

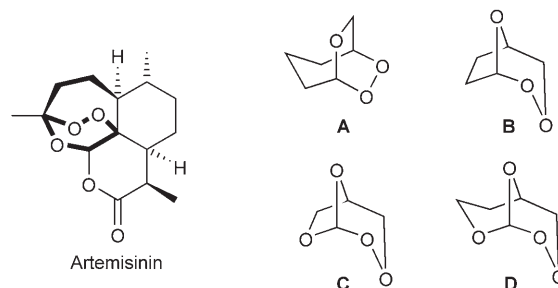
Bicyclische Peroxide und Perorthoester mit 1,2,4-Trioxanstruktur**

Axel G. Griesbeck,* Dirk Blunk,* Tamer T. El-Idreesy und Angela Raabe

Im Zusammenhang mit der Entwicklung von Antimalaria-wirkstoffen sind in den letzten Jahren cyclische organische Peroxide in den Blickpunkt pharmakologischer und synthetischer Forschung gerückt.^[1] Als Leitstruktur dient das natürliche Sesquiterpenlacton Artemisinin (Qinghaosu), eine Verbindung mit 1,2,4-Trioxanstruktur.^[2] Diese hochwirksame Verbindung und ihre besser bioverfügbaren Derivate (Artemether, Artesunat) rufen allerdings bereits erste Resistenzeffekte gegen den aggressivsten Krankheitserreger der Spezies *Plasmodium falciparum* hervor.^[3] Drei Ansätze werden zurzeit verfolgt, um dieser Entwicklung gegenzusteuern:^[4] die Abwandlung von natürlichem Artemisinin,^[5] die Synthese neuer cyclischer Peroxidstrukturen^[6] und deren Verknüpfung mit anderen wirksamen Leitstrukturen zu „dualen Systemen“.^[7] Eine bemerkenswerte Vielfalt an mono- und polycyclischen Peroxiden erwies sich als aktiv gegen Malaria tropica. Neben den 1,2,4-Trioxanen weisen auch 1,2-Dioxane, wie sie in den Naturstoffen Yinghaosu A und C zu finden sind, hohe Aktivitäten auf.^[8] Als synthetische Peroxide wurden von der Arbeitsgruppe Vennerstrom 1,2,4,5-Tetroxane^[9] und 1,2,4-Trioxolane hergestellt,^[10] letztere mit den aktuell höchsten Wirksamkeiten. Die kürzlich beobachteten Antitumoraktivitäten von Artemisininderivaten haben die Aufmerksamkeit noch stärker auf diese Substanzklasse gelenkt.^[11]

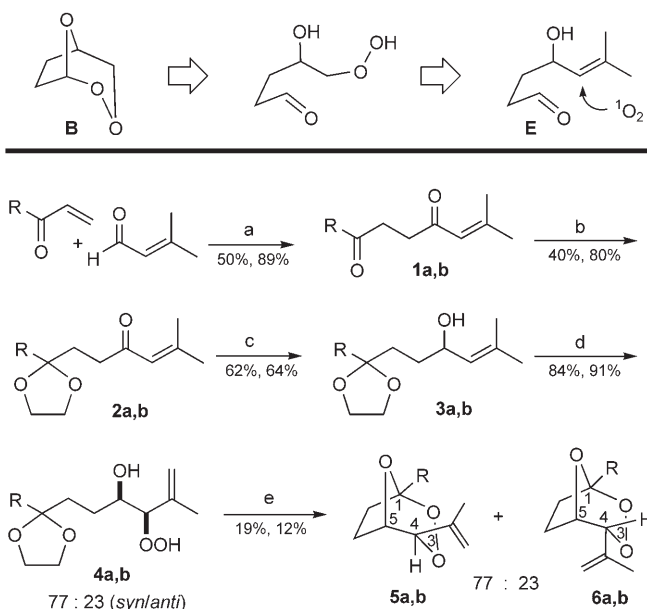
Wir haben im Rahmen unserer Arbeiten zur Photooxygenierung von Allylalkoholen^[12] einen einfachen Zugang zu mono- und spirobicyclischen 1,2,4-Trioxanen untersucht: die Lewis-Säure-katalysierte Peroxyacetalisierung von ungesättigten 1,2-Hydroperoxyalkoholen.^[13] Einige der dabei gebildeten Verbindungen zeigen hohe In-vitro-Aktivitäten gegen *P. falciparum*.^[14] Ähnliche Strukturen wurden auch von Singh et al. beschrieben, die ebenfalls über hohe In-vivo-Aktivitäten berichten.^[15] Wir haben nun die Möglichkeit untersucht,

