

Природные пероксиды. Химия и биологическая активность

Г.А.Толстикова, А.Г.Толстикова, О.В.Толстикова

Новосибирский Институт органической химии Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, просп. ак. Лаврентьева, 9, факс (383–2)35–4752

Институт катализа им. Г.К.Борескова Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, просп. ак. Лаврентьева, 5, факс (383–2)35–5766

Обзор посвящен химии природных пероксидов и их биологически активных аналогов. Приводятся данные о природных источниках пероксидных соединений и путях их образования. Рассмотрены строение, стереохимия и химические превращения природных пероксидов, обсуждены проблемы полного синтеза природных пероксидных соединений и их структурных аналогов. Приведены данные о биологической активности пероксидов.

Библиография — 134 ссылки.

Оглавление

I. Введение	836
II. Пероксиды природного происхождения и их биологическая активность	837
III. Синтез артемизинина, его производных и структурных аналогов	845

I. Введение

Химия пероксидных соединений — обширная область, затрагивающая проблемы органического синтеза, полимерной химии, свободнорадикальных процессов. Этим вопросам в литературе уделяется большое внимание. Активно обсуждается роль пероксидных интермедиатов в биохимических процессах, в частности, много внимания уделено роли пероксидных соединений как биологически активных метаболитов в процессах образования простагландинов, тромбоксанов, простациклинов, лейкотриенов, гепоксалинов, липоксинов, а также целого ряда непредельных кислот с кислородсодержащими функциями.^{1–6}

Несмотря на казалось бы убедительный пример довольно высокой устойчивости аскаридола, выделяемого перегонкой с паром растительного сырья,^{7,8} пополнение ряда природных пероксидов долгое время считалось проблематичным из-за их лабильности и короткого времени жизни в ходе метаболизма.

В этом отношении весьма характерна история выделения одного из ключевых интермедиатов биосинтеза простаноидов — простагландинэндопероксида, известного под назва-

нием простагландина H₂ (PGH₂). Это лабильное соединение удалось выделить только после блокирования изомеразы солями ртути с помощью быстрой экстракции культуральной жидкости.⁶ Однако среди природных пероксидов встречаются и достаточно стабильные, не требующие особых предосторожностей при их выделении. Получение стабильных пероксидов путем фотосенсибилизированного окисления терпенов и стероидов стимулировало поиск пероксидных соединений, продуцируемых животными и растительными организмами.^{9–11}

Начиная с 70-х годов неоднократно высказывалось мнение о вероятности нахождения пероксидных метаболитов в морских организмах. В последнее время это предположение все чаще стало находить экспериментальное подтверждение. Так, при изучении экстрактивных веществ морских губок наряду с ожидаемыми 6,9-эндоперекисями стеролов были выделены достаточно стабильные производные 1,2-диоксана, 1,2-диоксолана и макроциклические пероксиды.

Изучение химических превращений природных пероксидов показало, что представления об их чрезмерной лабильности во многих случаях неоправданы. Например, ряд производных 1,2-диоксана сохраняет пероксидную группировку даже в присутствии таких реагентов, как комплексные гидриды алюминия и OsO₄.

Тестирование биологической активности пероксидов морских организмов выявило высокоактивные агенты с антибактериальным, фунгицидным, цитостатическим и противораковым действием.

Событием, резко изменившим многие представления о природных пероксидах, стало установление китайскими исследователями высокой противомаларийной активности сесквитерпенового пероксилактона артемизинина (джингаосу), выделенного из ландшафтного растения *Artemisia annua* L (полынь однолетняя). Нельзя не отметить, что упомянутое растение с давних пор считалось в традиционной медицине Китая высокоэффективным противомаларийным средством. Сообщение китайских авторов¹² вызвало немалый интерес среди химиков, фармакологов и клиницистов. Результатом работ нескольких лабораторий явилось

Г.А.Толстикова. Доктор химических наук, профессор, академик, главный научный сотрудник ИОХ СО РАН.
Телефон (383–2)35–1646.

А.Г.Толстикова. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ГНЦ ИК СО РАН. Телефон (383–2)39–7350.

О.В.Толстикова. Кандидат химических наук, научный сотрудник того же института.

Области научных интересов авторов: синтез биологически активных соединений, феромонов, метаболитов распада арахидоновой кислоты, гликофинголипидов, алкалоидов, химия α,β-непредельных сахаров, энантиоселективный гомогенный металлокомплексный катализ.

Дата поступления 4 апреля 1996 г.

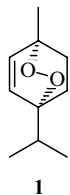
создание препарата, имеющего целый ряд преимуществ перед всеми известными антималярийными средствами, в том числе возможность его применения женщинами во время беременности.¹³ Характерно, что открытие лечебных свойств артемизинина стимулировало работы по полному синтезу этого сесквитерпена и его аналогов. Данные по химии артемизинина и других терпеноидов, выделенных из *A. annua*, можно найти в работах^{12, 14}.

Не исключено, что лекарственные препараты пероксидной природы будут играть заметную роль в клинике малярии — болезни, поражающей в настоящее время сотни миллионов людей во всем мире.¹⁵ Поэтому не удивительно, что в последнее десятилетие возрос интерес к разработке методов синтеза и биотестированию пероксидов. Следует отметить особую важность найденных общих подходов к синтезу циклических пероксидов.^{10, 11, 16}

В настоящее время химию пероксидов можно рассматривать в качестве нового перспективного научного направления биоорганической химии и медицины.

II. Пероксиды природного происхождения и их биологическая активность

Первым выделенным в индивидуальном состоянии природным пероксидным соединением является аскаридол (1), содержащийся в так называемом хеноподиевом эфирном масле, получаемом перегонкой с паром растения *Chenopodium ambrosioides* L. Это растение специально культивировалось в США и других странах с целью получения масла, применявшегося в качестве мощного антигельминтного средства. Максимум производства хеноподиевого масла (до 50 т в год) приходился на 1930–1940-е годы.¹⁷ Содержание аскаридола в масле достигает 60%. В эфирном масле растения *Chenopodium hircinum* содержится 40% аскаридола. Эфирные масла тысячелистника мелкоцветного (*Achillea micrantha* M. B.) и аянии щитковой (*Ajania fastigiata*) содержат 26–51% аскаридола.⁸



Аскаридол, помимо мощного антигельминтного действия, обнаруживает активность по отношению к центральной нервной системе (ЦНС). Показано, в частности, что аскаридол проявляет выраженную анальгетическую активность в тесте «уксусных корчей», а также в три раза пролонгирует анестезию, вызванную пентабарбиталом. Отмечается способность аскаридола в дозе 100 мг · кг⁻¹ вызывать понижение температуры тела подопытных животных на 1.5°C.

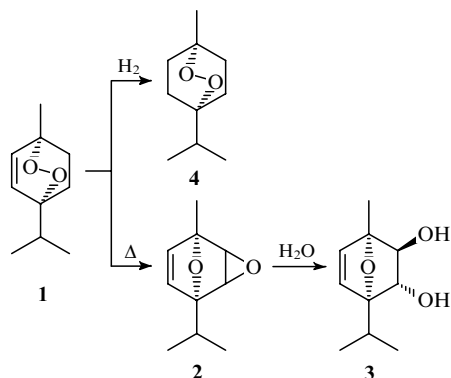
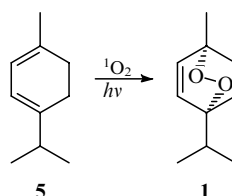


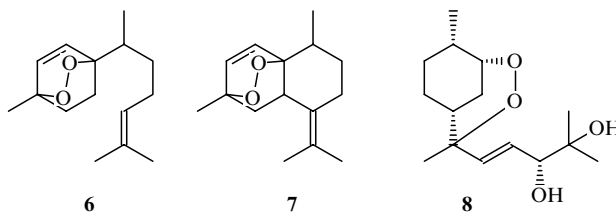
Схема 1

При нагревании выше 150°C аскаридол взрывается, что объясняет случаи взрывоподобного разложения хеноподиевого масла при неосторожной перегонке. Кипячение аскаридола в растворе *n*-димола сопровождается перегруппировкой пероксидной группы, в результате которой образуется диоксид 2, который гидратируется в гликоль 3 (схема 1). В то же время пероксидная группировка аскаридола оказалась устойчивой к процессу гидрогенизации. Так, гидрирование аскаридола дает дигидропроизводное 4.

Синтез аскаридола путем сенсibilизированного фотоокисления α-терпинена (5) протекает практически количественно.¹⁸



Многие растения семейства сложноцветных продуцируют сесквитерпеновые пероксиды. Например, сесквитерпеновые аналоги аскаридола 6 и 7 обнаружены в экстрактах растений *Rudbeckia laciniata* и *Senecio paludatus*,¹⁹ а сесквитерпеновый пероксидиол джингаосу-А (8) выделен из растения *Artobotrys hexapetalus*, которое используется в народной медицине Китая как антималярийное средство.²⁰ Высказывается мнение, что джингаосу является артефактом, поскольку оно выделено из растения, подвергавшегося хранению.



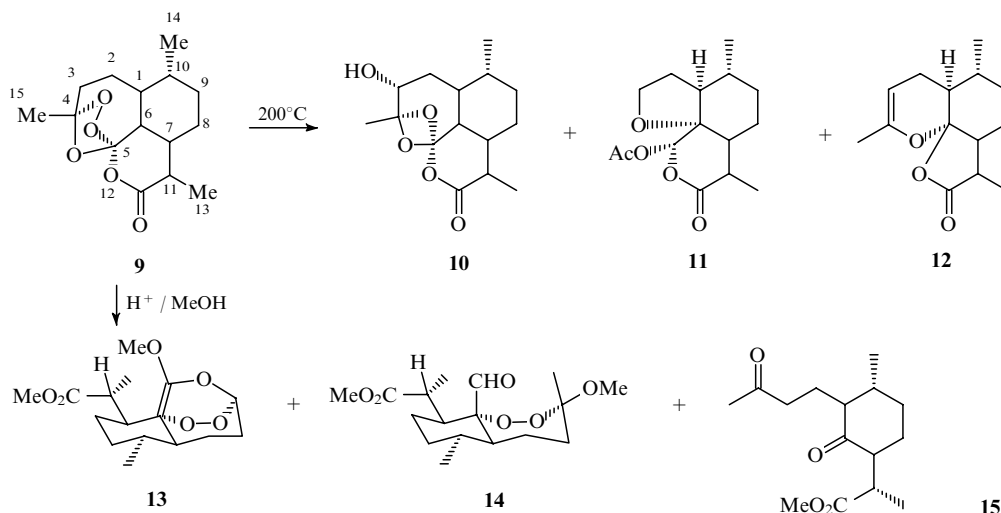
Ландшафтное растение *A. annua*, широко распространенное по азиатскому матерiku, наряду с эфирным маслом, перегоняемым с водяным паром, содержит экстрактивные вещества терпеновой природы, в том числе 12 соединений ряда кадинана.

Несомненно, самым замечательным из этих веществ является лактон 9 — артемизинин, выделенный и идентифицированный китайскими авторами.^{12, 13} Содержание артемизинина в *A. annua* не превышает 0.1%, достигая максимума за две недели до цветения растения.²¹ Поиски других природных источников артемизинина привели к его обнаружению в экстракте полыни *Artemisia apiaceae*.²¹ Однолетняя полынь, произрастающая в республиках Средней Азии и Казахстане, содержит до 0.05% артемизинина.²² Содержание артемизинина в *A. annua*, культивируемой в Центральной Европе, не превышает 0.001%.²³ О том внимании, которое уделяется артемизинину, можно судить по сообщению о начале интродуцирования однолетней полыни в США.²⁴

Артемизинин обладает достаточно высокой противомаларийной активностью, его использование в качестве лекарственного препарата обусловлено способностью подавлять размножение клонов плазмодия, устойчивых ко многим современным противомаларийным средствам.

