

А. О. Терентьев*, Д. А. Борисов, И. А. Яременко

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 1,2,4,5-ТЕТРАОКСАНОВ – КЛЮЧЕВЫХ СТРУКТУР ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПЕРОКСИДНЫХ АНТИМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

Представлены основные методы получения симметричных и несимметричных 1,2,4,5-тетраоксанов, основанные на перексидировании карбонильных соединений и их производных.

Ключевые слова: гем-бисгидропероксиды, кетоны, пероксид водорода, 1,2,4,5-тетраоксаны, циклические пероксиды, малярия.

В настоящее время интенсивное развитие химии органических пероксидов в значительной степени обусловлено их высокой биологической активностью. Основным направлением медицинской химии пероксидов является поиск веществ, обладающих антималярийными [1–7] и антигельминтными [8, 9] свойствами. По классификации Всемирной организации здравоохранения, малярия является одним из наиболее проблемных социально значимых заболеваний. Количество больных ею оценивается примерно в 300–500 млн человек, из которых 1–3 млн ежегодно умирают [10]. Основная проблема лечения малярии заключается в её высокой резистентности к традиционным препаратам Хлорохину и Мефлохину [11] (рис. 1).

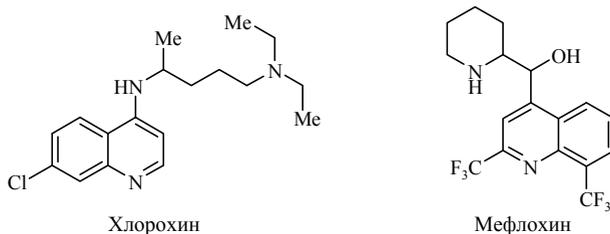


Рис. 1. Хлорохин и Мефлохин – традиционные препараты для лечения малярии

В 1967 г. в Китае стартовала программа по поиску антималярийных соединений на основе традиционных лекарственных растений [12], в результате из полыни *Artemisia annua* был выделен сесквитерпеновый лактон с пероксидным фрагментом, который получил название Артемизинин [13, 14]. Препараты на его основе (Артеметр и Артесунат) являются в настоящее время высокоэффективными при лечении малярии (рис. 2).

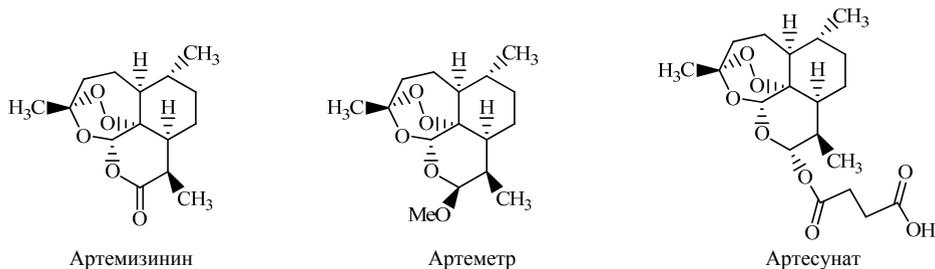


Рис. 2. Артемизинин и его производные

Высокая стоимость и ограниченная биодоступность Артемизинина стимулировала поиск его заменителей – синтетических пероксидов; были получены озониды [15] и 1,2,4,5-тетраоксаны [16, 17] с активностью сравнимой или превосходящей Артемизинин, например озонид – Артеролан и тетраоксан – RKA182 (рис. 3).

