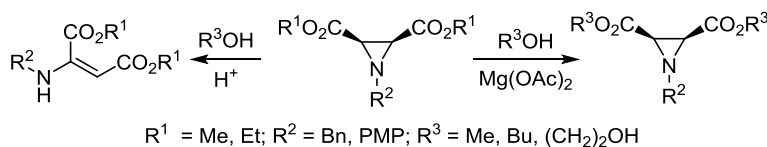


## Ацетат магния – эффективный электрофильный активатор карбонильной группы для переэтерификации диалкилазиридиндикарбоксилатов

Ангелина В. Казакова<sup>1</sup>, Дмитрий В. Андросов<sup>1</sup>,  
Александр С. Конев<sup>1\*</sup>, Александр Ф. Хлебников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: a.konev@spbu.ru

Поступило 27.04.2020  
Принято 25.05.2020

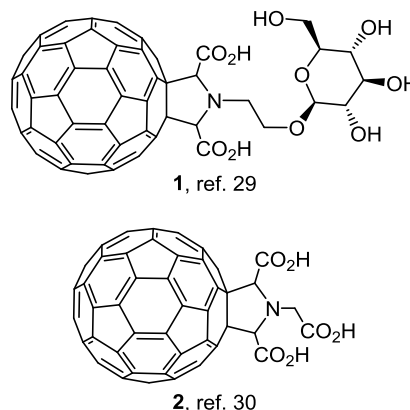


Разработан метод переэтерификации сложноэфирных групп в диалкилазиридиндикарбоксилатах при электрофильной активации карбонильной группы в присутствии ацетата магния с сохранением азиридинового цикла и продемонстрировано применение модифицированных азиридиндикарбоксилатов в синтезе стерически загруженных производных фуллерена  $C_{60}$  – 2',5'-дизамещенных фуллеропирролидинов.

**Ключевые слова:** азиридины, фуллерены, 1,3-диполярное циклоприсоединение, переэтерификация, стереонаправленный синтез, электрофильная активация.

Азиридины являются удобными синтетическими блоками для получения с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения пятичленных азотистых гетероциклов: пирролидинов,<sup>1,2</sup> оксазолидинов,<sup>3,4</sup> имидазолидинов,<sup>5,6</sup> тиазолидинов<sup>7,8</sup> – важных структурных блоков многих лекарственных препаратов. Препараты на основе оксазолидина применяются для лечения заболеваний центральной нервной системы,<sup>9–12</sup> тяжелых инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей,<sup>13</sup> а также онкологических заболеваний,<sup>10,14</sup> тиазолидины используются для лечения сахарного диабета 2-го типа,<sup>15,16</sup> воспалительных<sup>15,17,18</sup> и опухолевых<sup>15,17,19</sup> процессов. Имидазолидины проявляют противосудорожные,<sup>12,20,21</sup> противовирусные,<sup>22</sup> противомикробные,<sup>21</sup> противоопухолевые<sup>21,23</sup> и антиокислительные<sup>24</sup> свойства. Пирролидиновый фрагмент – пятый по частоте структурный элемент в составе одобренных в США лекарственных препаратов.<sup>25,26</sup> Пирролидины демонстрируют активность против широкого спектра патологий,<sup>26</sup> включая психические расстройства<sup>27</sup> и туберкулез.<sup>28</sup> Преимуществом использования азиридинов в синтезах пятичленных азотистых гетероциклов является возможность реализации стереоселективной реакционной последовательности, включающей электроциклическое раскрытие азиридинового цикла до азометин-илидов и их последующее

1,3-диполярное циклоприсоединение к кратной связи диполярофилов. Формирование пирролидинового цикла с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения было использовано для получения производных пирролофуллерен-2',5'-дикарбоксилатов **1**<sup>29</sup> и **2**,<sup>30</sup> обладающих активностью против ВИЧ (рис. 1). Соединения были получены в виде смесей стереоизомеров при использовании неазиридиновых источников азометин-илидов.



**Рисунок 1.** Производные фуллерена  $C_{60}$  с противовирусной активностью.

Недавно нами был предложен метод стереоселективного синтеза производных фуллерена, содержащих фуллеропирролидиновый фармакофорный фрагмент, на основе реакций фуллеренов с диалкилазириндикарбоксилатами.<sup>31–35</sup> Поиск подходящих кандидатов для создания лекарственных препаратов на основе пирролофуллерен-2',5'-дикарбоксилатов предполагает структурную модификацию окружения фармакофора. Однако в случае стерически загруженных субстратов, таких как пирролофуллерен-2',5'-дикарбоксилаты, трансформация заместителей затруднена или невозможна. В частности, в рамках наших исследований по диверсификации окружения фармакофора в пирролофуллерен-2',5'-дикарбоксилатах была обнаружена инертность сложноэфирных групп в положениях 2' и 5' пирролидинового цикла фуллеропирролидинов к амидированию, переэтерификации и гидролизу. Альтернативный подход к получению пирролофуллереновых структур с разнообразными заместителями заключается во введении в реакцию с фуллереном структурно модифицированных азиридиндикарбоксилатов. Однако лабильность азиридинового цикла в присутствии кислот значительно сужает круг реакций, приме-

нимых для функционализации заместителей в исходном азиридине, что обуславливает необходимость поиска новых подходов для их модификации.

