ISSN 2078-5615. Вісник Львівського університету. Серія хімічна. 2022. Випуск 63. С. 217–224
Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry. 2022. Issue 63. P. 217–224

## Органічна хімія

УДК 547.791

# 3-АРИЛ-2-АЗИДОПРОПАНОВІ КИСЛОТИ У РЕАКЦІЯХ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ

**М. Тупичак*, Н. Походило, М. Обушак**

*Львівський національний університет імені Івана Франка,*
*вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна*
*e-mail: tupychakmykola@gmail.com*

3-Арил-2-азидопропанові кислоти та їхні похідні досліджено у реакціях [3+2]- та [2+2]-циклоприєднання. Отримано нові гетероциклічні каркаси 3-арил-2-(*1H*-1,2,3-триазол-1-іл)пропанових кислот, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(*7H*)-ону та [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-4,6(5*H*,*7H*)-діону.

*Ключові слова:* 3-арил-2-азидопропанові кислоти, алкіни, 1,3-диполярне циклоприєднання, 1,2,3-триазоли, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини.

DOI: https:/doi.org/10.30970/vch.6301.217

## 1. Вступ

Органічні азиди – клас високореакційноздатних сполук, що давно відомі як універсальні будівельні блоки в конструюванні структурно різноманітних N-вмісних гетероциклів. Протягом останніх років азиди активно застосовують у реакціях $C(sp^2)$–H аміноанелювання для синтезу N-гетероциклів з різними розмірами циклів [1], у синтезі 1,2,3-триазол-модифікованих пептидоміметиків [2] та інших 1,2,3-триазольних сполук [3, 4]. Такі речовини мають перспективи застосування у медичній та фармацевтичній хімії. Крім того, біоортогональні хімічні репортери на основі азидів дають можливість проводити хімічні реакції у живих системах для широкого застосування [5]. Зважаючи на це, дослідження реакційної здатності нових органічних азидів залишається актуальним завданням.

У попередніх працях ми дослідили широкий спектр органічних азидів у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання, зокрема, стерично утруднені азиди [6], низькомолекулярні азиди та азиди, що містять гетероциклічні замісники [7], каркасні азиди [8]. На прикладах ароматичних азидів ми показали, що наявність функціональної групи в сусідньому положенні до азидної може призводити до подальших спонтанних гетероциклізацій утворених 1,2,3-триазолів [9], чи змінювати напрямок реакції [10]. Розширюючи межі застосування азидів у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання, у цій праці ми дослідили біфункціональні α-азидокислоти.

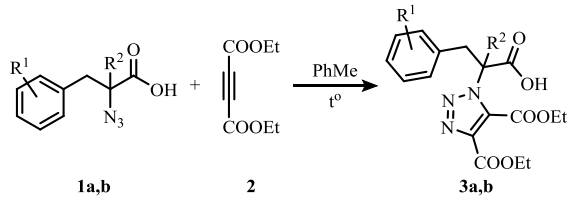
α-Азидокислоти та їхні похідні є зручними прекурсорами у синтезі лікоподібних сполук. Азидогрупу можна використовувати як захищену аміногрупу чи як попередник 1,2,3-триазольного циклу біоізостерного до амідного фрагмента. α-Азидокислоти є синтетично доступними і можуть бути отримані у реакціях

© Тупичак М., Походило Н., Обушак М., 2022

діазотрансферу із відповідних α-амінокислот [11] або в процесі аніонарилювання акрилатів за Меєрвейном. Зважаючи на це, ми дослідили їх у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з метою отримання нових практично корисних сполук.

**2. Результати досліджень та їх обговорення**

Взаємодією 3-арил-2-азидопропанових кислот **1a,b** з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти **2** в умовах некаталітичної циклізації Х'юзгена одержали 3-арил-2-триазолілпропанові кислоти **3a,b** з високими виходами (схема 1).



