

Санкт-Петербургский государственный университет

***КАЗАКОВА Ангелина Владимировна***

**Выпускная квалификационная работа**

***ПЭГилированные азиридины: получение  
и применение в синтезе амфифильных азотистых гетероциклов***

Уровень образования: магистратура

Направление *04.04.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *ВМ.5512.2018 «Химия»*

Научный руководитель: доцент  
кафедры органической химии,  
к.х.н., Конев Александр  
Сергеевич

Рецензент: старший научный  
сотрудник ООО НПО Еврохим,  
к.х.н., Жуков Дмитрий  
Николаевич

Санкт-Петербург  
2020

## Содержание

Введение .....	3
1. Обзор литературы .....	5
2. Обсуждение результатов .....	45
3. Экспериментальная часть .....	78
Выводы .....	99
Благодарности .....	100
Список цитированной литературы.....	101
Приложения.....	113

## Введение

Модификация активных компонентов лекарственных препаратов полиэтиленгликолевыми фрагментами используется для улучшения их фармакодинамических и фармакокинетических свойств. Привитие полиэтиленгликоля к активному веществу замедляет выведение препарата из организма человека, предохраняет его от связывания с антителами и от расщепления протеолитическими ферментами, увеличивает растворимость препарата в воде, а также обеспечивает его пассивное накопление в опухолевых тканях. Наблюдаемый положительный эффект от конъюгации лекарственных препаратов с полиэтиленгликолем делает целесообразным расширение библиотеки реагентов, обеспечивающих введение фрагмента полиэтиленгликоля в структуру молекулы.

Пятичленные азотистые гетероциклы: пирролидины, оксазолидины, имидазолидины и тиазолидины демонстрируют широкий спектр противоопухолевой, противовирусной, противомикробной, противоэпилептической, антиокислительной и иммуномодулирующей активности. Все эти классы соединений могут быть получены по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием азиридинов в качестве ключевого синтетического блока. Преимуществом использования азиридинов для синтеза данных соединений является возможность реализации стереоселективной реакционной последовательности, включающей электроциклическое раскрытие азиридинового цикла в азометин-илиды и их последующее 1,3-диполярное циклоприсоединение по кратным связям диполярофилов, что суммарно приводит к стереоспецифичной реакции образования *транс*-циклоаддуктов из *цис*-азиридинов и *цис*-циклоаддуктов из *транс*-азиридинов.

В соответствии с этим, ПЭГилирование диастереоизомерно чистых *цис*- и *транс*-2,3-дизамещенных азиридинов представляется перспективным подходом к созданию новых мультифункциональных агентов, обеспечивающих привитие фрагмента полиэтиленгликоля одновременно с построением целевого пятичленного азотистого гетероцикла в стереоконтролируемом режиме. Оценить перспективность данного подхода предстояло в настоящей работе. Таким образом, цель данной работы состоит в изучении синтетического потенциала ПЭГилированных азиридинов для получения ПЭГ-содержащих пятичленных азотистых гетероциклов.

В литературном обзоре работы рассмотрено влияние ПЭГилирования на фармакологические свойства лекарственных препаратов, кратко обсуждены основные направления применения в медицине пятичленных азотистых гетероциклов, а также приведены примеры известных ПЭГилированных пирролидинов, имидазолидинов, оксазолидинов и тиазолидинов. Отдельные термины, используемые в работе, поясняются в Глоссарии (приложение А).

Основные результаты работы сформулированы в разделе «Выводы», а их обоснование может быть найдено в разделе «Обсуждение результатов», где приведено доказательство строения синтезированных соединений, сопоставляются различные синтетические подходы и обсуждаются механистические аспекты реакций.

Методики синтезов и характеристика соединений приведены в разделе «Экспериментальная часть», а графическая репрезентация спектральных данных избранных соединений может быть найдена в приложении Б.

Содержание работы частично опубликовано в виде статей в журналах Известия Академии Наук, Серия Физическая (2017, 12, 1576–1580) и Organic&Biomolecular Chemistry (2019, 17, 9864–9873).

# 1. Обзор литературы

## 1.1. Роль структурных фрагментов полиэтиленгликоля в создании лекарственных препаратов

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) – биосовместимый полимер, одобренный управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения в составе лекарственных препаратов, продуктов питания и косметических средств.<sup>[1]</sup> Полиэтиленгликоль не токсичен, обладает низкой иммуногенностью и низкой антигенностью. Вследствие этого введение фрагмента ПЭГа в структуру белков, ферментов, пептидов, наночастиц, липосом, а также низкомолекулярных лекарственных средств улучшает их фармакодинамические и фармакокинетические свойства.<sup>[2,3]</sup>

Рассмотрим подробнее влияние ПЭГилирования на фармакологические характеристики лекарственных препаратов на примере ПЭГилированных липосом. Простейшие липосомы (рис. 1.1а) представляют собой сферические бислои, образованные амфифильными молекулами, имеющими неполярные гидрофобные «хвосты», обращенные внутрь бислоев, и полярные гидрофильные «головы», обращенные наружу.<sup>[4]</sup>

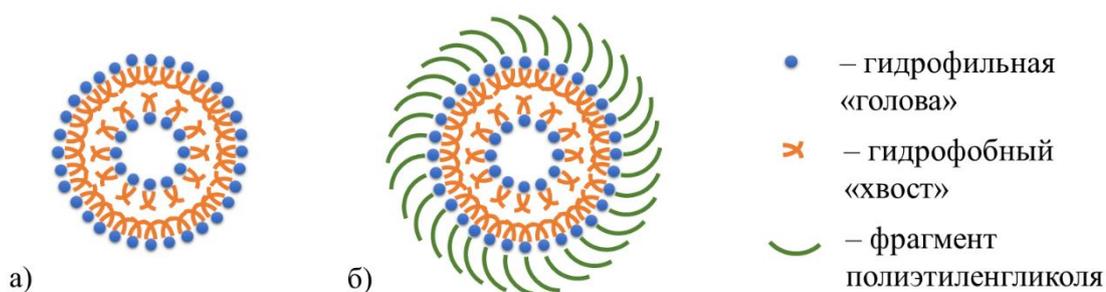


Рисунок 1.1. Структура а) «обычных» и б) ПЭГилированных липосом

Липосомы являются перспективными носителями для доставки лекарств.<sup>[4]</sup> Водорастворимые препараты могут быть заключены во внутреннее водное пространство липосом, а гидрофобные препараты – в липидные бислои. Однако требуется дополнительная модификация поверхности липосом, чтобы иммунная система не распознавала их как чужеродные объекты и не подвергала атаке. Введение фрагмента полиэтиленгликоля в структуру амфифильных молекул создает гидратированную оболочку (рис. 1.1б), надежно защищающую липосомы от агрегации

и фагоцитоза, тем самым предотвращая преждевременное высвобождение лекарственного вещества.<sup>[5]</sup> Таким образом ПЭГилированные липосомы дольше находятся в кровотоке и имеют больший период полувыведения, что значительно увеличивает биодоступность лекарственных препаратов. Также отмечено, что время циркуляции липосом в кровотоке увеличивается с увеличением молекулярной массы ПЭГа.<sup>[6]</sup>

Первый препарат на основе ПЭГилированных липосом Doxil®, одобренный FDA в 1995 году, представляет собой липосомальный доксорубин – цитостатический препарат, применяемый в химиотерапии злокачественных опухолей.<sup>[7]</sup> В настоящий момент на стадии клинических испытаний находятся другие ПЭГилированные липосомальные препараты, обладающие противоопухолевой активностью, например, цисплатин<sup>[8–10]</sup> и белотекан.<sup>[11]</sup>

Для улучшения фармакологических свойств ПЭГилированию также подвергают белки. Лекарственные препараты на основе белков имеют высокий терапевтический потенциал, однако их безопасность и эффективность часто ограничены нестабильностью, коротким периодом полувыведения и иммуногенностью белков.<sup>[12]</sup> Введение фрагментов полиэтиленгликоля в состав белков маскирует поверхность белков, защищая их от действия протеолитических ферментов, снижает иммуногенность и увеличивает время полувыведения за счет увеличения молекулярной массы. К настоящему моменту известно более десятка ПЭГилированных белков, одобренных FDA и поставляемых на рынок (табл. 1.1).<sup>[1,13]</sup>

ПЭГилирование низкомолекулярных лекарственных препаратов также широко распространено.<sup>[14]</sup> Как правило, фрагмент ПЭГа вводят в состав противоопухолевых препаратов, отличающихся низкой растворимостью в воде и высокой токсичностью. Например, конъюгация полиэтиленгликоля с паклитакселом (рис. 1.2), используемым для лечения рака молочной железы и яичников, позволяет перевести препарат в водорастворимую форму, а также значительно увеличить период его полувыведения.<sup>[15]</sup> Предложенный конъюгат является пролекарством: попадая в кровотоки, ПЭГилированный паклитаксел под действием эстераз ферментативно расщепляется до исходных ПЭГ-карбоновой кислоты и паклитаксела (рис. 1.2).

Известны и другие ПЭГилированные противоопухолевые препараты, такие как ПЭГилированный доксорубин,<sup>[16]</sup> ПЭГилированный камптотецин<sup>[17]</sup> и

ПЭГилированный гемцитабин (рис. 1.3).<sup>[18]</sup> Введение фрагмента полиэтиленгликоля позволяет уменьшить токсичность доксорубина, перевести камптотецин в водорастворимую форму, а в случае гемцитабина увеличить время его полувыведения.

Таблица 1.1. Избранные ПЭГилированные белки, одобренные FDA.

Наименование белка	Торговое название	Показания к применению	Год утверждения
ПЭГ-адемаза	Adagen <sup>®</sup>	тяжёлый комбинированный иммунодефицит	1990
ПЭГ-аспаргаза	Oncaspar <sup>®</sup>	острый лимфобластный лейкоз	1994
ПЭГ-интерферон	PegIntron <sup>®</sup>	хронический гепатит С	2000
ПЭГ-филграстим	Neulasta <sup>®</sup>	нейтропения	2002
ПЭГ-висомант	Somavert <sup>®</sup>	акромегалия	2003
ПЭГ-эпоэтин β	Mircera <sup>®</sup>	анемия при хронической почечной недостаточности	2007
ПЭГ-цертулизумаб	Cimzia <sup>®</sup>	ревматоидный артрит	2008
ПЭГ-лотиказа	Krystexxa <sup>®</sup>	хроническая подагра	2010

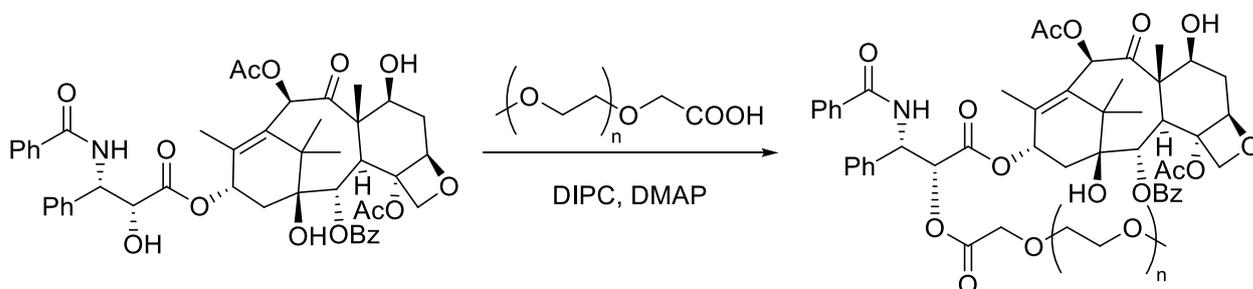


Рисунок 1.2. ПЭГилирование паклитаксела

Некоторые примеры противовирусных, противовоспалительных и противомикробных лекарственных препаратов, модифицированных фрагментом полиэтиленгликоля, также могут быть приведены.<sup>[14]</sup> Отдельно следует отметить ПЭГилированный налоксол, или налоксегол (рис. 1.4) – препарат для лечения вызванной приемом опиоидов констипации, одобренный FDA.<sup>[1]</sup>

Применение в медицине находят также сшитые полиэтиленгликоли, способные к гелеобразованию.<sup>[19]</sup> Гидрогели, образуемые полимерами в водных средах, могут быть использованы для доставки лекарств в качестве носителей, способных к

контролируемому высвобождению веществ. Преимуществами таких систем являются, во-первых, их высокая гидрофильность: гидрогель с небольшим количеством сшивок может содержать до 95 масс. % воды, а во-вторых, высокая биосовместимость полиэтиленгликоля с клетками, что создает предпосылки для использования гидрогелей в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

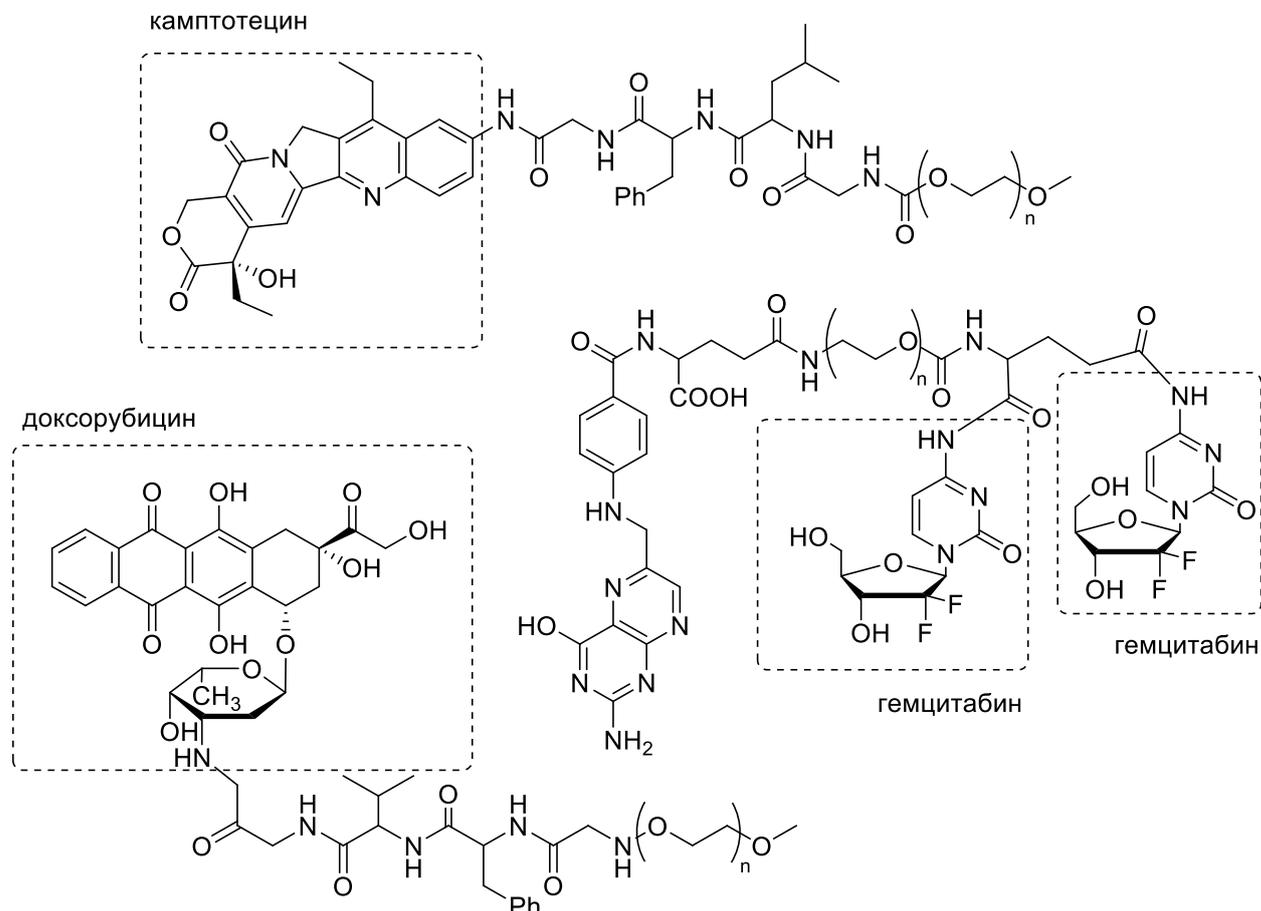


Рисунок 1.3. ПЭГилированные противоопухолевые препараты

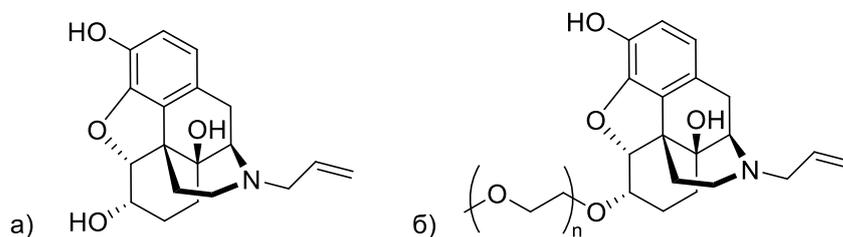


Рисунок 1.4. Структурные формулы а) налоксола и б) налоксегола

Например, состав, содержащий сополимер *N*-изопропилакриламида и этиленгликоля, мезенхимальные стволовые клетки, а также факторы роста (нейротрофический фактор мозга и нейротрофин-3), может быть введен непосредственно в место локализации спинномозговой травмы для регенерации ткани

позвоночника.<sup>[20,21]</sup> Образование гидрогеля на основе данного полимера происходит *in situ*, что позволяет получить поддерживающую матрицу, геометрически соответствующую дефекту, без удаления здоровой ткани и проведения трудоемких исследований по приготовлению геля подходящей формы.

В рассматриваемом примере образование геля происходит за счет термочувствительных свойств поли-*N*-изопропилакриламида (PNIPAM).<sup>[21]</sup> Термочувствительными называются полимеры, способные к значительному изменению своих физико-химических свойств в ответ на незначительное изменение температуры.<sup>[22]</sup> Как правило, термочувствительные полимеры для медицинских применений при нагревании претерпевают фазовый переход: гомогенный раствор полимера в воде расслаивается (мутнеет). Подобное расслоение обусловлено разрушением водородных связей между полимером и водой при нагревании, приводящем к агрегации полимера. В случае PNIPAM расслоение происходит при температурах выше 32 °С. Таким образом, при введении сополимера *N*-изопропилакриламида и этиленгликоля в организм человека происходит агрегация фрагментов PNIPAM, выступающих в качестве физических сшивок для формирования гидрогеля.

Интересно, что сам полиэтиленгликоль также обладает термочувствительными свойствами, однако не может быть использован в медицине без предварительной дериватизации из-за высокого значения температуры фазового перехода (более 100 °С).<sup>[23]</sup> Известно, что понижению температуры перехода способствует введение гидрофобных фрагментов. Так, группой Ю (Yue) был предложен термочувствительный блок-сополимер на основе полиэтиленгликоля ( $M_w = 1000$ ,  $n = 22$ ) и поли-*N*-акрилоил-2,2-диметил-1,3-оксазолидина (PADMO, рис. 1.5а). Было показано, что введение 14–27 звеньев PADMO в структуру полиэтиленгликоля позволяет получать сополимеры с температурой перехода от 20 до 35 °С. Наибольшим потенциалом обладает блок-сополимер PEG<sub>22-*b*</sub>-PADMO<sub>14</sub>, демонстрирующий фазовый переход при 33 °С.

Тем не менее, несмотря на достигнутые результаты, в настоящее время наиболее распространенными термочувствительными полимерами для медицинских целей являются поли-*N*-алкилакриламиды, такие как поли-*N*-изопропилакриламид, или PNIPAM.<sup>[22]</sup> Введение фрагмента полиэтиленгликоля в состав таких полимеров, как правило, используется исключительно для повышения температуры фазового перехода

за счет гидрофилизации исходных полимеров. Однако существенным недостатком PNIPAM является широкий гистерезис (различие) между режимами нагрева и охлаждения, проявляющийся в образовании внутримолекулярных водородных связей после агрегации полимера, затрудняющих обратный процесс растворения полимера при охлаждении (то есть, строго говоря, фазовый переход PNIPAM не является обратимым). В связи с этим разработка новых термочувствительных материалов, лишенных данного недостатка, является актуальной задачей. Например, в качестве альтернативы PNIPAM предложен поли(мет)акрилат метилового эфира олигоэтиленгликоля (POEGMA, рис. 1.5б), демонстрирующий минимальный гистерезис между циклами нагрева и охлаждения. Варьирование степени полимеризации олигоэтиленгликоля в POEGMA позволяет получать полимеры с заданной температурой фазового перехода, а также с увеличенным временем полувыведения, что также является преимуществами данного полимера.

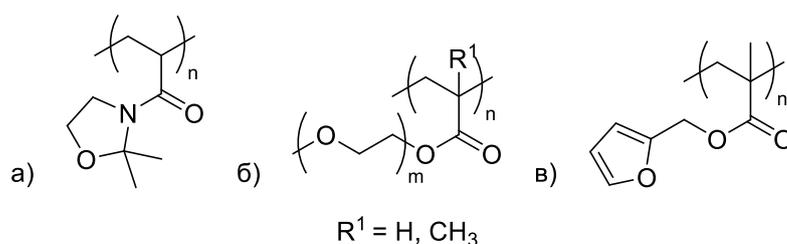


Рисунок 1.5. Структурные формулы а) поли-*N*-акрилоил-2,2-диметил-1,3-оксазолидина (PADMO), б) поли(мет)акрилата метилового эфира олигоэтиленгликоля (POEGMA) и в) полифурфурилметакрилата

POEGMA в составе блок-сополимера с фурфурилметакрилатом (рис. 1.5в) может быть использован для доставки гидрофобных противоопухолевых препаратов, таких как доксорубицин.<sup>[24]</sup> В растворе данный блок-сополимер будет существовать в виде мицелл, имеющих гидрофобное ядро на основе полифурфурилметакрилата и гидрофильную термочувствительную оболочку на основе POEGMA. Наличие гидрофильной «короны» препятствует агрегации мицелл и преждевременному высвобождению гидрофобного лекарственного препарата, захваченного ядром, что позволяет мицеллам продолжительное время находиться в организме и постепенно накапливаться в опухолевых тканях. При повышении температуры выше определенного значения (например, с помощью внешнего локального нагрева) происходит коллапс гидрофильной термочувствительной оболочки с мгновенным

высвобождением лекарственного препарата. Таким образом, достигается высокая концентрация препарата в опухоли без повреждения здоровых тканей.

## 1.2. Пятичленные азотистые гетероциклы: биологическая активность и методы синтеза

Гетероциклические фрагменты пирролидина, оксазолидина, имидазолидина, тиазолидина входят в состав многих лекарственных препаратов. В данном разделе будут рассмотрены основные области применения пятичленных азотистых гетероциклов в медицине, а также подходы к их синтезу.

### 1.2.1. Пирролофуллерены

Производные фуллерена  $C_{60}$  демонстрируют широкий спектр противоопухолевой,<sup>[25]</sup> противовирусной<sup>[26]</sup> и противомикробной активности,<sup>[27]</sup> обусловленной как специфическими, так и неспецифическими взаимодействиями фуллеренов с патогенами.<sup>[26]</sup> Неспецифическая биологическая активность фуллеренов обусловлена их способностью к фотокаталитической (при облучении светом) генерации активных форм кислорода – синглетного кислорода и супероксидного аниона, оказывающих разрушительное действие на патогены.<sup>[25]</sup> Классическим примером специфической биологической активности  $C_{60}$  и его производных является ингибирование протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) благодаря хорошему соответствию диаметров фуллеренового ядра и гидрофобного липофильного канала протеазы, блокирование которого препятствует работе фермента.<sup>[28]</sup> Например, для фуллерен-содержащего гликоконъюгата **1** (рис. 1.6) было показано, что сочетание такого специфического взаимодействия с фотоцитотоксичностью фуллеренов приводит к мишень-селективной фотодеградации ВИЧ-протеазы.<sup>[29]</sup> Присутствующий в структуре гликоконъюгата **1** фрагмент пирролофуллерен-2',5'-дикарбоксилата встречается также в соединении **2** (рис. 1.6), ингибирующем обратную транскриптазу ВИЧ.<sup>[30]</sup>

Генерирование активных форм кислорода фуллеренами может быть использовано в фотодинамической терапии для лечения онкологических заболеваний.<sup>[31]</sup> Основной принцип фотодинамической терапии заключается в накоплении нетоксичного фотосенсибилизатора (в данном случае фуллерена) в клетках опухоли, облучении его светом определенной длины волны и образовании

активных форм кислорода, инициирующих некроз и апоптоз клеток. Наиболее перспективными сенситизаторами среди пирролофуллеренов в данной области являются четвертичные соли **3–5** (рис. 1.7).<sup>[25]</sup>

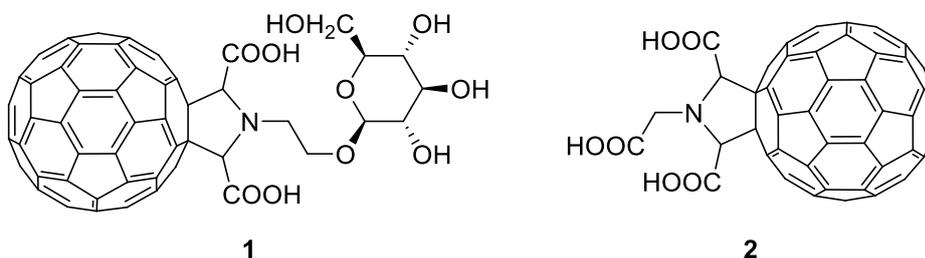
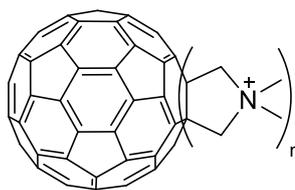


Рисунок 1.6. Структурные формулы пирролофуллеренов **1** и **2**



**3** (n=1), **4** (n=2), **5** (n=3).

Рисунок 1.7. Пирролофуллерены в фотодинамической терапии онкологических заболеваний

Противовирусная активность фуллеренов также связана с образованием активных форм кислорода.<sup>[25]</sup> Особый интерес в данной области представляет инактивация вируса иммунодефицита человека.<sup>[32]</sup> Как было указано ранее, некоторые пирролофуллерены ингибируют протеазу и обратную транскриптазу ВИЧ. Также имеются сообщения об активности пирролофуллеренов против РНК-полимеразы вируса гепатита С – фермента, осуществляющего синтез РНК вируса и являющегося основной мишенью противогепатитных препаратов (рис. 1.8).<sup>[32]</sup>

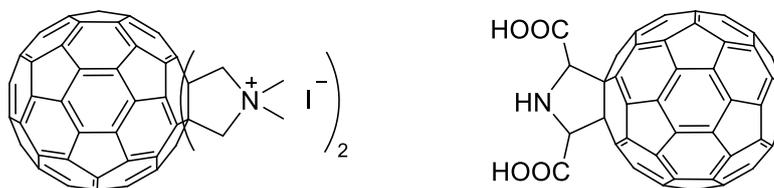


Рисунок 1.8. Пирролофуллерены, демонстрирующие активность против вируса гепатита С

С другой стороны, благодаря протяженной сопряженной системе двойных связей фуллерены способны к эффективному гашению активных форм кислорода – гидроксильного и супероксидного радикалов.<sup>[33]</sup> Электрон-акцепторные свойства фуллерена C<sub>60</sub> обуславливают возможность использования его производных в

медицине в качестве антиоксидантов. Среди пирролофуллеренов в данном направлении наиболее перспективны соединения **6** и **7** (рис. 1.9).

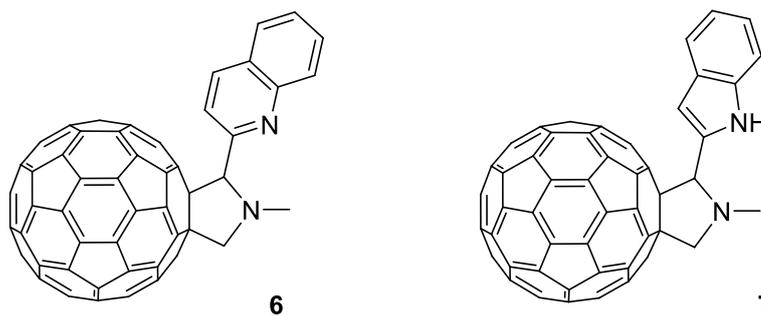


Рисунок 1.9. Пирролофуллерены как антиоксиданты

Как правило, пирролофуллерены получают по реакции Прато, или реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых *in situ*, по кратным связям фуллерена  $C_{60}$  (рис. 1.10).<sup>[33,34]</sup> В качестве источников азометин-илидов могут выступать карбонильные соединения с  $\alpha$ -аминокислотами, имины, азиридины и прочее (рис. 1.10). Реакция азометин-илидов с фуллереном  $C_{60}$  протекает региоселективно с образованием продукта присоединения по [6,6]-связи фуллерена.

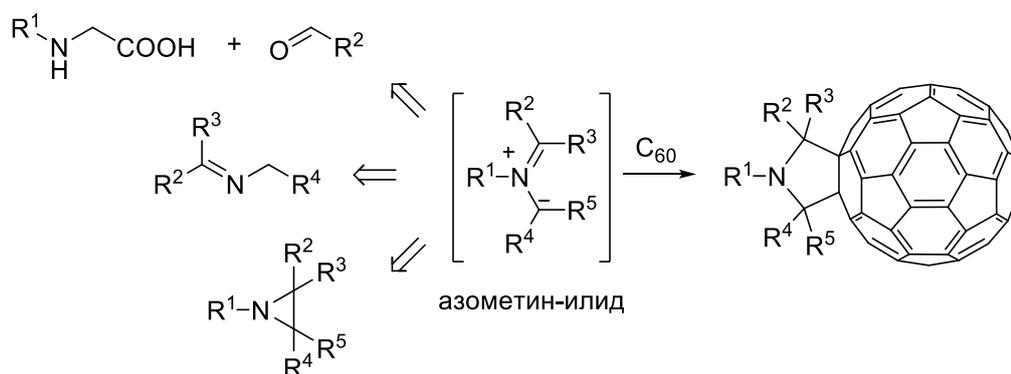


Рисунок 1.10. Реакция Прато как основной метод получения пирролофуллеренов

Наиболее распространенный способ генерирования азометин-илидов в реакции Прато – аминокислотный – заключается в декарбоксилировании иминиевых солей, полученных путем конденсации  $\alpha$ -аминокислот с альдегидами (рис. 1.11).<sup>[34]</sup>

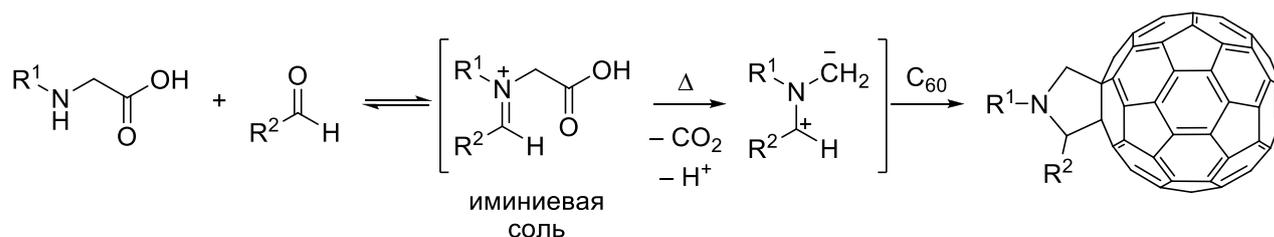


Рисунок 1.11. Аминокислотный вариант реакции Прато

Основное преимущество данного метода заключается в доступности исходных соединений – альдегидов и аминокислот. К недостаткам можно отнести протекание реакции в нестереоселективном режиме. Реакция Прато в аминокислотном варианте толерантна к широкому кругу заместителей, вводимых в  $\alpha$ -положение пирролидинового цикла, и как правило, позволяет получать продукты реакции с хорошими выходами (рис. 1.12).<sup>[34–38]</sup>

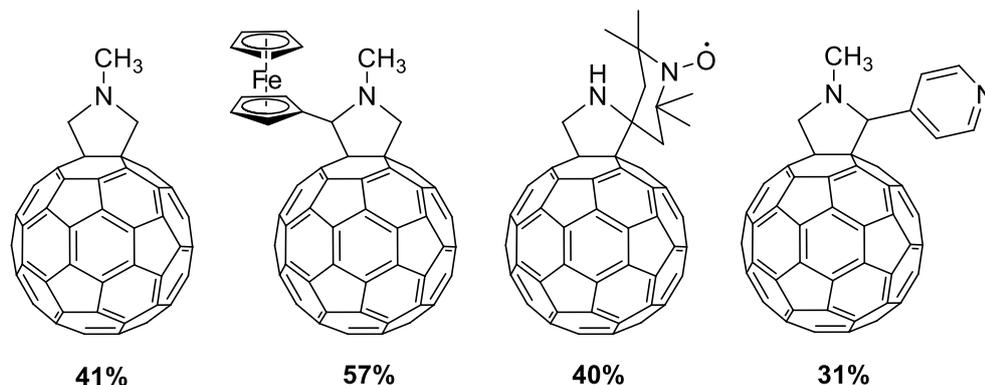


Рисунок 1.12. Пирролофуллерены, полученные по реакции Прато в аминокислотном варианте

Использование азиридинов в качестве источников азометин-илидов позволяет получать пирролофуллерены стереоконтролируемо.<sup>[39]</sup> Термическое раскрытие *цис*-азиридинов в соответствии с правилами Вудварда-Гофмана для согласованных процессов приводит к образованию *S*-азометин-илидов, присоединение которых к фуллерену протекает с сохранением симметрии и дает *транс*-циклоаддукты (рис. 1.13). Реакция протекает стереоспецифично: *транс*-азиридины раскрываются в *U*- и *W*-азометин-илиды, присоединяющиеся к фуллерену с образованием *цис*-пирролофуллеренов (рис. 1.13). Метод позволяет стереоконтролируемо получать пирролофуллерены с выходами 24–58%.<sup>[39]</sup>

### 1.2.2. Пирроло[3,4-*c*]пирролы

Структурный фрагмент пирроло[3,4-*c*]пиррола нередко входит в состав биологически активных молекул.<sup>[40]</sup> Например, соединение **8** (рис. 1.14) ингибирует бромодомены белков семейства ВЕТ, вследствие чего может быть использовано для терапии онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.<sup>[41]</sup> Пирролопиррол **9** (рис. 1.14) является селективным ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1), что обуславливает его противоопухолевую активность.<sup>[42]</sup>

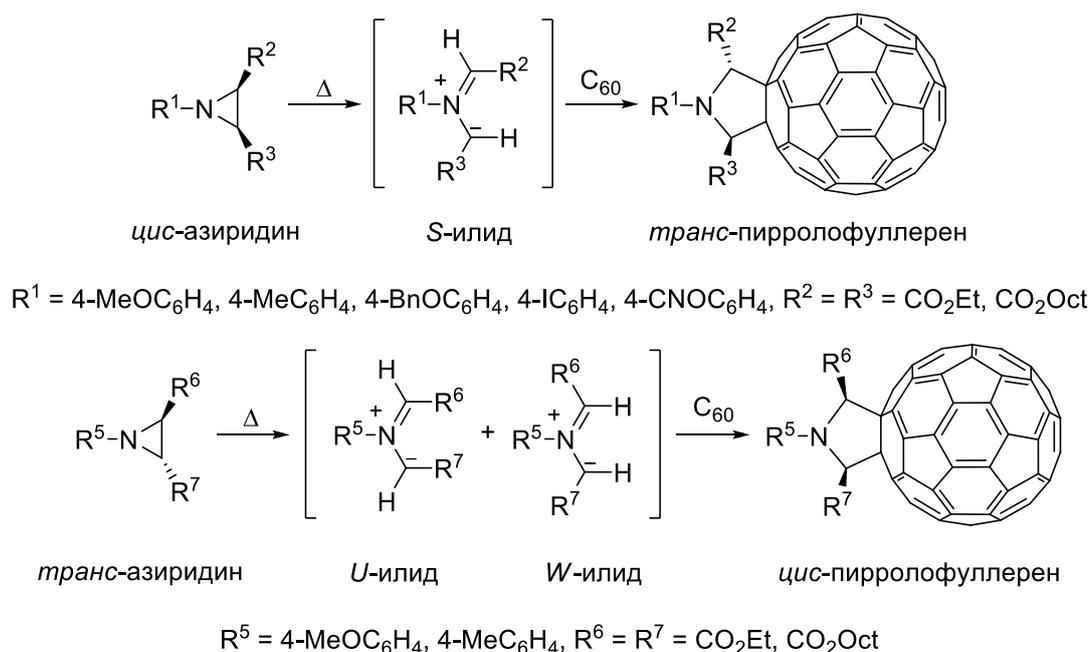


Рисунок 1.13. Азиридины как источники азометин-илидов для реакции Прато

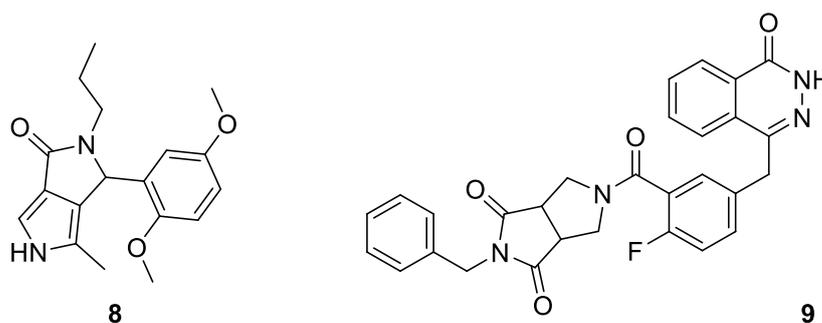


Рисунок 1.14. Структурные формулы пирроло[3,4-с]пирролов 8 и 9

В последние годы особое распространение получили исследования, связанные с оценкой антибактериальной активности соединений этого класса.<sup>[43–45]</sup> Изучив поведение нескольких десятков пирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоксилатов в отношении различных штаммов бактерий, группа Белверена (Belveren) обнаружила, что соединения **10-13** (рис. 1.15) демонстрируют большую активность в отношении *S. aureus*, *A. hydrophila* и *A. baumannii*, чем ампициллин – применяемый на практике антибиотик.

Некоторые ненасыщенные пирроло[3,4-с]пирролы (рис. 1.16) проявляют ингибирующую активность по отношению к циклооксигеназам (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что делает эти соединения перспективными кандидатами для разработки на их основе болеутоляющих препаратов по типу ибупрофена.<sup>[46]</sup>

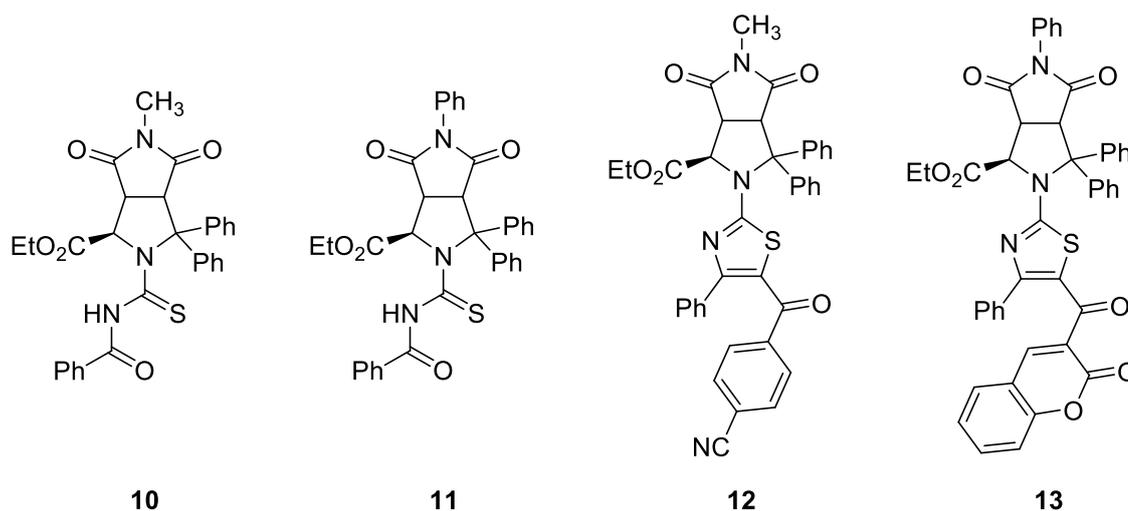


Рисунок 1.15. Структурные формулы пирролопирролов 10-13

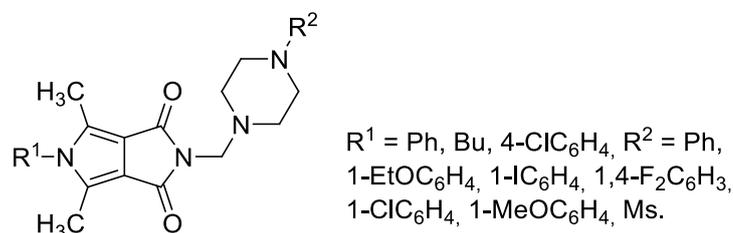


Рисунок 1.16. Ненасыщенные пирролопирролы как ингибиторы циклооксигеназ

Также для ряда ненасыщенных пирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилатов (рис. 1.17) описана инсектицидная активность, вследствие чего такие соединения могут быть использованы для защиты зерна от вредителей.<sup>[47]</sup>

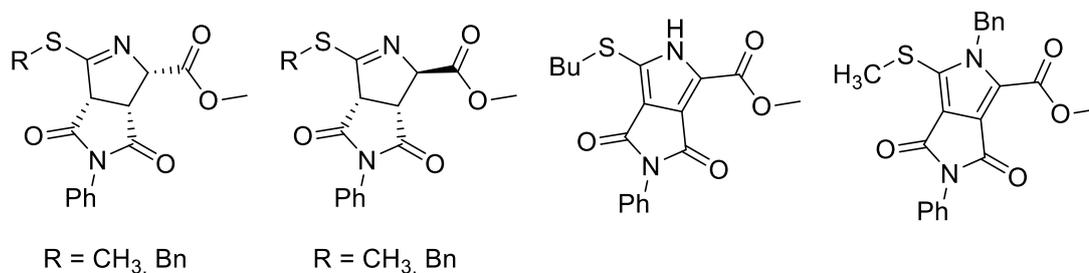


Рисунок 1.17. Ненасыщенные пирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилаты как инсектициды

Наиболее удобный и распространённый метод синтеза пирроло[3,4-*c*]пирролов основан на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых *in situ*, по двойной C=C связи малеимидов (рис. 1.18).<sup>[48,49]</sup> В качестве источников азометин-илидов могут выступать азиридины или имины, в том числе генерируемые *in situ* взаимодействием аминов с альдегидами.

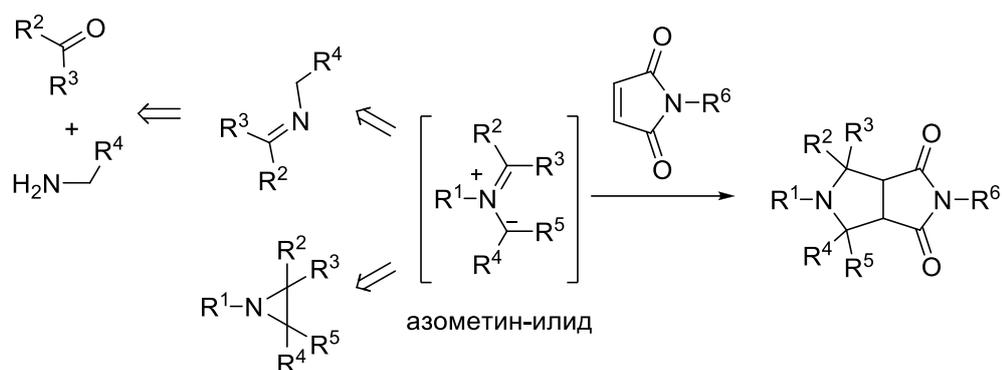


Рисунок 1.18. Общая схема реакции получения пирроло[3,4-с]пирролов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

На практике для генерирования азометин-илидов чаще всего используют имины.<sup>[45,48]</sup> При нагревании или при использовании катализатора исходные имины таутомеризуются в азометин-илиды, которые далее присоединяются по кратным связям диполярофила (рис. 1.19). Как правило, реакция протекает гладко и позволяет получить требуемые пирроло[3,4-с]пирролы с высокими выходами.

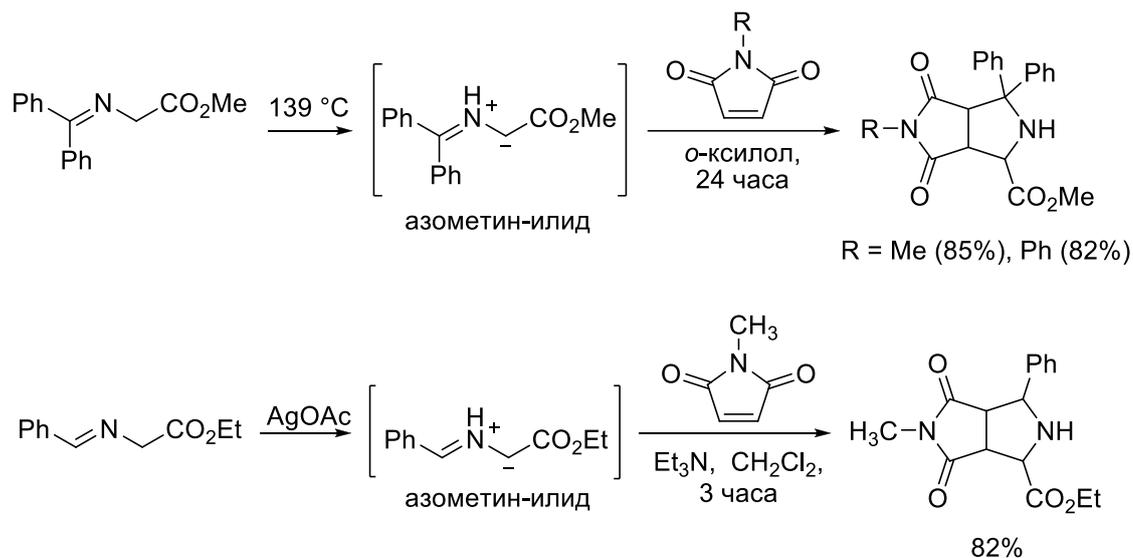


Рисунок 1.19. Имины в качестве источников азометин-илидов для получения пирроло[3,4-с]пирролов

Имины, необходимые для генерирования азометин-илидов, также могут быть получены *in situ* из соответствующих альдегидов и аминов.<sup>[50]</sup> Так, синтез пирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоксилатов **13** (рис. 1.20), замещенных по первому положению также остатком олеиновой, линолевой, арахидоновой или докозагексаеновой кислоты, был осуществлен по многокомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения из соответствующих альдегидов, аминов и малеимидов с выходами 56–90%.

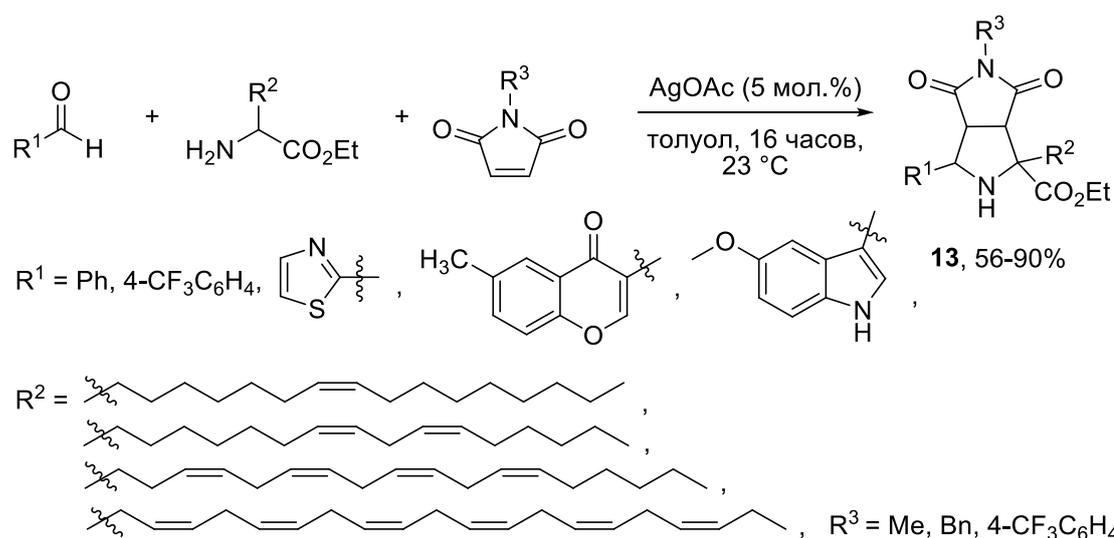


Рисунок 1.20. Многокомпонентная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения пирролопирролов **13**

Методология получения пирроло[3,4-*c*]пирролов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения настолько хорошо разработана, что допускает проведение реакции в энантиоселективном режиме.<sup>[51]</sup> Так, энантиомерно чистые пирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилаты **14** могут быть получены из соответствующих иминов **15** и малеимидов **16** с превосходными выходами и высокими значениями энантиомерных избытков при асимметрическом катализе комплексами (*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинаптила ((*S*)-BINAP) с серебряными солями (рис. 1.21).

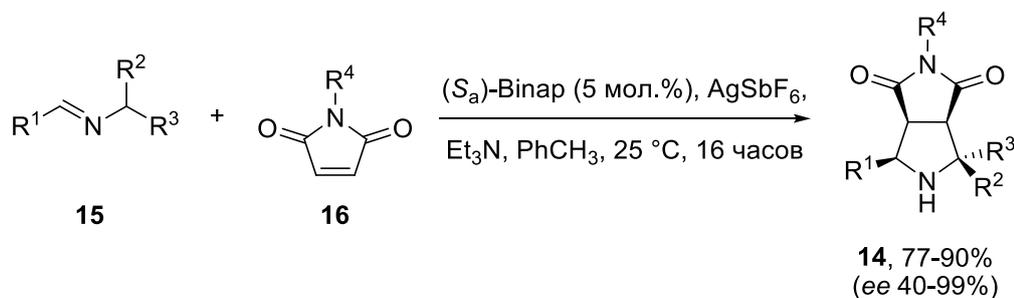


Рисунок 1.21. Энантиоселективный синтез пирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилатов

Применение азиридинов в качестве источников азометин-илидов для получения пирроло[3,4-*c*]пирролов также подробно изучено.<sup>[49]</sup> На примере азиридина **17** и малеимида **18** (рис. 1.22) было показано, что наилучший выход пирролопирролов за наименьшее время удастся получить при использовании микроволнового излучения для нагрева реакционной смеси. Так, кипячение раствора исходных веществ в толуоле

в течение 32 часов дало выход циклоаддукта 65%, в то время как микроволновое облучение той же самой смеси в течение 45 минут (160 Вт, 126 °С) позволило получить пирроло[3,4-*c*]пиррол-1,3-дикарбоксилат **19** с выходом 95%. Отдельно следует отметить, что использование азиридинов в качестве источников азометин-илидов обеспечивает стереоконтролируемый доступ к требуемым пирроло[3,4-*c*]пирролам. Так, при термическом раскрытии *цис*-азиридинов образуются *S*-азометин-илиды, присоединение которых по кратным связям диполярофилов приводит к *транс*-аддуктам (рис. 1.22). Аналогично раскрытие *транс*-азиридинов в *W*- или *U*-илиды приводит к образованию *цис*-аддуктов.

