по Виттигу *2E,6Z*-2,6-диметил-8-трифенилсилилоксиокта-2,6-диен-4-ин-1-оля (10) илидом, генерированным из бромида  $\beta$ -циклогеранилтрифенилфосфония (11). В данном случае реакция протекала стереонаправленно с образованием исключительно *7E*-изомера *13Z*-11,12-дегидроретинола (12), который выделяли после удаления трифенилсилильной защиты действием ионов фтора на соединении (13). Далее дегидропроизводное (12) превращали в *11Z,13Z*-ретиналь (14) в две стадии: сначала стереоселективно гидрировали тройную связь до *Z*-двойной на катализаторе Линдлара, а затем окисляли НОСН<sub>2</sub>-группу диоксидом марганца, причем эти стадии проводили без выделения неустойчивого *11Z,13Z*-ретинола (15). Разработанные нами условия направленной *11Z*  $\rightarrow$  *11E*-термоизомеризации позволяют трансформировать *11Z,13Z*-ретиналь (14) в его *13Z*-изомер, который был выделен в кристаллическом состоянии с общим выходом 45% [44].

В связи с распространением в последние годы метода ВЭЖХ и с учетом того, что для изучения взаимодействия апобелков с различными изомерами ретинала и исследования свойств образующихся пигментов

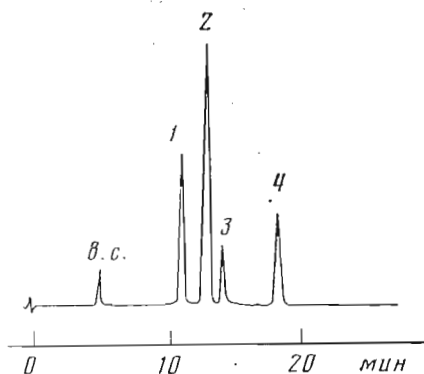


Рис. 1. ВЭЖХ смеси изомеров ретиналя, полученной путем освещения этанольного раствора *all-E*-ретиналя в присутствии йода [46]. Источник света — флуоресцентная лампа длиной 43 см (30 Вт, 680 лк), расположенная на расстоянии 15 см от образца; время освещения 2 ч. Колонка 25×0,79 см (внутренний диаметр); сорбент Zorbax-SIL, элюент — 12% раствор диэтилового эфира в гексане; внутренний стандарт (в.с.) — 2,6-ди-*т*-рет-бутил-*n*-крезол. 1 — 13Z-, 2 — 11Z-, 3 — 9Z-, 4 — *all-E*-ретиналь

необходимы незначительные количества этих веществ, создавалась возможность отказаться от направленных, достаточно трудоемких методов их синтеза в пользу следующего подхода. Синтезируют наиболее простым способом один из изомеров (возможно, и их смесь) ретиналя или его аналогов, а затем полученное вещество подвергают термо- или фотоизомеризации. Наиболее эффективно последний процесс протекает при освещении растворов ретиналя в полярных растворителях, например, в ацетонитриле. Образующуюся в результате смесь изомеров разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ. В качестве примера, наглядно иллюстрирующего данный методический подход, мы приводим работу японских авторов [45], в которой в результате фотоизомеризации *all-E*-ретиналя (2) получен набор его стереоизомеров (табл. 2, рис. 1).

Стереонаправленность процесса *E*→*Z*-изомеризации при освещении была исследована Лю на серии производных витамина А [46]. Полученные им результаты позволили сделать следующие выводы: 1) с увеличением полярности растворителя возрастает выход пространственно-загрязненных 11Z- и 7Z-изомеров ретиналя; 2) в растворителях с низкой полярностью образуется смесь 13Z- и 9Z-изомеров, преобладание в которой 13Z-изомера отражает легкость поворота вокруг связи C<sub>(13)</sub>—C<sub>(14)</sub> в молекуле ретиналя.

Кроме фотоизомеризации часто используется изомеризация под действием различных реагентов. Так, были исследованы превращения *all-E*-ретиналя под действием йода и трифторуксусной кислоты [45, 47]. Оба реагента приводили к смеси 13Z- и 9Z-ретиналей с преобладанием первого изомера [47].

Рассмотренный выше методический прием получил широкое распространение в синтезах различных стереоизомеров ретиналя и его аналогов [48].

Таблица 2

Фотоизомеризация *all-E*-ретиналя в апротонных растворителях [46]

Растворитель	Время облучения, мин	Изомерный состав, %				
		<i>all-E</i> -	13Z-	9Z-	11Z-	прочие
<i>n</i> -Гексан	60	54,1	41,1	4,8	0	1,7
	120	40,7	52,4	5,2	0	
Диглим	15	59,4	25,6	2,9	12,1	
	45	28,1	40,9	6,9	24,1	
Тетрагидрофуран	30	24,6	41,7	9,5	24,2	
	10	34,8	27,9	6,6	30,7	
Пиридин	60	19,3	31,4	13,0	34,9	1,4
	30	23,1	26,7	11,9	38,3	
Ацетон	20	20,4	18,7	11,7	43,4	5,8
Ацетонитрил	5	46,5	18,1	5,9	28,2	1,3
	60	19,7	24,5	16,9	36,8	

## 2. Модификация полиеновой цепи ретиналя

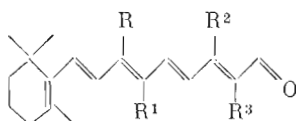
### 2.1. Получение дезметильных и полиметильных аналогов ретиналя

Дезметильные аналоги ретиналя (16)–(18) были синтезированы Остерхельтом [49, 50] по схеме, предложенной Ван ден Темплом для получения соответствующих аналогов ацетата витамина А [51] (схема 4).

Альдегид (19), синтезированный в три стадии из доступного β-иона (20), вводили в конденсацию по Хорнеру с фосфонатом (21). Образующийся при этом эфир триеновой кислоты (на схеме 4 не показан) переводили по способу А в альдегид (22), который олефинировали по Хорнеру фосфонатом (23) или (24) и с использованием способа А трансформировали в альдегиды (16) и (18). Аналогично из альдегида C<sub>15</sub> (6) и фосфоната (24) получали соединение (17). Альтернативный путь синтеза дезметильных аналогов ретиналя (16)–(18) был предложен Люгтенбургом [52, 53] (схема 4, табл. 3). Он был основан на схеме C<sub>15</sub>+C<sub>5</sub>=C<sub>20</sub>, разработанной ранее Поммером для получения ацетата витамина А [33]. Олефинирование по Виттигу фосфониевых солей (25) или (26) синтонами (27) или (28) приводило к смеси *all-E*- и *11Z*-ретинилацетатов в соотношении 5:4, которую по способу Б — путем омыления до соответствующих спиртов и окисления последних активным диоксидом марганца — трансформировали в смесь *all-E*- и *11Z*-изомеров аналогов ретиналя

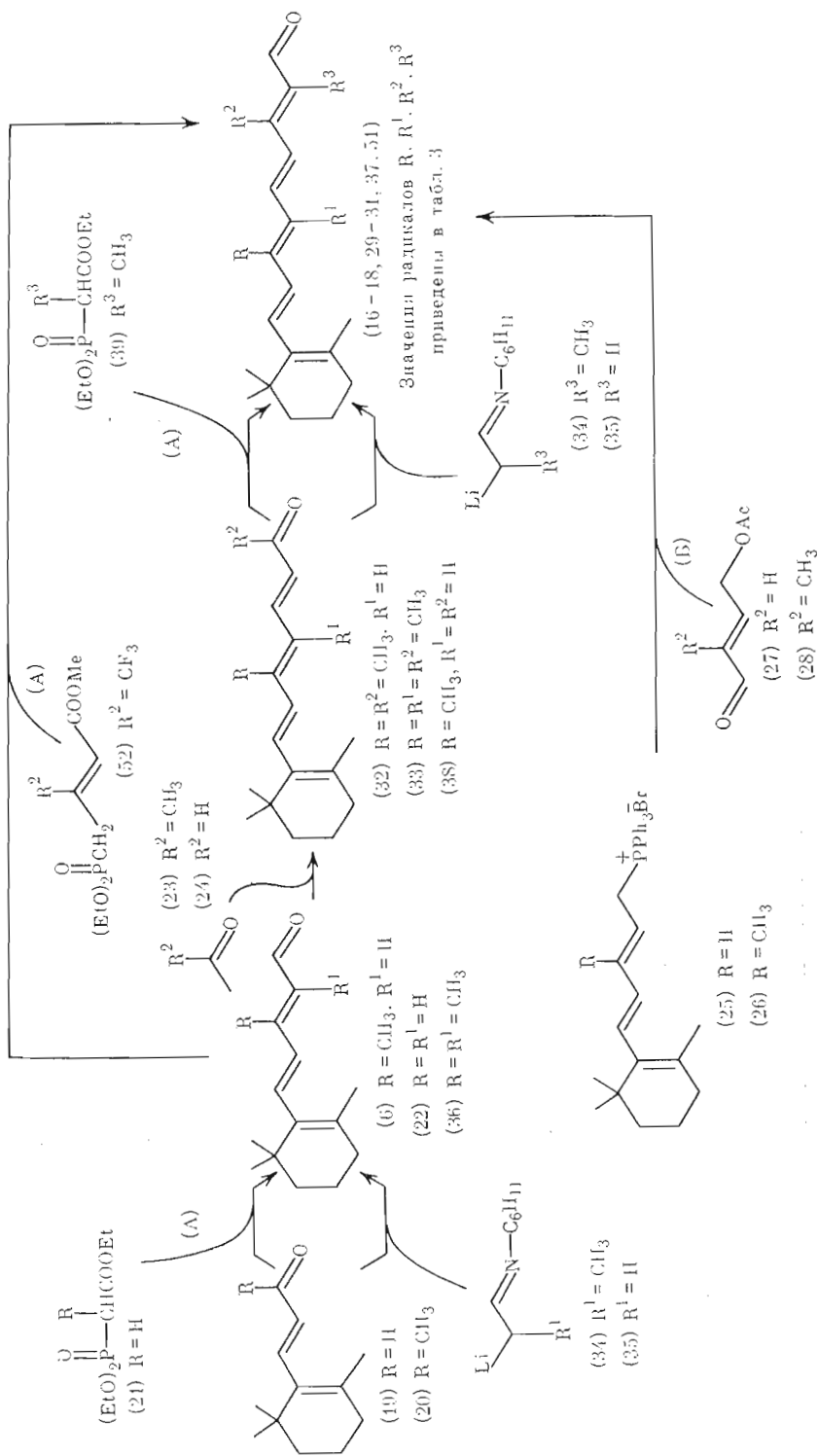
Таблица 3

Аналоги ретиналя, полученные по схеме 4



Соединение	Путь синтеза	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Литература
16	19 $\xrightarrow[\text{(A)}]{21}$ 22 $\xrightarrow[\text{(A)}]{23}$ 16 25 $\xrightarrow[\text{(B)}]{28}$ 16	H	H	CH <sub>3</sub>	H	50 52
17	6 $\xrightarrow[\text{(A)}]{24}$ 17 26 $\xrightarrow[\text{(B)}]{27}$ 17	CH <sub>3</sub>	H	H	H	49, 50 52
18	19 $\xrightarrow[\text{(A)}]{21}$ 22 $\xrightarrow[\text{(A)}]{24}$ 18 25 $\xrightarrow[\text{(B)}]{27}$ 18	H	H	H	H	50 52
29	20 $\xrightarrow{34}$ 36 $\xrightarrow{\text{Me}_2\text{CO}}$ 33 $\xrightarrow{35}$ 29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	55
30	32 $\xrightarrow{34}$ 30	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	55
31	20 $\xrightarrow{34}$ 36 $\xrightarrow{\text{Me}_2\text{CO}}$ 33 $\xrightarrow{34}$ 31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	55
37	6 $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{CHO}}$ 38 $\xrightarrow{34}$ 37 39 $\uparrow$ (A)	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	56
51	6 $\xrightarrow[\text{(A)}]{52}$ 51	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	59

Схема 4





(16)–(18). Последние разделяли с помощью ВЭЖХ. Полученные соединения *all-E*-ряда были использованы далее для формирования аналогов бактериородопсина. При этом авторами работ [50, 53] получены противоречивые данные о функциональной активности хромопротеида, содержащего 9,13-дидезметилретиноаль (18) (см. ниже, табл. 7). Так, в лаборатории Остерхельта [50] было отмечено, что при замене бактериородопсина на указанный аналог (18) уровень фотофосфорилирования в клетках *Halobacterium halobium* снижается более чем в 100 раз. В то же время, согласно данным группы Лютенбурга, освещение суспензии протеолипосом, содержащих этот искусственный хромопротеид, приводит к увеличению рН среды на величину, составляющую 37% от наблюдаемой в случае нативного бактериородопсина [53]. Однако указанные исследователи единодушны в выводе о важной роли 13-CH<sub>3</sub>-группы в процессе функционирования белка. Например, транспорт протонов и сопряженный с ним синтез АТФ для 9-дезметильного аналога бактериородопсина находятся на уровне, близком к контролю, тогда как пигмент, содержащий остаток 13-дезметилретиноаля, обладает на два порядка более низкой эффективностью [50] или вообще неактивен [53].

Для получения полиметильных аналогов ретиноаля (29)–(31) Наканиши использовал в качестве основных стадий синтеза конденсацию кетонов —  $\beta$ -иона (20), кетона C<sub>18</sub> (32) и его метильного аналога (33) — с литиевыми производными пропилиден- (34) или этилиденциклогексил-амина (35) [54] (схема 4). Так, в случае синтеза 10,14-диметилретиноаля (31) первоначально была получена смесь *E*- и *Z*-изомеров альдегида (36), которую разделяли с помощью хроматографии. Далее следовали стадии: альдольная конденсация *E*-изомера (36) с ацетоном в присутствии гидроксида натрия, которая приводила к кетону (33) с выходом 82%, и повторная конденсация с литиевым производным (34). В результате получали смесь 13*Z*- и *all-E*-изомеров 10,14-диметилретиноаля (31) с общим выходом 38%. По аналогичной схеме был осуществлен также синтез различных изомеров 10-метил- и 14-метилретиноаля (29) и (30). Ранее этими же авторами был описан синтез 13-дезметил-14-метилретиноаля (37) по схеме, которая включала конденсацию альдегида C<sub>17</sub> (38) по Хорнеру с фосфонатом (39) и последующее использование способа А [55] (схема 4).

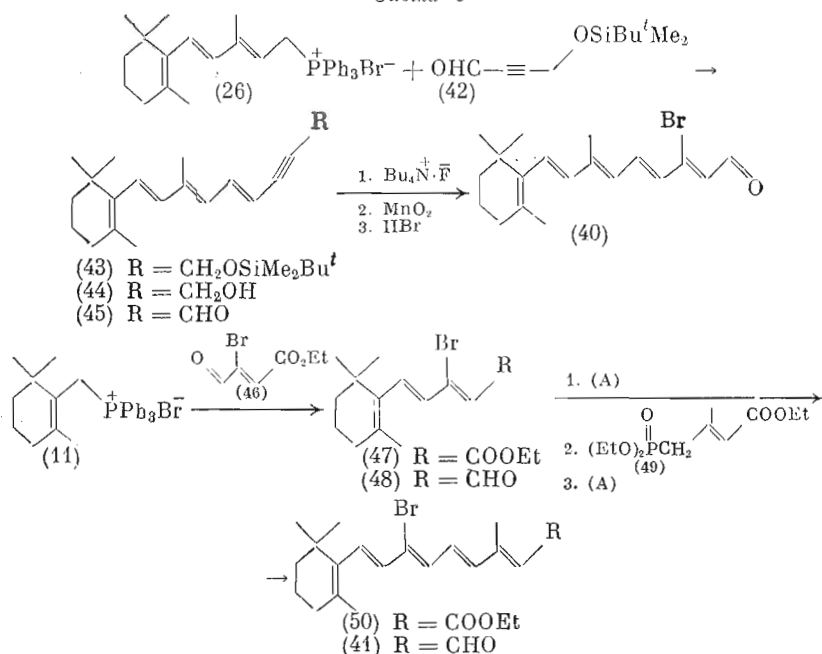
Введение заместителей в положение C<sub>(14)</sub> ретиноаля (по соседству с реакционным центром молекулы) меняет характер взаимодействия таких производных с бактериородопсином. Так, например, альдегид (37) образует с апобелком нековалентный комплекс ( $\lambda_{\text{макс}}$  430 нм), устойчивый в темноте, но неспособный превращаться в хромопротеид [9, 50] (см. ниже, табл. 8), а 14-метилретиноаль (30) и 10,14-диметилретиноаль — только непротонированный альдимин (по данным КР-спектров) [56].

