

Н. Н. Махмудиярова (д.х.н., с.н.с.)^{1а, 2}, И. Р. Ишмухаметова (к.х.н., м.н.с.)^{1б},
А. Р. Чанышева (к.х.н., доц.)², У. М. Джемилев (член-корр. РАН, акад. АН РБ, д.х.н., гл.н.с.)^{3, 4}

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРА(ГЕКСА)ОКСАЗАСПИРОАЛКАНОВ С УЧАСТИЕМ АМИНОХИНОЛИНОВ И Sm-СОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

¹ Институт нефтехимии и катализа РАН, ^а лаборатория гетероатомных соединений,

^б лаборатория молекулярного дизайна и биологического скрининга
веществ-кандидатов для фарминдустрии

450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: natali-mnn@mail.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств

450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: aliyach@mail.ru

³ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
лаборатория химии карбенов и других нестабильных молекул
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

⁴ Академия наук Республики Башкортостан, отделение химических технологий и новых материалов
450008, г. Уфа, ул. Кирова, 15; e-mail: btmtpf@mail.ru

N. N. Makhmudiyarova^{1,2}, I. R. Ishmukhametova¹, A. R. Chanysheva², U. M. Dzhemilev^{3,4}

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED TETRA(HEXA)OXAZASPYROALKANES WITH THE PARTICIPATION OF AMINOQUINOLINES AND Sm-CONTAINING CATALYSTS

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis RAS

141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia, e-mail: natali-mnn@mail.ru

² Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: aliyach@mail.ru

³ N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the RAS

47, Leninskiy Prospekt Str., 119991, Moscow, Russia

⁴ Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan

15, Kirova Str. 450008, Ufa, Russia; e-mail: btmtpf@mail.ru

Изучена реакция рециклизации пентаоксаспироалканов и гептаоксаспироалканов с аминохинолинами под действием лантанидных катализаторов. Представлен эффективный метод синтеза устойчивых N-замещенных тетра(гекса)оксазаспироалканов реакцией пентаоксаспироалканов и гептаоксаспироалканов с биологически активными (5,8)-аминохинолинами с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и NaOH в качестве катализаторов. Показано, что синтезированные Ad-замещенные N-хинолин-тетраоксазаспироалканы являются термически стабильными соединениями.

Ключевые слова: аминохинолины; гептаоксаспироалканы; катализ; пентаоксаспироалканы; тетра(гекса)оксазаспироалканы.

The recyclization reaction of pentaoxaspiroalkanes and heptaoxadispiroalkanes with aminoquinolines under the action of lanthanide catalysts was studied. An effective method for the synthesis of stable N-substituted tetra(hexa)oxazaspiroalkanes by the reaction of pentaoxaspiroalkanes and heptaoxadispiroalkanes with biologically active (5,8)-aminoquinolines using $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and NaOH as catalysts was presented. It was shown that the synthesized Ad-substituted N-quinoline-tetraoxazaspiroalkanes are thermally stable compounds.

Key words: aminoquinolines; catalysis; heptaoxadispiroalkanes; pentaoxaspiroalkanes; tetra(hexa)oxazaspiroalkanes

Дата поступления 25.12.24

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №22-13-00202).

Среди множества пероксидных соединений гетероатомсодержащие циклические пероксиды занимают лидирующую позицию по распространенности в молекулах природных и лекарственных веществ^{1–5}. Пероксидный фрагмент с атомом кислорода или азота в α -положении к пероксидной группе ($-\text{O}(\text{N})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}-$) часто входит составной частью в экстрактивные природные соединения, зарекомендовавшие себя в качестве таких эффективных противомалярийных средств, как тетрациклический 1,2,4-триоксан артемизинин, циклический эндопероксид кардамон и треморгенный веррукулоген^{6–10}. Такие синтетические производные артемизинина, как артесунат и дигидроартемизинин, проявляют высокую противораковую активность *in vitro* и *in vivo*^{11–13}. Имеются данные о высокой цитотоксической активности 11-аза-артемизинина, 6-аза-артемизинина и катаросеумина^{14–16}. Их биологическая активность обусловлена способностью гетероатомсодержащих пероксидов взаимодействовать с ионами железа и вызывать образование свободных радикалов в опухолевой клетке^{17–19}. До начала наших исследований сведения о синтезе насыщенных гетероатомсодержащих макроциклических (содержат восемь и более атомов в цикле) пероксидов, имеющих две или три пероксидные группы в молекуле, в мировой литературе полностью отсутствовали. В связи с вышеизложенным, а также с целью синтеза ранее не описанных макроциклических аза- ди- и трипероксидов нами был разработан эффективный метод получения последних, основанный на применении каталитической реакции рециклизации пентаоксаканов и гептаоксадиспироалканов с NH -, PH - и SH -кислотами под действием лантанидных катализаторов^{20–25}. Показана высокая цитотоксическая активность димерных диазгексапероксидов²¹, S-содержащих ди- и трипероксидов²⁴, бензаннелированных ди- и трипероксидов²⁶, а также тетраоксаспиродекан-диаминов и тетраоксазаспиробиклоалканов²⁷. Была впервые изучена активность *in vitro* новых синтезированных азапероксидов в отношении опухолевых культур Jurkat, K562 и U937, а также нормальных фибробластов по сравнению с артемизинином, включающая способность синтезированных пероксидов инициировать ферроптоз в опухолевых культурах с применением проточной цитофлуориметрии²⁷. Показано, что азапероксиды проявляют цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам даже в отсутствие ионов двухвалентного