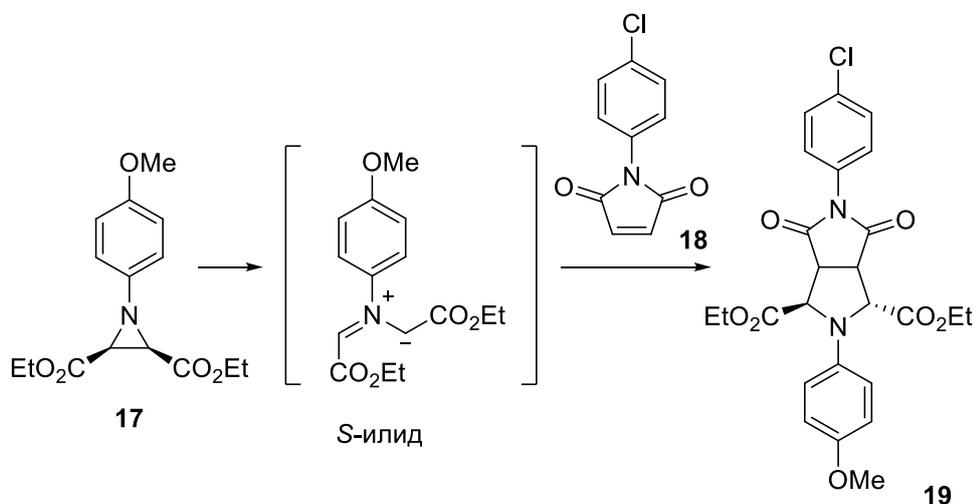


Рисунок 1.22. Использование азиридинов в синтезе пирролопирролов

Ввиду того, что насыщенные производные пирроло[3,4-*c*]пирролов интересны также как удобные прекурсоры непредельных гетероциклов, к настоящему моменту разработан надежный протокол их окисления (рис. 1.23).<sup>[49]</sup> Так, микроволновое облучение раствора соединения **19** в хлорбензоле в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) дает требуемый продукт с выходом 97% всего за 45 минут.

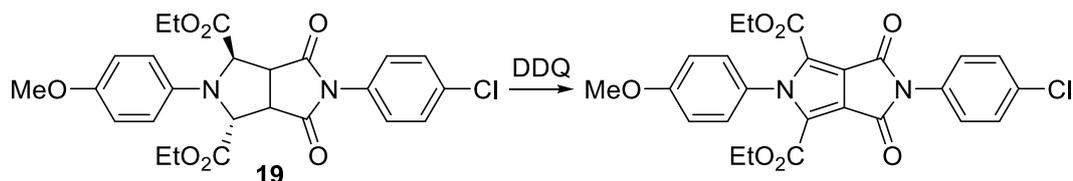


Рисунок 1.23. Окисление насыщенных пирроло[3,4-*c*]пирролов

### 1.2.3. Имидазолидины

Биологически активные производные имидазолидина входят в состав многих лекарственных средств.<sup>[52]</sup> Например, имидазолидин-2,4-дионы, или гидантоины, являются основными компонентами известных противоэпилептических препаратов, таких как фенитоин, фосфенитоин и других (рис. 1.24).

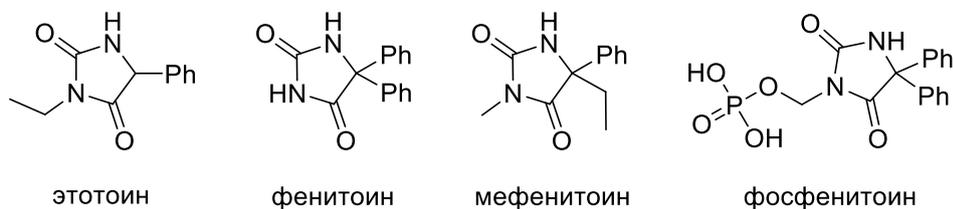


Рисунок 1.24. Имидазолидин-2,4-дионы как противосудорожные средства, используемые в клинической практике

К сожалению, ввиду недостаточной эффективности данных препаратов (80%), а также существующих ограничений на длительность их приема (ввиду появления побочных эффектов), возникает потребность в разработке новых соединений, обладающих противосудорожной активностью. По этой причине относительно недавно группой Чопек (Czopek) были предложены имидазолидин-2,4-дионы **20** и **21** (рис. 1.25), демонстрирующие более широкий спектр противосудорожной активности, чем известный фенитоин.<sup>[53,54]</sup> Наряду с этим ученые предполагают, что гидантоин **22** (рис. 1.25), отличающийся от фенитоина по механизму действия и являющийся антагонистом H<sub>3</sub>-гистаминового рецептора (потенциальная терапевтическая мишень), может быть рассмотрен в качестве шаблона для создания на его основе новых противоэпилептических средств.<sup>[55]</sup>

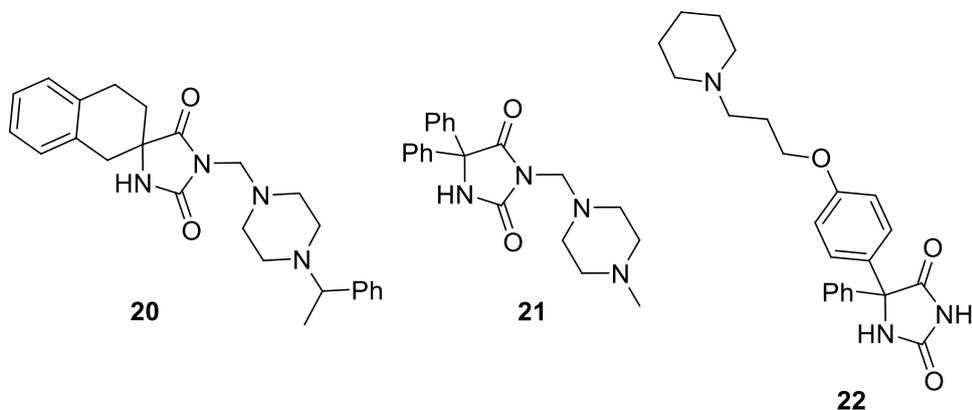


Рисунок 1.25. Имидазолидин-2,4-дионы, исследуемые на противосудорожную активность

Ряд других лекарственных препаратов также содержит имидазолидин-2,4-дионы в качестве активных действующих веществ (рис. 1.26).<sup>[52]</sup> Так, азимилид используется для контроля нарушений сердечного ритма, нитрофурантоин обладает противомикробным действием и применяется для лечения инфекций мочевыводящих путей, дантриум служит для профилактики и терапии гипертермии, а нилутамид – для лечения рака предстательной железы.

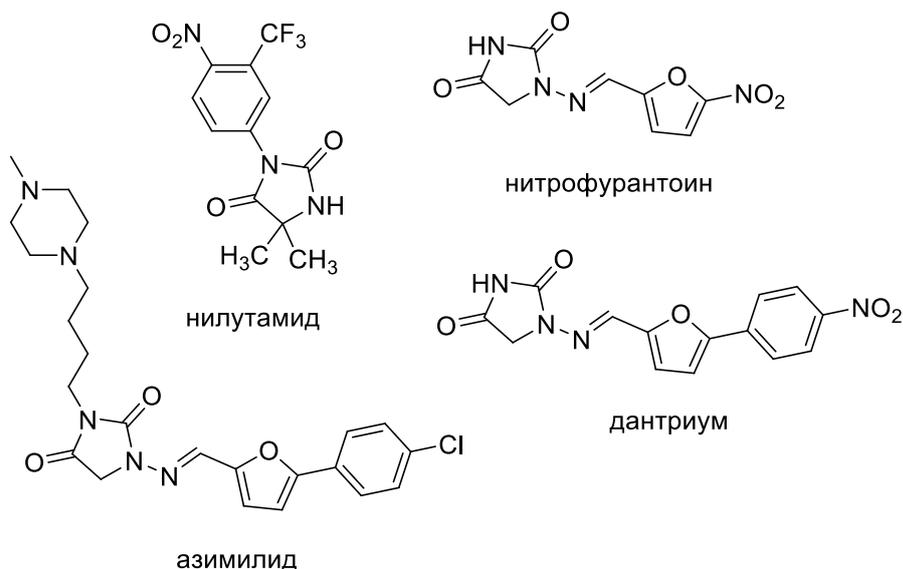


Рисунок 1.26. Производные гидантоина в составе известных лекарственных средств

Аналогично имидазолидин-4-оны нередко входят в состав лекарственных препаратов (рис. 1.27).<sup>[56]</sup>

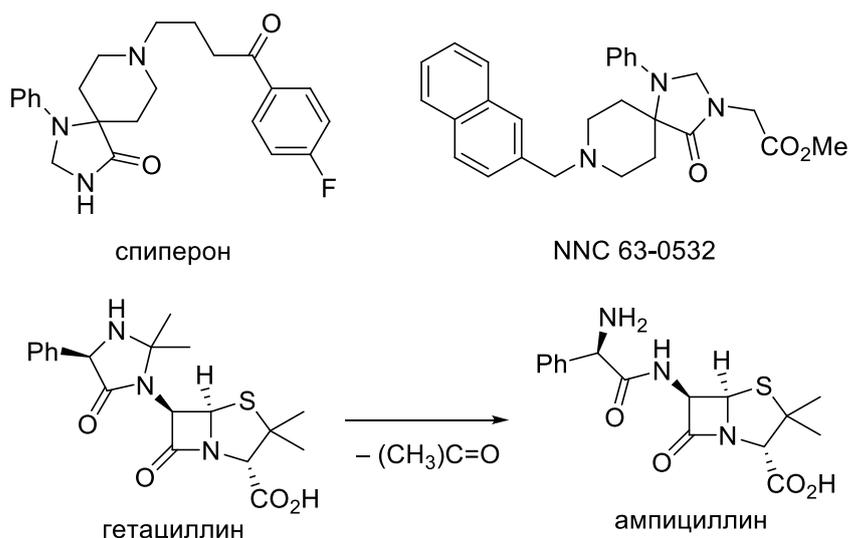


Рисунок 1.27. Имидазолин-4-оны в составе лекарственных препаратов

Спиперон используется для лечения шизофрении, NNC 63-0532 является перспективным болеутоляющим средством, а гетациллин в качестве пролекарства

входит в состав антибактериального препарата. Пролекарства не обладают биологической активностью, однако способны в физиологической среде метаболизироваться до активных веществ. Так, высвобождая ацетон, гетациллин превращается в ампициллин – известный антибиотик  $\beta$ -лактаминового ряда (рис. 1.27).

Имидазолидин-4-карбоксилаты известны как антигипертензивные средства.<sup>[57]</sup> Так, имидаприл (рис. 1.28) применяется для лечения хронической сердечной недостаточности с 1993 года. Наряду с некоторыми производными пролина имидаприл является дикарбоксилат-содержащим ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что обуславливает его гипотензивный эффект.

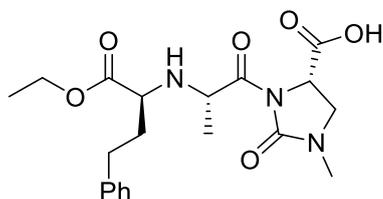


Рисунок 1.28. Структурная формула имидаприла

Ряд производных имидазолидина используется в качестве противомикробных стабилизаторов в составе косметических средств (рис. 1.29).<sup>[58]</sup> За счет медленного высвобождения формальдегида такие соединения делают окружающую среду менее благоприятной для микроорганизмов.

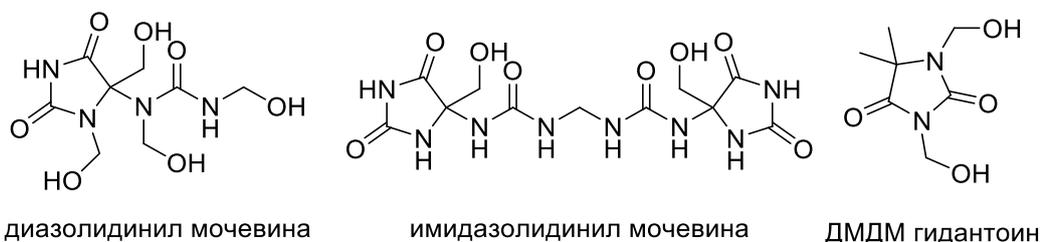


Рисунок 1.29. Имидазолидины как противомикробные агенты

Имидазолидины могут быть получены конденсацией карбонильных соединений с 1,2-диаминами (рис. 1.30) или по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых *in situ*, по кратным  $C=N$  связям диполярофилов.<sup>[59,60]</sup> Наиболее часто в качестве диполярофилов для синтеза имидазолидинов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения используют имины (рис. 1.31).<sup>[60]</sup> Как правило, реакция протекает гладко и дает требуемые имидазолидины с высокими выходами.

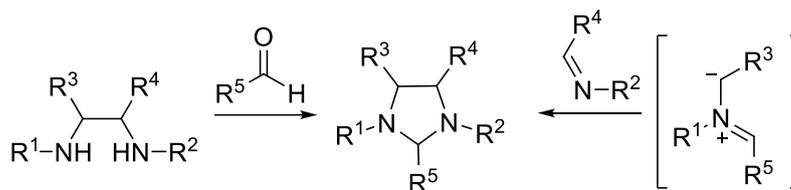
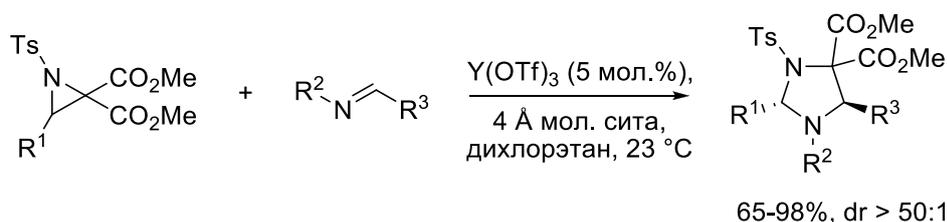


Рисунок 1.30. Методы синтеза имидазолидинов

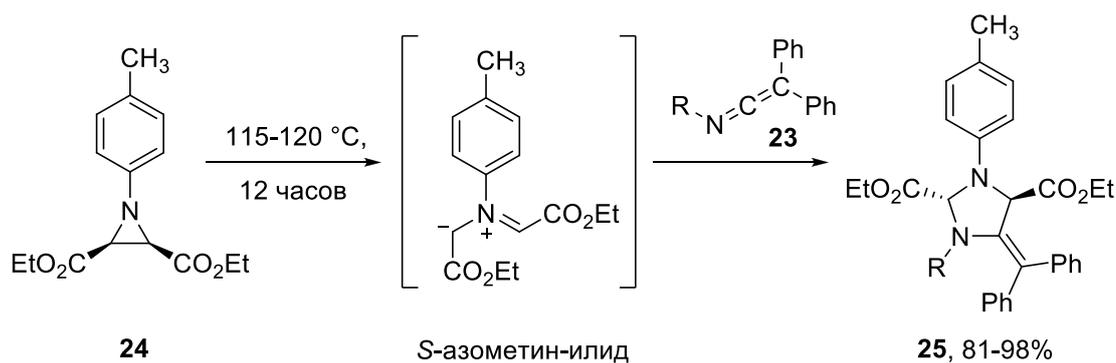
Каталитический вариант 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых промотируемым кислотами Льюиса раскрытием азиридинового цикла, к имиnam позволяет диастереоселективно получать 2,5-*транс*-замещенные имидазолидины.



$R^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Bn, Ph},$   
 $R^3 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 2\text{-F-4-BrC}_6\text{H}_3, \text{Ph}, 4\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-furyl}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4.$

Рисунок 1.31. Получение имидазолидинов взаимодействием азиридинов с иминами

В последнее время значительный интерес вызывает использование гетерокумуленов в качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.<sup>[61]</sup> Например, относительно недавно было изучено взаимодействие кетениминов **23** с азиридином **24** (рис. 1.32).



$R = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4$

Рисунок 1.32. Получение имидазолидинов взаимодействием азиридинов с кетениминами

Было показано, что в отсутствие растворителя реакция азометин-илидов, генерируемых *in situ* термоллизом C-C связи азиридина **24**, с кетениминами **1** протекает хемоселективно с образованием продуктов присоединения по C=N связи кетенимина.

Также реакция протекает стереоселективно: использование стереоизомерно чистого *цис*-азиридина **24**, при нагревании дающего *S*-азометин-илид, позволяет получать исключительно *транс*-2,4-дизамещенные имидазолидины **25**.

#### 1.2.4. Оксазолидины

Производные оксазолидина обладают широким спектром фармакологического действия и могут выступать в качестве антибактериальных, противосудорожных, противовоспалительных и противоопухолевых средств.<sup>[62]</sup>

Наиболее выраженным противомикробным действием обладают оксазолидин-2-оны.<sup>[63]</sup> Так, линезолид (рис. 1.33) – первый синтетический антибиотик ряда оксазолидинонов, одобренный FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2000 году, применяется для лечения тяжелых инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей и пневмонии.

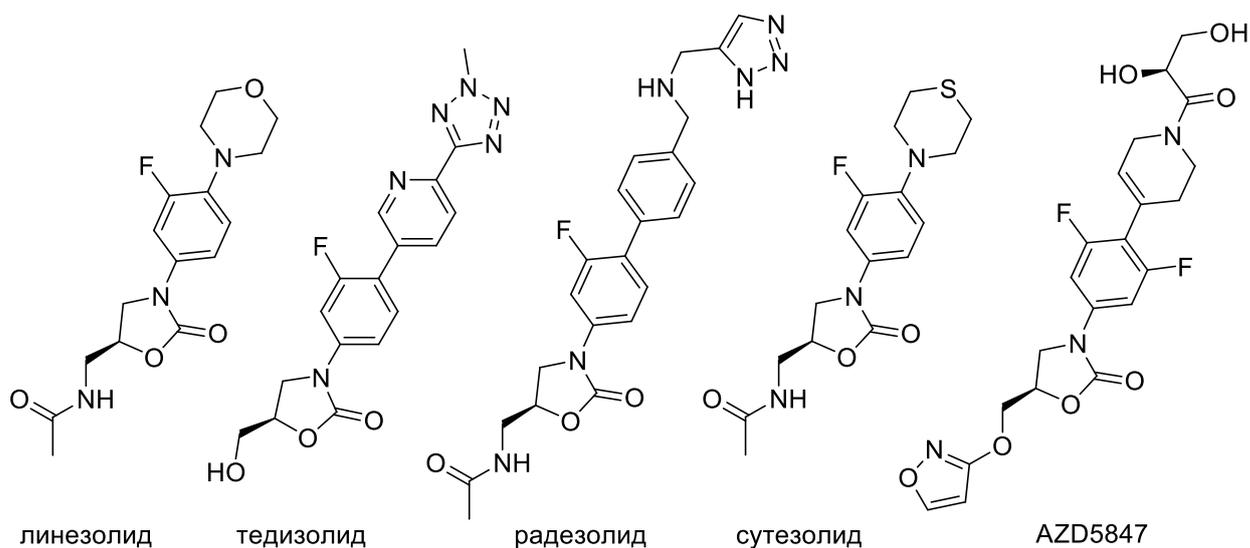


Рисунок 1.33. Оксазолидин-2-оны в качестве антибактериальных средств

Коммерческий успех линезолида обусловлен его действием против устойчивых к другим синтетическим антибиотикам грамположительных штаммов бактерий, в том числе метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), бактерий *S. pneumoniae* и ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE).

К настоящему моменту для лечения острых бактериальных инфекций кожи и мягких тканей агентством FDA также одобрен структурный аналог линезолида – тедизолид (рис. 1.33).<sup>[63]</sup> Еще три оксазолидинона (радезолид, сутезолид, AZD5847) находятся в стадии клинических испытаний.

Однако, несмотря на достигнутые успехи, разработка оксазолидиноновых антибиотиков продолжается в связи с появлением новых лекарственно резистентных штаммов бактерий. В частности, группой Чана (Jiang)<sup>[64]</sup> относительно недавно был предложен 3-аминооксазолидин-2-он **26** (рис. 1.34), обладающий активностью против бактерий *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (синегнойная палочка), традиционно устойчивых к применяемым на практике антибиотикам. Биариллоксазолидинон **27**, полученный группой Ву (Wu),<sup>[65]</sup> продемонстрировал значительную активность против ряда грамположительных бактерий, значительно превышающую активность линезолида. Соединение **27** также оказалось эффективно против линезолид резистентного энтерококка *E. Faecium*.

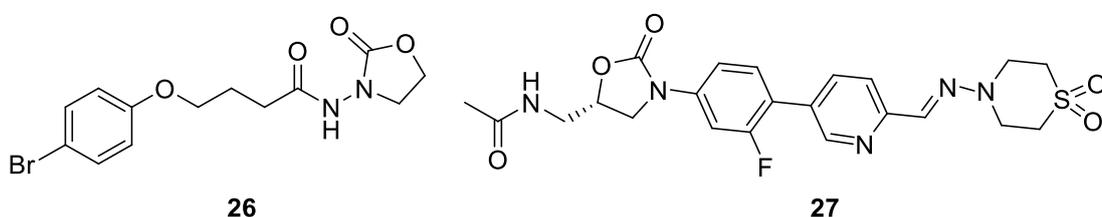


Рисунок 1.34. Оксазолидины, активные против лекарственно резистентных штаммов бактерий

Производные оксазолидина также проявляют противоопухолевую активность.<sup>[66]</sup> Так оксазолидиноны **28**, **29** (рис. 1.35) подавляют рост опухолевых клеток HeLa и H1299, оксазолины **30**, **31** ингибируют рост клеток карциномы толстой кишки человека HT29, карциномы молочной железы MDAMB-231, фибросаркомы человека HT1080 и мышинной меланомы M21.<sup>[67]</sup> Исследователи также отмечают, что соединения **30**, **31** проявляют повышенную цитотоксичность в отношении клеток, характеризующихся истощением митохондриальной ДНК, приводящим к химиорезистентности. Таким образом, данные оксазолины являются многообещающими молекулами для разработки новых противоопухолевых агентов, нацеленных на устойчивые к химиотерапии раковые клетки.

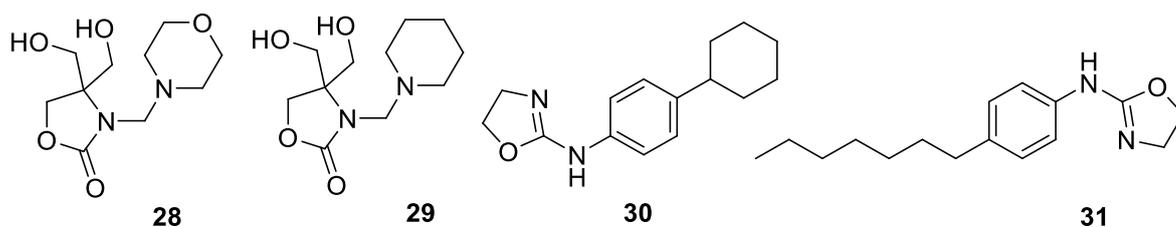


Рисунок 1.35. Оксазолидины как цитостатические агенты

Производные оксазолидина также известны в качестве эффективных противосудорожных агентов.<sup>[62]</sup> Так, противоэпилептический препарат на основе триметадиона (рис. 1.36), одобренный FDA, применяется для лечения абсансов (малых припадков) в случае резистентности к другим лекарственным средствам. Ввиду токсичности триметадиона препарат имеет ограниченное применение.

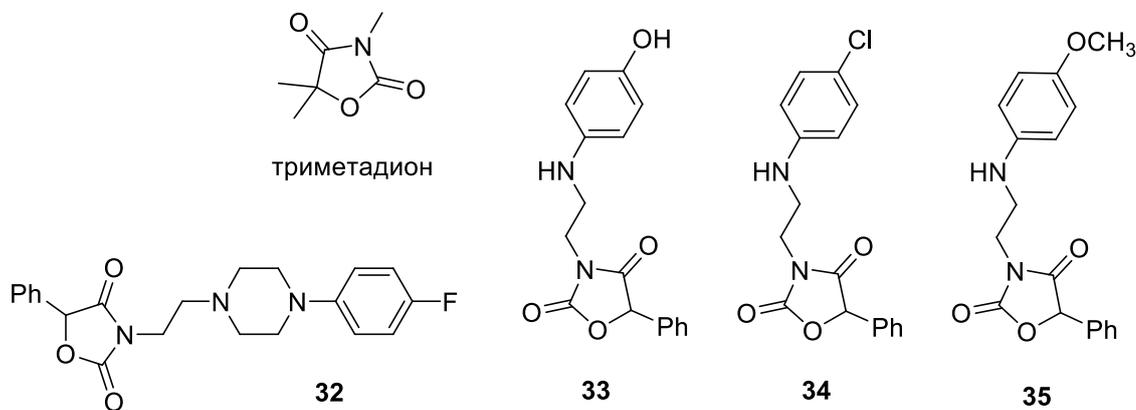


Рисунок 1.36. Оксазолидины как противосудорожные агенты

Противосудорожная активность структурных аналогов триметадиона также была изучена.<sup>[68]</sup> Было показано, что оксазолидин-2,4-дионы **32–35** (рис. 1.36) эффективно подавляют тонико-клонические судороги (тип эпилептического приступа), не вызывая нейротоксических эффектов. Дополнительно учеными было оценено сродство оксазолидин-2,4-диононов **32–35** к серотониновым рецепторам 5-НТ<sub>1А</sub> и 5-НТ<sub>2А</sub>, оказывающим влияние на различные неврологические процессы. Было установлено, что соединения **32–35** полностью блокируют действие рецептора 5-НТ<sub>1А</sub>, а соединения **33** и **34** – действие рецептора 5-НТ<sub>2А</sub>. Авторы предполагают, что такое взаимодействие оксазолидиндиононов с серотониновыми рецепторами может существенно влиять на течение судорожного процесса.

Взаимодействие производных оксазолидина с серотониновыми рецепторами также обуславливает их применение в качестве антимигренозных средств.<sup>[69]</sup> Селективный агонист (увеличивающий отклик рецептора) серотониновых рецепторов 5-НТ<sub>1В</sub> и 5-НТ<sub>1D</sub> – золмитриптан (рис. 1.37) – одобрен FDA и применяется для купирования приступов мигрени с 1997 года.

Производные оксазолидина также могут быть использованы для создания противовоспалительных препаратов.<sup>[70]</sup> На основании анализа отеков лап крыс группой Вэлстеда (Welstead) было показано, что соединения **36**, **37** и **38** (рис. 1.38а)

демонстрируют высокие значения противовоспалительной активности: 37, 26 и 39% (20 мг/кг перорально) соответственно против 27% (40 мг/кг перорально) для фенилбутазона (рис. 1.38б) – известного противовоспалительного средства.

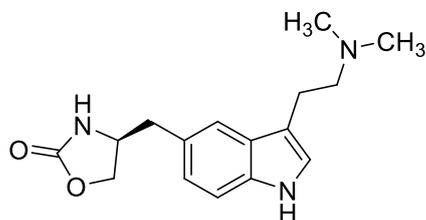


Рисунок 1.37. Структурная формула золмитриптана – антимигренозного средства

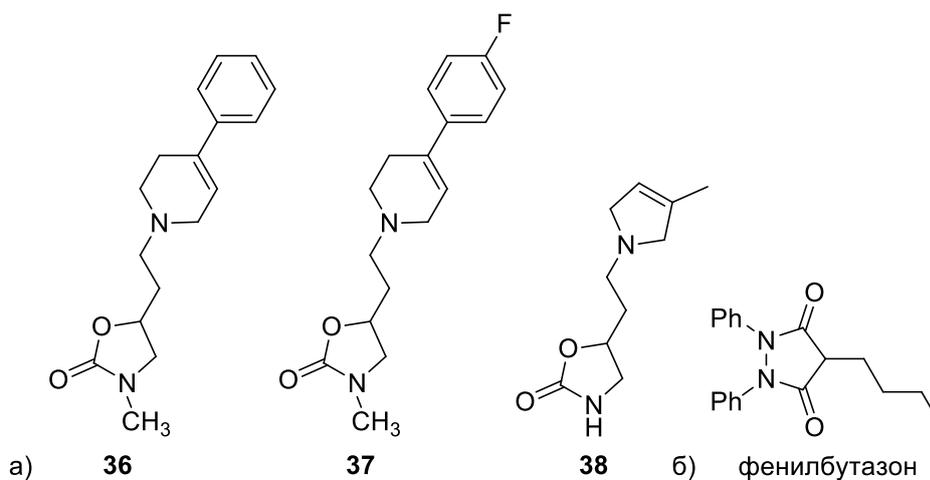


Рисунок 1.38. а) Оксазолидины как противовоспалительные агенты, б) структурная формула фенилбутазона

Интересно, что расщепление фрагмента оксазолидина, входящего в состав фармацевтической субстанции, может быть использовано для направленной доставки лекарств.<sup>[71]</sup> Группой Влахова (Vlahov) разработаны и синтезированы конъюгаты типа антитело-лекарственное средство на основе пирролобензодиазепинов и их димеров для применения в химиотерапии (рис. 1.39). Ввиду того, что пирролобензодиазепины в виде индивидуальных соединений токсичны, их применение возможно только в виде конъюгатов с направляющими лигандами (антителами). В качестве линкера между антителом и лекарственным средством выступает фрагмент оксазолидина, замещенный по *N*-положению фрагментом, содержащим дисульфидную связь. При попадании в клетку-мишень линкерная система расщепляется, оксазолидиновый фрагмент гидролизуется с образованием альдегида, взаимодействие которого с ароматическим амином дает требуемый диазепиновый фрагмент (рис. 1.39). Таким образом лекарственный фрагмент биспирролобензодиазепина оказывается доставлен в целевую

клетку. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* демонстрируют минимальную токсичность предложенных конъюгатов.

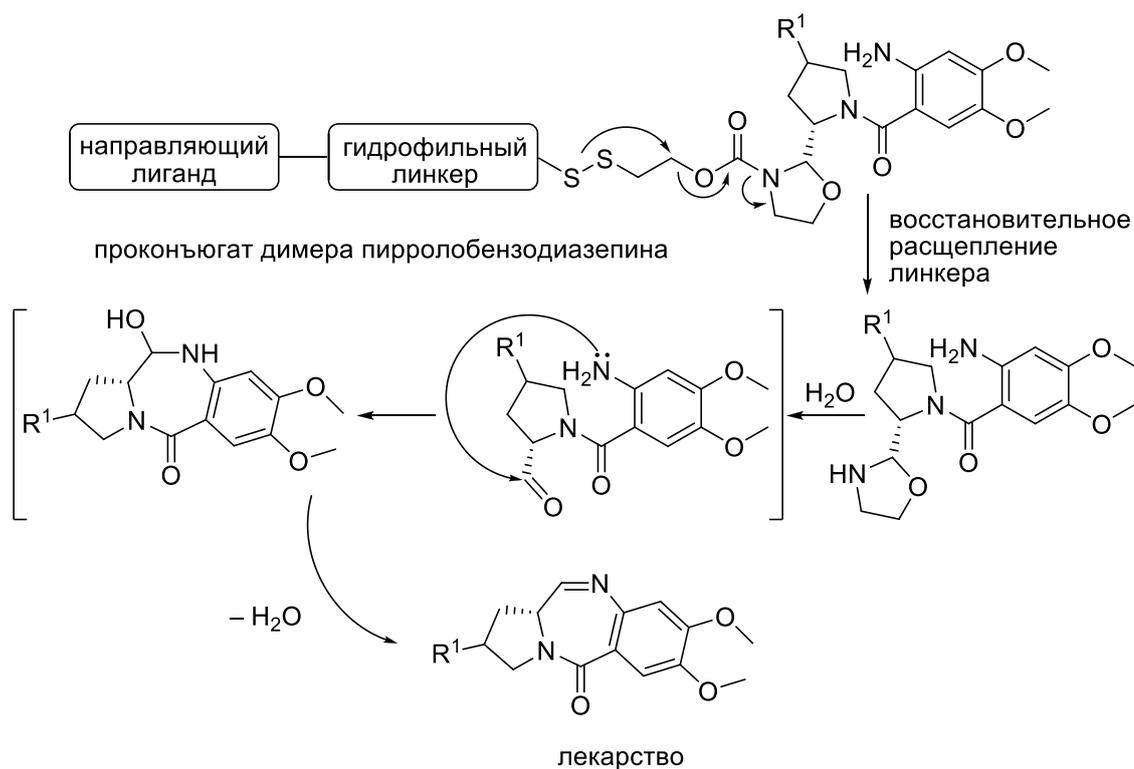


Рисунок 1.39. Оксазолидины в системах доставки лекарств

Распространенным методом получения оксазолидинов является 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов по кратным связям карбонил-содержащих диполярофилов (рис. 1.40).<sup>[72]</sup> В качестве диполярофилов могут выступать альдегиды, кетоны, кетены, сложные эфиры и ангидриды. Источниками азометин-илидов могут служить имины, в том числе получаемые *in situ* из соответствующих альдегидов и аминов, азиридины, силлилметиламины и другие. Ввиду большого объема фактологического материала в данном разделе в качестве источников азометин-илидов будут рассмотрены только азиридины.

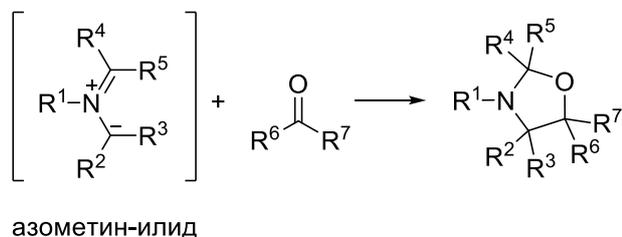


Рисунок 1.40. Получение оксазолидинов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Впервые взаимодействие азометин-илидов, генерируемых термическим раскрытием азиридинов, с альдегидами было описано Хьюсеном (Huisgen) в 1967.<sup>[73]</sup>

Нагревание *транс*-азиридина **39** в присутствии бензальдегида приводило к образованию смеси диастереомерных оксазолидинов **40**, **41** и **42** в соотношении 4:2:1 (рис. 1.41). Подобное поведение может быть объяснено изомеризацией образующихся при электроциклическом раскрытии азиридина **39** *U*- и *W*-азометин-илидов в более устойчивые *S*-илиды, присоединение которых по карбонильной группе бензальдегида приводит к образованию побочных продуктов **41** и **42**.

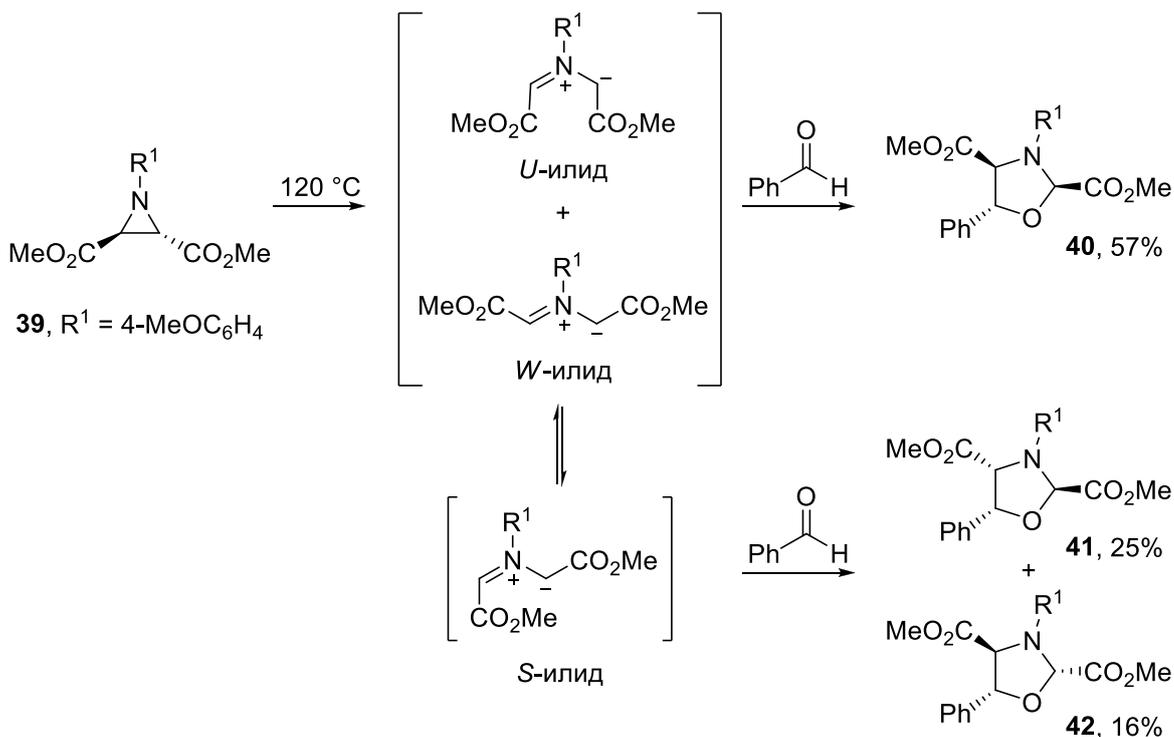
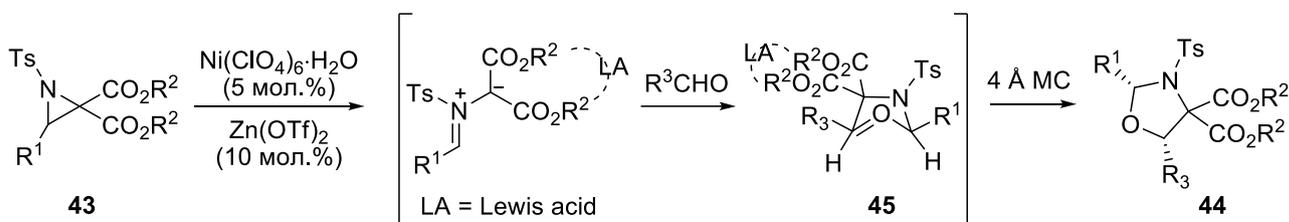


Рисунок 1.41. Взаимодействие азиридинов с альдегидами

Предложенный способ получения оксазолидинов широко распространен ввиду простоты проведения реакции и доступности исходных веществ, однако имеет существенный недостаток в виде недостаточной диастереоселективности реакции.<sup>[72]</sup> Элегантным решением данной проблемы может быть использование каталитического варианта реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с применением кислот Льюиса для раскрытия азиридинового цикла (рис. 1.42). Группой Чжана (Jiang) установлено,<sup>[74]</sup> что взаимодействие *N*-тозилазиридин-2,2-дикарбоксилатов **43** с ароматическими альдегидами в присутствии перхлората никеля или трифлата цинка приводит к образованию исключительно *цис*-2,5-дизамещенных оксазолидинов **44**. Авторы предполагают, что высокая диастереоселективность реакции обусловлена строением переходного состояния **45**.



$R^1 = \text{Ph, 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me, Et, } i\text{Pr}$   
 $R^3 = \text{Ph, 3-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-furyl, 1-naphthyl, (E)-Ph-CH=CH, 3,4,5-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_4$

Рисунок 1.42. Промотируемое кислотами Льюиса циклоприсоединение азометин-илидов к альдегидам

В качестве диполярфилов помимо альдегидов могут также использоваться кетоны и кетены.<sup>[72]</sup> Взаимодействие азиридинов с кетонами, как правило, протекает гладко, в то время как использование кетенов в качестве диполярфилов несколько затруднено в связи с возможностью присоединения азометин-илидов как по C=O, так и по C=C связи диполярфила (рис. 1.43). Так, азиридин **46** при взаимодействии с кетеном **47** дает смесь требуемого оксазолидина **48** и примесного пирролидинона **49** в соотношении 4:1.<sup>[75]</sup> При этом образование пирролидинона не наблюдается при использовании в качестве диполярфила незамещенного кетена **50**.

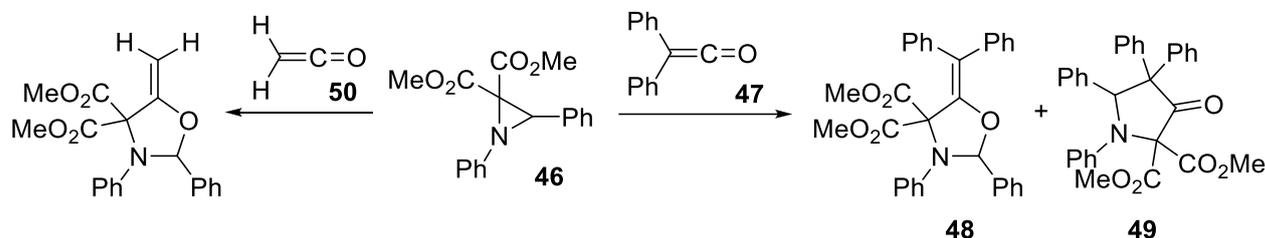


Рисунок 1.43. Взаимодействие азиридинов с кетенами

### 1.2.5. Тиазолидины

Известно, что некоторые представители насыщенных 1,3-тиазолов обладают выраженной биологической активностью,<sup>[76–78]</sup> причем особый интерес представляют производные 1,3-тиазолидин-4-карбоновой кислоты и 1,3-тиазолидин-2,4-дикарбоновой кислоты.<sup>[79–81]</sup> Такие производные 1,3-тиазола могут быть использованы в качестве строительных блоков в синтезе антибиотиков<sup>[82]</sup> и иммуномодулирующих препаратов,<sup>[83]</sup> а также выступать в качестве внешних источников L-цистеина.

Интерес исследователей к насыщенным 1,3-тиазолам в первую очередь обусловлен тем, что фрагмент тиазолидин-4-карбоновой кислоты входит в состав

антибиотиков  $\beta$ -лактамого ряда, а именно пенициллинов (рис. 1.44).<sup>[82]</sup> Несмотря на то, что антибактериальная активность пенициллинов обусловлена именно фрагментом  $\beta$ -лактама, а не тиазолидин-4-карбоновой кислотой, наличие последней в структуре антибиотика значительно повышает его активность, по сравнению с моноциклическими  $\beta$ -лактами. Некоторые известные представители класса пенициллинов приведены в таблице 1.2.

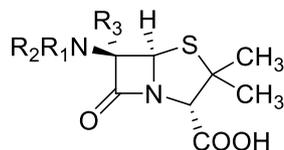
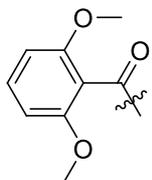
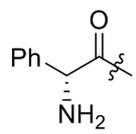
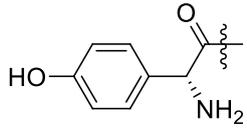


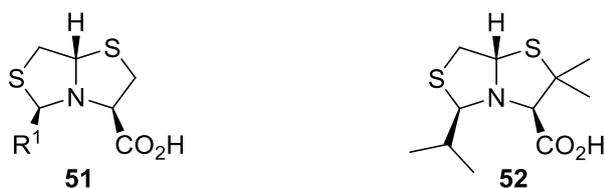
Рисунок 1.44. Общая формула соединений класса пенициллинов

Таблица 1.2. Некоторые представители класса пенициллинов

Название	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Пенициллин G	PhCH <sub>2</sub> CO	H	H
6-APA	H	H	H
Пенициллин V	PhOCH <sub>2</sub> CO	H	H
Метициллин		H	H
Ампициллин		H	H
Амоксициллин		H	H

Интенсивное использование  $\beta$ -лактаменных антибиотиков в медицине неизбежно привело к появлению устойчивых к ним штаммов бактерий, поэтому в настоящий момент ведутся исследования по разработке аналогов, активных против резистентных бактерий. Так, группой Мартинес (Martínez) и Вильямил (Villamil)<sup>[84]</sup> в качестве альтернативы пенициллинам были предложены бистиазолидины **51**, **52** (рис. 1.45). Эти соединения обладают широким спектром антибактериальной активности, в том числе

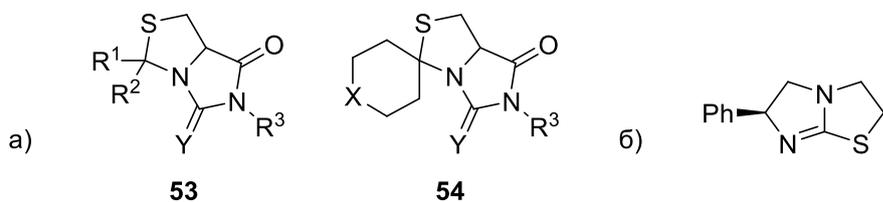
и против  $\beta$ -лактамаз – продуцируемых бактериями ферментов, обеспечивающих резистентность к  $\beta$ -лактамным антибиотикам.



$R^1 = \text{H, Et, } i\text{Pr, CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{Ph,}$   
 $3\text{-Tol, } 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Рисунок 1.45. Бистиазолидины как аналоги  $\beta$ -лактамных антибиотиков

Также тиазолидин-4-карбоксилаты могут выступать в качестве строительных блоков в синтезе иммуномодулирующих препаратов – биологически активных веществ, активирующих или подавляющих иммунную систему. Для производных тиазолидин-4-карбоновой кислоты иммуномодулирующие свойства подробно изучены на примере бицикло[3.3.0]октанов **53**, **54** (рис. 1.46а).<sup>[83]</sup> Было показано, что тиазабициклооктаны **53**, **54** проявляют значительную стимулирующую активность, превышающую значения активности для известных иммуностимуляторов, таких как левамизол (рис. 1.46б). Авторы работы предполагают, что высокая иммуномодулирующую активность соединений **53**, **54** обусловлена наличием оксо-групп в положениях 6,8 гидантоинового цикла.



$R^1 = \text{H, CH}_3, R^2 = \text{H, CH}_3, \text{COOCH}_3, R^3 = \text{Ph, } 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, \text{Me, Bu, cyclohexyl, Bn, X = Bn, NCH}_3, \text{NBn, N}(\text{CH}_2)_2\text{Ph, Y = O, S}$

Рисунок 1.46. Структурные формулы а) бицикло[3.3.0]октанов **53**, **54** и б) левамизола

Более того, 3-(L-пирроглутамил)-L-тиазолидин-4-карбоновая кислота (рис. 1.47) и ее соли запатентованы для использования в составе иммуностимулирующих лекарственных средств.<sup>[85]</sup> Также отмечено, что такие амидные производные тиазолидин-4-карбоновой кислоты способны уменьшать токсическое действие парацетамола на печень крыс. Механизм защиты печени тиазолидин-4-карбоновыми кислотами был подробно изучен.<sup>[86]</sup> Незамещенная L-тиазолидин-4-карбоновая кислота под действием митохондриальной пролин оксидазы в печени

метаболизируется до *N*-формил-*L*-цистеина, который далее гидролизуется до *L*-цистеина. Известно, что некоторые соединения, содержащие свободные тиольные группы, в том числе *L*-цистеин, обеспечивают защиту печени от токсического действия лекарств, например парацетамола. Таким образом, тиазолидин-4-карбоновая кислота выступает в качестве пролекарства.

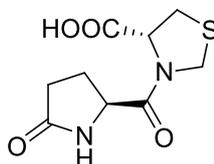


Рисунок 1.47. Структурная формула 3-(*L*-пирроглутамил)-*L*-тиазолидин-4-карбоновой кислоты

Однако, для незамещенной тиазолидин-4-карбоновой кислоты, как и для *L*-цистеина, описано токсическое действие на организм человека, поэтому в настоящий момент в качестве источников *L*-цистеина активно исследуются производные тиазолидин-4-карбоновой кислоты (рис. 1.48).<sup>[87]</sup> Группа Байрама (Baigam) исследовала поведение соединений **55** в различных средах, в том числе имитирующих физиологические. Образцы исследуемых тиазолидинов растворяли в 5%-ном водном растворе ДМСО, метаноле, натрий-фосфатном буфере или в 0.1 М фосфорной кислоте и анализировали с помощью ВЭЖХ спустя 50 минут после смешения. Было показано, что для всех образцов наблюдается раскрытие цикла с образованием *L*-цистеина и соответствующего бензальдегида.

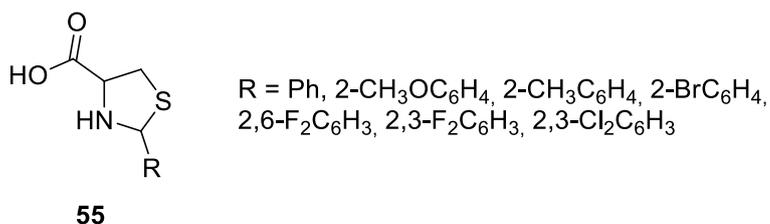


Рисунок 1.48. 2-Арилзамещенные тиазолидин-4-карбоновые кислоты как источники *L*-цистеина

Исследователи также проанализировали антиокислительные свойства тиазолидинов **55** с использованием дифенилпикрилгидразила. За счет высвобождения *L*-цистеина, имеющего в своем составе свободную тионильную группу, соединения **55** показали более высокую антиоксидантную активность, чем ионол (2,6-дитретбутил-4-метилфенол) – известный антиоксидант, используемый для сравнения.

Высвобождение цистеина при раскрытии тиазолидинового цикла также лежит в основе создания косметических средств, осветляющих кожу.<sup>[88]</sup> Известно, что цистеин

подавляет образование пигментов черно-коричневого цвета – эумеланинов. Однако, использование цистеина и его производных в составе косметических средств затруднено в связи с их нестабильностью и неприятным запахом. Группой Амино (Amino) было предложено использовать *N*-ацетил-2-метилтиазолидин-2,4-дикарбоновую кислоту (рис. 1.49) в качестве стабильного производного цистеина, обеспечивающего его пролонгированное высвобождение. После успешного прохождения испытаний по подавлению меланогенеза в меланоцитах *in vitro*, *N*-ацетил-2-метилтиазолидин-2,4-дикарбоновая кислота была рекомендована к использованию в качестве отбеливающего агента. Кислота остается стабильной в фосфатном буфере при 70 °С в течение 5 дней, а также имеет менее выраженный запах, чем цистеин.

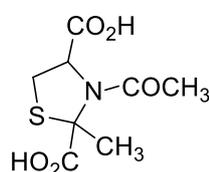


Рисунок 1.49. Структурная формула *N*-ацетил-2-метилтиазолидин-2,4-дикарбоновой кислоты

Также установлено, что тиазолидинкарбоновые кислоты могут образовываться *in vivo*.<sup>[89]</sup> Так, 2,5,5-триметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (рис. 1.50) была обнаружена в живом организме в качестве метаболита *D*-пенициллина и ацетальдегида.