В настоящей работе разработан метод трансформации сложноэфирных групп в диалкилазириндикарбоксилатах при электрофильной активации карбонильной группы с сохранением азиридинового цикла и продемонстрировано применение данного подхода в синтезе стерически загруженных производных фуллерена C<sub>60</sub> – 2',5'-дизамещенных фуллеропирролидинов.

Переэтерификация сложноэфирных заместителей в азиридине **3a** требовала электрофильной активации карбонильной группы (схема 1, табл. 1). В присутствии следовых количеств протонной кислоты (катионит КУ-2-8, 50 масс. %) или очень слабых кислот Льюиса (Si(EtO)<sub>4</sub>) азиридин **3a** практически не претерпевал изменений. Использование в качестве катализатора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ожидаемо привело к количественной изомеризации азиридина **3a** в енамин **4**.<sup>36</sup> Образование смеси енамина **4**, метоксиэтоксизамещенного азиридина **5** и диметоксизамещенного азиридина **3b** в разных соотношениях наблюдалось при катализе SiO<sub>2</sub>, LiBr,

Схема 1. Переэтерификация сложноэфирных групп в азиридинах

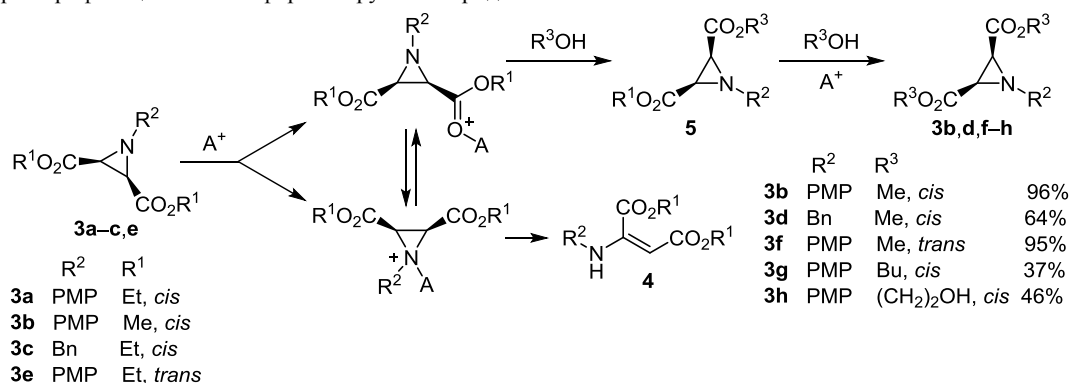


Таблица 1. Оптимизация условий переэтерификации азиридина **3a** в азиридин **3b** в MeOH\*

Катализатор	Загрузка катализатора, масс. %	Время реакции, ч	Температура реакции, °C	Концентрация азиридина <b>3a</b> , mM	Выход соединения, %			
					<b>3a</b>	<b>5</b>	<b>3b</b>	<b>4</b>
PPTS	33	24	18	3	97	0	0	3
Катионит КУ-2-8	33	24	18	3	97	0	0	3
Катионит КУ-2-8	98	24	18	3	73	6	0	32
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	64	24	18	3	0	0	0	100
KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	38	3	65	3	98	0	0	2
Si(OEt) <sub>4</sub>	50	12	18	3	98	0	0	2
SiO <sub>2</sub>	98	24	18	3	93	6	0	1
SiO <sub>2</sub>	98	72	18	3	78	19	2	1
SiO <sub>2</sub>	87	24	40	3	83	15	1	1
SiO <sub>2</sub>	87	12	65	3	22	46	28	4
SiO <sub>2</sub>	87	24	65	3	17	43	31	9
LiBr	50	22	65	3	93	0	5	2
Mg(OAc) <sub>2</sub>	57	22	65	3	4	28	66	2
Mg(OAc) <sub>2</sub>	87	24	65	34	1	14	82	3
Mg(OAc) <sub>2</sub>	57	25	65	34	1	16	80	3
Mg(OAc) <sub>2</sub>	57	40	65	3	0	2	94	4
Mg(OAc) <sub>2</sub>	57	51	65	3	0	4	92	4
Mg(OAc) <sub>2</sub>	57	96	65	34	0	0	96	4
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	50	24	18	3	17	34	17	32

\* Степень конверсии и выходы продуктов реакции определяли методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H с внутренним стандартом CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>.