The work was carried out within the financial support of the Russian Science Foundation (grant №22-13-002).

железа в среде; кроме того, в присутствии двухвалентного железа цитотоксичность азапероксидов увеличивается в 1.3 и 1.5 раза, тогда как в образцах с артемизинином – увеличивается в 1.6 раза. То есть, действие новых синтезированных азапероксидов практически сопоставимо с артемизинином в плане инициации ферроптоза²⁷.

В продолжение проводимых исследований в области каталитического конструирования новых типов N-содержащих гетероциклов пероксидного ряда, а также с целью разработки способа получения ранее не описанных азапероксидов в настоящей работе изучена реакция рециклизации пентаоксаспироалканов и гептаоксадиспироалканов с аминоксанолинами под действием лантанидных катализаторов.

Результаты и обсуждение

В развитие проводимых нами исследований в области синтеза новых тетра(гекса)оксаспироалканов, мы изучили реакцию 8-аминоксанолина с гептаоксадиспироалканами и пентаоксаспироалканами в условиях ранее осуществленных нами каталитических реакций рециклизации²⁸. Установили, что некаталитическое взаимодействие 8-аминоксанолина **1** с эквимольным количеством 6,7,9,11,12-пентаоксаспиро[4.7]додекана **2** в ТГФ в качестве растворителя при температуре 20 °С за 6 ч приводит к образованию 9-(ксанолин-8-ил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекана **6** с выходом не более 8%. Для повышения выхода целевого продукта **6** реакцию 8-аминоксанолина **1** с 6,7,9,11,12-пентаоксаспиро[4.7]додеканом **2** провели под действием катализатора на основе $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5% мол.), показавшего высокую активность при рециклизации пентаоксаканов с ариламинами²⁸. Выход целевого азапероксида **6** в этих условиях составил 50%. Обнаружено, что на выход 9-(ксанолин-8-ил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекана **6** оказывает влияние и природа растворителя (табл. 1). Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в смешанном растворителе (EtOAc + петролейный эфир), в присутствии каталитических количеств $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ выход азапероксида **6** увеличивается до 70% (опыт 8, табл. 1). При замене катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на NaOH (5% мол.) в условиях (EtOAc + петролейный эфир, 20 °С, 6 ч), выход гетероцикла **6** составил 82%. В присутствии катализаторов AlCl_3 , CuCl_2 или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, выходы гетероцикла **6** составляли 55, 63 и 68 %, соответ-

ственно (табл. 1). При изучении влияния температуры на выход азAPERоксида **6** установлено, что оптимальным является проведение реакции при 0 и 20 °C (опыты 8 и 13, табл. 1).

Таблица 1
Влияние природы растворителя
на выход продукта

№	Растворитель	Катализатор (5% мол.)	Темп- ра	Выход 6 , %
1	ТГФ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	50
2	ДЭ + ТГФ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	60
3	EtOAc	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	53
4	MeOH + ТГФ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	40
5	MeOH + ДЭ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	42
6	CH ₂ Cl ₂	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	47
7	CHCl ₃	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	39
8	ПЭ + EtOAc	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	70
9	C ₆ H ₆	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	54
10	EtOAc + ТГФ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	57
11	EtOAc + ДЭ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	61
12	EtOAc + ТГФ + ДЭ	Sm(NO ₃) ₃	20 °C	58
13	ПЭ + EtOAc	Sm(NO ₃) ₃	0 °C	80
14	ПЭ + EtOAc	Sm(NO ₃) ₃	40 °C	45
15	ПЭ + EtOAc	HCl	20 °C	0
16	ПЭ + EtOAc	NaOH	20 °C	82
17	ПЭ + EtOAc	AlCl ₃	20 °C	55
18	ПЭ + EtOAc	BF ₃ ·OEt ₂	20 °C	68
19	ПЭ + EtOAc	CuCl ₂	20 °C	63

В условиях 5% мол. NaOH, 20 °C, 6 ч в реакцию с 8-аминохинолином **2** были вовлечены 7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекан **3**, 3-метил-7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекан **4**, 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан **5** с получением соответствующих 8-хинолинзамещенных тетраоксаспироалканов **7-9** с выходами 84–92 % (схема 1).