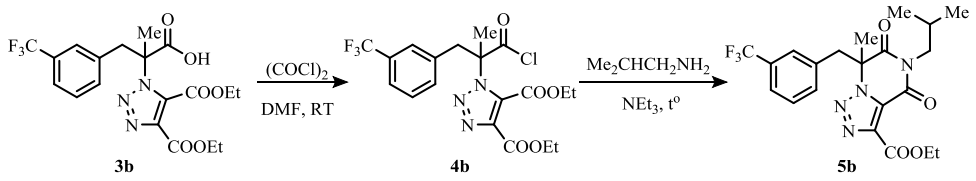

**1a,b** **2** **3a,b**

**1, 2, 3**: $R^1$ = 4-$NO_2$, $R^2$ = H (**a**);
$R^1$ = 3-$CF_3$, $R^2$ = Me (**b**).

Схема 1. Синтез 3-арил-2-триазолілпропанових кислот **3a,b**
Scheme 1. Synthesis of 3-aryl-2-triazolylpropanoic acids **3a,b**

Варто зазначити, що 3-арил-2-азидопропанові кислоти **1** в CuAAC реакцію не вступали. Взаємодія сполук **1** з термінальними алкінами за наявності каталітичної системи CuI/$NEt_3$ не приводила до утворення 1,2,3-триазольного циклу, хоча відомо, що естери 3-арил-2-азидопропанових кислот високореакційноздатні у клік-реакції [12].

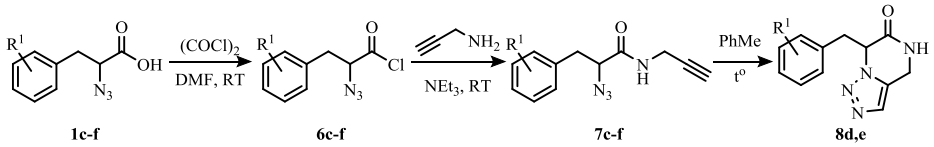
Наявність у сполуках **3** карбоксильної та естерних груп робить їх зручними прекурсорами для подальших гетероциклізацій. На прикладі 3-арил-2-триазолілпропанової кислоти **3b** ми показали можливість отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинових циклів. Кислоту **3b** дією оксалілхлориду перетворено у відповідний хлорангідрид **4b**. Реакція останнього з ізобутиламіном за нагрівання привела до утворення біциклічного похідного **5b** (схема 2).




**3b** **4b** **5b**

Схема 2. Синтез [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину **5b**
Scheme 2. Synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine **5b**

Іншим синтетичним підходом до отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів є внутрішньомолекулярна циклізація пропаргіламідів 2-азидокислот [13]. Для реалізації цього підходу ми отримали із 3-арил-2-азидопропанових кислот **1c–f** відповідні пропаргіламіди **7c-f** через проміжні хлорангідриди **6c-f**. Кип'ятіння амідів **7d,e** в толуолі протягом 24 год дало змогу отримати цільові [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини **8d,e** з невисокими виходами (схема 3).

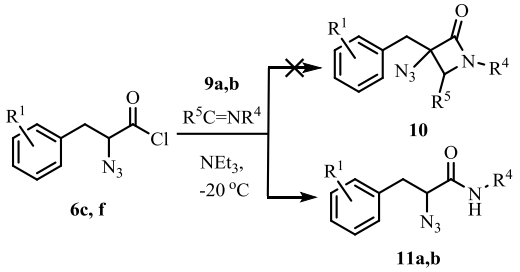



**1, 6, 7, 8:** $R^1$ = 4-Br (**c**); $R^1$ = 2-Cl (**d**); $R^1$ = 3,4-$Cl_2$ (**e**); $R^1$ = 2,4-$Cl_2$ (**f**)

Схема 3. Синтез [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів **8d,e**
Scheme 3. Synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines **8d,e**

Сполуки типу **8** здатні до розщеплення амідного зв'язку, що відкриває шлях до селективного синтезу 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів без використання рутенієвих каталізаторів [14].

Відомо, що кетен, згенерований *in situ* з хлорангідриду азидооцтової кислоти, здатний вступати у реакцію [2+2]-циклоприєднання з основами Шиффа з утворенням азетидинового циклу [15]. Ми дослідили хлорангідриди 3-арил-2-азидопропанових кислот **6c,f** в умовах цієї реакції. Проте, на відміну від хлорангідриду незаміщеної азидооцтової кислоти, взаємодія хлорангідридів **6c,f** з основами Шиффа **9a,b** за наявності триетиламіну як основи при –20 °C не приводила до утворення азетидинонів **10**. Основний продукт реакції – аміди **11a,b** (схема 4).