diesen Syntheseweg auf komplexere Zielmoleküle anzuwenden und somit die Strukturdiversität dieser Route zu erweitern. Zunächst haben wir die Herstellung ringverengter bicyclischer Peroxide mit 1,2,4-Trioxan-Substruktur (Typ **B** in Schema 1; **A** entspricht dem zentralen Trioxabicyclo[3.2.2]nonan des Artemisinins) realisiert.



Schema 1. Artemisinin, Kernstruktur **A** und die Zielstrukturen **B–D**.

Die Retrosynthese von **B** unter Berücksichtigung der ¹O₂-En-Reaktion als Schlüsselschritt führt zum Allylalkohol **E** (Schema 2). Als ein effizienter Weg zu diesem Substrat erwies sich die Stetter-Reaktion von 3-Methylcrotonaldehyd mit Alkylvinylketonen.^[16] Die Dicarboxylverbindungen **1** wurden



Schema 2. Synthese der 2,3,8-Trioxabicyclo[3.2.1]octane **5** und **6**; **a**: R = Me, **b**: R = Et. a) 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazoliumchlorid, CH₂Cl₂; b) Ethylenglycol, TsOH; c) LiAlH₄, Et₂O; d) O₂, hν, PS-DVB-TSP-Polymer; e) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂.

[*] Prof. Dr. A. G. Griesbeck, Dr. D. Blunk, Dr. T. T. El-Idreesy,^[†] Dipl.-Chem. A. Raabe
Institut für Organische Chemie, Universität zu Köln
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)
Fax: (+49) 221-470-5057
E-Mail: griesbeck@uni-koeln.de
d.blunk@uni-koeln.de

[†] Neue Adresse: Department of Chemistry, Faculty of Science
Cairo University, Giza (Ägypten)

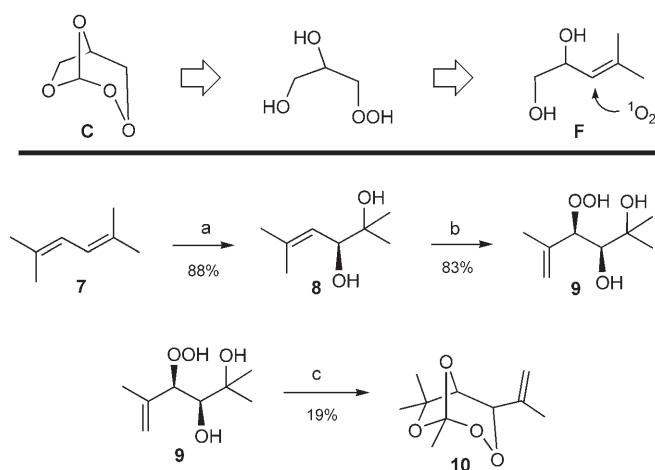
[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (GR 881/13-2), den Fonds der Chemischen Industrie und die Universität zu Köln (Verbundprojekt) gefördert. T. E.-I. dankt der ägyptischen Regierung für ein Promotionsstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (allgemeine experimentelle Angaben, Synthesen, energetische und NMR-Eigenschaften, relaxierte Energie-Potentialflächen, optimierte Strukturen) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

selektiv geschützt und zu den Allylalkoholen **3** reduziert. Deren Photooxygenierung wurde unter Festphasenbedingungen durchgeführt^[17] und lieferte die Allylhydroperoxide **4** als *syn/anti*-Mischungen. Die unter diesen Bedingungen niedrigen Diastereoselektivitäten können durch Photooxygenierung unter Lösungsbedingungen (in CCl₄ oder Toluol) auf 9:1 gesteigert werden. Ohne die Acetalfunktion zu entfernen, gelingt die intramolekulare Peroxyacetalisierung durch Umsetzung mit Bortrifluorid. Die Ausbeuten dieses letzten Schritts sind nur mäßig, da unter den Bedingungen die Lewis-Säure-katalysierte C-C-Spaltung zu Methacrolein dominiert.^[18]