## 2.2. Синтез галогенсодержащих аналогов ретиноаля

Одним из подходов к анализу распределения зарядов вокруг ретинилидевой группировки может быть использование аналогов ретиноаля, имеющих различную электронную плотность в фиксированных участках молекулы, но при этом сохраняющих первоначальный размер хромофорной группы. Сравнение спектральных свойств исходного ретинилиденпротеида со свойствами такого искусственного пигмента позволяет сделать определенные выводы о локализации заряженных групп белка вблизи хромофора. Реализацией этого подхода, например, является введение в молекулу ретиноаля электроотрицательных атомов галогенов. Кроме того, производные ретиноаля, содержащие атомы брома или иода, могли бы найти применение в качестве электроноплотных меток для определения пространственного расположения хромофора внутри молекулы бактериородопсина с помощью рентгеноструктурного анализа и дифракции нейтронов. С этой целью Наканиши с сотр. [57, 58] разработали и осуществили синтез 13-бром- (40) и 9-бромретиноалей (41) по схеме 5. Для синтеза 13-бромпроизводного (40) фосфониевую соль

(26) вводили в реакцию Виттига с защищенным оксальдегидом (42) в присутствии *n*-бутиллития, и в результате было выделено с выходом 52% соединение (43). После снятия диметил-*трет*-бутилсилильной защиты и окисления соответствующего замещенного пропаргилового спирта (44) диоксидом марганца до альдегида (45) было проведено разделение изомеров при помощи ВЭЖХ. Индивидуальный *E*-изомер (45) подвергали гидробромированию 40% водной HBr в бензоле, что с выходом 40% приводило к 13-бромретиналю (40). Первая стадия синтеза 9-бромретиналя (41) включала взаимодействие бромиды β-циклогеранилтрифенилфосфония (11) по Виттигу с этиловым эфиром 3-бром-3-формилакриловой кислоты (46). Эфир (47), полученный с выходом 63%, обрабатывали по способу А и альдегид (48) затем подвергали олефинированию по Хорнеру фосфонатом (49). Эфир (50) с использованием способа А трансформировали в 9-бромретиналь (41). Выделение целевых соединений осуществляли с помощью ВЭЖХ. Авторы отмечают чрезвычайную неустойчивость бромсодержащих альдегидов и полупродуктов их синтеза. Оба аналога образуют с бактериоопсином хромопротеиды (см. табл. 7).

Схема 5

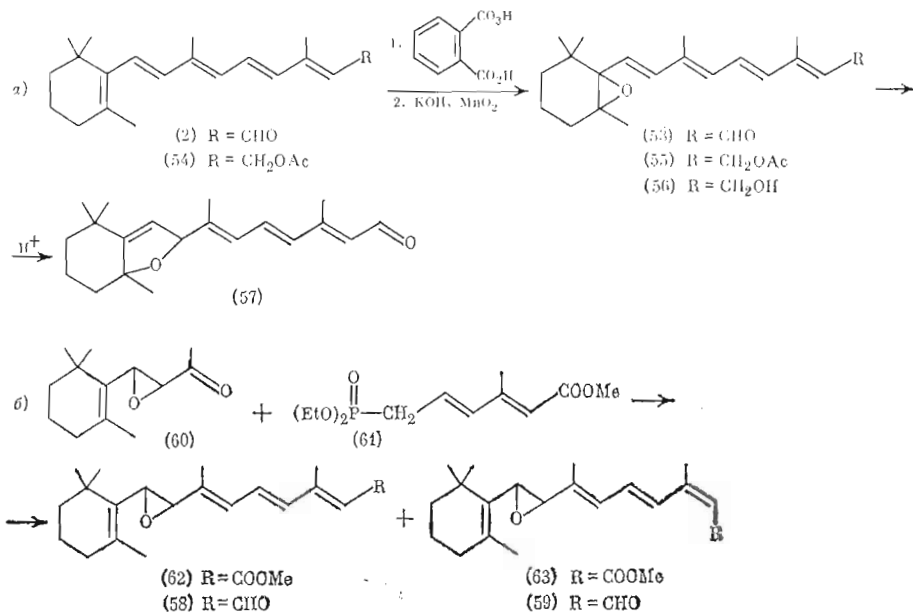


Введение в молекулу ретиналя атомов фтора позволило бы применить для изучения бактериородопсина метод <sup>19</sup>F-ЯМР-спектроскопии. Синтез 13-(трифторметил)ретиналя (51) был осуществлен Гартнером (схема 4, табл. 3) [59]. β-Ионилиденуксусный альдегид (6) олефинировали по Хорнеру метиловым эфиром 3-(трифторметил)-4-диэтилфосфоновой кислоты (52). Последующая обработка продуктов конденсации по способу А приводила к альдегиду (51). Изучение его связывания с бактериоопсином показало, что он образует функционально активный хромопротеид с λ<sub>макс</sub> 624 нм (см. табл. 7).

### 2.3. Синтез эпоксиретиналей

В настоящее время известны методы синтеза 5,6-, 5,8- и 7,8-эпоксидов ретиналя. Сообщения о том, что 11,12-эпоксиретиналь образуется при автоокислении ретинола (1) в присутствии солей Со(II) [60] или при действии на последний надуксусной кислоты [61], были опровергнуты последующими экспериментами [62]. Синтез 5,6-эпоксиретиналя (53) осуществляли путем эпоксидирования ацетата *all-E*-ретинола (54) моно-

Схема 6



надфталевой кислотой с последующим омылением образующегося 5,6-эпоксиретинацетата (55) гидроксидом калия и окислением под действием  $\text{MnO}_2$  [63] (схема 6a). Недавно нами была продемонстрирована возможность получения 5,6-эпоксида (53) в одну стадию непосредственным эпосидированием *all-E*-ретинала (2) тем же реагентом [64]. 5,6-Эпоксиретиналь (53) оказался лабильным соединением и в кислой среде легко перегруппировывался в 5,8-эпоксид (57).

Давалианом был разработан метод синтеза 7,8-эпоксиретиналей (58) и (59), представленный на схеме 6б [62]. Конденсация 7,8-эпокси- $\beta$ -ионона (60) по Хорнеру с фосфонатом (61) приводила к образованию смеси *all-E*- и 13*Z*-изомеров эфира эпоксиретиноевой кислоты (62) и (63), выход которых составлял 45 и 37%. Перевод этих эфиров в целевые альдегиды (58) и (59) производили по способу А.

В ранних экспериментах по исследованию свойств хромопротеида, полученного из бактериоопсина и 5,6-эпоксиретиналя (53), было отмечено отсутствие изменения рН среды при освещении суспензии протеолипосом, содержащих этот хромопротеид, а также отсутствие фотоиндуцированного синтеза АТФ в клетках [63]. Однако недавно авторы работы [64] показали, что этот аналог бактериородопсина генерирует трансмембранную разность потенциалов в ответ как на лазерную вспышку, так и на постоянное освещение. Это однозначно свидетельствует о функциональной активности данного пигмента.

#### 2.4. Синтез дигидроретиналей

Результаты исследования спектральных свойств хромопротеидов, сформированных из бактериоопсина и аналогов ретинала с различной длиной цепи сопряжения, послужили основой предположенной Хониггом и Наканиши модели хромофорного центра бактериородопсина [57, 58, 65]. Согласно этой модели, спектральные свойства бактериородопсина определяются, с одной стороны, взаимодействием протонированного атома азота альдимида ретинала с отстоящим от него на 3 Å противоионом, а с другой — отрицательным зарядом, который расположен на расстоянии 3–3,5 Å от  $\text{C}_{(5)}$ -атома остатка ретинала (рис. 2). Первый отрицательный заряд выполняет ту же роль, что и противоион в случае модельных протонированных альдимидов ретинала в растворе (т. е. ответствен за смещение максимума полосы поглощения от расчетной величины 597 нм,

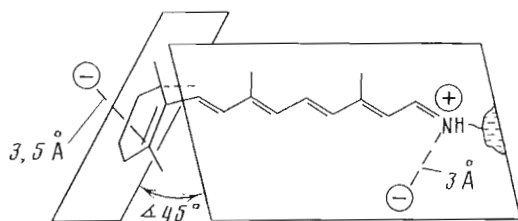


Рис. 2. Модель хромофорного центра бактериородопсина, предложенная в работе [65]

которая была бы характерна для протонированного ретинилиденамина в вакууме, до 440–470 нм), а второй обеспечивает собственно батохромный («орсиновый») сдвиг  $\lambda_{\text{макс}}$  от 440 к 570 нм. Из табл. 4 видно, что найденные экспериментально значения «орсинового» сдвига, т. е. выраженной в  $\text{см}^{-1}$  разности между величинами максимумов поглощения модельных протонированных дигидроретинилиденбутиламинов и соответствующих хромопротеидов, хорошо согласуются с вычисленными на основе модели «двух точечных зарядов». Используемые в цитированных работах частично гидрированные производные ретиналя синтезированы в лаборатории Наканиши [66, 67].

Дигидроретинали (64) и (65) были получены селективным восстановлением  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных предшественников. Последующее наращивание боковой цепи с использованием стандартных методов приводило к желаемым соединениям. Например, в качестве исходного соединения для синтеза 9,10-дигидроретиналя (65) был выбран альде-

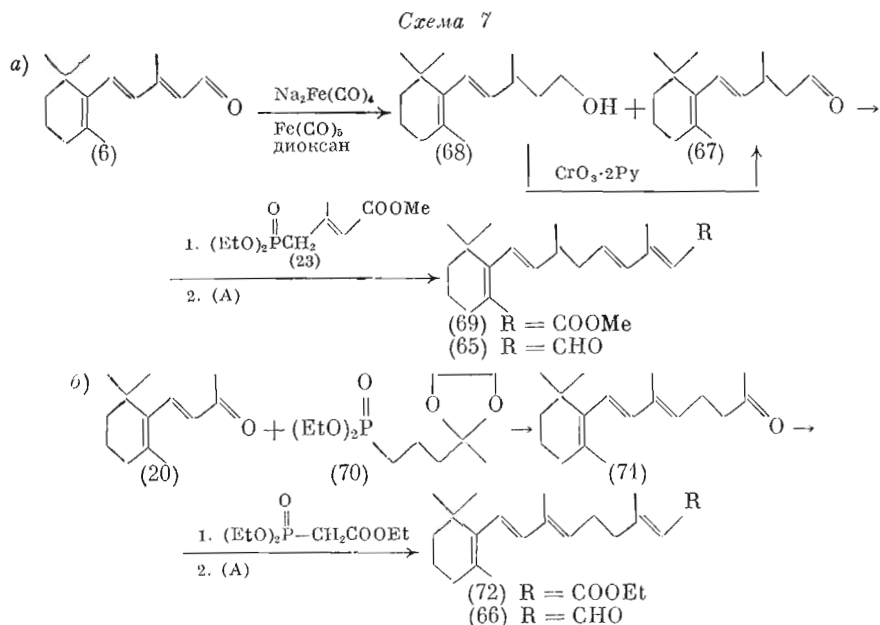
Таблица 4

Спектральные свойства протонированных альдиминов дигидропроизводных ретиналя и соответствующих аналогов бактериородопсина [58]

Номер соединения	Альдегид	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм		$\Delta\nu$ , $\text{см}^{-1}$	
		протонированного альдимина	пигмента	найдено	вычислено
2		440	560	4870	4400
100в *		425	475	2500	2100
64		385	400	1000	1000
65		322	325	300	420
66		270	—	—	—

\* См. ниже, схема 12, табл. 6.

гид  $C_{15}$  (6), который восстанавливали реагентом Коллмана. В результате с выходом 60% была получена смесь альдегида (67), и спирта (68), последний затем окисляли до альдегида (67) комплексом хромового ангидрида с пиридином. Олефинирование по Хорнеру соединения (67) фосфонатом (23) приводило с выходом 89% к эфиру (69), который по способу А переводили в 9,10-дигидроретиналь (65) с выходом 62%. Разделение его 13Z- и *all-E*-изомеров производили с помощью ВЭЖХ (схема 7а) [66].



Для синтеза 11,12-дигидроретиналя (66) была использована конденсация  $\beta$ -ионона (20) с фосфонатом (70) по Хорнеру. В результате после гидролиза получали дигидрокетон  $C_{18}$  (71), превращение которого в 11,12-дигидроретиналь (66) осуществляли стандартными приемами (схема 7б) [67]. Спектральные свойства дигидропроизводных бактериородопсина приведены в табл. 4 и 7. Однако для 11,12-дигидроаналога бактериородопсина максимум поглощения не был определен из-за его перекрывания с собственной полосой поглощения белка.

### 2.5. Синтез аналогов ретиналя с фиксированными конформациями полиеновой цепи

Известно, что функционирование бактериородопсина сопряжено с 13E- $\rightleftharpoons$ 13Z-изомеризацией его хромофорной группы. Поэтому безусловный интерес представляло бы изучение поведения таких аналогов бактериородопсина, для которых исключена возможность протекания этого процесса. С этой целью нами осуществлен синтез 1,1,3-триметил-2-[3-метил-4-(4-формилфенил)-бута-1E,3E-диен]циклогекс-2-ена (73) по схеме 8 [68]. Конденсация альдегида  $\beta$ - $C_{14}$  (74) с реактивом Гриньяра (75), полученным из триметилсилильного производного *n*-бромбензилового спирта, приводила к диолу (76), который подвергали дегидратации под действием *n*-толуолсульфокислоты. При окислении спирта (77) активным диоксидом марганца было обнаружено параллельное протекание дегидрирования триметилциклогексенового кольца с образованием альдегида (78). Однако полученные альдегиды (73), (78) образовывали с бактериоопсином лишь нековалентные комплексы (см. табл. 8).

Лютенбург с сотр. [69] синтезировал ряд аналогов ретиналя подобного строения, которые содержали в положении  $C_{(11)}$ - и  $C_{(14)}$ -молекулы циклы различного размера и природы (схема 9, табл. 5).