**9:** $R^4$ = $PhCH_2$, $R^5$ = Ph (**a**); $R^4$ = cyclopropyl, $R^5$ = Me (**b**)
**11:** $R^1$ = 4-Br, $R^4$ = $PhCH_2$ (**a**); $R^1$ = 2,4-$Cl_2$, $R^2$ = cyclopropyl (**b**)

Схема 4. Синтез амідів **11a,b**
Scheme 4. Synthesis of amides **11a,b**

## 3. Висновки

Досліджено 3-арил-2-азидопропанові кислоти та їхні похідні у реакціях циклоприєднання. Синтезовано чимало нових функціоналізованих 1,2,3-триазольних та [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинових похідних. Отримані речовини можуть бути використані для подальших модифікацій та є цікавими для медичної та фармацевтичної хімії.

## 4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 500 МГц для $^1$H та 125 МГц для $^{13}$C, розчинник ДМСО-$d_6$. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Мас-спектри записано на приладі Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI.

**Загальна методика синтезу 3-арил-2-триазолілпропанових кислот 3a,b.** 3-Арил-2-азидопропанові кислоти **1** (2 ммоль) розчиняють у сухому толуолі (5 мл).

До розчину додають 0,32 мл діетил ацетилендикарбоксилату (0,34 г, 2 ммоль) та кип'ятять реакційну суміш протягом 24 год. Після завершення реакції толуол упарюють за зниженого тиску, залишок розділяють за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексан–дихлорметан (1:2), та отримують 3-арил-2-триазолілпропанові кислоти **3.**

**2-(4,5-Біс(етоксикарбоніл)-*1H*-1,2,3-триазол-1-іл)-3-(4-нітрофеніл)-пропанова кислота 3a**. Вихід 81 %. Жовта в'язка рідина. Спектр $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 13.92 (с, 1H, COOH), 8.09 (д, $J$ = 8.4 Гц, 2H, $CH_{Ar}$-3,5), 7.47 (д, $J$ = 8.4 Гц, 2H, $CH_{Ar}$-2,6), 6.13 (д.д, $J$ = 10.9, 5.0 Гц, 1H, CH), 4.38 – 4.25 (м, 4H, $2CH_2$), 3.83 (д.д, $J$ = 14.4, 5.0 Гц, 1H, $CH_2$), 3.73 (д.д, $J$ = 14.5, 10.8 Гц, 1H, $CH_2$), 1.25 (т, $J$ = 7.1 Гц, 6H, $2CH_3$). Спектр $^{13}$C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: 168.88 (COOH), 160.06 (COOEt), 158.20 (COOEt), 147.00 ($C_{Ar}$-4), 144.77 ($C_{Ar}$-1), 139.59 ($C_{Tr}$-5), 130.85 (2C, $CH_{Ar}$-2,6), 125.76 ($C_{Tr}$-5), 123.85 (2C, $CH_{Ar}$-3,5), 63.76($OCH_2$), 63.45($OCH_2$), 62.10 (CH), 36.30 ($CH_2$), 14.31 ($CH_3$), 13.99 ($CH_3$). Мас-спектр (CI), m/z: 407 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 50.13; H, 4.49; N, 13.87. $C_{17}H_{18}N_4O_8$. Обчислено, C, 50.25; H, 4.47; N, 13.79.

**2-(4,5-Біс(етоксикарбоніл)-*1H*-1,2,3-триазол-1-іл)-2-метил-3-(3-трифторометилфеніл)пропанова кислота 3b**. Вихід 77 %. В'язка рідина. Мас-спектр (CI), m/z: 444 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 51.25; H, 4.43; N, 9.43. $C_{19}H_{20}F_3N_3O_6$. Обчислено, C, 51.47; H, 4.55; N, 9.48.

**Загальна методика отримання хлорангідридів 4b та 6c-f.** До розчину відповідної кислоти (2 ммоль) в 10 мл дихлорометану, охолодженого до 0 °C, додають краплями 0,34 мл оксалілхлориду та 1–2 краплі ДМФА та залишають за кімнатної температури на ніч. Упарюють у вакуумі дихлорометан та одержують відповідні хлорангідриди кількісно.