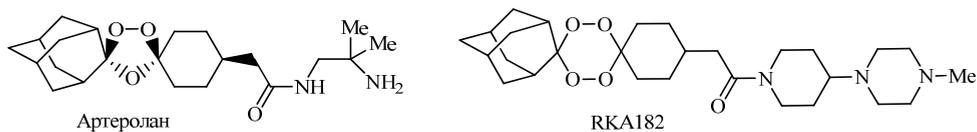
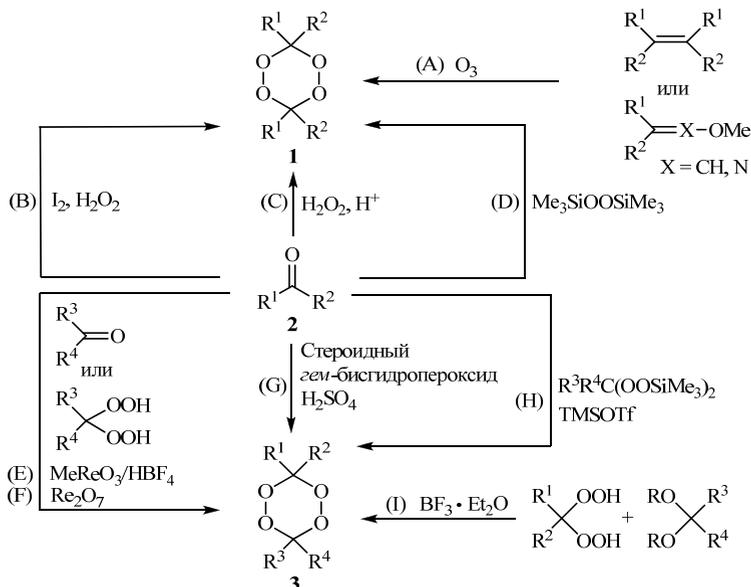


Рис. 3. Структуры высокоактивных антималярийных пероксидов – Артеролана и RKA182

Вследствие стабильности 1,2,4,5-тетраоксаны представляются наиболее перспективным классом для разработки на их основе лекарственных средств.

Методы получения 1,2,4,5-тетраоксанов (симметричных **1** и несимметричных **3**) активно развиваются в последние три десятилетия; несимметричные тетраоксаны **3** представляют наибольший интерес с медицинской точки зрения, но, в сравнении с симметричными **1**, синтетически менее доступны. На схеме 1 представлены основные методы получения тетраоксанов.

Схема 1

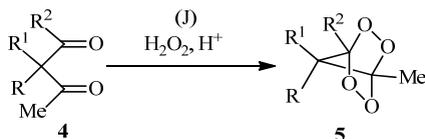


Симметричные тетраоксаны **1** были получены озонлизом олефинов, эфиров енолов или *O*-метилированных оксимов (A) [18–20], реакцией кетонов **2** с H_2O_2 , катализируемой I_2 (B) [21] или протонными кислотами (C) [22], и циклоконденсацией кетонов **2** с использованием бис(триметилсилил)-пероксида как донора O–O фрагмента (D) [23].

Несимметричные тетраоксаны **3** синтезированы реакцией кетонов **2** с алкильными *гем*-бисгидропероксидами (катализ системой $MeReO_3/HBF_4$ (E) [24] и Re_2O_7 (F) [25]) или стероидными *гем*-бисгидропероксидами (катализ H_2SO_4 (G) [26]). Для получения несимметричных тетраоксанов нашли применение не только *гем*-бисгидропероксиды, но и их триметилсилилированные производные (H) [27]. Реакция кеталей с *гем*-бисгидропероксидами в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ позволяет получать труднодоступные пероксидные циклы (I) [28, 29].

Синтез родственных – мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **5** протекает селективно при условии использования сильных протонных кислот (H₂SO₄, HBF₄ и HClO₄) не только как катализаторов, но и как соразтворителей в реакции 1,3-дикетонов **4** с пероксидом водорода (J) [30] (схема 2).

Схема 2



На настоящий момент суммарно получено несколько сотен симметричных **1**, несимметричных **3** и мостиковых **5** тетраоксанов. Предложенные методы их синтеза в целом позволяют получать структуры с C₁–C₁₀ алкильными, C₅–C₈ и C₁₂ циклоалкильными, адамантильным и фенильными заместителями, в том числе содержащими функциональные группы: карбонильную, карбоксильную, спиртовую, аминную и амидную. Как правило, выход целевых продуктов находится в диапазоне от 40 до 90%.

Прогресс в синтезе 1,2,4,5-тетраоксанов основан на поиске универсальных методов, позволяющих селективно конструировать пероксидный цикл вне зависимости от природы заместителей.

