

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА****З.И.ИСМАИЛОВ*, Н.Д.САДЫХОВА*, А.Г.ГАСАНОВ**,
Г.Д.ГАСАНОВА**, Р.А.РУСТАМОВ*******Бакинский Государственный Университет******Институт Нефтехимических процессов НАНА
ismayilov 51 mail.ru**

Представлен широкий литературный обзор научных исследований, посвященных использованию реакции диенового синтеза для получения различных лекарственных препаратов.

Известно, что реакция Дильса-Альдера является одной из классических реакций органической химии, позволяющей осуществлять синтез различных карбо- и гетероциклических производных, находящихся широкое применение в различных областях народного хозяйства. В этом отношении особо следует отметить получение на ее основе различных лекарственных препаратов, в частности, антибиотиков, витаминов, алкалоидов, коферментов и др. биологически активных соединений.

В настоящем литературном обзоре осуществлен анализ научных исследований по применению реакции Дильса-Альдера (Д-А) для синтеза различных лекарственных и других препаратов, находящихся применение в медицине.

Так, в работе [1] показано использование энантиомерно чистого 7-азабицикло [2.2.2]-гептан-2-ола в качестве хиральной матрицы для синтеза аминоциклитов - цис- и транс-2-аминоциклогексанолов – дигидрокондуратина Е-1 и экт-кондуратина F-1, синтезированных посредством реакции Д-А на основе циклопентадиена и его производных

Реакция Д-А применена в процессе полного синтеза леустродисцина В [2].

В работе [3] описан простой эффективный однореакторный метод для синтеза 4-анизил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолиновых производных с использованием трехкомпонентного циклоприсоединения имино-Д-А между анилинами, бензальдегидом и транс-анетолом в присутствии кислого катализатора. Описаны новые замещенные тетрагидрохинолины и их прямое получение из эфирного масла аниса. Разработан также простой метод для получения тех же тетрагидрохинолинов из семян аниса в условиях с применением сверхкритического флюида CO₂.

Осуществлен синтез новых пирановых производных эмбелина через реакции домино Кневенагеля и гетеро-Д-А эмбелина с параформальдегидом и элек-

тронодонорными алкенами [4].

Данный систематический метод эффективен при использовании микроволнового облучения

Стереоселективная реакция гетеро-Д-А 3-(полифторацил) хромонов с енол эфирами. Показан новый синтез 2-R¹-содержащих производных никотиновой кислоты [5]. 3-(Полифторацил) хромоны претерпевают циклоприсоединение гетеродиена к 3,4-дигидро-2Н-пирону, 2,3-дигидрофурану и этилвиниловому эфиру в мягких условиях с образованием конденсированных новых пиринов с высокой стереоселективностью и хорошим выходом. Некоторые из этих пиринов превращены в 2R-содержащие пиридины обработкой с ацетатом алюминия в метаноле.

Описано получение с использованием диенофилов на полимерном носителе четырех различных ацил-и арилнитрозоциклоаддуктов Д-А для содержащего диеновый фрагмент природного ароматического соединения пиперина [6]. Структура продуктов подтверждена их получением также и в растворе при использовании арилнитрозодиенофилов. Путем превращения по оксазолиновому циклу полученных аддуктов синтезированы новые ациклические соединения и гетероциклы, включая пиррольные и хиноксалиновые производные.

Осуществлен синтез рацемических 3,4,5,6-тетрагидрокси производных 2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты с использованием стереоспецифической реакции Д-А между фураном и малеиновым ангидридом, реакцией перегруппировки Курциуса и гидроксирования [7].

В работе [8] показан катализ ионными жидкостями (ионом имидазолия) реакции Д-А биологически активной левопимаровой кислоты с хиноном, который позволяет значительно снизить время реакции.

Представлен эффективный синтез за 11 стадий трициклического енона – ключевого интермедиата в полном синтезе платенцина [9]. В работе использована стереоселективная внутримолекулярная реакция Д-А.

Осуществлен прямой и удобный синтез пиран (2,3,4,5)-фууро-(3,2-в)-пирана через последовательность реакций, включающих реакции Д-А с виниленинборборненом с последующим тандемом метатезисом раскрытия кольца и метатезисом замыкания кольца соответствующих оксабициклических интермедиатов [10].

В работе [11] показаны углевод-темплатные асимметрические реакции Д-А скрытых орто-бензохинонов для синтеза хиральных бицикло (2.2.2)-окт-5-ен-2-онов, входящих в состав целого ряда лекарственных препаратов.

Осуществлен полный синтез 9+) и (-)-перибизина Е [12]. Описан конвергентный стереоконтролируемый способ получения любого антипода ингибитора специфической адгезии перибизина Е. Основная стадия синтеза включает реакцию Д-А с образованием цис-декалиновой структуры с последующим семипинаколиновым смещением кольца для получения требуемой стереохимии C₇-четвертичного центра.