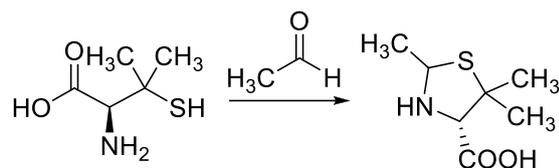


Рисунок 1.50. Образование 2,5,5-триметилтиазолидин-4-карбоновой кислоты из *D*-пенициллина и ацетальдегида

Наиболее часто используемый метод синтеза 1,3-тиазолидинкарбоксилатов основан на реакциях циклоконденсации цистеина с карбонильными соединениями.<sup>[90]</sup> Например, 1,3-тиазолидин-2,4-дикарбоновая кислота может быть получена из глиоксиловой кислоты (рис. 1.51).

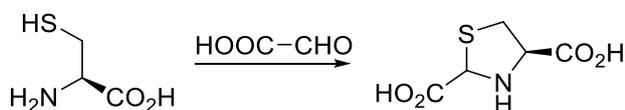


Рисунок 1.51. Получение 1,3-тиазолидин-2,4-дикарбоновой кислоты

Также 1,3-тиазолидинкарбоксилаты можно получить по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых *in situ* из соответствующих азиридинов, по связи C=S диполярофилов (рис. 1.52). Преимуществом данного подхода является стереоконтролируемый доступ к получаемым соединениям. Однако, несмотря на то, что азометин-илиды относятся к наиболее широко изученному классу 1,3-диполей, к настоящему моменту реакции с диполярофилами, содержащими C=S-связь, наименее распространены, что, вероятно, связано с нестабильностью используемых тиокетонов и тиоальдегидов. Тем не менее синтез серосодержащих гетероциклов может быть осуществлен при использовании в качестве исходных соединений стерически загруженных и тем самым относительно стабильных тиокетонов.

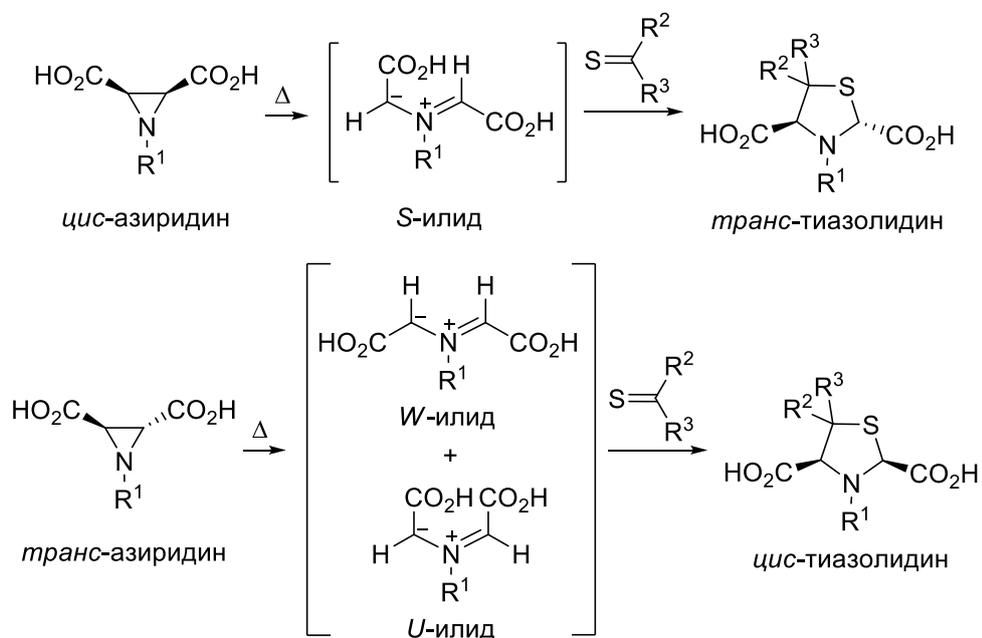


Рисунок 1.52. Получение 1,3-тиазолидин-2,4-дикарбоксилатов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов по связи C=S

Взаимодействие азиридинов с ароматическими тиокетонами было подробно изучено Млостоном (Młostoń) и Хеймгартнером (Heimgartner).<sup>[91]</sup> В качестве модельных соединений были выбраны *cis*- и *trans*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилаты (**56** и **57**), а также 9*H*-флуорен-9-тион (**58**, рис. 1.53). Ввиду димеризации тиокетона **58** по типу реакции Дильса-Альдера с участием C=S диенофила в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения при проведении реакции диполярофил маленькими порциями добавляли к нагретому раствору азиридина. Таким образом удалось осуществить взаимодействие 9*H*-флуорен-9-тиона

(58) с *цис*-диметил 1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилатом (56) и получить исключительно спироциклический циклоаддукт с *транс*-конфигурацией. Аналогично реакция тиокетона 58 с *транс*-диметил 1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилатом (57) привела исключительно к *цис*-аддукту.

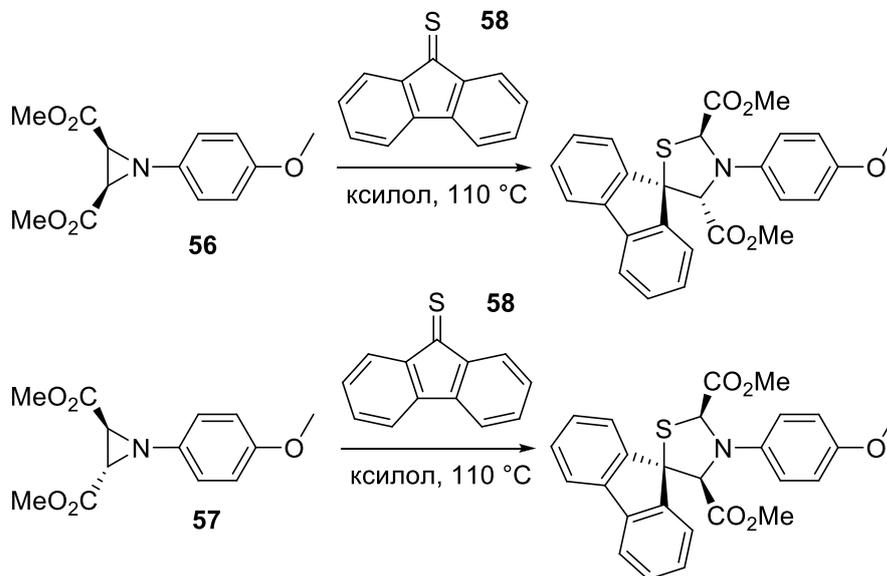


Рисунок 1.53. Взаимодействие флуорентина с азиридинами

Было показано, что менее реакционноспособные тиокетоны, например тиобензофенон (59), 9*H*-ксантен-9-тион (60), 9*H*-тиоксантен-9-тион (61), с азиридом 56 реагируют стереоселективно с образованием соответствующего *транс*-1,3-тиазолидин-2,4-дикарбоксилата (рис. 1.54).

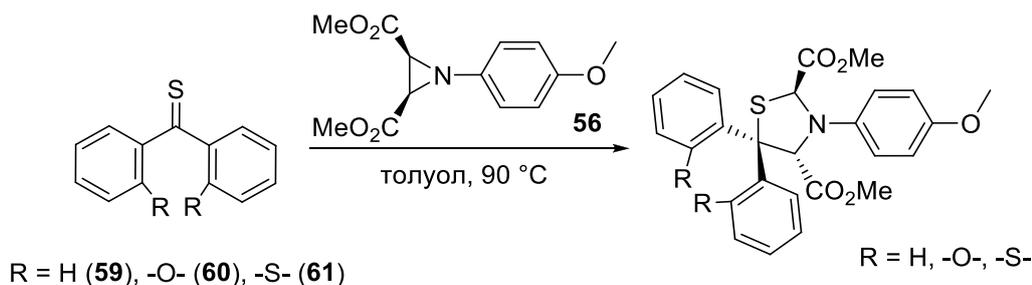


Рисунок 1.54. Взаимодействие тиокетонов с *цис*-азиридинами

Однако для азиридина 57 реакция протекала в нестереоселективном режиме с образованием смеси *цис*- и *транс*-замещенных циклоаддуктов в соотношении 1:4 (рис. 1.55). Вероятно, такой результат обусловлен изомеризацией промежуточных *W*- и *U*-азометин-илидов в *S*-азометин-илид за счет вращения вокруг связи N-C в случае мало реакционноспособных диполярофилов. В случае наименее реакционноспособного

тиокетона **61** взаимодействие с азиридином **57** не привело к образованию циклоаддукта.

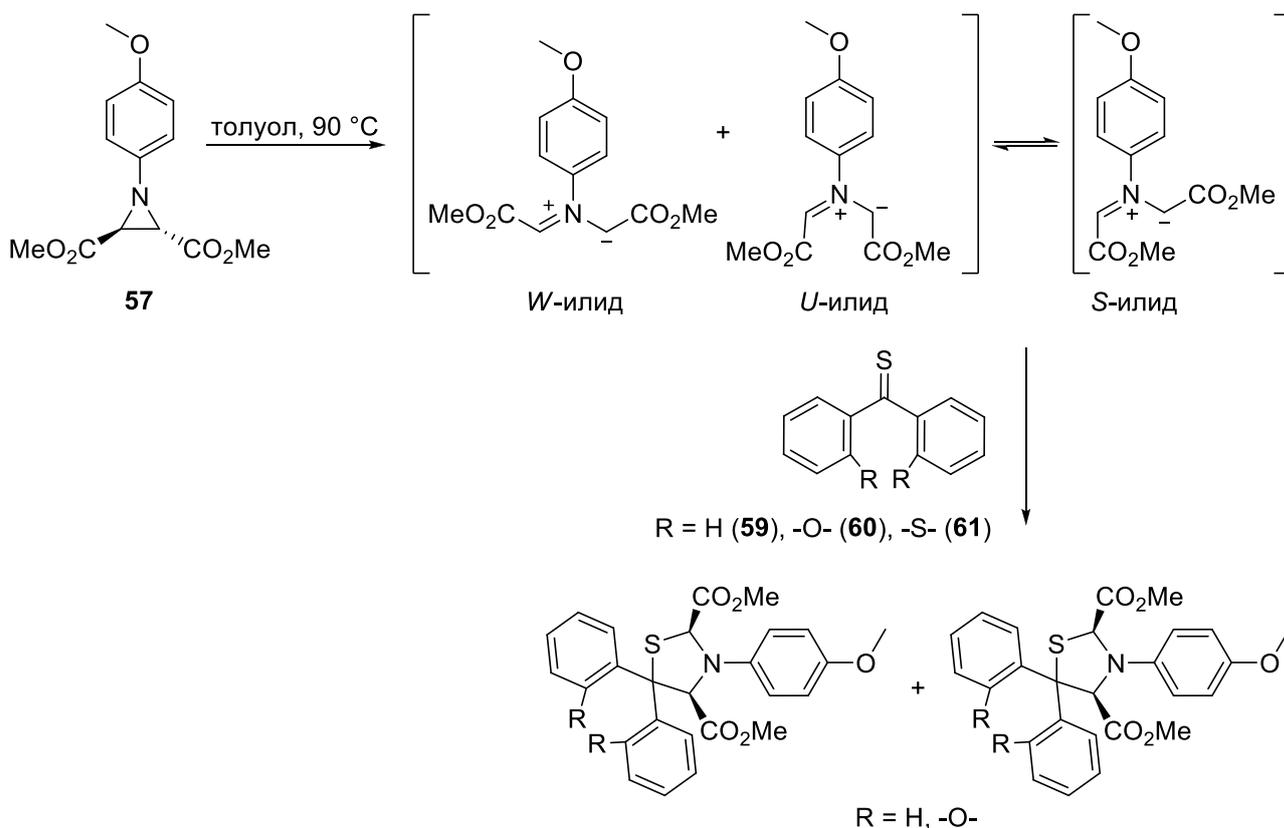


Рисунок 1.55. Взаимодействие тиокетонов с транс-азиридинами

### 1.3. Известные примеры ПЭГилированных азотистых гетероциклов

К настоящему моменту известны некоторые примеры ПЭГилированных пирролофуллеренов, имидазолидинов, оксазолидинов и тиазолидинов. В случае производных фуллерена введение фрагмента полиэтиленгликоля осуществляется, как правило, для увеличения растворимости соединения в воде. Существует несколько способов ПЭГилирования производных фуллерена. Например, группой Аруа (Arooa)<sup>[92]</sup> синтезирован ПЭГ-содержащий пирролофуллерен **62** (рис. 1.56) по реакции амидирования карбоксильных групп исходного соединения **63** полиэтиленгликоль-амином с высоким выходом (78%). Полученное соединение демонстрировало хорошую растворимость в воде (до 3 мМ).

Также по реакции амидирования карбоксильных групп получены ПЭГилированные пирролофуллерены **64-66** (рис. 1.57).<sup>[93]</sup> Данные соединения были разработаны для использования в системах доставки противоопухолевых препаратов. Было показано, что ПЭГилированные конъюгаты фуллерена и доксорубина **64-66**

демонстрируют высокие значения антипролиферативной активности, сопоставимые с активностью свободного доксорубина.

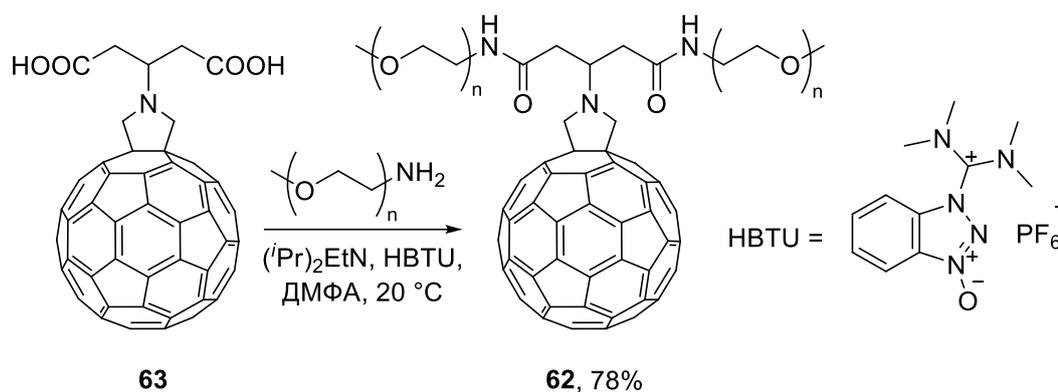


Рисунок 1.56. Получение ПЭГилированного пирролофуллерепа **62**

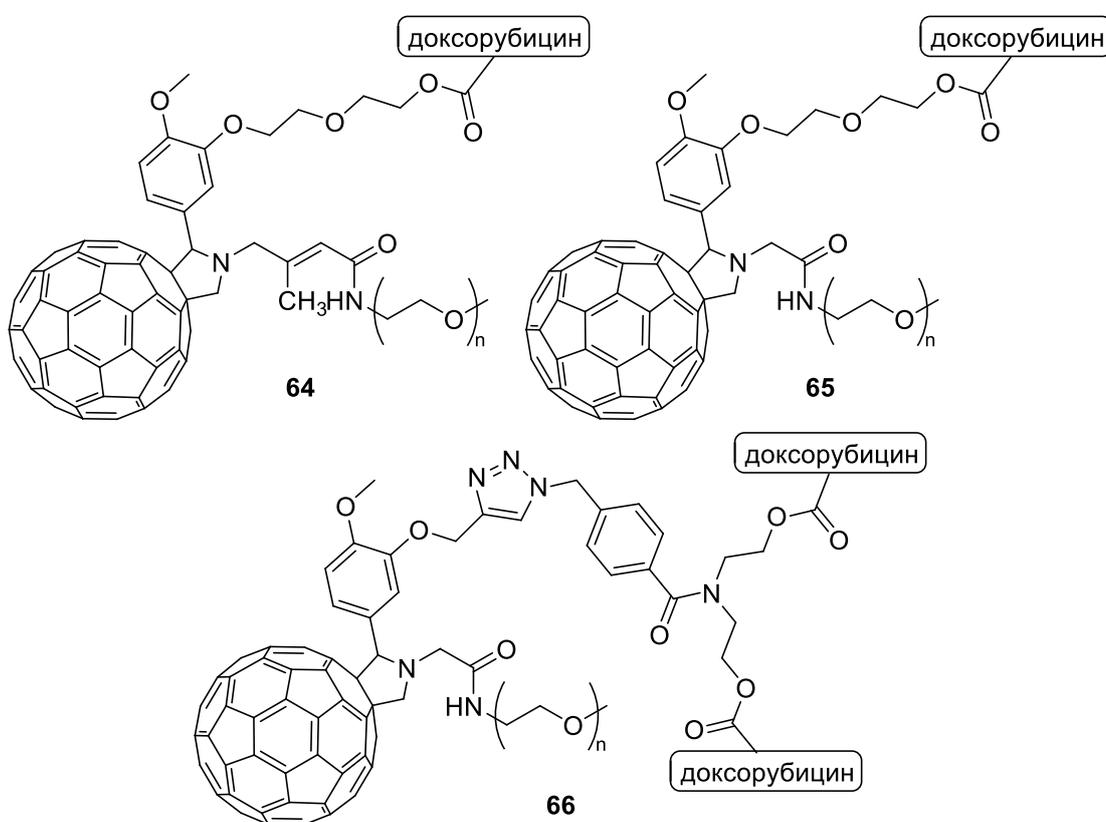


Рисунок 1.57. ПЭГилированные пирролофуллерены для доставки доксорубина

Группой Мизуки (Mizuki)<sup>[94]</sup> предложен еще один метод ПЭГилирования пирролофуллеренов, основанный на реакции образования четвертичных пиридиновых солей из пиридин-содержащих пирролофуллеренов и ПЭГ-сульфонатов (рис. 1.58). Полученное этим методом водорастворимое соединение **67** проявляет фотодинамическую активность при концентрациях менее 20  $\mu\text{M}$ , вследствие чего является перспективным фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии.

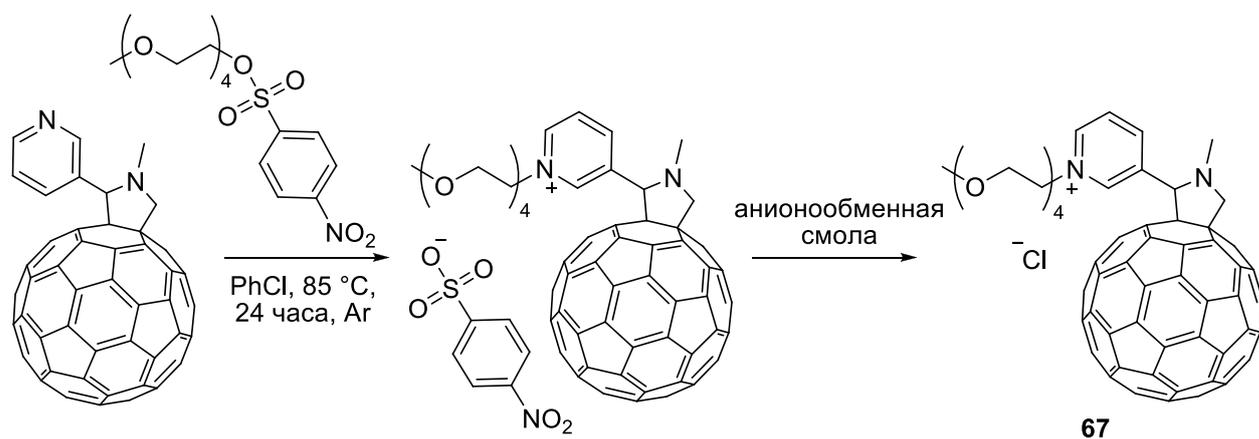


Рисунок 1.58. Получение ПЭГилированных пирролофуллеренов по реакции образования четвертичных пиридиновых солей

Другим распространённым методом введения фрагментов ПЭГа в структуру производных фуллерена является азид-алкиновое циклоприсоединение.<sup>[95]</sup> Например, взаимодействием ацетилен-замещенного пирролофуллерена с азид-функционализированным блок-сополимером полиэтиленгликоля и поли(*N*-изопропилакриламида) (PNIPAM) был получен термочувствительный полимер **68** (рис. 1.59), который благодаря наличию гидрофобных фуллереновых фрагментов способен существовать в растворе в двух различных мицеллярных состояниях.

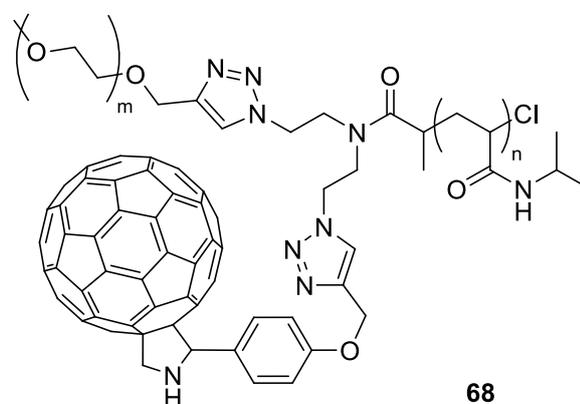


Рисунок 1.59. Термочувствительный блок-сополимер ПЭГа и поли(*N*-изопропилакриламида), содержащий фуллереновые фрагменты в боковой цепи

При температурах ниже температуры фазового перехода PNIPAM (32 °C) полимер **68** существует в виде мицелл с гидрофобным ядром, образованным остатками фуллерена, стабилизированным гидрофильной «короной», образованной ПЭГом и поли(*N*-изопропилакриламидом). При нагревании системы выше температуры фазового перехода PNIPAM происходит агрегация последнего и изменение мицеллярного состояния системы: коллапсировавший PNIPAM наряду с остатками

фуллерена составляет гидрофобное ядро мицеллы, стабилизированное «коронай» из ПЭГа.

Описано введение фрагмента полиэтиленгликоля в состав имидазолидинов с целью повышения их растворимости в воде.<sup>[96]</sup> Для получения имидазолидина **69** (рис. 1.60) последовательно проводят сопряженное присоединение по Михаэлю разветвленного полиэтиленimina к ПЭГ-акрилату и обрабатывают полученный полимер октаналем для построения имидазолидинового цикла. Полученный продукт может быть использован для пролонгированного высвобождения лекарств, имеющих в составе альдегидные группы, за счет гидролиза имидазолидинового цикла. Привитие фрагмента полиэтиленгликоля в данном случае обеспечивает растворимость продукта в воде.

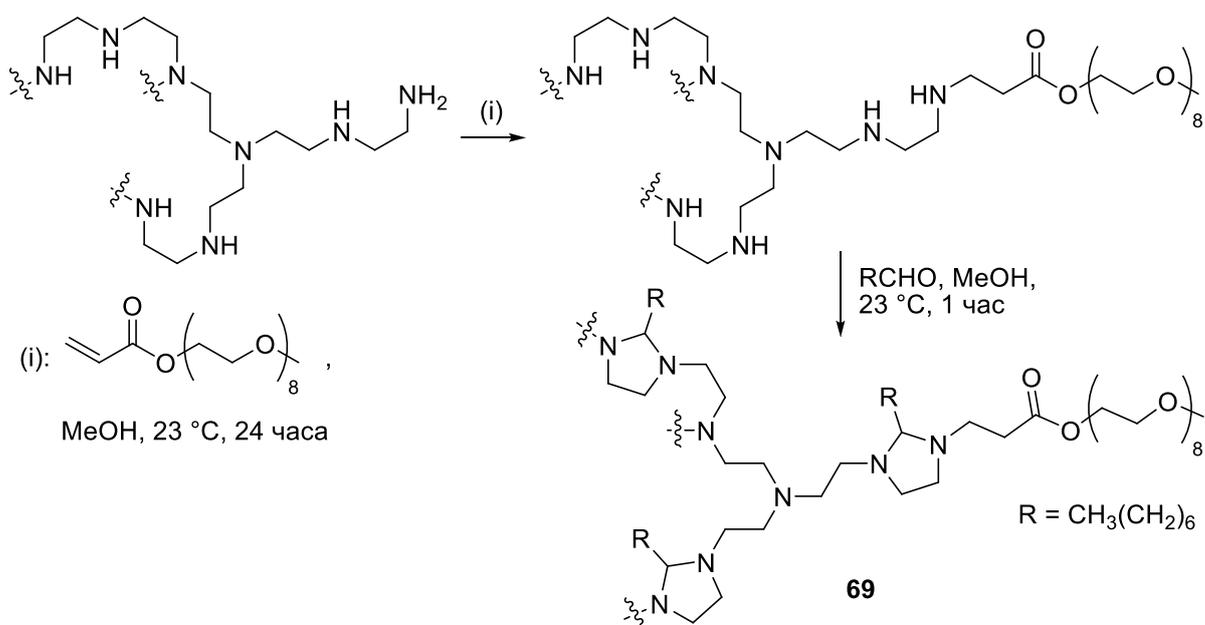


Рисунок 1.60. ПЭГилированный имидазолидин для пролонгированного высвобождения альдегидов

ПЭГилированные оксазолидины также известны. Например, группой Ки (Qi)<sup>[97]</sup> разработан сополимер метакрилата метилового эфира полиэтиленгликоля и модифицированного стирола **70** (рис. 1.61) для применения в качестве внутриклеточного pH-сенсора. В качестве pH-чувствительного звена в структуре данного полимера выступает фрагмент тетрафенилэтилена, связанного с оксазолидином. При понижении pH оксазолидиновый цикл раскрывается, что приводит к сильному батохромному сдвигу максимума эмиссии тетрафенилэтилена от

синей области до красной. Введение фрагмента ПЭГа в данный полимер обеспечивает его растворимость в воде.

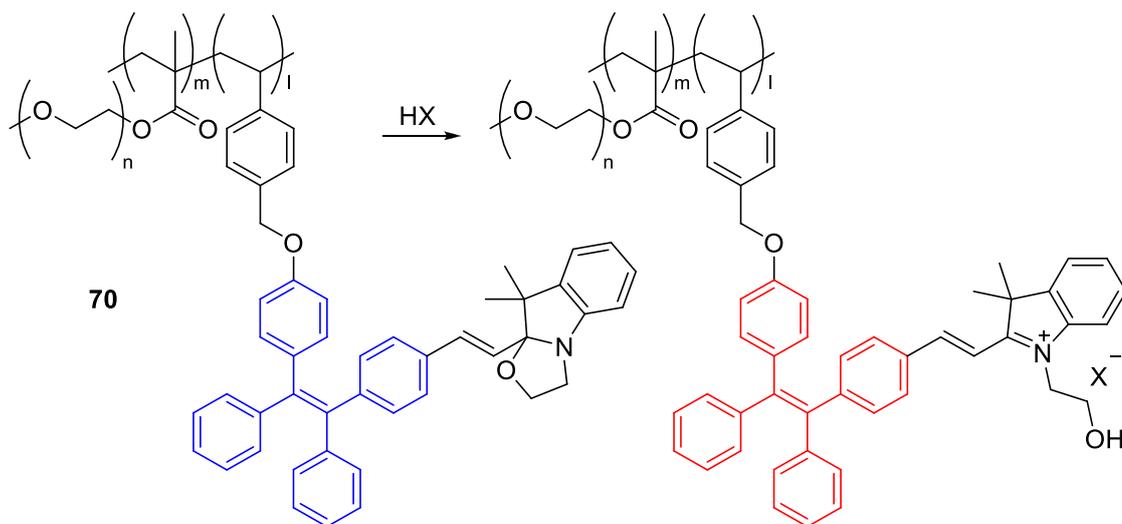


Рисунок 1.61. ПЭГилированные оксазолиды как рН-сенсоры

Раскрытие оксазолидинового цикла также может быть использовано для регулирования температуры фазового перехода термочувствительных полимеров.<sup>[98]</sup> Например, амфифильный блок-сополимер **71** (рис. 1.62) в растворе существует в виде мицелл, гидрофобное ядро которых образовано рН-чувствительным поли(*N*-акрилоил-2,2-диметил-1,3-оксазолидином), а гидрофильная оболочка – термочувствительным полиэтиленгликолем. С одной стороны, введение гидрофобных звеньев *N*-акрилоил-2,2-диметил-1,3-оксазолидина понижает температуру фазового перехода сополимера. С другой стороны, при необходимости температура фазового перехода может быть повышена при уменьшении рН и частичном гидролизе оксазолидинового фрагмента. Образование гидрофильных блоков 2-гидроксиэтилакриламида в данном случае позволяет тонко настраивать температуру фазового перехода.

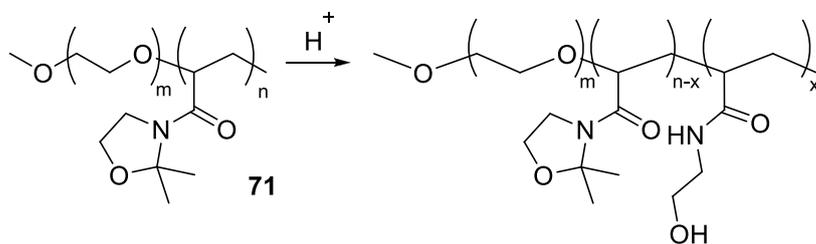


Рисунок 1.62. Раскрытие оксазолидинового цикла в термочувствительных полимерах

Интересно, что ПЭГилированные оксазолидины могут выступать в качестве ценных прекурсоров для пептидного синтеза.<sup>[99]</sup> Группой Чжу (Zhu) показано, что фотолиз оптически активных аминокарбеновых комплексов хрома **72** в присутствии

ПЭГилированных аминокислот **73** при небольшом давлении монооксида углерода позволяет диастереоселективно получать дипептиды **74** (рис. 1.63). Наличие гидрофилизирующего фрагмента ПЭГа в структуре аминокислот и дипептидов обеспечивает гомогенность реакционной смеси, что позволяет стереоселективно получать малорастворимые пептиды, недоступные по методу Меррифилда.

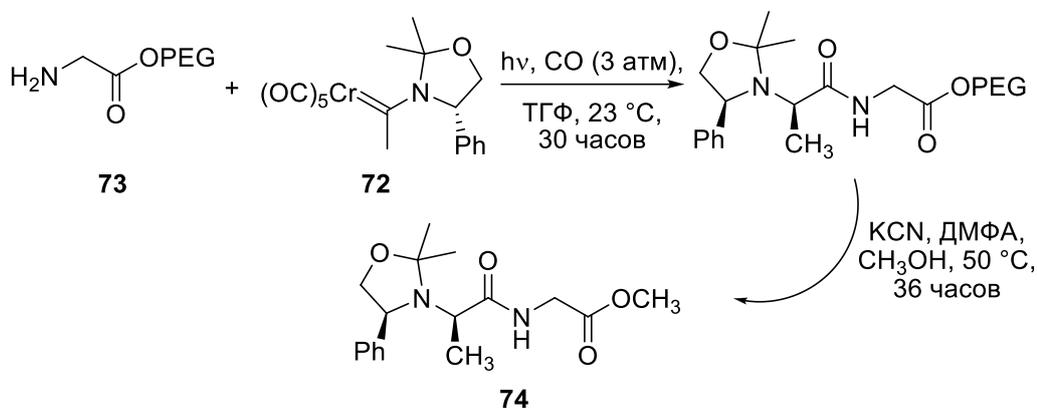


Рисунок 1.63. ПЭГилированные оксазолидины в синтезе дипептидов

Примеры ПЭГилированных тиазолидинов также известны. Так, взаимодействием ПЭГ-диальдегида и цистен-содержащих дендронов **75**, **76** (рис. 1.64) был получен гидрогель, сшитый через тиазолидиновые фрагменты.<sup>[100]</sup> Группой Уатье (Wathier) показано, что разработанный адгезивный гидрогель может быть использован для заживления разрывов глаз, выполненных в ходе операций по удалению катаракты.

ПЭГилированные тиазолидины могут быть использованы в качестве реагентов для введения фрагмента ПЭГа в структуру белков.<sup>[101]</sup> Группой Гринвальда (Greenwald) разработан реагент **77** на основе ПЭГилированного тиазолидин-2-тиона (рис. 1.65). Полученное соединение имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными реагентами на основе *N*-гидроксисукцинимидом (например, **78**, рис. 1.65): во-первых, соединение **77** оказывается более стабильным в водных растворах, а во-вторых, использование ПЭГилированного тиазолидина позволяет осуществлять конъюгирование ПЭГа с белками в более мягких условиях. Сравнение конъюгатов ПЭГа с бычьим гемоглобином, полученных по реакции белка с соединениями **77** и **78**, не выявило различий, что позволяет рекомендовать ПЭГилированный тиазолидин в качестве реагента для структурной модификации белков.

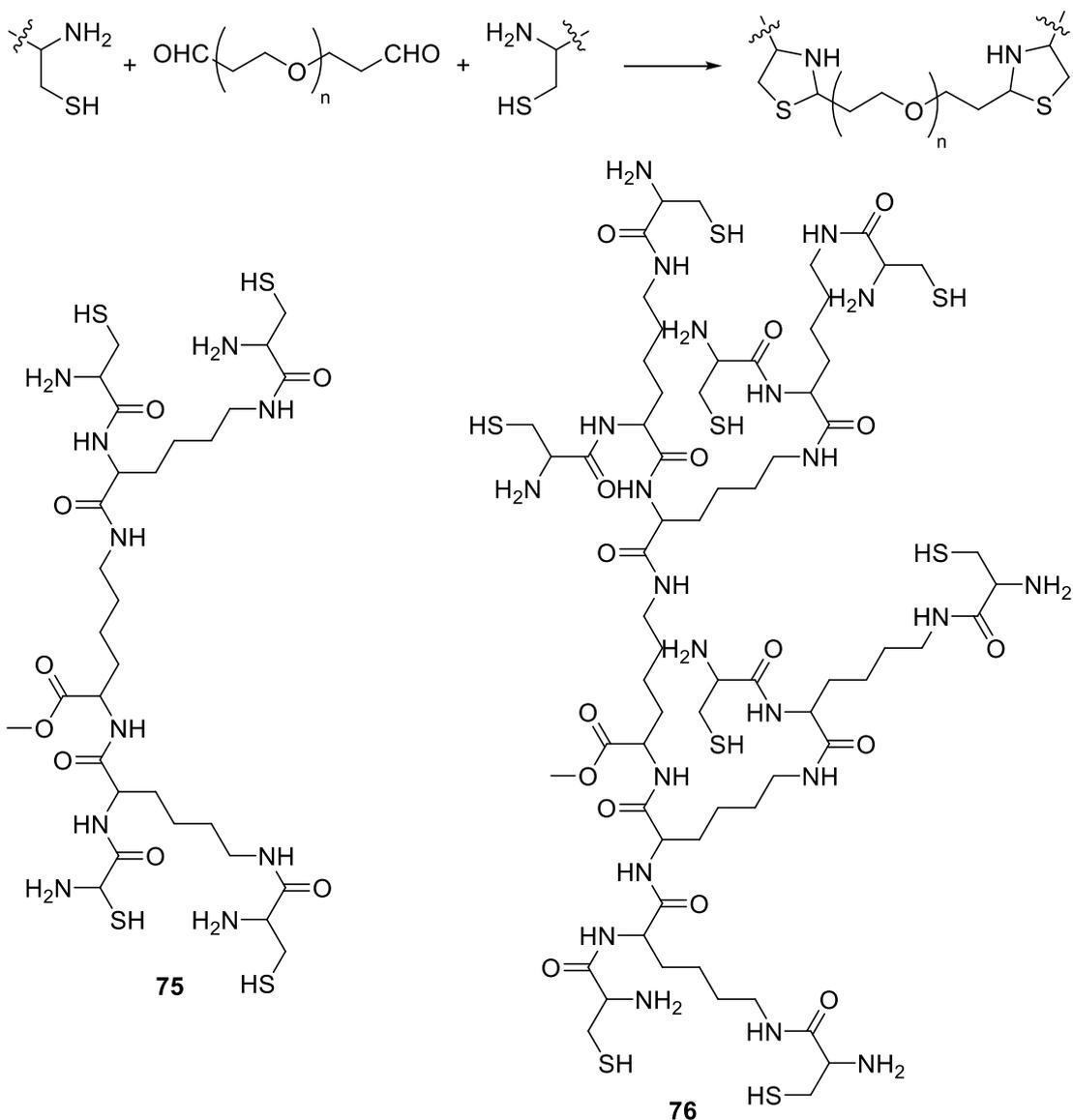


Рисунок 1.64. Получение гидрогелей взаимодействием ПЭГилированных диальдегидов с цистеин-содержащими дендронами

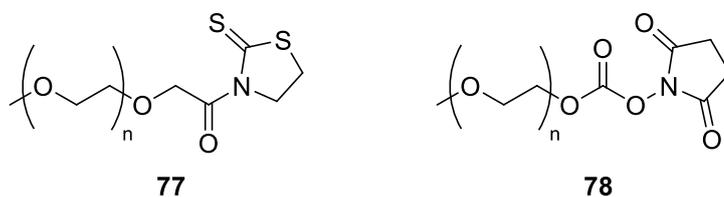


Рисунок 1.65. Реагенты для введения фрагмента ПЭГа в структуру белков

Как было отмечено во введении, целью настоящей работы является изучение потенциала ПЭГилированных азиридинов для построения пятичленных азотистых гетероциклов, содержащих фрагмент полиэтиленгликоля. На основании представленного обзора литературных данных в качестве биологически активных субстанций, ПЭГилирование которых может привести к улучшению их

фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, могут быть предложены пирролидины, имидазолидины, оксазолидины и тиазолидины. В соответствии с этим для достижения поставленной цели ставятся следующие задачи:

1. Разработать метод синтеза ПЭГилированных азиридин-2,3-дикарбоксилатов.
2. Изучить реакции синтезированных ПЭГилированных азиридин-2,3-дикарбоксилатов с C=C, C=O, C=N и C=S диполярфилами.
3. На примере наиболее гидрофобного из рассматриваемых в настоящей работе класса соединений, пирролофуллеренов, оценить возможность гидрофиллизации потенциальных биологически активных соединений с помощью ПЭГ-550.

## 2. Обсуждение результатов

В соответствии с поставленными задачами в данной работе предполагалось осуществить синтез ПЭГилированных азиридинов и далее использовать полученные продукты в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для построения амфифильных азотистых гетероциклов.

### 2.1. Получение ПЭГилированных азиридинов

Распространенные методы введения фрагмента полиэтиленгликоля в структуру молекул основаны на реакциях этерификации и переэтерификации карбоксильных или сложноэфирных групп исходных соединений полиэтиленгликолем или их амидирования ПЭГ-амином.<sup>[92,93]</sup> Азиридин-2,3-дикарбоксилаты, пригодные для данных превращений, могут быть получены с высокими выходами из соответствующих аминов, алкилглиоксидов и алкилдиазоацетатов (рис. 2.1).<sup>[39]</sup> Предложенный метод дает смесь *цис*- и *транс*-азиридинов, хроматографическое разделение которых позволяет выделять стереоизомеры в индивидуальном виде. Как правило, азиридинирование протекает стереоселективно с преимущественным образованием *цис*-диастереомеров.

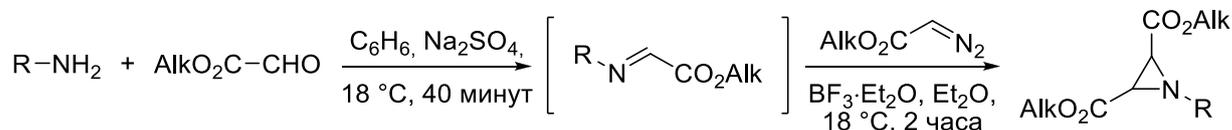


Рисунок 2.1. Синтез исходных соединений для ПЭГилирования

Ввиду того, что к настоящему моменту реакции переэтерификации сложноэфирных групп в азиридинах не описаны, разработка данного метода представляла отдельную исследовательскую задачу. В качестве модельных соединений для оптимизации условий реакции переэтерификации были выбраны азиридин **1** и метанол (рис. 2.2). Было установлено, что реакция требует электрофильной активации карбонильной группы, поэтому в качестве катализаторов были рассмотрены силикагель, катионит КУ-8, серная кислота, *para*-толуолсульфокислота (PTSA), *para*-толуолсульфонат пиридиния (PPTS), эфират трехфтористого бора, оксид алюминия, алюмокалиевые квасцы ( $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$ ), тетраэтоксисилан, бромид лития и ацетат магния (табл. 2.1). Влияние соотношения

реагентов, количества катализатора, а также температуры реакционной среды было оценено.

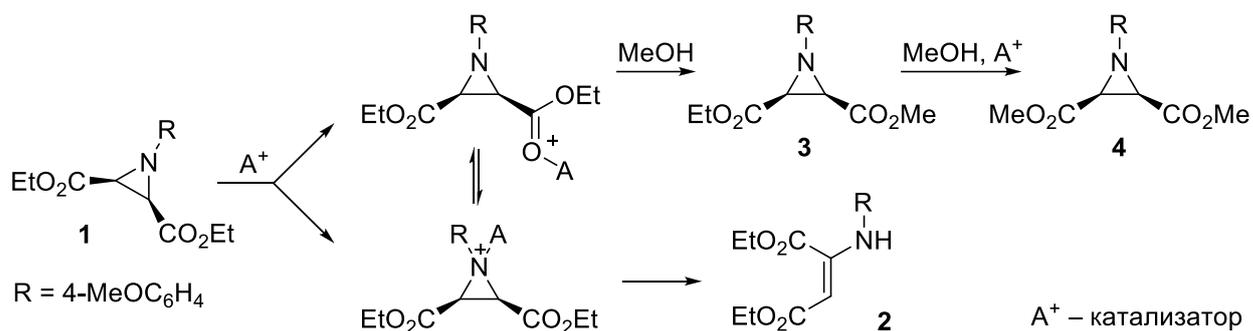


Рисунок 2.2. Оптимизация условий реакции переэтерификации на модельных соединениях

Было установлено, что в присутствии катионита, *para*-толуолсульфоната пиридиния, алюмокалиевых квасцов, тетраэтоксисилана и бромида лития переэтерификация сложноэфирных групп в азиридине **1** метанолом практически не протекает, в то время как добавление серной кислоты к реакционной смеси приводит к раскрытию азиридинового цикла с количественным образованием енамина **2** (рис. 2.2). Использование в качестве катализатора силикагеля, *para*-толуолсульфокислоты, эфира трехфтористого бора, оксида алюминия и ацетата магния дало смеси исходного азиридина **1**, метоксиэтокси-замещенного азиридина **3**, диметокси-замещенного азиридина **4** и енамина **2** в различных соотношениях (рис. 2.2, табл. 2.1). Наилучшие результаты продемонстрировал ацетат магния: при его применении реакционная смесь содержала наибольшее количество азиридина **4**, при этом образование енамина **2** практически не наблюдалось. Для проведения реакции использовали 57 масс. % ацетата магния. Пятикратное увеличение загрузки катализатора не привело к ускорению реакции. Температура проведения реакции была оптимизирована с учетом возможности изомеризации исследуемых *cis*-азиридинов в *trans*-азиридины при нагревании. Было показано, что увеличение температуры до 65 °С позволяет существенно сократить время реакции и при этом не приводит к образованию побочных продуктов изомеризации. Реакцию проводили в 400-кратном избытке метанола по отношению к азиридину. Использование большего количества метанола (4000-кратный избыток) не имело дополнительных преимуществ. После оптимизации времени реакции удалось осуществить превращение азиридина **1** в азиридин **4** с препаративным выходом 90% (рис. 2.3).

Таблица 2.1. Оптимизация условий реакции переэтерификации сложноэфирных групп азиридина **1** метанолом.

Катализатор	Загрузка катализатора, масс. %	Время реакции, ч	Температура реакции, °С	с( <b>1</b> ), мМ	Выход, %			
					<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
Si(OEt) <sub>4</sub>	50	12	18	3	98	0	0	2
катионит	33	24	18	3	97	0	0	3
катионит	98	24	18	3	73	6	0	32
PPTS	33	24	18	3	97	0	0	3
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	64	24	18	3	0	0	0	100
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	50	24	18	3	17	34	17	32
PTSA	33	24	18	3	41	4	0	55
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	24	65	3	17	43	31	9
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	98	24	65	3	28	44	26	2
KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	38	3	65	3	98	0	0	2
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>	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	25	65	34	1	16	80	3
Mg(OAc) <sub>2</sub>	87	24	65	34	1	14	82	3
Mg(OAc) <sub>2</sub>	57	96	65	34	0	0	96	4

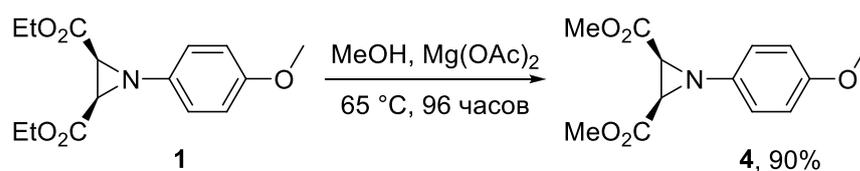


Рисунок 2.3. Получение азиридина **4** в препаративном режиме

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  азиридина **4** соответствует описанному в литературе<sup>[102]</sup>: в отличие от исходного азиридина **1** исчезают сигналы протонов этоксикарбонильных групп и появляется сигнал протонов метоксикарбонильных заместителей – синглет при 3.8 м.д. с интенсивностью 6H. Также в спектре присутствует характеристичный<sup>[39,103]</sup> сигнал протонов азиридинового цикла – синглет при 3.1 м.д. с интенсивностью 2H. Пространственное строение полученного соединения может быть подтверждено с помощью значения константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) вицинальных протонов азиридинового цикла  $^3J_{\text{CH}}$  7 Гц, что согласуется с литературными данными для *цис*-азиридинов.<sup>[104–106]</sup>

Использование ацетата магния для селективной активации карбонильных групп позволило провести переэтерификацию сложноэфирных групп метанолом и в случае *N*-алкил-замещенных азиридинов, являющихся более сильными основаниями, чем *N*-арилазиридины. Кипячение диэтил-замещенного *N*-бензилазиридина **5** в метаноле в присутствии ацетата магния дало диметоксикарбонил-замещенный азиридин **6** с выходом 64% (рис. 2.4).

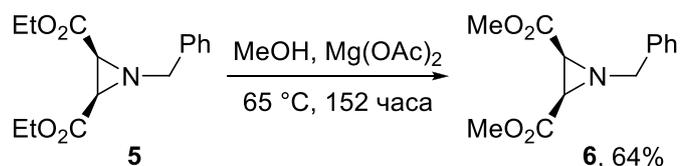


Рисунок 2.4. Переэтерификация сложноэфирных групп в *N*-бензилазиридине

*Цис*-расположение сложноэфирных групп в азиридинах **1** и **5** позволяет предположить возможность образования хелатного комплекса с ионом магния, что может способствовать смещению равновесия между *N*-координацией и *O*-координацией в сторону *O*-координации. Тем не менее, взаимодействие *транс*-азиридина **7** с метанолом в аналогичных условиях приводит к образованию диметил-замещенного азиридина **8** с высоким препаративным выходом в 95% (рис. 2.5), что свидетельствует о большей энергии координационной связи *O*-магний в сравнении со связью *N*-магний как основной причине селективности, достигаемой с ацетатом магния.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  *транс*-азиридина **8** соответствует описанному в литературе:<sup>[102]</sup> наблюдается характеристичный<sup>[39]</sup> сигнал при 3.5 м.д. с интенсивностью 2H, соответствующий протонам азиридинового цикла. КССВ вицинальных протонов

азиридинового цикла  $^3J_{\text{CH}}$  составляет 2 Гц, что является подтверждением *транс*-конфигурации азиридина.<sup>[104–106]</sup> В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  помимо сигналов *пара*-метоксифениленового фрагмента присутствуют характерные сигналы атомов углерода азиридинового цикла<sup>[39]</sup> при 42 м.д. и метоксикарбонильных групп при 53 и 167 м.д. Наличие карбонильной группы подтверждается также ИК-спектром соединения, где присутствует полоса при  $1742\text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям С=О группы. Элементный состав соединения **8** подтвержден методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

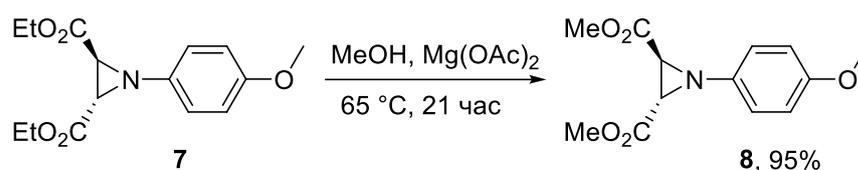


Рисунок 2.5. Переэтерификация *транс*-азиридина **7**

К сожалению, реакции диэтоксикарбонил-замещенного азиридина **1** с другими спиртами шли медленно и преимущественно приводили к образованию продукта раскрытия азиридинового цикла **2** (рис. 2.6). Вероятно, подобное поведение могло быть вызвано стерической загруженностью реакционного центра.

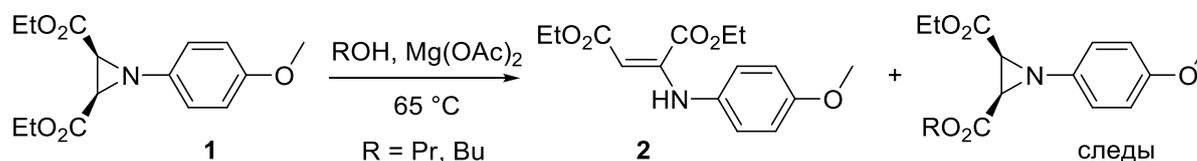


Рисунок 2.6. Взаимодействие диэтоксикарбонил-замещенного азиридина **1** с другими спиртами

Введение в реакцию переэтерификации с более сложными спиртами менее стерически загруженного диметоксикарбонил-замещенного азиридина **4** позволило получить ряд продуктов с хорошими выходами (рис. 2.7). Также было показано, что на протекание реакции переэтерификации влияет не только стерическая загруженность реакционного центра, но и полярность среды: спирты с более длинными алкильными цепочками, обладающие низкой диэлектрической проницаемостью, например, бутан-1-ол, дают меньший выход бис-замещенного продукта (**9**, 37%), чем спирты с высокой диэлектрической проницаемостью, например, этиленгликоль (**10**, выход 46%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  бутоксикарбонил-замещенного азиридина **9** соответствует описанному в литературе.<sup>[107]</sup> Согласно данным спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  для азиридина **10** сохраняется характерный сигнал азиридиновых протонов при 3.1

м.д., положение которого указывает на *цис*-конфигурацию продукта,<sup>[39,103]</sup> при этом наблюдается исчезновение сигналов метоксикарбонильных групп и появление сигналов 2-гидроксиэтоксикарбонильных фрагментов в виде широкого синглета при 3.3 м.д. с интенсивностью 2H, соответствующему протонам гидроксильных групп, и двух мультиплетов около 3.8–3.9 и 4.3–4.4 м.д. с интегральными интенсивностями по 4H каждый, соответствующих метиленовым протонам. Аналогично в спектре ЯМР <sup>13</sup>C появляются сигналы атомов углерода гидроксиэтильного фрагмента при 60 и 68 м.д. в дополнение к сигналу атомов углерода азиридинового цикла при 44 м.д.