**Синтез етил 5-ізобутил-7-метил-4,6-диоксо-7-(3-(трифторометил) бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-3-карбоксилату 5b**.

Хлорангідрид **4b** (1 ммоль) додають до розчину ізобутиламіну (0,1 мл, 1 ммоль) та триетиламіну (0,25 мл, 1,75 ммоль) у безводному діоксані (5 мл), отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й послідовно промивають 0,5M HCl (5 мл), 0,5 M $Na_2CO_3$ (5 мл) і водою (5 мл). Органічний шар сушать над $Na_2SO_4$ й упарюють насухо. Залишок розділяють за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан-дихлорометан (1:2), отримують [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин **5b.** Вихід 69 %. В'язка рідина. Спектр $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 7.57 (д, $J$ = 7.9 Гц, 1H, $CH_{Ar}$-4), 7.40 (е, $J$ = 7.7 Гц, 1H, $CH_{Ar}$-5), 6.83 (д, $J$ = 7.7 Гц, 1H, $CH_{Ar}$-6), 6.73 (с, 1H, $CH_{Ar}$-2), 4.35 (к, $J$ = 7.2 Гц, 2H, $OCH_2$), 3.70 (д, $J$ = 3.4 Гц, 2H, $CH_2$), 2.14 (с, 3H, $CH_3$), 1.30–1.26 (м, 5H, $CH_2$ + $CH_3$), 0.85–0.82 (м, 1H, CH), 0.79 (д, $J$ = 6.6 Гц, 3H, $CH_3$), 0.49 (д, $J$ = 6.7 Гц, 3H, $CH_3$). Спектр $^{13}$C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: 170.29 (CO), 159.71 (CO), 153.14 (CO), 139.50 ($C_{Tr}$-4), 134.90 ($C_{Ar}$-1), 133.56 ($CH_{Ar}$-5), 130.21 ($CH_{Ar}$-6), 129.71 (к, $J$ = 33.2 Гц, $C_{Ar}$-3),126.74 ($C_{Tr}$-5), 125.97 (к, $J$ = 3.7 Гц, $CH_{Ar}$-2), 125.12 (к, $J$ = 3.8 Гц, $CH_{Ar}$-4), 124.11 (к, $J$ = 257.8 Гц, $CF_3$), 68.81 (C), 62.09 ($OCH_2$), 47.82 ($CH_2N$), 47.43 ($CH_2$), 27.06 ($CH_3$), 26.03 (CH), 20.52 ($CH_3$), 20.22 ($CH_3$), 14.32 ($CH_3$). Мас-спектр (CI), m/z: 453 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 55.83; H, 5.01; N, 12.26. $C_{21}H_{23}F_3N_4O_4$. Обчислено, C, 55.75; H, 5.12; N, 12.38.

**Загальна методика отримання амідів 7c-f.** Відповідний хлорангідрид **6** (2 ммоль) розчиняють у безводному дихлорометані (10 мл). Цей розчин додають краплями до розчину пропаргіламіну (0,13 мл, 2,0 ммоль) та триетиламіну (0,5 мл, 3,5 ммоль) у безводному дихлорометані (10 мл), отриману суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш послідовно промивають 0,5 М розчином HCl (10 мл), 0,5 М розчином $Na_2CO_3$ (10 мл) і водою (10 мл). Органічний шар сушать над $Na_2SO_4$ й упарюють насухо, отримуючи цільові аміди **5.**

**2-Азидо-3-(4-броморфеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 7c**. Вихід 73 %. $T_{топл.}$ = 53–55 °C. Спектр $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 8.69 (с, 1H, NH), 7.49 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, $CH_{Ar}$-3,5), 7.21 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, $CH_{Ar}$-2,6), 4.38 – 4.27 (м, 1H, CH), 3.89 (ш.с, 2H, $H_2NH$), 3.14 (с, 1H, $C_{sp}H$), 3.06 (д.д, *J* = 14.0, 5.8 Гц, 1H, $CH_2$), 2.96–2.88 (м, 1H, $CH_2$). Спектр $^{13}$C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: 168.94 (CO), 136.57 ($C_{Ar}$-1), 131.87 (2x$CH_{Ar}$-3,5), 131.68 (2x$CH_{Ar}$-2,6), 121.26 ($C_{Ar}$-4), 80.86 ($C_{sp}$), 73.84($C_{sp}H$), 62.65 (CH), 36.74 ($CH_2$), 28.60 ($CH_2NH$), Мас-спектр (CI), m/z: 307, 309 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 46.78; H, 3.65; N, 18.13. $C_{12}H_{11}BrN_4O$. Обчислено, C, 46.93; H, 3.61; N, 18.24.