Исследование пероксидов всегда представляло собой актуальную задачу благодаря их важной роли в окислительных процессах и механиз-

мах генерации света в химических и биохимических системах, а также широкому применению в органическом синтезе и медицине. В настоящее время много внимания уделяется исследованию устойчивости, реакционной способности, фармакокинетики и механизма действия биологически активных пероксидов, а также синтезу новых производных. Установлено, что противопаразитарную и цитотоксическую активность существенно повышает наличие в структуре адамантанового заместителя и азотсодержащих (амино- или амидо-) основных групп. Немаловажным для азAPERоксидов является также их термическая стабильность. Поэтому мы предположили, что Ad-замещенные N-арил-тетраоксаспироалканы, сочетающие в структуре необходимые фармакозначимые элементы, могли бы представлять значительный интерес в качестве перспективных устойчивых биологически активных соединений.

Реакция рециклизации Ad-замещенного пентаоксасакана с помощью аминокхинолинов в присутствии катализатора Sm(NO₃)₃·6H₂O позволила решить проблему селективного синтеза адамантилзамещенных циклоаминодипероксидов. В условиях 5% мол. Sm(NO₃)₃·6H₂O, 20 °C, 6 ч, ТГФ 5-аминохинолин **11**, и 8-аминохинолин **12** вступают в реакцию рециклизации со спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксаканом)} **10** с образованием 7'-адамантали(аминокхинолин)спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксаканов)} **13**, **14** с выходами 80, 89 % (схема 2).

Для того, чтобы исключить стадию образования спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксакан)} **10** мы осуществили трехкомпонентную конденсацию 2,2'-дигидропероксиадамантана **15** с