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , PPTS и  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ . Последний дал максимальную долю диметоксизамещенного азиридина **3b**, а при оптимизации времени реакции позволил осуществить превращение азиридина **3a** в азиридин **3b** с препаративным выходом 96%.

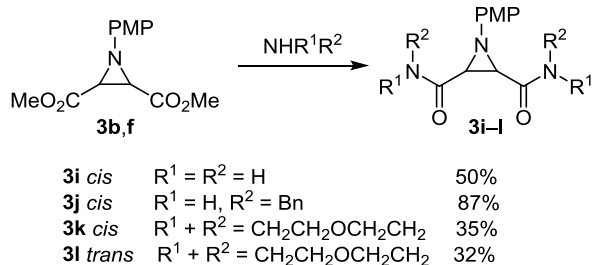
Катализатор  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  позволяет селективно активировать карбонильную группу и в случае *N*-алкилазиридинов, являющихся более сильными основаниями, чем *N*-арилазиридины. Кипячение диэтилзамещенного *N*-бензилазиридина **3c** в MeOH с  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  приводит к образованию диметоксикарбонилзамещенного азиридина **3d** с выходом 64%.

Хотя *цис*-расположение двух сложноэфирных групп в азиридине **3a** потенциально обеспечивает возможность образования хелатного комплекса с ионом магния, что может способствовать смещению равновесия между *N*-координацией и *O*-координацией в сторону *O*-координации, проведение реакции *транс*-азиридина **3e** в тех же условиях также привело к образованию диметоксикарбонилзамещенного *транс*-азиридина **3f** с высоким препаративным выходом в 95%. Это свидетельствует о большей энергии координационной связи *O*–Mg, в сравнении со связью *N*–Mg, как основной причине селективности, достигаемой при использовании  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ .

Среди факторов, влияющих на протекание реакции, необходимо выделить стерическую загруженность реакционного центра и полярность среды. Переэтерификация более гладко протекает при замене метоксигрупп в азиридине **3b**, чем при замене этоксигрупп в азиридине **3a**. При этом спирты с более длинными алкильными цепочками, обладающие низкой диэлектрической проницаемостью, например бутан-1-ол, приводят к меньшему выходу бисзамещенного продукта (азиридин **3g** – 37%), чем спирты с высокой диэлектрической проницаемостью, например этиленгликоль (азиридин **3h** – 46%).

Вследствие меньшей стерической загруженности, азиридин **3b** оказался также удобным для трансформации сложноэфирных групп в амидные – первичные, вторичные и третичные амиды могут быть гладко получены этим методом. Реакция протекает как с *цис*-азиридинами, так и с *транс*-азиридинами. Гидразин и гидроксилламин в реакцию не вступают (схема 2).

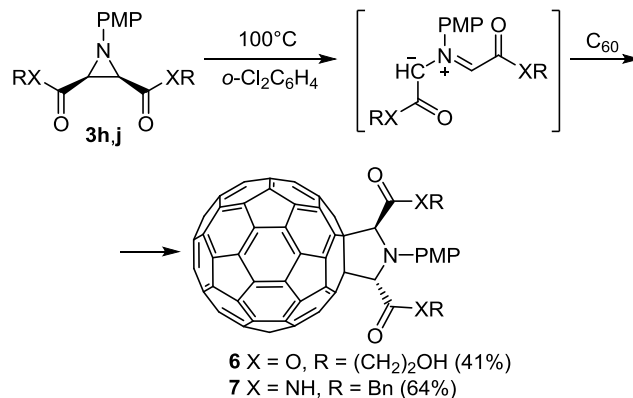
Схема 2. Амидирование сложноэфирных групп в азиридинах



Чтобы показать перспективность подхода перифункционализации азиридинов для синтеза стерически загруженных пятичленных азотистых гетероциклов, азиридины **3h, j** были введены в реакцию с фуллереном  $\text{C}_{60}$  (схема 3). При нагревании *цис*-азиридины рас-

кряваются с образованием *S*-илидов, 1,3-диполярное циклоприсоединение которых по кратной связи  $\text{C}=\text{C}$ , общей для двух шестичленных колец фуллеренового остова, приводит к образованию *транс*-2',5'-дизамещенных фуллеропирролидинов **6** и **7** с выходами 41 и 64% соответственно.