**2-Азидо-3-(2-хлорофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 7d**. Вихід 64 %. В'язка рідина. Мас-спектр (CI), m/z: 263 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 54.76; H, 4.29; N, 21.22. $C_{12}H_{11}ClN_4O$. Обчислено, C, 54.87; H, 4.22; N, 21.33.

**2-Азидо-3-(3,4-дихлорофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 7e**. Вихід 71 %. В'язка рідина. Мас-спектр (CI), m/z: 297 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 48.53; H, 3.21; N, 18.78. $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O$. Обчислено, C, 48.51; H, 3.39; N, 18.86.

**2-Азидо-3-(2,4-дихлорофеніл)-*N*-(проп-2-ин-1-іл)пропанамід 7f**. Вихід 68 %. В'язка рідина. Спектр $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: δ 8.77 (т, *J* = 5.6 Гц, 1H, NH), 7.60 (с, 1H, $CH_{Ar}$-3), 7.42 – 7.34 (м, 2H, $CH_{Ar}$-5,6), 4.06 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H, CH), 3.89 (д, *J* = 5.4 Гц, 2H, $CH_2NH$), 3.14 (д, *J* = 16.5 Гц, 2H, $CH_2$), 2.88 (с, 1H, $C_{sp}H$). Спектр $^{13}$C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: δ 168.59 (CONH), 134.92 ($C_{Ar}$-2), 133.80 ($C_{Ar}$-1), 133.32 ($CH_{Ar}$-6), 132.97 ($C_{Ar}$-4), 129.21($CH_{Ar}$-3), 127.92 ($CH_{Ar}$-5), 80.82 ($C_{sp}$), 73.90 ($C_{sp}H$), 61.27 (CH), 34.54 ($CH_2$), 28.66 ($CH_2NH$). Мас-спектр (CI), m/z: 297 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 48.39; H, 3.30; N, 18.81. $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O$. Обчислено, C, 48.51; H, 3.39; N, 18.86.

**Загальна методика отримання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів 8d,e.** Відповідний пропаргіламід **7** (1 ммоль) розчиняють у сухому толуолі (5 мл) та кип'ятять реакційну суміш протягом 24 год. Після завершення реакції толуол упарюють за зниженого тиску, залишок розділяють за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан-дихлорометан (1:2), отримують продукти **8.**

**7-(2-Хлоробензил)-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(*7H*)-он 8d**. Вихід 36 %. Білий порошок. $T_{топл.}$ = 219–221 °C. Спектр $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 9.22–7.91 (м, 1H, NH), 7.38 (ш.с, 1H, $H_{триазол}$), 7.21 (ш.с, 2H, $H_{Ar}$), 7.10 (ш.с, 2H, $H_{Ar}$), 5.72–5.31 (м, 1H, CH), 4.43–4.09 (м, 2H, $CH_2N$), 3.54–3.41 (м, 2H, $CH_2$). Мас-спектр (CI), m/z: 263 [M+H$^+$]. Знайдено, %: C, 54.99; H, 4.10; N, 21.18. $C_{12}H_{11}ClN_4O$. Обчислено, C, 54.87; H, 4.22; N, 21.33.

