

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ В КАЧЕСТВЕ ФУНГИЦИДНЫХ СРЕДСТВ

DISCOVERY OF BRIDGED TETRAOXANES AND BRIDGED OZONIDES. USE AS FUNGICIDAL AGENTS.

Радулов П.С.^{1,2}, Белякова Ю.Ю.^{1,2}, Ярёмченко И.А.^{1,2}, Терентьев А.О.^{1,2}

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия
E-mail: radulov.peter@mail.ru

² ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии 143050, Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, р.п. Большие Вяземы, ул. Институт, владение 5

Биологическая активность органических пероксидов обычно связана с противомаларийными свойствами артемизинина и его производных. Однако органические пероксиды проявляют разнообразную биологическую активность, которой все еще уделяется недостаточное внимание. В настоящей работе было протестировано *in vitro* 13 циклических органических пероксидов, относящихся к таким классам пероксидов как озониды и 12,4,5-тетраоксаны по отношению к фитопатогенным грибам таких как: *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Helminthosporium sativum*.

Ключевые слова: кетон, озонид, пероксид водорода, пероксидирование, тетраоксан.

Для цитирования: Радулов П.С., Белякова Ю.Ю., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ В КАЧЕСТВЕ ФУНГИЦИДНЫХ СРЕДСТВ. Аграрная наука. 2019; (2): 169-171.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-326-2-169-171>

С использованием пероксидов (со)полимеризуют стирол, бутадиен, хлорвинил, акрилаты, этилен, тетрафтортилен, а также осуществляю сшивку силиконовых каучуков [1, 2], акрилонитрил — буталиеновых каучуков, полиэтилена, сополимеров этилена с пропиленом и фторкаучуков. Большое разнообразие промышленных мономеров и их композиций требует использования в качестве инициаторов различных по свойствам классов пероксидов. Такие компании как Degussa AG, Akzo Nobel Polymer Chemicals, Fina Technology, Atochem, Argus Chemical Corporation, Pennwalt Corporation промышленно производят следующие классы пероксидов: диацилпероксиды, гидропероксиды диалкилпероксиды, сложные пероксиэферы, перкетали, циклические трипероксиды, геминальные бисгидроксипероксиды. Промышленный синтез фенола и ацетона основывается на реакции Удриса-Сергеева-Кружалова [3] или Хока [4], в котором используется гидропероксид кумола.

В настоящее время интенсивное развитие химии циклических органических пероксидов в значительной степени обусловлено их высокой биологической активностью. Поиск веществ, обладающих активностью по отношению к возбудителям малярии и гельминтозов, является приоритетным направлением медицинской химии. Следует отметить, что по классификации ВОЗ малярия является одним из наиболее проблемных социально значимых заболеваний; в настоящее время количество больных оценивается примерно в 300–500 млн. человек, из которых 2 млн ежегодно умирают [5].

Вследствие обнаружения высокой резистентности малярии по отношению к таким традиционным препаратам как: хинин, хлорохин и мефлохин их сменили цикли-

Radulov P.S.^{1,2}, Belyakova Y.Y.^{1,2}, Yaremenko I.A.^{1,2}, Terent'ev A.O.^{1,2}

¹ N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

² All-Russian Research Institute for Phytopathology B. Vyazyomy, Moscow, Russia
E-mail: radulov.peter@mail.ru

The biological activity of organic peroxides is usually associated with the antimalarial properties of artemisinin and its derivatives. However, organic peroxides exhibit diverse biological activity, which is still not receiving enough attention. In this work, we tested *in vitro* 13 cyclic organic peroxides belonging to such classes of peroxides as ozonides and 12,4,5-tetraoxanes with respect to phytopathogenic fungi such as: *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Helminthosporium sativum*.

Key words: hydrogen peroxide, ketone, ozonide, peroxidation, tetraoxane.

For citation: Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Yaremenko I.A., Terent'ev A.O. DISCOVERY OF BRIDGED TETRAOXANES AND BRIDGED OZONIDES. USE AS FUNGICIDAL AGENTS. Agrarian science. 2019; (2): 169-171. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-326-2-169-171>

ческие органические пероксиды. На протяжении более 30 лет препараты на основе природного пероксида Артемизина и его полусинтетических аналогов Артезунат, Артемизон и Артемизон успешно применяются в лечении малярии (рис. 1) [6, 7–8].