Схема 3. Синтез фуллеропирролидинов **6, 7**



Пространственное строение новых соединений установлено на основании спектров ЯМР. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  симметричных *N*-арилзамещенных *цис*-азиридинов присутствует характеристичный<sup>31,32</sup> синглет при 2.56–3.13 м. д. с сателлитным дублетом дублетов с прямой КССВ  $^1J_{\text{CH}} = 168.1\text{--}172.0$  Гц и вицинальной КССВ  $^3J_{\text{HH}} = 6.6\text{--}7.2$  Гц, что согласуется с литературными данными.<sup>37–39</sup> Независимым подтверждением *цис*-конфигурации азиридинов с такой картиной сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  служат данные рентгеноструктурного анализа азиридина **3k** (рис. 2), имеющего *цис*-конфигурацию и спектр ЯМР  $^1\text{H}$  такого же типа. Для симметричных *транс*-азиридинов сигнал азиридиновых протонов наблюдается как синглет при 3.46 м. д. с сателлитным дублетом дублетов с прямой КССВ  $^1J_{\text{CH}} = 181.9$  Гц и вицинальной КССВ  $^3J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц, что также согласуется с литературными данными.<sup>37–39</sup> Наличие несимметрично замещенных азиридинов в спектрах реакционных смесей для *цис*-азиридинов

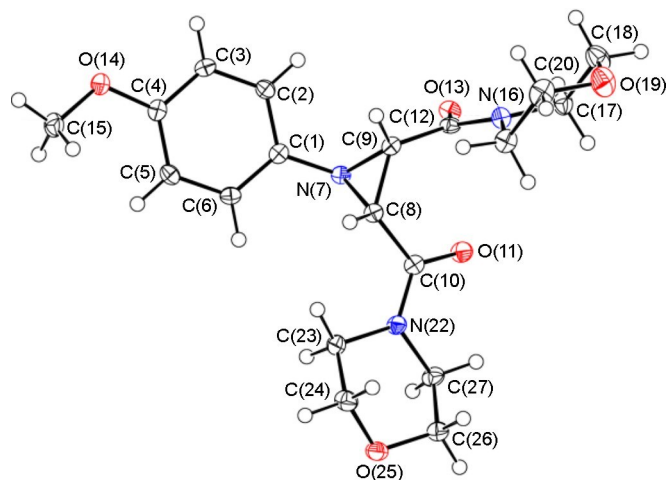


Рисунок 2. Молекулярная структура азиридина **3k** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

определялось по характеристичному сигналу азиридиновых протонов в виде АВ-системы, центрированной при ~3.1 м. д. с КССВ 6.6–6.9 Гц. С *транс*-азиридинами реакция протекала быстрее, чем с *цис*-азиридинами, и в реакционных смесях определялось образование только конечного симметричного продукта. В случае *N*-алкилзамещенных *цис*-азиридинов **3c,d** сигнал азиридиновых протонов сдвинут в сильное поле до 2.58 м. д., но вицинальная КССВ  $^3J_{\text{NH}}$  спутных сигналов составляет типичные для *цис*-азиридинов 6.5 Гц.

Характеристичным<sup>31,32</sup> сигналом фуллеропирролидинов **6** и **7** является синглет пирролидиновых протонов при 6.56–6.57 м. д. Его положение типично для *транс*-фуллеропирролидинов. Независимым подтверждением определения конфигурации служит наличие 30 сигналов фуллеренового цикла в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **7**: один сигнал  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода при 71.3 м. д. и 29 сигналов  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода в диапазоне 114.3–154.7 м. д., в полном соответствии с симметрией  $\text{C}_2$  молекулы.<sup>40</sup>

Таким образом, ацетат магния может быть использован для селективной электрофильной активации карбонильной группы в присутствии таких чувствительных к действию кислот соединений, как азиридины. Применение этой реакции для предварительной модификации заместителей в азиридиновых синтетических блоках обеспечивает возможность функционализации стерически загруженных циклоаддуктов, недоступных путем постмодификации.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре FTIR-8400S Shimadzu в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400. Внутренний стандарт TMS. Отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3i** проведено на основании двумерных экспериментов  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker MaXis (ионизация электрораспылением). Для разделения реакционных смесей методом колоночной хроматографии использован силикагель 60 М (Macherey-Nagel), диаметр 40–63 мкм.

Растворители обезвожены по стандартным методикам. Азиридины **3a,e**<sup>31</sup> получены по литературным методикам.