Работа поддержана грантом РФФИ №11-03-00857 и грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.513.11.3108.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. W. Jefford, *Drug Discovery Today*, **12**, 487 (2007).
2. D. M. Opsenica, B. A. Šolaja, *J. Serb. Chem. Soc.*, **74**, 1155 (2009).
3. F. W. Muregi, A. Ishih, *Drug Dev. Res.*, **71**, 20 (2010).
4. K. M. Muraleedharan, M. A. Avery, *Drug Discovery Today*, **14**, 793 (2009).
5. Y. Dong, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2**, 113 (2002).
6. V. M. Dembitsky, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 223 (2008).
7. A. Masuyama, J.-M. Wu, M. Nojima, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **5**, 1035 (2005).
8. J. Keiser, V. Veneziano, L. Rinaldi, L. Mezzino, U. Duthaler, G. Cringoli, *Res. Vet. Sci.*, **88**, 107 (2010).
9. J. Keiser, R. Brun, B. Fried, J. Utzinger, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 803 (2006).
10. J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5274 (2003).
11. P. J. Hotez, D. H. Molyneux, A. Fenwick, E. Ottesen, S. S. Ehrlich, J. D. Sachs, *PLoS Med.*, **3**, e102 (2006).
12. D. L. Klayman, *Science*, **228**, 1049 (1985).
13. P. M. O'Neill, G. H. Posner, *J. Med. Chem.*, **47**, 2945 (2004).
14. J. A. Vroman, M. Alvim-Gaston, M. A. Avery, *Curr. Pharm. Des.*, **5**, 101 (1999).
15. Y. Dong, S. Wittlin, K. Sriraghavan, J. Chollet, S. A. Charman, W. N. Charman, C. Scheurer, H. Urwyler, J. Santo Tomas, C. Snyder, D. L. Creek, J. Morizzi, M. Koltun, H. Matile, X. Wang, M. Padmanilayam, Y. Tang, A. Dorn, R. Brun, J. L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.*, **53**, 481 (2010).
16. J. L. Vennerstrom, H.-N. Fu, W. Y. Ellis, A. L. Ager, Jr, J. K. Wood, S. L. Andersen, L. Gerena, W. K. Milhous, *J. Med. Chem.*, **35**, 3023 (1992).

17. P. M. O'Neill, R. K. Amewu, G. L. Nixon, F. B. ElGarah, M. Mungthin, J. Chadwick, A. E. Shone, L. Vivas, H. Lander, V. Barton, S. Muangnoicharoen, P. G. Bray, J. Davies, B. K. Park, S. Wittlin, R. Brun, M. Preschel, K. Zhang, S. A. Ward, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 5693 (2010).
18. H. Keul, *Chem. Ber.*, **108**, 1198 (1975).
19. Y. Ito, H. Yokaya, Y. Umehara, T. Matsuura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2407 (1980).
20. B. J. Wojciechowski, W. H. Pearson, R. L. Kuczkowski, *J. Org. Chem.*, **54**, 115 (1989).
21. N. Kumar, S. I. Khan, M. Sharma, H. Atheaya, D. S. Rawat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 1675 (2009).
22. K. J. McCullough, A. R. Morgan, D. C. Nonhebel, P. L. Pauson, G. J. White, *J. Chem. Res. (S)*, 34 (1980).
23. C. W. Jefford, A. Jaber, J. Boukouvalas, *Synthesis*, 391 (1988).
24. J. Iskra, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Begue, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6309 (2003).
25. P. Ghorai, P. H. Dussault, *Org. Lett.*, **11**, 213 (2009).
26. N. M. Todorovic, M. Stefanovic, B. Tinant, J.-P. Declercq, M. T. Makler, B. A. Solaja, *Steroids*, **61**, 688 (1996).
27. H.-S. Kim, K. Tsuchiya, Y. Shibata, Y. Wataya, Y. Ushigoe, A. Masuyama, A. Nojima, K. McCullough, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1867 (1999).
28. A. O. Terent'ev, A. V. Kutkin, Z. A. Starikova, M. Y. Antipin, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis*, 2356 (2004).
29. H.-J. Hamann, M. Hecht, A. Bunge, M. Gogol, J. Liebscher, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 107 (2011).
30. A. O. Terent'ev, D. A. Borisov, V. V. Chernyshev, G. I. Nikishin, *J. Org. Chem.*, **74**, 3335 (2009).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: terentev@ioc.ac.ru

Поступило 18.10.2011