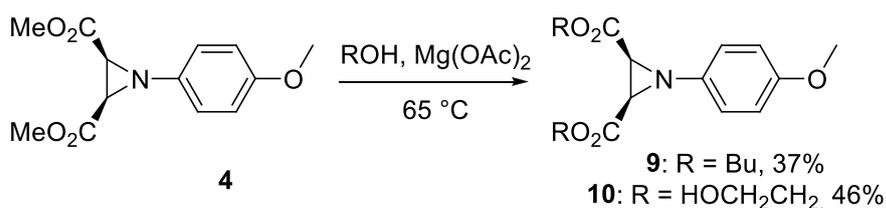


Рисунок 2.7. Переэтерификация сложноэфирных групп в азиридине **4**

Тем не менее, даже несмотря на то, что использование менее стерически загруженных субстратов позволило облегчить протекание целевых реакций переэтерификации, скорость реакций образования енамина в результате раскрытия азиридинового цикла оставалась достаточно высокой. Например, кипячение азиридина **4** в *n*-пропанол в течение 340 часов для достижения полной конверсии исходного азиридина дало смесь дипропил-замещенного азиридина **11** и продуктов раскрытия азиридинового цикла **12** в соотношении 2:3 (рис. 2.8). Аналогично взаимодействие азиридина **4** с 2-метоксиэтанолом продемонстрировало преимущественное раскрытие азиридинового цикла в условиях реакции переэтерификации.

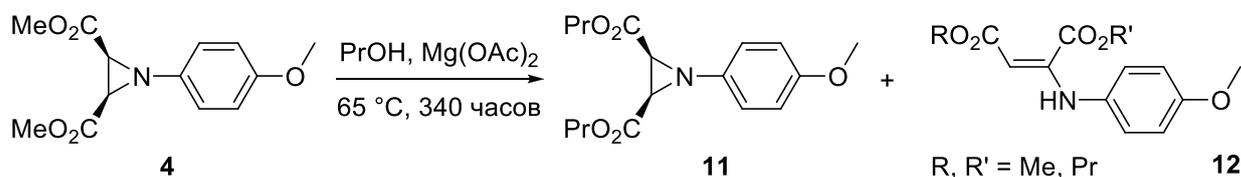


Рисунок 2.8. Взаимодействие азиридина **4** с *n*-пропанолом

Ввиду того, что в условиях реакции переэтерификации для рассматриваемых субстратов преимущественно протекал побочный процесс раскрытия азиридинового цикла, была предпринята попытка провести реакцию амидирования сложноэфирных групп в азиридинах, не требующую электрофильной активации карбонильных групп. В качестве модельных субстратов были выбраны бензиламин как представитель

первичных аминов и азиридин **4** по причине его невысокой стерической загруженности. Реакцию проводили при нагревании с использованием бензиламина в качестве растворителя, требуемый продукт **13** удалось получить с высоким выходом за относительно короткое время (рис. 2.9).

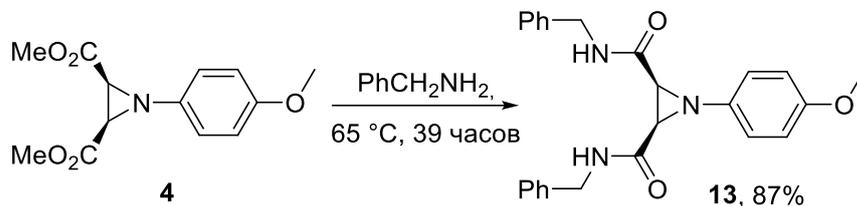


Рисунок 2.9. Амидирование азиридина **4** бензиламином

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **13**, помимо сигналов протонов *para*-метоксифениленового фрагмента, сохраняется характеристичный<sup>[39,103]</sup> сигнал протонов азиридинового цикла при 3.1 м.д. с интенсивностью 2H, а также появляется сигнал амидных протонов при 6.7 м.д. в виде триплета с интенсивностью 2H и константой вицинального спин-спинового взаимодействия (KCCB) 6 Гц. Сигналы метиленовых протонов в виде двух мультиплетов с интенсивностями по 2H каждый наблюдаются при 4.2–4.3 и 4.3–4.4 м.д. Также присутствуют сигналы *ortho*-фенильных протонов при 7.2 м.д. в виде AA'BB'-системы с интенсивностью 4H и сигналы *meta*- и *para*-фенильных протонов в виде мультиплета с интенсивностью 6H. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в дополнение к сигналам атомов углерода азиридинового цикла при 42 м.д., появляются сигналы атомов углерода метиленовых групп при 45 м.д. и атомов углерода фенильных фрагментов при 126.7, 127.3, 128 и 139 м.д. В ИК-спектре азиридина **13** присутствуют характерные полосы при 1665 и 1506  $\text{cm}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями C=O связей и деформационными колебаниями N-H связей. Молекулярная масса соединения **13** была подтверждена обнаружением молекулярного иона  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  в его масс-спектре.

Взаимодействие азиридина **4** с вторичными аминами, например с морфолином, также было успешно использовано для получения продуктов реакции амидирования (рис. 2.10). Небольшое уменьшение выхода продукта реакции, вероятно, связано с большей стерической загруженностью вторичных аминов по сравнению с первичными. Данный пример демонстрирует большой синтетический потенциал реакций амидирования для структурной модификации азиридин-2,3-дикарбоксилатов по

сравнению с реакциями переэтерификации: в отличие от вторичных аминов вторичные спирты, например пропан-2-ол, не взаимодействовали с азиридином **4**.

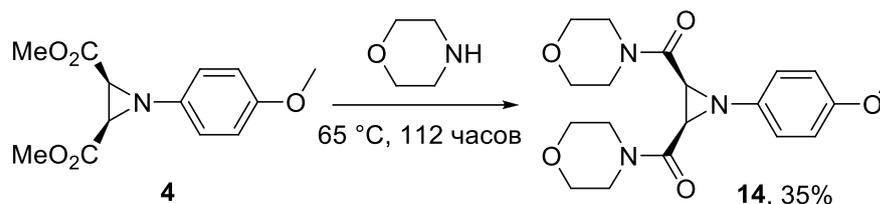


Рисунок 2.10. Амидирование азиридина **4** морфолином

Данные спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  показывают наличие в азиридине **14** как азиридинового, так и морфолинового фрагментов. Наряду с характеристичным<sup>[39,103]</sup> сигналом протонов азиридинового цикла в виде синглета с интенсивностью 2H при 3.1 м.д., в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта присутствуют два мультиплета на 3.6–3.8 и 3.9–4.0 м.д. с интенсивностями 14H и 2H, соответствующие метиленовым протонам морфолиновых остатков. Данные рентгеноструктурного анализа азиридина **14** служат независимым подтверждением *цис*-конфигурации исследуемого соединения (рис. 2.11).

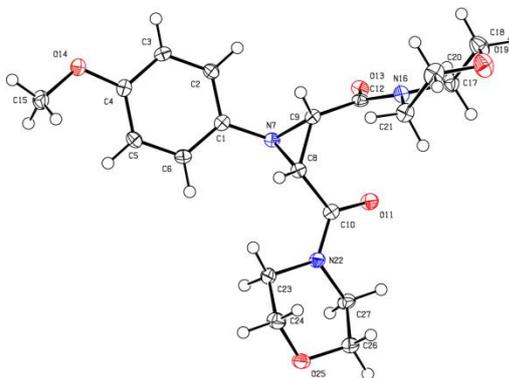


Рисунок 2.11. ORTEP-представление (50%) азиридина **14** согласно данным РСА

Амидирование *транс*-азиридинов также протекало гладко с хорошими выходами (рис. 2.12). Строение азиридина **15** было подтверждено методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC и HMBC, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в области 3.5–3.9 м.д. наблюдается мультиплет с интенсивностью 21H, соответствующий сигналам протонов метокси-группы, азиридинового и морфолиновых циклов. Аналогично в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы атомов углерода азиридинового цикла при 42 м.д. и атома углерода метокси-группы при 55 м.д. Сигналы атомов углерода морфолиновых фрагментов, связанные с атомом азота, видны при 43 и 46 м.д., в то время как сигналы атомов углерода, связанных с атомом

кислорода – при 66.67 и 66.72 м.д. Анализ спектра HSQC позволил уточнить отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  азиридина **15**. В частности, наличие кросс-пика C ( $\delta$  42 м.д.) – H ( $\delta$  3.7 м.д.) подтвердило отнесение характеристического<sup>[39]</sup> сигнала азиридиновых протонов, указывающего на *транс*-конфигурацию соединения **15**. В ИК-спектре присутствует полоса валентных колебаний карбонильной группы при 1642  $\text{cm}^{-1}$ , характерная для амидов. В масс-спектре высокого разрешения наблюдается пик молекулярного иона  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (368.1692, 1.5 м.д. расхождение с рассчитанной величиной).

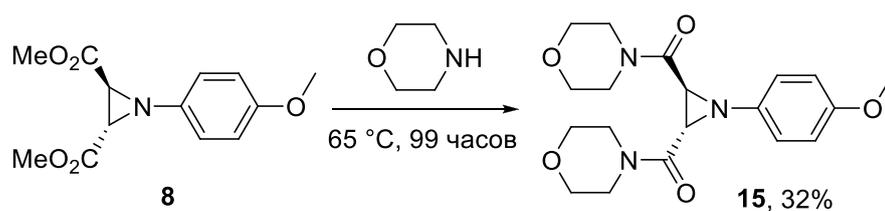


Рисунок 2.12. Амидирование *транс*-азиридина **8** морфолином

Было показано, что для успешного проведения реакции амидирования азиридин-2,3-дикарбоксилатов требуется использование большого избытка аминов, что может значительно затруднять выделение продуктов реакции, особенно в случае высококипящих исходных веществ. Так, использование 2-аминоэтанола ( $T_{\text{кип}}$  170 °C) для амидирования сложноэфирных групп азиридина **4** привело к образованию трудноразделимой реакционной смеси, состав которой не удалось установить методом ЯМР по причине низкого содержания продуктов реакции в смеси по отношению к 2-аминоэтанола. Интересно, что образовавшиеся в ходе данной реакции продукты оказались настолько хорошо растворимы в воде, что при экстракции дихлорметаном не переходили в органическую фазу.

Таким образом, в рамках данной работы был разработан оригинальный подход к переэтерификации сложноэфирных групп в азиридин-2,3-дикарбоксилатах, обеспечивающий сохранение чувствительного к кислотам азиридинового цикла при использовании ацетата магния в качестве мягкого электрофильного агента для активации карбонильной группы. Предложенный метод позволяет вводить в состав азиридинов этиленгликолевые фрагменты, однако необходимость использования большого избытка спирта ограничивает его применение в синтезе высокомолекулярных продуктов. Аналогично реакции амидирования ПЭГ-амином

непригодны для ПЭГилирования азиридин-2,3-дикарбоксилатов по причине трудоемкости процедуры разделения полимерных продуктов и реагентов.

Другой распространенный метод введения фрагмента полиэтиленгликоля в структуру молекул основан на реакции азид-алкинового циклоприсоединения ПЭГ-азида к ацетилен-функционализированным субстратам.<sup>[95]</sup> В данной работе в качестве ацетиленовых компонентов предполагалось использовать соответствующим образом замещенные *цис*- и *транс*-азиридин-2,3-дикарбоксилаты ввиду наличия удобного метода их стереоселективного синтеза (рис. 2.1).

В качестве модельных соединений для изучения синтетического потенциала реакции азид-алкинового циклоприсоединения для получения ПЭГилированных азиридинов были выбраны азид **16** и азиридин **17** (рис. 2.13, 2.14). Азид **16** был получен в две стадии тозилированием метилцеллозольва (**18**) с последующим нуклеофильным замещением тозилатной группы азид-ионом (рис. 2.13). Обеспечить высокие выходы продуктов реакции удалось при использовании стандартных методик, разработанных для синтеза ПЭГ-тозилатов и ПЭГ-азидов.<sup>[108,109]</sup>

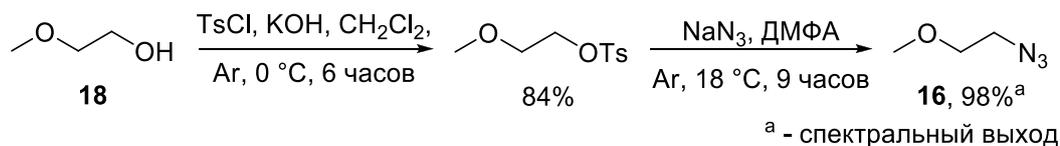
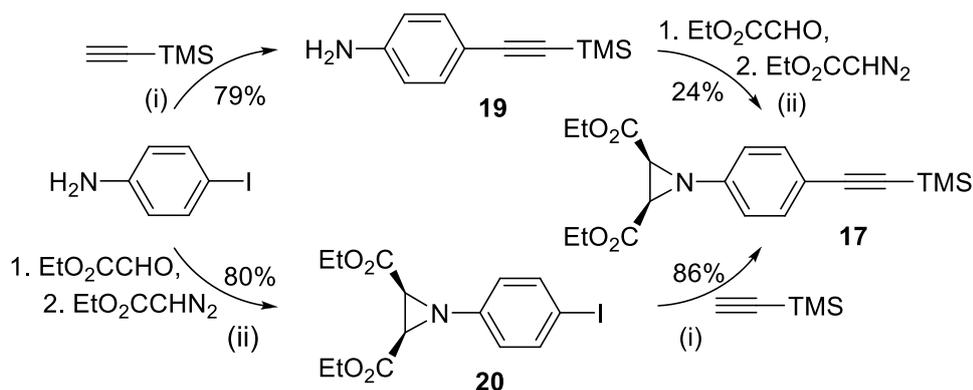


Рисунок 2.13. Синтез азида **16**

Азиридин **17** предполагалось получить из анилина **19**, этилгликоксилата и этилдиазоацетата через синтетическую последовательность иминирование-азиридинование (рис. 2.14). Для этого исходный анилин **19** был получен по известной методике<sup>[110]</sup> сочетанием *n*-иоданилина и триметилсилилацетиленом (рис. 2.14). К сожалению, взаимодействие полученного анилина с этилгликоксилатом и этилдиазоацетатом дало требуемый азиридин **17** с неожиданно низким выходом в 24%, что вероятно, могло быть связано с неустойчивостью TMS-защитной группы в присутствии  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

Получить азиридин **17** с высоким выходом удалось сочетанием триметилсилилацетиленом с *N*-(*n*-иодфенилазиридином) **20**, доступным<sup>[39]</sup> через последовательность иминирование-азиридинование из *n*-иоданилина, этилгликоксилата и этилдиазоацетата (рис. 2.14).

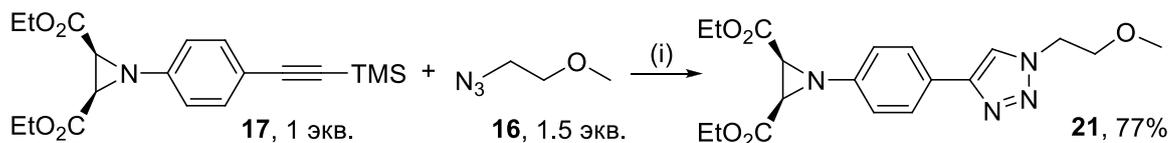


Условия реакций: (i)  $\text{CuI}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $18^\circ\text{C}$ ;  
(ii) 1.  $\text{PhCH}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $18^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $18^\circ\text{C}$ ;

Рисунок 2.14. Синтез азиридина **17**

Согласно данным спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в структуре азиридина **17** присутствуют и азиридиновый, и ацетиленовый фрагменты. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается интенсивный синглет при 0.2 м.д., соответствующий протонам триметилсилильной группы, а также характеристичный<sup>[39,103]</sup> сигнал протонов азиридинового цикла в виде синглета с интенсивностью 2H при 3.1 м.д. Пространственное строение азиридина **17** подтверждается значением КССВ вицинальных протонов азиридинового цикла  $^3J_{\text{CH}}$  7 Гц.<sup>[104–106]</sup> В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в дополнение к сигналу атомов углерода азиридинового цикла при 43 м. д. появляются сигналы ацетиленовых атомов углерода при 94 и 104 м. д. и карбонильной группы при 166 м. д. Наличие карбонильной группы и тройной связи подтверждается также ИК-спектром соединения, где присутствуют полосы валентных колебаний карбонильной группы ( $1741\text{ см}^{-1}$ ) и тройной  $\text{C}\equiv\text{C}$  связи ( $2153\text{ см}^{-1}$ ). В масс-спектре высокого разрешения азиридина **17** присутствуют пики молекулярных ионов  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  и  $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

Введение соединений **16** и **17** в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемую системой сульфат меди (II)/аскорбат натрия с добавкой фторида тетрабутиламмония (ТБАФ) для снятия защитной группы с ацетиленового фрагмента, позволило получить азиридин **21** с высоким выходом (рис. 2.15).

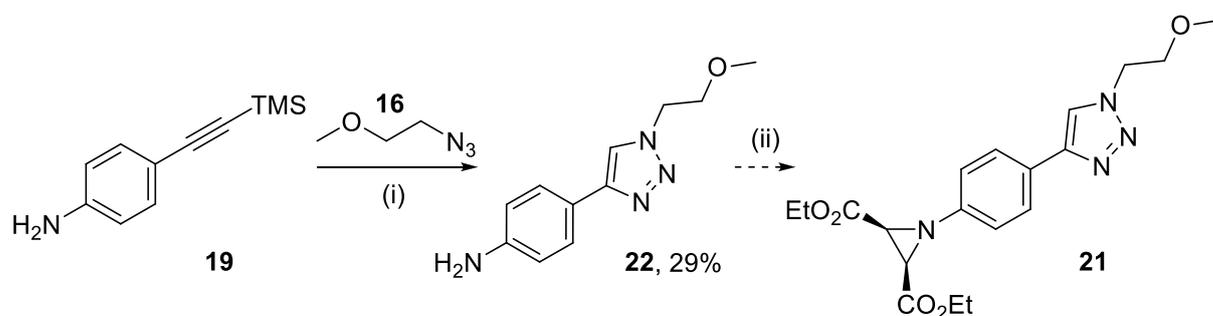


(i) ТБАФ,  $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , аскорбат натрия, ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ag}$ , 96 часов,  $18^\circ\text{C}$

Рисунок 2.15. Синтез азиридина **21**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **21**, помимо сигнала протонов азиридинового цикла в виде синглета с интенсивностью 2H при 3.1 м.д., присутствует характеристичный<sup>[39,103]</sup> сигнал протона триазольного цикла в виде синглета с интенсивностью 1H при 7.8 м.д. Также наблюдаются сигналы протонов метоксиэтильного остатка в виде синглета при 3.4 м.д. с интенсивностью 3H, соответствующего протонам метокси-группы, и двух триплетов при 3.8 и 4.6 м.д. с интенсивностью по 2H каждый и КССВ  $J$  5 Гц, соответствующих метиленовым протонам. Аналогично в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы атомов углерода азиридинового цикла при 43 м. д., метоксиэтильного остатка при 50, 59 и 71 м.д. и триазольного цикла при 120 и 151 м.д. В ИК-спектре азиридина **21** наблюдаются две полосы валентных колебаний карбонильных групп при 1738 и 1751  $\text{cm}^{-1}$ . Молекулярная масса азиридина **21** подтверждается обнаружением молекулярного иона  $[\text{M}+\text{H}]^+$  в его масс-спектре.

Дополнительно была исследована возможность получения азиридина **21** через последовательность иминирование-азиридинование анилина **22**, который специально для этой цели был получен по реакции азид-алкинового циклоприсоединения азида **16** к анилину **19** (рис. 2.16). Однако, ввиду низкого выхода анилина **22** данный подход был признан нецелесообразным.



(i) ТБАФ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , аскорбат натрия,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА,  $\text{H}_2\text{O}$ , 18 °С;  
(ii) 1.  $\text{EtO}_2\text{CCHO}$ ,  $\text{PhCH}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 18 °С; 2.  $\text{EtO}_2\text{CCHN}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 18 °С;

Рисунок 2.16. Альтернативный путь синтеза азиридина **21**

Успешное тестирование реакции азид-алкинового циклоприсоединения на модельных субстратах позволило перейти к целевым молекулам, а именно азид-функционализированным полиэтиленгликолям. Для этого тозилацией монометилового эфира полиэтиленгликоля ( $M_n$  550) с последующим нуклеофильным замещением тозилатной группы азид-ионом был получен азид **23** (рис. 2.17).

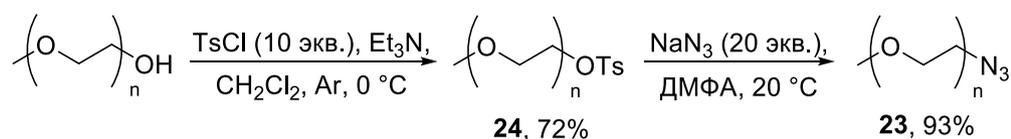


Рисунок 2.17. Синтез азида **23**

Высокие выходы продуктов реакций на обеих стадиях были достигнуты при использовании модифицированных литературных методик, разработанных для производных полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой ( $M_n$  5000).<sup>[109]</sup> В связи с большей растворимостью низкомолекулярных ПЭГов в органических средах потребовалось внести изменения в процедуры выделения получаемых соединений. Например, разделить перекристаллизацией смесь ПЭГ-тозилата **24** и тозилхлорида, используемого в реакции в десятикратном избытке, не удалось, поэтому продукт выделяли хроматографически.

Интересно, что при уменьшении загрузки тозилхлорида с целью облегчения дальнейшей очистки в условиях реакции происходила «димеризация» исходного ПЭГа (рис. 2.18), что приводило к образованию еще более трудноразделимых смесей полимерных продуктов. Согласно данным масс-спектрометрии, при тозилровании из монометилового эфира полиэтиленгликоля ( $M_n$  550), содержащего от 5 до 16 оксиэтильных фрагментов, в реакционной смеси может быть обнаружен  $\alpha$ -метил- $\omega$ -метоксиполиоксиэтилен, содержащий 14–26 таких остатков.

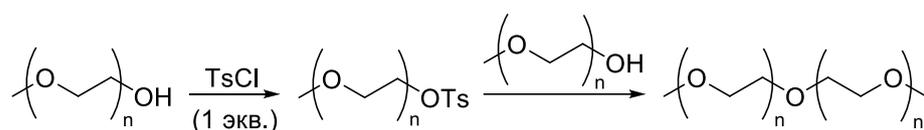
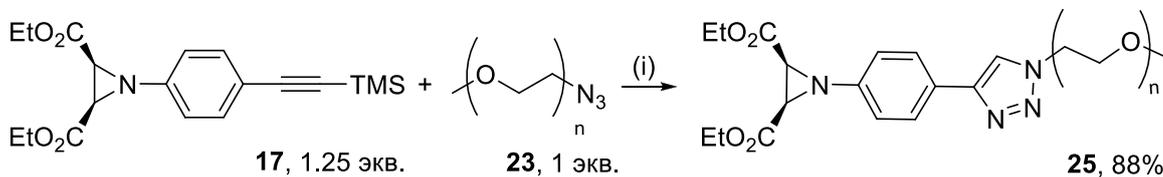


Рисунок 2.18. Димеризация полиэтиленгликоля в условиях реакции тозилрования

В случае азида **23** также пришлось отказаться от перекристаллизации полученного продукта по причине больших потерь вещества на этой стадии очистки (более 60%). Тем не менее, соединение **23** было выделено в индивидуальном виде с высокой степенью чистоты.

Для успешного проведения реакции азид-алкинового циклоприсоединения высокомолекулярного азида **23** к азиридину **17** (рис. 2.19) потребовалось изменить соотношение реагирующих веществ, использованное ранее в реакциях с участием низкомолекулярного азида **16** (рис. 2.15). Ввиду того, что разделение производных полиэтиленгликоля, различающихся природой концевых групп, затруднительно и, как

правило, неэффективно, применение полуторакратного избытка азида **23** по отношению к азиридину **17** было нежелательно. Обеспечить полную конверсию азида **23** и получить ПЭГилированный *цис*-азиридин **25** с выходом 88% удалось при использовании избытка азиридина **17** (1.25 экв.).

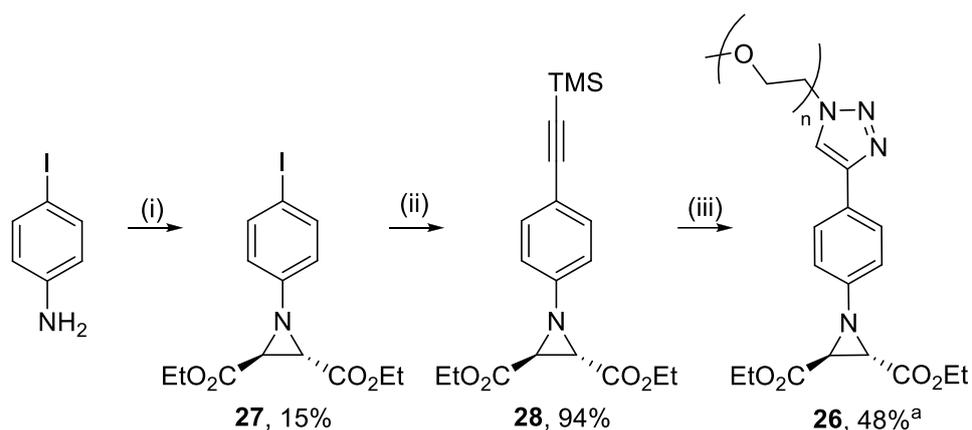


(i) ТБАФ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , аскорбат натрия, ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Ar, 18 °С

Рисунок 2.19. Синтез ПЭГилированного *цис*-азиридина **25**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  азиридина **25** сохраняется характеристичный<sup>[39]</sup> сигнал азиридиновых протонов при 3.1 м.д., и появляются сигналы метиленовых протонов полиэтиленгликолевого остатка в виде широкого мультиплета около 3.6–3.7 м.д. с интенсивностью около 38Н. Также присутствуют сигналы протонов метокси-группы – синглет при 3.4 м.д. с интенсивностью 3Н – и непосредственно с ней связанной метиленовой группы полиэтиленгликолевого остатка – мультиплет около 3.5–3.6 м.д. с интенсивностью 2Н. Отдельно наблюдаются сигналы протонов метиленовой группы, связанной непосредственно с триазольным циклом, и соседней с ней метиленовой группы – триплеты на 3.9 и 4.6 м.д., соответственно, с интенсивностью по 2Н каждый и КССВ 5 Гц. Характеристичный<sup>[111]</sup> сигнал протона триазольного цикла также присутствует в виде синглета на 8.0 м.д. с интенсивностью 1Н. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  азиридина **25** в целом повторяет спектр низкомолекулярного аналога **21** за исключением новых сигналов оксиэтиленовых фрагментов при 70–71 м.д. В ИК-спектре азиридина **25** присутствует полоса валентных колебаний карбонильных групп на  $1742\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектре высокого разрешения наблюдаются пики молекулярных ионов  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  для олигомеров, содержащих от 5 до 15 оксиэтиленовых фрагментов, причем основной компонент смеси содержит 10 таких фрагментов. Полученный результат соответствует данным спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ , согласно которым среднее число оксиэтиленовых фрагментов в азиридине **25** равно 11.

Аналогично с использованием синтетической последовательности, предложенной для азиридина **25**, был получен ПЭГилированный *транс*-азиридин **26** (рис. 2.20).



- (i) 1. EtO<sub>2</sub>CCHO, PhCH<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 18 °C; 2. EtO<sub>2</sub>CCHN<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, 18 °C;  
(ii) HCCTMS, CuI, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, 18 °C;  
(iii) PEG-N<sub>3</sub>, ТБАФ, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, аскорбат натрия, ДМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, Ar, 18 °C.  
<sup>a</sup> - спектральный выход.

Рисунок 2.20. Синтез ПЭГилированного *транс*-азиридина **26**

Исходя из коммерчески доступных *n*-иоданилина, этилглиоксилата и диазоацетата, наряду с *цис*-азиридином **20** (рис. 2.14) был выделен *транс*-азиридин **27**,<sup>[39]</sup> сочетание которого с триметилсилилацетиленом по реакции Соногаширы дало азиридин **28** с выходом 94%. Введение полученного *транс*-азиридина **28** в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с ПЭГ-азидом **23** в условиях, разработанных для синтеза ПЭГилированного *цис*-азиридина **25**, позволило получить азиридин **26** в смеси с исходным азидом **23** (57 масс.%). Неполная конверсия высокомолекулярного азиды, вероятно, связана с использованием недостаточного количества исходного азиридина **28**. Спектральный выход ПЭГилированного продукта **26** составил 48% (относительно CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>).

Строение соединений **26** и **28** было подтверждено при помощи методов спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений присутствует сигнал протонов азиридинового цикла в виде синглета при 3.5 м.д. с интенсивностью 2H, положение которого характерично<sup>[39]</sup> и указывает на *транс*-конфигурацию полученных азиридин-2,3-дикарбоксилатов. В спектре азиридина **28** также наблюдается соответствующий протонам триметилсилильной группы синглет на 0.2 м.д. с интенсивностью 9H, исчезающий для азиридина **26**. Введение фрагмента полиэтиленгликоля в структуру азиридина **26** приводит к появлению сигналов протонов метокси-группы при 3.4 м.д. и триазольного цикла при 7.9 м.д., а также сигналов метиленовых протонов в виде двух мультиплетов

около 3.5–3.6 и 3.6–3.7 м.д. с интенсивностями 2Н и 38Н, соответственно, и двух триплетов на 3.9 и 4.6 м.д. с интенсивностями по 2Н и КССВ 5 Гц. Аналогично, и для соединения **26**, и для соединения **28** в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы атомов углерода азиридинового цикла при 42 м.д и карбонильных групп при 167 м.д. Наличие тройной  $\text{C}\equiv\text{C}$  связи в структуре азиридина **28** подтверждается обнаружением сигналов при 93 и 105 м.д., которые не наблюдаются в спектре азиридина **26**. Для ПЭГилированного *транс*-азиридина **26**, в свою очередь, характерно наличие сигналов атомов углерода триазольного цикла при 120 и 147 м.д. (4-ое и 5-ое положения, соответственно) и оксиэтиленовых фрагментов при 59–72 м.д. В ИК-спектрах соединений **26** и **28** присутствуют полосы валентных колебаний карбонильных групп (1742 и 1739  $\text{cm}^{-1}$ , соответственно), для азиридина **28** также наблюдается полоса валентных колебаний тройной  $\text{C}\equiv\text{C}$  связи (2157  $\text{cm}^{-1}$ ). Молекулярная масса азиридина **28** подтверждается обнаружением молекулярного иона  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  в его масс-спектре.

## 2.2. Синтез амфифильных азотистых гетероциклов

Как следует из обзора литературных данных, одним из классических методов синтеза пятичленных азотистых гетероциклов является 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов, генерируемых *in situ* из азиридинов, по кратным связям диполярофилов.<sup>[39,49,60,61,72–75]</sup> В качестве диполярофилов в данной работе предполагалось использовать фуллерен  $\text{C}_{60}$ , малеимиды, кетенимины, кетены и тиокетоны.

Для проведения пробных реакций с фуллереном  $\text{C}_{60}$  были выбраны модельные азиридины **10**, **13** и **21** (рис. 2.21), полученные по реакциям переэтерификации или амидирования сложноэфирных групп или по реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Взаимодействие азиридинов **10**, **13** и **21** с фуллереном  $\text{C}_{60}$  в стандартных<sup>[39,107]</sup> условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, использующей азиридины в качестве источников азометин-илидов, привело к образованию пирролофуллеренов **29–31** с хорошими выходами (41–68%, рис. 2.21). Небольшое уменьшение выхода для соединения **29** обусловлено потерями при хроматографической очистке. При синтезе соединения **30** в качестве растворителя использовали смесь *o*-дихлорбензола и бензонитрила (4:1) для обеспечения лучшей растворимости исходного азиридина **13**.

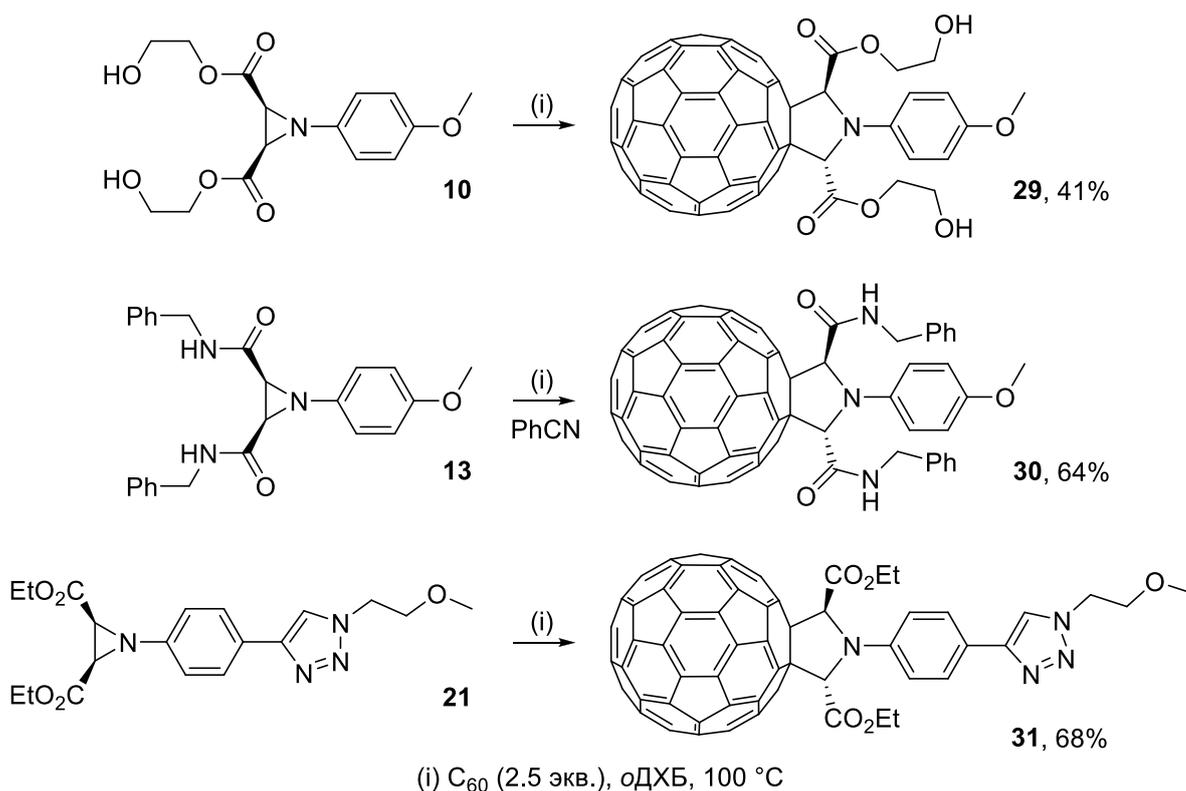


Рисунок 2.21. Пробные реакции азиридинов **10**, **13** и **21** с фуллереном  $C_{60}$

В спектре ЯМР  $^1H$  каждого из полученных соединений **29–31** исчезает сигнал протонов азиридинового цикла при 3.1 м.д. и появляется синглет около 6.6 м.д. с интенсивностью 2H, соответствующий протонам пирролидинового цикла. Положение данного сигнала характерно<sup>[39]</sup> и указывает на *транс*-конфигурацию полученных продуктов. Дополнительным подтверждением пространственного строения пирролофуллеренов **30**, **31**, относящихся к группе симметрии  $C_2$ , является обнаружение в спектрах ЯМР  $^{13}C$  30 сигналов фуллеренового ядра (29 сигналов в области 136–155 м.д. и 1 сигнала при 71 м.д.). Образование исключительно *транс*-пирролофуллеренов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, генерируемых из *цис*-азиридинов, обусловлено тем, что термическое раскрытие азиридинов в азометин-илиды и циклоприсоединение илидов по кратным связям фуллерена  $C_{60}$  протекают как согласованные процессы, что приводит к стереоспецифичности суммарной реакции: из *цис*-азиридинов образуются *транс*-пирролофуллерены, а из *транс*-азиридинов – *цис*-пирролофуллерены.

Наличие карбонильной группы в соединениях **30**, **31** подтверждается обнаружением в их спектрах ЯМР  $^{13}C$  сигнала при 167–169 м.д., а в ИК-спектрах – полосы валентных колебаний C=O связи при 1650 и 1738  $cm^{-1}$ , соответственно. Также

в ИК-спектре пирролофуллерена **30** присутствует полоса валентных колебаний N–H связи на  $1510\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектрах соединений **30**, **31** наблюдаются пики молекулярных ионов  $[M+H]^+$ .

Введение ПЭГилированного азиридина **25** в реакцию с фуллереном  $C_{60}$  в аналогичных условиях позволило получить ПЭГилированный пирролофуллерен **32** с высоким выходом (рис. 2.22). Использование 2.5 кратного избытка фуллерена  $C_{60}$  обеспечило полную конверсию исходного высокомолекулярного азиридина, реакция протекала гладко и полностью стереоселективно: из *цис*-азиридина был получен исключительно *транс*-аддукт.

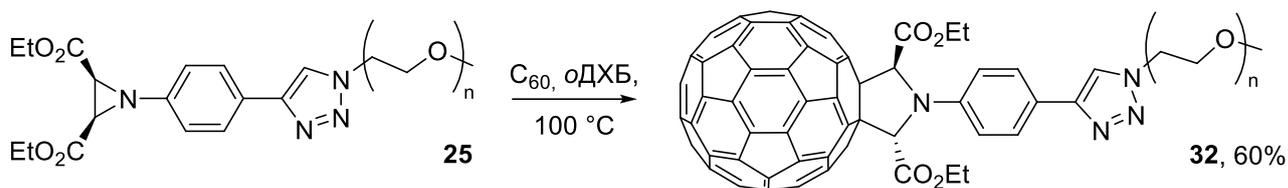


Рисунок 2.22. Взаимодействие азиридина **25** с фуллереном  $C_{60}$

Как и в случае низкомолекулярных аналогов **29–21**, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H пирролофуллерена **32** исчезает сигнал протонов азиридинового цикла при 3.1 м.д., и появляется характеристичный<sup>[39]</sup> синглет при 6.6 м.д. с интенсивностью 2H, соответствующий протонам пирролидинового цикла. Аналогично в спектре ЯМР <sup>13</sup>C полученного продукта исчезает сигнал атомов углерода азиридинового цикла при 43 м.д. и появляются сигналы атомов углерода пирролидинового цикла при 71 и 74 м.д. Также в области 136–153 м.д. спектра ЯМР <sup>13</sup>C соединения **32** присутствуют 29 сигналов, соответствующих sp<sup>2</sup>-гибридным атомам углерода фуллеренового ядра, что доказывает *транс*-конфигурацию полученного аддукта. В ИК-спектре пирролофуллерена **32** наблюдается полоса валентных колебаний карбонильной группы ( $1726\text{ см}^{-1}$ ). В масс-спектре присутствуют пики молекулярных ионов  $[M+H]^+$  для олигомеров, содержащих от 5 до 13 оксиэтиленовых фрагментов, причем основной компонент содержит 9 таких остатков, что находится в соответствии с данными молекулярно-массового распределения, полученными для исходного азиридина **25**.

Интересно, что наличие примеси ПЭГ-азида **23** в составе азиридина **25** не оказывает существенного влияния на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к фуллерену  $C_{60}$  (рис. 2.23).

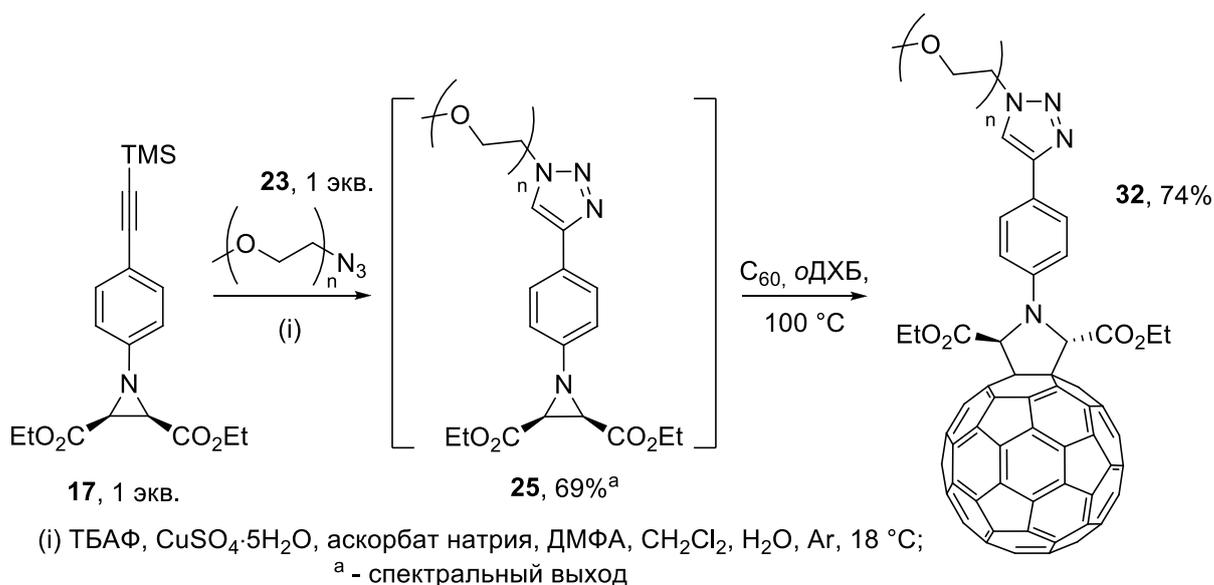


Рисунок 2.23. Синтез пирролофуллерепа 32 без хроматографической очистки исходного азиридина

В случае если синтез азиридина **25** проводится с использованием эквивалентных количеств азиридина **17** и азида **23**, получаемый продукт оказывается загрязнен небольшим количеством высокомолекулярного азида **23**, что приводит, во-первых, к снижению выхода азиридина **25**, а во-вторых, к необходимости трудоемкого разделения полимерных веществ для выделения продукта реакции в индивидуальном виде. Однако, при введении смеси азиридина **25** и азида **23** в реакцию с фуллереном  $\text{C}_{60}$  оказывается, что для получения целевого пирролофуллерепа **32** с выходом 74% не требуется тщательная очистка азиридина **25** от азида **23**.

Данное наблюдение было использовано при синтезе ПЭГилированного *цис*-пирролофуллерепа **33** (рис. 2.24). Введение *транс*-азиридина **26**, полученного в смеси с азидом **23** (57 масс.%), в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с фуллереном  $\text{C}_{60}$  в стандартных<sup>[39,107]</sup> условиях привело к образованию требуемого *цис*-циклоаддукта **33** с выходом 89%.

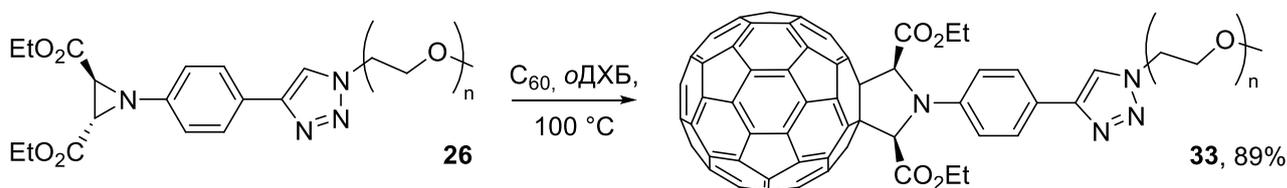


Рисунок 2.24. Получение ПЭГилированного *цис*-пирролофуллерепа 33

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пирролофуллерепа **33** исчезает сигнал протонов азиридинового цикла при 3.5 м.д., и появляется синглет при 6.1 м.д. с интенсивностью 2H, соответствующий протонам пирролидинового цикла. Положение данного сигнала

характеристично<sup>[39]</sup> и указывает на *цис*-конфигурацию циклоаддукта. Независимым подтверждением пространственного строения соединения **33**, относящегося к группе симметрии  $C_s$ , является обнаружение в его спектре ЯМР  $^{13}C$  32 сигналов фуллеренового ядра (31 сигнал в области 135–153 м.д. и 1 сигнал при 72 м.д.). В ИК-спектре пирролофуллерена **33** присутствует полоса валентных колебаний карбонильной группы при  $1729\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектре наблюдаются пики молекулярных ионов  $[M+H]^+$  для олигомеров, содержащих от 7 до 11 оксиэтиленовых фрагментов, причем основной компонент имеет в своем составе 9 таких остатков.

В данной работе на примере пирролофуллеренов был дополнительно исследован альтернативный подход к синтезу амфифильных азотистых гетероциклов, включающий в себя введение фрагментов полиэтиленгликоля в структуру ацетилен-функционализированных пятичленных гетероциклов, полученных из азиридинов (рис. 2.25). Специально для этой цели был получен пирролофуллерен **34**, имеющий в своем составе как пирролидиновый, так и ацетиленовый фрагменты. Его строение было подтверждено методами спектроскопии ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Введение соединения **34** в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с азидом **16**, не привело к образованию ожидаемого циклоаддукта **31** (рис. 2.20). По истечении 96 часов из реакционной смеси были выделены пирролофуллерен **35** (23%), образовавшийся в результате снятия защитной триметилсилильной группы под действием фторид-иона, а также продукт его медь-катализируемой димеризации – пирролофуллерен **36** (6%). Спектр ЯМР  $^1H$  соединения **35** совпадает с литературным.<sup>[112]</sup> Спектр ЯМР  $^1H$  пирролофуллерена **36** не противоречит предложенной структуре: присутствуют сигналы ароматических протонов около 7.3 и 7.6 м.д. с интегральными интенсивностями по 4H каждый, характеристичный<sup>[39]</sup> сигнал пирролидиновых протонов около 6.5 м.д. с интенсивностью 4H, а также сигналы протонов этоксильной группы (мультиплет в области 4.2-4.3 м.д. и триплет на 1.2 м.д.).

Приведенный пример дополнительно подтверждает, что ПЭГилирование исходных азиридинов является надежным методом введения фрагмента полиэтиленгликоля в структуру пятичленных азотистых гетероциклов, который в ряде случаев позволяет получать соединения, недоступные другими методами.

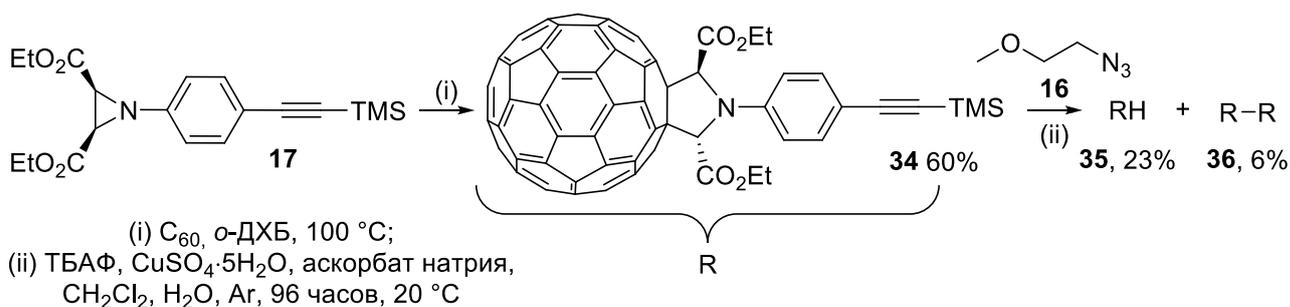


Рисунок 2.25. Азид-алкиновое циклоприсоединение к ацетилен-содержащим гетероциклам

Взаимодействие ПЭГилированных азиридинов с малеимидами также было изучено. Анализ литературы показал,<sup>[49]</sup> что аналогичные реакции для низкомолекулярных субстратов требуют длительного кипячения реакционных смесей в хлорбензоле или *o*-ксилоле и дают высокие выходы продуктов реакции при использовании эквивалентных количеств исходных веществ. В данной работе соотношение реагентов было изменено в предположении о том, что применение 2.5 кратного избытка малеимидов обеспечит полную конверсию исходных высокомолекулярных азиридинов. Температура проведения реакции также была снижена до 100 °С во избежание деструкции фрагмента полиэтиленгликоля.

Взаимодействие ПЭГилированного азиридина **25** с малеимидами **37–40** в указанных условиях позволило получить ряд пирроло[3,4-*c*]пирролов с высокими выходами (рис. 2.26). Реакция протекала гладко и полностью стереоселективно: из *цис*-азиридинов образовывались исключительно *транс*-циклоаддукты.

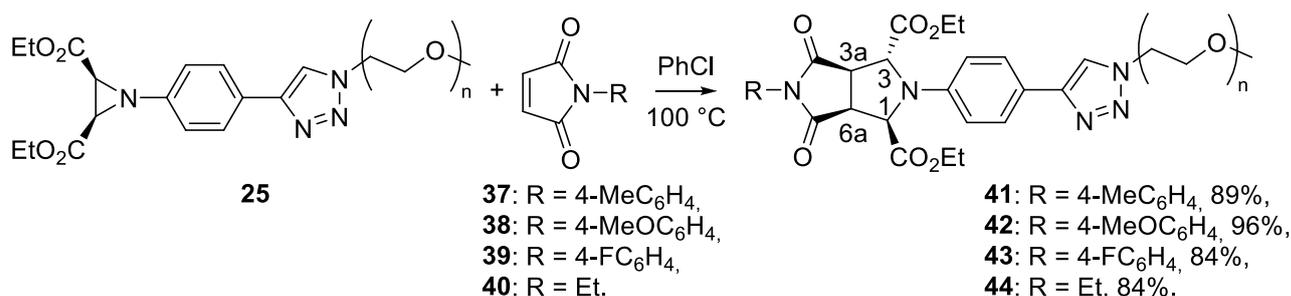


Рисунок 2.26. Взаимодействие ПЭГилированного азиридина **25** с малеимидами

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений **41–44** присутствуют сигналы протонов пирролидинового цикла около 3.5–3.7, 3.9–4.1, 4.9–5.0 и 5.2–5.3 м.д. (табл. 2.2). Пространственное строение пирролопирролов **41–44**, относящихся к группе симметрии C<sub>1</sub>, подтверждается обнаружением 4 сигналов пирролидиновых протонов в области 3.5–5.3 м.д., что возможно только в том случае, когда в молекуле отсутствуют

элементы симметрии отличные от тривиальной оси симметрии  $C_1$ . Иными словами, 4 сигнала протонов пирролидинового цикла в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пирроло[3,4-с]пирролов при одинаковых заместителях в положениях 1 и 3, 3a и 6a будут наблюдаться, если относительная (цис-/транс-) конфигурация стереогенных пар в положениях 1/3 и 3a/6a пирролидинового цикла будет различной. Совпадение значений химических сдвигов и КССВ в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **41–44** с литературными данными,<sup>[113]</sup> полученными для аналогичных соединений известной конфигурации, например для пирролопиррола **45** (рис. 2.27), может служить дополнительным подтверждением пространственного строения соединений **41–44** (табл. 2.2).