**Диметил-*цис*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (3b)**.<sup>41</sup> Смесь 367 мг (1.25 ммоль) азиридина **3a** и 487 мг (3.43 ммоль)  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  перемешивают в 37 мл MeOH при 65 °С в течение 96 ч. Реакционную смесь разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротормном испарителе. Выход 299 мг (96%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.06 (2H, с, 2NCH); 3.77 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  Ar); 3.83 (6H, с, 2 $\text{COOCH}_3$ ); 6.81 (2H, AA'BB'-система, *J* = 8.9, H-2,6(3,5)); 6.96 (2H, AA'BB'-система, *J* = 8.9, H-3,5(2,6)).

**Диэтил-*цис*-1-бензилазиридин-2,3-дикарбоксилат (3c)**. Смесь 107 мг (1 ммоль) бензиламина и 112 мг

(1.1 ммоль) этилглиоксилата в 8 мл PhMe перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 18 мл безводного  $\text{Et}_2\text{O}$ , к раствору добавляют 4 капли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и 171 мг (1.5 ммоль) раствора этилдиазоацетата в 2 мл безводного  $\text{Et}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего добавляют 4 капли  $\text{Et}_3\text{N}$  и 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , двухфазную систему переносят в делительную воронку. Органический слой отделяют, водный экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывают рассолом и высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротормном испарителе, остаток разделяют колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 9:1. Выход 119 мг (43%), желтое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1751, 1734 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 (6H, т, *J* = 7.2, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.56 (2H, с, 2NCH); 3.76 (2H, с,  $\text{PhCH}_2$ ); 4.21 (4H, к, *J* = 7.2, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 7.28–7.42 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.0; 43.1; 61.4; 62.5; 127.5; 128.1; 128.4; 136.2; 167.3. Найдено, *m/z*: 300.1219 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ . Вычислено, *m/z*: 300.1206.

**Диметил-*цис*-1-бензилазиридин-2,3-дикарбоксилат (3d)**. Смесь 52.9 мг (0.19 ммоль) азиридина **3c** и 70 мг (0.49 ммоль)  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  перемешивают в 5.5 мл MeOH при 65 °С в течение 152 ч. Реакционную смесь разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротормном испарителе, остаток перекристаллизовывают из смеси пентан– $\text{Et}_2\text{O}$ . Выход 30.6 мг (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 48–50 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.60 (2H, с, 2NCH); 3.75 (8H, с,  $\text{CH}_2$ , 2 $\text{OCH}_3$ ); 7.29–7.40 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 43.0; 52.5; 62.4; 121.6; 128.2; 128.5; 136.0; 167.8. Найдено, *m/z*: 250.1069 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ . Вычислено, *m/z*: 250.1074. Найдено, *m/z*: 272.0892 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ . Вычислено, *m/z*: 272.0893. Найдено, *m/z*: 288.0627 [ $\text{M}+\text{K}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{KNO}_4$ . Вычислено, *m/z*: 288.0633.

**Диметил-*транс*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (3f)**.<sup>41</sup> Смесь 62.9 мг (0.21 ммоль) азиридина **3e** и 85 мг (0.60 ммоль)  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  перемешивают в 6.5 мл MeOH при 65 °С в течение 21 ч. Реакционную смесь разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротормном испарителе. Выход 54.1 мг (95%), желтое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1742 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.46 (2H, с, 2NCH); 3.73 (6H, с, 2 $\text{COOCH}_3$ ); 3.76 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  Ar); 6.81 (2H, AA'BB'-система, *J* = 9.2, H-2,6(3,5)); 6.84 (2H, AA'BB'-система, *J* = 9.2, H-3,5(2,6)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 42.2; 52.6; 55.3; 114.3; 120.6; 140.1; 155.9; 167.4. Найдено, *m/z*: 288.0855 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5$ . Вычислено, *m/z*: 288.0842.

**Дибутил-*цис*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (3g)**.<sup>42</sup> Смесь 43.9 мг (0.17 ммоль) азиридина **3b** и 68 мг (0.48 ммоль)  $\text{Mg}(\text{OAc})_2$  перемешивают в 4.5 мл *n*-BuOH при 65 °С в течение 214 ч.

Реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органическую фазу высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротаторном испарителе. Остаток разделяют колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>, элюент петролейный эфир – EtOAc, 10:1. Выход 22 мг (37%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.96 (6H, т, J = 7.3, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C); 1.36–1.48 (4H, м, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C); 1.64–1.74 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3.03 (2H, с, 2NCH); 3.77 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 4.22 (4H, т, J = 6.9, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 6.81 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-2,6(3,5)); 6.96 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-3,5(2,6)).