**7-(3,4-Дихлоробензил)-4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(*7H*)-он 8e.** Вихід 44 %. Спектр $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 8.64 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H, $CH_{Ar}$), 7.55 (с, 1H, $CH_{Tr}$), 7.30 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H, $CH_{Ar}$), 7.00 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H,

$CH_{Ar}$), 5.42 (ш. с, 1H, CH), 4.49 (д, $J$ = 15.1 Гц, 1H, $CH_2$), 4.16 (д, $J$ = 16.3 Гц, 1H, $CH_2$), 3.57–3.43 (м, 2H, $CH_2N$). Спектр $^{13}C$ ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: 166.28 (CO), 133.59 ($CH_{Ar}$-2), 133.11 ($C_{Ar}$-1), 133.04 ($C_{Ar}$-3), 129.50 ($CH_{Ar}$-5), 129.36 ($CH_{Ar}$-6), 129.21 ($C_{Ar}$-4), 129.12 ($CH_{Tr}$-4), 127.69 ($C_{Tr}$-5), 59.41 (CH), 35.92 ($CH_2$), 35.79 ($CH_2N$). Мас-спектр (CI), m/z: 297 [$M+H^+$]. Знайдено, %: C, 48.36; H, 3.31; N, 18.95. $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O$. Обчислено, C, 48.51; H, 3.39; N, 18.86.

**Загальна методика отримання амідів 11a,b.** Розчин основи Шиффа **9** (2 ммоль), триетиламіну (0,31 мл, 2,2 ммоль) у безводному дихлорометані (10 мл) охолоджують до –20 °C. До цього розчину краплями додають охолоджений розчин хлорангідриду **6** (2,0 ммоль) у безводному дихлорометані (10 мл), і отриману суміш перемішують за температури –20 °C протягом 2 год. Реакційну суміш доводять до кімнатної температури, послідовно промивають насиченим розчином NaCl (10 мл) і водою (10 мл). Органічний шар сушать над $Na_2SO_4$ й упарюють насухо, отримуючи цільові аміди **11**.

**2-Азидо-*N*-бензил-3-(4-бромфеніл)пропанамід 11a**. Вихід 88 %. $T_{топл}$ = 91–93 °C. Спектр $^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 8.69 (с, 1H, NH), 7.56–7.43 (м, 2H, $H_{Ar}$-3,5), 7.34–7.18 (м, 5H, $H_{Ph}$), 7.12–6.97 (м, 2H, $H_{Ar}$-2,6), 4.42–4.16 (м, 2H, $CH_2$Bn), 4.11–3.99 (м, 1H, CH), 3.14–2.93 (м, 2H, $CH_2$). Спектр $^{13}C$ ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ, м.ч.: 168.99 (CONH), 139.06 ($C_{Ph}$-1), 136.56 ($C_{Ar}$-1), 132.00 (2x$CH_{Ar}$-3,5), 131.75 (2x$CH_{Ar}$-2,6), 128.75 (2x$CH_{Ph}$-3,5), 127.69 (2x$CH_{Ph}$-2,6), 127.39 ($CH_{Ph}$-4), 120.47 ($C_{Ar}$-4), 62.78 (CH), 42.65 ($CH_2$Ph), 36.74 ($CH_2$). Мас-спектр (CI), m/z: 361, 359 [$M+H^+$]. Знайдено, %: C, 53.37; H, 4.14; N, 15.71. $C_{16}H_{15}BrN_4O$. Обчислено, C, 53.50; H, 4.21; N, 15.60.

**2-Азидо-*N*-циклопропіл-3-(3,4-дихлорофеніл)пропанамід 11b**. Вихід 59 %. Безбарвна в'язка рідина. Спектр $^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.ч.: 8.29–8.23 (м, 1H, NH), 7.61–7.52 (м, 2H, $CH_{Ar}$-2,5), 7.50 (с, 1H, $CH_{Ar}$-6), 3.91 (т, $J$ = 7.4 Гц, 1H, CH), 3.12 – 3.02 (м, 1H, $CH_2$), 3.01–2.89 (м, 1H, $CH_2$), 2.61 (т.к, $J$ = 7.7, 4.0 Гц, 1H, $CH_{cyclopropil}$), 1.23 (пентет, $J$ = 5.9 Гц, 1H, $CH_2$-$_{cyclopropil}$), 1.07 (дублет пентетів, $J$ = 14.2, 5.7, 4.8 Гц, 1H, $CH_2$-$_{cyclopropil}$), 0.62 (д, $J$ = 7.2 Гц, 1H, $CH_2$-$_{cyclopropil}$), 0.39–0.26 (м, 1H, $CH_2$-$_{cyclopropil}$). Спектр $^{13}C$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 169.96 (CO), 138.51 ($C_{Ar}$-1), 131.61 ($CH_{Ar}$-2), 131.30 ($C_{Ar}$-3), 130.86 ($CH_{Ar}$-5), 130.10 ($CH_{Ar}$-6), 129.92 ($C_{Ar}$-4), 62.43 (CH), 36.37 ($CH_2$), 21.19 ($CH_{cyclopropil}$), 6.09 ($CH_2$-$_{cyclopropil}$), 6.02 ($CH_2$-$_{cyclopropil}$). Мас-спектр (CI), m/z: 299 [$M+H^+$]. Знайдено, %: C, 48.10; H, 4.15; N, 18.52. $C_{12}H_{12}Cl_2N_4O$. Обчислено, C, 48.18; H, 4.04; N, 18.73.