Схема 8

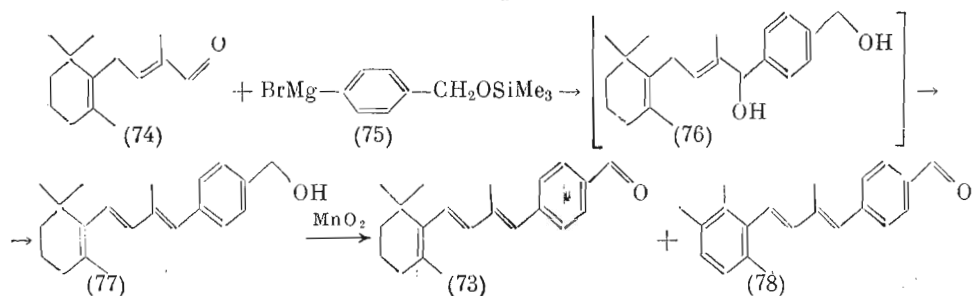
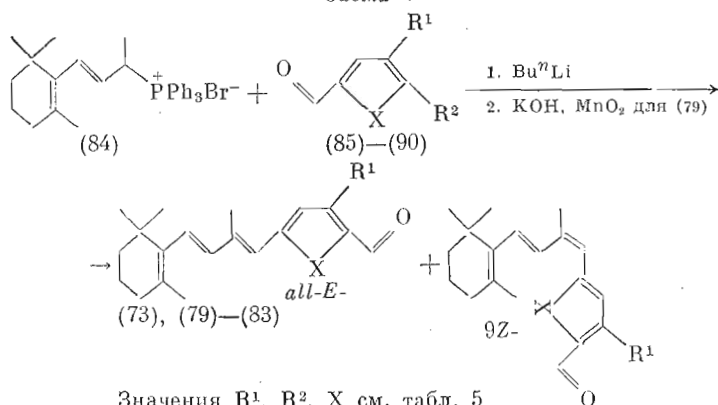


Схема 9

Значения  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X см. табл. 5

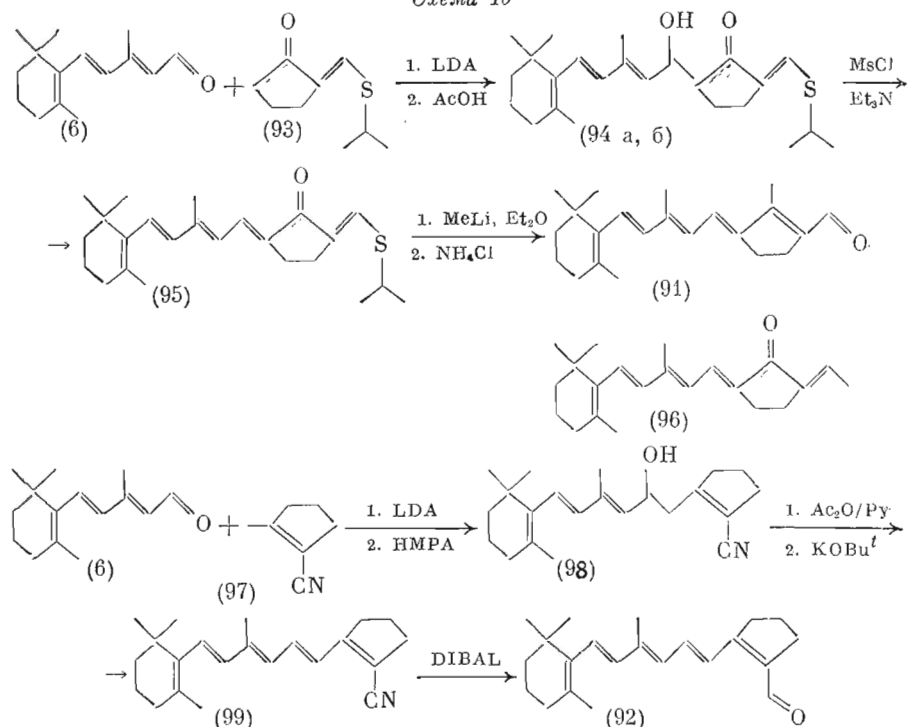
Соединения (73), (79)–(83) были получены олефинированием по Виттигу фосфониевой соли (84) альдегидами (85)–(90) ароматического и гетероциклического ряда. *all-E*-Изомеры целевых соединений (73), (79)–(83) выделяли с помощью ВЭЖХ. Как было установлено, альдегиды (73), (80)–(83) связываются с бактериоопсином в виде нековалентных комплексов с максимумом поглощения в районе 423–430 нм и только 11,14-эпоксиретиналь образует хромопротеид ( $\lambda_{\text{макс}}$  565 нм), который, согласно утверждению авторов, сохраняет способность транспортировать протоны. Отсюда был сделан вывод, что хромофорная группа в адаптированной к свету форме бактериородопсина находится в *12-s-cis*-конформации и изомеризация  $\text{C}_{(13)}=\text{C}_{(14)}$ -двойной связи не сопряжена с процессом транспорта протонов.

Таблица 5

Аналоги ретиналя с фиксированной конфигурацией молекулы (73), (79)–(83) [69] (схема 9)

Соединение	X	$\text{R}^1$	Исходный альдегид	$\text{R}^2$	Литература
73		H	85	–CHO	69
79		H	86	– $\text{CH}_2\text{OAc}$	52
80		H	87	–CHO	69
81		H	88	–CHO	69
82		H	89	–CHO	69
83		– $\text{CH}_3$	90	–CHO	69

Схема 10

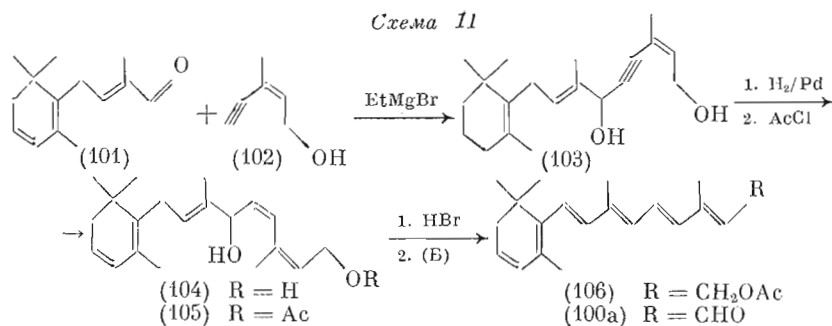


Противоположной точки зрения придерживается Наканиши с сотр. [70], которые синтезировали аналоги ретиналя (91) и (92) с фиксированной 13*E*- и 13*Z*-конформацией  $C_{(13)}=C_{(14)}$ -связи (схема 10) и продемонстрировали, что хромопротеиды на основе бактериоопсина и этих альдегидов не способны осуществлять транспорт протонов в ответ на освещение. В результате альдольной конденсации альдегида  $C_{15}$  (6) с тиовиниловым кетоном (93) была выделена с выходом 70% диастереомерная смесь (55:45) оксикетонов (94а, б). После дегидратации последней с выходом 56% получали тиовиниловый кетон (95), алкилирование которого метиллитием и последующее разложение реакционной смеси вызывало одновременное элиминирование меркапто- и ОН-групп. В результате после хроматографического разделения получали целевое соединение (91) (выход 40%) и кетон (96) (выход 25%). Для синтеза соединения с 13*Z*-конформацией (92) альдегид  $C_{15}$  (6) конденсировали с 1-циано-2-метилциклопент-1-еном (97), получая с выходом 50% гидроксинитрил (98), дегидратация которого давала соединение (99). Восстановление последнего с помощью DIBAL приводило к целевому альдегиду (92).

### 3. Синтез ретиналей, модифицированных по триметилциклогексеновому кольцу

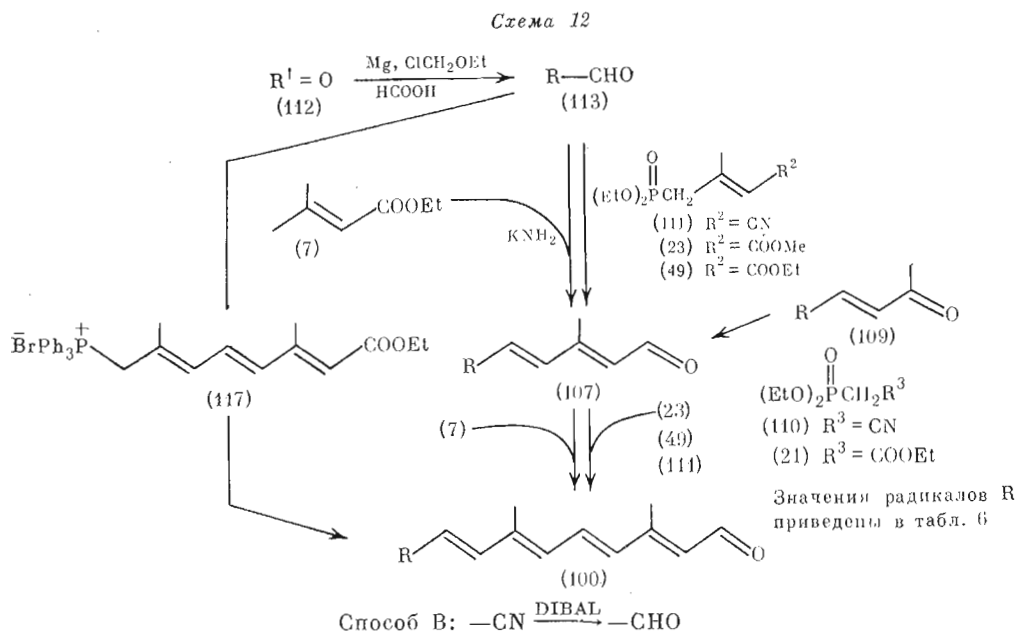
#### 3.1. Получение ретиналей с модифицированным триметилциклогексеновым кольцом

*all-E*-Изомер 3,4-дидегидроретиналя (100а) был получен Ислером по схеме 11, разработанной им ранее для синтеза ацетата витамина А (54) [71], ключевая стадия которой заключается в конденсации 3,4-дидегидроальдегида  $\beta$ - $C_{14}$  (101) с реактивом Иодича из *Z*-изомера ацетиленового карбинола (102), в результате которой с высоким выходом образуется диолин  $C_{20}$  (103). Последующим каталитическим гидрированием тройной связи до двойной диолин (103) превращали в этиленовый гликоль (104), который затем ацетилировали по первичной НО-группе для ее защиты при дальнейших превращениях. Далее моноацетат (105) подвергали аллильной перегруппировке с одновременной дегидратацией и получен-



ный таким образом ацетат 3,4-дигидроретинала (106) трансформировали в соответствующий альдегид (100a) по способу Б [71].

Используя метод Мацуи [42, 43], Швайтер осуществил синтез *all-E*- и *13Z*-изомеров 3,4-дигидроретиналя (100a), исходя из *E*-изомера дегидроальдегида C<sub>15</sub> (107a) (схема 12, табл. 6) [72]. Более удобный



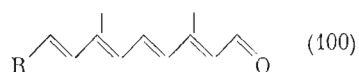
метод получения 3,4-дигидроретиналя (100a) заключается в бромировании-дегидробромировании ретиналя (см. ниже — схема 14).

$\alpha$ -Ретиналь (100б), использованный Остерхельтом для получения соответствующего пигмента на основе бактериоопсина, был приготовлен исходя из  $\alpha$ -иона (109б) с применением двукратной конденсации по Хорнеру с фосфонатами (110) и (111) (схема 12, табл. 6). Первоначально был синтезирован нитрил C<sub>15</sub> (на схеме не показан), который восстановлением с помощью DIBAL превращали в  $\alpha$ -альдегид C<sub>15</sub> (107б). Повторение операции олефинирования фосфонатом состава C<sub>5</sub> (111) и трансформация нитрильной группы в альдегидную давали целевой  $\alpha$ -ретиналь (100б) [73].

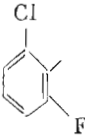
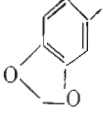
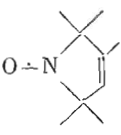
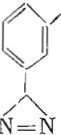
5,6-Дигидроретиналь (100в) был синтезирован [74, 75] из триметилциклогексанона (112), который взаимодействием с хлорметилэтиловым эфиром по Гриньяру и последующим гидролизом 98% муравьиной кислотой переводили в 5,6-дигидроцитраль (113в) (схема 12). Конденсация последнего с этиловым эфиром  $\beta,\beta$ -диметилакриловой кислоты (7) в присутствии амида калия в жидком аммиаке с последующим превращением по способу А приводила к 5,6-дигидроаналогу альдегида C<sub>15</sub> (107в). Повторением последовательности операций: конденсации с соединением (7), восстановления и окисления — получали 5,6-дигидропроизводное ретиналя (100в).



## Соединения, синтезированные по схеме 12



Индекс соединений	R	Путь синтеза	Литература
а		$107 \xrightarrow[(A)]{7} 100$	72
б		$109 \xrightarrow[(B)]{110} 107 \xrightarrow[(B)]{111} 100$	73
в		$112 \rightarrow 113 \xrightarrow[(A)]{7} 107 \xrightarrow[(A)]{7} 100$	74, 75
г		$109 \xrightarrow[(B)]{110} 107 \xrightarrow[(A)]{23} 100$	50
д		$113 \xrightarrow[(B)]{111} 107 \xrightarrow[(B)]{111} 100$	77
е	 X=CH <sub>3</sub>	$109 \xrightarrow[(B)]{21} 107 \xrightarrow[(A)]{49} 100$	78
ж	X=C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	$109 \xrightarrow[(A)]{21} 107 \xrightarrow[(A)]{49} 100$	78
з	X=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$109 \xrightarrow[(A)]{21} 107 \xrightarrow[(B)]{111} 100$	79
и		$113 \xrightarrow[(A)]{49} 107 \xrightarrow[(A)]{49} 100$ $113 \xrightarrow[(A)]{117} 100$	57 85
к		$113 \xrightarrow[(A)]{49} 107 \xrightarrow[(A)]{49} 100$	57
л		$113 \xrightarrow[(A)]{49} 107 \xrightarrow[(A)]{49} 100$	83
м		$113 \xrightarrow[(A)]{49} 107 \xrightarrow[(A)]{49} 100$	83
н		$113 \xrightarrow[(B)]{111} 107 \xrightarrow[(B)]{111} 100$	84
о		$113 \xrightarrow[(B)]{111} 107 \xrightarrow[(B)]{111} 100$	84

Индекс соединений	R	Путь синтеза	Литература
п		$113 \xrightarrow{(B) 111} 107 \xrightarrow{(B) 111} 100$	84
р		$113 \xrightarrow{(B) 111} 107 \xrightarrow{(B) 111} 100$	84
с	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	$113 \xrightarrow{(B) 111} 107 \xrightarrow{(B) 111} 100$	90
т	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	$113 \xrightarrow{(B) 111} 107 \xrightarrow{(B) 111} 100$	90
у	$\text{CH}_3-$	$113 \xrightarrow{(B) 111} 107 \xrightarrow{(B) 111} 100$	90
ф	$\begin{array}{l} \text{H}_5\text{C}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$	$113 \xrightarrow{(A) 49} 107 \xrightarrow{(A) 49} 100$	91
х	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$	$113 \xrightarrow{(A) 49} 107 \xrightarrow{(A) 49} 100$	91
ц	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	$113 \xrightarrow{(A) 49} 107 \xrightarrow{(A) 49} 100$	91
ч		$113 \xrightarrow{(A) 49} 107 \xrightarrow{(A) 49} 100$	93
ш		$113 \xrightarrow{(A) 117} 100$	95

Синтез 5-дезметильного аналога ретиналя (100г) был осуществлен Остерхельтом с сотр. [50] из соответствующего производного  $\beta$ -иона (109г) с использованием последовательности реакций, которые были апробированы при синтезе  $\alpha$ -ретиналя (100б). Для хромопротеида, образованного из бактериоопсина и 5-дезметильного аналога ретиналя (100г), характерен фотохимический цикл, сопровождающийся трансмембранным переносом протонов, и фотоиндуцированный синтез АТФ с параметрами, близкими к бактериородопсину [50, 76].

Для получения 1,1,5-тридезметильного аналога ретиналя (100д) циклогексен-1-аль (113д) вводили в конденсацию с фосфонатом состава  $\text{C}_5$  (111), нитрильную группу продукта реакции восстанавливали DIBAL до альдегидной и целевой альдегид (100г) получали повторением указанной последовательности реакций [77].

### 3.2. Синтез аналогов ретиналя, замещенных по C<sub>(4)</sub>-атому

Для получения аналогов ретиналя, содержащих в положении C<sub>(4)</sub> алкильные и диметиламинозаместители (100е-з), был использован подход, основанный на аллильном бромировании NBS и последующем замещении атома брома в молекуле 4-бромпроизводных β-иона (114) или его кетала (115) (схемы 12, 13, табл. 6) [78, 79]. Двукратное наращивание цепи на C<sub>2</sub>- и C<sub>5</sub>-фрагменты проводили олефинированием по Хорнеру стандартными методами с использованием фосфонатов (21), (49) и (111).