**Бис(2-гидроксиэтил)-цис-1-(4-метоксифенил)-азиридин-2,3-дикарбоксилат (3h)**. Смесь 50.1 мг (0.19 ммоль) азиридина **3b**, 5 мл этиленгликоля и 76 мг (0.54 ммоль) Mg(OAc)<sub>2</sub> перемешивают в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 65 °C в течение 70 ч. Реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органическую фазу высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротаторном испарителе. Остаток разделяют колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>, элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:2. Выход 28.4 мг (46%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 3.13 (2H, с, 2NCH); 3.26 (2H, уш. с, 2OH); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.79–3.89 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 4.27–4.38 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 6.82 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-2,6(3,5)); 6.98 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-3,5(2,6)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 43.5; 55.5; 60.4; 67.6; 114.6; 120.9; 143.4; 156.6; 167.3. Найдено, m/z: 348.1069 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>7</sub>. Вычислено, m/z: 348.1054.

**цис-1-(4-Метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксамид (3i)**. Раствор 53 мг (0.18 ммоль) азиридина **3a** в 2 мл смеси MeCN – водный NH<sub>3</sub>, 1:1 перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Выпавший из реакционной смеси продукт центрифугируют, промывают H<sub>2</sub>O, высушивают при пониженном давлении. Выход 22 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. >220 °C (с разл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3393, 3376 (NH<sub>2</sub>), 1655 (C=O), 1614 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.85 (2H, с, 2NCH); 3.70 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.84 (2H, AA'BB'-система, J = 9.0, H-2,6(3,5)); 6.94 (2H, AA'BB'-система, J = 9.0, H-3,5(2,6)); 7.34 (4H, д, J = 9.3, 2NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 44.9; 55.3; 114.3; 120.9; 144.2; 155.5; 168.4. Найдено, m/z: 258.0859 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>. Вычислено, m/z: 258.0849.

**N,N'-Дибензил-цис-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксамид (3j)**. Раствор 48.9 мг (0.18 ммоль) азиридина **3b** в 2 мл бензиламина перемешивают при 65 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органическую фазу высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротаторном испарителе, остаток перекристаллизовывают из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Et<sub>2</sub>O. Выход 65.0 мг (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–176 °C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1665 (C=O), 1506 (NHbN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 3.06 (2H, с, 2NCH); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.23–4.30 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.35–4.42 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 6.66 (2H, т, J = 5.5, 2NH); 6.80 (2H, AA'BB'-система, J = 9.0, H-2,6(3,5) Ar); 6.91 (2H, AA'BB'-система, J = 9.0, H-3,5(2,6) Ar); 7.22 (4H, AA'BB'-система, J = 7.0, 2H-2,6 Ph); 7.28–7.36 (6H, м,

2H-3–5 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 42.0; 45.0; 55.3; 114.3; 121.1; 126.8; 127.3; 128.2; 139.0; 144.0; 155.6; 166.0. Найдено, m/z: 438.1771 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>. Вычислено, m/z: 438.1788.

**[цис-1-(4-Метоксифенил)азиридин-2,3-дилл]бис-(морфолинметанон) (3k)**. Раствор 50.9 мг (0.19 ммоль) азиридина **3b** в 5 мл морфолина перемешивают при 65 °C в течение 112 ч. Реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органическую фазу высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротаторном испарителе, остаток перекристаллизовывают из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Et<sub>2</sub>O. Выход 24.7 мг (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 156–157 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 3.13 (2H, с, 2NCH); 3.57–3.80 (17H, м, 7CH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>); 3.88–3.97 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 6.83 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-2,6(3,5)); 6.94 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, 2H-3(2)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 42.7; 44.0; 45.8; 55.5; 66.7; 66.8; 114.7; 120.8; 144.0; 156.3; 164.6. Найдено, m/z: 398.1697 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>. Вычислено, m/z: 398.1686.

**[транс-1-(4-Метоксифенил)азиридин-2,3-дилл]бис-(морфолинметанон) (3l)**. Раствор 49.3 мг (0.19 ммоль) азиридина **3f** в 5 мл морфолина перемешивают при 65 °C в течение 99 ч. Реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органическую фазу высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют на ротаторном испарителе, остаток перекристаллизовывают из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Et<sub>2</sub>O. Выход 22.7 мг (32%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–163 °C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1642 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 3.46–3.88 (21H, м, 2NCH, OCH<sub>3</sub>, 4OCH<sub>2</sub>, 4NCH<sub>2</sub>); 6.79 (2H, AA'BB'-система, J = 9.1, H-2,6(3,5)); 6.83 (2H, AA'BB'-система, J = 9.1, H-3,5(2,6)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 41.6 (NCH); 42.6 (NCH<sub>2</sub>); 46.0 (NCH<sub>2</sub>); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 66.7 (2OCH<sub>2</sub>); 114.2 (C-2,6(3,5)); 121.5 (C-3,5(2,6)); 140.0 (C-1); 156.0 (C-4); 164.4 (C=O). Найдено, m/z: 398.1692 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>. Вычислено, m/z: 398.1686.