В процессе поиска синтетических противомаларийных аналогов Артемизинина, был открыт синтетический 1,2,4-триоксолан — Артеролан. В 2012 г. компания Ранбакси Лабораториз Лимитед (Ranbaxy Laboratories Limited, Индия) [9] выпустила препарат, содержащий в своем составе Артеролан на фармацевтических рынках (рис. 2).

В процессе поиска синтетически не дорогих противомаларийных циклических систем, содержащие пероксидный фрагмент такие как: 1,2-диоксолановый [10], 1,2,4-триоксолановый [11, 12] и 1,2,4,5-тетраоксановый циклы [13] обладают выраженной противомаларийной активностью, в некоторых случаях превосходящей Артемизинин.

Обнаружено, что циклические пероксиды, содержащие 1,2,4-триоксолановый [14] или 1,2,4-триоксановый фрагменты, обладают выраженной противогельминтной активностью. Шистосомоз является одним из наиболее распространенных гельминтных заболеваний; в областях высокого риска заражения проживает почти 800 млн. человек [15].

На основе циклических систем, содержащих пероксидный фрагмент, такие как: 1,2-диоксановый [16] и 1,2,4-триоксановый [17] получены вещества с противоопухолевой активностью. Сообщается так же, что циклические пероксиды, содержащие 1,2,4-триоксолановый

Рис. 1. Артемизинин и его полусинтетические аналоги

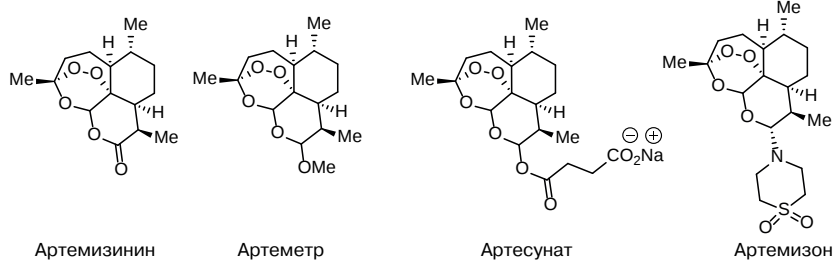


Рис. 3. Синтез озонидов из дикарбонильных соединений

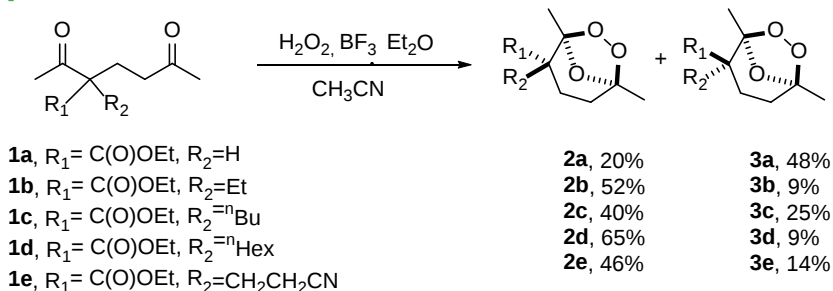
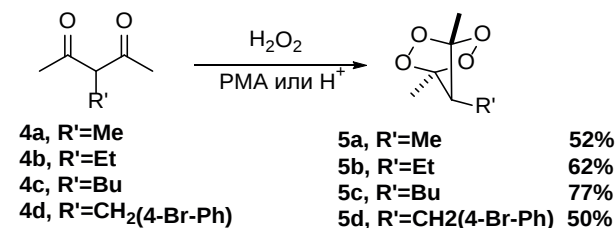


Рис. 4. Синтез озонидов из дикарбонильных соединений

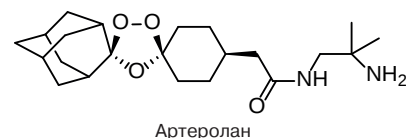


[14], и 1,2,4,5-тетраоксанный циклы [18] обладают выраженными антипролиферативными свойствами.