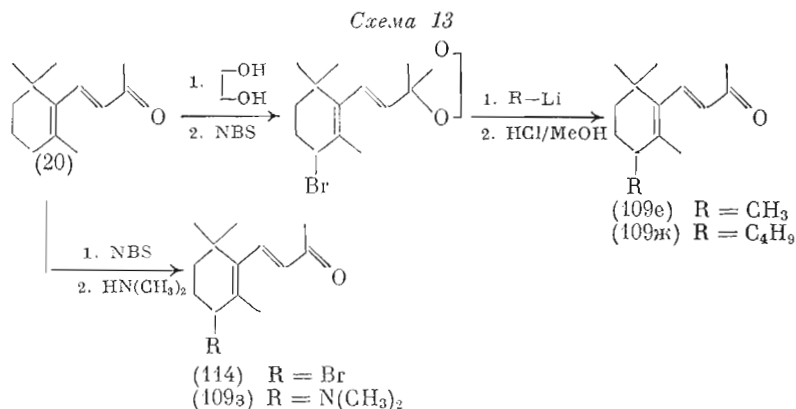
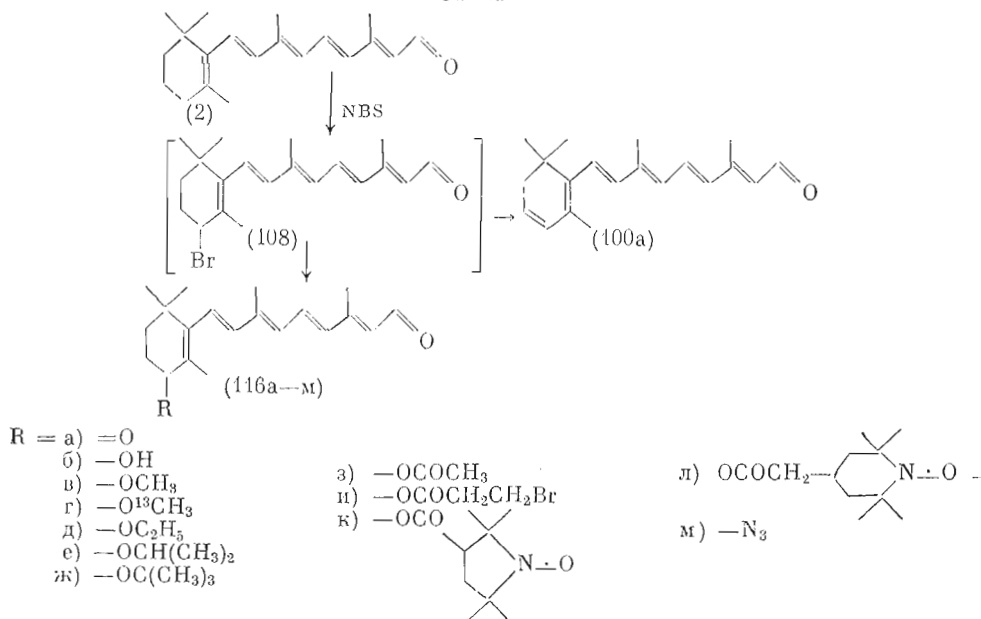


Схема 14



Ранее нами был предложен более простой и удобный метод получения аналогов ретиналя (116а-м), замещенных по C<sub>(4)</sub>-атому (схема 14) [80], непосредственным бромированием *all-E*-ретиналя (2) NBS в тетрагидрофуране и последующем замещении атома брома на алкокси-, гидроксид-, ацилокси-, азидную и другие группы. С другой стороны, элиминирование брома в соединении (108) приводит с выходом до 60% к 3,4-дидегидроретиналю (100а) [64]. По данному методу были синтезированы соединения (116б-м) [80]. 4-Кеторетиналь (116а) получали либо направленным окислением *all-E*-ретиналя (2) диоксидом марганца [81], либо окислением 4-гидроксипроизводного (116б) РСС [82]. На основе этих аналогов и бактериоопсици был получен ряд искусственных пигментов, спектральные характеристики которых приведены в табл. 7. Анализ их

Свойства аналогов ретиналя, их прогонированных альдиминов с *m*-бутиламином и хромопротекторов на основе бактериопептина





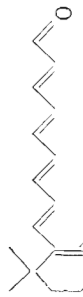
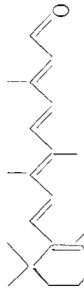
Номер соединения	Полиеналь	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм			Светочувствительность и фотоцикл <sup>2*</sup>	Н+-транспорт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	прогонированного альдимина	пигмента, адаптированного к темноте			
2		<i>all-E</i> -13Z-	381 375	440	558 548	568 560	+	9 9, 105
5		<i>all-E</i> -13Z-	392 (a) 396 (a)	—	480/560 560	—	—	106 106
16		<i>all-E</i> -13Z-	— 360 (б)	—	530 530 540 530	— 540 548 —	—	107 53 50 53 50
17		<i>all-E</i> -13Z-	366 (б)	—	—	—	—	53 50 53 50
18		<i>all-E</i> -13Z-	356 (б)	—	530 + 530	530 + 530	—	53 50 53 50
29		<i>all-E</i> -	—	—	—	—	+	56

Таблица 7 (продолжение)

Номер соединения	Полученная	Изомер	λ макс, нм				Светоустойчивость и фотолability **	Н+-транспортир, %	Литература
			альдегида 1*	протонированного альдегида	лиганда, адаптированного к темноте	свету			
30		<i>all-E-</i>	-	-	425	-	0	56	
31		<i>all-E-</i>	-	-	433	-	0	56	
3*		<i>all-E-</i>	385	-	561	-	-	108	
3*		<i>all-E-</i>	384	-	555	-	-	108	
3*		<i>all-E-</i>	-	-	+	-	-	109	
3*		<i>all-E-</i>	-	-	+	-	-	109	

Таблица 7 (продолжение)

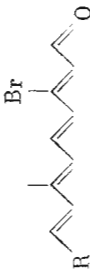
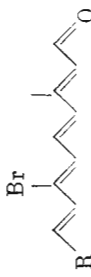
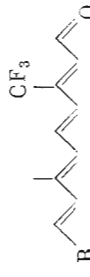
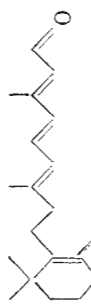
Номер соединения	Полиеналь	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм				Светоувствительность и фотодички <sup>2*</sup>	Н+-Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонированного альдегида	пигмента, адаптированного к				
					темноте	свету			
40		<i>all-E-</i>	388	465	595	595	-	-	57
41		<i>all-E-</i>	372	430	535	545	-	-	57
51		<i>all-E-</i>	390 (a)	460	624	624	-	70	59
53		<i>all-E-</i>	362	420	452	452	+	+	64
57		<i>all-E-</i>	331	380	412	412	-	-	
64		<i>all-E-</i>	-	385	400	400	-	-	58

Таблица 7 (продолжение)

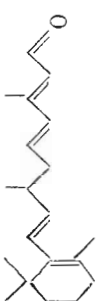
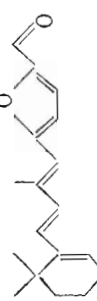
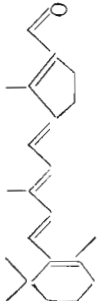
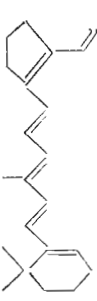
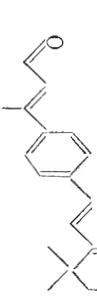
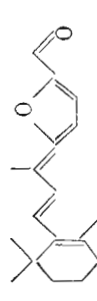
Номер соединения	Полиеналь	Изомер	$\lambda$ , макс., нм			Светочувствительность и фотоцикл <sup>2*</sup>	Н4-Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонированного альдегида	пиримента, аналитированного к темноте			
65		<i>all-E-</i>	—	322	325	—	—	58
79		<i>all-E-</i>	233, 357 (б)	—	565	Р	11	53
91		<i>all-E-</i>	—	—	576	—	0	70
92		13Z-	366 (б)	440	547	Р	0	70
3*		<i>all-E-</i>	330 (в)	380 (в)	490	—	0	110
		<i>all-E-</i>	375 (а)	436 (а)	565	Н	—	120

Таблица 7 (продолжение)

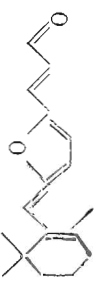
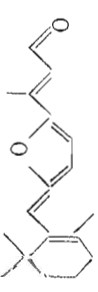
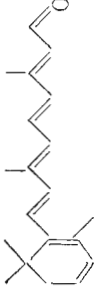
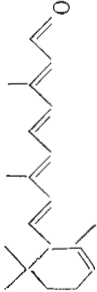

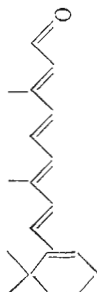

Номер соединения	Полиеналь	Изомер	λ, макс, нм			Светоустойчивость и фотоцикл*	Н±-Транс-порт, %	Литература
			альдегида*	протонированного альдимида	пигмента, адаптированного к темноте			
		<i>all-E-</i>	379 (a)	435 (a)	565	+	-	120
		<i>all-E-</i>	386 (a)	442 (a)	576	И	-	120
100a		<i>all-E-</i>	401 (a)	470	593 585	+	-	106, 111 107
100б		<i>all-E-</i>	370	-	492	+	+	73
100в		<i>all-E-</i>	368 (a)	-	475	+	+	75
100г		<i>all-E-</i>	388	-	540 546	+	70	76 50
100д		<i>all-E-</i>	-	457	535	+	-	77



Таблица 7 (продолжение)

Номер соединения	Полиеналь	Изомер	λ макс, нм				Свечность-видимость и фотоцикл **	Н+-Транс-порт, %	Литература
			альдегида 1*	протонированного альдегида	пигмента, адаптированного к				
					темноте	свету			
100е		<i>all-E-</i>	-	-	465	+	-	78	
100ж	$R = -CH_3$	<i>all-E-</i>	-	-	465	+	-	78	
100з	$R = -N(CH_3)_2$	<i>all-E-</i>	-	-	455	+	-	79	
100и		<i>all-E-</i>	391	453	480	487	-	+	57, 58, 83
			-	450	507	510	+	+	85
			390 (a)	452	480, 520 (530)	512	-	-	87, 84
100к	$R = -N(CH_3)_2$	<i>all-E-</i>	391	452	508	504	+	+	57, 58
			442	550	535	545	-	-	120
			418 (a)	533 (a)	570		+		
100 л		<i>all-E-</i>	380	419	485	473	-	83	
100м		<i>all-E-</i>	368	410	476	465	-	83	

Таблица 7 (продолжение)

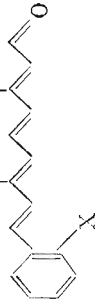
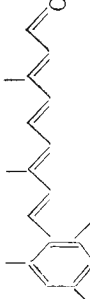
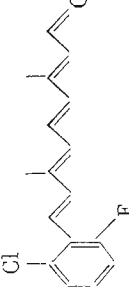
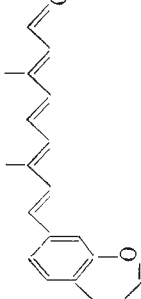
Номер соединения	Полуеналь	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм			Светоувствительность и фотоцикл. %	НН-транс-порг, %	Литература
			альдегида *	протонированного альдегида	пигмента, адаптированного к темноте			
3*		<i>all-E-</i>	383	—	504	—	113	
3*	X = F X = I	<i>all-E-</i>	218, 273, 355, 372, 390 (a)	—	466	—	112	
100н	X = —CH <sub>3</sub>	<i>all-E-</i> 13Z-	387 (a) 381 (a)	—	530 (540) +	—	84 84	
100о		<i>all-E-</i>	384 (a) 380	—	460	+	121	
100п		13Z-	380 (a) 374,5	439 442 436	474 460 (535) 490	— — —	84	
100р		<i>all-E-</i> 13Z-	378 (a) 371 (a)	442	460, 510 (535) 490	— —	84 84	
100р		<i>all-E-</i> 13Z-	—	—	+ +	— —	84 84	

Таблица 7 (продолжение)

Номер соединения	Полиеналь	Изомер	λ <sub>макс</sub> , нм			Светоувствительность и фотоцикл <sup>2*</sup>	Н-Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонированного альдегида	пигмента, адаптированного к темноте			
100с		<i>all-E</i> - 2 <i>Z</i> -	400 393 400	— 465 —	524 528 523	— 30 —	122 90 122	
100т		<i>all-E</i> -	364	423	483	0	90	
100у		<i>all-E</i> -	364	422	472	0	90	
100ф		<i>all-E</i> - 2 <i>Z</i> -	373 (а) 368 (а)	— —	487 476	+ —	91 91	
100х		<i>all-E</i> - 2 <i>Z</i> -	364 (а) 361 (а)	— —	487 477	+ —	91 91	
100ц		<i>all-E</i> - 2 <i>Z</i> -	364 (а) 358 (а)	— —	487 477	+ —	91 91	
100ч		<i>all-E</i> - 1 <i>Z</i> -	374 375	— —	454 454	0 0	93 93	

Таблица 7 (продолжение)

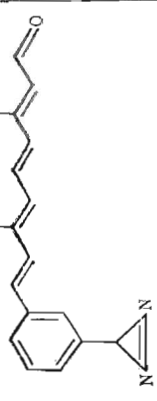
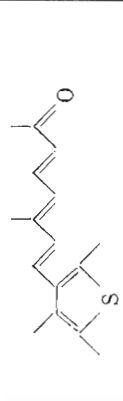
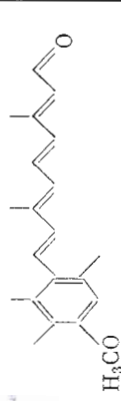

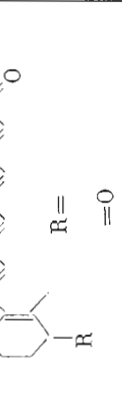

Номер соединения	Полуеналь	Изомер	λ макс, нм				Светоувствительность и фотоцикл <sup>2*</sup>	Н+-Транспорт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонированного альдегида	темноте	адаптированно к свету			
100ш		<i>all-E-</i>	—	—	470	P	—	95	
3*		<i>all-E-</i>	—	—	510	—	31	107	
3*		<i>all-E-</i>	—	—	480	—	15	107	
107с		<i>all-E-</i>	335	385	430	P	0	90	
116а		<i>all-E-13Z-</i>	294, 380	445, 445	506, 506	+	+	81	
116б		<i>all-E-13Z-</i>	375	440, 440	535, 543	+	+	81	

Таблица 7 (продолжение)

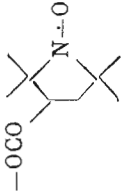
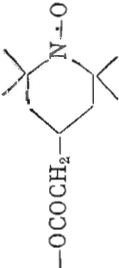
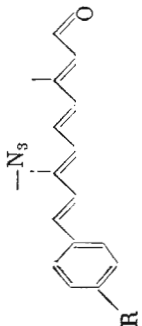
Номер соединения	Полиеналь	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм				Светоувеличивательность и фотоцикл <sup>2*</sup>	Н-Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонированного альдегида	пигмента, адаптированного к				
					темноте	свету			
116в	-OCH <sub>3</sub>	<i>all-E-</i>	370	440	470	470	+	80	
116г	-O <sup>13</sup> CH <sub>3</sub>	<i>all-E-</i>	370	440	470	470	+	80	
116д	-O-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>all-E-</i>	375	440	510	510	+	80	
116е	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>all-E-</i>	375	440	500-530	500-530	+	80	
116ж	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<i>all-E-</i>	375	440	500-530	500-530	+	80	
116з	-OCOCH <sub>3</sub>	<i>all-E-</i>	375	440	470	470	-	80	
116и	-OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Br	<i>all-E-</i>	375	440	455	455	-	80	
116к		<i>all-E-</i>	380 (a)	-	480	480	-	92	
116л		<i>all-E-</i>	250, 370	440	465	465	-	80	
116м		<i>all-E-</i>	375	440	475	475	-	80	
118а	R=H	13Z-	388 (a) 385	- 449	499	504	- +	84	
118б	OCH <sub>3</sub>	<i>all-E-</i> 13Z-	404 400	471 465	530 512	521 521	- -	-	