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  полученных соединений также присутствуют сигналы атомов углерода пирролидинового цикла при 47, 48–49, 64.2–64.3 и 64.3–64.5 м.д. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  пирролопиррола **43** ожидаемо присутствует сигнал атома фтора при –112 м.д. В ИК-спектрах пирролофуллеренов **41–44** наблюдаются полосы валентных колебаний карбонильных групп около 1711–1739  $\text{cm}^{-1}$ . В масс-спектрах обнаруживаются пики молекулярных ионов  $[\text{M}+\text{H}]^+$  и  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  для олигомеров, содержащих от 4 до 13 оксиэтильных фрагментов, причем основные компоненты каждой из смесей содержат 8–9 таких фрагментов.

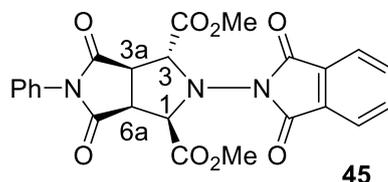


Рисунок 2.27. Пространственное строение пирролопиррола **45**

Таблица 2.2. Значения химических сдвигов и КССВ в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **41, 45**.

Сигнал	Форма	Соединение <b>41</b>		Соединение <b>45</b> <sup>[113]</sup>	
		$\delta$ , м.д.	$^3J_{\text{HH}}$ , Гц	$\delta$ , м.д.	$^3J_{\text{HH}}$ , Гц
$\text{C}^{3\text{a}}\text{H}$	дд	3.68	8.8, 1.2	3.84	8.6, 1.6
$\text{C}^{6\text{a}}\text{H}$	дд	4.04	10.0, 8.8	3.93	8.6, 8.0
$\text{C}^1\text{H}$	д	4.96	10.0	5.31	8.0
$\text{C}^3\text{H}$	д	5.26	1.2	4.62	1.6

Следующим шагом в изучении синтетического потенциала ПЭГилированных азиридинов для построения амфифильных гетероциклов стало исследование их взаимодействия с кетениминами. Для этого кетенимины **46–48** были получены из дефинилуксусной кислоты по литературным методикам (рис. 2.28).<sup>[114–116]</sup>

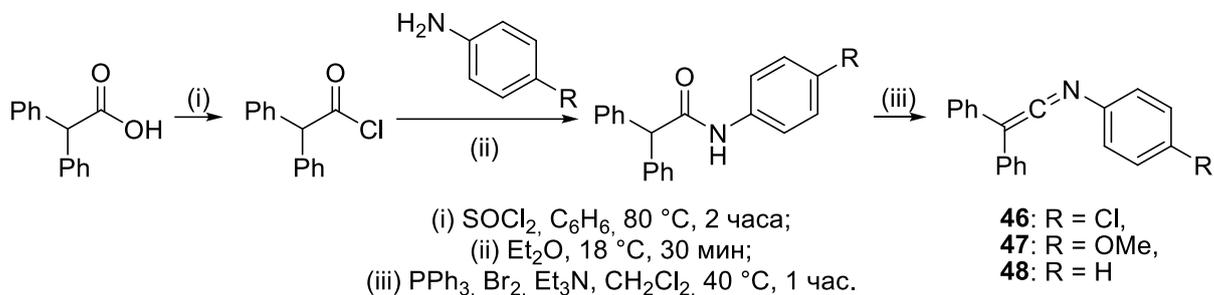


Рисунок 2.28. Синтез кетениминов

К сожалению, введение ПЭГилированного азиридина **25** в реакцию с кетенимином **46** в условиях, ранее успешно использованных для синтеза ПЭГилированных пирролопирролов, привело к образованию смеси трудноидентифицируемых высокомолекулярных продуктов, поэтому оптимизацию условий реакции азиридинов с кетениминами проводили на модельных соединениях (рис. 2.29).

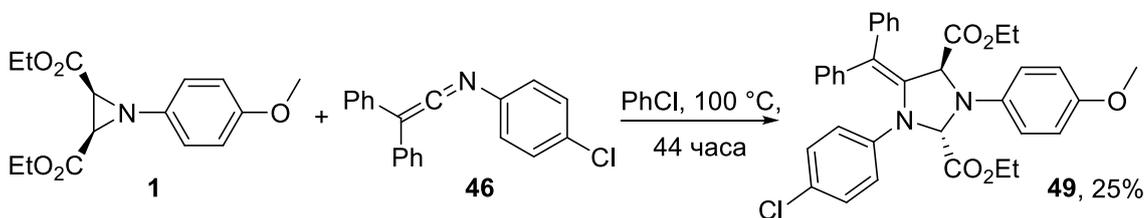


Рисунок 2.29. Взаимодействие модельного азиридина **1** с кетенимином **46**

Нагревание модельного азиридина **1** с кетенимином **46** в хлорбензоле в течение 44 часов дало требуемый имидазолидин **49** с умеренным выходом (рис. 2.29), однако реакция сопровождалась образованием побочных продуктов. Было показано, что нагревание азиридина **1** в тех же условиях в отсутствие диполярфила дает те же соединения, за исключением имидазолидина **49**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси в области 4.8–5.7 м.д. наблюдаются две группы однотипных сигналов в виде одного синглета и двух дублетов, что с учетом КССВ позволяет предположить образование в реакции соединений вида **A** и **B** (рис. 2.30, табл. 2.3). Вероятно, пирролидины **A** и **B** получают по реакции присоединения азометин-илидов, генерируемых из азиридина

**1**, к енамину **2**, образование которого в реакционной смеси возможно в результате изомеризации азиридинов (рис. 2.30).

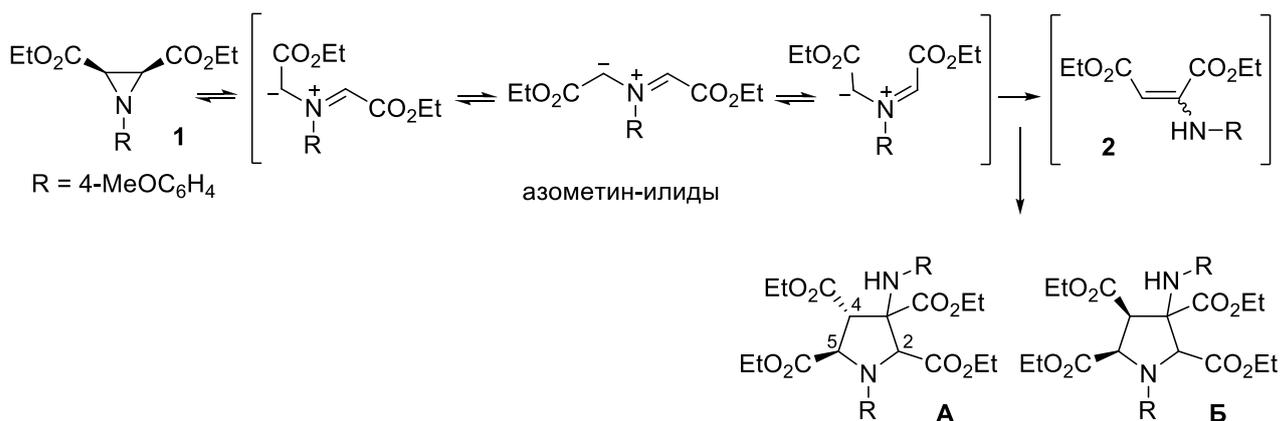


Рисунок 2.30. Образование побочных продуктов вследствие «димеризации» азиридина **1**

Таблица 2.3. Значения химических сдвигов и КССВ в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений вида **A** и **Б**.

Сигнал	Форма	Соединения вида <b>A</b>		Соединения вида <b>Б</b>	
		$\delta$ , м.д.	$^3J_{\text{NH}}$ , Гц	$\delta$ , м.д.	$^3J_{\text{NH}}$ , Гц
$\text{C}^4\text{H}$	д	4.90	3.4	4.83	6.7
$\text{C}^5\text{H}$	д	4.96	3.4	5.37	6.7
$\text{C}^2\text{H}$	с	5.65	—	5.70	—

Образование побочных продуктов, сопровождавшее реакции азиридинов **1** и **26**, позволило сделать вывод о непригодности данной процедуры для синтеза ПЭГилированных циклоаддуктов ввиду трудоемкости разделения смесей высокомолекулярных продуктов. Анализ литературы показал,<sup>[61]</sup> что относительно недавно был предложен удобный метод стерео- и хемоселективного синтеза имидазолидин-2,4-дикарбоксилатов из азиридинов сплавлением с кетениминами без растворителя. Взаимодействие азиридина **1** и кетенимина **46** в указанных условиях привело к образованию имидазолидина **49** с выходом 83% (рис. 2.31). Реакция протекала полностью хемо- и стереоселективно с образованием продукта циклоприсоединения по  $\text{C}=\text{N}$  связи диполярофила с относительной *транс*-конфигурацией.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного продукта присутствуют сигналы протонов имидазолидинового цикла в виде синглетов при 4.8 и 5.5 м.д. с интенсивностью по 1H

каждый. Значения химических сдвигов имидазолидиновых протонов для соединения **49** и его известных структурных аналогов совпадают.<sup>[61]</sup> Аналогично в спектре ЯМР <sup>13</sup>C видны сигналы атомов углерода имидазолидинового цикла при 64 и 80 м.д. (4-ое и 2-ое положения, соответственно), что согласуется с литературными данными для структурных аналогов.<sup>[61]</sup> Независимым подтверждением относительной *транс*-конфигурации полученного продукта является отсутствие кросс-пика H ( $\delta$  4.8 м.д.) – H ( $\delta$  5.5 м.д.) в спектре NOESY, что свидетельствует о пространственной удаленности друг от друга протонов имидазолидинового цикла. Наличие карбонильных групп в соединении **49** подтверждено его ИК-спектром, где присутствует полоса валентных колебаний C=O связи при 1733 см<sup>-1</sup>. Молекулярная масса имидазолидина **49** установлена методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

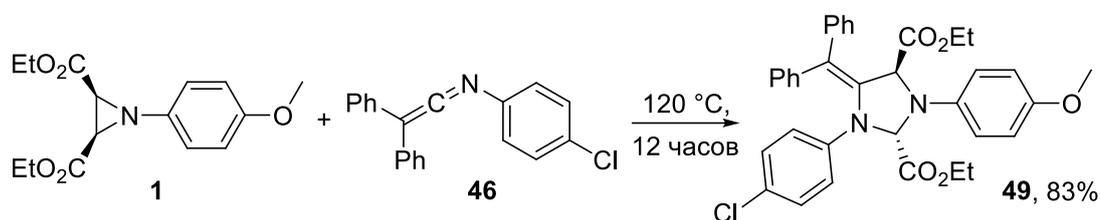


Рисунок 2.31. Получение имидазолидина **49** сплавлением исходных веществ

Сплавление ПЭГилированного азиридина **25** с кетенимином **46**, взятых в эквивалентном соотношении, дало смесь требуемого циклоаддукта с продуктами «димеризации» азиридина **25**. Согласно литературным данным,<sup>[117]</sup> димеризация азиридинов в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения протекает при отсутствии необходимого количества диполярофила. Было показано, что использование десятикратного избытка кетенимина **46** в реакции с азиридином **25** позволяет полностью подавить процесс «димеризации» азиридина и приводит к образованию исключительно *транс*-имидазолидина **50** с выходом в 82% (рис. 2.32). В аналогичных условиях также были получены *транс*-имидазолидины **51** и **52** с выходами 78 и 80%, соответственно.

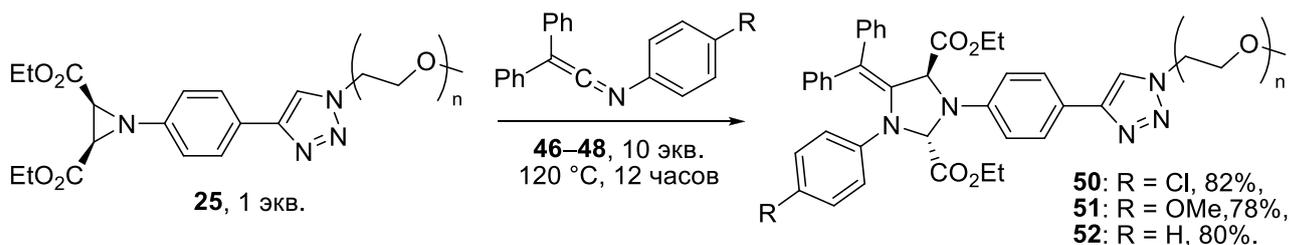


Рисунок 2.32. Взаимодействие ПЭГилированного азиридина **25** с кетениминами **46–48**

Строение полученных циклоаддуктов подтверждается методами спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **50–52** появляются сигналы протонов имидазолидинового цикла в виде синглетов при 4.9–5.0 и 5.6 м.д. с интенсивностями по 1H каждый, а также сохраняются сигналы протонов оксиэтильных фрагментов в области 3.5–4.6 м.д с общей интегральной интенсивностью около 40–44H. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **50, 51** видны сигналы атомов углерода имидазолидинового цикла при 63–64 и 79–80 м.д. (положения 4 и 2 соответственно), а также 20 сигналов  $sp$ - и  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода. В ИК-спектрах присутствуют полосы колебаний карбонильных групп ( $1733\text{ см}^{-1}$ ). В масс-спектре имидазолидина **50** наблюдаются пики молекулярных ионов  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующих олигомерам, содержащим от 5 до 12 оксиэтильных остатков, причем основной компонент смеси содержит 9 таких остатков, что соотносится с данными, полученными методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

Условия, разработанные для синтеза ПЭГилированных имидазолидинов, были успешно применены для получения другого класса ПЭГилированных гетероциклов – оксазолидинов. Сплавление азиридина **25** с дифенилкетеном, взятом в десятикратном избытке, позволило получить ПЭГилированный оксазолидин **53** с выходом в 79% (рис. 2.33). Реакция протекала гладко и полностью стереоспецифично с образованием исключительно *транс*-циклоаддукта.

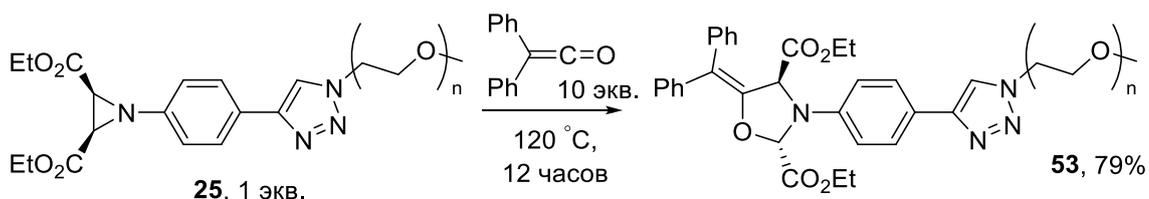


Рисунок 2.33. Синтез ПЭГилированного оксазолидина **53**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **53** присутствуют сигналы протонов оксазолидинового цикла в виде двух синглетов при 5.2 и 6.0 м.д. (положения 4 и 2 соответственно) с интенсивностью по 1H каждый. Аналогично в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются два сигнала атомов углерода оксазолидинового цикла при 62–63 и 80 м.д., а также 16 сигналов  $sp$ - и  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода. Наличие карбонильных групп в соединении **53** подтверждается обнаружением в его спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналов при 168 и 169 м.д., а в ИК-спектре – полосы валентных колебаний C=O связи при  $1743\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектре оксазолидина **53** наблюдаются пики

молекулярных ионов  $[M+H]^+$  и  $[M+Na]^+$ , соответствующих олигомерам, содержащим от 5 до 13 оксиэтильных остатков, причем основной компонент смеси содержит 9 таких остатков.

Использование тиокетонов в качестве диполярфилов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с ПЭГилированными азиридинами также было изучено. Для этой цели по литературной методике<sup>[118]</sup> взаимодействием ксантона с реагентом Лавессона при нагревании был получен 9H-ксантен-9-тион (**54**, рис. 2.34).

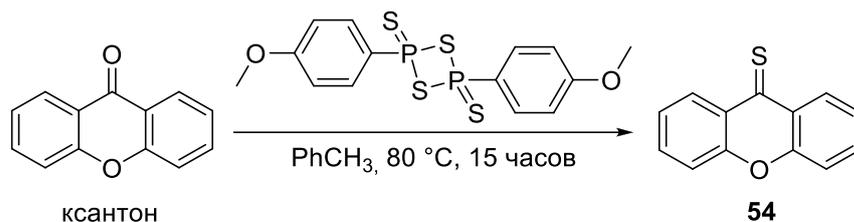


Рисунок 2.34. Получение ксантентииона

При попытке проведения реакции тиокетона **54** с ПЭГилированным азиридином **25** в апробированных для синтеза имидазо- и оксазолидинов условиях оказалось, что нагревания реакционной смеси до 120 °C недостаточно для ее расплавления, поэтому температура проведения реакции была повышена до 150 °C. К сожалению, выдерживание реакционной смеси при 150 °C в течение 12 часов привело не только к образованию требуемого циклоаддукта, но и к деструкции фрагмента полиэтиленгликоля в нем, поэтому была исследована возможность сокращения времени проведения реакции. Оказалось, что нагревание азиридина **25** с тиокетоном **54** при 150 °C в течение 10 минут обеспечивает полную конверсию исходного азиридина, не приводя при этом к фрагментации полиэтиленгликолевой цепи (рис. 2.35). Целевой тиазолидин **55** был выделен с высоким выходом. Интересно, что аналогичные превращения для низкомолекулярных азиридинов, описанные в литературе,<sup>[91]</sup> как правило, давали невысокие выходы продуктов реакции (около 35%).

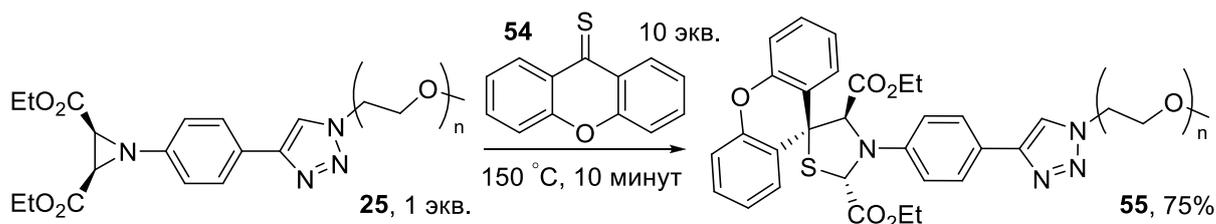


Рисунок 2.35. Синтез ПЭГилированного тиазолидина **55**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного продукта присутствуют 2 сигнала протонов тиазолидинового цикла в виде синглетов при 5.1 и 6.1 м.д. (4-ое и 2-ое положения, соответственно) с интенсивностью по 1H каждый, что согласуется с литературными данными<sup>[91]</sup> для структурных аналогов. Аналогично в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **55** наблюдаются сигналы атомов углерода тиазолидинового фрагмента при 58, 66 и 80 м.д. (5-ое, 4-ое и 2-ое положения, соответственно). Полученные значения химических сдвигов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  тиазолидина **55** совпадают с литературными данными для структурных аналогов.<sup>[91]</sup> В ИК-спектре полученного соединения присутствуют полосы валентных колебаний карбонильных групп при 1734 и 1753  $\text{cm}^{-1}$ .

Дополнительно была изучена возможность проведения реакции ПЭГилированных азиридинов с тиокетонами в растворе. Анализ литературы показал,<sup>[91]</sup> что аналогичные превращения с участием низкомолекулярных азиридинов протекают гладко при нагревании реакционных смесей в толуоле до 90 °C в течение 24–30 часов. Однако, введение смеси ПЭГилированного азиридина **25** и тиокетона **54** в указанные условия показало, что полная конверсия исходного азиридина не достигается даже после 50 часов нагревания. Данное наблюдение свидетельствует о нецелесообразности проведения реакций ПЭГилированных азиридинов с тиокетонами в растворе при наличии более надежного и быстрого способа получения тиазолидинов в расплаве.

### 2.3. Гидрофилизация фуллереновых производных

Как следует из обзора литературных данных, введение фрагмента полиэтиленгликоля в структуру биологически активных молекул является распространенным методом их гидрофилизации.<sup>[1,92]</sup> Среди пятичленных азотистых гетероциклов, рассматриваемых в данной работе, наименьшей растворимостью в воде обладают производные фуллерена  $\text{C}_{60}$ ,<sup>[33]</sup> поэтому было бы интересно оценить, как ПЭГилирование влияет на поведение этих соединений в водной среде.

Анализ электронных спектров поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра ПЭГилированного *транс*-пирролофуллерена **32** показал, что при последовательном разбавлении его раствора в тетрагидрофуране (ТГФ) водой соединение **32** остается в растворе даже при уменьшении содержания ТГФ до 34% (рис. 2.36). В спектре, записанном в тетрагидрофуране, присутствуют полосы поглощения

фуллеренового хромофора при 310, 330 и 428 нм.<sup>[119,120]</sup> При увеличении процентного содержания воды полосы при 310 и 330 нм уширяются и сливаются в единое плечо, что обусловлено известной для фуллерена  $C_{60}$  зависимостью ширины линий в спектре электронного поглощения от растворителя. Доказательством того, что наблюдаемый эффект не является следствием накопления ошибки определения концентрации пирролофуллерена **32** в растворе при последовательном разведении, является пересечение спектра (а) и масштабированного спектра (в), записанных при разных концентрациях соединения **32** и приведенных к одной оптической плотности.

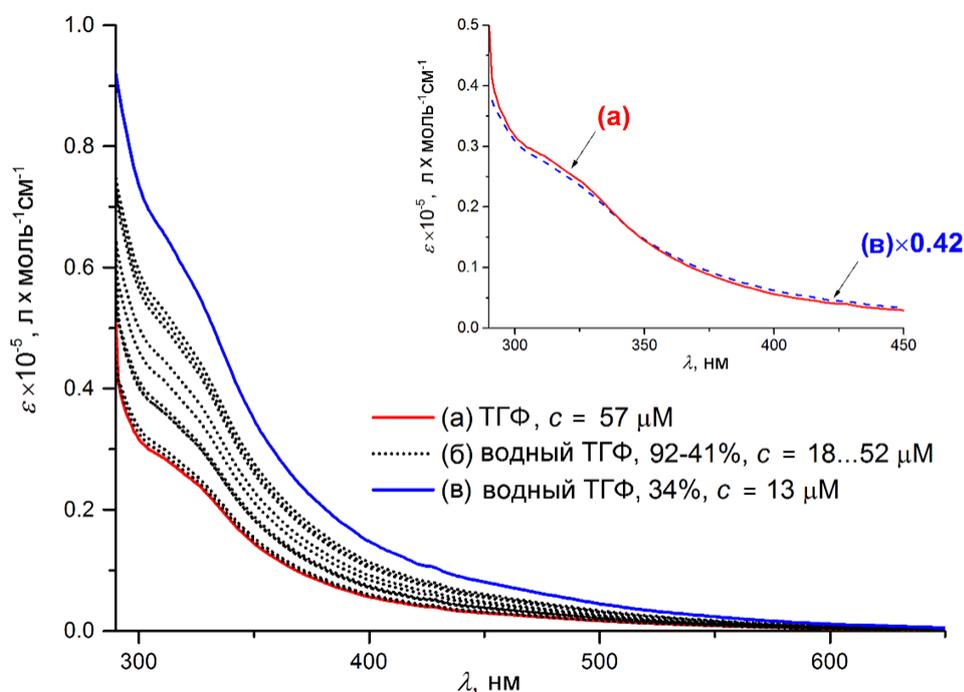


Рисунок 2.36. Электронные спектры поглощения пирролофуллерена **32**

Электронные спектры поглощения растворов с низкой концентрацией ( $c = 18 \mu\text{M}$ ) соединения **32** в воде и 3%-ном водном растворе тетрагидрофурана практически не отличаются друг от друга (рис. 2.37), однако в спектрах растворов с большей концентрацией исследуемого соединения ( $c = 24 \mu\text{M}$ ) имеются различия: в спектре водного раствора появляется новая полоса поглощения на 460 нм, которая отсутствует в спектре водно-органического раствора. Подобное различие может быть связано с образованием в водных растворах соединения **32** межмолекулярных агрегатов, распадающихся при добавлении органического растворителя. Увеличение концентрации пирролофуллерена **32** ( $c = 30 \mu\text{M}$ ) приводит к появлению полосы поглощения на 460 нм также и в спектре 1%-ного водного раствора тетрагидрофурана. Непосредственное растворение порошкообразного пирролофуллерена **32** в воде

позволяет получить раствор с концентрацией исследуемого соединения в 20  $\mu\text{M}$  (рис. 2.38).

Способность соединения **32** образовывать межмолекулярные агрегаты в водной среде была подтверждена методом атомно-силовой микроскопии (АСМ, рис. 2.39). Водные растворы пирролофуллерена **32** ( $c = 0.05$  мкг/л – 5 мг/л) наносили на подложку из слюды с последующим испарением растворителя при атмосферном давлении или использовали метод нанесения на вращающуюся подложку («спин-коатинг»).

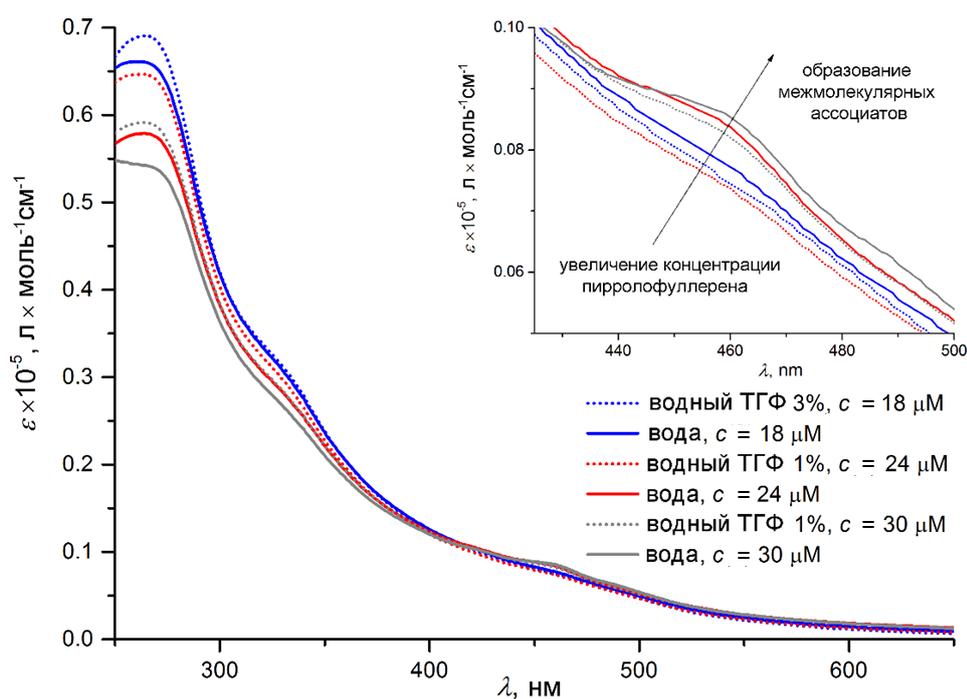


Рисунок 2.37. Электронные спектры поглощения пирролофуллерена **32**

Согласно АСМ-изображениям образцов, полученных испарением растворителя с поверхности подложки (рис. 2.39, метод А), молекулы пирролофуллерена **32** собираются в ассоциаты, проявляющиеся как дискоидные агрегаты на слюдяной подложке с высотой не более 2 нм (медианное значение составляет около 1 нм). Латеральные размеры агрегатов имеют унимодальное распределение, большинство эквивалентных радиусов находятся в диапазоне 20–47 нм, медианное значение эквивалентного радиуса составляет 22–24 нм. Значение высоты дискоидных агрегатов для образцов, нанесенных методом спин-коатинга (рис. 2.39, метод Б), совпадает со значением, полученным для образцов, нанесенных методом испарения, но в то же время медианная величина эквивалентного радиуса уменьшается (7–11 нм).

Полученные данные дают приблизительную оценку среднего радиуса агрегатов в растворе в 4–9 нм. Большие значения для образцов, полученных методом испарения, очевидно, обусловлены возможностью диффузии агрегатов и последующего их слияния в процессе нанесения.

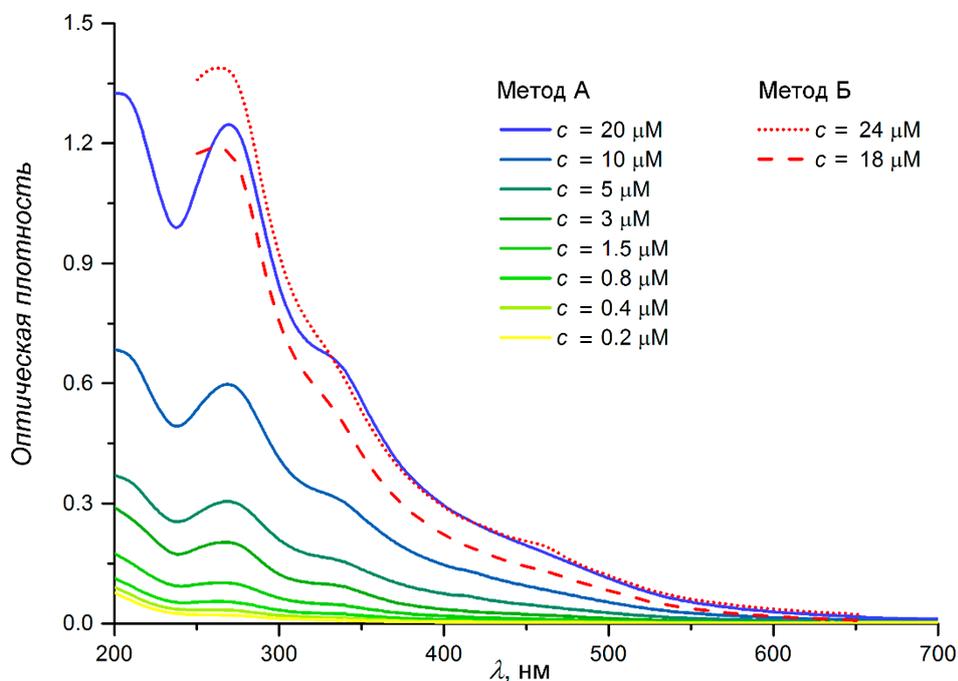


Рисунок 2.38. Электронные спектры поглощения пирролофуллерена **32**. Метод А: непосредственное растворение порошкообразного образца в воде. Метод Б: разбавление водных растворов ТГФ водой с последующим удалением ТГФ в вакууме и повторным разбавлением водой.

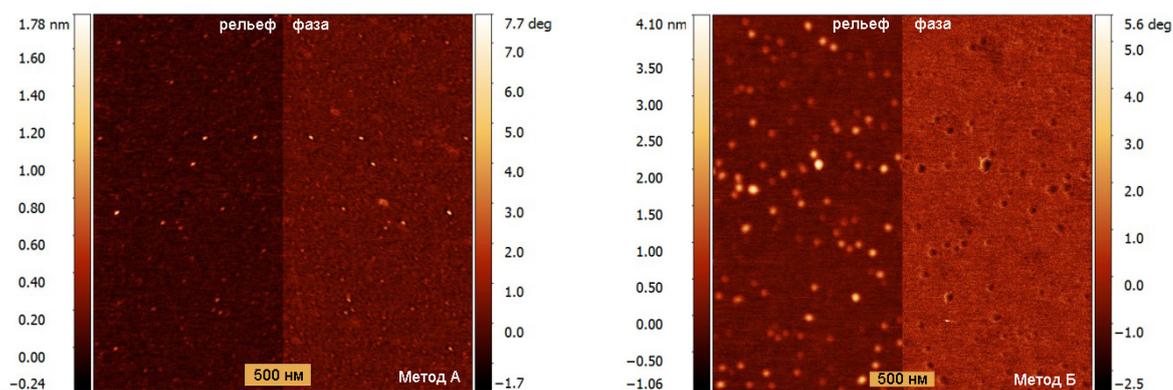


Рисунок 2.39. АСМ-изображения межмолекулярных ассоциатов, образованных соединением **32**

Поведение ПЭГилированного пирролофуллерена **32** в водной среде также было изучено методом динамического рассеяния света (ДРС). Измерение размера агрегатов показало, что гидродинамический диаметр частиц  $d_h$  составляет около 92 нм, причем распределение частиц по размерам довольно узкое (рис. 2.40). Значение гидродинамического диаметра  $d_h$ , полученное методом ДРС, дает представление о

состоянии изучаемых систем в растворе с учетом их сольватной оболочки, в то время как эффективный диаметр, определяемый методом АСМ, характеризует систему в твердом состоянии и позволяет оценить размер собственно межмолекулярных ассоциатов.

Полученное значение  $\zeta$ -потенциала оказалось близко к нулю. С учетом этого, можно сделать вывод, что малый размер частиц и узкое распределение обусловлены стабилизацией ассоциатов фрагментами полиэтиленгликоля в водной среде.

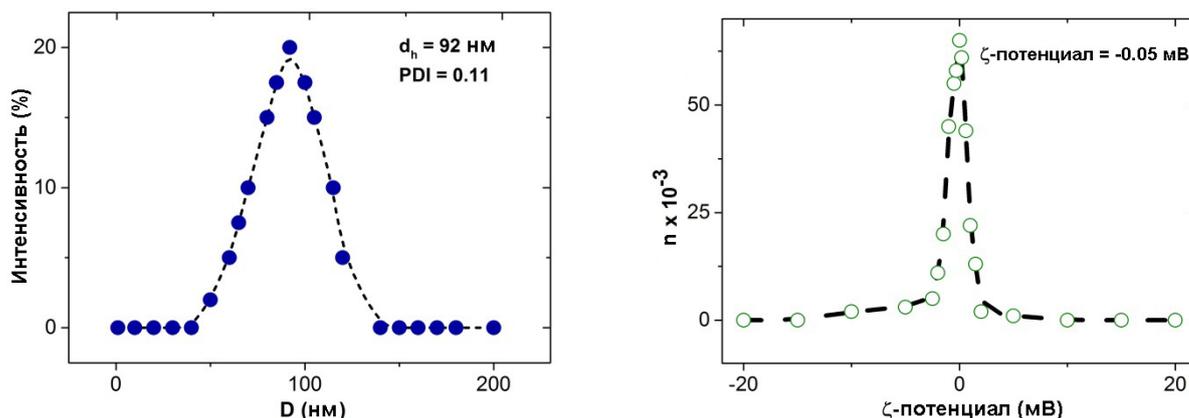


Рисунок 2.40. Характеристики межмолекулярных ассоциатов, полученные методами динамического и электрофоретического рассеяния света: распределение по размерам (слева) и  $\zeta$ -потенциал (справа), с 0.1 мг/мл

Измерения гидродинамического радиуса  $d_h$  при различных концентрациях пирролофуллерена **32** показали, что размер ассоциатов мало зависит от количества растворенного вещества в выбранном диапазоне концентраций (рис. 2.41).

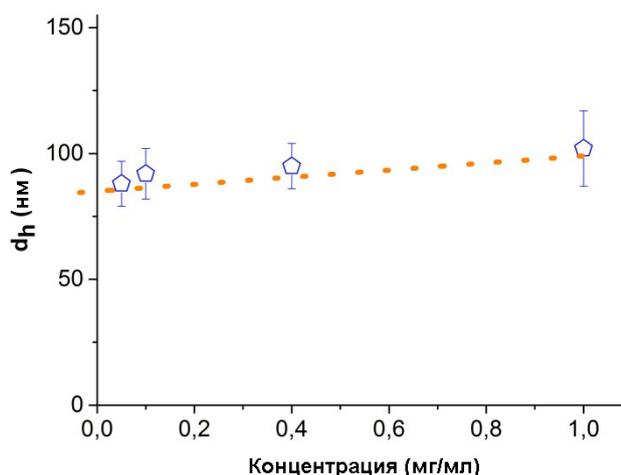


Рисунок 2.41. Влияние концентрации соединения **32** на гидродинамический диаметр ассоциатов

Обобщая данные, полученные методами АСМ и ДРС, можно заключить, что ПЭГилированный пирролофуллерен **32** в водной среде существует в виде

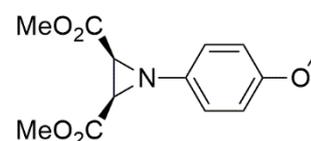
наноразмерных ассоциатов (эффективный диаметр около 10–20 нм) с сольватной оболочкой, увеличивающей гидродинамический диаметр до 90 нм.

### 3. Экспериментальная часть

ИК-спектры были записаны на ИК-Фурье спектрометре «FTIR-8400S Shimadzu» в таблетках KBr. Электронные спектры поглощения были получены на спектрофотометре «Shimadzu UV-1800». Спектры ЯМР были зарегистрированы на приборе Bruker «AVANCE III 400», рабочая частота 400 МГц ( $^1\text{H}$ ), 100 МГц ( $^{13}\text{C}$ ). Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в м.д. относительно тетраметилсилана. Масс-спектры были получены на масс-спектрометре Bruker «MaXis». Гидродинамический диаметр ( $d_h$ ) и  $\zeta$ -потенциал были определены с помощью анализатора частиц «Zetasizer Nano ZS». АСМ-изображения были получены на приборе «Veeco diNanoscope V Multimode». Температуры плавления были определены на приборе «Stuart® SMP30». Для разделения реакционных смесей методом колоночной хроматографии использовали силикагель Macherey-Nagel 60 М (диаметр 40-63 мкм). Растворители обезвоживали по стандартным методикам.

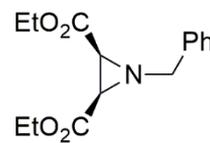
Диэтил-*цис*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (**1**),<sup>[39]</sup> диэтил-*транс*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (**7**),<sup>[39]</sup> этилдиазаоцетат<sup>[121]</sup>, 4-(триметилсилилэтинил)анилин (**19**),<sup>[122]</sup> диэтил-*цис*-1-(4-иодфенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (**20**),<sup>[39]</sup> диэтил-*транс*-1-(4-иодфенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (**27**),<sup>[39]</sup> 4-хлор-*N*-(2,2-дифенилвинилиден)анилин (**46**),<sup>[116]</sup> 4-метокси-*N*-(2,2-дифенилвинилиден)анилин (**47**),<sup>[116]</sup> *N*-(2,2-дифенилвинилиден)анилин (**48**),<sup>[116]</sup> *N*,2,2-трифенилацетамид,<sup>[115]</sup> 2,2-дифенилацетилхлорид,<sup>[114]</sup> 9*H*-ксантен-9-тион (**54**)<sup>[118]</sup> были получены по известным методикам. Малеимиды **37–40** были ранее получены в нашей лаборатории.

Диметил-*цис*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (**4**). Смесь азиридина **1** (367 мг, 1.25 ммоль) с

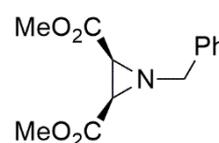


ацетатом магния (487 мг, 3.43 ммоль) перемешивали в метаноле (37 мл) при 65 °С 96 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Получили 299 мг (90%) азиридина **4** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.06 (с, 2H;  $\text{NCH}_2$ ), 3.77 (с, 3H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$ ), 3.83 (с, 6H;  $\text{COOCH}_3$ ), 6.81 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 6.96 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[102]</sup>

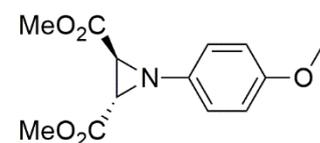
**Диэтил-*цис*-1-бензилазиридин-2,3-дикарбоксилат (5).** Смесь бензиламина (107 мг, 1 ммоль) и этилглиоксилата (112 мг, 1.1 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали 20 часов, после чего растворитель удалили в вакууме. Остаток растворили в безводном диэтиловом эфире (18 мл), к раствору добавили эфират трехфтористого бора (4 капли) и раствор этилдиазоацетата (171 мг, 1.5 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (2 мл). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего добавили триэтиламин (4 капли) и воду (2 мл), двухфазную систему перенесли в делительную воронку. Органический слой отделили, водный экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом и высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 9:1). Получили 119 мг (43%) азиридина **5** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28 (т,  $J$  7.2 Гц, 6H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.56 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 3.76 (с, 2H;  $\text{PhCH}_2$ ), 4.21 (кв,  $J$  7.2 Гц, 4H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.28–7.42 (м, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).



**Диметил-*цис*-1-бензилазиридин-2,3-дикарбоксилат (6).** Смесь азиридина **5** (52.9 мг, 0.19 ммоль) с ацетатом магния (70 мг, 0.49 ммоль) перемешивали в метаноле (5.5 мл) при 65 °С 152 часа. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток перекристаллизовали из смеси пентан – диэтиловый эфир. Получили 30.6 мг (64%) азиридина **6** в виде белого порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.60 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 3.75 (с, 2H+6H;  $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$ ), 7.29–7.40 (м, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 43.0 ( $\text{NCH}$ ), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 121.6 ( $\text{C}^4\text{H}$ ), 128.2 ( $\text{C}^{2/3}\text{H}$ ), 128.5 ( $\text{C}^{2/3}\text{H}$ ), 136.0 ( $\text{CH}_2\text{C}^1$ ), 167.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1738 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 250.1069 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4^+$ ), расч. 250.1074; 272.0892 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}^+$ ), расч. 272.0893; 288.0627 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{K}^+$ ), расч. 288.0633.

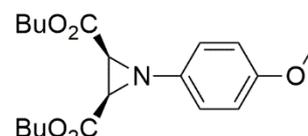


**Диметил-*транс*-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (8).** Смесь азиридина **7** (62.9 мг, 0.21 ммоль) с ацетатом магния (85 мг, 0.60 ммоль) перемешивали в метаноле (6.5 мл) при 65 °С 21 час. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали



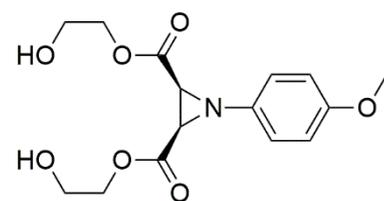
дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Получили 54.1 мг (95%) азиридина **8** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.46 (с, 3H;  $\text{NCH}$ ), 3.73 (с, 6H;  $\text{COOCH}_3$ ), 3.76 (с, 3H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$ ), 6.81 (AA'BB',  $J$  9.2 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 6.84 (AA'BB',  $J$  9.2 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.2 ( $\text{NCH}$ ), 52.6 ( $\text{COOCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 120.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 140.1 ( $\text{NC}_{\text{Ar}}$ ), 155.9 ( $\text{OC}_{\text{Ar}}$ ), 167.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1742 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 288.0855 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}^+$ ), расч. 288.0842. Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[102]</sup>

**Дибутил-цис-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (9)**. Смесь азиридина **4** (43.9 мг, 0.17 ммоль) с ацетатом магния (68 мг, 0.48 ммоль) перемешивали в *n*-бутаноле



(4.5 мл) при 65 °С 214 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 10:1). Получили 22 мг (37%) азиридина **9** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.96 (т,  $J$  7.3 Гц, 6H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 1.36–1.48 (м, 4H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 1.64–1.74 (м, 4H;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.03 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 3.77 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.22 (т,  $J$  6.9 Гц, 4H;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.81 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 6.96 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[107]</sup>

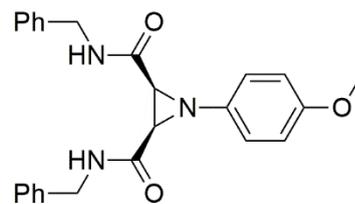
**Бис(2-гидроксиэтил)-цис-1-(4-метоксифенил)-азиридин-2,3-дикарбоксилат (10)**. Смесь азиридина **4** (50.1 мг, 0.19 ммоль), этиленгликоля (5 мл) и ацетата магния (76 мг, 0.54 ммоль) перемешивали в дихлорметане



(3 мл) при 65 °С 70 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 1:2). Получили 28.4 мг (46%) азиридина **10** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.13 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 3.26 (шс, 2H;  $\text{OH}$ ), 3.77 (с, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 3.79–3.89 (м, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 4.27–4.38 (м, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 6.82 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 6.98 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР

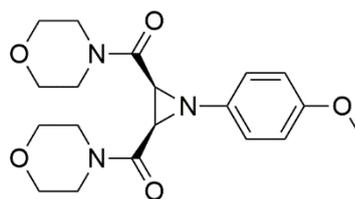
$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 43.5 ( $\text{NCH}$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.4 ( $\text{CH}_2$ ), 67.6 ( $\text{CH}_2$ ), 114.6 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 120.9 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 143.4 ( $\text{NC}_{\text{Ar}}$ ), 156.6 ( $\text{OC}_{\text{Ar}}$ ), 167.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**$N^2, N^3$ -Дибензил-цис-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-дикарбоксамид (13).** Раствор азиридина **4** (48.9 мг, 0.18 ммоль) в бензиламинe (2 мл) перемешивали при 65 °C 48 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали



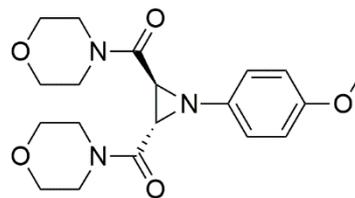
дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток перекристаллизовали из смеси дихлорметан – диэтиловый эфир. Получили 65.0 мг (87%) азиридина **13** в виде белого порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.06 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 3.77 (с, 3H;  $\text{OCH}_3$ ), 4.23–4.30 (м, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 4.35–4.42 (м, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 6.66 (т,  $J$  5.5 Гц, 2H;  $\text{NH}$ ), 6.80 (AA'BB',  $J$  9.0 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 6.91 (AA'BB',  $J$  9.0 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.19–7.24 (AA'BB',  $J$  7.0 Гц, 4H;  $\text{C}_{\text{phenylH}}^2$ ), 7.28–7.36 (м, 6H;  $\text{C}_{\text{phenylH}}^{3/4}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.0 ( $\text{NCH}$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{phenylH}}^4$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{phenylH}}^{2/3}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{phenylH}}^{2/3}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{\text{phenylH}}^1$ ), 144.0 ( $\text{NC}_{\text{phenylene}}$ ), 155.6 ( $\text{OC}_{\text{phenylene}}$ ), 166.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1665 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1506 (NHR). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 438.1771 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}^+$ ), расч. 438.1788.

**(Цис-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-диил)-бис(морфолинметанон) (14).** Раствор азиридина **4** (50.9 мг, 0.19 ммоль) в морфолине (5 мл) перемешивали при 65 °C 112 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали



дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток перекристаллизовали из смеси дихлорметан – диэтиловый эфир. Получили 24.7 мг (35%) азиридина **14** в виде бесцветных кристаллов. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.13 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 3.57–3.80 (м, 14H+3H;  $\text{CH}_2$  +  $\text{OCH}_3$ ), 3.88–3.97 (м, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 6.83 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 6.94 (AA'BB',  $J$  8.9 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ).

**(Транс-1-(4-метоксифенил)азиридин-2,3-диил)-бис(морфолинметанон) (15).** Раствор азиридина **8** (49.3 мг, 0.19 ммоль) в морфолине (5 мл) перемешивали при 65 °C 99 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали



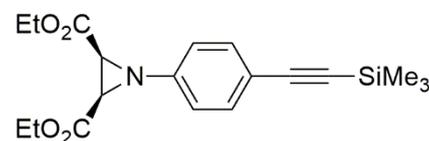
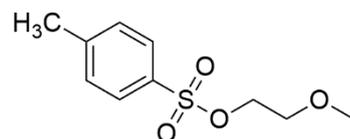
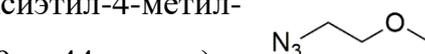
дихлорметаном, органическую фазу высушили над сульфатом натрия. Осушитель

отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток перекристаллизовали из смеси дихлорметан – диэтиловый эфир. Получили 22.7 мг (32%) азиридина **15** в виде белого порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.46–3.88 (м, 2H+3H+8H+8H;  $\text{NCH} + \text{OCH}_3 + \text{OCH}_2 + \text{NCH}_2$ ), 6.79 (AA'BB',  $J$  9.1 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 6.83 (AA'BB',  $J$  9.1 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 41.6 ( $\text{NCH}$ ), 42.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 46.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.67 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.72 ( $\text{OCH}_2$ ), 114.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 121.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 140.0 ( $\text{NC}_{\text{Ar}}$ ), 156.0 ( $\text{OC}_{\text{Ar}}$ ), 164.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1642 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 398.1692 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}^+$ ), расч. 398.1686.

**1-азидо-2-метоксиэтан (16).** Смесь 2-метоксиэтил-4-метилбензолсульфоната (0.5 г, 2.2 ммоль) и азида натрия (2.9 г, 44 ммоль) в безводном диметилформамиде (77 мл) перемешивали под аргоном при комнатной температуре 9 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли водой и высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, раствор сконцентрировали на роторе (100 мм рт. ст) при 0 °С. Получили 5.7 г раствора азида **16** (0.4 масс. %) в смеси дихлорметан – диметилформамид (спектральный выход 98%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.36 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.37 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.54 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{CH}_2\text{O}$ ). Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[123]</sup>

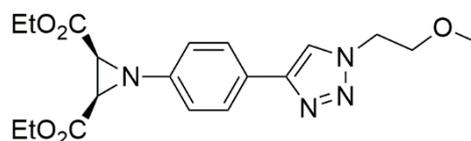
**2-метоксиэтил-4-метилбензолсульфонат.** Смесь 2-метоксиэтанола (1 г, 13.2 ммоль), 4-толуолсульфонилхлорида (2.5 г, 13.4 ммоль) и гидроксида калия (3 г, 53 ммоль) в дихлорметане (7 мл) перемешивали 6 часов под аргоном при 0 °С. Далее реакционную смесь выдержали при 5 °С 18 часов, разбавили холодной водой, экстрагировали холодным дихлорметаном, промыли рассолом и высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Получили 2.5 г (84%) 2-метоксиэтил-4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.46 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 3.32 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.59 (т,  $J$  4.7 Гц, 2H;  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.17 (т,  $J$  4.7 Гц, 2H;  $\text{CH}_2\text{OS}$ ), 7.35 (AA'BB',  $J$  8.1 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.81 (AA'BB',  $J$  8.1 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[124]</sup>

**Диэтил-цис-1-(4-(триметилсилилэтинил)-фенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (17).** В прокаленную колбу под аргоном поместили азиридин **20**



(1117.8 мг, 2.9 ммоль), иодид меди (I) (11 мг, 0.06 ммоль, 2 мол. %), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (80.7 мг, 0.11 ммоль, 4 мол. %) и безводный триэтиламин (5.6 мл). Реакционную смесь перемешивали 5 минут, далее под аргоном добавили триметилсилилацетилен (366 мг, 3.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли насыщенным раствором хлорида аммония, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 10:1). Получили 891.8 мг (86%) азиридина **17** в виде желтого масла, кристаллизующегося при стоянии. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.24 (с, 9H;  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 1.34 (т, 6H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.08 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 4.29 (кв, 4H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.97 (AA'BB', 2H,  $J$  8.3 Гц;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.38 (AA'BB', 2H,  $J$  8.3 Гц;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -0.23 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{NCH}$ ), 61.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 93.6, 104.4 ( $\text{C}_{\text{sp}}$ ), 118.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{sp}}$ ), 119.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 150.8 ( $\text{NC}_{\text{Ar}}$ ), 166.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1741 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2153 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 360.1626 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}^+$ ), расч. 360.1626, 382.1443 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$ ), расч. 382.1445, 398.1183 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SiK}^+$ ), расч. 398.1184. Т. пл: 77-80 °C.