**Бис(2-гидроксиэтил)-транс-1'-(4-метоксифенил)-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9]([C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>])[5,6]фуллерен-2',5'-дикарбоксилат (6)**. Раствор 15.5 мг (0.05 ммоль) азиридина **3h** и 84.9 мг (0.12 ммоль) фуллерена C<sub>60</sub> в 5 мл 1,2-дихлорбензола перемешивают при 100 °C в течение 21 ч. Реакционную смесь разделяют колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>, элюент PhMe, градиент до PhMe–1,4-диоксан, 3:1. Выход 20.5 мг (41%), коричневый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.46–1.54 (2H, м, 2OH); 3.64–3.78 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.26–4.38 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 6.56 (2H, с, 2NCH); 7.06 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-2,6(3,5)); 7.40 (2H, AA'BB'-система, J = 8.9, H-3,5(2,6)).

**N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-Дибензил-транс-1'-(4-метоксифенил)-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9]([C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>])[5,6]фуллерен-2',5'-дикарбоксамид (7)**. Раствор 31.8 мг (0.08 ммоль) азиридина **3j** и 135.6 мг (0.19 ммоль) фуллерена C<sub>60</sub> в смеси 9 мл 1,2-дихлорбензола и 2 мл PhCN перемешивают при 100 °C в течение 103 ч. Реакционную смесь разделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюент PhMe, градиент до PhMe–1,4-диоксан, 100:2. Выход 58.0 мг (64%), коричневый порошок. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1650 (C=O), 1510 (NHR). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.20–4.33 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 6.57 (2H, с, 2NCH); 6.95–7.01 (4H, м, 2H-2,6 Ph); 7.04 (2H, AA'BB'-система,  $J = 8.9$ , H-2,6(3,5) Ar); 7.09–7.15 (6H, м, 2H-3–5 Ph); 7.34 (2H, AA'BB'-система,  $J = 8.9$ , H-3,5(2,6) Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 42.1; 55.3; 71.3; 74.7; 114.3; 121.1; 126.6; 127.2; 128.0; 136.1; 136.6; 138.7; 138.8; 138.9; 139.1; 141.1; 141.2; 141.4; 141.5; 141.6 (2C); 142.0; 142.1; 142.5; 144.0; 144.1; 144.6; 144.7; 144.8; 145.0; 145.3; 145.4; 145.5; 145.7; 145.8; 146.0; 146.4; 146.8; 152.7; 154.5; 154.7; 169.1. Найдено,  $m/z$ : 1136.1959 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>85</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 1136.1969.

**Рентгенструктурный анализ соединения 3к** проведен на монокристалльном дифрактометре Agilent Technologies (Oxford Diffraction) Supernova. Кристаллы соединения **3к** (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>,  $M$  375) моноклинные, пространственная группа  $P21/c$ ;  $a$  11.44929(12),  $b$  9.67666(11),  $c$  16.82329(19) Å;  $\alpha$  90,  $\beta$  98.7711(10),  $\gamma$  90°;  $d$  1.354 г/см<sup>3</sup>. Полные рентгенструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1999256)

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской государственной программы исследований (проект 19-13-00039).

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Ресурсных центрах Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета: Магнитно-резонансные методы исследования, Рентгенодифракционные методы исследования и Методы анализа состава вещества.