Таблица 7 (продолжение)


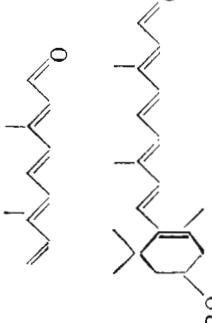
Номер соединения	Полиеналь	Изомер	λ, макс, нм				Светочувствительность и фотоцикл*	Н-Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протогонири-ванного альдегида	пигмента, адаптированного к				
					темноте	свету			
118д	F	<i>all-E-13Z-</i>	387,5 383	452 442	524 503	510 510	+	+	
118е	Cl	<i>all-E-13Z-</i>	389 385	450 439	518 503	506 506	-	-	
118в	-CH <sub>3</sub>	13Z-	389	459	505	498	-	-	
118г	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	13Z-	390	460	493	495	-	-	
123	-CH <sub>2</sub> Br	<i>all-E-</i>	385 (a)	448	480	484	-	-	87
129		<i>all-E-</i>	368 (a) 370 (a)	425 <sup>1*</sup> —	504 442 и 503	504 442 и 503	+	+	88 89
134		<i>all-E-</i>	351	405	452	452	P	0	90
138	R = -OCOCHN <sub>2</sub>	<i>all-E-13Z-</i>	245, 360 (б)	—	525 500 525	532	P	50	58, 96 58, 96
139	-O <sup>14</sup> COCNH <sub>2</sub>	<i>all-E-</i>	—	—	525	532	P	—	58, 96

Таблица 7 (продолжение)

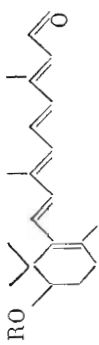

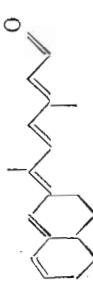
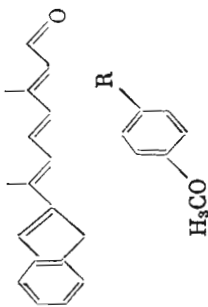
Номер соединения	Полиеналь	Изомер	λ <sub>макс.</sub> , нм			Светочувствительность и фотоцикл <sup>2*</sup>	Н+Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонируемого альдегида	пигмента, адаптированного к темноте			
3*		<i>all-E-</i>	222, 240, 362 (a)	-	510	-	-	112
151	$R = -COCH_2I$ $-COCN_2CF_3$	<i>all-E-</i> <i>all-E-</i>	- 340 (a)	- -	475 460	- +	- +	94 75
								
155 156	$R = H$ $R = CH_3$	<i>all-E-</i> <i>all-E-</i>	477 475	606 623	662 662			98 98
		<i>all-E-</i>	410 (a)	480	513   518	+	-	87
3*		<i>all-E-</i>	403 (a)	470	535	-	-	83

Таблица 7 (продолжение)

Номер соединения	Полиеналь	Изומר	λ макс, нм				Светоувствительность и фотопикл <sup>2*</sup>	И±-Транс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	протонированного альдегида	пигмента, адаптированного к				
					темноте	свету			
171		<i>all-E-</i>	319 (a)	366 <sup>5*</sup>	412	412	+	0	101
172		<i>all-E-</i>	349 (a)	403 <sup>5*</sup>	453	453	+	0	101
3*		<i>all-E-</i>	355 (a)	406 <sup>5*</sup>	450	450	+	0	101
173		<i>all-E-</i>	377 (a)	431 <sup>5*</sup>	489	489	+	0	101
174		<i>all-E-</i>	398 (a)	462 <sup>5*</sup>	531	531	+	0	101
3*		<i>all-E-</i>	417 (a)	481 <sup>5*</sup>	567	567	+	0	101
3*		<i>all-E-</i>	356	398	445   457	457	-	-	83
183a		<i>all-E-</i> 13Z-	-	-	532 515	532 515	+	45	103 103



Таблица 7 (продолжение)

Номер соединения	Полиеналь	Изомер	$\lambda$ , макс, нм				Светоувствительность и фотоцикл <sup>28</sup>	H+-Гранс-порт, %	Литература
			альдегида <sup>1*</sup>	прогонированного альбумина	пигмента, адаптированного к темноте	свету			
183б		<i>all-E</i> - <i>13Z</i> -	- -	- -	518 500	+ +	24 -	103 103	
183в		<i>all-E</i> - <i>13Z</i> -	- -	- -	504 486	+ +	7,5 -	103 103	
190 191		<i>all-E</i> - <i>13Z</i> -	364 357,5	- 417	536 523	+ +	+ 0		
3*		<i>all-E</i> - <i>all-E</i> -	389 (a) 390 (a) 390 (a)	464,5* 460 (a) 464 (a)	508 510 518	+ + H	0 - =	101 120 120	

Таблица 7 (окончание)

Номер соединения	Полимераль	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ нм				Светоувствительность и фотоцикл**	Н+-Транс-порт, %	Литература
			альдегида**	протонырованного альдимины	пигмента, адапированного к темноте и свету				
2*		<i>all-E-</i> <i>all-E-</i>	418 (a) 407 (a)	509 (a) 511 (a)	582 576	+ +	- -	120 120	
3*		<i>all-E-</i> <i>all-E-</i>	435 (a) 414 (a)	525 (a) 524 (a)	615 590	+ +	- -	120 120	

\* Спектры поглощения альдегидов сняты в метаноле, если нет других указаний, либо в этаноле (а), гексане (б) или изопропаноле (в).

\*\* «—» — нет данных; Р — разрушение пигмента при освещении; И — отсутствие у пигмента способности к фотоиндуцируемым химическим превращениям; 0 — отсутствие пропанного транспорта в ответ на освещение; «+» — наличие качества, но без количественной оценки его.

\*\*\* В статье не приведено описание синтеза аналога ретины.

\*\* Альдимин получен с моноэтаноламином.

\*\*\* Альдимин с октадециламином и спектры поглощения получены в мицеллах цетильтриметиламмония.

спектральных свойств позволяет отметить некоторые закономерности: а) введение заместителя по  $C_{(4)}$ -атому вызывает гипсохромный сдвиг в спектрах поглощения пигментов по сравнению с бактериородопсином, что свидетельствует об изменении характера взаимодействия хромофорной группы с белковым окружением; в частности, это явление не противоречит положениям модели «внешних отрицательных зарядов» [65]: введение объемных групп в положение  $C_{(4)}$  могло бы привести к увеличению расстояния между отрицательным зарядом и  $C_{(5)}=C_{(6)}$ -связью остатка хромофора (ср. соединения (100e-з) и (100a-м), табл. 7); б) в случае хромопротеидов, полученных на основе соединений (116з-л), в структуре которых имеется сложноэфирная группировка, зафиксировано превращение в пигмент, который содержит остаток 4-оксиретиналя (116б); одно из объяснений этого явления могло бы заключаться в предположении, что вблизи  $C_{(4)}$ -атома хромофора расположена некая группа белка, которая катализирует расщепление сложноэфирной связи у этих аналогов бактериородопсина [80]; в) введение заместителя при  $C_{(4)}$ -атоме не оказывает определяющего влияния на функциональную активность аналогов бактериородопсина: электрические ответы на постоянный свет и характер индуцированных вспышкой лазера спектральных и электрических изменений свидетельствуют о сохранении у аналогов бактериородопсина (116a-в) фотоцикла (с промежуточным образованием коротковолновых продуктов, аналогичных форме  $M_{412}$  нативного бактериородопсина), сопряженного с транспортом протонов [64].

### 3.3. Ароматические аналоги ретиналя

Ароматические аналоги ретиналя (100и-м) были синтезированы Наканиши с сотр. путем, включающим двукратное повторение операций олефинирования по Хорнеру бензальдегида и его производных (113)  $C_5$ -фосфонатом (49) с последующим использованием метода А (схема 12, табл. 6). Индивидуальные изомеры соединений (100и-м) были выделены с помощью ВЭЖХ [57, 83]. Лю с сотр. [84], применив аналогичный подход, получили ряд ароматических производных ретиналя (100н-р). Альтернативный синтез фенилретиналя (100и) был осуществлен в лаборатории Кораны [85] (см. схему 12). Олефинирование по Виттигу бензальдегида илидом, генерированным из фосфониевой соли (117), приводило к соответствующему эфиру ретиноевой кислоты, из которого по способу А был получен фенилретиналь (100и) с общим выходом 32%.

Для получения ароматических аналогов 13Z-ретиналя (118a-ж) нами была использована модифицированная схема, апробированная ранее для синтеза 13Z-ретиналя (5) [44] (см. схему 3). Основная трудность, встретившаяся при ее реализации для соединений ароматического ряда, заключалась в отсутствии региоселективности на стадии гидрирования аналогов 13Z-дегидроретинала (120a-ж) на катализаторе Линдлара (ср. также [86]). Однако это препятствие было с успехом преодолено простым изменением порядка проведения превращений: вначале следовала стадия окисления до соответствующих альдегидов (121a-ж), а затем гидрирование и направленная термоизомеризация соединений 11Z,13Z-рядов (122a-ж) в 13Z-альдегиды (118a-ж) (схема 15).

Умадэви опубликовал синтез альдегида (123) по схеме 16 [87]. Для получения этого соединения терефталевый альдегид подвергали олефинированию  $C_5$ -фосфонатом (49), частичное восстановление образующегося альдегидоэфира (124) боргидридом натрия с последующим введением тетрагидропиранильной защиты (Thp) и обработка по способу А приводили к альдегиду (127) с выходом 72%. После повторения операции олефинирования и удаления Thp-защиты этерифицированный аналог ретиноевой кислоты (128) силилировали с одновременным замещением триметилсилилоксигруппы на атом брома действием безводного бромида лития в ацетонитриле. После повторного использования способа А получали целевой альдегид (123).

Схема 15

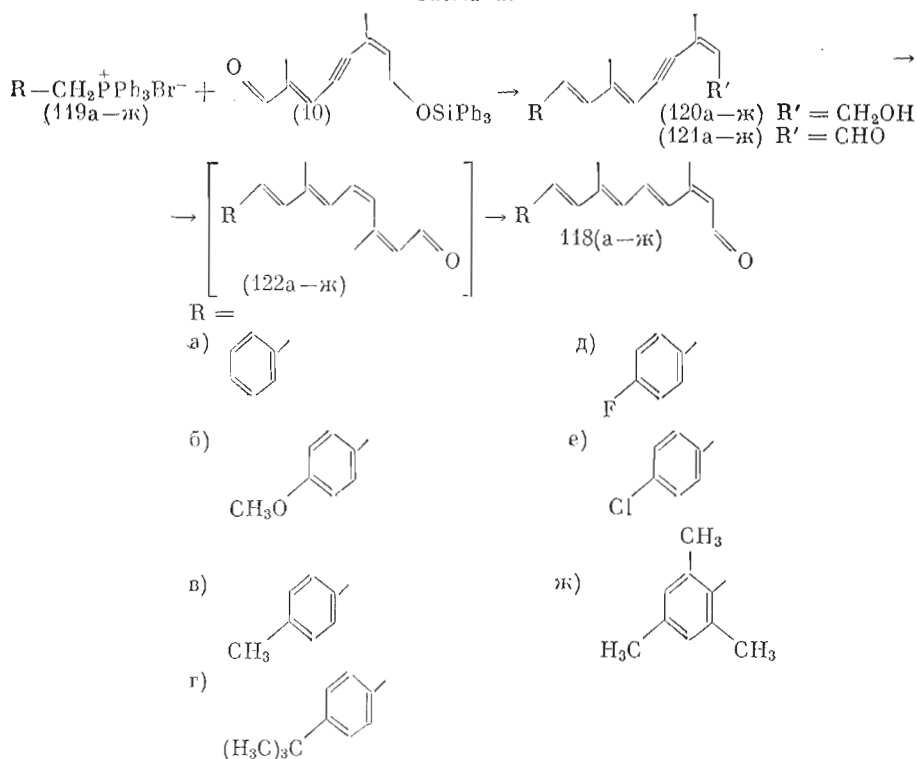
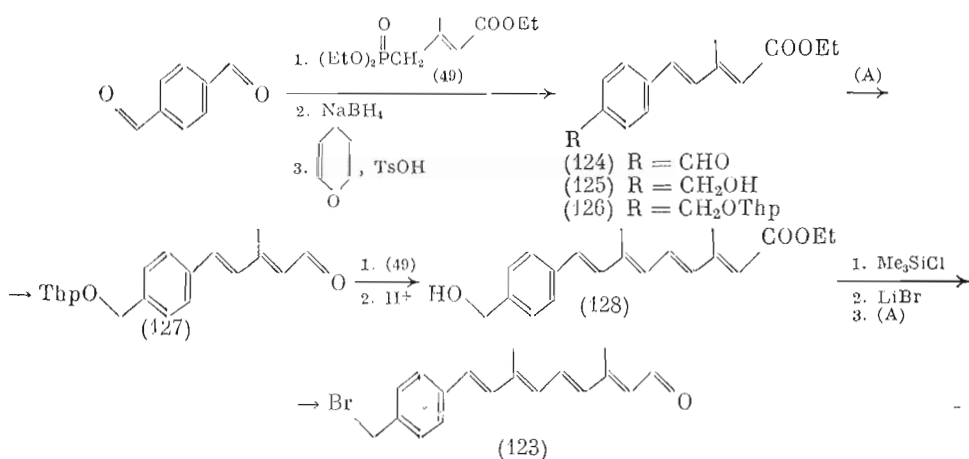


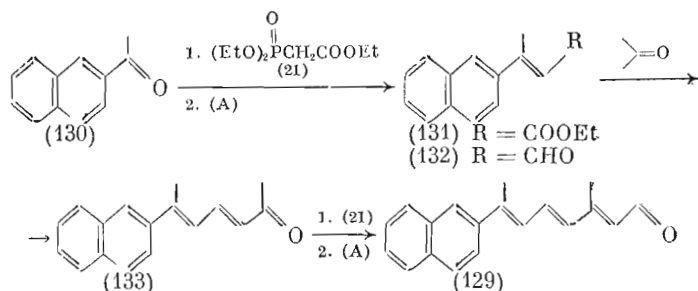
Схема 16



Актар синтезировал нафтилретиналь (129) по схеме 17 [88]. Особенностью данного аналога является то, что в нем ароматическое кольцо и полиеновая цепь расположены в одной плоскости. Олефинированием  $\beta$ -нафтилметилкетона (130) по Хорнеру фосфонатом (21) был получен эфир (131), который по способу А переводили в альдегид (132). Альдольной конденсацией последнего с ацетоном в присутствии 1 н. едкого натра был получен кетон (133), из которого повторением первых трех стадий был синтезирован *all-E*-изомер нафтилретиналя (129).

Согласно работам [84, 89], взаимодействие *all-E*-изомеров ароматических альдегидов (100п, н-р) и (129) с бактериоопсином приводит к образованию двух спектральных форм (или двух пигментов) с различными максимумами поглощения. С другой стороны, имеются данные об образовании либо коротковолновой [83], либо длинноволновой формы [85, 87, 88]. Однако авторами работы [84] и нами при исследовании взаимодействия 13Z-изомеров (118а-ж) с бактериоопсином было показано, что

Схема 17

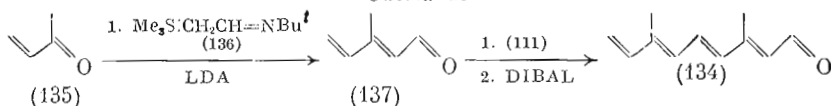


в данном случае образуется единственная спектральная форма с максимумом поглощения, лежащим в интервале между значениями максимумов поглощения коротковолновых и длинноволновых производных, полученных при регенерации пигментов из бактериородопсина и *all-E*-изомеров. Вопрос о точном положении  $\lambda_{\text{max}}$  ароматических аналогов бактериородопсина остается пока дискуссионным, так как на этот важнейший параметр влияет целый ряд факторов: метод приготовления апомембран, величина pH и ионной силы водного буфера, температура, молярное соотношение аналог ретиналя — апобелок и др. Поэтому в настоящее время нельзя дать однозначный ответ на этот вопрос.