**Диэтил-цис-1-(4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (21).** К раствору азиридина **17** (35.9

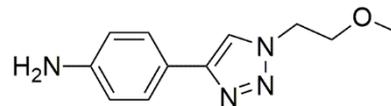


мг, 0.1 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл) добавили фторид тетрабутиламмония (31.3 мг, 0.12 ммоль), раствор азида **16** (15.2 мг, 0.15 ммоль) в диметилформамиде (1.5 мл), воду (1 мл), пентагидрат сульфата меди (II) (1.6 мг, 0.006 ммоль) и аскорбат натрия (3 мг, 0.015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 111 часов под аргоном, затем разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли водой, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 2:1 → этилацетат). Получили 30.1 мг (77%) азиридина **21** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.35 (т, 6H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 3.12 (с, 2H;  $\text{NC}_{\text{aziridine}}\text{H}$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.79 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.31 (кв, 4H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.57 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.10 (AA'BB', 2H,  $J$  8.7 Гц;  $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 7.76 (AA'BB', 2H,  $J$  8.7 Гц;  $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 7.84 с (1H,  $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ,

м.д.: 14.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ), 43.0 ( $\text{N}\underline{\text{C}}_{\text{aziridine}}\text{H}$ ), 50.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$ ), 59.0 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ), 61.8 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 70.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ), 120.36 ( $\text{N}\underline{\text{C}}_{\text{triazole}}\text{H}$ ), 120.40 ( $\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 126.6 ( $\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{triazole}}\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}$ ), 147.1, 150.6 ( $\text{N}\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}$ ,  $\underline{\text{C}}_{\text{triazole}}\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}$ ), 166.8 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1751 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 389.1835  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5^+$ ), расч. 389.1819.

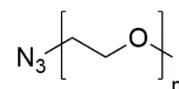
**4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-**

**анилин (22).** К раствору анилина **19** (78 мг, 0.4 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили фторид тетрабутиламмония



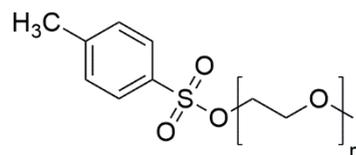
(129 мг, 0.5 ммоль), раствор азиды **16** (60.6 мг, 0.6 ммоль) в смеси дихлорметан – диметилформамид (130 г), воду (4 мл), пентагидрат сульфата меди (II) (63 мг, 0.3 ммоль) и аскорбат натрия (125 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 127 часов под аргоном. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли водой, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат). Получили 40 мг (29%) триазилианилина **22** в виде оранжевого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.37 (с, 3H;  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$ ), 3.76 (шс, 2H;  $\text{NH}_2$ ), 3.79 (т, 2H,  $J$  5.1 Гц;  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ), 4.55 (т, 2H,  $J$  5.1 Гц;  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ), 6.74 (AA'BB', 2H,  $J$  8.6 Гц;  $\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}\underline{\text{H}}$ ), 7.64 (AA'BB', 2H,  $J$  8.6 Гц;  $\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}\underline{\text{H}}$ ), 7.76 (с, 1H;  $\text{C}_{\text{triazole}}\underline{\text{H}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 50.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$ ), 58.9 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ), 70.8 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ), 115.1 ( $\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 119.4 ( $\underline{\text{C}}_{\text{triazole}}\text{H}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{\text{triazole}}\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}$ ), 126.8 ( $\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 146.4, 148.0 ( $\underline{\text{C}}_{\text{triazole}}\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}$ ,  $\text{N}\underline{\text{C}}_{\text{phenylene}}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 3339 ( $\text{NH}_2$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 219.1234  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}^+$ ), расч. 219.1240.

**$\alpha$ -Азидо- $\omega$ -метоксиполиоксиэтилен (23).** Смесь тозилата **24** (2.1 г, 3 ммоль) и азиды натрия (4 г, 62 ммоль) в безводном диметил-



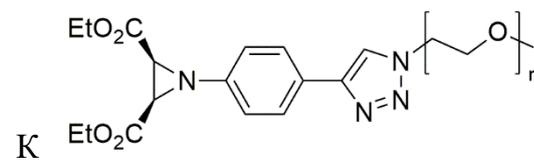
формамиде (110 мл) перемешивали при комнатной температуре под аргоном 37 часов. Растворитель удалили на роторе, остаток растворили в дихлорметане, промыли рассолом, водой и высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Получили 1.6 г (93%) азиды **23** в виде бесцветной жидкости. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.37–3.42 (м, 3H+2H;  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O} + \text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 3.53–3.57 (м, 2H;  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OCH}_3$ ), 3.63–3.71 (м, 34H+2H;  $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O} + \text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ). Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[125]</sup>

**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -тозилполиоксиэтилен (24).** Моно-метилловый эфир полиэтиленгликоля  $M_n$  550 (2.9 г, 5.4 ммоль) и 4-толуолсульфонилхлорид (10.2 г, 54 ммоль)



растворили в безводном дихлорметане (270 мл) в токе аргона. К полученному раствору, охлаждаемому ледяной баней, в токе аргона прикапали раствор триэтиламина (7.5 мл, 54 ммоль) в безводном дихлорметане (110 мл). Реакционную смесь перемешивали 24 часа при комнатной температуре, разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли рассолом, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе. Остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 8:2  $\rightarrow$  ацетон). Получили 2.7 г (72%) тозилата монометилового эфира полиэтиленгликоля в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.45 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.53–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.58–3.67 (м, 30H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.67–3.71 (м, 2H;  $\text{SOCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.14–4.19 (м, 2H;  $\text{SOCH}_2$ ), 7.35 (AA'BB',  $J$  8.2 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.80 (AA'BB',  $J$  8.2 Гц, 2H;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ ) соответствует описанному в литературе.<sup>[126]</sup>

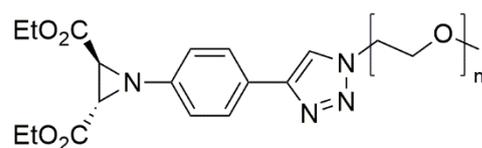
**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-((2*RS*,3*SR*)-2,3-диэтоксикарбонилазиридин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (25).** К



раствору азиридина **17** (1070.8 мг, 2.98 ммоль) в дихлорметане (29.4 мл) добавили фторид тетрабутиламмония (934.2 мг, 3.58 ммоль), азид **23** (1372.1 мг, 2.38 ммоль), диметилформамид (23.8 мл), воду (29.4 мл), пентагидрат сульфата меди (II) (46.6 мг, 0.19 ммоль) и аскорбат натрия (90.4 мг, 0.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под аргоном 24 часа при комнатной температуре, после чего добавили пентагидрат сульфата меди (II) (46.6 мг, 0.19 ммоль) и аскорбат натрия (90.4 мг, 0.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под аргоном 25 часов при комнатной температуре, затем перенесли в делительную воронку, органический слой отделили, водный экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промыли водой, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат  $\rightarrow$  метанол). Получили 1811.4 мг (88%) азиридина **25** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.35 (т, 6H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 3.13 (с, 2H;  $\text{NC}_{\text{aziridine}}\text{H}$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.52–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ), 3.60–3.68 (м,  $\sim$ 38H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.92 (т, 2H,  $J$  5.0

ГЦ;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.31 (кв, 4H,  $J$  7.2 ГЦ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.59 (т, 2H,  $J$  5.0 ГЦ;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.10 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 ГЦ;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.77 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 ГЦ;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.96 (с, 1H;  $\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 43.0 ( $\text{NC}_{\text{aziridineH}}$ ), 50.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 59.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.4–70.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 120.4 ( $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 120.6 ( $\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{phenyleneC}_{\text{triazole}}}$ ), 147.0, 150.6 ( $\text{C}_{\text{phenyleneC}_{\text{triazole}}}$ ,  $\text{NC}_{\text{phenylene}}$ ), 166.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1742 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 587.2693  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{Na}^+$ ), расч. 587.2796, 631.2957  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Na}^+$ ), расч. 631.2950, 675.3219  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{Na}^+$ ), расч. 675.3212, 719.3483  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Na}^+$ ), расч. 719.3474, 763.3746  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{Na}^+$ ), расч. 763.3736, 807.4017  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Na}^+$ ), расч. 807.3998, 851.4290  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{Na}^+$ ), расч. 851.4260, 895.4570  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{41}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{Na}^+$ ), расч. 895.4522, 939.4855  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{17}\text{Na}^+$ ), расч. 939.4784, 983.5146  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{Na}^+$ ), расч. 983.5046, 1027.5437  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{19}\text{Na}^+$ ), расч. 1027.5308.

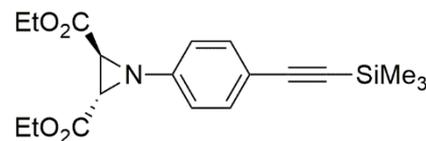
**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-((2*RS*,3*RS*)-2,3-диэтоксикарбонилазиридин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (26).**



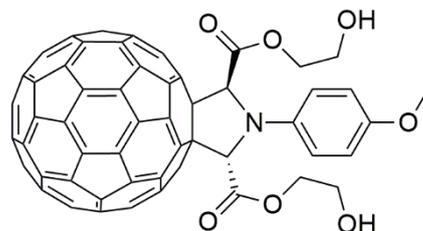
К раствору азиридина **28** (60.4 мг, 0.17 ммоль) в дихлорметане (1.6 мл) добавили фторид тетрабутиламмония (52.7 мг, 0.2 ммоль), азид **23** (77.4 мг, 0.13 ммоль), диметилформамид (1.3 мл), воду (1 мл), пентагидрат сульфата меди (II) (2.6 мг, 0.01 ммоль) и аскорбат натрия (5.1 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под аргоном 24 часа при комнатной температуре, после чего добавили пентагидрат сульфата меди (II) (2.6 мг, 0.01 ммоль) и аскорбат натрия (5.1 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под аргоном 42 часа при комнатной температуре, затем разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли водой, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат  $\rightarrow$  метанол). Получили 93.3 мг смеси азиридина **26** (57 масс.%) с азидом **23** (спектральный выход 48%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23 (т, 6H,  $J$  7.1 ГЦ;  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.49 (с, 2H;  $\text{NC}_{\text{aziridineH}}$ ), 3.52–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ), 3.60–3.70 (м,  $\sim$ 38H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.90 (т, 2H,  $J$  5.0 ГЦ;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.13–4.23 (м, 4H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.57 (т, 2H,  $J$  5.0 ГЦ;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.96 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 ГЦ;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.72 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 ГЦ;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.92 (с, 1H;

$\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{C}_{\text{H}_3\text{CH}_2}$ ), 42.0 ( $\text{NC}_{\text{aziridineH}}$ ), 50.1 ( $\text{C}_{\text{H}_3\text{O}}$ ), 58.8 ( $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ), 61.7 ( $\text{CH}_3\text{C}_{\text{H}_2}$ ), 69.4 ( $\text{C}_{\text{H}_2\text{OCH}_3}$ ), 70.3–70.7 ( $\text{OC}_{\text{H}_2\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ), 71.7 ( $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 120.4 ( $\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ), 126.1 ( $\text{C}_{\text{phenyleneC}_{\text{triazole}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 146.9, 147.1 ( $\text{C}_{\text{phenyleneC}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{NC}_{\text{phenylene}}$ ), 166.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1738 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Диэтил-транс-1-(4-(триметилсилилэтинил)-фенил)азиридин-2,3-дикарбоксилат (28).** В прокаленную колбу под аргоном поместили азиридин **27** (77.7 мг, 0.2 ммоль), иодид меди (I) (1 мг, 0.004 ммоль, 2 мол. %), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (5.6 мг, 0.008 ммоль, 4 мол. %) и безводный триэтиламин (1.2 мл). Реакционную смесь перемешивали 5 минут, далее под аргоном добавили триметилсилацетилен (25.4 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 21 час при комнатной температуре. Смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном, промыли насыщенным раствором хлорида аммония, высушили над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторе, остаток разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 10:1). Получили 67.7 мг (94%) азиридина **28** в виде желтого масла, кристаллизующегося при стоянии. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.23 (с, 9H;  $\text{C}_{\text{H}_3\text{Si}}$ ), 1.23 (т, 6H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{C}_{\text{H}_3\text{CH}_2}$ ), 3.46 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 4.10–4.22 (м, 4H;  $\text{CH}_3\text{C}_{\text{H}_2}$ ), 6.83 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 Гц;  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 7.35 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 Гц;  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.0 ( $\text{C}_{\text{H}_3\text{Si}}$ ), 14.0 ( $\text{C}_{\text{H}_3\text{CH}_2}$ ), 42.1 ( $\text{NCH}$ ), 61.9 ( $\text{CH}_3\text{C}_{\text{H}_2}$ ), 93.4, 104.9 ( $\text{C}_{\text{sp}}$ ), 118.1 ( $\text{C}_{\text{ArC}_{\text{sp}}}$ ), 119.7 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 147.5 ( $\text{NC}_{\text{Ar}}$ ), 166.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1739 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2157 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 382.1449 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$ ), расч. 382.1445.



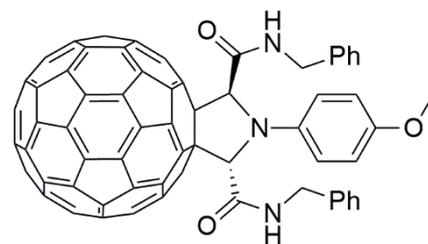
**Бис(2-гидроксиэтил)-транс-1'-(4-метокси-фенил)-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9]( $\text{C}_{60}\text{-I}_h$ )[5,6]-фуллерен-2',5'-дикарбоксилат (29).** Раствор азиридина **10** (15.5 мг, 0.05 ммоль) и фуллерена  $\text{C}_{60}$  (84.9 мг, 0.12 ммоль) в *o*-дихлорбензоле (5 мл)



перемешивали при 100 °С 21 час. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, толуол → толуол – 1,4-диоксан, 3:1). Получили 20.5 мг (41%) пирролофуллерена **29** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ ,

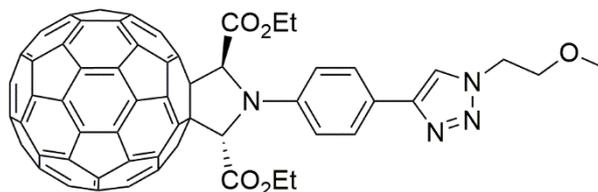
м.д.: 1.46–1.54 (м, 2H; ОН), 3.64–3.78 (м, 4H; СН<sub>2</sub>), 3.88 (с, 3H; ОСН<sub>3</sub>), 4.26–4.38 (м, 4H; СН<sub>2</sub>), 6.56 (с, 2H; NCН), 7.06 (AA'BB', *J* 8.9 Гц, 2H; С<sub>Ar</sub>Н), 7.40 (AA'BB', *J* 8.9 Гц, 2H; С<sub>Ar</sub>Н).

***N*<sup>2</sup>,*N*<sup>3</sup>-Дибензил-*транс*-1'--(4-метоксифенил)-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9](C<sub>60-I<sub>h</sub></sub>)[5,6]фуллерен-2',5'-дикарбоксамид (30).** Раствор азиридина **13** (31.8 мг, 0.08 ммоль) и фуллерена C<sub>60</sub> (135.6 мг, 0.19 ммоль) в смеси *о*-дихлорбензола (9 мл) и бензонитрила (2 мл)



перемешивали при 100 °С 103 часа. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, толуол → толуол – 1,4-диоксан, 100:2). Получили 58.0 мг (64%) пирролофуллерена **30** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.85 (с, 3H; ОСН<sub>3</sub>), 4.20–4.33 (м, 4H; СН<sub>2</sub>), 6.57 (с, 2H; NCН), 6.95–7.01 (м, 4H; С<sup>2</sup><sub>phenyl</sub>Н), 7.04 (AA'BB', *J* 8.9 Гц, 2H; С<sub>phenylene</sub>Н), 7.09–7.15 (м, 6H; С<sup>3/4</sup><sub>phenyl</sub>Н), 7.34 (AA'BB', *J* 8.9 Гц, 2H; С<sub>phenylene</sub>Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 42.1 (СН<sub>2</sub>), 55.3 (ОСН<sub>3</sub>), 71.3 (NCНC), 74.7 (NCНC), 114.3 (С<sub>phenylene</sub>Н), 121.1 (С<sub>phenylene</sub>Н), 126.6 (С<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>Н), 127.2 (С<sup>2/3</sup><sub>phenyl</sub>Н), 128.0 (С<sup>2/3</sup><sub>phenyl</sub>Н), 136.1, 136.6 (С<sub>fullerene</sub>), 138.7 (С<sup>1</sup><sub>phenyl</sub>), 138.8 (NC<sub>phenylene</sub>), 138.9, 139.1, 141.1, 141.2, 141.4, 141.5, 141.59, 141.63, 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 (С<sub>fullerene</sub>), 154.5 (OC<sub>phenylene</sub>), 154.7 (С<sub>fullerene</sub>), 169.1 (С=O). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 1650 (C=O), 1510 (NHR). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 1136.1959 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>85</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>), расч. 1136.1969.

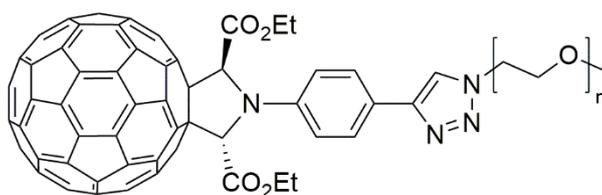
**Диэтил-*транс*-1'--(4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9](C<sub>60-I<sub>h</sub></sub>)[5,6]фуллерен-2',5'-дикарбоксилат (31).**



Раствор азиридина **21** (51.6 мг, 0.13 ммоль) и фуллерена C<sub>60</sub> (239.4 мг, 0.33 ммоль) в *о*-дихлорбензоле (13 мл) перемешивали при 100 °С 19 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, толуол → толуол – 1,4-диоксан, 96:4). Получили 98.3 мг (68%) пирролофуллерена **31** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.19 (т, 6H, *J* 7.1 Гц; СН<sub>3</sub>С), 3.42 (с, 3H; СН<sub>3</sub>О), 3.84 (т, 2H, *J* 5.0 Гц; СН<sub>2</sub>Н), 4.22–4.33 (м, 4H; СН<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>), 4.62 (т, 2H, *J* 5.0 Гц; СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О), 6.59 (с, 2H; NC<sub>aziridine</sub>Н), 7.40 (AA'BB', 2H, *J* 8.6 Гц; С<sub>phenylene</sub>Н), 7.92 (с, 1H; NC<sub>triazole</sub>Н), 7.96

(AA'BB', 2H,  $J$  8.6 Гц; C<sub>phenylene</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.2 (C<sub>CH<sub>3</sub>C</sub>), 50.4 (C<sub>CH<sub>3</sub>O</sub>), 59.1 (C<sub>CH<sub>2</sub>O</sub>), 62.0 (CH<sub>3</sub>C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 71.0 (C<sub>CH<sub>2</sub>N</sub>), 71.1 (C<sub>C<sub>CHN</sub></sub>), 74.5 (C<sub>C<sub>CHN</sub></sub>), 119.2 (C<sub>phenylene</sub>H), 120.3 (NC<sub>triazole</sub>H), 125.0 (C<sub>triazole</sub>C<sub>Ar</sub>), 127.0 (C<sub>phenylene</sub>H), 136.2, 137.0, 139.7, 140.2, 141.78, 141.85, 141.94, 141.98, 142.2, 142.3, 142.7, 142.8, 143.2, 144.5, 144.6 (C<sub>fullerene</sub>), 145.3 (C<sub>fullerene</sub> + NC<sub>phenylene</sub>), 145.4, 145.6, 145.69 ( $\times 2$ ), 145.71, 145.8, 146.2 ( $\times 2$ ), 146.4, 146.5 (C<sub>fullerene</sub>), 147.49 (C<sub>triazole</sub>C<sub>phenylene</sub>), 147.54, 150.4, 153.3 (C<sub>fullerene</sub>), 170.1 (C=O). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 1732 (C=O). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 1109.1788 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>79</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>), расч. 1109.1819.

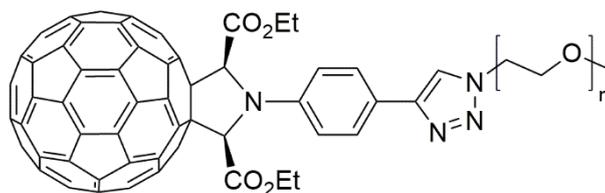
**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-((2'*RS*,5'*RS*)-2',5'-диэтоксикарбонил-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9](C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]фуллерен-1'-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-**



**полиоксиэтилен (32).** Раствор азиридина **25** (24 мг, 0.028 ммоль) и фуллерена C<sub>60</sub> (50 мг, 0.069 ммоль) в *o*-дихлорбензоле (3 мл) перемешивали при 100 °С 20 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, толуол → дихлорметан – метанол, 20:1). Полученный коричневый порошок промыли метанолом (3 $\times$ 6 мл), высушили в вакууме. Получили 26.6 мг (60%) пирролофуллерена **32** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.19 (т, 6H,  $J$  7.1 Гц; C<sub>CH<sub>3</sub>C</sub>), 3.38 (с, 3H; C<sub>CH<sub>3</sub>O</sub>), 3.52–3.58 (м, 2H; CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.59–3.72 (м, ~38H; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.96 (т, 2H,  $J$  4.7 Гц; C<sub>CH<sub>2</sub>N</sub>), 4.22–4.34 (м, 4H; CH<sub>3</sub>C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 4.64 (т, 2H,  $J$  4.7 Гц; NCH<sub>2</sub>C<sub>CH<sub>2</sub>O</sub>), 6.59 (с, 2H; NC<sub>pyrrolidine</sub>H), 7.40 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 7.95 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 8.01 (с, 1H; NC<sub>triazole</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.2 (C<sub>CH<sub>3</sub>C</sub>), 50.4 (C<sub>CH<sub>3</sub>O</sub>), 59.0 (NCH<sub>2</sub>C<sub>CH<sub>2</sub>O</sub>), 62.0 (CH<sub>3</sub>C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 69.6 (C<sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub></sub>), 70.5–70.7 (OCH<sub>2</sub>C<sub>CH<sub>2</sub>O</sub>), 71.1 (C<sub>C<sub>CHN</sub></sub>), 72.0 (C<sub>CH<sub>2</sub>N</sub>), 74.4 (C<sub>C<sub>CHN</sub></sub>), 119.2 (C<sub>phenylene</sub>H), 120.5 (NC<sub>triazole</sub>H), 125.1 (C<sub>triazole</sub>C<sub>phenylene</sub>), 127.0 (C<sub>phenylene</sub>H), 136.2, 136.9, 139.7, 140.2, 141.8, 141.85, 141.9, 142.0, 142.2, 142.3, 142.7, 142.8, 143.2, 144.5, 144.6 (C<sub>fullerene</sub>), 145.28 (NC<sub>phenylene</sub>), 145.33, 145.4, 145.6, 145.68, 145.69, 145.71, 145.8, 146.2, 146.4, 146.5 (C<sub>fullerene</sub>), 147.4 (C<sub>triazole</sub>C<sub>phenylene</sub>), 147.5, 150.4, 153.3 (C<sub>fullerene</sub>), 170.1 (C=O). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 1726 (C=O). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 1285.70 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>87</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup>), расч. 1285.29, 1329.35 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>89</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub><sup>+</sup>), расч. 1329.31, 1373.38 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>91</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup>), расч. 1373.34, 1417.41 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>93</sub>H<sub>53</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup>), расч. 1417.37, 1461.44 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>95</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup>), расч. 1461.39, 1505.47 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>97</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup>), расч. 1505.42, 1549.50 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>99</sub>H<sub>65</sub>N<sub>4</sub>O<sub>15</sub><sup>+</sup>), расч.

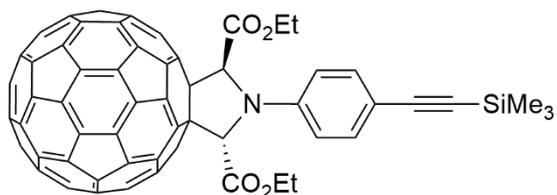
1549.44, 1593.51 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>101</sub>H<sub>69</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub><sup>+</sup>), расч. 1593.47, 1637.54 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>103</sub>H<sub>73</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub><sup>+</sup>), расч. 1637.50.

**α-Метокси-ω-(4-(4-((2'*RS*,5'*SR*)-2',5'-диэтоксикарбонил-2',5'-дигидропирроло[3',4':1,9](C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]фуллерен-1'-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)поли-**



**оксиэтилен (33).** Раствор азиридина **26** (75 мг смеси азиридина **26** с азидом **23**, 54 масс. %) и фуллерена C<sub>60</sub> (156.6 мг, 0.22 ммоль) в *o*-дихлорбензоле (9 мл) перемешивали при 100 °С 31 час. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, толуол → метанол → дихлорметан – метанол, 20:1). Полученный коричневый порошок промыли метанолом (3×12 мл), высушили в вакууме. Получили 66.3 мг (89%) пирролофуллерена **1** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.23 (т, 6H, *J* 7.1 Гц; CH<sub>3</sub>C), 3.38 (с, 3H; CH<sub>3</sub>O), 3.52–3.58 (м, 2H; CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.70 (м, ~38H; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.96 (т, 2H, *J* 4.6 Гц; CH<sub>2</sub>N), 4.32 (кв, 4H, *J* 7.1 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.64 (т, 2H, *J* 4.6 Гц; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.07 (с, 2H; NC<sub>pyrrolidine</sub>H), 7.54 (AA'BB', 2H, *J* 8.3 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 7.98 (AA'BB', 2H, *J* 8.3 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 8.02 (с, 1H; NC<sub>triazole</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>C), 50.4 (CH<sub>3</sub>O), 59.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 62.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 70.3–70.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.3 (CH<sub>2</sub>N), 71.9 (CCHN), 75.3 (CCHN), 119.9 (C<sub>phenylene</sub>H), 120.6 (NC<sub>triazole</sub>H), 125.8 (C<sub>triazole</sub>C<sub>phenylene</sub>), 127.0 (C<sub>phenylene</sub>H), 134.8, 137.6, 139.6, 140.0, 141.8, 141.87, 141.88, 141.89, 142.16, 142.19, 142.67, 142.70 (C<sub>fullerene</sub>, 2C), 143.07, 143.13 (C<sub>fullerene</sub>, 1C), 144.4, 144.5 (C<sub>fullerene</sub>, 2C), 144.7 (C<sub>fullerene</sub>, 1C), 145.2, 145.3, 145.4, 145.5 (C<sub>fullerene</sub>, 2C), 145.61, 145.64 (NC<sub>phenylene</sub>, C<sub>fullerene</sub>, 1C), 145.65, 145.8, 146.06, 146.07, 146.3, 146.4 (C<sub>fullerene</sub>, 2C), 147.3 (C<sub>triazole</sub>C<sub>phenylene</sub>), 147.4, 150.5, 153.2, 168.9 (C=O). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 1729 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 1373.4347 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>91</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup>), расч. 1373.3392, 1417.4715 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>93</sub>H<sub>53</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup>), расч. 1417.3654, 1461.6080 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>95</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup>), расч. 1461.3917, 1505.5453 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>97</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup>), расч. 1505.4179, 1549.5739 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>99</sub>H<sub>65</sub>N<sub>4</sub>O<sub>15</sub><sup>+</sup>), расч. 1549.4441.

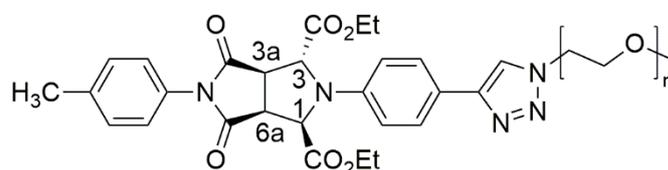
**Диэтил-транс-1'-(4-(триметилсилил-этинил)фенил)-2',5'-дигидропирроло-[3',4':1,9](C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]фуллерен-2',5'-дикарбоксилат (34).** Раствор азиридина **17** (21 мг, 0.06



ммоль) и фуллерена C<sub>60</sub> (64 мг, 0.09 ммоль) в *o*-дихлорбензоле (5 мл) перемешивали

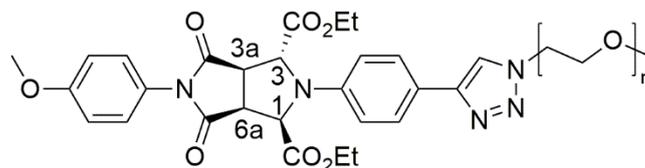
при 100 °С 36 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, толуол). Получили 38 мг (60%) пирролофуллерена **34** в виде коричневого порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.29 (с, 9H;  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 1.18 (т, 6H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.19–4.34 (м, 4H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.53 (с, 2H;  $\text{NCH}$ ), 7.24 (AA'BB', 2H,  $J$  8.7 Гц;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.58 (AA'BB', 2H,  $J$  8.7 Гц;  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.1 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 71.0 ( $\text{NCHC}$ ), 74.3 ( $\text{NCHC}$ ), 93.6, 105.0 ( $\text{C}_{\text{sp}}$ ), 116.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{sp}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 136.1, 136.8, 139.7, 140.2, 141.7, 141.8, 141.9, 142.0, 142.17, 142.24, 142.7, 142.8, 143.1, 144.5, 144.6, 145.3, 145.4, 145.57, 145.59, 145.62, 145.67 ( $\text{C}_{\text{fullerene}}$ ), 145.71 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{N}$ ), 145.8, 146.2 ( $\times 2$ ), 146.4, 146.5, 147.5, 150.2, 153.1 ( $\text{C}_{\text{fullerene}}$ ), 169.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1734 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2153 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 1080.1674 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{79}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}^+$ ), расч. 1080.1626.

**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-(((1*RS*,3*RS*,3*aR*,6*aS*)-4,6-диоксо-5-*n*-толил-1,3-диэтоксикарбонил)окта-гидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (41).** Раствор азиридина **25** (50 мг, 0.06 ммоль) с малеимидом **37** (27.1 мг, 0.15 ммоль) в хлорбензоле (2.5 мл) перемешивали при 100 °С 39 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат  $\rightarrow$  ацетон). Получили 54.4 мг (89%) пирролопиррола **41** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.24 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.50–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ), 3.60–3.65 (м,  $\sim 38\text{H}$ ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.68 (дд, 1H,  $J_1$  8.8 Гц,  $J_2$  1.2 Гц;  $\text{C}^{3\text{a}}\text{H}$ ), 3.90 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.04 (дд, 1H,  $J_1$  10.0 Гц,  $J_2$  8.8 Гц;  $\text{C}^{6\text{a}}\text{H}$ ), 4.09–4.17 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.20 (кв, 2H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.57 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.96 (д, 1H,  $J$  10.0 Гц;  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.26 (д, 1H,  $J$  1.2 Гц;  $\text{C}^3\text{H}$ ), 6.81 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 7.17 (AA'BB', 2H,  $J$  8.3 Гц;  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7.27 (AA'BB', 2H,  $J$  8.3 Гц;  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7.72 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 7.88 (с, 1H;  $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.0, 14.1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 46.8, 48.8 ( $\text{C}^{3\text{a}}\text{H}$ ,  $\text{C}^{6\text{a}}\text{H}$ ), 50.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 59.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.7, 62.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 64.3, 64.5 ( $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.4–70.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 116.2 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 120.2 ( $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_3\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 139.1 ( $\text{N}^5\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 144.5, 147.3 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{C}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{N}^2\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 169.9, 170.9, 174.3, 174.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :



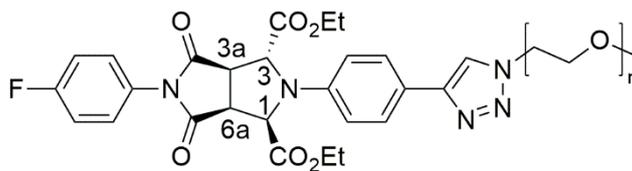
1721 (C=O). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 818.4350  $[M+Na]^+$  ( $C_{40}H_{53}N_5O_{12}Na^+$ ), расч. 818.3583, 862.5127  $[M+Na]^+$  ( $C_{42}H_{57}N_5O_{13}Na^+$ ), расч. 862.3845, 906.5960  $[M+Na]^+$  ( $C_{44}H_{61}N_5O_{14}Na^+$ ), расч. 906.4107, 950.6848  $[M+Na]^+$  ( $C_{46}H_{65}N_5O_{15}Na^+$ ), расч. 950.4369, 994.7792  $[M+Na]^+$  ( $C_{48}H_{69}N_5O_{16}Na^+$ ), расч. 994.4632, 1038.8788  $[M+Na]^+$  ( $C_{50}H_{73}N_5O_{17}Na^+$ ), расч. 1038.4894, 1082.9824  $[M+Na]^+$  ( $C_{52}H_{77}N_5O_{18}Na^+$ ), расч. 1082.5156, 1127.0915  $[M+Na]^+$  ( $C_{54}H_{81}N_5O_{19}Na^+$ ), расч. 1126.5418.

**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-(((1*R*S,3*R*S,3*aR*,6*aS*)-4,6-диоксо-5-(4-метоксифенил)-1,3-диэтоксикарбонилпирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (42).**



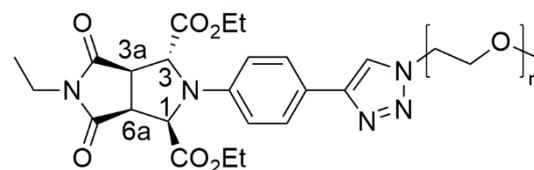
Раствор азиридина **25** (50 мг, 0.06 ммоль) с малеимидом **38** (29.4 мг, 0.15 ммоль) в хлорбензоле (4 мл) перемешивали при 100 °С 39 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 59.4 мг (96%) пирролопиррола **42** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.17 (т, 3H,  $J$  7.2 Гц;  $CH_3CH_2$ ), 1.26 (т, 3H,  $J$  7.2 Гц;  $CH_3CH_2$ ), 3.38 (с, 3H;  $CH_3OCH_2CH_2$ ), 3.52–3.57 (м, 2H;  $CH_3OCH_2$ ), 3.61–3.69 (м, ~34H + 1H;  $OCH_2CH_2O$  +  $C^{3a}H$ ), 3.82 (с, 3H;  $CH_3OC_6H_4$ ), 3.90 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $CH_2N$ ), 4.04 (дд, 1H,  $J_1$  10.0 Гц,  $J_2$  8.8 Гц;  $C^{6a}H$ ), 4.09–4.18 (м, 2H;  $CH_3CH_2$ ), 4.21 (кв, 2H,  $J$  7.2 Гц;  $CH_3CH_2$ ), 4.57 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $NCH_2CH_2O$ ), 4.96 (д, 1H,  $J$  10.0 Гц;  $C^1H$ ), 5.26 (д, 1H,  $J$  1.2 Гц;  $C^3H$ ), 6.81 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $NC_6H_4C_{\text{triazole}}$ ), 6.97 (AA'BB', 2H,  $J$  9.0 Гц;  $OC_6H_4N$ ), 7.21 (AA'BB', 2H,  $J$  9.0 Гц;  $OC_6H_4N$ ), 7.72 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $NC_6H_4C_{\text{triazole}}$ ), 7.88 (с, 1H;  $NC_{\text{triazole}}H$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.9, 14.0 ( $CH_3CH_2$ ), 46.7, 48.7 ( $C^{3a}H$ ,  $C^{6a}H$ ), 50.2 ( $CH_3OCH_2CH_2$ ), 55.4 ( $CH_3OC_6H_4$ ), 58.9 ( $NCH_2CH_2O$ ), 61.7, 62.1 ( $CH_3CH_2$ ), 64.2, 64.4 ( $C^1H$ ,  $C^3H$ ), 69.5 ( $CH_2OCH_3$ ), 70.4–70.5 ( $OCH_2CH_2O$ ), 71.8 ( $CH_2N$ ), 114.5 ( $C_{\text{phenylene}}H$ ), 116.1 ( $C_{\text{phenylene}}H$ ), 120.1 ( $NC_{\text{triazole}}H$ ), 123.4, 124.0 ( $C_{\text{phenylene}}C_{\text{triazole}}$ ,  $N^5C_{\text{phenylene}}$ ), 126.7 ( $C_{\text{phenylene}}H$ ), 127.7 ( $C_{\text{phenylene}}H$ ), 144.4, 147.3 ( $C_{\text{phenylene}}C_{\text{triazole}}$ ,  $N^2C_{\text{phenylene}}$ ), 159.7 ( $OC_{\text{phenylene}}$ ), 169.9, 170.9, 174.4, 174.6 ( $C=O$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $cm^{-1}$ : 1717 (C=O). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 768.3462  $[M+H]^+$  ( $C_{38}H_{50}N_5O_{12}^+$ ), расч. 768.3450, 812.3721  $[M+H]^+$  ( $C_{40}H_{54}N_5O_{13}^+$ ), расч. 812.3713, 856.3977  $[M+H]^+$  ( $C_{42}H_{58}N_5O_{14}^+$ ), расч. 856.3975, 900.4236  $[M+H]^+$  ( $C_{44}H_{62}N_5O_{15}^+$ ), расч. 900.4237, 944.4497  $[M+H]^+$  ( $C_{46}H_{66}N_5O_{16}^+$ ), расч. 944.4499, 988.4762  $[M+H]^+$  ( $C_{48}H_{70}N_5O_{17}^+$ ), расч. 988.4761, 1032.5031  $[M+H]^+$  ( $C_{50}H_{74}N_5O_{18}^+$ ), расч. 1032.5023, 1076.5299  $[M+H]^+$  ( $C_{52}H_{78}N_5O_{19}^+$ ), расч. 1076.5286.

**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-(((1*RS*,3*RS*,3*aR*,6*aS*)-4,6-диоксо-5-(4-фторфенил)-1,3-диэтоксикарбонилпирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (43).**



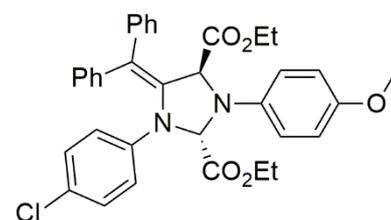
Раствор азиридина **25** (50 мг, 0.06 ммоль) с малеимидом **39** (27.7 мг, 0.15 ммоль) в хлорбензоле (2.5 мл) перемешивали при 100 °С 39 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 51.1 мг (84%) пирролопиррола **43** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.17 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.26 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.52–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.61–3.67 (м,  $\sim 30\text{H}$ ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.69 (дд, 1H,  $J_1$  8.6 Гц,  $J_2$  1.2 Гц;  $\text{C}^{3a}\text{H}$ ), 3.90 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.05 (дд, 1H,  $J_1$  9.9 Гц,  $J_2$  8.6 Гц;  $\text{C}^{6a}\text{H}$ ), 4.09–4.18 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.18–4.25 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.57 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.97 (д, 1H,  $J$  9.9 Гц;  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.26 (д, 1H,  $J$  1.2 Гц;  $\text{C}^3\text{H}$ ), 6.81 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 7.13–7.18 (м, 2H;  $\text{FC}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7.27–7.32 (м, 2H;  $\text{FC}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 7.72 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 7.88 (с, 1H;  $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.9, 14.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 46.7, 48.8 ( $\text{C}^{3a}\text{H}$ ,  $\text{C}^{6a}\text{H}$ ), 50.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 58.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.7, 62.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 64.2, 64.4 ( $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.3–70.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.8 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 116.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 116.2 (д,  $J$  23.1 Гц;  $\text{N}^5\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 120.2 ( $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 127.3 (д,  $J$  3.1 Гц;  $\text{N}^5\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 128.4 (д,  $J$  8.5 Гц;  $\text{FCCH}$ ), 144.3, 147.2 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{C}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{N}^2\text{C}_{\text{phenylene}}$ ), 162.4 (д,  $J$  248.9 Гц;  $\text{FC}$ ), 170.0, 170.8, 174.2, 174.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -111.7 (F). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1723 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 712.3001 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{FN}_5\text{O}_{10}^+$ ), расч. 712.2988, 756.3266 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{FN}_5\text{O}_{11}^+$ ), расч. 756.3251, 800.3529 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{FN}_5\text{O}_{12}^+$ ), расч. 800.3513, 844.3791 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{FN}_5\text{O}_{13}^+$ ), расч. 844.3775, 888.4057 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{FN}_5\text{O}_{14}^+$ ), расч. 888.4037, 932.4323 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{FN}_5\text{O}_{15}^+$ ), расч. 932.4299, 976.4589 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{FN}_5\text{O}_{16}^+$ ), расч. 976.4561, 1020.4856 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{49}\text{H}_{71}\text{FN}_5\text{O}_{17}^+$ ), расч. 1020.4824, 1064.5123 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{51}\text{H}_{75}\text{FN}_5\text{O}_{18}^+$ ), расч. 1064.5086, 1108.5385 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{FN}_5\text{O}_{19}^+$ ), расч. 1108.5343.

**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-(((1*RS*,3*RS*,3*aR*,6*aS*)-4,6-диоксо-5-этил-1,3-диэтоксикарбонилпирроло[3,4-*c*]пиррол-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (44).**



ммоль) с малеимидом **40** (18.1 мг, 0.15 ммоль) в хлорбензоле (2.5 мл) перемешивали при 100 °С 39 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 48.2 мг (84%) пирролопиррола **44** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.14 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.18 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.26 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.38 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.48 (дд, 1H,  $J_1$  8.6 Гц,  $J_2$  1.2 Гц;  $\text{C}^{3a}\text{H}$ ), 3.51–3.68 (м, 2H + 2H + ~34H;  $\text{CH}_3\text{OCH}_2 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{N} + \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.84–3.93 (м, 2H + 1H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N} + \text{C}^{6a}\text{H}$ ), 4.06–4.15 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.15–4.23 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.56 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.88 (д, 1H,  $J$  9.9 Гц;  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.14 (д, 1H,  $J$  1.2 Гц;  $\text{C}^3\text{H}$ ), 6.76 (AA'BB', 2H,  $J$  8.7 Гц;  $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 7.69 (AA'BB', 2H,  $J$  8.7 Гц;  $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 7.86 (с, 1H;  $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 13.9, 14.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 34.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 46.6, 48.4 ( $\text{C}^{3a}\text{H}$ ,  $\text{C}^{6a}\text{H}$ ), 50.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 58.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.6, 61.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 63.9, 64.3 ( $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.1–70.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 116.2 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 120.1 ( $\text{NC}_{\text{triazole}}\text{H}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{C}_{\text{triazole}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 144.5, 147.3 ( $\text{C}_{\text{phenylene}}\text{C}_{\text{triazole}}$ ,  $\text{NC}_{\text{phenylene}}$ ), 169.6, 170.9, 174.9, 175.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1739, 1711 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 734.3614  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_{12}^+$ ), расч. 734.3607, 778.3874  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_{13}^+$ ), расч. 778.3869, 822.4134  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_{14}^+$ ), расч. 822.4131, 866.4398  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{N}_5\text{O}_{15}^+$ ), расч. 866.4393, 910.4663  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_{16}^+$ ), расч. 910.4656, 954.4933  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{N}_5\text{O}_{17}^+$ ), расч. 954.4918, 998.5204  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{N}_5\text{O}_{18}^+$ ), расч. 998.5180.

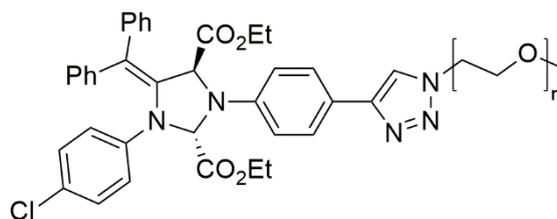
**Диэтил-транс-3-(4-метоксифенил)-5-дифенил-метилден-1-(4-хлорфенил)имидазолидин-2,4-дикарбоксилат (49)**. Смесь азиридина **1** (49.8 мг, 0.17 ммоль) и кетенимина **46** (51.7 мг, 0.17 ммоль) нагревали при 120 °С



12 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – этилацетат, 9:1). Получили 84.3 мг (83%) имидазолидина **49** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.99 (т, 3H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.32 (т, 3H,  $J$  7.2 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.74 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.87–3.97 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.01–4.11 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.25–4.35 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.35–4.45 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.85 (с, 1H;  $\text{C}^4_{\text{imidazolidine}}\text{H}$ ), 5.51 (с, 1H;  $\text{C}^2_{\text{imidazolidine}}\text{H}$ ), 6.72 (AA'BB', 2H,  $J$  9.1 Гц;  $\text{N}^3\text{CC}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 6.80 (AA'BB', 2H,  $J$  9.1 Гц;  $\text{OCC}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 6.91 (AA'BB', 2H,  $J$  8.1 Гц;  $\text{N}^1\text{CC}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 6.96–7.07 (м, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.14 (AA'BB', 2H,  $J$  8.1 Гц;  $\text{ClCC}_{\text{phenylene}}\text{H}$ ), 7.26–7.30 (м, 2H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),

7.38–7.45 (м, 3H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.8, 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 55.5 (CH<sub>3</sub>O), 61.3, 61.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 63.9 (C<sup>4</sup><sub>imidazolidine</sub>), 79.7 (C<sup>2</sup><sub>imidazolidine</sub>), 114.8, 114.9 (N<sup>3</sup>CC<sub>4</sub>H<sub>2</sub>CO), 118.9 (ClCC<sub>phenylene</sub>H), 126.2 (ClC), 126.4 (Ph<sub>2</sub>C), 126.9 (C<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>H), 127.8 (C<sup>2/3</sup><sub>phenyl</sub>H + C<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>H), 128.1, 128.3 (C<sup>2/3</sup><sub>phenyl</sub>H), 128.7 (N<sup>1</sup>CC<sub>phenylene</sub>H), 130.3 (C<sup>2/3</sup><sub>phenyl</sub>H), 133.1 (C<sup>5</sup><sub>imidazolidine</sub>), 136.8 (N<sup>3</sup>C), 139.3 (C<sup>1</sup><sub>phenyl</sub>), 140.1 (C<sup>1</sup><sub>phenyl</sub>), 141.2 (N<sup>1</sup>C), 153.2 (OC<sub>phenylene</sub>), 171.1, 171.2 (C=O). ИК-спектр (KBr), ν̄, см<sup>-1</sup>: 1733 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z: 619.1959 [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>), расч. 619.1970.

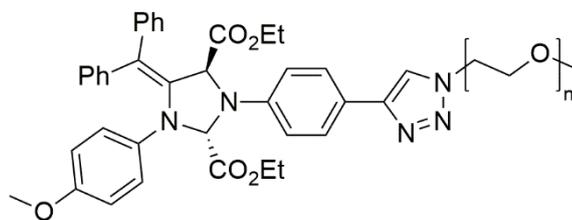
**α-Метокси-ω-(4-(4-((2*RS*,4*RS*)-5-дифенилметилен-1-(4-хлорфенил)-2,4-диэтоксикарбонилимидазолидин-3-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (50).**



Смесь азиридина **25** (49.5 мг, 0.06 ммоль) и кетенимина **46** (172 мг, 0.6 ммоль) нагревали при 120 °С 12 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 55.2 мг (82%) имидазолидина **50** в виде желтого масла. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.00 (т, 3H, J 7.2 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 (т, 3H, J 7.2 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.38 (с, 3H; CH<sub>3</sub>O), 3.51–3.57 (м, 2H; CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.57–3.69 (м, ~38H; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.89 (т, 2H, J 5.0 Гц; CH<sub>2</sub>N), 3.91–3.98 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.03–4.13 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.27–4.36 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.37–4.47 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.55 (т, 2H, J 5.0 Гц; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.89 (с, 1H; C<sup>4</sup><sub>imidazolidine</sub>H), 5.56 (с, 1H; C<sup>2</sup><sub>imidazolidine</sub>H), 6.78 (AA'BB', 2H, J 8.8 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 6.92 (AA'BB', 2H, J 8.6 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 6.95–7.05 (м, 5H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.10 (AA'BB', 2H, J 8.6 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 7.26–7.31 (м, 2H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.38–7.46 (м, 3H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.68 (AA'BB', 2H, J 8.8 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 7.85 (с, 1H; NC<sub>triazole</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.8, 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH<sub>3</sub>O), 58.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 61.4, 62.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 63.1 (C<sup>4</sup><sub>imidazolidine</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 70.3–70.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.1 (C<sup>2</sup><sub>imidazolidine</sub>), 113.4, 118.4 (C<sub>Ar</sub>H), 119.9 (NC<sub>triazole</sub>H), 122.0, 126.2 (C<sub>quaternary</sub>), 126.9 (C<sub>Ar</sub>H), 126.98 (C<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>H), 127.03 (C<sub>quaternary</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>H), 127.8 (C<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>H), 128.1, 128.3, 128.5, 130.2 (C<sub>Ar</sub>H), 132.4, 139.0, 139.8, 141.0, 142.4 (C<sub>quaternary</sub>), 147.4 (C<sub>phenylene</sub>C<sub>triazole</sub>), 170.78, 170.81 (C=O). ИК-спектр (KBr), ν̄, см<sup>-1</sup>: 1733 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z: 868.3699 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>47</sub>H<sub>55</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup>), расч. 868.3583, 912.3973 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>49</sub>H<sub>59</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>10</sub><sup>+</sup>), расч. 912.3945, 956.4246 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>51</sub>H<sub>63</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup>), расч. 956.4207, 1000.4503 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>53</sub>H<sub>67</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup>), расч. 1000.4469, 1044.4777 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>55</sub>H<sub>71</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>13</sub><sup>+</sup>), расч. 1044.4731, 1088.5035 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>57</sub>H<sub>75</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>14</sub><sup>+</sup>), расч. 1088.4994,

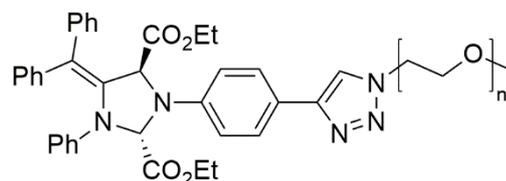
1132.5301 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>59</sub>H<sub>79</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>15</sub><sup>+</sup>), расч. 1132.5256, 1176.5568 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>61</sub>H<sub>83</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>16</sub><sup>+</sup>), расч. 1176.5518.