Die Zielverbindungen **5** und **6** wurden in beiden Serien als Mischungen von Diastereoisomeren mit nahezu identischen Diastereomerenverhältnissen gebildet. Für die Bestimmung der relativen Konfigurationen waren die ¹H-NMR-Signale von 4-H relevant, da diese einen deutlichen Unterschied in der chemischen Verschiebung von $\delta = 0.8$ ppm aufwiesen (**5**: $\delta = 3.9$ ppm, **6**: $\delta = 4.7$ ppm). Die ³J_{HH}-Kopplungskonstanten waren mit ca. 1 Hz in allen vier Fällen nicht aussagekräftig. Die Zuordnungen werden durch DFT- und GIAO-Rechnungen gestützt (siehe unten).

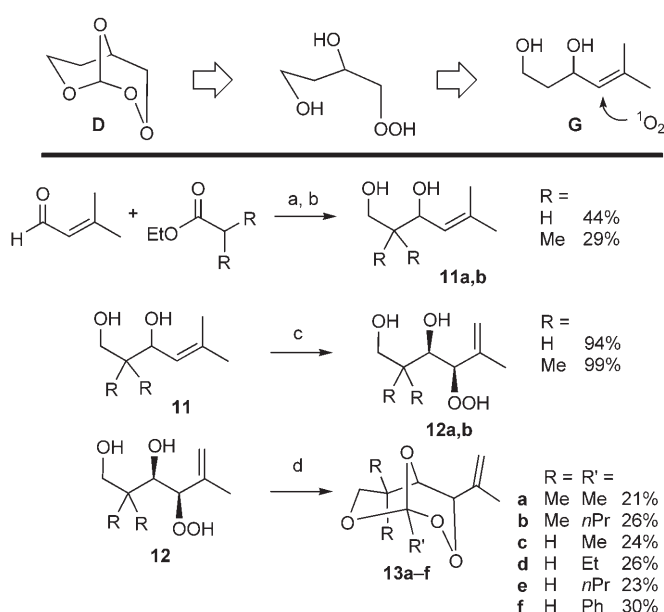
Der Aufbau des analogen Gerüsts **C** mit einer Perorthoesterstruktur ist in Schema 3 gezeigt. Das ungesättigte 1,2-



Scheme 3. Synthese des 2,3,7,8-Tetraoxabicyclo[3.2.1]octans **10**. a) AD-mix- α ; b) O₂, *h* ν , TPP, CCl₄, 10°C; c) PPTS, CH₃C(OMe)₃, CH₂Cl₂. TPP = Tetraphenylporphyrin, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

Diol **F** fungiert dabei als Baustein für die ¹O₂-En-Reaktion. Dessen Synthese gelang durch enantioselective Bishydroxylierung des 1,3-Diens **7** nach Sharpless (93% *ee*).^[19]

Die Photooxygenierung des Allylalkohols **8** in CCl₄ lieferte die *syn/anti*-Hydroperoxide **9** (nur das Hauptdiastereoisomer ist gezeigt) in einem Verhältnis von 87:13 mit 83% Ausbeute. Durch intermolekulare Peroxyacetalisierung mit Trimethylorthoacetat in Gegenwart katalytischer Mengen an Pyridinium-*p*-toluolsulfonat wurde das 2,3,7,8-Tetraoxabicyclo[3.2.1]octan **10** in 19% Ausbeute gebildet. Deutlich bessere Ausbeuten für den letzten Schritt erzielten wir bei der Synthese ringerweiterter Perorthoester **13** über die in Schema 4 gezeigte Route. Hierbei wurden zunächst die



Scheme 4. Synthese der 2,3,8,9-Tetraoxabicyclo[3.3.1]nonane **13**.

a) LDA; b) LiAlH₄; c) O₂, *h* ν , TPP, CCl₄, 10°C; d) PPTS, R'C(OMe)₃ [EtC(OEt)₃ für **13d**], CH₂Cl₂. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Schlüsselsubstrate **11** durch Aldoladdition an 3-Methylcrotonaldehyd und nachfolgende Reduktion erzeugt und dann unter Lösungsbedingungen mit Diastereoselektivitäten von 83:17 bzw. 94:6 zu den Hydroperoxiden **12** photooxygeniert.