Роботу виконано за підтримки Національного фонду досліджень України (проєкт № 2020_1/0166) та Міністерства освіти і науки України (0122U001801).

1. *Liu Z. K., Zhao Q. Q., Gao Y.* et al. Organic Azides: Versatile Synthons in Transition Metal-Catalyzed C($sp_2$)−H Amination/Annulation for N-Heterocycle Synthesis // Adv. Synth. Catal. 2021. Vol. 363, Iss. 2. P. 411–424. DOI: https://doi.org/10.1002/adsc.202001168
2. *Staśkiewicz A., Ledwoń P., Rovero P.* et al. Triazole-modified peptidomimetics: an opportunity for drug discovery and development // Front. Chem. 2021. Vol. 9. 674705. DOI: https://doi.org/10.3389/fchem.2021.674705

3. *Opsomer T., Dehaen W.* Metal-free syntheses of N-functionalized and NH-1,2,3-triazoles: an update on recent developments // Chem. Commun. 2021. Vol. 57, Iss. 13. P. 1568–1590. DOI: https://doi.org/10.1039/D0CC06654K
4. *De Nino A., Maiuolo L., Costanzo P.* et al. Recent Progress in Catalytic Synthesis of 1,2,3-Triazoles // Catalysts. 2021. Vol. 11, Iss. 9. 1120. DOI: https://doi.org/10.3390/catal11091120
5. *Alamudi S. H., Liu X., Chang Y. T.* Azide-based bioorthogonal chemistry: Reactions and its advances in cellular and biomolecular imaging // Biophys. Rev. 2021. Vol. 2, Iss. 2. 021301. DOI: https://doi.org/10.1063/5.0050850
6. *Savka R., Pokhodylo N., Tupychak M*. et al. CuAAC reactions of sterically hindered azides // Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem. 2020. Iss. 61, Pt. 2. P. 263–272. DOI: https://doi.org/10.30970/vch.6102.263
7. *Pokhodylo N. T., Tupychak M. A., Shyyka O. Ya.* et al. Some Aspects of the AzideAlkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55, No. 9. P. 1310–1321. DOI: https://doi.org/10.1134/S1070428019090082
8. *Pokhodylo N. T., Matiichuk V. S., Obushak M. D.* Convenient synthesis of 1-norbornyl-5-R-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53, No. 3. P. 481–483. DOI: https://doi.org/10.1134/S1070428017030332
9. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya, Tupychak M. A., Obushak M. D.* Selectivity in domino-reaction of ortho-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidines // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54, No. 2. P. 209–212. DOI: https://doi.org/10.1007/s10593-018-2256-4
10. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya. Tupychak M. A.* et al. Concurrent pathway and unexpected products in the CuAAC reaction of ethyl prop-2-ynyl methylphosphonate with aromatic azides // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55, Iss. 4/5. P. 374–378. DOI: https://doi.org/10.1007/s10593-019-02467-9
11. *Lundquist IV J. T., Pelletier J. C.* Improved solid-phase peptide synthesis method utilizing α-azide-protected amino acids // Org. Lett. 2001. Vol. 3, Iss. 5. P. 781–783. DOI: https://doi.org/10.1021/ol0155485
12. *Pokhodylo N. T., Savka R. D., Obushak M. D.* One-pot synthesis of alkyl 3-aryl-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoates // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53, No. 5. P. 734–737. DOI: https://doi.org/10.1134/S1070428017050141
13. *Tupychak M. A., Obushak M. D.* New methods for the synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazines (microreview) // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57, No. 12. P. 1164–1166. DOI: https://doi.org/10.1007/s10593-021-03037-8
14. *Balducci E., Bellucci L., Petricci E.* et al. Microwave-assisted intramolecular huisgen cycloaddition of azido alkynes derived from α-amino acids // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74, Iss. 3. P. 1314–1321. DOI: https://doi.org/10.1021/jo802463r
15. *Just G., Tsantrizos Y. S., Ugolini A.* β-Lactams. IX. The synthesis of 7-β-phenylacetamido-3′-hydroxybenzo-[3,4]-O-2-isocephem, a weak antibacterial β-lactam antibiotic // Can. J. Chem. 1981. Vol. 59, Iss. 20. P. 2981–2987.