Сообщается, что антималярийная активность пероксидиола джингаосу (8) имеет тот же порядок, что и активность артемизинина.²⁵ Однако тестирование всех описанных выше сесквитерпеновых пероксидлактонов показало существенно более слабую антималярийную активность по сравнению с активностью артемизинина.²⁶

Схема 2



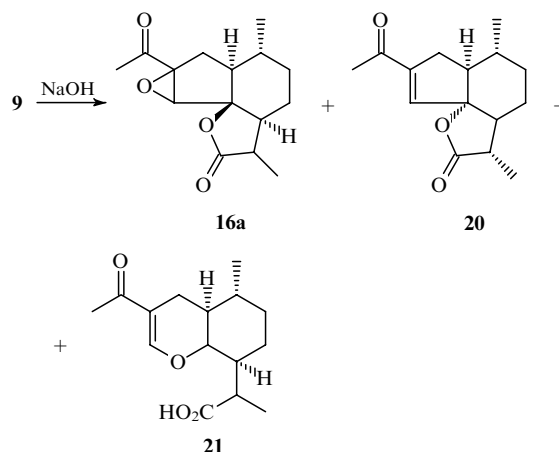
Артемизинин способен регулировать рост растений. Показано, что в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ М он ингибирует рост рыбки *Letina minor*. Характерно, что дезоксиартемизинин, не имеющий пероксидной функции, не проявляет ингибирующей активности.²⁷

Артемизинин обладает достаточно высокой устойчивостью, что позволяет не только выделять его в чистом виде, но и получать целый ряд производных, сохраняющих пероксидный мостик.

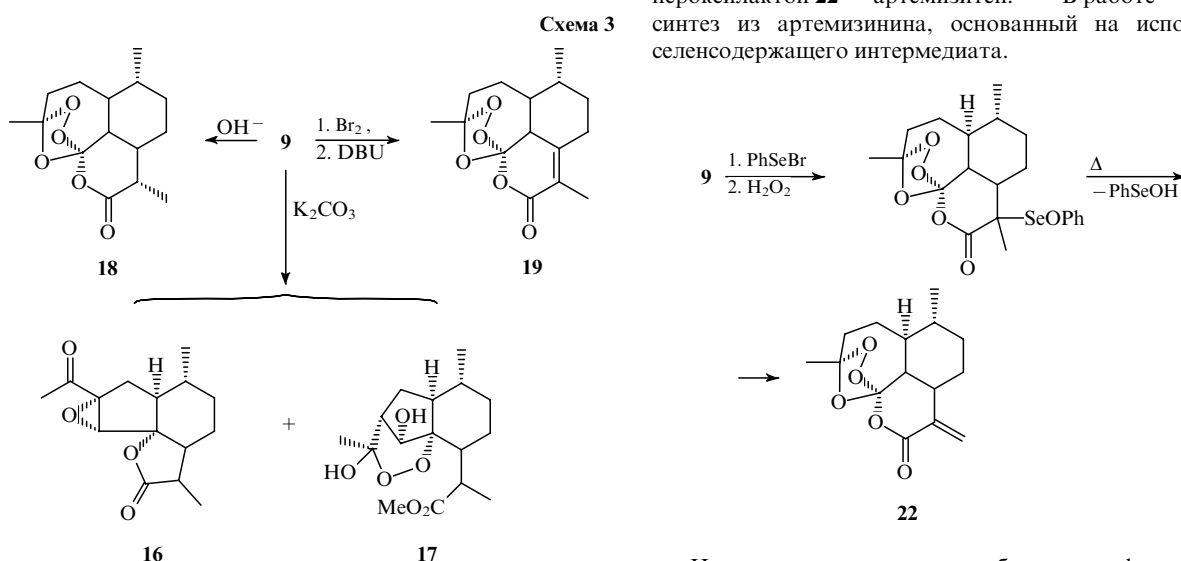
При термическом разложении артемизинина образуются артемизинин D (10) и продукты более глубокой перестройки молекулы — соединения 11, 12 (схема 2).²⁸ Под действием кислоты в метанольном растворе артемизинин превращается в пероксидные соединения 13, 14 и дикетозфир 15.²⁹

Следует отметить, что соединения 13 и 14, как и артемизинин, обладают высокой антималярийной активностью. Обработка артемизинина K₂CO₃ в метаноле дает продукты внутримолекулярной перегруппировки 16, 17.³⁰ Описано получение 11-эпиартемизинина (18) в щелочных условиях, а также двустадийное превращение артемизинина в изоартемизитен (19) (схема 3).³¹

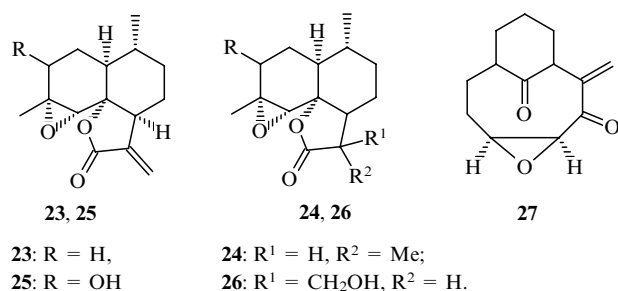
При действии щелочи на артемизинин образуются эпимер эпоксикетона 16a и кетосоединения 20, 21.³²



Среди минорных компонентов экстракта *A. annua* найден пероксилактон 22 — артемизитен.^{12, 33} В работе³⁴ описан его синтез из артемизинина, основанный на использовании селенсодержащего интермедиата.

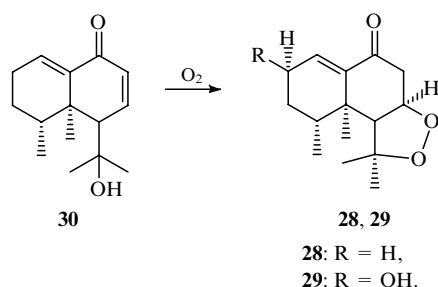


Изучая возможность микробных трансформаций артемизинина в растениях, авторы работы³⁵ показали, что *Aspergillus flavipes* превращает один из компонентов *A. annua* — артемизинин В (23) — в дигидропроизводное 24, а *Beauveria bassiana* трансформирует соединение 23 в оксилактоны 25 и 26.

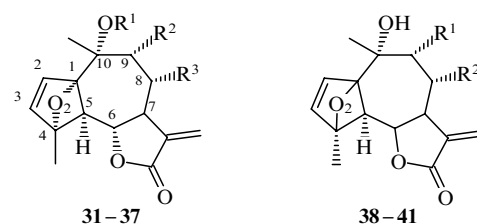


Облучение артемизинина В УФ-светом дает продукт глубокой скелетной перегруппировки — люмиартемизинин В (27).³⁶

Растение *Nardostachys chinensis* Batalin из семейства валериановых также широко применяется в восточной медицине. К числу активных компонентов экстракта растения относятся кетопероксиды — нардосинон (28) и каншон (29).^{37, 38} Нардосинон является циклопероксипроизводным гидрокси-кетона 30 (каншона А), содержащегося в упомянутом растении вместе с пероксидами 28 и 29.³⁹



Описано выделение целого ряда 1,4-пероксилактонов гвайанового типа, отличающихся не только заместителями, но и конфигурацией пероксидного цикла (табл. 1, 2).^{40–45} Некоторые из этих соединений (например, пероксилактоны 31–33 и 38–41) обладают слабым антималярийным действием.



Следует отметить, что из листьев тысячелистника *Achillea millefolium* был выделен предшественник пероксидов 38–41 — изоахилофолидиен (42),⁴⁶ а из листьев полыни *Artemisia montana* наряду с эзомонтанином (41) было выделено его дигидропроизводное 43 (схема 4).⁴⁵

Схема 4

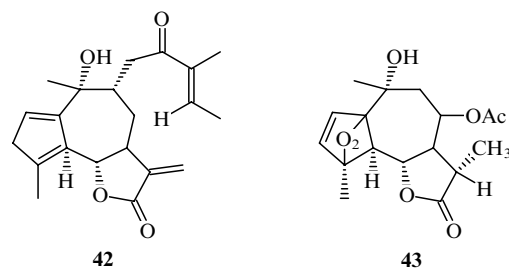


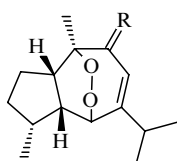
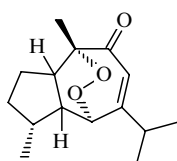
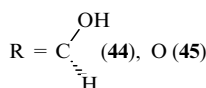
Таблица 1. Некоторые представители 1α,4α-пероксилактонов гвайанового типа.

Соединение	Названия пероксида и растения, из которого он выделен	R ¹	R ²	R ³	Ссылки
31	Апрессин, <i>Achillea depressa</i>	H	OAc	H	40, 41
32	Изоапрессин, <i>Achillea ligustica</i> , <i>A. depressa</i>	Ac	H	H	40
33	Пероксиахилолид, <i>A. millefolium</i>		OH	H	42–44
34	<i>A. millefolium</i>	Ac	OH	H	44
35	<i>A. millefolium</i>		OH	H	44
36	<i>A. millefolium</i>		OH	H	44
37	<i>A. millefolium</i>	H	H		44

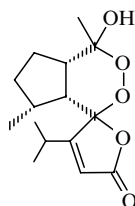
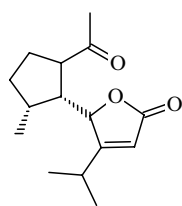
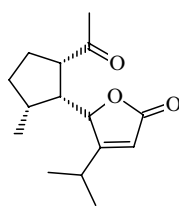
Таблица 2. Некоторые представители 1 β ,4 β -пероксилактонов гвайанового типа.

Соединение	Названия пероксида и растения, из которого он выделен	R ¹	R ²	Ссылки
38	β -Пероксиизоахилофолд, <i>Achillea millefolium</i>		H	42–44
39	<i>Athunasia</i>		H	41
40	<i>Athunasia</i>		OH	41
41	Эзомонтанин, <i>Artemisia montana</i>	H	OAc	45

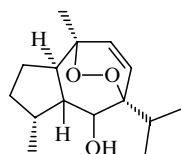
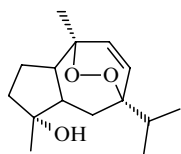
Ряд сесквитерпенов гвайанового типа содержит пероксидный мостик в семичленном цикле. Так, из растения *Alpinia japonica* выделены 6 β ,10 β -пероксиды — ханальпинол (**44**), ханальпинон (**45**) и изоханальпинон (**46**).^{47, 48}

**44, 45****46**

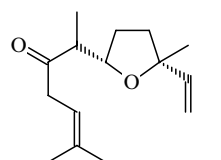
Одним из компонентов этого растения является пероксид — альпинолид (**47**). Строение последнего проясняет пути биосинтеза фурупеларгонов А, В (**48**, **49**), также содержащихся в этом растении.

**47****48****49**

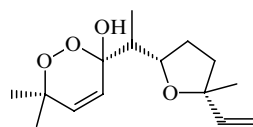
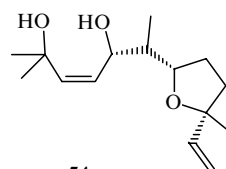
Перуанское растение *Lialum floribundum* содержит 7 β ,10 β - и 1 β ,10 β -пероксиды — соединения **50** и **51**.⁴⁹

**50****51**

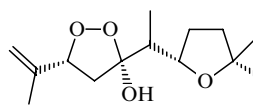
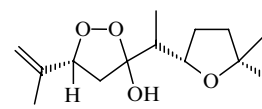
Описана группа пероксидов, структурно родственных сесквитерпеновому спирту — неролидолу. Их предшественником является даванон (**52**)

**52**

выделенный из листьев пижмы *Tanacetum vulgare*.⁵⁰ Это растение содержит также пероксикеталь **53**, строение которого было подтверждено его восстановлением в диол **54**.