Die Allylhydroperoxide **12** wurden schließlich unter PPTS-Katalyse mit Orthoestern in die Bicyclo[3.3.1]nonane **13** umgewandelt. Der jeweils im dreifachen Überschuss eingesetzte Orthoester lieferte für den Fall des Trimethylortho-benzoats die besten Ausbeuten an Perorthoester **13f**.^[20] Die diastereoisomeren Peroxide **13c** könnten säulenchromatographisch getrennt werden und zeigen NOE-Effekte in den ¹H-NMR-Spektren, die die Konfigurationszuordnung bestätigen.

Erste In-vitro-Untersuchungen von ausgewählten Vertretern der Verbindungen **13** gegen *Plasmodium falciparum* zeigten Aktivitäten im EC₅₀-Bereich von 1.9–2.0 × 10^{−5} M. Der Referenzwert für Artemisinin liegt bei 10^{−8} M.^[21]

Die Zuordnung der relativen Konfigurationen erfolgte für die 1,2,4-Trioxepane **10**^[22] und die 1,2,4-Trioxocane **13** auf der Grundlage NMR-spektroskopischer Verschiebungen. Kürzlich erschienene Arbeiten über bicyclische 1,2,4-Trioxane ziehen einfache HH-Kopplungsmuster für die Zuordnung diastereoisomerer Verbindungen heran^[23] – ein nach unserer Erfahrung kritisches Verfahren, da sich die kopplungsbestimmenden Diederwinkel nur wenig unterscheiden. Deshalb wurden zu **5a** und **6a** DFT-Rechnungen durchgeführt, die anhand der chemischen Verschiebung des 4-H in den jeweiligen Diastereoisomeren eine Zuordnung zu den Epimeren ermöglichen. Für die Rechnungen wurde das Dreiparameter-Hybridfunktional nach Becke^[24] mit dem Korrelationsfunktional von Lee, Yang und Parr^[25] (B3LYP) verwendet.^[26] Relaxierte Scans hinsichtlich der potentiellen Energie an **5a** und **6a** auf B3LYP/6-31G-Niveau lieferten die energetisch bevorzugten Konformationen sowohl hinsichtlich der bicy-

clischen Ringsysteme als auch der Isopropenylgruppe, die als Startpunkte für die weiteren Optimierungen und Berechnungen dienten. Der nahezu starre Bicyclus von **5a** und **6a** kann im Wesentlichen nur zwei Konformationen (Sessel- oder Bootkonformer) annehmen, wobei nach Boltzmann-Verteilung die entsprechenden Trioxan-Bootkonformere bei Raumtemperatur keine Rolle spielen. Für jedes dieser Ringkonformere wurden die energetischen Minima hinsichtlich der Rotation der Isopropenylgruppe ermittelt und auf B3LYP/6-311G(d)-Niveau geometrieoptimiert (Abbildung 1).

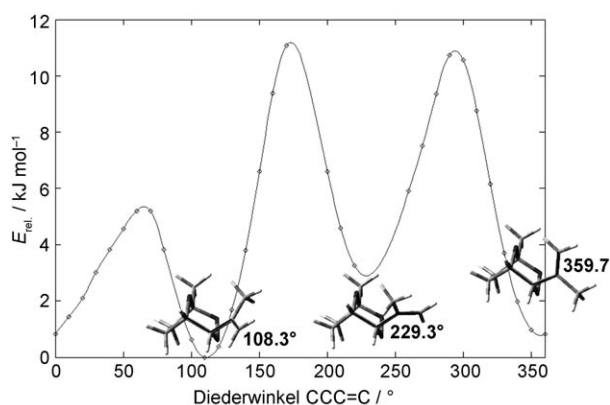


Abbildung 1. Relaxierte Potentialenergiefläche von **5a** (B3LYP-6-31G).