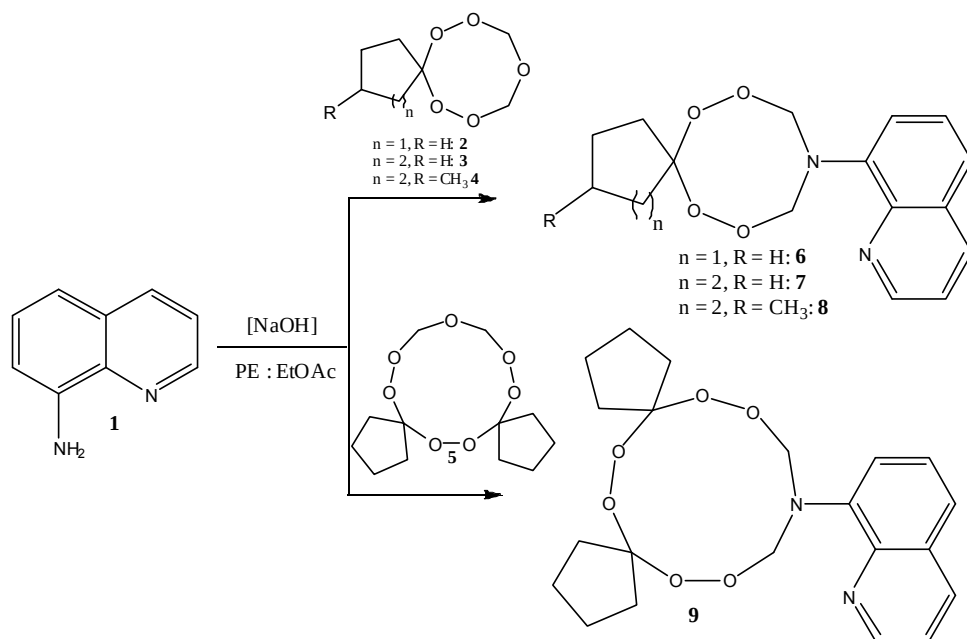


Схема 1

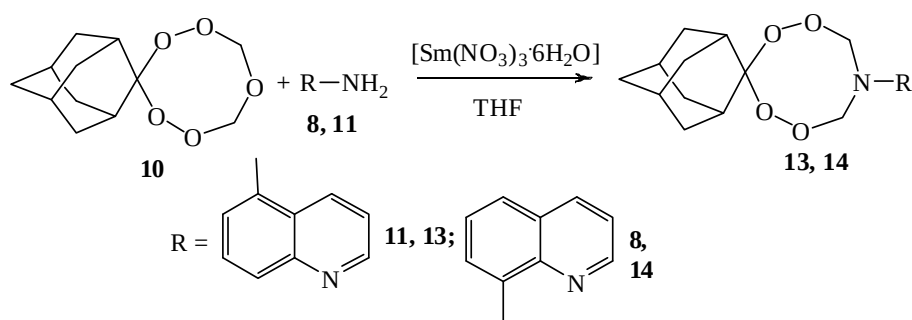


Схема 2

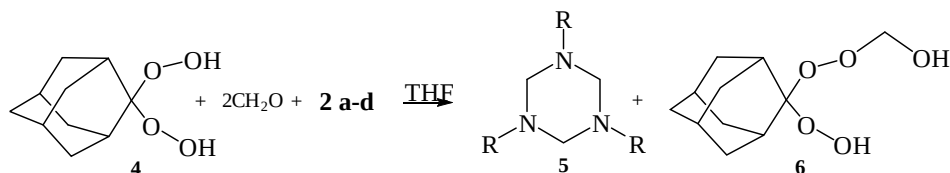


Схема 3

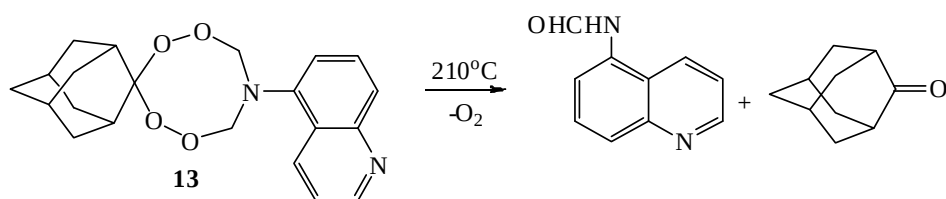


Схема 4

формальдегидом и аминами **8**, **11**. Установили, что в условиях известной реакции Манниха не происходит образования целевых 7'-адамантили-(аминохинолин)спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазоканов)} **13**, **14**. В ходе реакции конденсации образуются триазины **16** и ((2-гидропероксиадамantan-2-ил)перокси)метанол **17** в соотношении 1:2. Эти реакции проводили при температуре 15–20 °С в ТГФ, прибавляя за 2-3 минуты исходный амин к раствору 2,2'-дигидропероксиадаманта **15** и формальдегида. Возможно, 2,2'-дигидропероксиадамantan **15**, как слабое основание, выступает в качестве катализатора в образовании симметричных триазинов **16** в результате конденсации первичных аминов **8**, **11** с формальдегидом (схема 3).

Структуры аминохинолинзамещенных пероксидов **6-9**, **13**, **14** установлены с помощью ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии (HSQC, COSY, HMBC), а также MALDI TOF/TOF масс-спектрометрии. Следует отметить, что для гетероциклов **6-9**, **13**, **14** сигналы протонов представляют собой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдается увеличенное количество сигналов, что связано с наличием многокомпонентного конформационного равновесия в растворе дейтерированного хлороформа. Данный факт подробно описан и подтвержден нами ранее на примере азатрипероксидов ^{20, 22, 28}.

Синтезированные Ad-замещенные N-хинолин-тетраоксазаканы **13**, **14** являются термически стабильными соединениями с температурой плавления от 80 до 150 °С. Однако, при нагревании до температуры 210 °С, продукт **13** претерпевает термическое разложение по связи О–О с образованием N-(хинолин-5-ил)формамида и адамантанона, идентифицированных с помощью ГХМС (схема 4).

Таким образом, нами разработан эффективный метод синтеза N-хинолинзамещенных тетра(-гекса)оксазаспироалканов реакцией пентаоксаспироалканов и гептаоксаспироалканов с (5,8)-аминохинолинами с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и NaOH в качестве катализаторов. Показано, что синтезированные Ad-замещенные N-хинолин-тетраоксазаспироалканы являются термически стабильными соединениями.

Экспериментальная часть

Одномерные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер ^1H , 126 МГц для ядер ^{13}C , если не указано иначе) в CDCl_3 при 25 °С по стандартным методикам фирмы Bruker (Германия), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM III Smartbeam. Подготовка

проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1 – 100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ-лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан–EtOAc, 10:1, проявление в парах I₂. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные реагенты – кетоны и монозамещенные гидразины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перед использованием перегоняли. I₂, MgSO₄ использовали марки «ч». Синтез гептаоксаспироалкана **5** и пентаоксаканов **2–4** осуществлен согласно описанным методикам ^{28, 29}.

Рециклизация пентаоксаспироциклоалканов с аминокинолинами под действием NaOH. В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, в атмосфере аргона помещали 5 мл петролейного эфира и 5 мл этилацетата, 0.002 г (0.05 ммоль) NaOH, 10 ммоль соответствующего аминокинолина (**8**, **11**), 10 ммоль соответствующего пентаоксаспироалкана (**2–4**) или гептаоксаспироалкана **5**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (~20 °C) в течение 6 ч. Добавляли 10 мл Et₂O, смесь промывали водой (4 × 5 мл). Эфирный слой сушили над MgSO₄ и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – Et₂O, 10:1. Выделяли макроциклические дипероксиды **6–9**, **13**, **14**, стабильные при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали методом ТСХ, элюент гексан–EtOAc, 5:1, проявляли в парах I₂.