# 3-ARYL-2-AZIDOPROPANOIC ACIDS IN CYCLOADDITION REACTIONS

**M. Tupychak[*], N. Pokhodylo, M. Obushak**

*Ivan Franko National University of Lviv,*
*Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine*
*e-mail: tupychakmykola@gmail.com*

3-Aryl-2-azidopropanoic acids and their derivatives were studied in the [3+2] and [2+2] cycloaddition reactions. New heterocyclic scaffolds of 3-aryl-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoic acids, [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-6(7*H*)-one and [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazine-4,6(5*H*,7*H*)-dione were obtained.

α-Azidoacids and their derivatives are convenient precursors in the synthesis of drug-like compounds. The azido group can be used as a protected amino group or a precursor of the 1,2,3-triazole ring as a bioisostere to amide moiety. α-Azidoacids are synthetically available and can be easily obtained in diazotransfer reactions from the corresponding α-aminoacids or during the anionic Meerwein arylation of acrylates. In view of this, we decided to investigate them in 1,3-dipolar cycloaddition reactions in order to obtain new compounds for the study of their biological properties.

3-Aryl-2-azidopropanoic acids were investigated in 1,3-dipolar cycloaddition reactions to alkynes. The interaction of acids **1a,b** with diethyl ester acetylenedicarboxylic acid **2** under Huisgen cycloaddition (metal free) resulted in the formation of 3-aryl-2-triazolylpropanoic acids **3a,b** with good yields. The presence of compounds **3** of carboxyl and ester groups makes them convenient precursors for further heterocyclizations. On the example of 3-aryl-2-triazolylpropanoic acid **3b** we have shown the possibility of obtaining [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] pyrazine rings. The acid **3b** was converted by the action of oxalyl chloride to the corresponding acid chloride **4b**, the latter in the reaction with isobutylamine under heating led to the formation of a bicyclic derivative **5b**.

Another synthetic approach to obtaining [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines is the intramolecular cyclization of propargylamides of 2-azidoacids. To implement this approach, we obtained from 3-aryl-2-azidopropanoic acids **1c-f** the corresponding propargyl amides **7c-f** through intermediate chlorides **6c-f**. Reflux of amides **7d,e** in toluene for 24 h allowed to obtain the target [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines **8d,e** with low yields.

We investigated 3-aryl-2-azidopropanoic acid chlorides **6c,f** under the conditions of the [2+2]cycloaddition reaction with Schiff bases. However, in contrast to unsubstituted azidoacetic acid chloride, the interaction of acid chlorides **6c**, f with Schiff bases **9a,b** in the presence of triethylamine as a base at –20 $^{o}$C did not lead to the formation of azetidinones **10**. The main reaction products were amides **11a,b**.

Thus, 3-aryl-2-azidopropanoic acids and their derivatives in cycloaddition reactions were investigated. A number of new functionalized 1,2,3-triazole and [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine derivatives were synthesized. The obtained substances can be used for further modifications, and are of considerable interest for medical and pharmaceutical chemistry.

*Keywords:* 3-aryl-2-azidopropanoic acids, alkynes, 1,3-dipolar cycloaddition, 1,2,3-triazoles, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines.

Стаття надійшла до редколегії 26.10.2021
Прийнята до друку 10.06.2022