Разработан эффективный синтез антрахинонов посредством тандема Д-А/опсередованная диоксидом марганца реакция окисления и применен к региоселективному синтезу азаантрахинона [13].

Описан полный стереоселективный синтез природного противоракового агента (-)-FR182877 в однореакторном варианте, приводящей к четырехциклической структуре [14] с участием переходных металлов.

Разработан синтез (-)-галенахнона, энантиомера соответствующего природного соединения [15]. Схема синтеза включает использование диастереоселективной циклизации Хека для создания четвертичного центра и внутримолекулярной реакции Д-А с участием винилхинона. Высоко конвергентный метод синтеза отличается минимальным использованием защитных групп.

Проведено изучение элементов стереохимического контроля внутримолекулярных реакций Д-А, приводящих к образованию декагидро-*as*-индоценового ядра (-)-спиноцина А. Наблюдается превосходная стереоселективность (95-5 %) [16].

Описан эффективный подход к синтезу циклогексенил-халконов с использованием электронообогащенных 2-гидроксихалконовых диенофилов путем инициированного электронным переносом циклоприсоединения Д-А. С использованием этого метода осуществлен полный синтез николюидезина С [17].

Завершен высокоэффективный полный синтез (R)-(+)-мускопиридина за 12 стадий с общим выходом 40 %. Изюминкой синтеза является внутримолекулярное (4+2)-циклоприсоединение бискетена с образованием мостикового пирона и превращение пиринового кольца в производные пиридина [18].

Описан эффективный полный синтез природного противобактериального агента (+)-платенцина [19]. Метод синтеза включает реакцию Д-А с участием 1-замещенного циклогексенона, промотируемую никелем реакцию циклизации для создания бицикло(2.2.2)-октанового остова, новую методику проведения по Тамао и прямой без использования защиты способ конденсации для введения анилидного фрагмента.

Тоопираны А-Д представляют собой новый класс ядов топоизомеразы 1. В работе [20] осуществлен синтез всех четырех, встречающихся в природе членов этого списка соединений. Ключевые стадии синтеза включают реакции Д-А с использованием двух новых диенов и катализируемое титаном орта-направляющее ацилирование по Фриделю-Крафтсу.

Разработан быстрый синтез западного биарильного фрагмента ТМС-95 через использование реакции Д-А с производными *o*-нитростирола и 1-силилосидиена с блестящим региохимическим контролем [21].

Осуществлен синтез алкалоида симбиоимина реакцией Д-А транс-енонового предшественника в условиях микроволнового облучения [22].

Описан первый полный синтез цитотоксичного природного аминоспирта амаминола А с использованием органокаталитической внутримолекулярной реакции Д-А [23].

Предложен способ генерирования *o*-хинонметида в мягких анионных условиях путем депротонирования *o*-гидроксibenзилацетата с *i*-PrMgCl. В результате удалось чувствительные экзоенолэферы использовать в качестве 2 ρ -партнеров гетеро-реакции Д-А и получить моно-бензаннелированные стирокетоны, обнаруженные в структуре ряда природных соединений [24].

Изучены реакции Д-А между винилиденами и хинонкили метакролеином. Описано их использование в полном синтезе флуостатина С [25].

Описан энантиоселективный синтез высокофункционализированного транс-декалинового остова неонародина сольвиноцина А [26].

Проведены исследования, направленные на синтез модельной системы базелиолидов и транстаганолидов и показан подход к новому классу природных продуктов через внутримолекулярную пирановую реакцию Д-А [27].

В работе [28] использован подход к формальному синтезу противомикробных трициклических макролидов тубелакамицинов А и Е через трансаннулярную реакцию Д-А

Описан полный синтез ключевого интермедиата для полного синтеза антиангиогенных соединений – фумагиллина, его полусинтетического аналога TNP-470 и овамицина. Методология использует реакции Д-А и реакцию раскрытия кольца под действием цикла для высвобождения циклогексанового остова [29].

Внутримолекулярной реакцией Д-А ряда азот-кислород-связанных 4-винилимидазольных димеров получены с выходом от умеренного до хорошего ожидаемые аддукты в форме полностью индивидуального транс-стереоизомера наряду с небольшим количеством обращенного эпоксидефицитного продукта [30]. Проведены исследования по полному синтезу оксималланина и массадина.

Описан полный синтез биологически активного природного соединения хлоратоила А с использованием биоимитационных высоко стереоселективных методов. Метод синтеза основан на гомогенной реакции Д-А [31].