9-(Хинолин-8-ил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан (6). Выход 82% (0.25 г). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.64–1.71 (4H, м, CH₂); 1.93–2.02 (4H, м, CH₂); 5.18–5.32 (4H, м, OH₂CN); 7.10–7.13 (1H, м, HAr); 7.30–7.38 (1H, м, HAr); 7.28–7.30 (1H, м, HAr); 7.31–7.38 (1H, м, HAr); 7.95–8.08 (1H, м, HAr); 8.63–8.74 (1H, м, HAr). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.2; 24.4; 24.5; 33.8; 33.9; 92.6; 92.9; 107.2; 116.2; 120.2; 121.3; 127.4; 128.5; 136.0; 138.1; 142.2; 147.2. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 303 [M–H]⁺ (100). Вычислено для C₁₆H₁₈N₂O₄, %: C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27; O, 21.17. Найдено, %: C, 63.53; H, 6.06; N, 9.25; O, 21.16.

10-(Хинолин-8-ил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азадиспиро[5.7]тридекан (7). Выход 84% (0.27 г). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.45–1.85 (10H, м, CH₂); 5.12–5.50 (4H, м, OH₂CN); 6.94–7.00 (1H, м, HAr); 7.10–7.17 (1H, м, HAr); 7.20–7.34 (1H, м, HAr); 7.40–7.44 (1H, м, HAr); 8.04–8.06 (1H, м, HAr); 8.70–8.75 (1H, м, HAr). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.2; 22.3; 22.5; 30.4; 30.7; 92.5; 92.7; 105.7; 107.1; 109.8; 115.0; 121.4; 127.7; 136.1; 147.1; 171.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 317 [M–H]⁺ (100). Вычислено для C₁₇H₂₀N₂O₄, %: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86; O, 20.23. Найдено, %: C, 64.51; H, 6.40; N, 8.84; O, 20.25.

3-Метил-10-(хинолин-8-ил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (8). Выход 80% (0.26 г). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.03–1.05 (3H, д, CH₃); 1.40–2.38 (10H, м, CH₂); 5.30–5.42 (4H, м, OH₂CN); 6.98–6.99 (1H, м, HAr); 7.12–7.13 (1H, м, HAr); 7.36–7.39 (1H, м, HAr); 7.40–7.44 (1H, м, HAr); 8.06–8.08 (1H, м, HAr); 8.71–8.72 (1H, м, HAr). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.0; 31.2; 34.8; 40.9; 92.6; 92.8; 117.6; 121.8; 122.3; 127.3; 128.0; 133.5; 138.3; 148.5; 159.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 331 [M–H]⁺ (100). Вычислено для C₁₈H₂₂N₂O₄, %: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48; O, 19.37. Найдено, %: C, 65.42; H, 6.79; N, 8.46; O, 19.33.

6-(Хинолин-8-ил)-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан (9). Выход 92% (0.37 г). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.69–1.79 (4H, м, CH₂); 1.77–2.02 (4H, м, CH₂); 5.13–5.51 (4H, м, CH₂); 7.10–7.13 (1H, м, HAr); 7.30–7.38 (1H, м, HAr); 7.28–7.30 (1H, м, HAr); 7.31–7.38 (1H, м, HAr); 7.95–8.08 (1H, м, HAr); 8.63–8.74 (1H, м, HAr). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.2; 24.4; 24.5; 33.8; 33.9; 92.6; 92.9; 107.2; 116.2; 120.2; 121.3; 127.4; 128.5; 136.0; 138.1; 142.2; 147.2. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 401 [M–H]⁺ (100). Вычислено для C₂₁H₂₆N₂O₆, %: C, 62.67; H, 6.51; N, 6.96; O, 23.85. Найдено, %: C, 62.65; H, 6.50; N, 6.94; O, 23.84.

7'-(Хинолин-5-ил)спиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] (13). Выход 80% (0.29 г). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.60–1.65 (м, 2H, H₂C), 1.74 (уш.с., 1H, HC), 1.82–1.91 (м, 4H, H₂C), 1.95–2.00 (м, 4H, CH₂), 2.04–2.09 (м, 4H, CH₂), 2.40 (уш.с., 1H, HC), 5.26 (д, 2H, *J* = 10, OH₂CN), 5.42 (д, 2H, *J* = 10, OH₂CN), 5.48 (д, 2H, *J* = 10, OH₂CN), 7.43–7.46 (2H, м, HAr); 7.72–7.74 (1H, м, HAr); 8.00–8.02 (1H, м, HAr); 8.26–8.42 (2H, м, HAr). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.1; 29.7; 32.3; 33.1; 33.8; 34.2; 37.2; 39.2; 88.8; 90.9; 120.9; 124.0; 127.1; 129.5; 131.7; 150.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 367 [M–H]⁺ (100). Вычислено для C₂₁H₂₄N₂O₄, %: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60; O, 17.37. Найдено, %: C, 68.44; H, 6.56; N, 7.58; O, 17.35.