### 3.4. Синтез ациклических аналогов ретиналя

Для ответа на вопрос, какое влияние оказывает циклическая часть остатка хромофора в бактериородопсине на положение максимума поглощения и транспорт протонов, было изучено взаимодействие бактериородопсина с ациклическими полиеналями (100с—у), (107с) и (134) [90], у которых триметилциклогексеновая группировка отсутствовала и варьировалась длина полиеновой цепи. Синтез этих полиеналей осуществлен с помощью методов, описанных на схемах 12 и 18.

Схема 18



Двукратное повторение операций олефинирования по Хорнеру фосфонатом (111) 3-метилкроптонового, изовалерианового и уксусного альдегидов (113с—у) и восстановлению DIBAL приводило к целевым соединениям (100с—у) (схема 12). Для синтеза аналога (134) метилвинилкетон (135) конденсировали по Кори с силилированным анионом алдимида (136) и после стадий олефинирования фосфонатом (111) и восстановления соответствующего нитрила получали полиеналя (134). Результаты исследования свойств искусственных пигментов показали, что только аналог бактериородопсина на основе полиеналя (100с) сохранил способность к светозависимому протонному транспорту. Это наблюдение, по мнению авторов, свидетельствовало о необходимости сохранения в молекуле хромофора либо  $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$ -связи, либо циклической части в целом для выполнения бактериородопсином своей функции.

Для более детального уточнения влияния циклической части на функциональную активность пигментов по аналогичной схеме с использованием олефинирования по Хорнеру ряда алифатических альдегидов (113ф—ц) фосфонатом (49) и способа А были синтезированы ациклические полиенали (100ф—ц) (схема 12, табл. 6) [91]. Все три альдегида образуют с апобелком функционально-активные пигменты. Отсюда следует, что для сохранения способности хромопротеидов транспортировать протоны достаточно, по-видимому, лишь наличия в молекуле хромофора — $\overset{1}{\text{C}}-\overset{6}{\text{C}}-\overset{5}{\text{C}}$ -группировки (от циклического фрагмента) и *all-E*-конфигурации полиеновой цепи.

### 3.5. Спин-меченые аналоги ретиналя

Введение в молекулу хромофора спиновой метки может дать дополнительную информацию о характере его белкового окружения. Необходимые для этого спин-меченые ретинали были синтезированы Крауч, а также в нашей лаборатории [92, 93, 80]. Синтез 4-спин-меченых производных (116к, л) осуществляли путем нуклеофильного замещения атома брома в 4-бромретинале (108) на нитроксильный радикал (см. схему 14). Взаимодействие этих альдегидов с бактериоопсином приводит к образованию хромопротеидов, для которых характерна высокая степень иммобилизации спиновой метки и которые, как уже отмечено выше (см. раздел 3.2), весьма склонны превращаться в 4-гидроксианалог бактериородопсина. Примечательно, что в пигменте, содержащем остаток альдегида (116л), расщепление сложноэфирной связи протекает значительно медленнее, чем в случае пигмента, полученного из бактериоопсина и альдегида (116к), и не мешает проведению спектральных измерений.

Негидролизуемый аналог ретиналя, содержащий свободный радикал пирролинового ряда (100ч), был синтезирован по схеме 12. Ключевое соединение (107ч) получали с выходом 39% путем олефинирования по Хорнеру альдегида (113ч) фосфонатом (49) и последующего использования способа А. Повторение этих стадий наращивания цепи приводило с выходом 41% к спин-меченому альдегиду (100ч).

### 3.6. Фотоаффинно-меченые ретинали

Исследование пространственной структуры биологических объектов с помощью фотоаффинно-меченых субстратов находит все более широкое применение в последние годы. Существует несколько типов соединений, способных генерировать при освещении такие активные частицы, как карбены, нитрены или свободные радикалы. Ниже сформулированы основные требования, предъявляемые к фотоаффинно-меченым аналогам ретиналя как к инструментам исследования топографии хромофорного центра бактериородопсина [94]:

1) при взаимодействии с бактериоопсином они должны образовывать такие хромопротеиды, которые по своей пространственной структуре — по меньшей мере в области, непосредственно примыкающей к полюсу, — идентичны или близки к нативному бактериородопсину;

2) они должны быть стабильны в водных растворах;

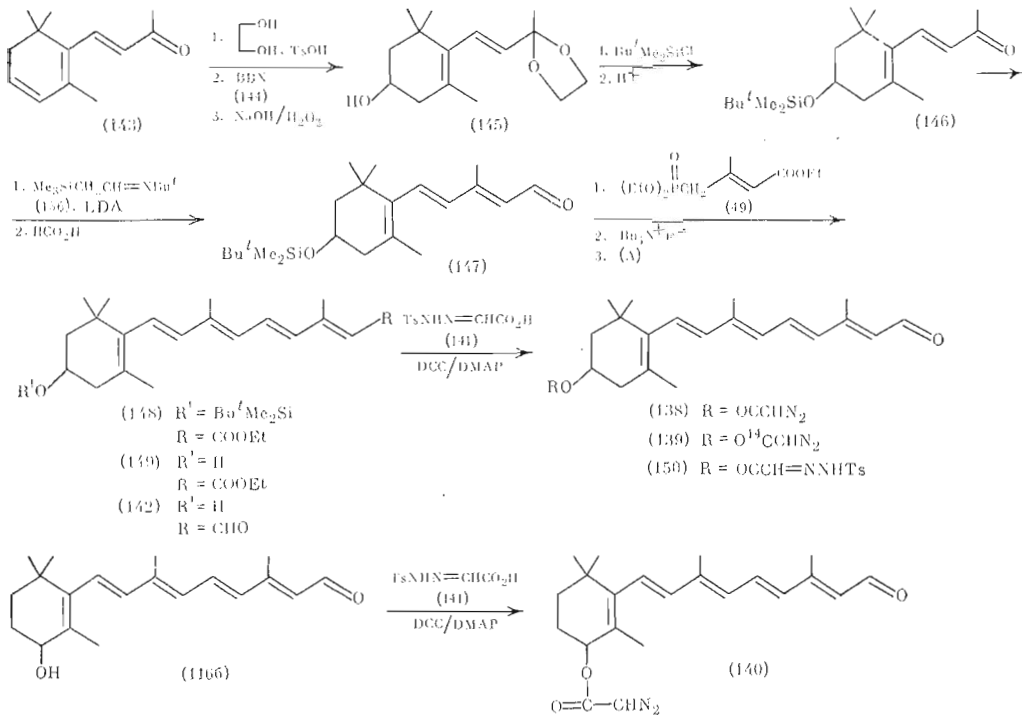
3) фотоактивация меченого хромофора должна протекать легко и не сопровождаться деструкцией белка;

4) должен существовать сравнительно простой способ получения  $^3\text{H}$ - и  $^{14}\text{C}$ -аналогов с высокой удельной радиоактивностью (для однозначной идентификации места фотоиндуцируемой сшивки).

4-Азидретиналь (116м) (схема 14), по-видимому, непригоден для такого рода исследований, поскольку азидная группа в этом альдегиде сравнительно устойчива к воздействию света; даже при весьма продолжительном освещении хромопротеида число фотоиндуцированных сшивок было незначительно [80].

Корана с сотр. [95] опубликовали синтез м-диазиринофенильного аналога ретиналя (100ш) по пути, апробированному ранее для получения соединения (100п) (схема 12). Освещение хромопротеида, содержащего остаток этого альдегида, светом с длиной волны 365 нм приводило к образованию ~30% сшивок. Используя меченый тритием аналог и последующую ферментативную и химическую деградацию молекулы бактериородопсина, авторы установили, что основное количество радиоактивности включается в С-концевой участок белка (190) — (248). Последующий анализ этого фрагмента показал, что модификации подвергаются остатки Ser<sup>193</sup> и Glu<sup>194</sup>.

Недавно был предложен новый тип фотоаффинно-меченых ретиналей (138) — (140), содержащих диазоацетоксигруппу (схема 19). Так, 3-диазоацетокспретиналь (138), его  $^{14}\text{C}$ -производное (139) и 4-диазоацетокспре-



типаль (140) получали взаимодействием тозилгидразона глиоксалевой кислоты (141) и соответствующих гидроксипроизводных ретиналя (142) и (1166) (схема 19) [96, 97]. 3-Гидроксиретиналь (142) был синтезирован из 3,4-дидегидро- $\beta$ -иона (143), который после защиты карбонильной группы подвергали гидроборированию-окислению под действием 9-борабицикло[3,3,1]нона (BBN) (144). Затем 3-гидроксипроизводное кеталя  $\beta$ -иона (145) силилировали и кетальную защиту удаляли. Параллельное полиеновой цепи на фрагмент  $\text{C}_2$  у соединения (146) проводили по Кори силилированным альдегидом (136). Последующее олефинирование по Хорнеру альдегида (147) фосфонатом (49) приводило к силильному производному эфира ретиновой кислоты (148), десилилированием которого получали 3-гидроксипроизводное этилретиноата (149). Последнее по способу А трансформировали в целевой 3-гидроксиретиналь (142).

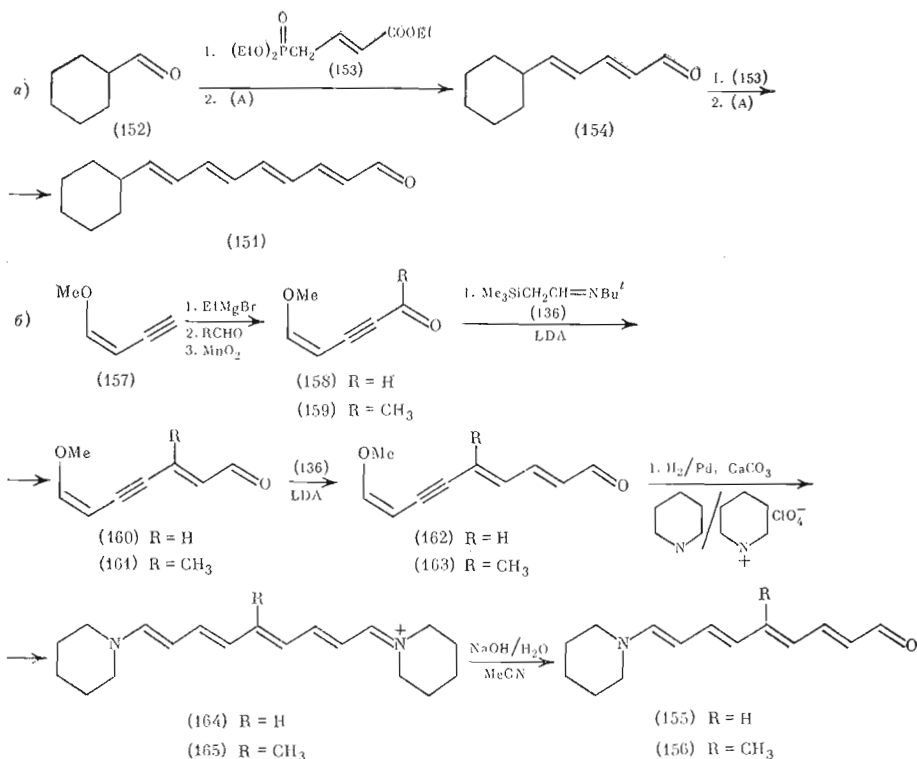
После 4-часового фотолитиза пигмента, образованного из бактериоопсина и соединения (138), при  $4^\circ\text{C}$  ртутной лампой мощностью 4 Вт, снабженной светофильтром с максимумом пропускания при 254 нм, содержание фотоиндуцированных шивок составило  $\sim 25\%$ . Место внедрения метки в белок не установлено [96]. Аналогичное производное (140), полученное из 4-гидроксиретиналя (1166), оказалось непригодным, так как при образовании соответствующего аналога бактериородопсина наблюдался гидролиз сложноэфирной связи с образованием 4-гидроксипигмента [58].

#### 4. Смешанная модификация молекулы ретиналя

9-Циклогексилнона-2,4,6,8-тетраен-1-аль (151) был получен Наканиши с сотр. [75] исходя из формилциклогексана (152) путем двукратного олефинирования по Хорнеру фосфонатом (153) в сочетании с использованием способа А (общий выход 16%; схема 20a). Этот аналог ретиналя, лишенный пяти метильных групп и  $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$ -связи, образует с бактериоопсином функционально активный хромопротейд.

Эта же группа исследователей опубликовала синтез мероцианинов (155) и (156) (схема 20б) [98]. Конденсация реактива Июича из *Z*-изомера 1-метоксибута-1-ен-3-ина (157) с параформом или уксусным

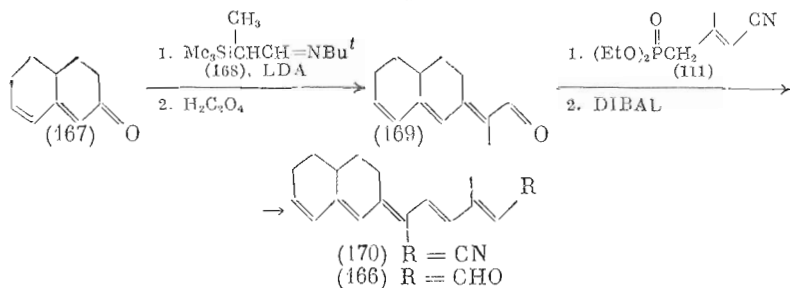
Схема 20



альдегидом и окисление диоксидом марганца приводило к соединениям (158) и (159). Дальнейшее двукратное повторение операции наращивания цепи по методу Кори с синтоном (136) и последующее каталитическое гидрирование тройной связи и конденсация с пиперидином и с перхлоратом пиперидиния давали дианыны (164) и (165), частичный гидролиз которых приводил к целевым мероцианинам (155) и (156). Полученные экспериментальные данные (см. табл. 7) и результаты проведенных квантомеханических расчетов рассматриваются автором как доказательство симметричного распределения зарядов в хромофорном центре бактериородопсина в рамках модели «точечных» зарядов [99].

Умадаэи осуществил синтез бициклического производного ретиналя (166) в три стадии, исходя из кетона (167) (схема 21) [87]. Формирование полиеновой цепи проводили по методу Кори с использованием синтона (168), выделяя в качестве промежуточного соединения с выходом 40% *E*-изомер альдегида (169), из которого олефинированием по Хорнеру фосфонатом (111) и восстановлением DIBAL получали аналог (166).

Схема 21



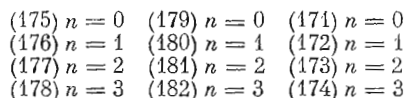
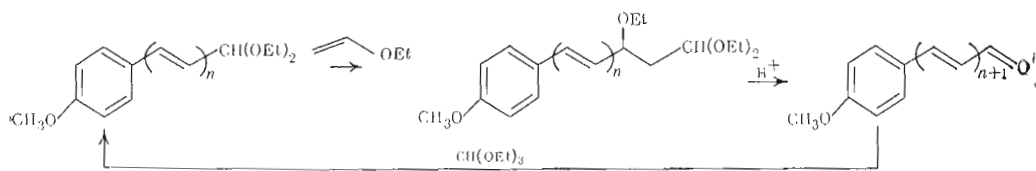
Исследовав свойства пигментов, полученных путем рекомбинации бактериоопсина и альдегидов (100н), (123) и (166), авторы работы [87] показали, что фотохимические свойства бактериородопсина, по-видимому, не связаны с конформационными и электронными сдвигами в полиеновой



цепи до  $C_{(9)}$ -атома включительно, и, таким образом, свойства  $K$ -интермедиата фоточикла определяются изменениями в ближайшем окружении протонированного азота альдиминной связи.