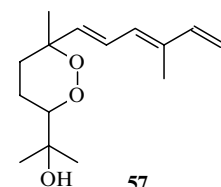
**53****54**

Пероксикетоны **55** и **56** даванонного типа были выделены из экстрактов полыней *Artemisia maritima* и *A. abrotanum*.^{51, 52}

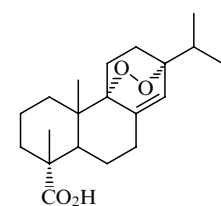
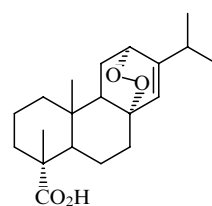
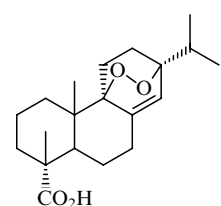
**55****56**

Следует отметить, что соединения **53–56** обладают слабым антималярийным действием.

Темные пятна, образующиеся в кожце яблок при хранении, содержат триеновый пероксид **57**.⁵³

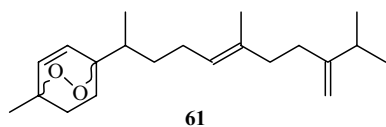
**57**

Пероксиды дитерпенового типа встречаются реже. Эндопероксиды, образующиеся из смоляных кислот, являются наиболее простыми представителями этой группы. Так, из хвои пихты сибирской выделены эндопероксиды палюстровой (**58**) и левопимаровой (**59**) кислот.⁵⁴

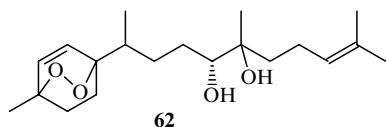
**58****59****60**

Пероксид **58** и его энантиоизомер **60** входят в состав растения *Elodea canadensis*.⁵⁵

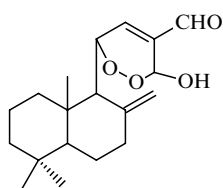
Способность активно подавлять плазмодий обнаружил дитерпеновый пероксид **61** — аскаридол.⁵⁶ Дитерпеновые аналоги аскаридола, различающиеся конфигурацией пероксидного цикла, содержатся в горькой полыни *A. absintium*.⁵⁶ Моноциклический пероксиол **62** обнаружен в растении *Helichrysum acutatum*.⁵⁷ Растение *Hedichium coronarium*, используемое в народной медицине Бразилии как средство для лечения ревматизма, в числе других терпеноидов содержит пероксид лабданового типа — коронарин В (**63**).⁵⁸



61

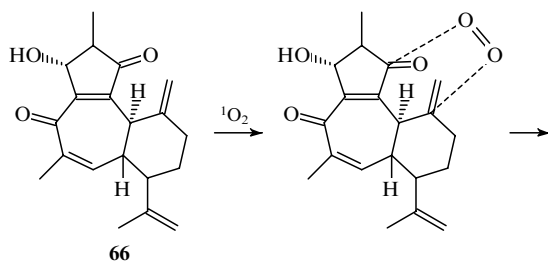


62

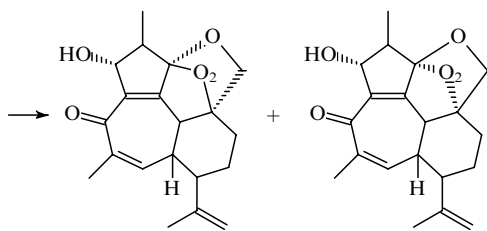


63

Кора дерева *Jatropha grossidentata* применяется индейским населением Парагвая в качестве противопаразитарного средства. Действующим началом экстракта коры являются канионы (**64**) и бисэпиканионы (**65**). Высказано предположение, что оба пероксида образуются в результате необычной атаки синглетного кислорода молекулы дикетона ятрогроссидиона (**66**), также выделенного из экстракта растения.⁵⁹



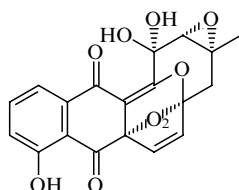
66



64

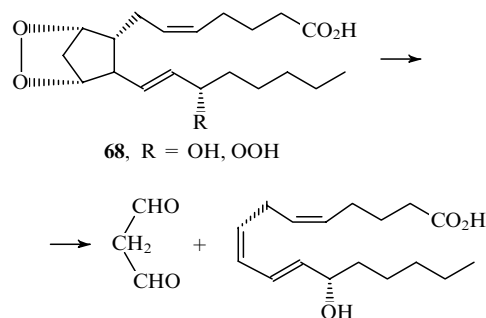
65

Микробальное происхождение имеет пероксид **67**, продуцируемый *Streptomyces phaeochromogenes*.⁶⁰



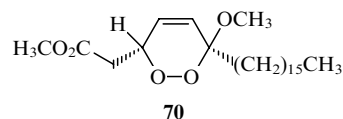
67

Как уже упоминалось во Введении, простагландинэндопероксиды **68** образуются из арахидоновой кислоты под действием простагландинциклооксигеназы.^{1–6} Основными направлениями их метаболизма являются: образование простагландинов D₂, E₂ и F_{2α} под действием изомераз, образование тромбоксанов A₂ и B₂ под действием тромбоксансинтетазы и простаглицина под действием простаглицинсинтетазы, а также распад с образованием малондальдегида и 12R-гидрокси-5Z,8Z,10E-гептадекатриеновой кислоты.⁵

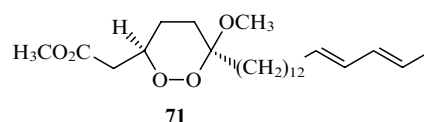


68, R = OH, OOH

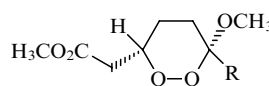
Весьма представительна группа пероксидов, выделенных из морских организмов. Среди них наиболее простое строение имеют пероксиды CH₃CH(O_nH)OOC₂H₅ (**69**), продуцируемые асидиями *Phallusia mamillata*, *Ascidia ahodori*, *Styela pricata* и *Halocynthia rorettri*.⁶¹ Интересны производные 1,2-диоксана, образующиеся из прямоцепочечных непредельных кислот. Например, хондриллин (**70**) и ксестины А, В (**71**, **72**) выделены из губок *Xestospongia*⁶² и *Chondriella*,⁶³ а пероксиэфиры **73–75** — из губки *Plakortis lita*.⁶⁴ Соединения **69–74** обладают цитостатическим действием.



70



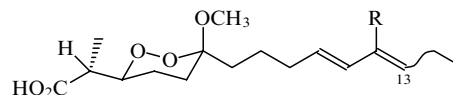
71



72–75

R = (CH₂)_n [n = 12 (**72**), 9 (**73**), 7 (**74**)], (CH₂)₁₁CH₃ (**75**).

Губки рода *Plakortis* продуцируют целый ряд пероксикислот, пять из которых — пероксиплакориковые кислоты A₁, A₂, A₃ (**76–78**) и B₁, B₃ (**79**, **80**) — были выделены и идентифицированы.⁶⁵

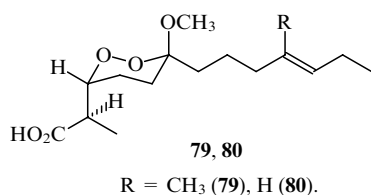


76–78

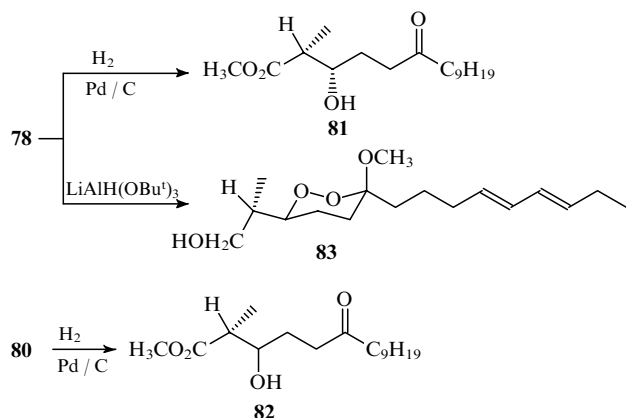
76: R = CH₃, 13E,

77: R = CH₃, 13Z,

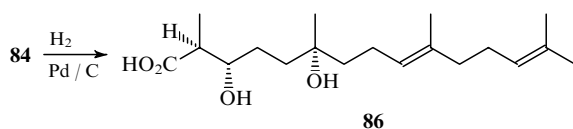
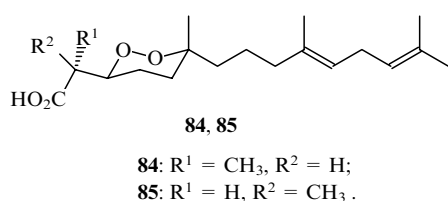
78: R = H, 13E.



Конфигурация пероксикислот **78** и **80** подтверждается их гидрированием в диастереоизомерные гидроксикетоэфиры **81**, **82**, а стабильность пероксидного цикла демонстрируется получением соединения **83** при восстановлении метилового эфира кислоты **78** с помощью LiAlH(OBu^t)₃.

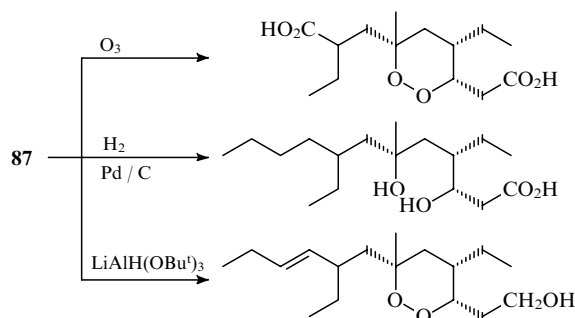
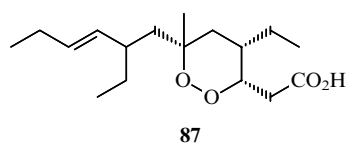


Диастереоизомерные изопреноидные пероксикислоты **84** и **85** выделены из губок *Latrunculata*.

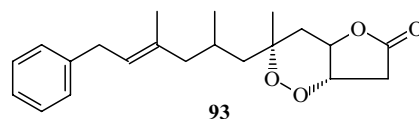
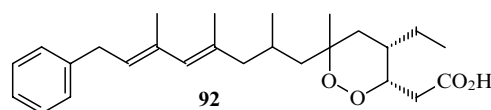
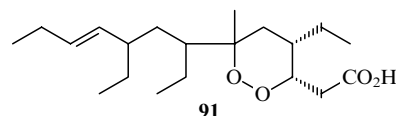
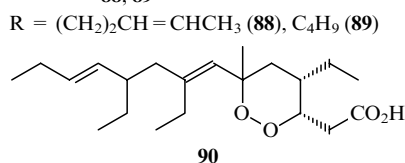
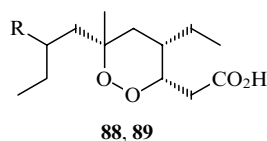


Конфигурация первой из них подтверждается гидрированием в дигидроксикислоту **86**.⁶⁶

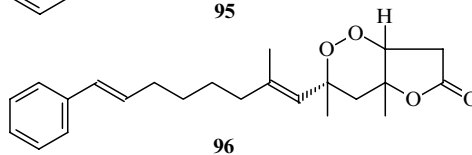
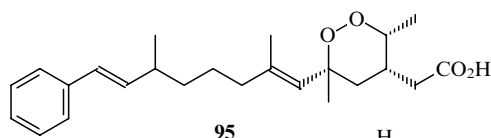
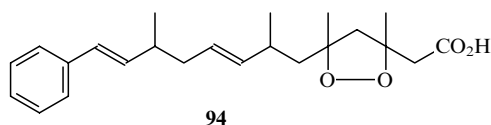
Пероксиды разветвленной структуры продуцируют некоторые виды морских губок, причем с удивительно высокой концентрацией. Так, плакортин (**87**) выделен из рифовых губок *Plakortis halihondrioides* с выходом 5.7% от сухого веса материала.⁶⁷ Превращения плакортина, проведенные в ходе установления его строения, демонстрируют высокую устойчивость пероксидной группировки к восстановителям и окислителям.