Diese Funktional-/Basissatz-Kombination wurde in Anlehnung an Lit. [27] gewählt und ermöglicht eine hinreichend genaue Berechnung der chemischen Verschiebungen. Für jede der optimierten Strukturen wurde die zugehörige Hessematrix analytisch berechnet und auf Abwesenheit negativer Eigenwerte geprüft, um sicherzustellen, dass die berechnete Geometrie einem elektronischen Minimum entspricht. Schließlich wurden die absoluten chemischen Abschirmungen (σ) nach der GIAO-Methode^[28] berechnet und in Relation zu den berechneten absoluten Verschiebungen von Tetramethylsilan gesetzt. Die berechneten und hinsichtlich der Isopropenylrotamere Boltzmann-gewichteten relativen chemischen Verschiebungen δ für das 4-H ergeben $\delta = 3.7$ ppm (**5a**, expt. $\delta = 3.9$ ppm) und $\delta = 4.8$ ppm (**6a**, expt. $\delta = 4.7$ ppm), entsprechend einer signifikanten Differenz von $\delta = 0.9$ ppm (expt. $\delta = 0.71$ ppm). Auf Grundlage dieser Rechnungen erfolgte die hier vorgestellte Strukturzuordnung der experimentellen NMR-Signalsätze von **5a** und **6a**. Die experimentell bestimmten und die berechneten chemischen Verschiebungen des 4-H in **5a** und **6a** stimmen sehr gut überein und ermöglichen in ihrer Kombination eine sichere Zuordnung der jeweiligen relativen Konfiguration. Die hier diskutierten Rechnungen und entsprechende Simulationen sind auch für den Perorthoester **10** durchgeführt worden und bestätigen die grundsätzlichen Aussagen zu den chemischen Verschiebungen und Kopplungsbeziehungen (siehe Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 31. März 2007,
veränderte Fassung am 15. August 2007
Online veröffentlicht am 17. Oktober 2007

Stichwörter: Allylhydroperoxide · Dichtefunktionalrechnungen · Perorthoester · Photooxygenierung · Trioxane

- [1] a) J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5432–5451; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274–5293; b) M. Frederich, J.-M. Dogne, L. Angenot, P. De Mol, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1435–1456; c) D. A. Fidock, P. J. Rosenthal, S. L. Croft, R. Brun, S. Nwaka, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 509–520.
- [2] a) Y. Wu, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 255–259; b) R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 73–79.
- [3] a) C. J. Woodrow, S. Krishna, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 1586–1596; b) R. Jambou, E. Legrand, M. Niang, N. Khim, P. Lim, B. Volney, M. T. Ekala, C. Bouchier, P. Esterre, T. Fandeur, O. Mercereau-Puijalon, *Lancet* **2005**, *366*, 1960–1963.
- [4] K. J. McCullough, M. Nojima, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 601–636.
- [5] a) I.-H. Paik, S. Xie, T. A. Shapiro, T. Labonte, A. A. N. Sarjeant, A. C. Baegé, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2731–2734; b) G. H. Posner, A. J. McRiner, I. H. Paik, S. Sur, K. Borstnik, S. J. Xie, T. A. Shapiro, A. Alagbala, B. Foster, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1299–1301; c) R. K. Haynes, W.-Y. Ho, H.-W. Chan, B. Fugmann, J. Stetter, S. L. Croft, L. Vivas, W. Peters, B. L. Robinson, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1405–1409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1381–1385.
- [6] a) C. W. Jefford, J.-C. Rossier, W. K. Milhous, *Heterocycles* **2000**, *52*, 1345–1352; b) C. W. Jefford, S. Kohmoto, D. Jaggi, G. Timari, J. C. Dossier, M. Rudaz, O. Barbuzzi, D. Gerard, U. Burger, P. Kamalaprjia, J. Mareda, G. Bernardinelli, I. Manzanares, C. J. Canfield, S. L. Fleck, B. L. Robinson, W. Peters, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 647–662.
- [7] O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, C. Loup, A. Robert, H. Gornitzka, A. Bonhoure, H. Vial, J.-F. Magnaval, J.-P. Séguéla, B. Meunier, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1625–1636.
- [8] a) M. Jung, H. Kim, K. Lee, M. Park, *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 159–165; b) C. W. Jefford in *Advances in Drug Research* (Hrsg.: B. Testa, A. U. Meyer), Academic Press, New York **1997**, Kap. 7; c) Synthese von Yingzhaosu A: A. M. Szpilman, E. E. Korshin, H. Rozenberg, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3618–3632.
- [9] Y. Dong, H. Matile, J. Chollet, R. Kaminsky, J. K. Wood, J. L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1477–1480.
- [10] a) J. L. Vennerstrom, S. Arbe-Barnes, R. Brun, S. A. Charman, F. C. K. Chiu, J. Chollet, Y. Dong, A. Dorn, D. Hunziker, H. Matile, K. McIntosh, M. Padmanilayam, J. S. Tomas, C. Scheurer, B. Scoreaux, Y. Tang, H. Urwyler, S. Wittlin, W. N. Charman, *Nature* **2004**, *430*, 900–904; b) M. Padmanilayam, B. Scoreaux, Y. Dong, J. Chollet, H. Matile, S. A. Charman, D. J. Creek, W. N. Charman, J. S. Tomas, C. Scheurer, S. Wittlin, R. Brun, J. L. Vennerstrom, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5542–5545.
- [11] a) T. Efferth, H. Dunstan, A. Sauerbrey, H. Miyachi, C. R. Chitambar, *Int. J. Oncol.* **2001**, *18*, 767–773; b) R. Dell-Eva, U. Pfeffer, R. Vene, L. Anfosso, A. Forlani, A. Albini, T. Efferth, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2359–2366; c) Y. Liu, V. K.-W. Wong, B. C.-B. Ko, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1561–1564.
- [12] A. G. Griesbeck, W. Adam, A. Bartoschek, T. T. El-Idreesy, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 877–881.
- [13] a) A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, M. Fiege, R. Brun, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4193–4195; b) A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10615–10622.
- [14] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, L.-O. Höinck, J. Lex, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 595–597.
- [15] a) C. Singh, H. Malik, S. K. Puri, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2794–2803; b) C. Singh, R. Kanchan, D. Srivastava, S. K. Puri, *Bioorg.*

- Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 584–586; c) C. Singh, H. Malik, S. K. Puri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4484–4487; d) C. Singh, N. Gupta, S. K. Puri, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 205–207.
- [16] a) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Synthesis* **1975**, 379–380; b) H. Stetter, P. H. Schmitz, M. Schreckenberger, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1971–1977.
- [17] Lösungsmittelfrei: A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, A. Bartoschek, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 245–251.
- [18] A. Bartoschek, T. T. El-Idreesy, A. G. Griesbeck, L.-O. Höinck, J. Lex, C. Miara, J. M. Neudörfl, *Synthesis* **2005**, 2433–2444.
- [19] D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570–7571.
- [20] Eine analoge Reaktion eines 1,2,4-Triols mit einem Orthoester: D. House, F. Kerr, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2652–2662.
- [21] A. G. Griesbeck, A. Brodewolf, L.-O. Höinck, T. T. El-Idreesy, H.-S. Kim, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [22] Ein analoger Zugang: C. Singh, S. Pandey, G. Saxena, N. Srivastava, M. Sharma, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9057–9061.
- [23] Q. Zhang, H.-X. Jin, Y. Wu, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11627–11634.
- [24] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [25] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; b) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200–206.
- [26] Gaussian 03 (Revision C.02), M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **2003**.
- [27] T. Zuschneid, H. Fischer, T. Handel, K. Albert, G. Häfeli, *Z. Naturforsch. B* **2004**, *59*, 1153–1176.
- [28] a) F. London, *J. Phys. Radium* **1937**, *8*, 397–409; b) F. London, *Naturwissenschaften* **1927**, *15*, 187; c) R. McWeeny, *Phys. Rev.* **1962**, *126*, 1028–1034; d) R. Ditchfield, *Chem. Phys. Lett.* **1972**, *15*, 203–206; e) R. Ditchfield, *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789–807; f) K. Wolinski, A. J. Sadlej, *Mol. Phys.* **1980**, *41*, 1419–1430; g) K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251–8260.
- [29] a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15; b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.