Ермаковой и Макиным был разработан общий путь получения  $\alpha$ -метоксифенилполиеновых альдегидов (171)–(174), содержащих от одной до четырех двойных связей в боковой цепи, по схеме 22 [100].

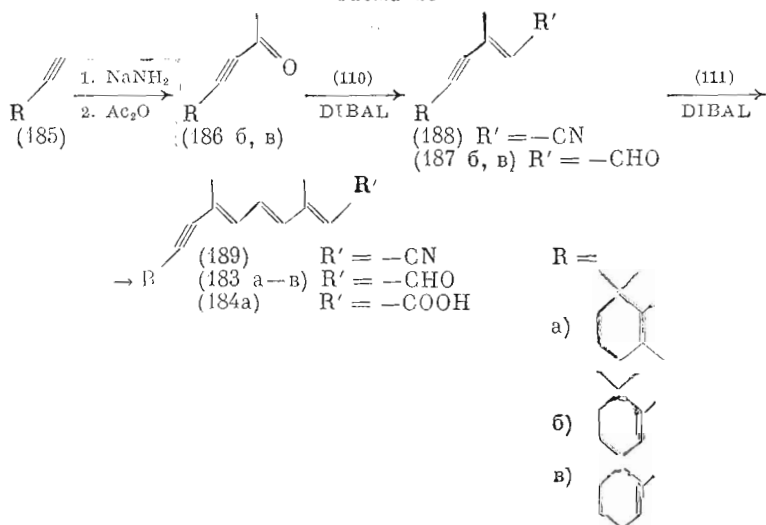
Схема 22



Этот метод заключается в конденсации ацеталей (175)–(178) с винилэтиловым эфиром в присутствии 10% раствора хлорида цинка в этилацетате. Последующим гидролизом этоксипроизводных (179)–(182) в кислой среде были получены соответствующие альдегиды (171)–(174) с выходом 60–70%. Полученные из полиеналей (171)–(174) пигменты подобно бактериородопсину претерпевают циклические фотохимические превращения, однако альдиминные группы обладают в них меньшей, чем в бактериородопсине, основностью. Ни один из этих пигментов не обнаружил четко выраженной способности функционировать как протонный насос [101]. Однако сам факт образования таких хромопротейдов, для которых, кроме того, прослеживается четкая липейная зависимость между положением максимумов поглощения пигментов и числом сопряженных двойных связей в цепи их хромофорных групп, является серьезным контраргументом модели «точечных отрицательных зарядов». Указанная закономерность означает, что большинство групп, ответственных за батохромный сдвиг полосы поглощения бактериородопсина, должны располагаться вблизи альдиминной связи (см. [102] и цитируемую там литературу).

Гартнером были синтезированы 7,8-дидегидропроизводные ретиналей (183а–в) (схема 23) [103]. Аналог ретиналя с ацетиленовой связью

Схема 23



(183а) получали из 7,8-дидегидроретиновой кислоты (184а) ее обработкой по способу А. Для синтеза соединений (183б, в) натриевые производные замещенных этинилциклогексенов (185б, в) ацилированием уксусным ангидридом превращали в аналоги 7,8-дидегидро- $\beta$ -иона (186б, в). Нарращивание полиеновой цепи проводили стандартным методом — последовательным олефинированием по Хорнеру соответствующих карбонильных предшественников (186б, в) и (187б, в) фосфонатами (110) и (114) и последующим восстановлением образующихся в результате непредельных нитрилов (188б, в) и (189б, в) DIBAL до альдегидов (187б, в) и (183б, в).

Все синтезированные аналоги ретиналя (183а—в) образуют с бактериоопсином функционально активные хромопротеиды. Установлено, что с уменьшением числа метильных групп в циклогексеновом кольце симбатно изменяется как положение максимумов поглощения этих пигментов, так и их функциональная активность. Замена  $C_{(7)}=C_{(8)}$ -связи на ацетиленовую приводит к гипсохромному сдвигу максимума полосы поглощения пигмента на 38 нм (по сравнению с бактериородопсином), при этом эффективность протонного транспорта снижается вдвое (см. табл. 7). Аналогичные данные получены нами для 11,12-дегидропроизводных *all-E*- и 13Z-ретиналей (190, 191). 13-Дезметил-13,14-дидегидроретиналь (45) не образует искусственных хромопротеидов с бактериоопсином [104].



Таким образом, различные аналоги бактериородопсина, в состав которых включены разнообразные полиеналя, способны транспортировать протоны (см. табл. 7). Однако, несмотря на большое число тестированных соединений, не удается четко сформулировать те требования к структуре хромофорной группы, которые необходимы для сохранения функциональной активности пигмента. Так, например, фиксирование конфигурации  $C_{(13)}=C_{(14)}$ -связи, исключающее 13E→13Z-изомеризацию, приводит либо к образованию нековалентных комплексов (соединения (73), (80) — (83), табл. 8), либо таких хромопротеидов, которые не способны транспортировать протоны (соединения (91), (92), табл. 7). Аналогично при введении дополнительного заместителя у атома  $C_{(14)}$  (соединения (30), табл. 7, (37), табл. 8) утрачивается способность к ковалентному (с образованием протонированной хромофорной группы) связыванию таких аналогов с бактериоопсином. Однако для соединения (79) функциональная активность у соответствующего пигмента обнаружена. Удаление метильной группы только в положении  $C_{(13)}$  приводит практически к потере функции в отличие от удаления метильных групп при  $C_{(5)}$  или  $C_{(9)}$  (ср. соединения (16) — (18), (100г—д), табл. 7). В связи с этим трудно интерпретировать данные для альдегида (151), у которого удалены все метильные группы и насыщена  $C_{(5)}=C_{(6)}$ -связь: этот альдегид образует с бактериоопсином функционально активный хромопротенид [75], тогда как в случае аналогичного ароматического аналога (174) четко выраженной функциональной активности не обнаружено [101]. Модификация циклогексенового кольца (гидрирование, введение дополнительной двойной связи, замена на ароматические и гетероциклические заместители, частичная дегградация) в ряде случаев не приводит к потере функции.

Дискуссионным представляется вопрос о модели Хонига — Накаппин. Ряд данных бесспорно свидетельствует о ее правомочности (соединения (64), (65), (155), (156)), если ограничиваться анализом спектральных свойств аналогов бактериородопсина. В то же время она не отражает влияния на функционирование пигментов такого важного элемента в структуре хромофора, как метильная группа при  $C_{(13)}$ .

В заключение следует указать на определенные противоречия в результатах, полученных различными группами исследователей (ср. соедине-

## Аналоги ретиналя, неспособные ковалентно связываться с бактериоопсином \*

Номер соединения	Структура	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм		Литература
			аналога	нековалентного комплекса 2*	
			252 (в)	H	114
20		E-	222, 292 (в)	H	114
1096		E-	232 (в)	H	114
22		all-E- 9Z-	264, 330 (в) 266, 320 (в)	346 344	114 114
6		all-E- 9Z-	280, 328 (в) 326 (а) 266, 326 (в) 323 (а)	350 364 352 362	114 101 114 101
		all-E-	252, 306 (в)	324	114
38		all-E- 11Z- 9Z-	350 (в) 340 (а) 323 (а) 322 (в) 336 (а)	420 413 400 380 402	114 115 115 114 115
		all-E-	328 (в)	366	114
32		all-E- 9Z-	352 (в) 302, 344	414 344	114 116 114
4		11Z- 7Z- 9Z- 9Z, 13Z-	377 (386 (в)) 377 (а) (381 (в)) 373 (а) (380 (в)) 368 (а)	400/440 460 H H	117 118 114 114 117 117
1		all-E- 13Z- 11Z- 9Z-	325 - - -	357 + + H	119 119 119 119

Таблица 8 (продолжение)

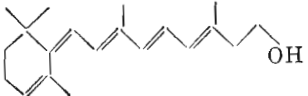
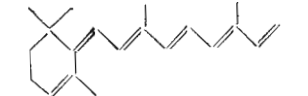
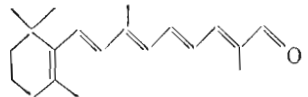
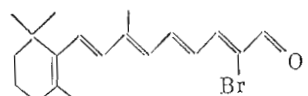
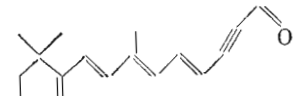
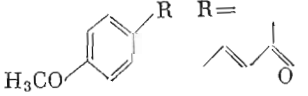
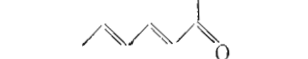
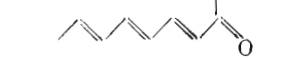
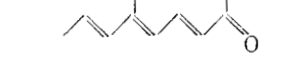
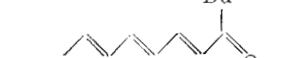
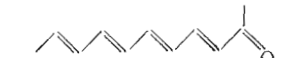
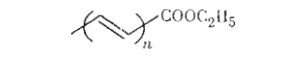
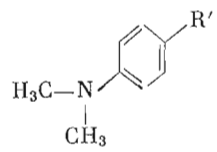
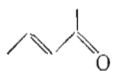
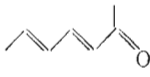
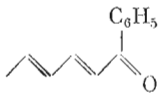
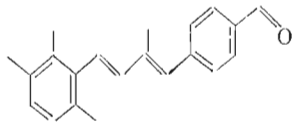
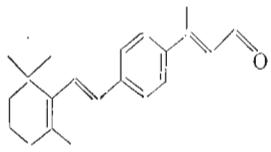
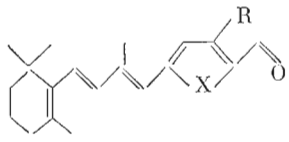
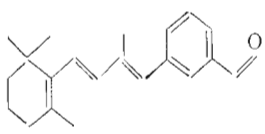
Номер соединения	Структура	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм		Литература
			аналога	нековалентного комплекса <sup>2*</sup>	
54	R = -CH <sub>3</sub> R = -CH <sub>2</sub> OAc R = -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> R = -CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> R = -COOH	<i>all-E-</i> <i>all-E-</i> <i>all-E-</i> <i>all-E-</i> <i>all-E-</i>	326 326 325 — 350	332 + 336 H +	119 119 119 119 9
3		<i>all-E-</i>	—	+	119
		<i>all-E-</i>	351, 372, 392	+	9
37		<i>all-E-</i> 13Z-	— —	430/460 H	50 9
		<i>all-E-</i>	—	H (?)	104
45		<i>all-E-</i>	—	H (?)	104
		<i>E-</i>	320 (a)	325	101
		<i>all-E-</i>	348 (a)	360	101
		<i>all-E-</i>	375 (a)	+	101
		<i>all-E-</i>	378 (a)	398	101
		<i>all-E-</i>	378 (a)	+	101
		<i>all-E-</i>	397 (a)	+	101
		<i>all-E-</i> <i>all-E-</i> <i>all-E-</i>	333 (a) 358 (a) 382 (a)	342 370 +	101 101 101
	n = 2 n = 3 n = 4 n = 4				

Таблица 8 (окончание)

Номер соединения	Структура	Изомер	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм		Литература
			аналога	нековалентного комплекса <sup>2*</sup>	
	 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\text{R}' =$				
		<i>E</i> -	384 (а)	390	101
		<i>all-E</i> -	408 (а)	420	101
	 $\text{C}_6\text{H}_5$	<i>all-E</i> -	419 (а)	+	101
78		<i>E</i> -	326	+	68
		13 <i>Z</i> - 7 <i>Z</i> -	305 (в) 323 (в)	H H	110 110
	 $\text{R}$ $\text{X}$				
80	$\text{X} = \text{NH}$ , $\text{R} = \text{H}$	<i>E</i> -	356	407, 427	69
81	$\text{X} = \text{N}(\text{CH}_3)$ , $\text{R} = \text{H}$	<i>E</i> -	351	399, 424	69
82	$\text{X} = \text{S}$ , $\text{R} = \text{H}$	<i>E</i> -	377	430	69
73	$\text{X} = \text{CH}=\text{CH}$ , $\text{R} = \text{H}$	<i>E</i> -	323 337	+	68 69
83	$\text{X} = \text{NH}$ , $\text{R} = \text{CH}_3$	<i>E</i> -	362	400, 423	69
		<i>E</i> -	265, 295	+	

\* Спектры поглощения аналогов ретинала сняты в метаноле, если нет других указаний, либо в этаноле (а) или изопропаноле (в).

<sup>2\*</sup> «+» — констатировано образование нековалентного комплекса, но значение максимума полосы поглощения не приведено; H — нековалентный комплекс не образуется.