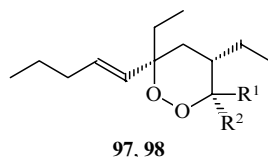
Губки *Plakortis halihondrioides* содержат целый ряд пероксидов: 3-эпилакортин (**88**), его дигидропроизводное **89**, нестабильные пероксиды **90** и **91**, а также арилзамещенную пероксикислоту **92**, ее метиловый эфир и лактон **93**.⁶⁸



Губки рода *Plakortis* содержат плакининовые кислоты А, В (**94**, **95**) и плакортолид (**96**).^{69, 70}



Карибская губка *Chondrosia colletrix* продуцирует эимерные кислоты **97** и **98** и их метиловые эфиры, содержание которых достигает 6% от веса сухого материала.⁷¹

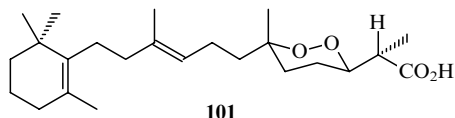
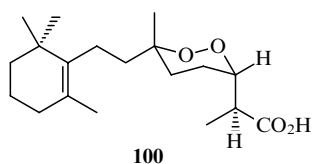
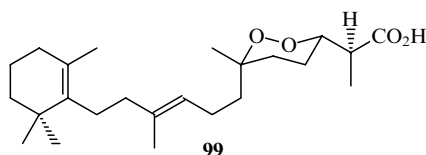


97: R¹ = CO₂H, R² = H;

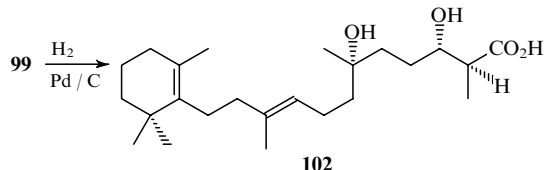
98: R¹ = H, R² = CO₂H.

Следует отметить, что соединения **95–98** обладают противомикробной и противогрибковой активностью.

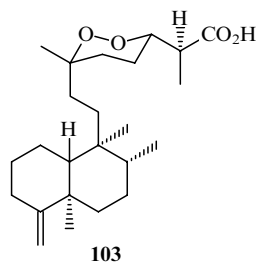
Моно- и бициклические пероксикислоты изопреноидной природы впервые были описаны в 1979 г. Сообщалось, что губки *Prianos* из Красного моря содержат до 1.5% пероксида **99**,⁷² который был обнаружен также в губках коралловых рифов наряду с пероксикислотой **100**.⁷³ Губки рода *Latruncularia* содержат пероксид **100** и пероксикислоту — мугубилин (**101**).⁶⁶



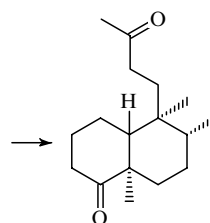
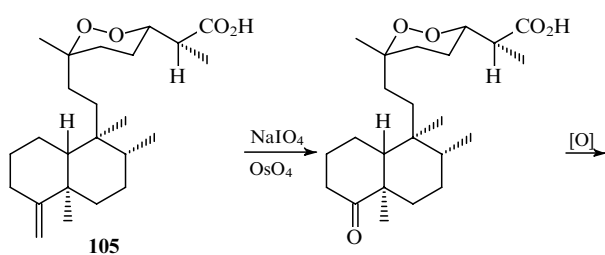
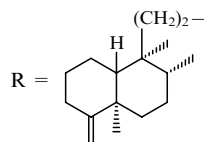
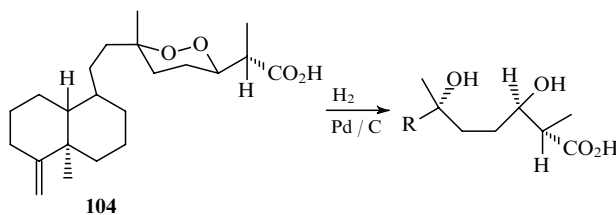
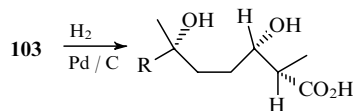
Чтобы подтвердить конфигурацию пероксидной группы в соединении **99** было осуществлено ее гидрирование с образованием дигидроксикислоты **102**.



Из экстракта губок *Sigmosceptrella laevis* выделен сигмосцептреллин А (**103**), строение которого установлено методом рентгеноструктурного анализа (РСА).⁷⁴

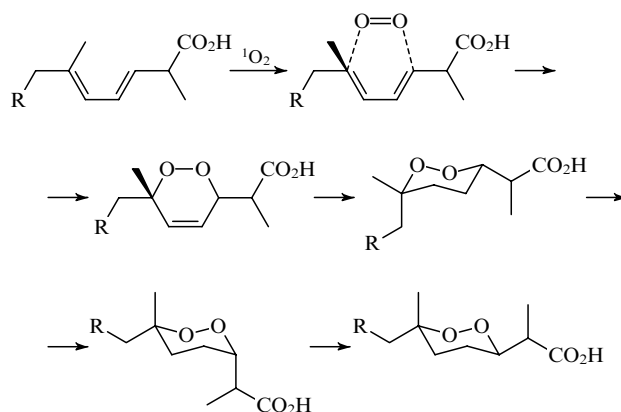


Несколько позже авторы работы⁷⁵ сообщили о выделении сигмосцептреллинов В, С (**104**, **105**) и осуществили ряд превращений, подтверждающих их строение.

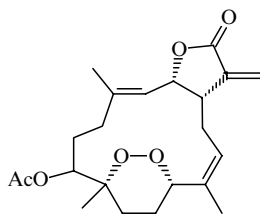


Соединения **99–101** проявляют цитостатическое действие, а соединения **102–105** — ихтиостатическое.

Образование пероксикислот, а также гидрогеназ и изомераз, вероятнее всего, протекает с участием ферментов, продуцирующих синглетный кислород.⁶⁶

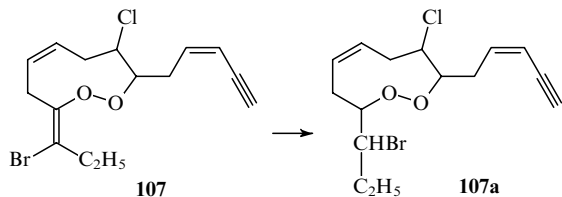


Среди метаболитов морских организмов обнаружены вещества цембранового типа с высокой канцеростатической, противомикробной и фунгицидной активностью.^{76–83} Так, ихтиотоксичный коралл *Lobophytum denticulatum* содержит цембраноидный пероксид дентикулатолид (**106**), структура которого была установлена с помощью РСА, а корректные конформации рассчитаны методом молекулярной механики.^{84–87} Дентикулатолид обладает противоопухолевой активностью.



106

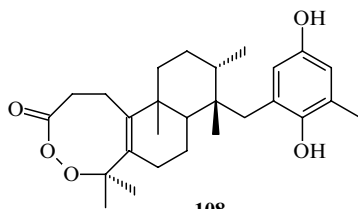
Из водорослей вида *Laurencia* выделен галогенсодержащий пероксид — родофитин (**107**), — изомеризующийся при хранении в растворе в соединение **107a**.^{64, 88}



107

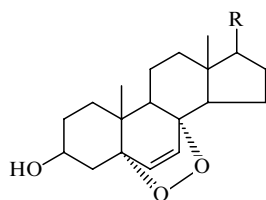
107a

Терпеноидный пероксиэфир **108** продуцируют бурые водоросли *Taonia atomaria*.⁸⁷

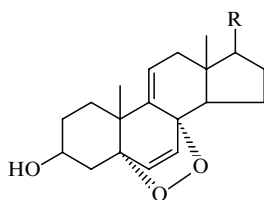


108

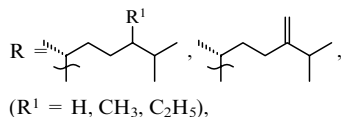
Стероидные эндопероксиды представлены в морских организмах довольно широко. Например, губка *Tethya aurantia* содержит четыре 6,9-эндопероксида типа **109**,⁸⁷ тогда как из экстрактов губок *Ascidia nigra*, *Dendrogyra cylindrus*, *Thalysias juniperiana*, *Aplysia dactiolum* выделено 16 пероксидов со структурами типа **109** и **110**.⁸⁹



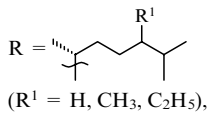
109



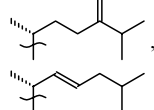
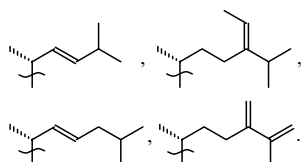
110



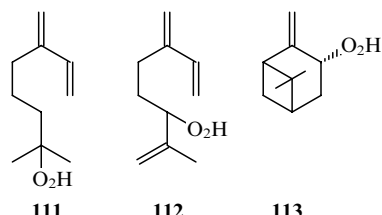
(R¹ = H, CH₃, C₂H₅),



(R¹ = H, CH₃, C₂H₅),



Гидропероксиды терпенового и стероидного строения продуцируются высшими растениями и морскими организмами. Например, гидропероксиды мирцена **111** и **112** выделены из экстрактов листьев полыни *A. annua*,⁹⁰ а транс-пинокарвилгидропероксид (**113**) выделен из листьев растений *Anthemis nobilis*,⁹¹ *Chenopodium ambrosioides*⁹² и *Achillea filipendulina*.⁹³

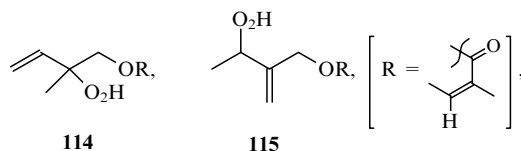


111

112

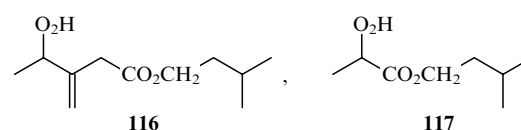
113

Растение *Anthemis nobilis* содержит гидропероксиды **114**–**117** — производные сложных эфиров преноловых и алифатических спиртов и кислот.⁹¹



114

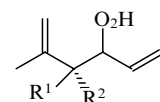
115



116

117

Лекарственное растение *Achillea filipendulina* послужило источником монотерпенов нового структурного типа.⁹⁴ Согласно данным⁸⁸, путем экстракции надземной части растения можно получить четыре гидропероксида ряда ахиллена. Два из них — **118** и **119** — обнаружены также в экстракте полыни *A. lamcea*.⁹⁵

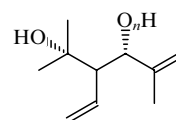


118, 119

118: R¹ = H, R² = CH=CH₂;

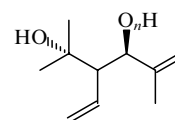
119: R¹ = CH=CH₂, R² = H.