**α-Метокси-ω-(4-(4-((2*RS*,4*RS*)-5-дифенилметилден-1-(4-метоксифенил)-2,4-диэтоксикарбонилимидазолидин-3-ил)-фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиокси-**



**этилен (51).** Смесь азиридина **25** (50 мг, 0.06 ммоль) и кетенимина **47** (173.4 мг, 0.6 ммоль) нагревали при 120 °С 12 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 52.8 мг (78%) имидазолидина **51** в виде желтого масла. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.04 (т, 3H, J 7.1 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30 (т, 3H, J 7.1 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.38 (с, 3H; CH<sub>3</sub>O), 3.51–3.57 (м, 2H; CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.57–3.71 (м, ~38H; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.85–3.97 (м, 2H + 1H; CH<sub>2</sub>N + CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.05–4.15 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.23–4.33 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.33–4.43 (м, 1H; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.56 (т, 2H, J 5.0 Гц; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.96 (с, 1H; C<sup>4</sup><sub>imidazolidine</sub>H), 5.56 (с, 1H; C<sup>2</sup><sub>imidazolidine</sub>H), 6.58 (AA'BB', 2H, J 8.8 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 6.79 (AA'BB', 2H, J 8.1 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 6.88–7.01 (м, 5H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.08 (AA'BB', 2H, J 8.1 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 7.26–7.31 (м, 2H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.36–7.45 (м, 3H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.67 (AA'BB', 2H, J 8.8 Гц; C<sub>phenylene</sub>H), 7.84 (с, 1H; NC<sub>triazole</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.8, 14.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>OC<sub>phenylene</sub>), 58.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 61.3, 61.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 63.7 (C<sup>4</sup><sub>imidazolidine</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 70.3–70.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 80.1 (C<sup>2</sup><sub>imidazolidine</sub>), 113.5 (×2, C<sub>Ar</sub>H), 119.8 (NC<sub>triazole</sub>H), 120.1 (C<sub>Ar</sub>H), 121.8, 123.6 (C<sub>quaternary</sub>), 126.3 (C<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>H), 126.8, 127.4 (C<sub>Ar</sub>H), 127.5 (C<sup>4</sup><sub>phenyl</sub>H), 128.3, 128.7, 130.4 (C<sub>Ar</sub>H), 134.2, 136.3, 139.3, 140.4, 142.7 (C<sub>quaternary</sub>), 147.5 (C<sub>phenylene</sub>C<sub>triazole</sub>), 154.8 (CH<sub>3</sub>OC<sub>phenylene</sub>), 171.0, 171.2 (C=O). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ , см<sup>-1</sup>: 1733 (C=O).

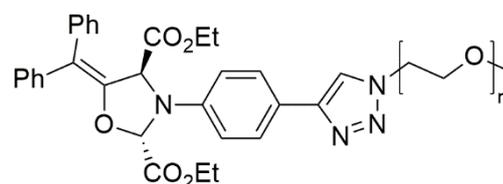
**α-Метокси-ω-(4-(4-((2*RS*,4*RS*)-5-дифенилметилден-1-фенил-2,4-диэтоксикарбонилимидазолидин-3-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (52).** Смесь азиридина **25** (50 мг,



0.06 ммоль) и кетенимина **48** (152 мг, 0.6 ммоль) нагревали при 120 °С 12 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 51.9 мг (80%) имидазолидина **52** в виде желтого масла. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.99 (т, 3H, J 7.2 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33 (т, 3H, J 7.2 Гц; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.38 (с,

3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.52–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ), 3.58–3.69 (м, ~34H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86–3.97 (м, 2H + 1H;  $\text{CH}_2\text{N} + \text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.04–4.14 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.27–4.37 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.37–4.47 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.56 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.91 (с, 1H;  $\text{C}^4_{\text{imidazolidineH}}$ ), 5.63 (с, 1H;  $\text{C}^2_{\text{imidazolidineH}}$ ), 6.72–6.82 (м, 2H + 1H;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}} + \text{C}^4_{\text{phenylH}}$ ), 6.90–7.07 (м, 5H + 2H;  $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}^3_{\text{phenylH}}$ ), 7.10–7.15 (м, 2H;  $\text{C}^2_{\text{phenylH}}$ ), 7.28–7.33 (м, 2H;  $\text{C}^2_{\text{phenylH}}$ ), 7.38–7.46 (м, 3H;  $\text{C}^{3,4}_{\text{phenylH}}$ ), 7.68 (AA'BB', 2H,  $J$  8.8 Гц;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.84 (с, 1H;  $\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ).

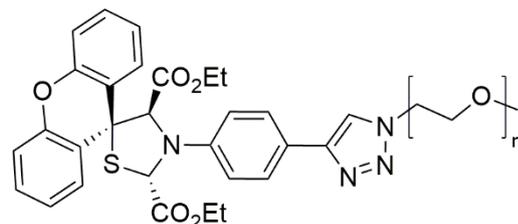
**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-((2*RS*,4*RS*)-5-дифенилметилен-2,4-диэтоксикарбонил-оксазолидин-3-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (53).** Смесь азиридина **25** (47.3 мг, 0.05 ммоль)



и дифенилкетена (111.3 мг, 0.5 ммоль) нагревали при 120 °С 12 часов. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат → ацетон). Получили 45.8 мг (79%) оксазолидина **53** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.03 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.24 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.37 (с, 3H;  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.48–3.57 (м, 2H;  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ), 3.57–3.71 (м, ~34H;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.75–3.85 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.89 (т, 2H,  $J$  4.9 Гц;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.96–4.07 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.13–4.23 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.23–4.34 (м, 1H;  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.55 (т, 2H,  $J$  4.9 Гц;  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.20 (с, 1H;  $\text{C}^4_{\text{oxazolidineH}}$ ), 6.03 (с, 1H;  $\text{C}^2_{\text{oxazolidineH}}$ ), 6.67 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 Гц;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.23–7.33 (м, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.37–7.45 (м, 5H;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.68 (AA'BB', 2H,  $J$  8.5 Гц;  $\text{C}_{\text{phenyleneH}}$ ), 7.86 (с, 1H;  $\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.7, 14.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 50.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 58.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.7, 62.0, 62.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^4_{\text{oxazolidine}}$ ), 69.5 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 70.4–70.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 79.7 ( $\text{C}^2_{\text{oxazolidine}}$ ), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 116.9 ( $\text{C}_{\text{quaternary}}$ ), 120.0 ( $\text{NC}_{\text{triazoleH}}$ ), 122.8 ( $\text{C}_{\text{phenyleneC}_{\text{triazole}}}$ ), 126.7 ( $\text{C}^4_{\text{phenylH}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 127.6 ( $\text{C}^4_{\text{phenylH}}$ ), 127.8, 128.6, 129.1, 130.5 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 137.8, 138.4, 141.6, 147.0, 147.3 ( $\text{C}_{\text{quaternary}}$ ), 168.1, 169.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1743 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 759.3626 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_{10}^+$ ), расч. 759.3600, 803.3872 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_{11}^+$ ), расч. 803.3892, 847.4167 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_{12}^+$ ), расч. 847.4124, 891.4425 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_{13}^+$ ), расч. 891.4386, 935.4696 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{49}\text{H}_{67}\text{N}_4\text{O}_{14}^+$ ), расч. 935.4648, 979.4964 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{51}\text{H}_{71}\text{N}_4\text{O}_{15}^+$ ), расч. 979.4910, 1023.5219 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{53}\text{H}_{75}\text{N}_4\text{O}_{16}^+$ ), расч. 1023.5173, 1111.5728 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{57}\text{H}_{83}\text{N}_4\text{O}_{18}^+$ ), расч. 1111.5697, 869.3984 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Na}^+$ ), расч. 869.3943, 913.4222 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{47}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{Na}^+$ ), расч. 913.4206, 957.4484 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Na}^+$ ), расч. 957.4468, 1001.4746 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  ( $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{Na}^+$ ), расч.

1001.4730, 1045.5016  $[M+Na]^+$  ( $C_{53}H_{74}N_4O_{16}Na^+$ ), расч. 1045.4992, 1089.5266  $[M+Na]^+$  ( $C_{55}H_{78}N_4O_{17}Na^+$ ), расч. 1089.5254, 1133.5533  $[M+Na]^+$  ( $C_{57}H_{82}N_4O_{18}Na^+$ ), расч. 1133.5516.

**$\alpha$ -Метокси- $\omega$ -(4-(4-((2*RS*,4*SR*)-2,4-диэтоксикарбонилспиро[тиазолидин-5,9'-ксантен-3-ил])фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)полиоксиэтилен (55).** Смесь азиридина **25**



(50 мг, 0.06 ммоль) и 9*H*-ксантен-9-тиона (**54**) (122.9 мг, 0.6 ммоль) нагревали при 150 °С 10 минут. Реакционную смесь разделили колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир – дихлорметан, 5:1 → этилацетат → ацетон). Получили 47 мг (75%) тиазолидина **55** в виде желтого масла. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.78 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.28 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц;  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 3.38 (с, 3H;  $\underline{CH}_3O$ ), 3.43–3.53 (м, 2H;  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 3.53–3.57 (м, 2H;  $\underline{CH}_3OCH_2$ ), 3.58–3.68 (м, ~34H;  $\underline{OCH}_2CH_2O$ ), 3.89 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\underline{CH}_2N$ ), 4.22–4.32 (м, 2H;  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 4.56 (т, 2H,  $J$  5.0 Гц;  $\underline{NCH}_2CH_2O$ ), 5.11 (с, 1H;  $C^4$  thiazolidineH), 6.10 (с, 1H;  $C^2$  thiazolidineH), 6.84 (AA'BB', 2H,  $J$  8.6 Гц;  $C_{phenylene}H$ ), 7.06–7.16 (м, 3H;  $C_{xanthene}H$ ), 7.19–7.25 (м, 1H;  $C^{2/3/6/7}$  xantheneH), 7.28–7.38 (м, 2H;  $C_{xanthene}H$ ), 7.67 (AA'BB', 2H,  $J$  8.6 Гц;  $C_{phenylene}H$ ), 7.86 (с, 1H;  $\underline{NC}_{triazole}H$ ), 8.05 (дд, 1H,  $J_1$  8.0 Гц,  $J_2$  1.2 Гц;  $C^{1/4/5/8}$  xantheneH), 8.21 (дд, 1H,  $J_1$  8.0 Гц,  $J_2$  1.2 Гц;  $C^{1/4/5/8}$  xantheneH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.3, 14.1 ( $\underline{CH}_3CH_2$ ), 50.2 ( $\underline{CH}_3O$ ), 58.5 ( $\underline{C}^5$  thiazolidine), 59.0 ( $\underline{NCH}_2CH_2O$ ), 61.1, 61.8 ( $\underline{CH}_3CH_2$ ), 65.9 ( $\underline{C}^4$  thiazolidine), 69.5 ( $\underline{CH}_2OCH_3$ ), 70.2–70.7 ( $\underline{OCH}_2CH_2O$ ), 71.9 ( $\underline{CH}_2N$ ), 80.0 ( $\underline{C}^2$  thiazolidine), 116.01, 116.03 ( $\underline{C}_{xanthene}H$ ), 118.8 ( $\underline{C}_{phenylene}H$ ), 120.3 ( $\underline{NC}_{triazole}H$ ), 121.2 ( $\underline{C}_{quaternary}$ ), 122.9, 123.6 ( $\underline{C}_{xanthene}H$ ), 124.5, 124.7 ( $\underline{C}_{quaternary}$ ), 126.4 ( $\underline{C}_{phenylene}H$ ), 129.3, 129.6, 130.3, 130.6 ( $\underline{C}_{xanthene}H$ ), 145.2 ( $\underline{N}^3C$ ), 147.2 ( $\underline{C}_{phenylene}C_{triazole}$ ), 150.6, 151.2 ( $\underline{OC}_{xanthene}$ ), 167.8, 170.4 ( $\underline{C=O}$ ). ИК-спектр (KBr),  $\tilde{\nu}$ ,  $cm^{-1}$ : 1734, 1753 (C=O).

## Выводы

1. ПЭГ-модифицированный диэтил-азиридин-2,3-дикарбоксилат может использоваться в качестве синтетического блока для стереонаправленного синтеза с высокими (75–90%) выходами ПЭГ-содержащих пирроло[3,4-*c*]пирролов, оксазолидинов, имидазолидинов и тиазолидинов, а также фуллереноконденсированных пирролидинов.

2. Привитие полиэтиленгликоля к азиридиновому синтетическому блоку может быть осуществлено с высоким выходом по реакции фторид-промотируемого медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения ПЭГ-азидов к ТМС-защищенным ацетилен-функционализированным азиридинам.

3. Селективную переэтерификацию диалкил-азиридин-2,3-дикарбоксилатов с сохранением чувствительного к кислотам азиридинового фрагмента можно осуществить при использовании ацетата магния в качестве мягкого электрофильного агента, активирующего карбонильную группу. Реакция позволяет вводить также этиленгликолевые фрагменты, но требует использования избытка спирта, по причине чего не представляется перспективной для привития ПЭГ-фрагментов.

4. Привитие ПЭГ-модифицированного азиридина к C=C, C=O, C=N и C=S диполярфилам протекает в разных условиях. С наиболее активными C=C диполярфилами, фуллереном C<sub>60</sub> и малеимидом, ПЭГ-модифицированные фуллеропирролидины и пирроло[3,4-*c*]пирролы образуются с хорошими выходами при проведении реакции в растворе при 100 °С с 2.5-кратным избытком диполярфила, тогда как менее активные C=O, C=N и C=S диполярфилы требуют проведения реакции в расплаве при 120 °С (C=O и C=N) или 150 °С (C=S) с 10-кратным избытком диполярфила для подавления побочной реакции «димеризации» азиридина.

5. Привитие ПЭГ-550 существенно повышает гидрофильность субстрата, что наблюдалось на примере ПЭГ-модифицированных диалкил пирролофуллерен-2',5'-дикарбоксилатов, растворимость которых в воде составила 20 мМ.

## Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования образовательных и научных ресурсных центров СПбГУ: «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования». Автор благодарен сотрудникам ресурсных центров за помощь, оказанную при выполнении работы.

Автор выражает благодарность Зорину Ивану Михайловичу за регистрацию АСМ-изображений и Коржикову-Влаху Виктору Александровичу за измерение размеров частиц методом динамического рассеяния света.

Автор выражает искреннюю признательность своему научному руководителю Коневу Александру Сергеевичу за консультации в ходе создания настоящей работы.

## Список цитированной литературы

- [1] Н. Н. Порфирьева, Р. И. Мустафин, В. В. Хуторянский. ПЭГилированные системы в фармацевтике. *Высокомолекулярные соединения. Серия С*, **2020**, *62*, 66–80.
- [2] J. M. Harris, R. B. Chess. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003**, *2*, 214–221.
- [3] F. M. Veronese, G. Pasut. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov. Today*, **2005**, *10*, 1451–1458.
- [4] A. A. Khan, K. S. Allemailem, S. A. Almatroodi, A. Almatroudi, A. H. Rahmani. Recent strategies towards the surface modification of liposomes: an innovative approach for different clinical applications. *3 Biotech*, **2020**, *10*, 163.
- [5] A. S. Nosova, O. O. Koloskova, A. A. Nikonova, V. A. Simonova, V. V Smirnov, D. Kudlay, M. R. Khaitov. Diversity of PEGylation methods of liposomes and their influence on RNA delivery. *Med. Chem. Commun.*, **2019**, *10*, 369–377.
- [6] T. M. Allen, C. Hansen, F. Martin, C. Redemann, A. Yau-Young. Liposomes containing synthetic lipid derivatives of poly(ethylene glycol) show prolonged circulation half-lives in vivo. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, **1991**, *1066*, 29–36.
- [7] Y. Barenholz. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J. Control. Release*, **2012**, *160*, 117–134.
- [8] K. J. Harrington, C. R. Lewanski, A. D. Northcote, J. Whittaker, H. Wellbank, R. G. Vile, A. M. Peters, J. S. W. Stewart. Phase I–II study of pegylated liposomal cisplatin (SPI-077<sup>TM</sup>) in patients with inoperable head and neck cancer. *Ann. Oncol.*, **2001**, *12*, 493–496.
- [9] N. Seetharamu, E. Kim, H. Hochster, F. Martin, F. Muggia. Phase II Study of Liposomal Cisplatin (SPI-77) in Platinum-sensitive Recurrences of Ovarian Cancer. *Anticancer Res.*, **2010**, *30*, 541–545.
- [10] T. Boulikas. Clinical overview on Lipoplatin<sup>TM</sup>: a successful liposomal formulation of cisplatin. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2009**, *18*, 1197–1218.
- [11] W. C. Zamboni, S. Ramalingam, D. M. Friedland, R. P. Edwards, R. G. Stoller, S. Strychor, L. Maruca, B. A. Zamboni, C. P. Belani, R. K. Ramanathan. Phase I and Pharmacokinetic Study of Pegylated Liposomal CKD-602 in Patients with Advanced

- Malignancies. *Clin. Cancer Res.*, **2009**, *15*, 1466–1472.
- [12] F. Moncalvo, M. I. Martinez Espinoza, F. Cellesi. Nanosized Delivery Systems for Therapeutic Proteins: Clinically Validated Technologies and Advanced Development Strategies. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2020**, *8*, 89.
- [13] A. M. Ramos-de-la-Peña, O. Aguilar. Progress and Challenges in PEGylated Proteins Downstream Processing: A Review of the Last 8 Years. *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2020**, *26*, 333–348.
- [14] W. Li, P. Zhan, E. De Clercq, H. Lou, X. Liu. Current drug research on PEGylation with small molecular agents. *Prog. Polym. Sci.*, **2013**, *38*, 421–444.
- [15] R. B. Greenwald, C. W. Gilbert, A. Pendri, C. D. Conover, J. Xia, A. Martinez. Drug Delivery Systems: Water Soluble Taxol 2'-Poly(ethylene glycol) Ester Prodrugs Design and in Vivo Effectiveness. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 424–431.
- [16] F. M. Veronese, O. Schiavon, G. Pasut, R. Mendichi, L. Andersson, A. Tsirk, J. Ford, G. Wu, S. Kneller, J. Davies, R. Duncan. PEG–Doxorubicin Conjugates: Influence of Polymer Structure on Drug Release, in Vitro Cytotoxicity, Biodistribution, and Antitumor Activity. *Bioconjug. Chem.*, **2005**, *16*, 775–784.
- [17] A. Guiotto, M. Canevari, P. Orsolini, O. Lavanchy, C. Deuschel, N. Kaneda, A. Kurita, T. Matsuzaki, T. Yaegashi, S. Sawada, F. M. Veronese. Efficient and chemoselective N-acylation of 10-amino-7-ethyl camptothecin with poly(ethylene glycol). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 1803–1805.
- [18] G. Pasut, F. Canal, L. Dalla Via, S. Arpicco, F. M. Veronese, O. Schiavon. Antitumoral activity of PEG–gemcitabine prodrugs targeted by folic acid. *J. Control. Release*, **2008**, *127*, 239–248.
- [19] C.-C. Lin, K. S. Anseth. PEG Hydrogels for the Controlled Release of Biomolecules in Regenerative Medicine. *Pharm. Res.*, **2009**, *26*, 631–643.
- [20] X. Lu, T. H. Perera, A. B. Aria, L. A. S. Callahan. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: A critical review. *J. Exp. Pharmacol.*, **2018**, *10*, 37–49.
- [21] N. Comolli, B. Neuhuber, I. Fischer, A. Lowman. In vitro analysis of PNIPAAm-PEG, a novel, injectable scaffold for spinal cord repair. *Acta Biomater.*, **2009**, *5*, 1046–1055.
- [22] M. Sponchioni, U. Capasso Palmiero, D. Moscatelli. Thermo-responsive polymers: Applications of smart materials in drug delivery and tissue engineering. *Mater. Sci. Eng. C*, **2019**, *102*, 589–605.

- [23] G. Yue, Q. Cui, Y. Zhang, E. Wang, F. Wu. Thermo-responsive block copolymers based on linear-type poly(ethylene glycol): Tunable LCST within the physiological range. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2012**, *30*, 770–776.
- [24] H. Li, J. Li, W. Ke, Z. Ge. A Near-Infrared Photothermal Effect-Responsive Drug Delivery System Based on Indocyanine Green and Doxorubicin-Loaded Polymeric Micelles Mediated by Reversible Diels–Alder Reaction. *Macromol. Rapid Commun.*, **2015**, *36*, 1841–1849.
- [25] P. Mroz, G. P. Tegos, H. Gali, T. Wharton, T. Sarna, M. R. Hamblin. Photodynamic therapy with fullerenes. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2007**, *6*, 1139–1149.
- [26] L. B. Piotrovsky, O. I. Kiselev. Fullerenes and Viruses. *Fullerenes, Nanotub. Carbon Nanostructures*, **2005**, *12*, 397–403.
- [27] H. Aoshima, K. Kokubo, S. Shirakawa, M. Ito, S. Yamana, T. Oshima. Antimicrobial activity of fullerenes and their hydroxylated derivatives. *Biocontrol Sci.*, **2009**, *14*, 69–72.
- [28] S. H. Friedman, D. L. DeCamp, R. P. Sijbesma, G. Srdanov, F. Wudl, G. L. Kenyon. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6506–6509.
- [29] S. Tanimoto, S. Sakai, E. Kudo, S. Okada, S. Matsumura, D. Takahashi, K. Toshima. Target-selective photodegradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by designed fullerene-sugar hybrids. *Chem. - An Asian J.*, **2012**, *7*, 911–914.
- [30] T. Mashino, K. Shimotohno, N. Ikegami, D. Nishikawa, K. Okuda, K. Takahashi, S. Nakamura, M. Mochizuki. Human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition and hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibition activities of fullerene derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1107–1109.
- [31] M. Ajrin, A. Akther. Review on Fullerene: A Cutting Edge Trend in Drug Delivery. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **2020**, *60*, 84–89.
- [32] S. Nakamura, T. Mashino. Water-soluble Fullerene Derivatives for Drug Discovery. *J. Nippon Med. Sch.*, **2012**, *79*, 248–254.
- [33] I. Rašović. Water-soluble fullerenes for medical applications. *Mater. Sci. Technol.*, **2017**, *33*, 777–794.
- [34] M. Prato, M. Maggini. Fulleropyrrolidines: A Family of Full-Fledged Fullerene

- Derivatives. *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 519–526.
- [35] M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato. Addition of azomethine ylides to C<sub>60</sub>: synthesis, characterization, and functionalization of fullerene pyrrolidines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9798–9799.
- [36] C. Corvaja, M. Maggini, M. Prato, G. Scorrano, M. Venzin. C<sub>60</sub> Derivative Covalently Linked to a Nitroxide Radical: Time-Resolved EPR Evidence of Electron Spin Polarization by Intramolecular Radical-Triplet Pair Interaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8857–8858.
- [37] D. M. Guldi, M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato. Intramolecular Electron Transfer in Fullerene/Ferrocene Based Donor–Bridge–Acceptor Dyads. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 974–980.
- [38] B. I. Kharisov, O. V Kharissova, M. J. Gomez, U. O. Mendez. Recent Advances in the Synthesis, Characterization, and Applications of Fulleropyrrolidines. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2009**, *48*, 545–571.
- [39] A. S. Konev, A. A. Mitichkina, A. F. Khlebnikov, H. Frauendorf. Stereoselective synthesis of *cis*- and *trans*-2',5'-disubstituted *N*-arylpyrrolo[3',4':1,9](C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub>)[5,6]fullerenes by the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides from dialkyl aziridinedicarboxylates to fullerene C<sub>60</sub>. *Russ. Chem. Bull.*, **2012**, *61*, 863–870.
- [40] W. Malinka, M. Kaczmarz, A. Redzicka, B. Filipek, J. Sapa. Synthesis and analgesic action of *N*-(substituted-ethyl)pyrrole-3,4-dicarboximides. *Farm.*, **2005**, *60*, 15–22.
- [41] A. M. Ayoub, L. M. L. Hawk, R. J. Herzig, J. Jiang, A. J. Wisniewski, C. T. Gee, P. Zhao, J.-Y. Zhu, N. Berndt, N. K. Offei-Addo, T. G. Scott, J. Qi, J. E. Bradner, T. R. Ward, E. Schönbrunn, G. I. Georg, W. C. K. Pomerantz. BET Bromodomain Inhibitors with One-Step Synthesis Discovered from Virtual Screen. *J. Med. Chem.*, **2017**, *60*, 4805–4817.
- [42] B. K. Srivastava, R. C. Desai, P. R. Patel. Substituted Phthalazin-1-(2H)-One Derivatives as Selective Inhibitors of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1, **2015**, US20150291603A1.
- [43] S. Belveren, S. Poyraz, M. Ülger, C. M. Pask, H. Ali Döndaş, J. M. Sansano. Synthesis, structure and bioactivity of a mononuclear octahedral [Prolinate<sub>2</sub>-Na(MeOH)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>H<sup>+</sup> complex. *Inorganica Chim. Acta*, **2020**, *504*, 119456.
- [44] S. Belveren, H. Ali Dondas, M. Ülger, S. Poyraz, E. García-Mingüens, M. Ferrándiz-

- Saperas, J. M. Sansano. Synthesis of highly functionalized 2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole frameworks with interesting antibacterial and antimycobacterial activity. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 6718–6727.
- [45] Y. Nural, M. Gemili, E. Yabalak, L. M. De Coen, M. Ulger. Green synthesis of highly functionalized octahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole derivatives using subcritical water, and their anti(myco)bacterial and antifungal activity. *Arkivoc*, **2018**, *2018*, 51–64.
- [46] A. Redzicka, Ł. Szczukowski, A. Kochel, B. Wiatrak, K. Gębczak, Ż. Czyżnikowska. COX-1/COX-2 inhibition activities and molecular docking study of newly designed and synthesized pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole Mannich bases. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, *27*, 3918–3928.
- [47] M. C. Boukouvala, N. G. Kavallieratos, C. G. Athanassiou, G. Benelli, L. P. Hadjiarapoglou. Insecticidal efficacy of six new pyrrole derivatives against four stored-product pests. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2019**, *26*, 29845–29856.
- [48] M. Gao, W. Zhao, H. Zhao, Z. Lin, D. Zhang, H. Huang. An efficient and facile access to highly functionalized pyrrole derivatives. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, *14*, 884–890.
- [49] A. S. Konev, A. F. Khlebnikov, T. G. Nikiforova, A. A. Virtsev, H. Frauendorf. Synthesis and Spectroscopic and Electrochemical Properties of an Axially Symmetric Fullerene–Porphyrin Dyad with a Rigid Pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole Spacer. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2542–2552.
- [50] E. Selva, J. J. Soto, C. Nájera, F. Foubelo, J. M. Sansano. Proline derivatives incorporating hydrophobic long-chain derived from natural and synthetic fatty acids. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1378–1386.
- [51] J. Mancebo-Aracil, M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. de Lima, A. G. Dias. Binap-silver salts as chiral catalysts for the enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and alkenes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1596–1606.
- [52] M. Meusel, M. Gütschow. Recent developments in hydantoin chemistry. A review. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2004**, *36*, 391–443.
- [53] A. Czopek, H. Byrtus, A. Zagórska, J. Rychtyk, M. Góra, K. Sałat, A. Rapacz, J. Obniska. Synthesis and pharmacological evaluation of novel N-Mannich bases derived from 5,5-diphenyl and 5,5-di(propan-2-yl)imidazolidine-2,4-dione core. *Bioorg. Med.*

*Chem. Lett.*, **2019**, *29*, 2387–2392.

- [54] A. Czopek, H. Byrtus, A. Zagórska, A. Siwek, G. Kazek, M. Bednarski, J. Sapa, M. Pawłowski. Design, synthesis, anticonvulsant, and antiarrhythmic properties of novel *N*-Mannich base and amide derivatives of  $\beta$ -tetralinohydantoin. *Pharmacol. Reports*, **2016**, *68*, 886–893.
- [55] B. Sadek, A. Saad, J. S. Schwed, L. Weizel, M. Walter, H. Stark. Anticonvulsant effects of isomeric nonimidazole histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists. *Drug Des. Devel. Ther.*, **2016**, *10*, 3633–3651.
- [56] K. S. Kanyiva, M. Tane, T. Shibata. Iodine-Catalyzed Synthesis of Chiral 4-Imidazolidinones Using  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives via Dehydrogenative N–H/C(sp<sup>3</sup>)–H Coupling. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 12773–12783.
- [57] T. Moriya, K. Nakayama, S. Nakamura, A. Mochizuki, T. Ofuji, T. Shirota, T. Inoue. Enhancement of swallowing motor activity by the ACE inhibitor imidapril in an arterially perfused rat preparation. *Eur. J. Pharmacol.*, **2019**, *861*, 172601.
- [58] T. Sanz-Sánchez, P. M. García, J. F. Silvestre Salvador, F. H. Mendaza, S. C. Guijarro, R. G. Pérez, M. A. Pastor-Nieto, M. E. Gatica Ortega, V. Z. Ninet, V. F. Redondo, M. H. Garcés, L. Borrego, M. R. Serna, P. Sánchez-Pedreño Guillén, I. R. González, J. M. C. Carrillo, J. S. Pérez, A. M. G. Arnau. Contact allergy to formaldehyde releasers. Prospective multicenter study. *Contact Dermatitis*, **2020**, *82*, 173–175.
- [59] A. R. Katritzky, K. Suzuki, H.-Y. He. Convenient Syntheses of Unsymmetrical Imidazolidines. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3109–3114.
- [60] X. Wu, J. Zhang. Y(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Diastereoselective [3+2] Cycloaddition of *N*-Tosyl-aziridines and Imines; Efficient Synthesis of Multisubstituted Imidazolidines. *Synthesis (Stuttg.)*, **2012**, *44*, 2147–2154.
- [61] M. Alajarin, D. Bañon, A. Egea, M. Marín-Luna, R.-A. Orenes, A. Vidal. Accessing polysubstituted oxazolidines, pyrrolidines and imidazolidines by regioselective [3+2] annulations of ketenimines with donor–acceptor oxiranes and aziridines. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 2020–2029.
- [62] J. F. Branco-Junior, D. R. C. Teixeira, M. C. Pereira, I. R. P. and M. R. Galdino-Pitta. The Role of Oxazolidine Derivatives in the Treatment of Infectious and Chronic Diseases. *Curr. Bioact. Compd.*, **2017**, *13*, 292–304.
- [63] K. Michalska, I. Karpiuk, M. Król, S. Tyski. Recent development of potent analogues

- of oxazolidinone antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 577–591.
- [64] K. Jiang, X. Yan, J. Yu, Z. Xiao, H. Wu, M. Zhao, Y. Yue, X. Zhou, J. Xiao, F. Lin. Design, synthesis, and biological evaluation of 3-amino-2-oxazolidinone derivatives as potent quorum-sensing inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, *194*, 112252.
- [65] Y. Wu, X. Ding, Y. Yang, Y. Li, Y. Qi, F. Hu, M. Qin, Y. Liu, L. Sun, Y. Zhao. Optimization of biaryloxazolidinone as promising antibacterial agents against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant gram-positive bacteria. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, *185*, 111781.
- [66] V. A. Derevkova, I. V Balalaeva, R. I. Papina, A. G. Korepin, N. M. Glushakova, A. A. Terent'ev. Cytostatic action of triazole and oxazolidinone derivatives. *Russ. Chem. Bull.*, **2011**, *60*, 1166–1171.
- [67] A. Patenaude, R. G. Deschesnes, J. L. C. Rousseau, É. Petitclerc, J. Lacroix, M.-F. Côté, R. C.-Gaudreault. New Soft Alkylating Agents with Enhanced Cytotoxicity against Cancer Cells Resistant to Chemotherapeutics and Hypoxia. *Cancer Res.*, **2007**, *67*, 2306 LP – 2316.
- [68] M. Dhanawat, A. G. Banerjee, S. K. Shrivastava. Design, synthesis, and anticonvulsant screening of some substituted piperazine and aniline derivatives of 5-phenyl-oxazolidin-2,4-diones and 5,5-diphenylimidazolidin-2,4-diones. *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 2807–2822.
- [69] D. S. Bird S, R. A. Moore. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2014**, *5*, CD008616.
- [70] W. J. Welstead, G. C. Helsley, C. R. Taylor, L. B. Turnbull, J. P. Da Vanzo, W. H. Funderburk, R. S. Alphin. 5-(2-Aminoethyl)-2-oxazolidinones with central nervous system depressant and antiinflammatory activity. *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 1129–1132.
- [71] I. R. Vlahov, L. Qi, H. K. R. Santhapuram, A. Felten, G. L. Parham, N. Zou, K. Wang, F. You, J. F. Vaughn, S. J. Hahn, H. F. Klein, P. J. Kleindl, J. Reddy, D. Reno, J. Nicoson, C. P. Leamon. Design and synthesis of a folate-receptor targeted diazepine-ring-opened pyrrolbenzodiazepine prodrug conjugate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, *30*, 126987.
- [72] A. Meyer, J. Ryan. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides with Carbonyl Dipolarophiles Yielding Oxazolidine Derivatives. *Molecules*, **2016**, *21*, 935.

- [73] R. Huisgen. Neues über 1,3-Cycloadditionen. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 2421–2439.
- [74] Z. Jiang, J. Wang, P. Lu, Y. Wang. Diastereoselective synthesis of oxazolidines and imidazolidines via the Lewis acid catalyzed C–C cleavage of aziridines. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9609–9617.
- [75] F. Texier, R. Carrié, J. Jaz. Cycloaddition of an aziridine to ketens. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 199–200.
- [76] N. Trotsko, J. Golus, P. Kazimierczak, A. Paneth, A. Przekora, G. Ginalska, M. Wujec. Design, synthesis and antimycobacterial activity of thiazolidine-2,4-dione-based thiosemicarbazone derivatives. *Bioorg. Chem.*, **2020**, *97*, 103676.
- [77] E. Fernández-Delgado, F. de la Cruz-Martínez, C. Galán, L. Franco, J. Espino, E. Viñuelas-Zahinos, F. Luna-Giles, I. Bejarano. Pt(II) and Pd(II) complexes with a thiazoline derivative ligand: Synthesis, structural characterization, antiproliferative activity and evaluation of pro-apoptotic ability in tumor cell lines HT-29 and U-937. *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, *202*, 110870.
- [78] R. Maccari, A. Del Corso, P. Paoli, I. Adornato, G. Lori, F. Balestri, M. Cappiello, A. Naß, G. Wolber, R. Ottanà. An investigation on 4-thiazolidinone derivatives as dual inhibitors of aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B, in the search for potential agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 3712–3720.
- [79] C. Camodeca, E. Nuti, L. Tepshi, S. Boero, T. Tuccinardi, E. A. Stura, A. Poggi, M. R. Zocchi, A. Rossello. Discovery of a new selective inhibitor of A Disintegrin And Metalloprotease 10 (ADAM-10) able to reduce the shedding of NKG2D ligands in Hodgkin's lymphoma cell models. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *111*, 193–201.
- [80] F. E. Önen-Bayram, K. Buran, I. Durmaz, B. Berk, R. Cetin-Atalay. 3-Propionyl-thiazolidine-4-carboxylic acid ethyl esters: a family of antiproliferative thiazolidines. *Medchemcomm*, **2015**, *6*, 90–93.
- [81] Z.-C. Song, G.-Y. Ma, H.-L. Zhu. Synthesis, characterization and antibacterial activities of N-tert-butoxycarbonyl-thiazolidine carboxylic acid. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 24824–24833.
- [82] J. Marchand-Brynaert, C. Brulé. 2.03 - Penicillins, in *Compr. Heterocycl. Chem. III*, (Eds: A. Katritzky, C. Ramsden, R. Taylor), Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 173–237.
- [83] B. Refouvelet, S. Harraga, L. Nicod, J.-F. Robert, E. Seilles, J. Couquelet, P. Tronche.

- Immunomodulatory Agents : Dioxothiadiazabicyclo[3.3.0]octanes and Their 2-Spiro Derivatives. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*., **1994**, *42*, 1076–1083.
- [84] V. Martínez, V. Villamil, D. Duarte, C. Saiz, D. Davyt, C. Fontana, N. Veiga, G. Mahler. Preparation and Mechanistic Studies of 2-Substituted Bisthiazolidines by Imine Exchange. *European J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 1084–1092.
- [85] S.p.A. Poli Industria Chimica. Derivative of Thiazolidine-4-Carboxylic Acid, Its Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing It, **1998**, EP02276752A1.
- [86] H. T. Nagasawa, D. J. D. Goon, R. T. Zera, D. L. Yuzon. Prodrugs of L-cysteine as liver-protective agents. 2(*R,S*)-methylthiazolidine-4(*R*)-carboxylic acid (MTCA), a latent cysteine. *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 489–491.
- [87] F. E. Ö. Bayram, H. Sipahi, E. T. Acar, R. K. Ulugöl, K. Buran, H. Akgün. The cysteine releasing pattern of some antioxidant thiazolidine-4-carboxylic acids. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *114*, 337–344.
- [88] Y. Amino, Y. Takino, M. Kaneko, F. Ookura, M. Yamamoto, T. Kashiwagi, K. Iwasaki. Synthesis, Characterization, and Evaluation of Thiazolidine Derivatives of Cysteine for Suppressing Eumelanin Production. *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 1681–1691.
- [89] H. T. Nagasawa, D. J. Goon, E. G. DeMaster. 2,5,5-Trimethylthiazolidine-4-carboxylic acid, a D-penicillamine-directed pseudometabolite of ethanol. Detoxication mechanism for acetaldehyde. *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 1274–1279.
- [90] B. Refouvelet, J.-F. Robert, J. Couquelet, P. Tronche. Thiazolidine-2,4-dicarboxylic acid and its esters: Synthesis, in solution behaviour and regioselective cyclocondensation. *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 77–80.
- [91] G. Mlostoń, K. Urbaniak, H. Heimgartner. 1,3-Thiazolidine-dicarboxylates from Thioketones and Thermally Generated Azomethine Ylides. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 2056–2064.
- [92] S. Aroua, W. B. Schweizer, Y. Yamakoshi. C<sub>60</sub> Pyrrolidine Bis-carboxylic Acid Derivative as a Versatile Precursor for Biocompatible Fullerenes. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1688–1691.
- [93] G. E. Magoulas, M. Bantzi, D. Messari, E. Voulgari, C. Gialeli, D. Barbouri, A. Giannis, N. K. Karamanos, D. Papaioannou, K. Avgoustakis. Synthesis and Evaluation of Anticancer Activity in Cells of Novel Stoichiometric Pegylated Fullerene-Doxorubicin Conjugates. *Pharm. Res.*, **2015**, *32*, 1676–1693.

- [94] K. Mizuki, S. Matsumoto, T. Honda, K. Maeda, S. Toyama, D. Iohara, F. Hirayama, S. Okazaki, K. Takeshita, T. Hatta. Synthesis, Aggregation Behavior, and Photodynamic Properties of a Water-Soluble Fulleropyrrolidine Bearing an *N*-PEG Pyridinium Unit. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **2018**, *66*, 822–825.
- [95] C. Li, J. Hu, J. Yin, S. Liu. Click coupling fullerene onto thermoresponsive water-soluble diblock copolymer and homopolymer chains at defined positions. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 5007–5016.
- [96] H. Morinaga, H. Morikawa, A. Sudo, T. Endo. A new water-soluble branched poly(ethylene imine) derivative having hydrolyzable imidazolidine moieties and its application to long-lasting release of aldehyde. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **2010**, *48*, 4529–4536.
- [97] Q. Qi, Y. Li, X. Yan, F. Zhang, S. Jiang, J. Su, B. Xu, X. Fu, L. Sun, W. Tian. Intracellular pH sensing using polymeric micelle containing tetraphenylethylene-oxazolidine. *Polym. Chem.*, **2016**, *7*, 5273–5280.
- [98] Q. Cui, G. Shen, F. Wu, E. Wang. Two-step phase transition via in situ hydrolysis of thermosensitive polymeric micelles with acid-labile core. *Colloid Polym. Sci.*, **2013**, *291*, 2469–2473.
- [99] J. Zhu, L. S. Hegedus. Incorporation of Chromium Aminocarbene Complex-Derived Amino Acids into Soluble Poly(ethylene glycol) (PEG)-Supported Peptides. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5831–5837.
- [100] M. Wathier, P. J. Jung, M. A. Carnahan, T. Kim, M. W. Grinstaff. Dendritic Macromers as in Situ Polymerizing Biomaterials for Securing Cataract Incisions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12744–12745.
- [101] R. B. Greenwald, A. Pendri, A. Martinez, C. Gilbert, P. Bradley. PEG Thiazolidine-2-thione, a Novel Reagent for Facile Protein Modification: Conjugation of Bovine Hemoglobin. *Bioconjug. Chem.*, **1996**, *7*, 638–641.
- [102] R. Huisgen, W. Scheer, H. Huber. Stereospecific Conversion of *cis-trans* Isomeric Aziridines to Open-Chain Azomethine Ylides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1753–1755.
- [103] A. S. Konev, A. F. Khlebnikov, H. Frauendorf. Bisaziridine Tetracarboxylates as Building Blocks in the Stereoselective Synthesis of C<sub>60</sub>-Fullerene Diads and Dumbbell-like Bis-C<sub>60</sub>-fullerene Triads. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6218–6229.

- [104] K. G. Rasmussen, K. Anker Jørgensen. Metal-catalysed reactions of imines with ethyl diazoacetate leading to aziridines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1287–1292.
- [105] N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp. Stereospecific synthesis of *N*-substituted *cis*-2-aryl-3-alkylaziridines. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5319–5325.
- [106] I. I. Chervin, A. A. Fomichev, A. S. Moskalenko, N. L. Zaichenko, A. É. Aliev, A. V Prosyaniĭ, V. N. Voznesenskii, R. G. Kostyanovskii. Asymmetric nitrogen. 57. Investigation of the stereochemistry of aziridinecarboxylic acid derivatives by NMR. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1988**, *37*, 972–982.
- [107] A. A. Strel'nikov, D. V Androsov, A. S. Konev, D. A. Lukyanov, A. F. Khlebnikov, A. V Povolotskiy, K. Yamanouchi. Triaryl-substituted pyrrolo-*p*-phenylene-linked porphyrin-fullerene dyads: Expanding the structural diversity of photoactive materials. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 3007–3019.
- [108] E. M. D. Keegstra, J. W. Zwikker, M. R. Roest, L. W. Jenneskens. A highly selective synthesis of monodisperse oligo(ethylene glycols). *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6678–6680.
- [109] J. Deng, Y. Luo, L.-M. Zhang. PEGylated polyamidoamine dendron-assisted encapsulation of plasmid DNA into in situ forming supramolecular hydrogel. *Soft Matter*, **2011**, *7*, 5944–5947.
- [110] M. Erdélyi, A. Gogoll. Rapid Homogeneous-Phase Sonogashira Coupling Reactions Using Controlled Microwave Heating. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4165–4169.
- [111] S. Hashem, K. Reza, D. M. Mahdi. Copper Nanoparticles on Charcoal for Multicomponent Catalytic Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives from Benzyl Halides or Alkyl Halides, Terminal Alkynes and Sodium Azide in Water as a “Green” Solvent. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 207–218.
- [112] И. С. Пошехонов. Выпускная Квалификационная Работа Специалиста, Санкт-Петербургский государственный университет, **2016**.
- [113] M. A. Kuznetsov, A. V Ushkov, S. I. Selivanov, A. S. Pan'kova, A. Linden. Thermolysis of dimethyl *cis*- and *trans*-1 phthalimidoaziridine-2,3-dicarboxylates in the presence of dipolarophiles. *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, *45*, 1200–1207.
- [114] C. De Risi, L. Ferraro, G. P. Pollini, S. Tanganelli, F. Valente, A. C. Veronese. Efficient synthesis and biological evaluation of two modafinil analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 9904–9910.

- [115] Demselben. Beiträge zur Kenntniss der Diphenylelessigsäure. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1893**, 275, 83–89.
- [116] H. J. Bestmann, J. Lienert, L. Mott. Reaktionen von Triphenylphosphin sowie dessen Hydrobromid und Dibromid, IV1) Reaktionen zwischen Triphenylphosphin-dibromid und substituierten Säureamiden. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, 718, 24–32.
- [117] R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies, H. Huber. 1.3-Cycloadditionen von azomethinyliden aus aziridin-carbonestern. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 397–404.
- [118] H.-Y. Yu, J. Wang, J.-W. Shao, D. Chen, S.-C. Wang, L. Wang, W.-T. Yang. Controlled Radical Polymerization of Styrene Mediated by Xanthene-9-thione and Its Derivatives. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2018**, 36, 1303–1311.
- [119] M. Maggini, A. Karlsson, L. Pasimeni, G. Scorrano, M. Prato, L. Valli. Synthesis of *N*-acylated fulleropyrrolidines: New materials for the preparation of Langmuir-Blodgett films containing fullerenes. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2985–2988.
- [120] Y. Liu, D. Zheng, J. Xu, Z. Mao, J. Yang, F. Bai, D. Zhu. Synthesis of fulleropyrrolidine derivatives of C<sub>60</sub>. *Chinese Sci. Bull.*, **1997**, 42, 1180–1184.
- [121] N. E. Searle. Ethyl Diazoacetate. *Org. Synth.*, **1956**, 36, 25.
- [122] M. Nadja, R. Andreas, L. Sebastian, H. Tim, F. Carsten, R. B. Jan, G. Frank. Stabilization of High Oxidation State Upconversion Nanoparticles by *N*-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2017**, 56, 4356–4360.
- [123] B. Carboni, M. Vaultier, R. Carrié. Etude de la chimiosélectivité de la réaction des dichloroboranes avec les azides fonctionnels: une synthèse efficace d'amines secondaires fonctionnalisées. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1799–1810.
- [124] S. N. Chavan, D. Mandal. Combined effect of ether and siloxane substituents on imidazolium ionic liquids. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 64821–64831.
- [125] L. Jiang, T. H. Chan. Efficient synthesis of the nonamannoside residue of high mannose glycoproteins. *Can. J. Chem.*, **2005**, 83, 693–701.
- [126] D. M. Nguyen, A. Frazer, L. Rodriguez, K. D. Belfield. Selective fluorescence sensing of zinc and mercury ions with hydrophilic 1,2,3-triazolyl fluorene probes. *Chem. Mater.*, **2010**, 22, 3472–3481.

## Приложения

### Приложение А. Глоссарий

Абсанс – одна из разновидностей эпилептического приступа, малый припадок.

Агонист – любое вещество, увеличивающее отклик рецептора. Агонист называется селективным, если активирует только один рецептор/подтип рецепторов.

Антиген – любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное.

Антигенность – способность антигена связываться с антителами.

Антитела – белки иммунной системы, предназначенные для нейтрализации антигенов.

Иммуногенность – способность антигена индуцировать в организме иммунный ответ.

Констипация – нарушение деятельности кишечника.

Мезенхимальные стволовые клетки – недифференцированные клетки, способные дифференцироваться в остеобласты (клетки костной ткани), хондроциты (хрящевые клетки) и адипоциты (жировые клетки).

Пролекарство – соединение, не обладающее биологической активностью, но способное *in vivo* метаболизироваться до активного вещества.

ПЭГилирование – введение фрагмента полиэтиленгликоля в структуру молекулы.

Факторы роста – соединения, способные стимулировать рост, пролиферацию и/или дифференцировку клеток.

Фармакодинамические свойства лекарственного препарата – действие препарата на организм. Фармакодинамика изучает механизм действия лекарственного препарата, оценивает его эффективность с точки зрения достижения желаемого терапевтического результата.

Фармакокинетические свойства лекарственного препарата – действие организма на препарат. Фармакокинетика изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата.

## Приложение Б. Спектральные данные избранных соединений

Рисунок Б1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  азиридина **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц), полный спектр.

Для повышения разрешающей способности FID был умножен на экспоненту  $(-0.3)$  и на функцию Гаусса  $(1.7)$ .

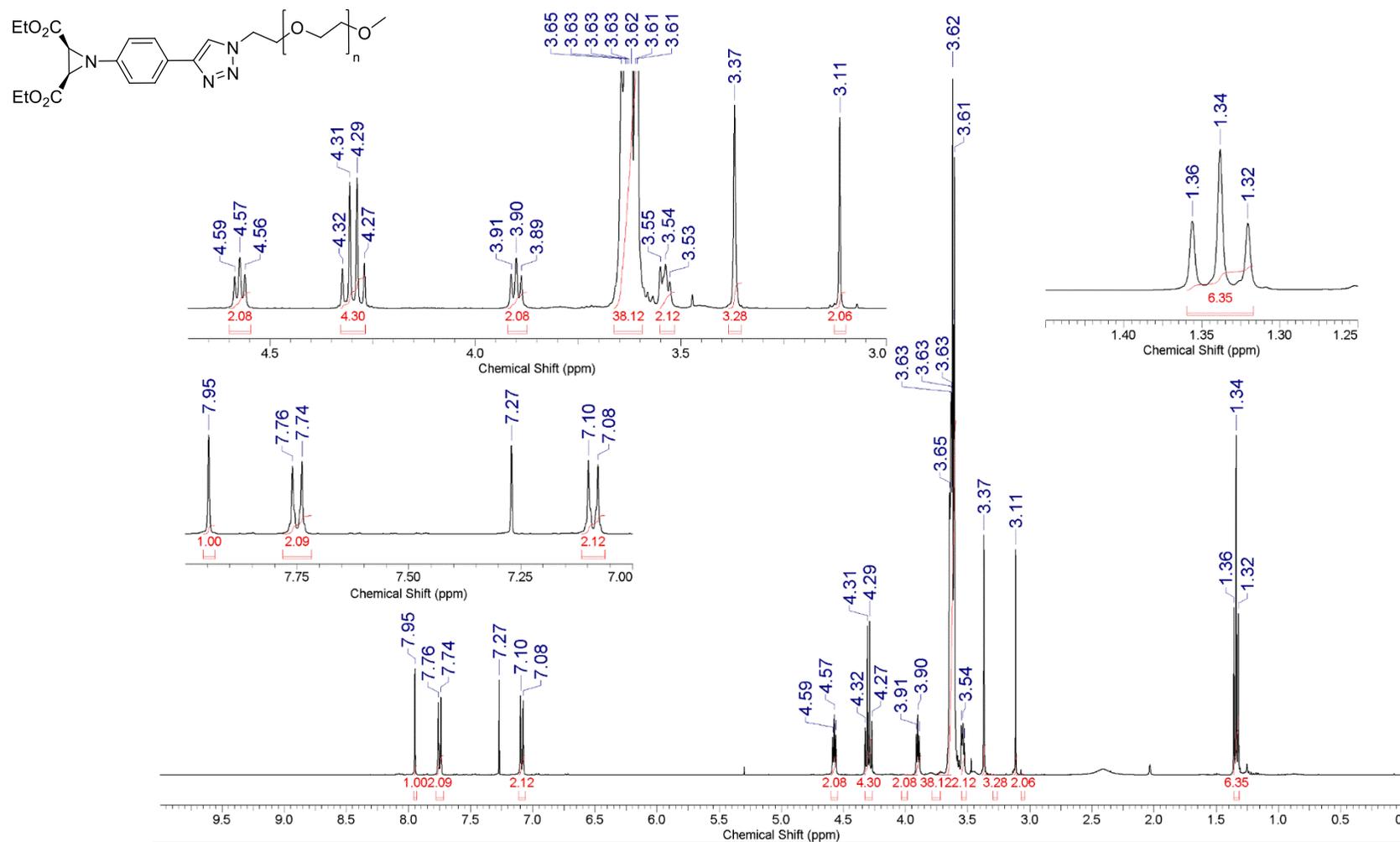


Рисунок Б2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  азиридина **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц), полный спектр.