Одним из самых новых направлений применения циклических систем, содержащих в своем составе пероксидный фрагмент, является сельское хозяйство. Благодаря своей стабильности и доступности в ближайшие годы возможно будут использовать в качестве фунгицидов и гербицидов [19].

Разработан подход к селективному синтезу озонидов без использования озона из 1,5-дикетонов и перок-

Рис. 2. Синтетический пероксид



сида водорода. С использованием данного подхода был получен ряд озонидов с высокими выходами от 66 до 85 % на выделенный продукт (рис. 3) [20, 21].

Предложен подход к синтезу принципиально нового класса — мостиковых тетраоксанов, соединений с высокой антипаразитарной активностью [22, 23]. Использование гетерополикислот и кислот Бренстеда эффективно катализируют присоединение H_2O_2 к β -дикетонам с образованием мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов. Необходимо отметить, что каких-либо побочных продуктов в ходе реакции не образуются. Выход тетраоксанов зависит от структуры β -дикетона и находится в диапазоне от 17 до 83 %.

Для биологических испытаний были использованы фитопатогенные грибы различных таксономических классов: *Venturia inaequalis* (возбудитель парши яблони, класс аскомицеты), *Rhizoctonia solani* (возбудитель черной парши картофеля, класс базидомицеты), *Fusarium oxysporum* (возбудитель трахеомикозного увядания различных культур, класс дейтеромицеты), *Fusarium moniliforme* (возбудитель фузариоза зерновых, «болезни дурных побегов» риса, класс аскомицеты), *Helminthosporium sativum* (возбудитель корневой гнили, пятнистости листьев, «черного зародыша» и других болезней зерновых, класс дейтеромицеты), *Sclerotinia sclerotiorum* (возбудитель белой гнили различных культур, класс аскомицеты).

Озониды и 1,2,4,5-тетраоксаны проявляют высокую фунгицидную активность и в некоторых случаях по отношению к различным фитопатогенным грибам превосходят контроль — триадимефон. Применение таких соединений в композициях позволяет более эффективно бороться с грибковыми заболеваниями сельскохозяйственных культур.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kruželák, J.; Sýkora, R.; Hudec, I., Vulcanization of rubber compounds with peroxide curing systems. *Rubber Chemistry and Technology* 2017, 90 (1), 60-88.
- Dluzneski, P. R., Peroxide Vulcanization of Elastomers. *Rubber Chemistry and Technology* 2001, 74 (3), 451-492.
- Кружалов Б. Д., С. П. Г. У. Р. Ю. Способ одновременного получения фенола и карбонильных соединений жирного ряда — SU 106712. 1957.
- Hock, H.; Kropf, H., Autoxydation von Kohlenwasserstoffen und die Cumol-Phenol-Synthese. *Angewandte Chemie* 1957, 69 (10), 313-321.
- S.Vangapandu, M.Jain, K.Kaur, P.Patil, S.R.Patel, R.Jain. *Medicinal research reviews*, 2007, 27, 65
- A.Robert, O.Dechy-Cabaret, J.Cazalles, B.Meunier. *Acc. Chem. Res.*, 35, 167 (2002)
- I.Bathurst, C.Hentschel. *Trends in Parasitology*, 22, 301 (2006)
- N.J.White. *Science*, 2008, 320, 330 (2008)
- A.C.Uhlemann, S.Wittlin, H.Matile, L.Y.Bustamante,