Структура гидропероксидов **120** и **121** подтверждена методом РСА, а также их восстановлением в стереоизомерные диолы **122** и **123**.⁹⁵



120, 122

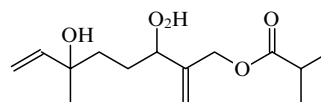
n = 2 (**120**), 1 (**122**).



121, 123

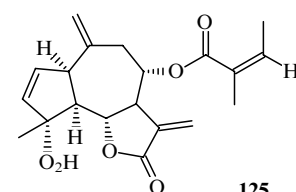
n = 2 (**121**), 1 (**123**).

Монотерпеновый гидропероксид **124**, структурно родственный линалоолу, выделен из растения *Ferretanthus fruticosus*.⁹⁶



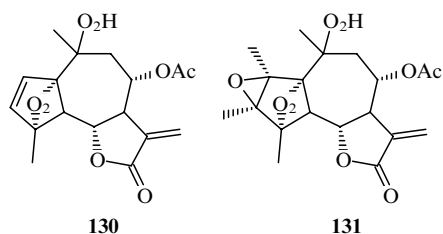
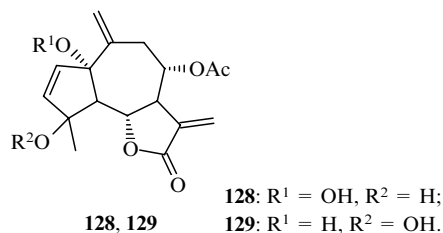
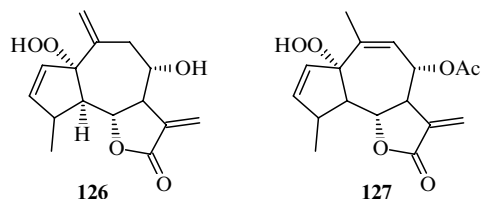
124

Описано выделение нескольких гидропероксидов гвайанового типа. Так, уже упоминавшееся растение *Anthemis nobilis* содержит гидропероксилактон **125**.⁹¹

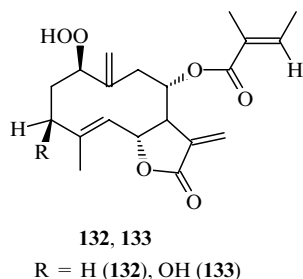


125

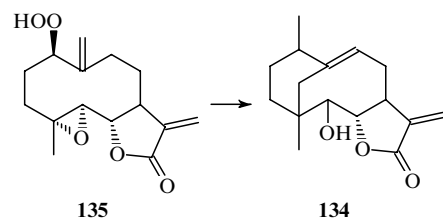
Растение *Cacosmia rugosa* продуцирует гидропероксиды **126**, **127**,⁹⁷ а из растения *Bishopanthus solicers* наряду с гидропероксидами **128**, **129**, удалось выделить гидропероксиды пероксилактонов **130**, **131**.⁹⁸



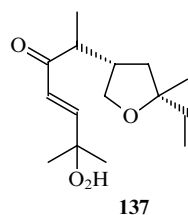
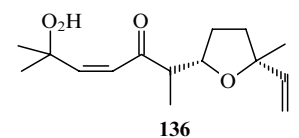
Гидропероксилактон гермакранового ряда **132** выделен из листьев растения *Anthemis nobilis*,^{91,99} а его дезоксипроизводное **133** содержится в растении *Ferrea fruticosa*.⁹³



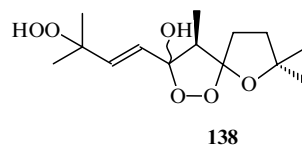
Пижма *Tanacetum vulgare* продуцирует криполид (**134**). Предполагается, что он образуется в растении из перокси-партенолида (**135**).¹⁰⁰



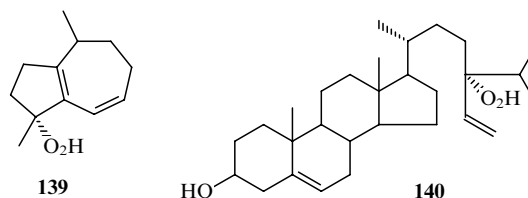
Гидропероксиды, производные даванона (**50**), выделены из экстрактов пижмы и некоторых полыней. Так, цветы растения *Tanacetum vulgare* содержат *Z*-гидропероксид **136**, а листья — *E*-изомер **137**.⁵⁰



Последний выделен из «божьего дерева» *Artemisia abrotanum*,⁵² а также из надземных частей полыней *A. maritima*⁵¹ и *A. inculta*.¹⁰¹ Пероксигидропероксид **138** продуцирует растение *A. abrotanum*.⁵²



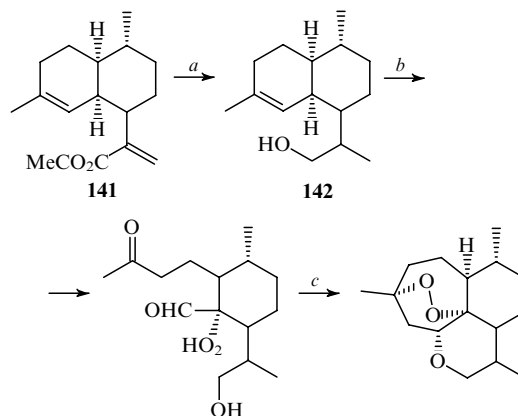
Гидропероксид — клавукин С (**139**) — выделен из коралла *Clavularia koellikeri*,¹⁰² а стероид **140** содержится в планктоне *Phallusia mamillata*.¹⁰³



III. Синтез артемизинина, его производных и структурных аналогов

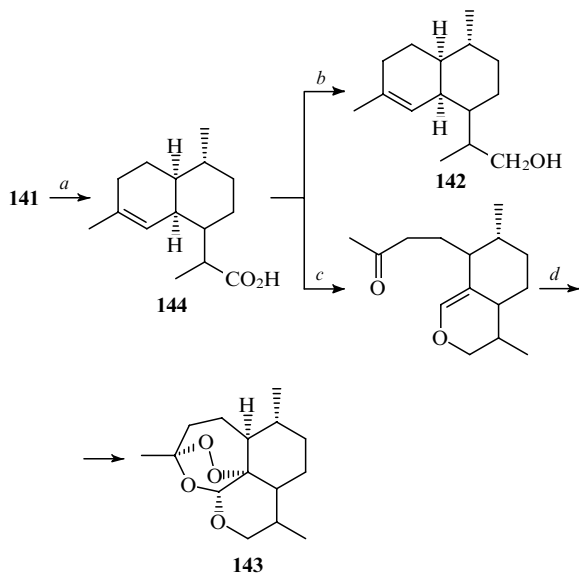
При рассмотрении путей получения артемизинина и его структурных аналогов мы сознательно исключили из схем синтеза стадии, не имеющие принципиального значения, опустив некоторые детали эксперимента. Главное внимание уделили методам образования пероксидных фрагментов молекул. К числу таких методов относятся окисление синглетным (фотовозбужденным) кислородом, озонирование, а также применение уникальных реагентов типа Et₃SiO₃H.

Один из наиболее перспективных подходов к синтезу артемизинина основан на использовании в качестве исходного соединения артемизининовой кислоты (**141**), содержание которой в *Artemisia annua* на порядок превышает содержание артемизинина, а выделение существенно проще. Согласно данным¹⁰⁴, синтез (+)-дезоксиперартемизинина (**143**) осуществляется всего в три стадии через гидроксисоединение **142**.



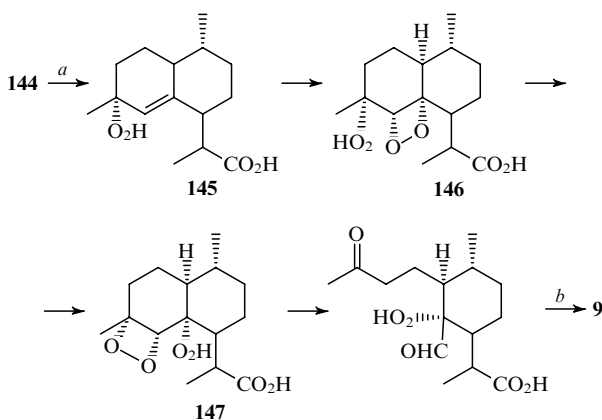
a) LiAlH₄, NiCl₂ · 6H₂O; b) O₂, hν, метиленовый синий;
c) Dowex H⁺

Описан более длинный синтез соединения **143**, предусматривающий получение на первой стадии дигидроартемизиновой кислоты (**144**) путем восстановления кислоты **141** боридом никеля.¹⁰⁵



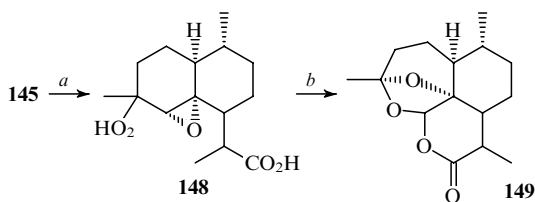
a) NaBH_4 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; *b)* LiAlH_4 , эфир; *c)* O_3 , MeOH , Me_2S , $p\text{-TsOH}$, ксилол; *d)* O_2 , $h\nu$, метиленовый синий, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$.

Синтез артемизинина, основанный на сенсibilизированном фотоокислении дигидрокислоты **144**, начинается с образования гидропероксида **145** и проходит далее через диоксетаны **146** и **147**.¹⁰⁶



a) O_2 , $h\nu$, метиленовый синий; *b)* Dowex H^+

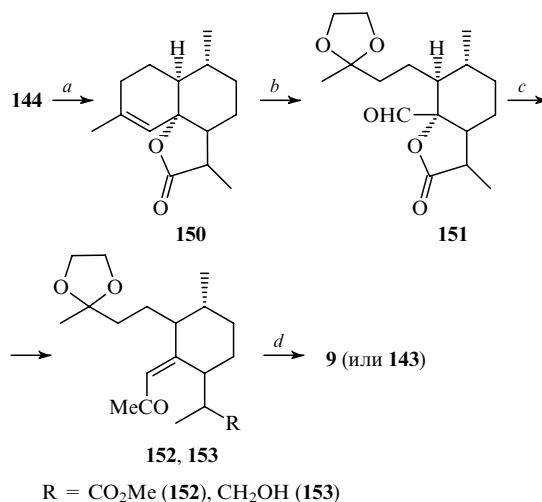
Следует отметить, что нестабильный эпоксид **148**, образующийся из гидропероксида **145**, превращается в дезоксиартемизинин (**149**).¹⁰⁷



a) $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, CHCl_3 ; *b)* $p\text{-TsOH}$

Интересное превращение дигидроартемизиновой кислоты (**144**) в артемизинин (**9**) описано в работе¹⁰⁸. Ключевой стадией является аллильное окисление **144** под действием комплекса CrO_3 –3,5-диметилпиразол в лактон **150**, который после озонлиза и кетонизации дает альдегидолак-

тон **151**. Далее следует получение енолэфира **152** и фотоокисление, сенсibilизированное бенгальским розовым. Этим же путем можно получить дезоксиартемизинин (**143**), если восстановить карбометоксигруппу в соединении **152** и провести фотоокисление соединения **153**.