### Список литературы

- Zhurakovskiy, O.; Shaw, M. A.; Aggarwal, V. K. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Harmata, M., Ed.; Academic Press, 2019, vol. 14.
- Xu, C.-F.; Zheng, B.-H.; Suo, J.-J.; Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1604.
- Meyer, A. G.; Ryan, J. H. *Molecules* **2016**, *21*, 935.
- Teranishi, S.; Maeda, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2593.
- Alajarin, M.; Bañon, D.; Egea, A.; Marín-Luna, M.; Orenes, R.-A.; Vidal, A. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2020.
- Tu, L.; Li, Z.; Feng, T.; Yu, S.; Huang, R.; Li, J.; Wang, W.; Zheng, Y.; Liu, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11161.
- Mlostoń, G.; Urbaniak, K.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2056.
- Craig, R. A., II; O'Connor, N. R.; Goldberg, A. F. G.; Stoltz, B. M. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 4806.
- Branco-Junior, J. F.; Teixeira, D. R. C.; Pereira, M. C.; Pitta, I. R.; Galdino-Pitta, M. R. *Curr. Bioact. Compd.* **2017**, *13*, 292.
- De Vita, E.; Smits, N.; van den Hurk, H.; Beck, E. M.; Hewitt, J.; Baillie, G.; Russell, E.; Pannifer, A.; Hamon, V.; Morrison, A.; McElroy, S. P.; Jones, P.; Ignatenko, N. A.; Gunkel, N.; Miller, A. K. *ChemMedChem* **2020**, *15*, 79.
- Kobayashi, N.; Sato, N.; Sugita, K.; Takahashi, K.; Sugawara, T.; Tada, Y.; Yoshikawa, T. *J. Pept. Sci.* **2019**, *25*, e3228.
- Dhanawat, M.; Banerjee, A. G.; Shrivastava, S. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 2807.
- Michalska, K.; Karpiuk, I.; Król, M.; Tyski, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 577.
- Vlahov, I. R.; Qi, L.; Santhapuram, H. K. R.; Felten, A.; Parham, G. L.; Zou, N.; Wang, K.; You, F.; Vaughn, J. F.; Hahn, S. J.; Klein, H. F.; Kleindl, P. J.; Reddy, J.; Reno, D.; Nicoson, J.; Leamon, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126987.
- Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 486.
- Bansal, G.; Thanikachalam, P. V.; Maurya, R. K.; Chawla, P.; Ramamurthy, S. *J. Adv. Res.* **2020**, *23*, 163.
- Sahiba, N.; Sethiya, A.; Soni, J.; Agarwal, D. K.; Agarwal, S. *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378*, 34.
- Liaras, K.; Fesatidou, M.; Geronikaki, A. *Molecules* **2018**, *23*, 685.
- de Siqueira, L. R. P.; de Moraes Gomes, P. A. T.; de Lima Ferreira, L. P.; de Melo Régio, M. J. B.; Leite, A. C. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 237.
- Czopek, A.; Bucki, A.; Kołaczowski, M.; Zagórska, A.; Drop, M.; Pawłowski, M.; Siwek, A.; Gluch-Lutwin, M.; Pękala, E.; Chrzanowska, A.; Struga, M.; Partyka, A.; Wesółowska, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 4163.
- Cho, S.; Kim, S.-H.; Shin, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 517.
- Swain, S. P.; Mohanty, S. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 291.
- Burmistrov, V.; Morisseau, C.; D'yachenko, V.; Karlov, D.; Butov, G. M.; Hammock, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126908.
- Labrière, C.; Andersen, J. H.; Albrigtsen, M.; Hansen, J. H.; Svenson, J. *Bioorg. Chem.* **2019**, *84*, 106.
- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- Arrastia, I.; Arrieta, A.; Cossío, F. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5889.
- Wróbel, M. Z.; Chodkowski, A.; Marciniak, M.; Dawidowski, M.; Maksymiuk, A.; Siwek, A.; Nowak, G.; Turlo, J. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103662.
- Nural, Y.; Gemili, M.; Ulger, M.; Sari, H.; De Coen, L. M.; Sahin, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 942.
- Tanimoto, S.; Sakai, S.; Kudo, E.; Okada, S.; Matsumura, S.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Chem.–Asian J.* **2012**, *7*, 911.
- Mashino, T.; Shimotohno, K.; Ikegami, N.; Nishikawa, D.; Okuda, K.; Takahashi, K.; Nakamura, S.; Mochizuki, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1107.
- Konev, A. S.; Mitichkina, A. A.; Khlebnikov, A. F.; Frauendorf, H. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 863. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 860.]
- Konev, A. S.; Khlebnikov, A. F.; Frauendorf, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6218.
- Lukyanov, D. A.; Konev, A. S.; Amsharov, K.; Khlebnikov, A. F.; Hirsch, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14146.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Golovkina, M. V.; Petrovskii, P. P.; Konev, A. S.; Yufit, D. S.; Stoeckli-Evans, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3886.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Petrovskii, P. P.; Konev, A. S.; Yufit, D. S.; Selivanov, S. I.; Frauendorf, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5211.
- Bureau, R.; Joucla, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6017.
- Rasmussen, K. G.; Anker Jørgensen, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1287.
- De Kimpe, N.; Verhé, R.; De Buyck, L.; Schamp, N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5319.
- Chervin, I. I.; Fomichev, A. A.; Moskalenko, A. S.; Zaichenko, N. L.; Aliev, A. E.; Prosyani, A. V.; Voznesenskii, V. N.; Kostyanovskii, R. G. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1988**, *37*, 972. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1988**, 1110.]
- Wang, G.-W.; Tian, Z.-G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3860.
- Huisgen, R.; Scheer, W.; Huber, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1753.
- Strelnikov, A. A.; Androsov, D. V.; Konev, A. S.; Lukyanov, D. A.; Khlebnikov, A. F.; Povolotskiy, A. V.; Yamanouchi, K. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3007.