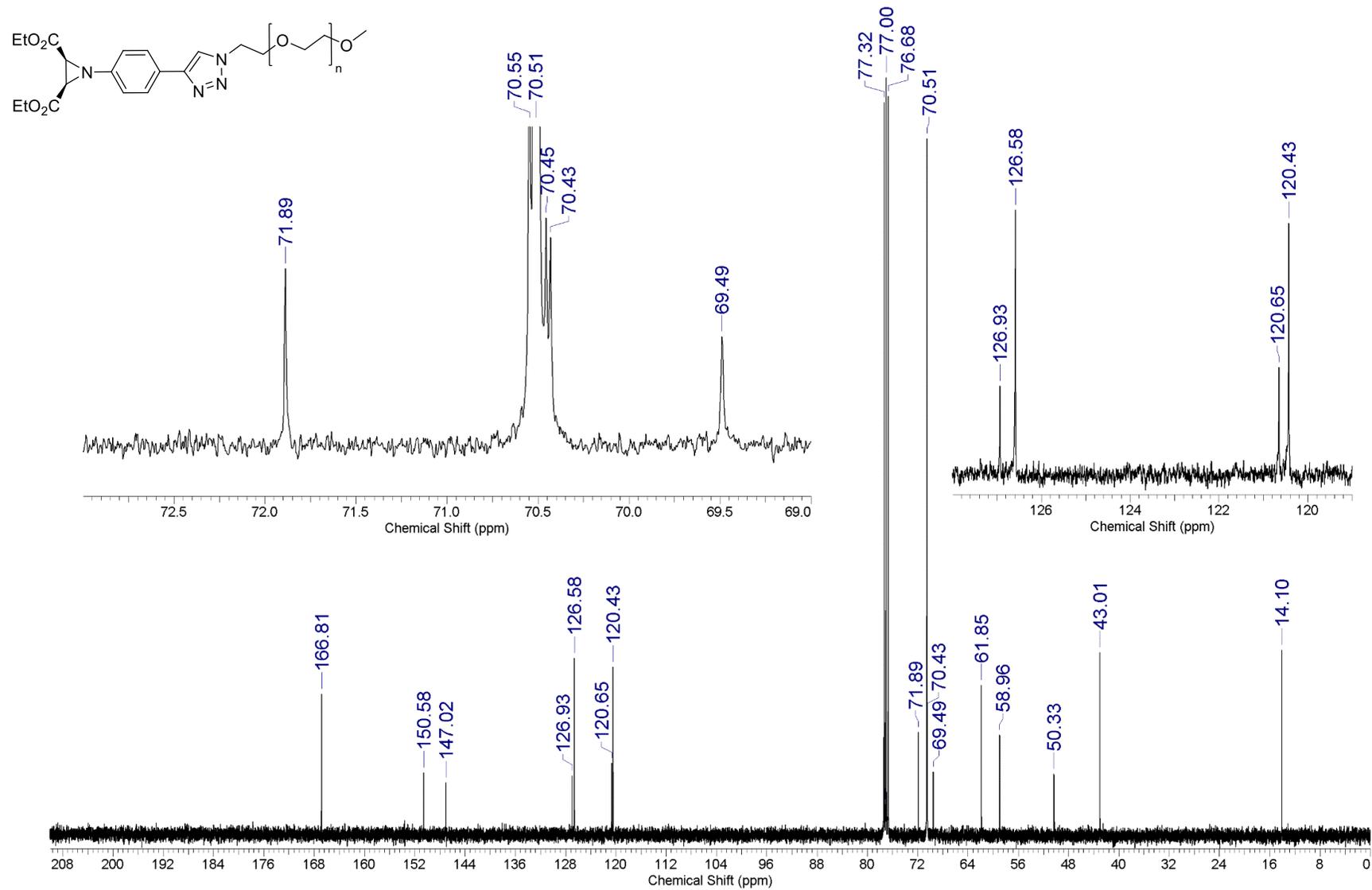


Рисунок Б3. Масс-спектр азиридина 25.

**Acquisition Parameter**

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	110 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Source

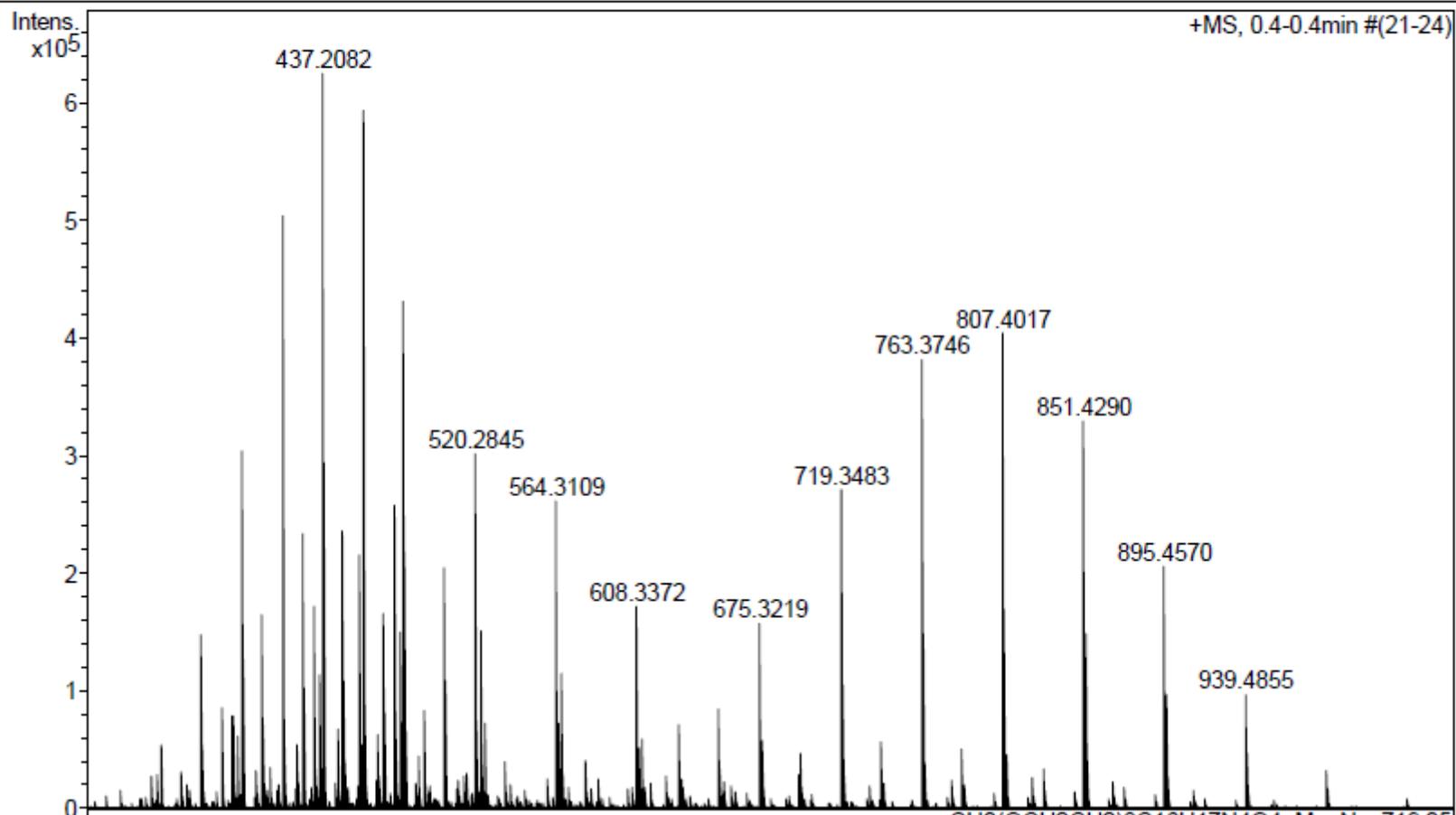


Рисунок Б4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  пирролофуллерепа **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц), полный спектр.

Для повышения разрешающей способности FID был умножен на экспоненту  $(-0.3)$  и на функцию Гаусса  $(1.9)$ .

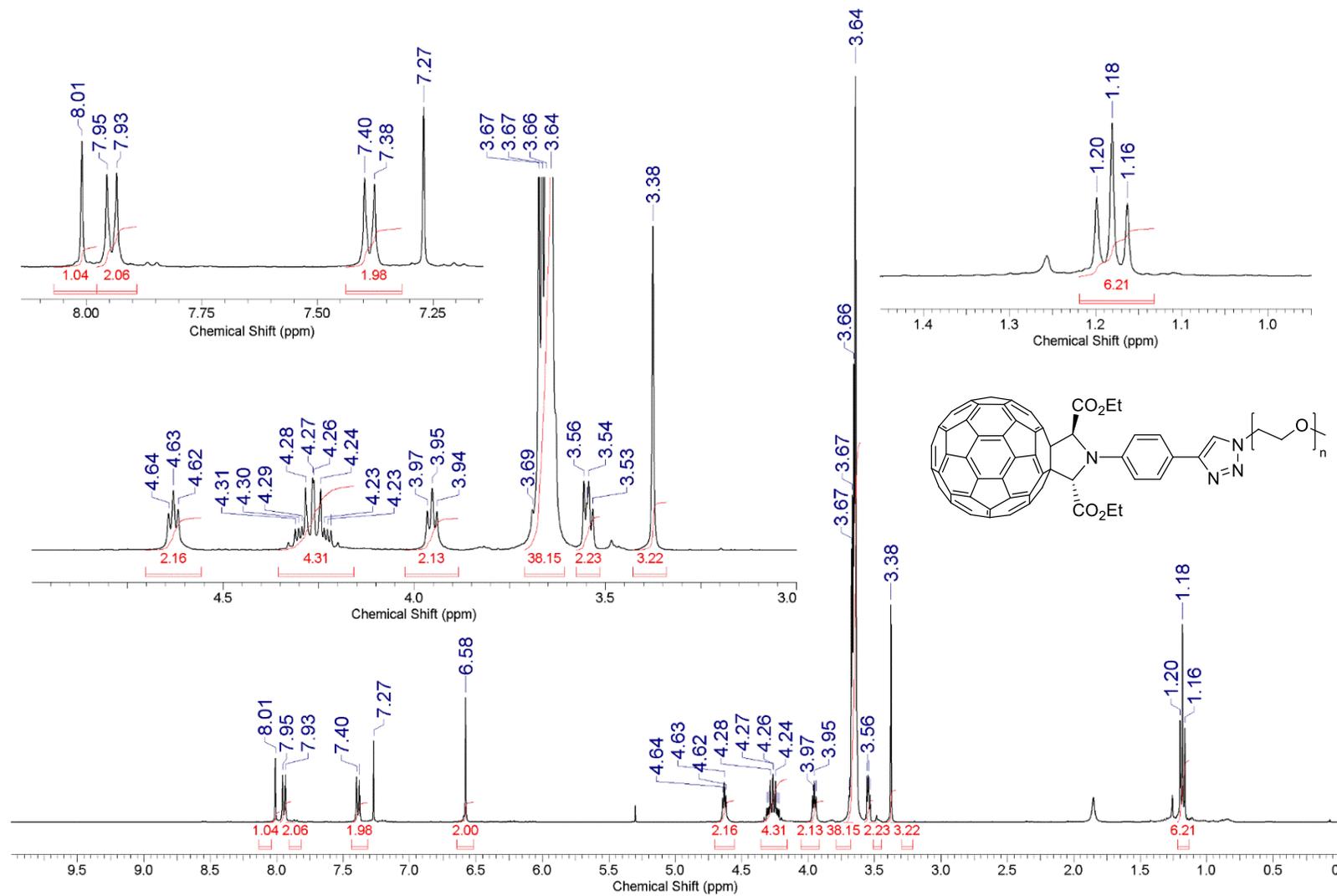


Рисунок Б5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  пирролофуллерена **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц), полный спектр.

Для повышения разрешающей способности FID был умножен на экспоненту (-0.5) и на функцию Гаусса (1.5).

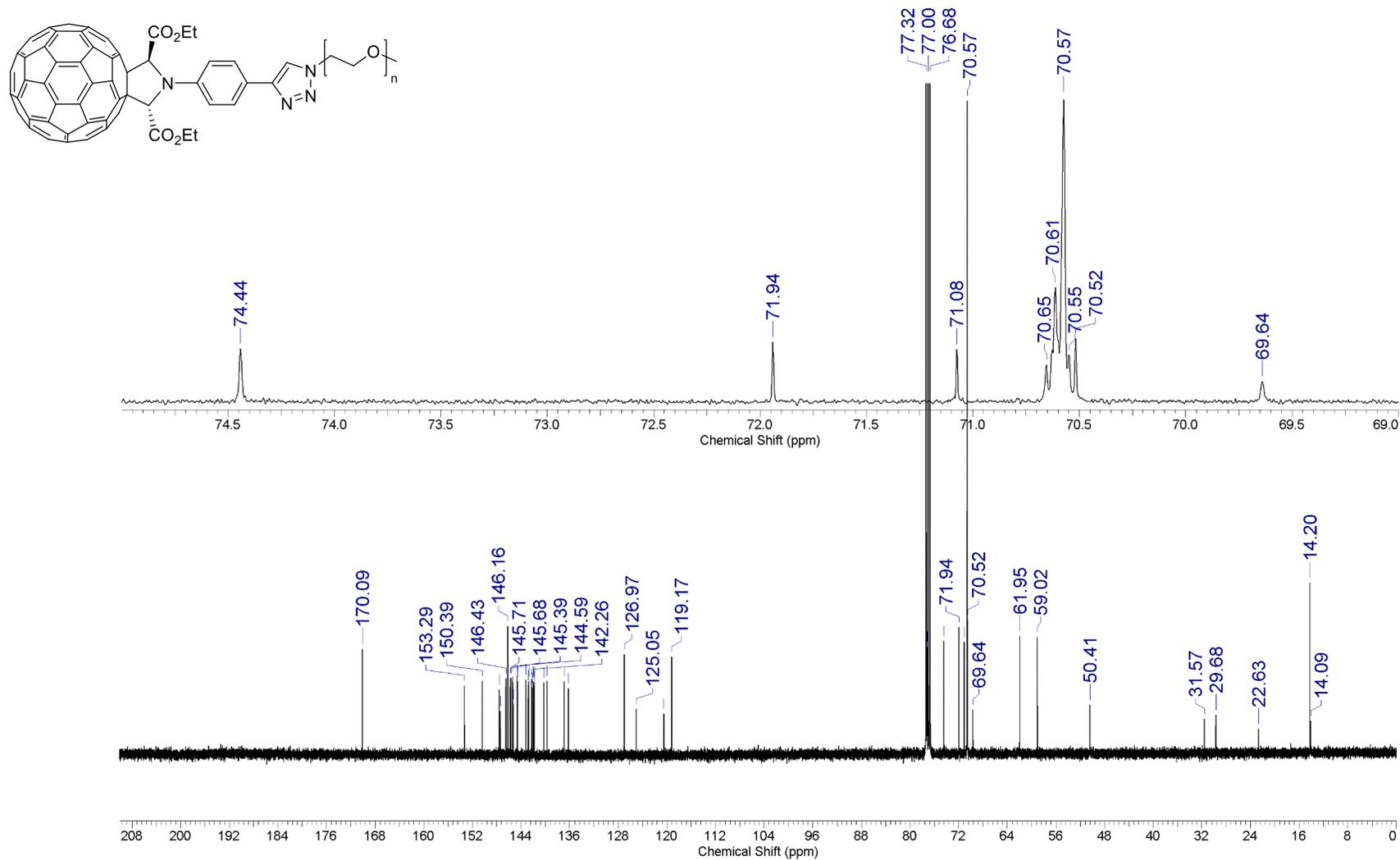


Рисунок Бб. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  пирролофуллерена **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц), диапазон 118–149 м.д.

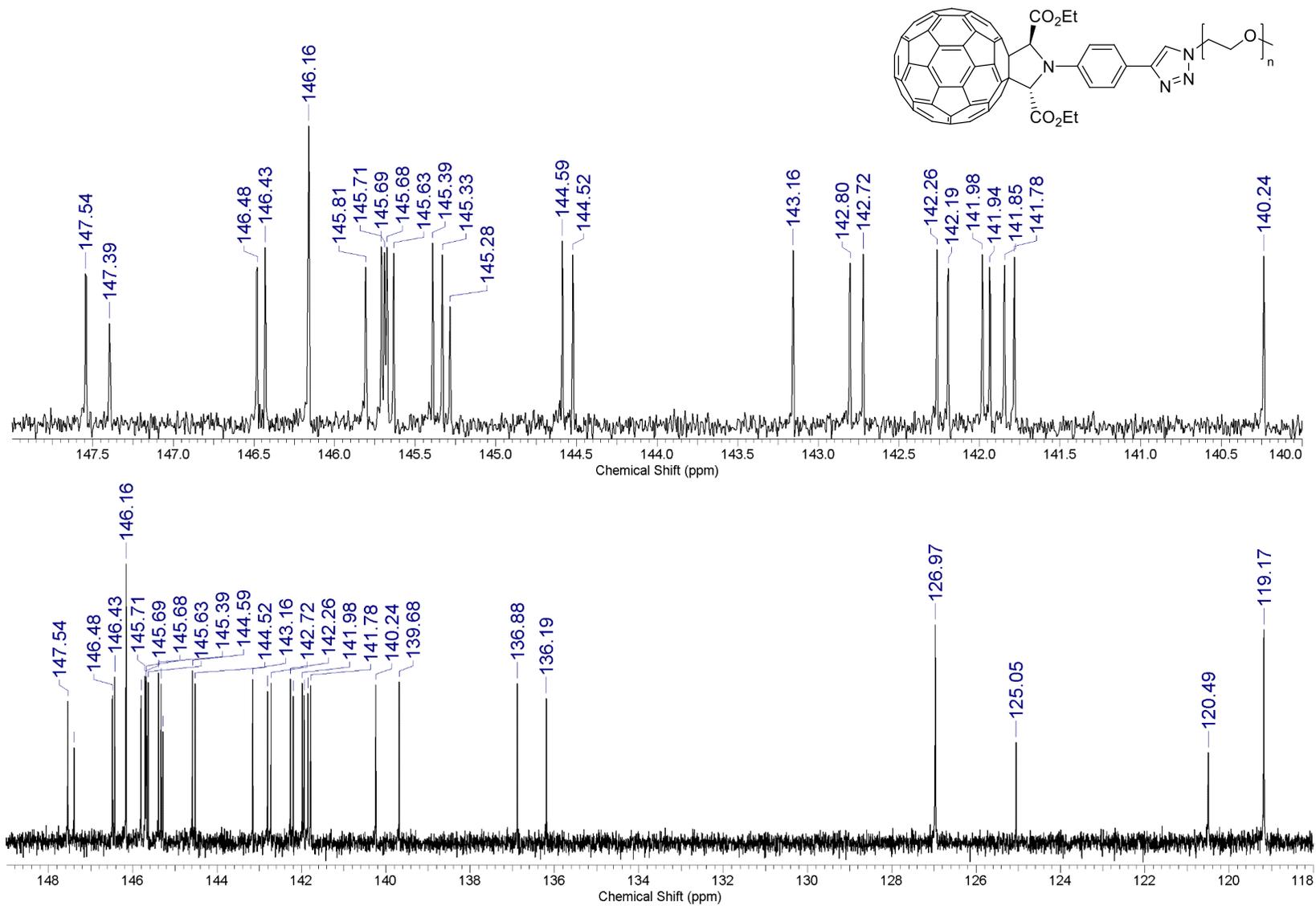


Рисунок Б7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  пирролофуллерена **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц), полный спектр.

Для повышения разрешающей способности FID был умножен на экспоненту  $(-0.3)$  и на функцию Гаусса  $(1.5)$ .

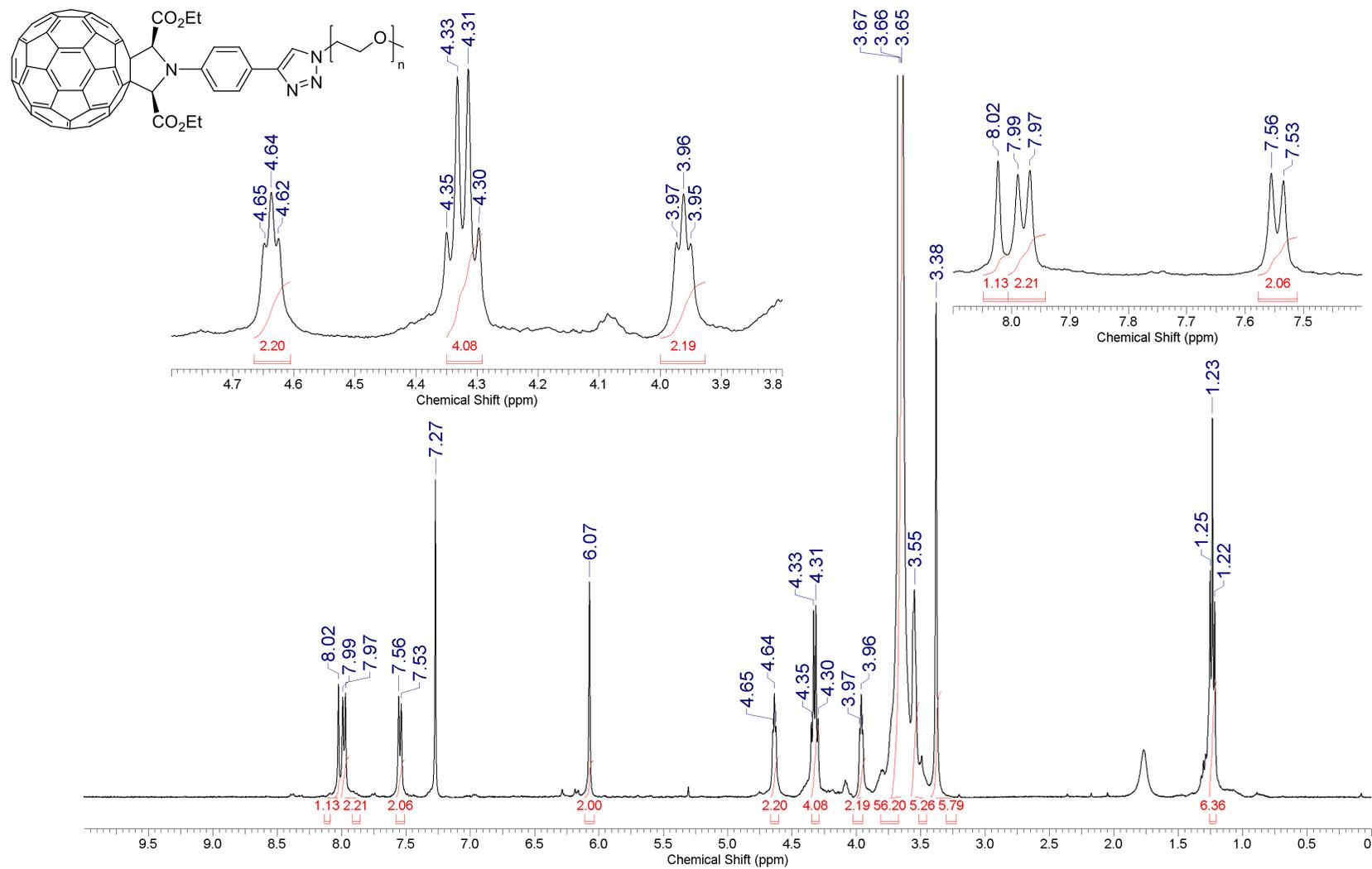


Рисунок Б8. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  пирролофуллерена **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц), полный спектр.

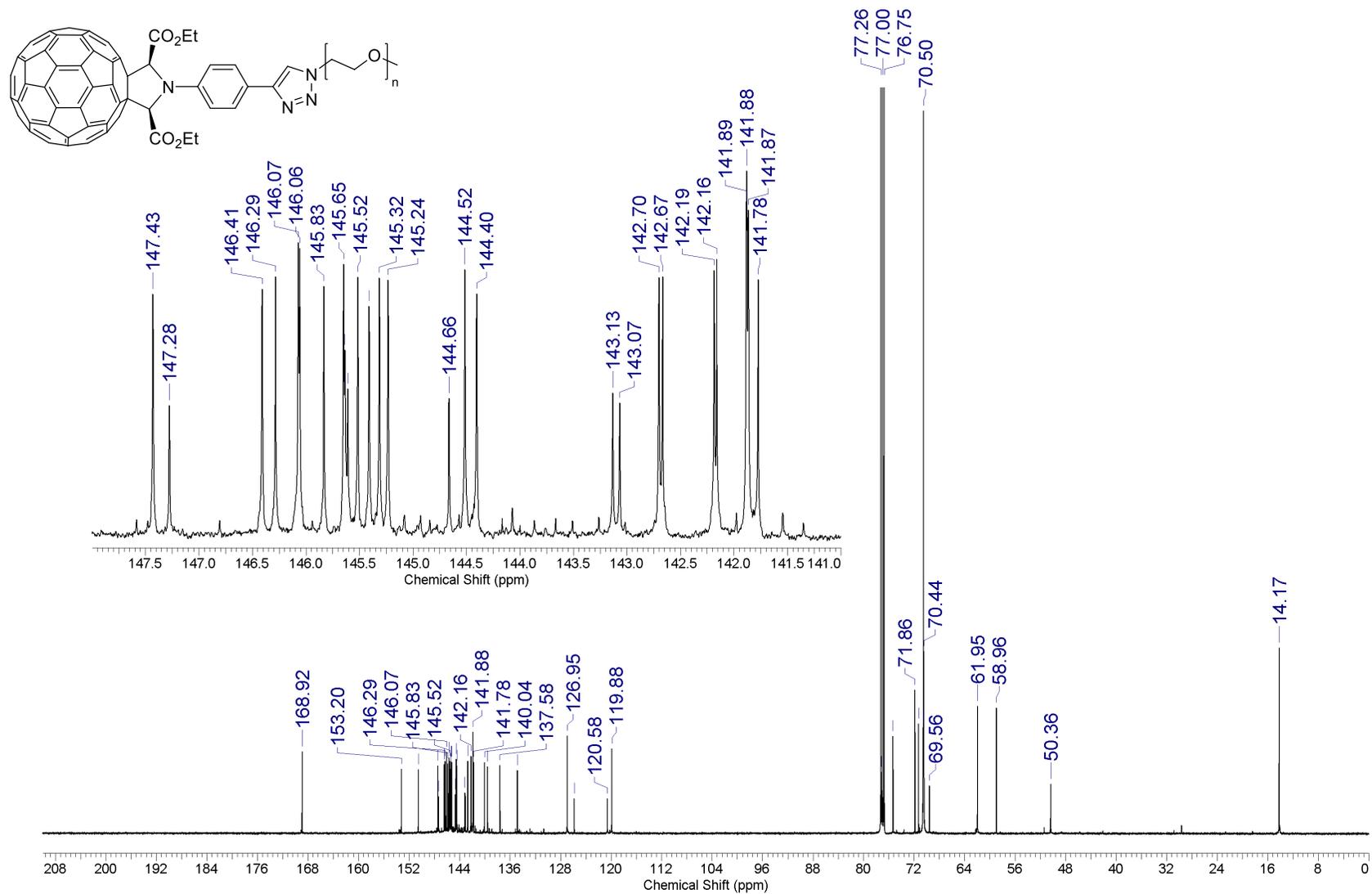


Рисунок Б9. Масс-спектр пирролофуллерена 33.

Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Source

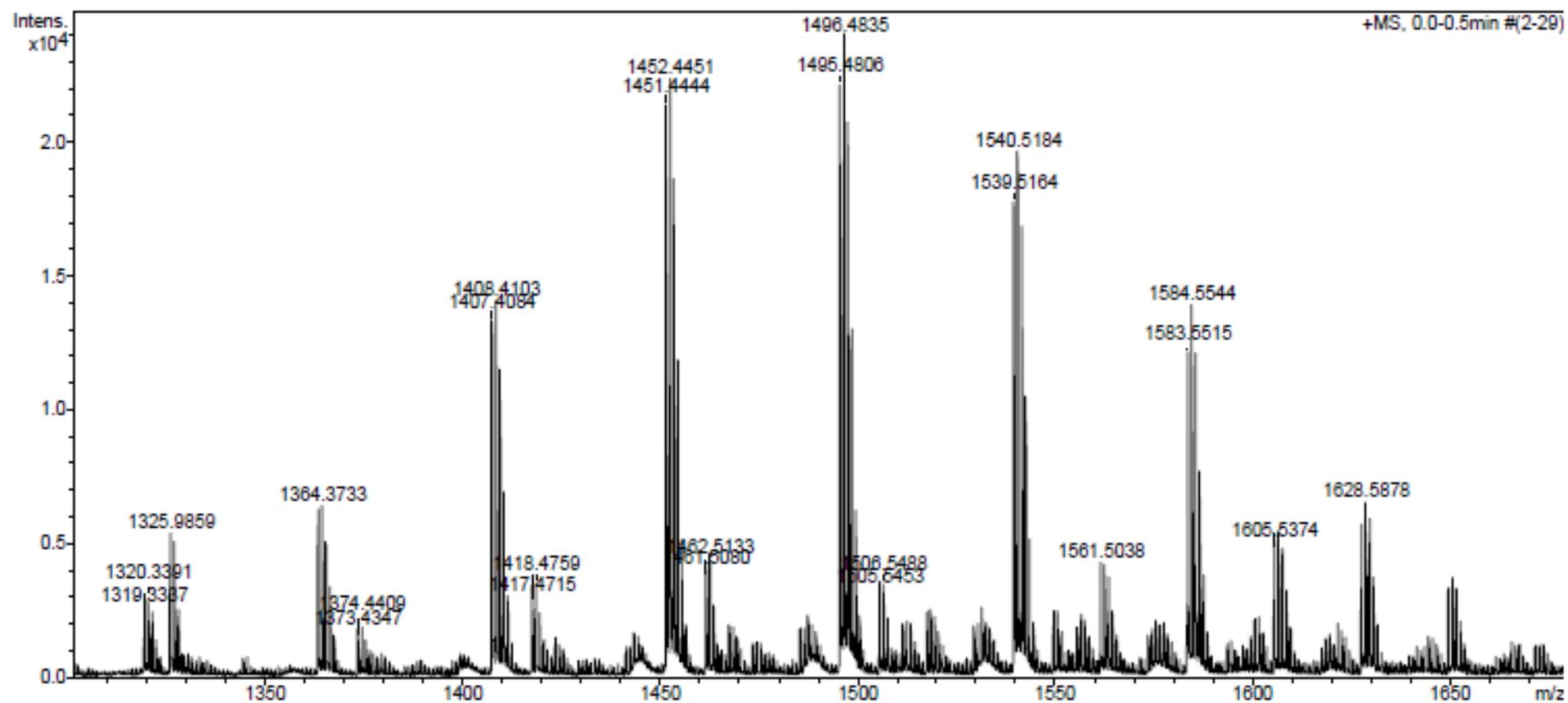


Рисунок Б10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц), полный спектр.

Для повышения разрешающей способности FID был умножен на экспоненту  $(-0.3)$  и на функцию Гаусса  $(1.9)$ .

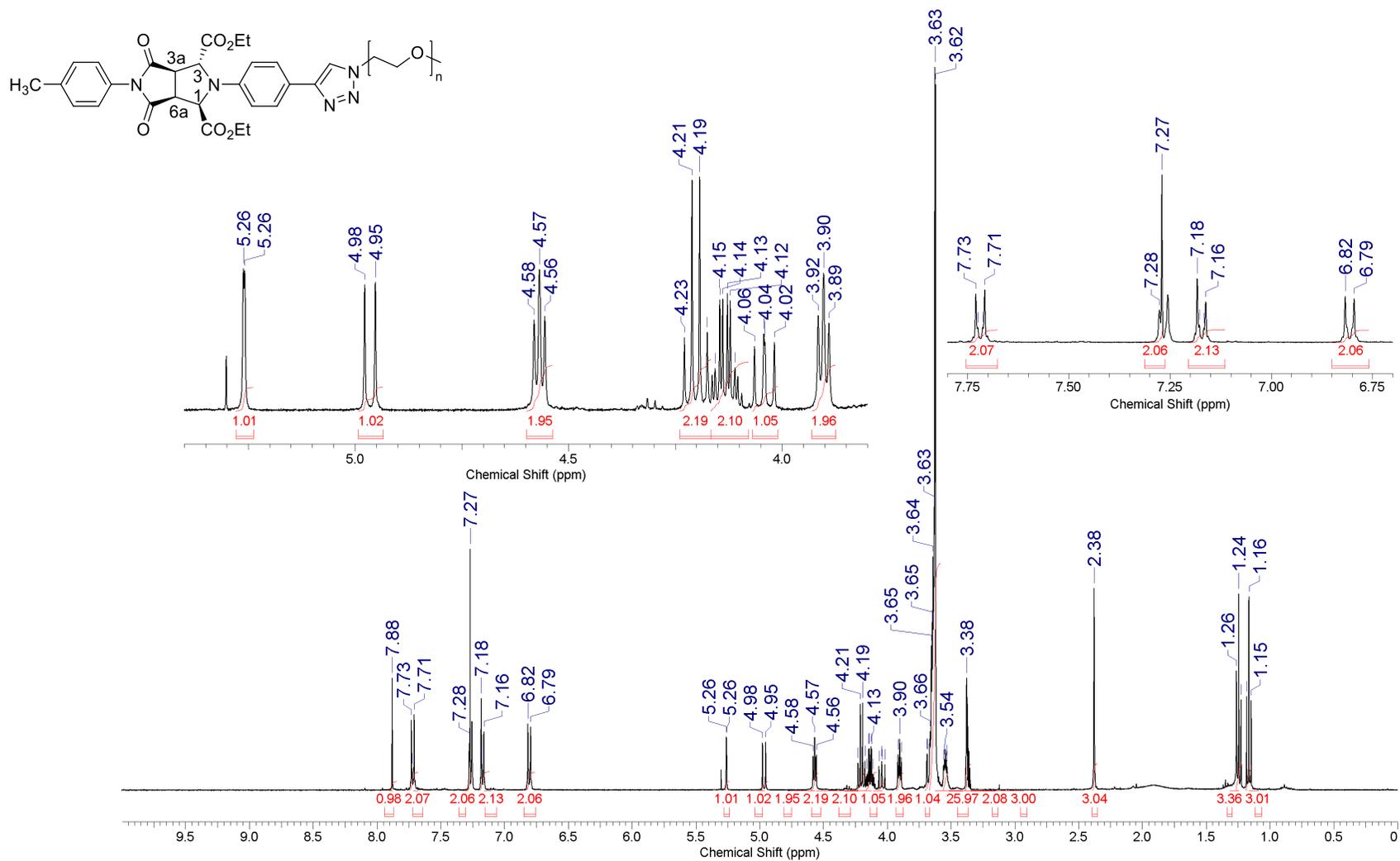


Рисунок Б11. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц), полный спектр.

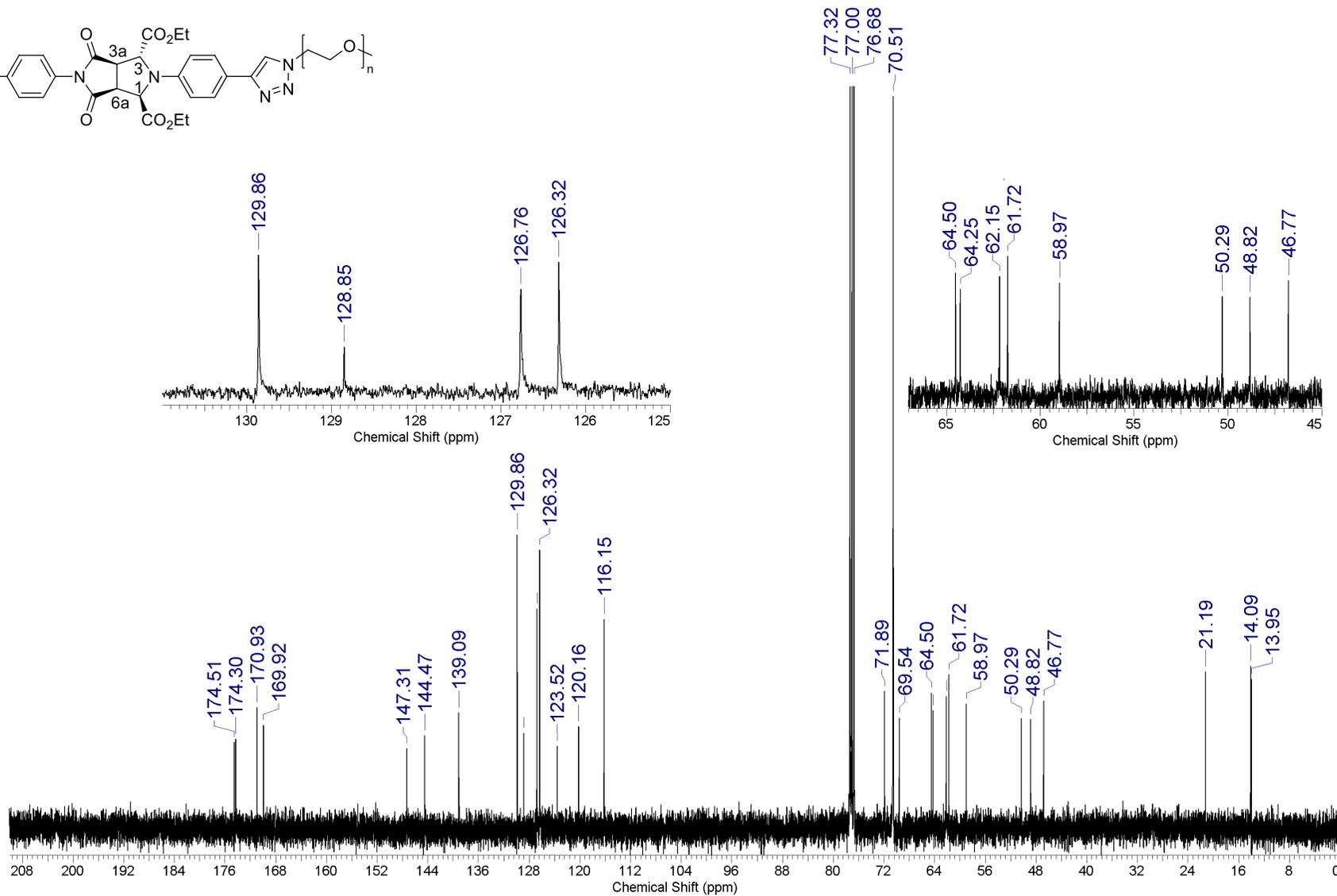
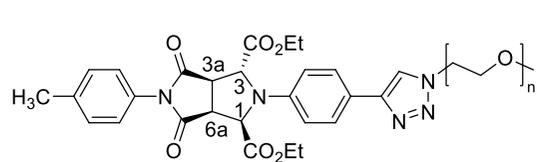


Рисунок Б12. Масс-спектр соединения **41**.

Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Source

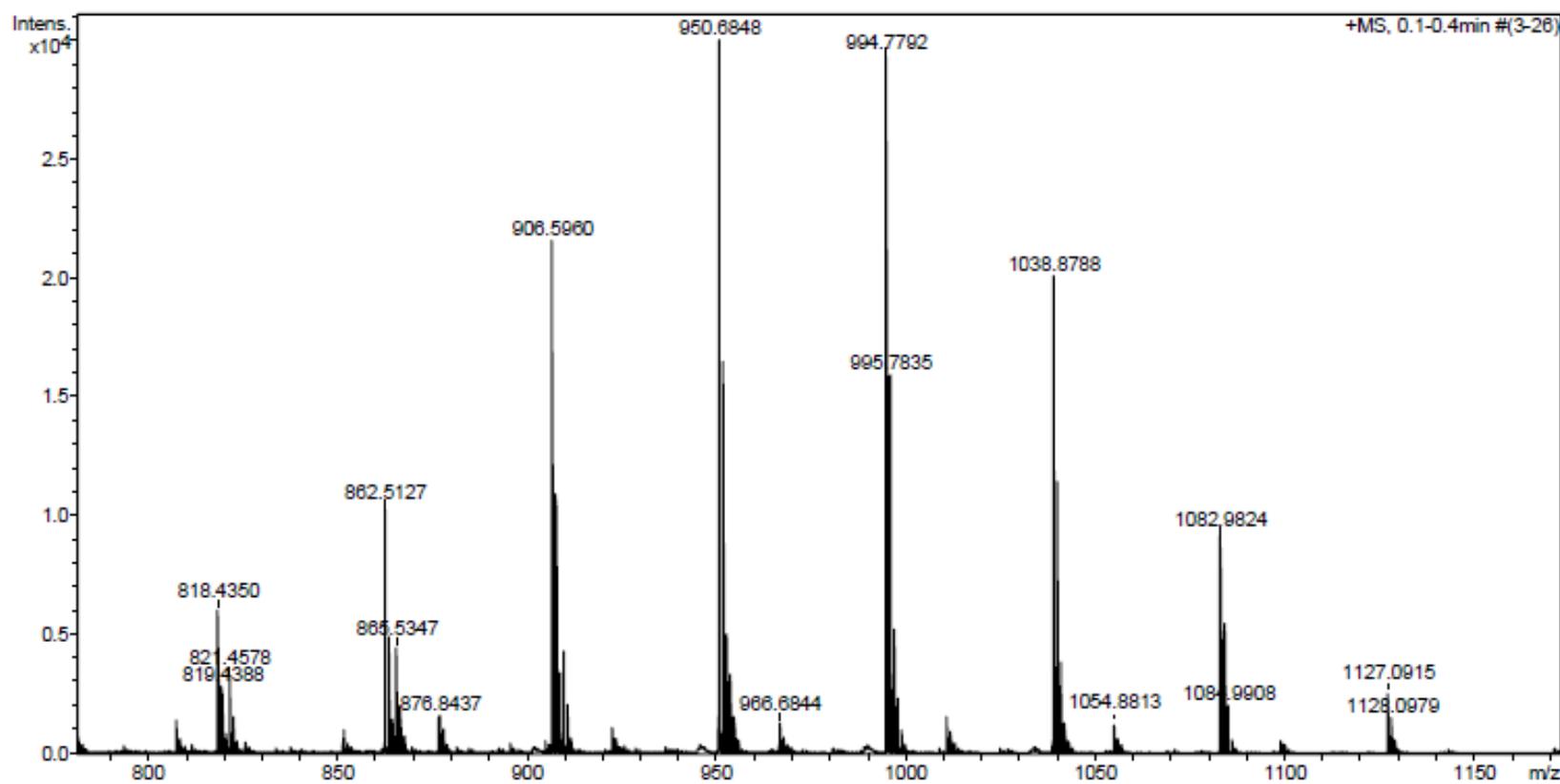


Рисунок Б13. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  имидазолидина **50** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц), полный спектр.

Для повышения разрешающей способности FID был умножен на экспоненту  $(-0.3)$  и на функцию Гаусса  $(1.9)$ .

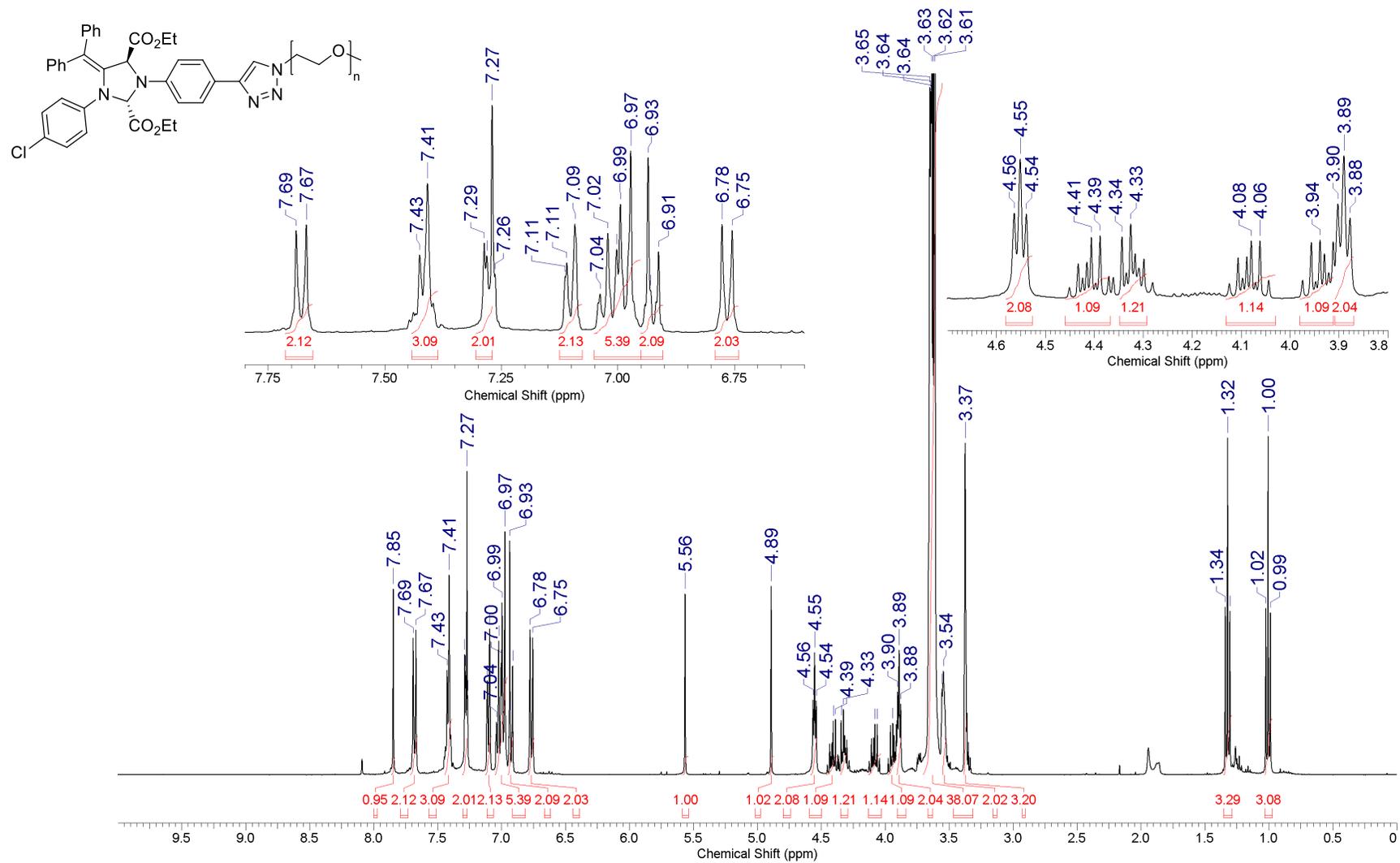


Рисунок Б14. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  имидазолидина **50** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц), полный спектр.

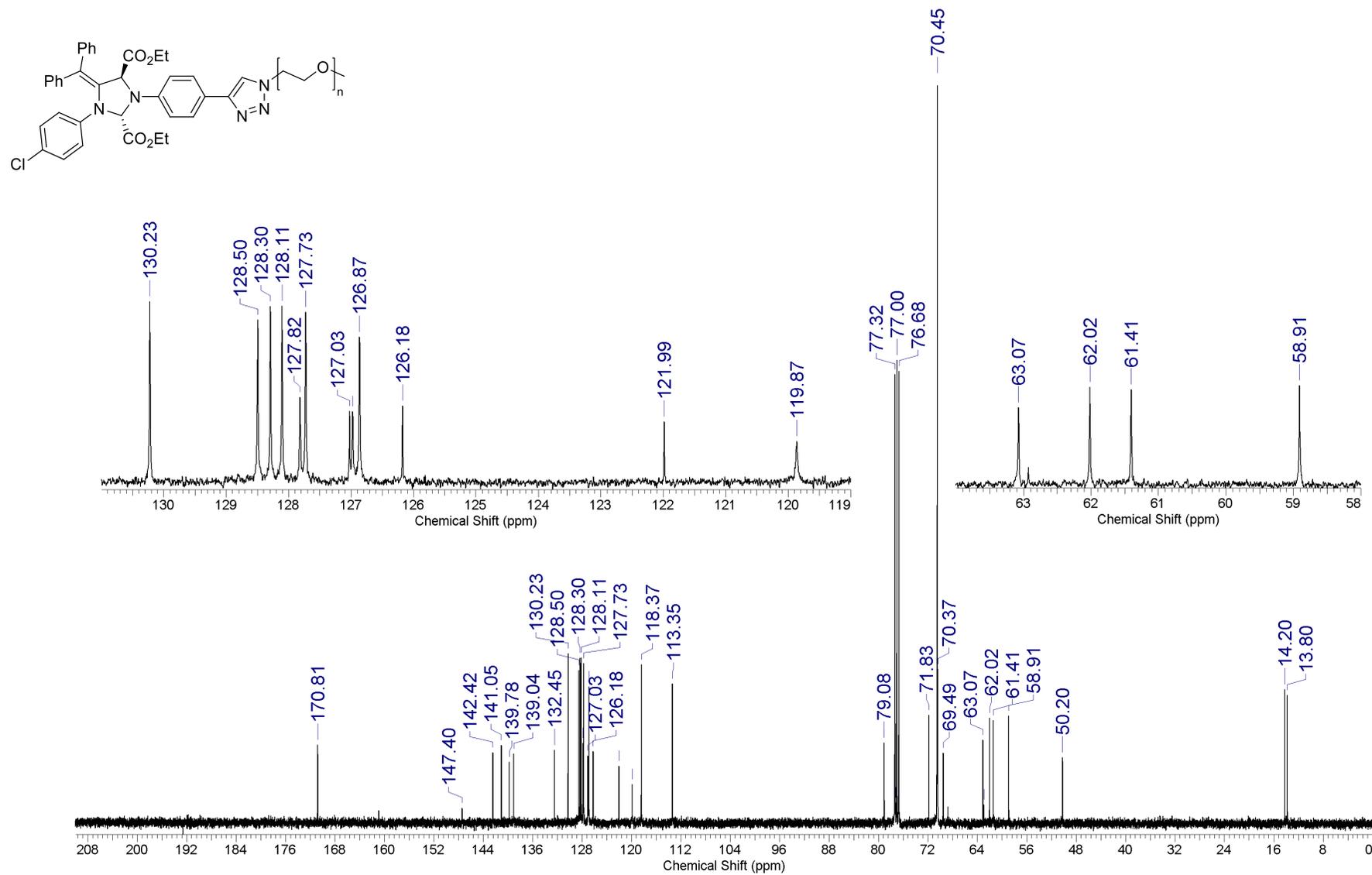


Рисунок Б15. Масс-спектр имидазолидина **50**.