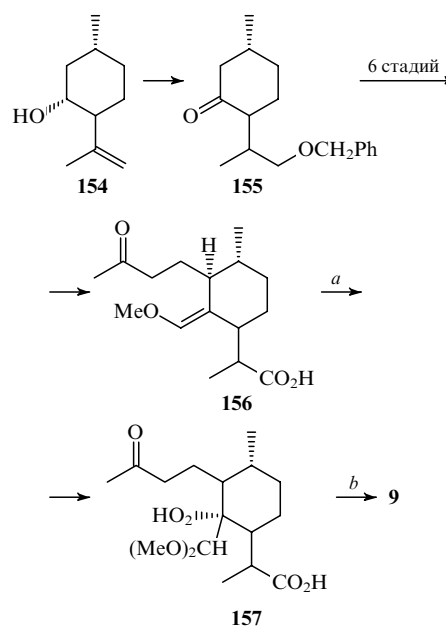


$\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$ (**152**), CH_2OH (**153**)

a) Me , Me , CrO_3 ; *b)* O_3 , $[\text{Me}_3\text{SiOCH}_2]_2$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$;

c) Na – нафталин, CH_3I ; *d)* O_2 , $h\nu$, бенгальский розовый, HClO_4 .

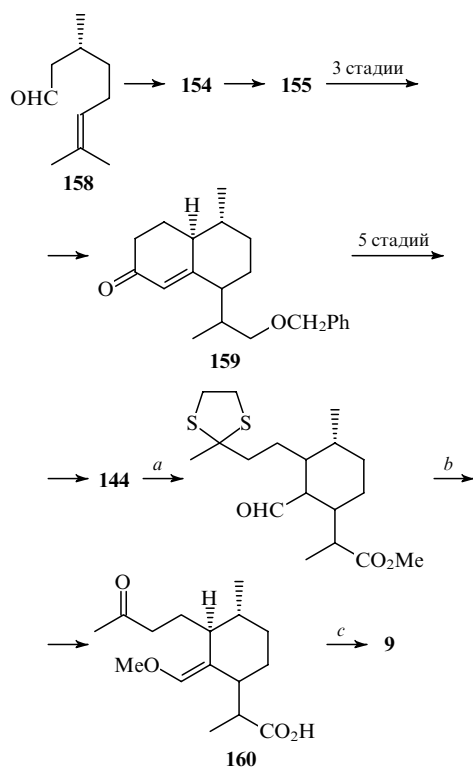
Синтезы артемизинина из более простых оптически активных предшественников многостадийны. Например, использование изопулегола (**154**) предусматривает его функционализацию с образованием 8-бензилоксиментона (**155**) и последующее шестистадийное превращение соединения **155** в кетокислоту **156**. Фотоокисление кислоты **156** в присутствии метиленового голубого дает гидропероксид **157**, циклизующийся в артемизинин.¹⁰⁹



a) O_2 , $h\nu$, метиленовый синий; *b)* HCO_2H , CH_2Cl_2 .

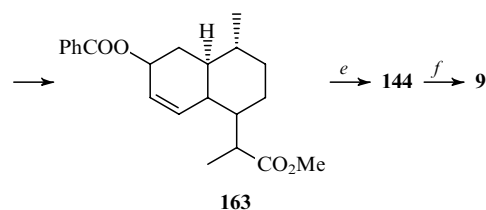
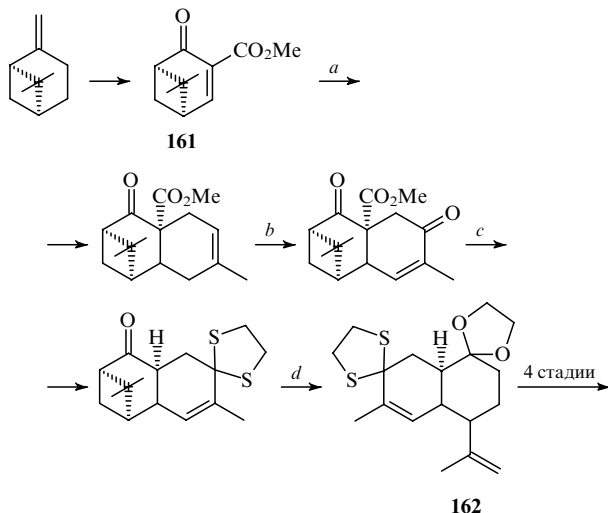
Синтез артемизинина на основе цитронеллала (**158**), легко превращающегося в изопулегол **154** и далее в кетон **155**, предусматривает аннелирование по Робинсону. Образующийся при этом кетон **159** переводят в дигидроартемизиноую кислоту (**144**), из которой затем в три стадии получают

артемизинин. Фотоокисление предшественника артемизинина — соединения **160** — сенсibilizировалось бенгальским розовым.¹¹⁰



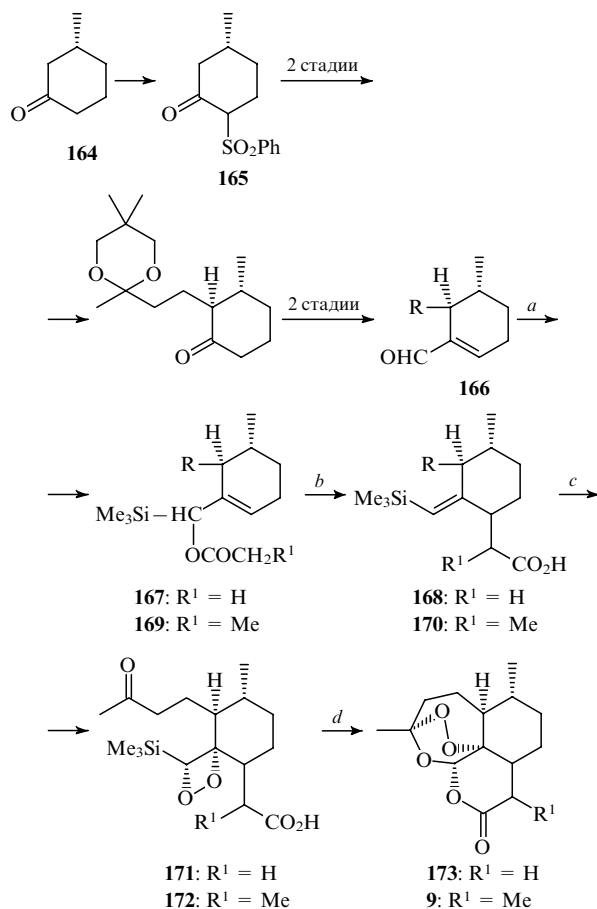
a) O_3 , Me_2S , $HS(CH_2)_2SH$, $BF_3 \cdot OEt_2$; b) $HC(OMe)_3$, $p-TsOH$, $HgCl_2$; c) O_2 , $h\nu$, бенгальский розовый, $HClO_4$.

Синтез артемизинина, основанный на использовании β -пинена, примечателен получением оптически активного (+)-артемизинина с углом вращения, практически не отличающимся по значению от такового, измеренного для природного образца.¹¹¹ Обращают на себя внимание стадия взаимодействия диенофила **161** с изопреном, контролируемая $ZnCl_2$, стадия разрыва пицеановой связи с образованием кетала **162**, а также гидрогенолиз бензоилоксигруппы в соединении **163** под действием бориды никеля, дающий дигидроартемизиновую кислоту (**144**).



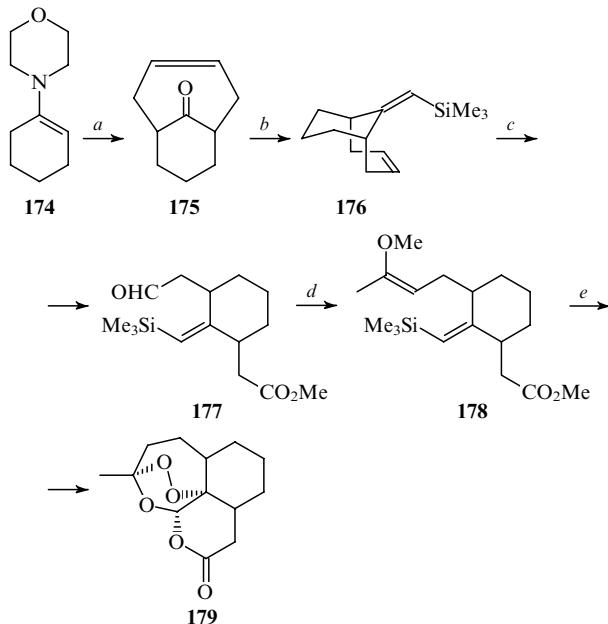
a) $CH_2=CH-CMe=CH_2$, $ZnCl_2$; b) O_2 , $h\nu$, 5,10,15,20-тетрафенил-21*H*,23*H*-порфирин, Ac_2O , C_5H_5N , 4-диметиламинопиридин; c) $(CH_2SH)_2$, LiI , ДМФА; d) $(CH_2OH)_2$, $p-TsOH$; e) $NaBH_4$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$; f) O_2 , $h\nu$, метиленовый синий, CF_3CO_2H , O_2 .

Подход, основанный на использовании оптически активного 3-метилциклогексанона (**164**), интересен тем, что изначально задается природная конфигурация атома C(10) в молекуле артемизинина.¹¹² Синтез идет через стадию образования кетосульфоксида **165**, который в несколько стадий превращается в альдегид **166**. Далее следует примечательное превращение формильной группы под действием алюминиорганического реагента $(Me_3Si)_3Al \cdot OEt_2$ с последующим ацетилированием, приводящее к силилацетату **167**. Перегруппировка по Айрленду с помощью циклогексилопропиламина лития дает непредельный силан **168**. Если вместо ацетата **167** получить пропионат **169**, то перегруппировка приводит к силану **170**. Озонирование соединений **168**, **170** протекает через стадию 1,2-диоксетанов **171**, **172**, превращающихся в присутствии CF_3CO_2H в десметилартемизинин (**173**) или в артемизинин (**9**).



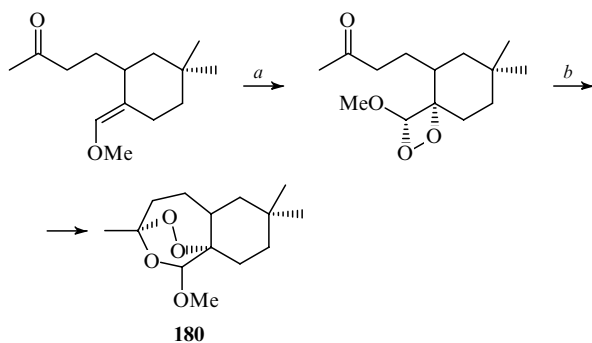
a) $(Me_3Si)_3Al \cdot OEt_2$; b) $C_6H_{11}Pr^iNLi$; c) O_3 , $MeOH$; d) CF_3CO_2H , H_2O .

Полный синтез 13,14-биснорартемизинина (**179**) из не-хиральных предшественников начинается с алкилирования енамина **174** Z-1,4-дихлорбутеном.¹¹³ Далее следует олефинирование кетона **175**, приводящее к силану **176**, озонлиз **176** с образованием альдегидоэфира **177**. Завершают этот элегантный синтез стадии олефинирования соединения **177** и озонлиза енолсилана **178**.