Таким образом, представленный литературный обзор показывает, что в настоящее время продолжают научные исследования в области синтеза лекарственных препаратов на основе реакции Дильса-Альдера и актуальность этих исследований с каждым годом непрерывно растет

ЛИТЕРАТУРА

1. Panech G., Tiwari K., Puranik V. // *Org. Lett.*, 2008, v.10, №16, p. 3611.
2. Takafumi H., Masehiro I., Takeshi I. // *Org. Lett.*, 2008, v. 73, №14, p. 5360.
3. Kouznetsov V., Bohorgues R., Stashenko E. // *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, №50, p.8855.
4. Jimenez-Alonso S., Chavez H., Estevez-Broun A. // *Tetrahedron*, 2008, v. 64, №37, p.8938.
5. Vyacheslav V., Khalybadsha I., Igrachov R. // *Tetrahedron*, 2008, v. 64, №4, p. 10172.
6. Krchuak V., Waring K., Noll B. // *J. Org. Chem.*, 2008, v. 73, №12, p. 4559.
7. Chola J., Masesane L. // *Tetrahedron Lett.*, 2008, v. 49, №31, p. 5680.
8. Вафина Г.Ф., Фазлыев Р.Р., Галин Ф.З. // *Ж. Орг. Хим.*, 2009, т. 456, в. 46, с. 515.
9. Nicolaou K., Qian T., Chen D. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, v. 130, №34, p. 11282.
10. Aljarilla A., Plumet J. // *Heterocycles*, 2008, v. 75, №1, p. 827.
11. Shun L., Jong Y., Zing L. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, v. 47, №42, p. 8082.
12. Angeles A., Waters S., Danishefsky S. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, v. 130, №41, p.13865.
13. Mekideche S., Desaubry L. // *Tetrahedron Lett.*, 2008, v 49, №36, p.5268.
14. Natsumi T., Takahiro S., Yasuke H. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, v. 48, №14, p. 2580.
15. Kienzler M., Suseno S., Trouner D. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, v. 130, №27, p. 8604.
16. Winbush S., Mergott D., Rouch W. // *J. Org. Chem.*, 2008, v. 73, №5, p. 1818.
17. Cong H., Ledbetter D., Row C. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, v. 130, №29, p. 9214.
18. Suwa K., Yasuko M., Suzuki Y. // *Tetrahedron Lett.*, 2008, v. 49, №9, p.1510.
19. Hayashida J., Viresch R. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, v. 47, №23, p. 4373.
20. Elban M., Hecht S. // *J. Org. Chem.*, 2008, v. 73, №3, p. 775.
21. Brodley O., Rathbone L., Camp H. // *Tetrahedron*, 2008, v. 64, №5, p. 856.
22. Born S., Bacani G., Olson E. // *Synlett*, 2008, №18, p. 2877.
23. Kumpilainen E., Koskinen A., Rissonen K. // *Org. Lett.*, 2007, v. 9, №24, p. 5043.
24. Christopher D. // *Org. and Biomol., Chem.*, 2008, v. 6, №15, p. 2815.
25. Maolin Y., Danishefsky S. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 2008, v. 130, №9, p. 2783.

26. Burns A., Forsyth C. // *Org. Lett.*, 2008, v. 10, №1, p. 97.
27. Nelson M., Stoltz B. // *Org. Lett.*, 2008, v. 10, №1, p. 25.
28. Toshimi A., Suzuki A., Sawakura K. // *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, №48, p. 8442.
29. Yadav J., Sreedhar P., Sripari P. // *Synthesis*, 2008, №9, p. 1460.
30. Hernandez N., Yong H., Lovely C. // *Org. Lett.*, 2007, v. 9, №20, p. 3861.
31. Rohn N., Kolesse M. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, v. 47, №9, p. 597.

**DİLS-ALDER REAKSİYASI ƏSASINDA
BİOLOJİ AKTİV MADDƏLƏRİNİN SİNTEZİ**

**Z.İ.İSMAYILOV, N.D.SADIXOVA, A.H.HƏSƏNOV,
Q.H.HƏSƏNOVA, R.Ə.RÜSTƏMOV**

XÜLASƏ

Dien sintez reaksiyalarının əsasında bioloji aktiv maddələrin sintezinə həsr olunmuş ədəbiyyat icmalı həyata keçirilmişdir. Reaksiyaların stereo və enantiosektivliyinə katalizatorların təsiri öyrənilmişdir.

**SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS
BASED ON DIELS-ALDER REACTION**

**Z.I.ISMAYILOV, N.D.SADIKHOVA, A.H.HASANOV,
G.H.HASANOVA, R.A.RUSTAMOV**

SUMMARY

The analysis of scientific publications about the application of the reaction of Diels-Alder in the synthesis of biologically active compounds is described. The influence of catalyst to stereo- and enantioselectivity has been studied.