7'-(Хинолин-8-ил)спиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазокан] (14). Выход 89% (0.32 г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.55-1.65 (м, 2H, H_2C), 1.69 (уш.с., 1H, HC), 1.86-1.95 (м, 4H, H_2C), 2.00-2.09 (м, 4H, CH_2), 2.34-2.37 (м, 4H, CH_2), 2.60 (уш.с., 1H, HC), 5.30 (д, 2H, $J = 10$, OH_2CN), 5.40 (д, 2H, $J = 10$, OH_2CN), 5.61 (д, 2H, $J = 10$, OH_2CN), 6.95-7.00 (1H, м, HAr); 7.10-7.18 (1H, м, HAr); 7.23-7.31 (1H, м, HAr); 7.34-7.47 (1H, м, HAr);

8.05-8.15 (1H, м, HAr); 8.72-8.78 (1H, м, HAr). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.3; 27.1; 27.2; 28.5; 29.9; 31.2; 31.5; 31.9; 33.7; 33.8; 35.8; 37.3; 39.3; 80.2; 110.2; 116.1; 121.3; 121.6; 127.4; 127.6; 129.5; 130.6; 136.1; 147.4; 147.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 367 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (100). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60; O, 17.37. Найдено, %: C, 68.45; H, 6.55; N, 7.59; O, 17.35.

Структурные исследования синтезированных соединений выполнены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа РАН.

Литература

1. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Wu J.N., Zhang R.L., Ng J.P.L., Belyakova Yu.Yu., Law B.Y.K., Radulov P.S., Uthaipibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. Antimalarial and Anticancer Activity Evaluation of Bridged Ozonides, Aminoperoxides, and Tetraoxanes // *ChemMedChem*.– 2022.– V.e202200328.– Pp.1-9.
2. Bu M., Yang B.B., Hu L. Natural Endoperoxides as Drug Lead Compounds // *Curr. Med. Chem.*– 2016.– V.23.– P.383.
3. Liang X.T., Yu D.Q., Wu W.L., Deng H.C. The structure of yingzhaosu A // *Acta Chim. Sin.*– 1979.– V.37, №3.– Pp.215-230.
4. Liu M.-Y., Ni M.-Y., Fan J.-F., Tu Y.-Y., Wu Z.-H., Wu Y.-L., Zhou W.-S. Structure and reactions of arteannuin // *Acta Chim. Sin.*– 1979.– V.37.– Pp.129-143.
5. Klayman D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China // *Science*.– 1985.– V.228.– Pp.1049-1055.
6. Butler A.R., Wu Y.L. Artemisinin (qinghaosu): a new type of antimalarial drug // *Chem. Soc. Rev.*– 1992.– V.21.– Pp.85-90.
7. Li Y., Wu Y.L. An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin) - a fantastic antimalarial drug from a traditional chinese herb // *Curr. Med. Chem.* - 2003.– V.10.– Pp.2197-2230.
8. Hu X., Maimone T.J. Four-Step Synthesis of the Antimalarial Cardamom Peroxide via an Oxygen Stitching Strategy // *J. Am. Chem. Soc.*– 2014.– V.136.– Pp.5287-5290.
9. Feng Yu, Holte D., Zoller J., Umemiya S., Simke L.R., Baran P.S. Total Synthesis of Verruculogen and Fumitremorgin A Enabled by Ligand-Controlled C–H Borylation // *J. Am. Chem. Soc.*– 2015.– V.137.– Pp.10160-10163.
10. Cole R.J., Kirksey J.W., Moore J.H., Blankenship B.R., Diener U.L., Davis N.D. Tremorgenic toxin from *Penicillium veruculosum* // *Appl. Microbiol.*– 1972.– V.24.– P.248.
11. Suryanaryana Vangapandu, Meenakshi Jain, Kirandeep Kaur, Premanand Patil, Sanjay R. Patel, Rahul Jain. Recent advances in antimalarial drug development // *Medicinal Research Reviews*.– 2007.– V.27, №1.– Pp.65-107.
12. White. N.J. Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success // *Science*.– V.320.– Pp.330-334.