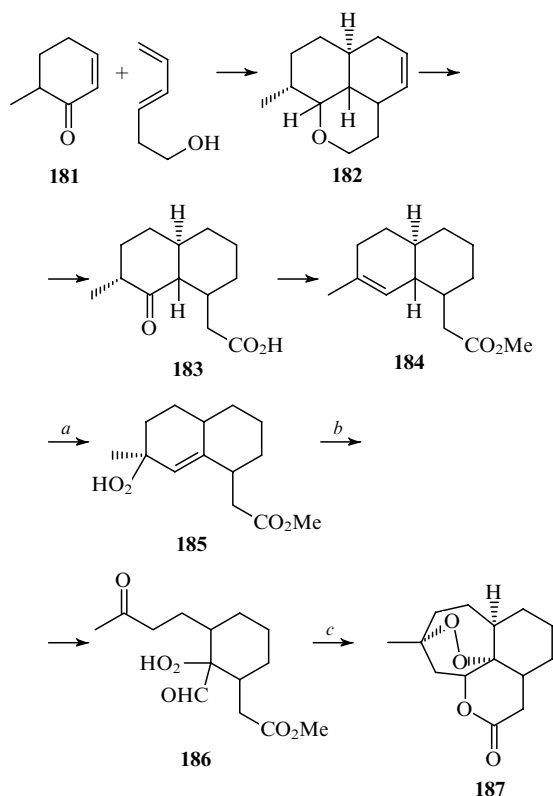
a) Z-ClCH₂CH=CHCH₂Cl, H₂O; b) LiCH(SiMe₃)₂; c) O₃, Ac₂O, CH₂N₂; d) Ph₂P(O)=C(OMe)Me; e) O₃, CF₃CO₂H

Синглетный кислород для образования диоксетанов может быть получен из гидротриоксида Et₃SiO₃H.¹¹⁴ Так, синтез модельного соединения **180**, обнаружившего высокую антималярийную активность, протекает по следующей схеме:



a) Et₃SiO₃H; b) CF₃SO₂SiMe₃.

Структурный аналог артемизинина синтезирован на основе 6-метилциклогекс-2-енона (**181**). Диеновый синтез с участием гекса-3,5-диенола и 6-метилциклогекс-2-енона дает кеталь **182**, окисление которого с последующим гидрированием приводит к кетокислоте **183**. Далее следует превращение кислоты **183** в эфир **184** и его фотоокисление в присутствии бенгальского розового в гидропероксид **185**. Полученный эфир **185** подвергается окислению кислородом в присутствии фенантролинового комплекса железа Fe(Phen)₃(PF₆)₃ и трифлата меди, в результате чего образуется гидропероксид **186**, циклизующийся в кислой среде в пероксилактон **187**.¹¹⁵

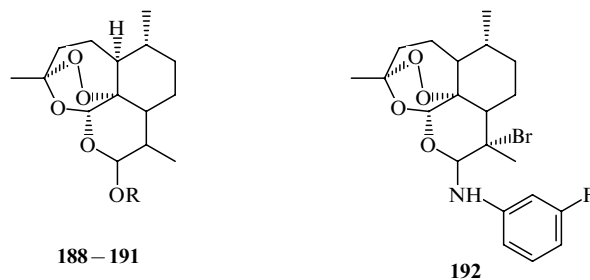


a) O₂, hv, бенгальский розовый; b) O₂, Fe(Phen)₃(PF₆)₃, (CF₃SO₃)₂Cu; c) p-TsOH.

В связи с уникальностью артемизинина в качестве противомаларийного препарата¹¹⁶ встал вопрос о синтезе более активных и удобных для применения производных артемизинина, среди которых все большее значение приобретают дигидроэфиры и аминокислоты. Например, кислый сукцинат **188** в виде натриевой соли, в отличие от слабо растворимого в воде артемизинина, может быть использован для внутривенного введения.¹¹⁷

Пролонгированное действие обнаружено у гликозида **190**.¹¹⁸ Высокую активность против плазмодия D-6 и W-2 показали эфиры **191**¹¹⁹ и **192**.¹²⁰

Среди аминокислот высокой активностью выделяется соединение **192**.¹²¹



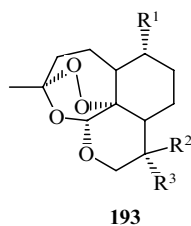
188: R = CO(CH₂)₂CO₂Na;

189: R = β-D-Glu(1→4)-β-D-Glu;

190: R = CH₂CO₂Me;

191: R = CH₂C₆H₄CO₂Na.

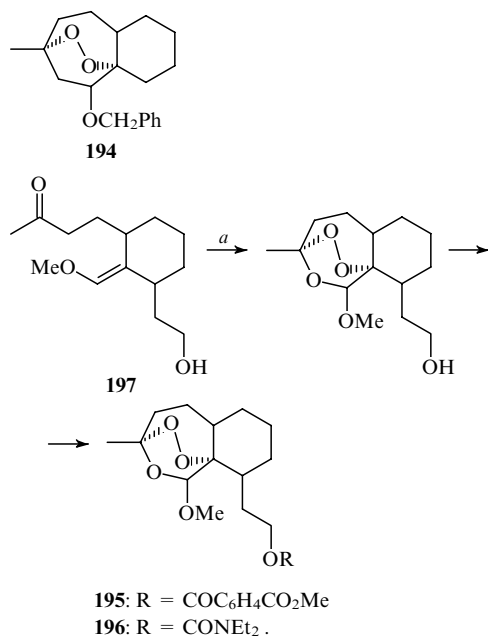
В работах^{122, 123} описано более 70 производных и аналогов артемизинина типа **193**. Отмечается высокая перспективность 12-дезоксартемизинина (R¹ = Me, R² = R³ = H).



$R^1 = \text{H, Me}$

$R^2, R^3 = \text{H, OMe, OCH}_2\text{Ph}$

Чрезвычайно ценные аналоги артемизинина получены синтетическим путем. Например, пероксиацеталь **194** по активности в отношении *Plasmodium falciparum* (индокитайский клон W-2) не уступает артемизинину.¹¹⁴ Эфир **195** и карбамат **196**, полученные фотоокислением енолэфира **197** либо действием на него $\text{Et}_3\text{SiO}_3\text{H}$, обнаружили не только высокую антиплазмодиевую активность, но и уникальную стабильность. Эти кристаллические пероксиды в настоящее время проходят клинические испытания.¹²⁴ Следует подчеркнуть, что большинство производных и аналогов артемизинина активны против клонов плазмодия, устойчивых к такому мощному противомаларийному средству, как плазموхин.



a) O_2 , $h\nu$, бенгальский розовый или $\text{Et}_3\text{SiO}_3\text{H}$.

Вопрос об активности пероксидных соединений в отношении возбудителей малярии заслуживает отдельного обсуждения, поскольку поиск антималярийных агентов, получаемых экономичными методами, весьма актуален. В работах^{125–131} описаны синтетические пероксиды простого строения, перспективные в качестве антиплазмодиевых агентов.

В последние годы появились публикации, в которых описывается синтез стабильных пероксидов, перспективных в качестве лекарственных средств.^{132–134} Сообщается, в частности, о включении озонидов терпенов в состав лечебных средств антимикробного и противопаразитарного действия.¹³³

* * *

Представленный материал свидетельствует о том, что пероксидные соединения широко распространены в природных объектах. Вопреки ранее бытовавшему мнению о

лабильности большинства природных пероксидов, исследователи все чаще сталкиваются с достаточно стабильными веществами. Имеющиеся в литературе данные о биологической активности природных пероксидов можно рассматривать как залог будущих успехов в разработке лекарственных препаратов для медицины и средств защиты от вредителей для агропромышленного производства. Пример артемизинина, когда исследования в области химии природных пероксидов получили медицинскую направленность, достаточно красноречив. Не исключено, что в ближайшее время список клинически используемых противопаразитарных средств пополнится не только природными производными артемизинина, но и синтетическими пероксидными соединениями.

Нельзя обойти вниманием такие важные свойства природных пероксидов, как проявляемое ими цитостатическое, противоопухолевое и противомикробное действие, а также недавно обнаруженную ЦНС-активность.

Таким образом, актуальным становится тщательное биотестирование как природных, так и синтетически полученных пероксидных соединений.

Настоящий обзор подготовлен при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 95.03.08517).

Литература

1. B.Samuelsson, M.Goldyne, E.Grandström, S.Hammarström. *Ann. Rev. Biochem.*, **47**, 997 (1978)
2. *The Leucotrienes, Chemistry and Biology*. (Eds L.Chakrin, D.Bailey). Academic Press, New York, 1984
3. Р.П.Евстигнеева, Г.И.Мягкова. *Успехи химии*, **55**, 843 (1986)
4. Д.А.Заболотский, Г.И.Мягкова, Р.П.Евстигнеева. *Успехи химии*, **59**, 827 (1990)
5. K.Nicolaou, G.Gasic, W.Barnette. *Angew. Chem.*, **90**, 360 (1978)
6. M.Hamberg, J.Svensson, B.Samuelsson. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 345 (1974)
7. М.И.Горяев, И.Плива. В кн. *Методы исследования эфирных масел*. Изд-во АН КазССР, Алма-Ата, 1962. С.658
8. А.Д.Дембицкий. Дис. д-ра хим. наук. ИБОХ АН УзССР, Ташкент, 1984
9. Э.Дж.Хавкинс. *Органические перекиси*. Химия, Москва, 1964
10. T.Wilson. *Singlet O₂. Vol. 2*. (Ed. A.Frimer). CRC Press, Boca Raton, FL, 1985
11. E.Clennan. *Tetrahedron*, **47**, 1343 (1991)
12. L.Jing-Ming, N.Mu-Jang, F.Ju-Fem. *Acta Chim. Sinica*, **37**, 129 (1979)
13. D.Klayman. *Science*, **228**, 1049 (1985)
14. S.S.Zaman, R.P.Sharma. *Heterocycles*, **32**, 1593 (1991)
15. J.L.Vennerstrom, J.W.Eaton. *J. Med. Chem.*, **31**, 1269 (1988)
16. Г.Л.Шарипов, В.П.Казаков, Г.А.Толстиков. *Химия и хемилюминесценция 1,2-диоксетанов*. Наука, Москва, 1990. С.287
17. E.Gildmeister, F.Hoffmann. *Die Atherischen Ole. Vol. IV*. Academic-Verlag, Berlin, 1956. P.592
18. H.Schenk. *Angew.Chem.*, **61**, 434 (1949)
19. F.Bohlmann, J.Jakupovic, C.Zdero. *Phytochemistry*, **17**, 2034 (1978)
20. X.Liang, D.Ju, W.Wu. *Acta Chim. Sinica*, **37**, 231 (1979)
21. R.Leirsh, H.Soicke, C.Stehr, H.Tullner. *Planta Medica*, **387** (1986)
22. Ш.З.Касымов, А.Овездурдыев, М.И.Юсупов, И.Д.Шамьянов, В.И.Маликов. *Химия природ. соединений*, **387** (1986)
23. G.Ruecker, R.Mayer. *Planta Medica*, **3**, 245 (1986)
24. P.Huang. *Chem. Gud*, **8**, 290 (1992)
25. W.S.Zhou, X.-X.Xu. *Acc. Chem. Res.*, **27**, 211 (1994)
26. G.Ruecker, R.Walter, D.Manns. *Planta Medica*, **57**, 295 (1991)
27. P.Chen, G.Leather. *J. Chem. Ecol.*, **16**, 1867 (1990)
28. A.J.Lin, D.L.Klayman, J.H.Hochi, J.V.Silverton, C.George. *J. Org. Chem.*, **50**, 4504 (1985)
29. Y.Imakura, K.Hachiya, T.Ikemoto, S.Yamashita, M.Kihara, S.Kobayashi, T.Shingu, W.K.Milhouse, K.H.Lee. *Heterocycles*, **31**, 1011 (1990)
30. W.-S.Zhon, L.Zhang, Z.-C.Fan, X.-X.Xu. *Tetrahedron*, **42**, 4437 (1986)