- S.Krishna. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51, 667 (2007)
- D.C.Martyn, A.P.Ramirez, M.J.Beattie, J.F.Cortese, V.Patel, M.A.Rush, K.A.Woerpel, J. Clardy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 6521
- Y. Dong, Y.Tan, J.Chollet, H.Matile., S.Wittlin, S.A.Charman, W.N.Charman, J.S.Tomas, C.Scheurer, C.Snyder, B.Scorneaux, S.Bajpai, S.A.Alexander, X.Wang, M.Padmanilayam, S.R.Chेरuku, R.Brun, J.L.Vennerstrom. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, 6368
- Paolo Coghi, Ivan A. Yaremenko, Parichat Prommana, Peter S. Radulov, Mikhail A. Syroeshkin, Yu Jun Wu, Jia Ying Gao, Floria M. Gordillo, Simon Mok, Vincent Kam Wai, Wong, Chairat Uthapibull, and Alexander O. Terent'ev. *Novel Peroxides as Promising Anticancer Agents with Unexpected Depressed Antimalarial Activity. ChemMedChem.*, 2018, 13, 902–908.
- Y.Dong, J.Chollet, M.Vargas, N.R.Mansour, Q.Bickle, Y.Alnouti, J.Huang, J.Keiser, J.L.Vennerstrom. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 2481
- S.A.-L.Laurent, J.Boissier, F.Coslédan, H.Gornitzka, A.Robert, B.Meunier. *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 895
- J.Keiser, J.Utzinger. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2007, 20, 605

16. A.M.Szpilman, E.E.Korshin, H.Rozenberg, M.D.Bachi. J. Org. Chem., 2005, 70, 3618
17. A.Niesen, A.Barthel, R.Kluge, A.Köwitsch, D.Ströhl, S.Schwarz, R.Csuk. Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 342, 569 (2009)
18. Ivan A. Yaremenk, Mikhail A. Syroeshkin, Dmitri O. Levitsky, Fabrice Fleury, Alexander O. Terent'ev. Cyclic peroxides as promising anticancer agents: in vitro cytotoxicity study of synthetic ozonides and tetraoxanes on human prostate cancer cell lines., Med Chem Res, 2016, 26, 170–179.
19. Raphael C. Cusati, Luiz C.A. Barbosa, Célia R.A. Maltha, Antônio J. Demuner, Alberto Oliveros-Bastidas, Antônio A. Silva. Tetraoxanes as a new class of efficient herbicides comparable with commercial products. Pest. Manag. Sci., 2015, 71, 1037–1048.
20. G. dos Passos Gomes, I. A. Yaremenko, Peter. S. Radulov, R. A. Novikov, V. V. Chernyshev, A. A. Korlyukov, G. I. Nikishin, I. V. Alabugin, A. O. Terent'ev. Stereoelectronic Control in the Ozone-Free Synthesis of Ozonides // Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 4955-4959.

ОБ АВТОРАХ:

Радулов П.С., аспирант 3-го года
Белякова Ю.Ю., аспирант 1-го года
Ярёменко И.А., кандидат хим. наук, с.н.с.
Терентьев А.О., доктор хим. наук, член-корр. РАН, профессор РАН

21. Ozone-Free Synthesis of Ozonides: Assembling Bicyclic Structures from 1,5-Diketones and Hydrogen Peroxide. Yaremenko, Ivan A., Gomes, Gabriel dos Passos, Radulov, Peter S., Belyakova, Yulia Yu., Vilikotskiy, Anatoliy E., Vil', Vera A., Korlyukov, Alexander A., Nikishin, Gennady I., Alabugin, Igor V., Terent'ev, Alexander O. The Journal of Organic Chemistry. 2018, 83(8), 4402-4426.

22. Alexander Olegovich Terentev, Ivan A. Yaremenko, Vera A. Vil', Igor K. Moiseev, Sergey A. Kon'kov, V.M. Dembitsky, Dmitri O. Levitsky and Gennady Nikishin. Phosphomolybdic and phosphotungstic acids as efficient catalysts for the synthesis of bridged 1,2,4,5-tetraoxanes from β -diketones and hydrogen peroxide. // Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 2613–2623.

23. Alexander O. Terent'ev, Dmitry A. Borisov, Vladimir V. Chernyshev, and Gennady I. Nikishin. Facile and Selective Procedure for the Synthesis of Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes; Strong Acids As Cosolvents and Catalysts for Addition of Hydrogen Peroxide to β -Diketones. J. Org. Chem. 2009, 74, 3335–3340.

ABOUT THE AUTHORS:

Radulov P.S., PhD student
Belyakova Y.Y., PhD student
Yaremenko I.A., Candidate of Chemical Sciences, senior researcher
Terent'ev A.O., Doctor of Chemical Sciences, corresponding member RAS, Professor RAS