ния (16), (18) и (79), (91), (92), табл. 7), и фрагментарность данных для большинства аналогов бактериородопсина о различных стадиях их фоточикла и фотоэлектрических ответах (суммированные в работе [64]), о влиянии изменений структуры хромофора на конформацию белковой матрицы (например, по спектрам КД). Поэтому дальнейшее продолжение работ, направленных на выяснение стереохимических аспектов хромофор-белкового взаимодействия в молекуле бактериородопсина, является важной и увлекательной задачей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nomenclature of Retinoids. Recommendations of 1981.—J. Biol. Chem., 1983, v. 258, № 9, p. 5329–5333.
2. Pitt G. A. J. In: Carotenoids/Ed. Isler O. Basel: Birkhauser, 1971, p. 717–742.
3. Димитровский А. А. В кн.: Экспериментальная витаминология/Ред. Островский Ю. М. Минск: Наука и техника, 1979, с. 131–175.
4. Натансон А. О. В кн.: Витамины/Ред. Смирнов М. И. М.: Медгиз, 1974, с. 46–88.
5. Плещинский К. Д., Лудак М. Ю. Витамины А и синтетические ретиноиды в иммунологии и онкологии. Рига: Зинатне, 1984.
6. Bollag W., Hanck A. Acta vitaminol. et enzymol. (Milano), 1977, v. 31, p. 113–123.
7. Retinoids: advances in basic research and therapy/Ed. Orfanos C. E., Brann-Falco O., Farber E. M., Grupper Polano M. K., Schuppli R. Berlin: Springer, 1981.
8. Pawson B. A., Ehmman C. W., Itri L. M., Sherman M. I. J. Med. Chem., 1982, v. 25, № 11, p. 1269–1277.
9. Stocckenius W., Lozier R. H., Bogomolni R. A. Biochim. et biophys. acta, 1979, v. 505, № 3–4, p. 215–278.
10. Abrahamson E. W., Wiesenfeld J. R. In: Handbook of sensory physiology. V. 7/Ed. Dartnall H. J. A., part I, chapter 3. Berlin: Springer, 1972, p. 69–121.
11. Matsumoto H., Yoshizawa T. Meth. Enzymol., 1982, v. 81, pt. H, p. 154–160.
12. Lythgoe J. N. In: Handbook of sensory physiology. V. 7/Ed. Dartnall H. J. A. part I, chapter 15. Berlin: Springer, 1972, p. 604–624.
13. Hara R., Hara T., Tokunaga F., Yoshizawa T. Photochem. and Photobiol., 1981, v. 33, № 6, p. 883–891.
14. Dencher N. A. Photochem. and Photobiol., 1983, v. 38, № 6, p. 753–767.
15. Ovchinnikov Yu. A. FEBS Lett., 1982, v. 142, № 2, p. 179–191.
16. Bamberg E., Hegemann P., Oesterheld D. Biochemistry, 1984, v. 23, № 25, p. 6216–6221.
17. Langi J. L. FEBS Lett., 1984, v. 175, № 2, p. 337–342.
18. Овчинников Ю. А., Абдулаев Н. Г., Фейзина М. Ю., Киселев А. В., Лобанов Н. А., Назимов И. В. Биооргани. химия, 1978, т. 4, № 11, с. 1573–1574.
19. Khorana H. G., Gerber G. E., Herlihy W. G., Gray C. P., Andegregg R. J., Nihel K., Biemann K. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, v. 76, № 10, p. 5046–5050.
20. Henderson R. Ann. Rev. Biophys. and Bioeng., 1977, v. 6, № 1, p. 87–109.
21. Engelman D. M., Henderson R., McLachlan A. D., Wallace B. A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1980, v. 77, № 4, p. 2023–2027.
22. Kimura K., Mason T. L., Khorana H. G. J. Biol. Chem., 1982, v. 257, № 6, p. 2859–2867.
23. Ovchinnikov Yu. A., Abdulaev N. G., Vasilov R. G., Vlurina I. Yu., Kuryatov A. B., Kiselev A. V. FEBS Lett., 1985, v. 179, № 2, p. 343–350.
24. Huang K. S., Liao M. J., Gupta C. M., Royal N., Biemann K., Khorana H. G. J. Biol. Chem., 1982, v. 257, № 15, p. 8596–8599.
25. Rotschild K. J., Argade P. V., Earnest T. N., Huang K. S., London E., Liao M. J., Baylcy H., Khorana H. G., Herzfeld J. J. Biol. Chem., 1982, v. 257, № 15, p. 8592–8595.
26. Mullen E., Johnson A. H., Akhtar M. FEBS Lett., 1981, v. 130, № 2, p. 187–193.
27. Drachev L. A., Kaulen A. D., Skulachev V. P. FEBS Lett., 1978, v. 87, № 1, p. 161–167.
28. Henderson R., Unwin P. N. T. Nature, 1975, v. 257, № 5521, p. 28–32.
29. Балашов С. П., Лутвин Ф. Ф. Фотохимические превращения бактериородопсина. М.: МГУ, 1985.
30. Ислер О., Шудель П. Успехи органич. химии, 1966, т. 4, с. 124–228.
31. Isler O. Experientia, 1977, v. 33, № 5, p. 555–573.
32. Kienle F. Pure and Appl. Chem., 1976, v. 47, № 2–3, p. 183–190.
33. Pommer H., Nürrenbach A. Pure and Appl. Chem., 1975, v. 43, № 3–4, p. 527–551.
34. Isler O. Pure and Appl. Chem., 1979, v. 51, № 3, p. 447–452.
35. Isler O. Carotenoids. Basel: Birkhauser, 1974.
36. Makin S. M. Pure and Appl. Chem., 1976, v. 47, № 2–3, p. 173–181.
37. Bestmann H. J. Pure and Appl. Chem., 1979, v. 51, № 3, p. 545–533.
38. Julia M., Arnold D. Bull. Soc. chim. France, 1973, № 11–12, p. 746–750.
39. Corey E. J., Enders D., Bock M. G. Tetrahedron Lett., 1976, № 1, p. 7–10.
40. Corey E. J., Enders D. Tetrahedron Lett., 1976, № 1, p. 11–14.
41. Okamura W. H. Accounts Chem. Res., 1983, v. 18, № 3, p. 81–88.
42. Matsui M., Okano S., Yamashita K., Miyano M., Kitamura S., Kobayashi A., Sato T., Mikami R. J. Vitaminol. (Osaka), 1958, v. 4, p. 178–189.

43. Matsui M., Yamashita K., Miyano M., Kitamura S., Okano S., Kobayashi A., Sato T., Mikami R. Proc. Jap. Acad., 1958, v. 34, p. 220-222.
44. Ходонов А. А., Первушина Е. А., Мицнер Б. И., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 3, с. 408-414.
45. Tsukida K., Kodama A., Ito M. J. Chromatogr., 1977, v. 134, p. 331-336.
46. Liu R. S. H., Asato A. E., Denny M. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 14, p. 4829-4830.
47. Rando R. R., Chang A. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 9, p. 2879-2892.
48. Liu R. S. H., Asato A. E. Tetrahedron, 1984, v. 40, № 11, p. 1931-1969.
49. Gärtner W., Hopf H., Hull W. E., Oesterhelt D., Towner P. Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, № 4, p. 347-350.
50. Gärtner W., Towner P., Hopf H., Oesterhelt D. Biochemistry, 1983, v. 22, № 11, p. 2637-2644.
51. Van den Tempel P. J., Huisman H. O. Tetrahedron, 1966, v. 22, № 1, p. 293-299.
52. Broek A. D., Muradin-Szweykowska M., Courtin J. M. L., Lugtenburg J. Rec. trav. chim., 1983, v. 102, № 1, p. 46-51.
53. Muradin-Szweykowska M., Brock A. D., Lugtenburg J., van der Bend R. L., van Dijk P. W. M. Rec. trav. chim., 1983, v. 102, № 1, p. 42-46.
54. Tanis S. P., Brown R. H., Nakanishi K. Tetrahedron Lett., 1978, № 10, p. 869-872.
55. Chan W. K., Nakanishi K., Ebrey T. G., Honig B. J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, № 11, p. 3642-3644.
56. Schiffmiller R., Callender R. H., Waddell W. H., Gorindjee R., Ebrey T. G., Kakitani H., Honig B., Nakanishi K. Photochem. and Photobiol., 1985, v. 41, № 5, p. 563-567.
57. Molto M. G., Sheves M., Tsujimoto K., Balogh-Nair V., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, № 27, p. 7947-7949.
58. Balogh-Nair V., Carriker J. D., Honig B., Kamat V., Totto M. G., Nakanishi K., Sen R., Sheves M., Tanis M. A., Tsujimoto K. Photochem. and Photobiol., 1981, v. 33, № 4, p. 483-488.
59. Gärtner W., Oesterhelt D., Towner P., Hopf H. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, № 25, p. 7642-7643.
60. Ogato Y., Kosugi Y., Tomizawa K. Tetrahedron, 1970, v. 26, № 24, p. 5939-5944.
61. Ogato K., Tomizawa K., Takagi K. Tetrahedron, 1973, v. 29, № 1, p. 47-50.
62. Davalian D., Heathcock C. H. J. Org. Chem., 1979, v. 44, № 24, p. 4458-4461.
63. Oesterhelt D., Christoffel V. Biochem. Soc. Trans., 1976, v. 4, № 4, p. 556-559.
64. Драчев А. Л., Драчев Л. А., Евстигнеева Р. П., Каулен А. Л., Лазарова Ц. Р., Лайхгер А. Л., Мицнер Б. И., Скулачев В. И., Хитрина Л. В., Чукулаева Л. Н. Биол. мембраны, 1984, т. 1, № 11, с. 1125-1142.
65. Nakanishi K., Balogh-Nair V., Arnaboldi M., Tsujimoto K., Honig B. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, № 27, p. 7945-7947.
66. Arnaboldi M., Molto M. G., Tsujimoto K., Balogh-Nair V., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 23, p. 7082-7084.
67. Gawinowicz M. A., Balogh-Nair V., Sabol J. S., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, № 23, p. 7720-7721.
68. Еремин С. В., Мицнер Б. И., Ходонов А. А., Евстигнеева Р. П. Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 2, с. 256-259.
69. Muradin-Szweykowska M., Peters A. J. M., Lugtenburg J. Rec. trav. chim., 1984, v. 103, № 4, p. 105-109.
70. Fang J. M., Carriker J. D., Balogh-Nair V., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 15, p. 5162-5164.
71. Schwieter V., Saucy G., Montavon M., v. Planta C., Rüegg R., Isler O. Helv. chim. acta, 1962, B. 45, № 2, S. 517-528.
72. Schwieter V., Planta C., Rüegg R., Isler O. Helv. chim. acta, 1962, B. 45, № 2, S. 528-541.
73. Towner P., Gärtner W., Walckhoff B., Oesterhelt D., Hopf H. FEBS Lett., 1980, v. 117, № 1, p. 363-367.
74. Blatz P. E., Balasubramaniyan P., Balasubramaniyan V. J. Amer. Chem. Soc., 1968, v. 90, № 12, p. 3282-3283.
75. Mao B., Govindjee R., Ebrey T. G., Arnaboldi M., Balogh-Nair V., Nakanishi K., Crouch R. Biochemistry, 1981, v. 20, № 2, p. 428-435.
76. Muradin-Szweykowska M., van Amsterdam L. J. P., Rodenburg L. J. M., Lugtenburg J., van der Bend R. L., van Dam K. FEBS Lett., 1983, v. 154, № 1, p. 180-184.
77. Sheves M., Friedman N., Rosenbach V., Ottolenghi M. FEBS Lett., 1984, v. 166, № 2, p. 245-247.
78. Sheves M., Baasov T., Friedman N., Ottolenghi M., Feinmann-Weinberg R., Rosenbach V., Ehrenberg B. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, № 2, p. 2435-2437.
79. Sheves M., Baasov T. Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, № 16, p. 1745-1748.
80. Серебряный В. А., Мицнер Б. И., Закус В. И., Цетлин В. И. Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 11, с. 1731-1733.
81. Соколова Н. А., Мицнер Б. И., Закус В. И. Биоорган. химия, 1979, т. 5, № 7, с. 1053-1058.
82. Singh A. K. Synthetic Commun., 1983, v. 13, № 11, p. 919-925.
83. Derguini F., Bigge C. F., Croteau A. A., Balogh-Nair V., Nakanishi K. Photochem. and Photobiol., 1984, v. 39, № 5, p. 661-666.
84. Maeda A., Asato A. E., Liu R. S. H., Yoshizawa T. Biochemistry, 1984, v. 23, № 11, p. 2507-2513.

85. Bayley H., Radhakrishnan R., Huang K. S., Khorana H. G. J. Biol. Chem., 1981, v. 256, № 8, p. 3797-3801.
86. Matsumoto H., Asato A. E., Denny M., Baretz B., Yen Y.-P., Jong D., Liu R. S. H. Biochemistry, 1980, v. 19, № 20, p. 4589-4594.
87. Umadevi P., Sheves M., Rosenbach V., Ottolenghi M. Photochem. and Photobiol., 1983, v. 38, № 2, p. 197-203.
88. Akhtar M., Jallo L., Johnson A. H. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, № 1, p. 44-46.
89. Iwasa T., Takao M., Yamada M., Tsujimoto K., Tokunaga F. Biochemistry, 1984, v. 23, № 5, p. 838-843.
90. Muradin-Szweykowska M., Pardo J. A., Dobbelsstein D., van Amsterdam L. J. P., Lugtenburg J. Eur. J. Biochem., 1984, v. 140, № 1, p. 173-176.
91. Crouch R. K., Or Y. S., Chent S., Chang C.-H., Govindjee R., Ebrey T. G., Callender R. H., Pande A. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, № 26, p. 8325-8327.
92. Renk G., Grover T., Crouch R., Mao B., Ebrey T. G. Photochem. and Photobiol., 1981, v. 33, № 4, p. 489-494.
93. Crouch R. K., Ebrey T. G., Govindjee R. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, № 24, p. 7364-7366.
94. Sen R., Singh A. K., Balogh-Nair V., Nakanishi K. Tetrahedron, 1984, v. 40, № 3, p. 493-500.
95. Huang K. S., Radhakrishnan R., Bayley H., Khorana H. G. J. Biol. Chem., 1982, v. 257, № 22, p. 13616-13623.
96. Sen R., Widlanski T. S., Balogh-Nair V., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 15, p. 5160-5162.
97. Sen R., Carriker J. D., Balogh-Nair V., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, № 11, p. 3214-3216.
98. Derguini F., Caldwell C. G., Motto M. G., Balogh-Nair V., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 3, p. 646-648.
99. Kakitani T., Kakitani H., Honig B., Nakanishi K. J. Amer. Chem. Soc., 1983, v. 105, № 3, p. 648-650.
100. Микин С. М., Ермакова Г. А., Шавергина О. А., Плешкова А. П., Вознесенский В. Н. Ж. орган. химии, 1979, т. 15, № 19, с. 1852-1856.
101. Шкроб А. М., Родионов А. В., Овчинников Ю. А. Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 8, с. 1169-1194.
102. Ефремов П. Г., Набиев И. Р. Биол. мембраны, 1985, т. 2, № 5, с. 460-469.
103. Gärtner W., Oesterhelt D., Seifer-Schiller E., Towner P., Hopf H., Böhm I. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, № 19, p. 5654-5659.
104. Balogh-Nair V., Nakanishi K. Meth. Enzymol., 1982, v. 88, part I, p. 496-506.
105. Dencher N. A., Rafferty C. N., Sperling W. Meth. Enzymol., 1982, v. 88, part I, p. 167-174.
106. Tokunaga F., Govindjee R., Ebrey T. G., Crouch R. Biophys. J., 1977, v. 19, p. 191-198.
107. Marcus M. A., Lewis A., Racker E., Crespi H. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1977, v. 78, № 2, p. 669-675.
108. Schimz A., Sperling W., Ermann P., Bestmann H. J., Hilderbrand E. Photochem. and Photobiol., 1983, v. 38, № 4, p. 417-423.
109. Oesterhelt D., Kölling E., Gärtner W. Photochem. and Photobiol., 1984, v. 39, suppl., p. 1059, abstr. FAM-E6.
110. Kölling E., Gärtner W., Oesterhelt D., Ernst L. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1984, v. 23, № 1, p. 81-82.
111. Iwasa T., Tokunaga F., Ebrey T. G., Yoshizawa T. Photochem. and Photobiol., 1981, v. 33, № 4, p. 547-557.
112. Singh A. K. J. Sci. and Ind. Res., 1982, v. 41, № 11, p. 665-673.
113. Sato M., Takahashi T., Tokunaga F., Kono S., Murano K., Tsujimoto K., Sagawa T. J. Phys. Soc. Jap., 1982, v. 51, № 8, p. 2383-2384.
114. Towner P., Gärtner W., Walckhoff B., Oesterhelt D., Hopf H. Eur. J. Biochem., 1981, v. 117, № 2, p. 353-369.
115. Tokunaga F., Ebrey T. G., Crouch R. Photochem. and Photobiol., 1981, v. 33, № 4, p. 495-499.
116. Овчинников Ю. А., Шкроб А. М., Родионов А. В., Митзнер В. И. FEBS Lett., 1979, v. 97, № 1, p. 15-19.
117. Oesterhelt D., Schumann L., FEBS Lett., 1974, v. 44, № 3, p. 262-265.
118. Schreckenbach T., Walckhoff B., Oesterhelt D. Eur. J. Biochem., 1977, v. 76, p. 499-511.
119. Schreckenbach T., Walckhoff B., Oesterhelt D. Biochemistry, 1978, v. 17, № 25, p. 5353-5359.
120. Sheves M., Friedman N., Albeck A., Ottolenghi M. Biochemistry, 1985, v. 24, № 5, p. 1260-1265.
121. Sonnewald U., Selter S., Robinson A. E., Packer L. Photochem. and Photobiol., 1985, v. 41, № 3, p. 303-308.
122. Rao V. J., Zingoni J. P., Crouch R., Denny M., Liu R. S. H. Photochem. and Photobiol., 1985, v. 41, № 2, p. 171-174.

Поступила в редакцию  
15.V.1985  
После доработки  
1.VII.1985



# ANALOGUES OF RETINAL: SYNTHESIS AND INTERACTION WITH BACTERIORHODOPSIN

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

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

Analogues of retinal are convenient tools for studying the chromophoric centre of bacteriorhodopsin and affecting its photocycle and functional activity. The review describes synthetic approaches to *all-E*- and *13Z*-retinal analogues differing from the naturally occurring chromophore in the methylene groups number, unsaturation degree, or the character of the cyclic moiety. Some of these analogues bear  $^{19}\text{F}$  and  $^{13}\text{C}$  atoms, spin labels or photoaffinity substituents as reporter groups. The results of assaying the above analogues in the reaction with bacterioopsin, that leads either to new chromoproteins or to noncovalent complexes, are reported.