31. N.Acton, D.Klayman. *Planta Medica*, 226 (1987)
32. X.Shang, C.-H.He, Q.-T.Zheng, J.-J.Yang, X.-T.Liang. *Heterocycles*, **28**, 421 (1989)
33. N.Acton, D.L.Klayman. *Planta Medica*, 411 (1985)
34. F.S.El-Feraly, A.Ayalp, M.A.Al-Jahaya, D.R.McPhail, A.T.McPhail. *J. Nat. Prod.*, **53**, 66 (1990)
35. S.El-Marakby, F.S.El-Feraly, H.El-Sohly, E.Croom, C.Hufford. *J. Nat. Prod.*, **50**, 903 (1987)
36. J.Flippen-Anderson, R.Gilard, C.George. *Acta Crystallogr., Sect. C, Cryst. Struct. Commun.*, **44**, 388 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**, 57862b (1989)
37. G.Rücker, A.Olbrich. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4703 (1988)
38. G.Rücker, Luo Shide, A.Olbrich. *Arch. Pharm.*, **323**, 171 (1990)
39. A.Bagchi, J.Oshima, H.Hikino. *Phytochemistry*, **27**, 1199 (1988)
40. M.Bruno, W.Herz. *Phytochemistry*, **27**, 1871 (1988)
41. E.Tsankova, U.Kempe, T.Norin, I.Ognyanov. *Phytochemistry*, **20**, 1436 (1981)
42. G.Rücker, D.Manns, J.Breuer. *Arch. Pharm.*, **323**, 678 (1990)
43. G.Rücker, D.Manns, J.Breuer. *Arch. Pharm.*, **324**, 979 (1991)
44. G.Rücker, D.Manns, J.Breuer. *Arch. Pharm.*, **326**, 901 (1993)
45. M.Koreeda, M.Nagaki, K.Hayami, S.Matsueda. *Yakugaku Zasshi*, **108**, 434 (1988); *Chem. Abstr.*, **109**, 115918s (1988)
46. G.Rücker, A.Kielfer, J.Breuer. *Planta Medica*, **58**, 293 (1992)
47. H.Itokawa, K.Watanabe, H.Morita. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2023 (1985)
48. H.Itokawa, H.Morita, K.Osawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2849 (1987)
49. J.Jakupovic, A.Schuster, F.Bohlmann. *Phytochemistry*, **27**, 1771 (1988)
50. G.Appendino, P.Gariboldi, G.Nano. *Phytochemistry*, **23**, 2545 (1984)
51. G.Rücker, R.Breitmeier, R.Mayer. *Arch. Pharm.*, **320**, 437 (1987)
52. G.Rücker, D.Manns, S.Wilbert. *Arch. Pharm.*, **326**, 457 (1993)
53. M.Brimble, P.Reay, D.Rowan. *Chem. N. Z.*, **58**, 29 (1994); *РЖХим.*, 2 E22 (1995)
54. Т.В.Лейбюк, С.А.Шевцов, В.А.Ралдугин. *Химия природ. соединений*, 556 (1990)
55. P.Monaco, M.Parrilli, L.Previtera. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4609 (1987)
56. G.Rücker, D.Manns, S.Wilbert. *Phytochemistry*, **31**, 340 (1992)
57. F.Bohlmann, W.Abraham. *Phytochemistry*, **18**, 1754 (1979)
58. H.Itokawa, K.Takega. *Heterocycles*, **35**, 1467 (1993)
59. J.Jakupovic, M.Grenz, G.Schmeda-Hirschmann. *Phytochemistry*, **27**, 2997 (1988)
60. S.J.Gould, X.C.Cheng. *J. Org. Chem.*, **59**, 400 (1994)
61. A.Nakamura, T.Ashino, M.Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4355 (1991)
62. E.Quinoa, E.Kho, L.Manes. *J. Org. Chem.*, **51**, 4260 (1986)
63. J.Weels. *Tetrahedron Lett.*, 2673 (1976)
64. Sh.Sakemi, T.Higa, U.Anthoni, C.Christophersen. *Tetrahedron*, **43**, 263 (1987)
65. M.Kobayashi, K.Kondo, J.Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1324 (1993)
66. R.Capon, J.MacLeod. *Tetrahedron*, **41**, 3391 (1985)
67. M.D.Higgs, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **43**, 3454 (1978)
68. D.B.Stierle, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **45**, 3396 (1980)
69. B.Davidson. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7167 (1991)
70. D.W.Philipson, K.L.Rinehart, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7735 (1983)
71. D.B.Stierle, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **44**, 964 (1979)
72. J.Kashman, M.Rotem. *Tetrahedron Lett.*, 1707 (1979)
73. L.Manes, G.Bakus, Ph.Crews. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 931 (1984)
74. M.Albericci, M.Collart-Lempereur, J.C.Breakman, D.Dalgze, B.Tursch, J.P.Declercq, G.Germain, M.van Meerssche. *Tetrahedron Lett.*, 2687 (1979)
75. M.Albericci, J.Braekman, D.Daloze, B.Tursch. *Tetrahedron*, **38**, 1881 (1982)
76. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **1**, 250 (1984)
77. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **1**, 551 (1984)
78. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **4**, 539 (1987)
79. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **3**, 1 (1986)
80. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **5**, 613 (1988)
81. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **7**, 268 (1990)
82. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **8**, 97 (1991)
83. D.Faulkner. *Nat. Prod. Rep.*, **9**, 323 (1992)
84. Y.Fukazawa, Sh.Usui, Y.Uchio, Y.Shiobara, M.Kodama. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1825 (1986)
85. Y.Uchio, S.Eguchi, J.Kuramoto, M.Nakayama, T.Hase. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4487 (1985)
86. A.G.Gonzalez, J.D.Martin, C.Perez, J.Roviroso, B.Tagle, J.Clardy. *Chem. Lett.*, 1649 (1984)
87. Y.Sheikh, C.Djerassi. *Tetrahedron*, **30**, 4095 (1974)
88. W.Fenical. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5580 (1974)
89. L.Junatilaka, F.Schmitz, C.Djerassi. *J. Org. Chem.*, **46**, 3360 (1981)
90. G.Ruecker, R.Mayer, D.Manns. *J. Nat. Prod.*, **50**, 287 (1987)
91. G.Rücker, R.Mayer, D.Manns. *Arch. Pharm.*, **322**, 821 (1989)
92. E.Okuyama, K.Umeyama, J.Saito. *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1309 (1993)
93. G.Rücker, D.Manns., N.Rozber, J.Breuer. *Arch. Pharm.*, **327**, 277 (1994)
94. А.Д.Дембицкий, М.И.Горяев, Р.А.Юрина, С.М.Василук. *Изв. АН КазССР. Сер. хим.*, 45 (1978)
95. L.Shide, N.Bingmei, H.Wangyu. *J. Nat. Prod.*, **54**, 573 (1991)
96. F.Bohlmann. *Phytochemistry*, **23**, 1669 (1984)
97. F.Bohlmann. *Phytochemistry*, **19**, 599 (1980)
98. P.Singh, J.Jakupovic, F.Bohlmann. *Phytochemistry*, **24**, 2110 (1983)
99. R.Mayer, G.Ruecker. *Arch. Pharm.*, **320**, 318 (1987)
100. G.Appendino, P.Gariboldi, G.Nano. *Phytochemistry*, **21**, 1099 (1982)
101. S.Khafagy, M.Al-Yahya, J.Zische, F.Bohlmann. *Phytochemistry*, **23**, 1821 (1983)
102. M.Kobayashi, Bueng Whu Son, J.Kyogoku. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1667 (1984)
103. M.Guyot, D.Davoust, Ch.Belaud. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1905 (1982)
104. M.Jung, X.Li, D.Bustos, W.Milhou. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5973 (1989)
105. B.Je, Y.-L.Wu. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 726 (1990)
106. R.J.Roth, N.Acton. *J. Nat. Prod.*, **52**, 1183 (1989)
107. M.Jung, H.N.ElSohly, E.M.Croom, A.T.McPhail, D.R.McPhail. *J. Org. Chem.*, **51**, 5417 (1986)
108. P.Lansbury, D.Nowak. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1029 (1992)
109. G.Schmid, W.Hofheinz. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 624 (1983)
110. X.-X.Xu, J.Zhu, D.Z.Huang. *Tetrahedron*, **42**, 819 (1986)
111. X.-Y.Liu, W.L.Yeh, S.Y.Chew, W.S.Zhou. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4435 (1993)
112. M.A.Avery, C.Jennings-White, W.K.M.Chong. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4629 (1987)
113. M.A.Avery, C.Jennings-White, W.K.M.Chong. *J. Org. Chem.*, **54**, 1792 (1989)
114. G.Posner, Chang Ho Oh, W.Milhou. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4235 (1991)
115. R.K.Haynes, G.R.King, S.C.Vonwiller. *J. Org. Chem.*, **59**, 4743 (1994)
116. *Annual Reports in Medicinal Chemistry. Vol. 23.* (Ed. R.Allen). Academic Press, New York, 1988. P.327
117. A.J.Lin, M.Lee, D.L.Klayman. *J. Med. Chem.*, **32**, 1249 (1989)
118. A.J.Lin, L.-Q.Li, S.L.Andersen, D.L.Klayman. *J. Med. Chem.*, **35**, 1639 (1992)
119. Пат. 87365 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 193144w (1989)
120. A.J.Lin, D.L.Klayman, W.K.Milhou. *J. Med. Chem.*, **30**, 2147 (1987)
121. A.J.Lin, L.-Q.Li, D.L.Klayman, C.F.George, J.L.Flippen-Anderson. *J. Med. Chem.*, **33**, 2610 (1990)
122. M.A.Avery, F.Gao, W.K.Chong, S.Mehrotra, W.K.Milhou. *J. Med. Chem.*, **36**, 4264 (1993)
123. M.Jung, X.Li, D.A.Bustos, W.K.Milhou, H.N.ElSohly, J.D.McChesney. *J. Med. Chem.*, **33**, 1516 (1990)
124. G.H.Posner, Ch.H.Oh, L.Gerena, W.K.Milhou. *J. Med. Chem.*, **35**, 2459 (1992)
125. J.L.Vennerstrom, J.W.Eaton. *J. Med. Chem.*, **31**, 1269 (1988)
126. Sh.Tani, N.Fukamiya, H.Kiyogawa, H.A.Musallam, R.O.Pick, K.H.Lee. *J. Med. Chem.*, **28**, 1743 (1985)
127. C.Jefford, J.Wang, G.Bernardinelli. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 2042 (1988)
128. J.A.Kepler, A.Philip, Y.W.Lee, M.C.Morey, F.I.Carroll. *J. Med. Chem.*, **31**, 713 (1988)

129. J.A.Kepler, A.Philip, Y.W.Lee, H.A.Musallam, F.I.Carroll.
J. Med. Chem., **30**, 1505 (1987)
130. A.L.Ager, Jr., W.K.Milhous. *J. Med. Chem.*, **35**, 3023 (1992)
131. M.Avery, F.Gao, W.Chong, T.Hendrickson, W.Inman, Ph.Crews.
Tetrahedron, **50**, 957 (1994)
132. K.McCullough. *Contemp. Org. Synth.*, **2**, 225 (1995)
133. Пат. 5190979 США; *РЖХим.*, **90**, 85П (1994)
134. Y.-S.Hon, J.-L.Yan. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6591 (1993)

NATURAL PEROXIDES. CHEMISTRY AND BIOLOGICAL ACTIVITY

G.A.Tolstikov, A.G.Tolstikov, O.V.Tolstikova

Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383-2)35-4752

G.K.Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

5, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383-2)35-5766

The review deals with the chemistry of natural peroxides and their biologically active analogues. The data on the natural sources of the peroxide compounds and their producing pathways are given. Structure, stereochemistry, and chemical transformations of natural peroxides are considered. Problems of total synthesis of natural peroxide compounds and their analogues are discussed. The data on peroxide biological activity are reported.

Bibliography — 134 references.

Received 4th April 1996