References

1. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Wu J.N., Zhang R.L., Ng J.P.L., Belyakova Yu.Yu., Law B.Y.K., Radulov P.S., Uthaipibull C., Wong V.K.W. and Terent'ev A.O. [Antimalarial and Anticancer Activity Evaluation of Bridged Ozonides, Aminoperoxides, and Tetraoxanes]. *ChemMedChem*, 2022, vol.e202200328, pp.1-9.
2. Bu M., Yang B.B., Hu L. [Natural Endoperoxides as Drug Lead Compounds]. *Curr. Med. Chem.*, 2016, vol.23, p.383.
3. Liang X.T., Yu D.Q., Wu W.L., Deng H.C. [The structure of yingzhaosu A]. *Acta Chim. Sin.*, 1979, vol.37, no.3, pp.215-230.
4. Liu M.-Y., Ni M.-Y., Fan J.-F., Tu Y.-Y., Wu Z.-H., Wu Y.-L., Zhou W.-S. [Structure and reactions of arteannuin]. *Acta Chim. Sin.*, 1979, vol.37, pp.129-143.
5. Klayman D.L. [Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China]. *Science*, 1985, vol.228, pp.1049-1055.
6. Butler A.R., Wu Y.L. [Artemisinin (qinghaosu): a new type of antimalarial drug]. *Chem. Soc. Rev.*, 1992, vol.21, pp.85-90.
7. Li Y., Wu Y.L. [An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin) – a fantastic antimalarial drug from a traditional chinese herb]. *Curr. Med. Chem.*, 2003, vol.10, pp.2197-2230.
8. Hu X., Maimone T.J. [Four-Step Synthesis of the Antimalarial Cardamom Peroxide via an Oxygen Stitching Strategy]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, vol.136, pp.5287-5290.
9. Feng Yu, Holte D., Zoller J., Umemiya S., Simke L.R., Baran P.S. [Total Synthesis of Verruculogen and Fumitremorgin A Enabled by Ligand-Controlled C–H Borylation]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, vol.137, pp.10160-10163.
10. Cole R.J., Kirksey J.W., Moore J.H., Blankenship B.R., Diener U.L., Davis N.D. [Tremorgenic toxin from *Penicillium veruculosum*]. *Appl. Microbiol.*, 1972, vol.24, pp.248.
11. Suryanaryana Vangapandu, Meenakshi Jain, Kirandeep Kaur, Premanand Patil, Sanjay R. Patel, Rahul Jain. [Recent advances in antimalarial drug development]. *Medicinal Research Reviews*, 2007, vol.27, no.1, pp. 65-107.
12. White. N.J. [Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success]. *Science*, vol.320, pp.330-334.

13. Nagelschmitz J., Voith B., Wensing G., Roemer A., Fugmann B., Haynes R.K., Kotecka B.M., Rieckmann K.H., Edstein M.D. First assessment in humans of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and *ex vivo* pharmacodynamic antimalarial activity of the new artemisinin derivative artemisone // *Antimicrob. Agents Chemother.*– 2008.– V.52.– Pp.3085-3091.
14. Avery M.A., Bonk J.D., Chong W.K., Mehrotra S., Miller R., Milhous W., Goins D.K., Venkatesan S., Wyandt C. Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 2. Effect of heteroatom substitution at O-11: synthesis and bioassay of N-alkyl-11-aza-9-desmethylartemisinins // *J. Med. Chem.*– 1995.– V.38.– Pp.5038-5044.
15. Bonepally K.R., Hiruma T., Mizoguchi H., Ochiai K., Suzuki S., Oikawa H., Ishiyama A., Hokari R., Iwatsuki M., Ootoguro K., O Mura S., Oguri H. Design and De Novo Synthesis of 6-Aza-artemisinins // *Org. Lett.*– 2018.– V.20.– Pp.4667-4671.
16. Wang L., He H.-P., Di Y.-T., Zhang Y., Hao X.-J. Catharoseumine, a new monoterpenoid indole alkaloid possessing a peroxy bridge from *Catharanthus roseus* // *Tetrahedron Lett.*– 2012.– V.53.– Pp.1576-1578.
17. Sinclair D., Donegan S., Isba R., Lalloo D.G. Artesunate versus quinine for treating severe malaria // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2012.– V.6.– CD005967.
18. Hou J., Wang D., Zhang R., Wang H. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: *in vitro* and *in vivo* activity, chemosensitization, and mechanisms of action // *Clin. Cancer Res.*– 2008.– V.14.– Pp.5519-5530.
19. Du J.-H., Zhang H.-D., Ma Z.-J., Ji K.-M. Artesunate induces oncosis-like cell death *in vitro* and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts *in vivo* // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* - 2010. - V.65. - Pp.895-902.
20. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bismukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Ad-substituted N-aryl-tetraoxaspiroalkanes // *Tetrahedron.*– 2018.– V.74.– Pp.1749-1758.
21. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides // *RSC Adv.*– 2019.– V.9.– Pp.18923-18929.
22. Makhmudiyarova N.N., Rakhimov R.Sh., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Sm-Catalyzed Synthesis and Biological Activity of Acyclic and Cyclic Azadiperoxides // *Russ. J. Org. Chem.*– 2019.– V.55.– Pp.620-632.
23. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. First Example of Catalytic Synthesis of Cyclic S-Containing Di- and Triperoxides // *Molecules.*– 2020.– V.25.– P.1874.
24. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of a New Class of Macrocyclic Phosphorus-Containing Tri- and Diperoxides in the Presence of Lanthanide Catalysts // *Dokl. Chem.*– 2020.– V.492.– Pp.93-98.
13. Nagelschmitz J., Voith B., Wensing G., Roemer A., Fugmann B., Haynes R.K., Kotecka B.M., Rieckmann K.H., Edstein M.D. [First assessment in humans of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and *ex vivo* pharmacodynamic antimalarial activity of the new artemisinin derivative artemisone]. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol.52, pp.3085-3091.
14. Avery M.A., Bonk J.D., Chong W.K., Mehrotra S., Miller R., Milhous W., Goins D.K., Venkatesan S., Wyandt C. [Structure-activity relationships of the antimalarial agent artemisinin. 2. Effect of heteroatom substitution at O-11: synthesis and bioassay of N-alkyl-11-aza-9-desmethylartemisinins]. *J. Med. Chem.*, 1995, vol.38, pp.5038-5044.
15. Bonepally K.R., Hiruma T., Mizoguchi H., Ochiai K., Suzuki S., Oikawa H., Ishiyama A., Hokari R., Iwatsuki M., Ootoguro K., O Mura S., Oguri H. [Design and De Novo Synthesis of 6-Aza-artemisinins]. *Org. Lett.*, 2018, vol.20, pp.4667-4671.
16. Wang L., He H.-P., Di Y.-T., Zhang Y., Hao X.-J. [Catharoseumine, a new monoterpenoid indole alkaloid possessing a peroxy bridge from *Catharanthus roseus*]. *Tetrahedron Lett.*, 2012, vol.53, pp.1576-1578.
17. Sinclair D., Donegan S., Isba R., Lalloo D.G. [Artesunate versus quinine for treating severe malaria]. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, vol.6, CD005967.
18. Hou J., Wang D., Zhang R., Wang H. [Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: *in vitro* and *in vivo* activity, chemosensitization, and mechanisms of action]. *Clin. Cancer Res.*, 2008, vol.14, pp.5519-5530.
19. Du J.-H., Zhang H.-D., Ma Z.-J., Ji K.-M. [Artesunate induces oncosis-like cell death *in vitro* and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts *in vivo*]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2010, vol.65, pp.895-902.
20. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bismukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Ad-substituted N-aryl-tetraoxaspiroalkanes]. *Tetrahedron*, 2018, vol.74, pp.1749-1758.
21. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides]. *RSC Adv.*, 2019, vol.9, pp.18923-18929.
22. Makhmudiyarova N.N., Rakhimov R.Sh., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Sm-Catalyzed Synthesis and Biological Activity of Acyclic and Cyclic Azadiperoxides]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2019, vol.55, pp.620-632.
23. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [First Example of Catalytic Synthesis of Cyclic S-Containing Di- and Triperoxides]. *Molecules*, 2020, vol.25, pp.1874.
24. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Synthesis of a New Class of Macrocyclic Phosphorus-Containing Tri- and Diperoxides in the Presence of Lanthanide Catalysts]. *Dokl. Chem.*, 2020, vol.492, pp.93-98.

25. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Catalytic synthesis of benzannelated macrocyclic di- and triperoxides based on phenols // *New J. Chem.* – 2021. – V.45. – Pp.2069-2077.
26. Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., Mescheryakova E.S., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. New synthesis of tetraoxaspirododecane-diamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes // *RSC Adv.* – 2019. – V.9. – Pp.29949-29958.
27. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Mescheryakova E.S., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Terent'ev A.O., Dzhemilev U.M. Multicomponent Assembly of Bicyclic Azaperoxides Catalyzed by Samarium Complexes and Their Cytotoxic Activity // *J. Org. Chem.* – 2023. – V.88. – Pp.11473-11485.
28. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted Tetraoxazaspiroalkanes // *Tetrahedron.* – 2016. – V.72. – Pp.3277-3281.
29. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of N-aryl-hexaoxazadispiroalkanes using lanthanide catalysts // *Tetrahedron Letters.* – 2018. – V.59. – Pp.3161-3164.
25. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Catalytic synthesis of benzannelated macrocyclic di- and triperoxides based on phenols]. *New J. Chem.*, 2021, vol.45, pp.2069-2077.
26. Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., Mescheryakova E.S., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [New synthesis of tetraoxaspirododecane-diamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes]. *RSC Adv.*, 2019, vol.9, pp.29949-29958.
27. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Mescheryakova E.S., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Terent'ev A.O., Dzhemilev U.M. [Multicomponent Assembly of Bicyclic Azaperoxides Catalyzed by Samarium Complexes and Their Cytotoxic Activity]. *J. Org. Chem.*, 2023, vol.88, pp.11473-11485.
28. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted tetraoxazaspiroalkanes]. *Tetrahedron*, 2016, vol.72, pp.3277-3281.
29. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. [Synthesis of N-aryl-hexaoxazadispiroalkanes using lanthanide catalysts]. *Tetrahedron Letters*, 2018, vol.59, pp.3161-3164.