

Органічна хімія

УДК 547.791.3

СИНТЕЗ НОВИХ *bis*-1,2,3-ТРИАЗОЛЬНИХ ПОХІДНИХ

М. Тупичак*, Н. Походило, М. Обушак

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
*e-mail: mykola.tupychak@lnu.edu.ua

CuAAC реакцією 4-хлорофенілазиду з відповідними *bis*-алкінами одержано нові *bis*((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)амін та 5,5-*bis*((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон. Лужний гідроліз останнього дав змогу отримати нову *bis*-((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)етанову кислоту з високим виходом.

Ключові слова: *bis*-1,2,3-триазоли, *bis*-алкіни, 4-хлорофенілазид, CuAAC реакція.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6501.198>

1. Вступ

Реакції купрокаталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання органічних азидів до термінальних ацетиленів (CuAAC) є найбільш застосовуваними реакціями 1,3-диполярного циклоприєднання в органічному синтезі [1]. Вони добре узгоджуються з сучасними концепціями “зеленої” хімії [2] та є найпоширенішими серед клік-реакцій. Такі реакції дають можливість отримувати широкий спектр похідних 1,2,3-триазолу [3–6].

Значне використання мають політриазольні молекули [7], зокрема *bis*-триазоли [8, 9]. Для отримання *bis*-1,2,3-триазолів можна застосувати одну із трьох стратегій: функціоналізацію триазолу азидною групою чи алкінним фрагментом з наступною реакцією [3+2]-циклоприєднання, або використання в ролі вихідних прекурсорів *bis*-азидів чи *bis*-алкінів. Серед них найзручнішою є взаємодія *bis*-алкінів з азидами, оскільки на відміну від *bis*-азидів *bis*-алкіни можуть бути отримані простими синтетичними способами, стабільні в часі та зручні для зберігання.

Bis((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміни відомі у літературі як ефективні ліганди для комплексування йонів перехідних металів Cu(II), Co(II), Zn(II) та Ni(II) [10, 11], що може бути застосовано для кількісного визначення цих йонів, чи для очищення від них. *Bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміни також є об'єктами фармакологічних досліджень [12, 13]. Проте комбінаторна бібліотека синтезованих та описаних *bis*-[(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]амінів сьогодні є невеликою.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Прекурсором у синтезі *bis*-[(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]амінів є дипропаргіламін **3**. Алкілюванням пропаргіл бромідом **1** пропаргіламіну **2** ми синтезували дипропаргіламоній бромід **3** (схема 1), який дослідили в CuAAC реакції з арилазидом.

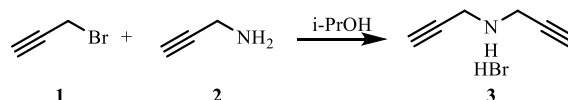


Схема 1. Синтез дипропаргіламоній броміду **3**
Scheme 1. Synthesis of dipropargylammonium bromide **3**

Дипропаргіламоній бромід **3** вводили в реакцію з 4-хлорофенілазидом **4** за наявності каталітичної системи CuI/Et₃N в суміші розчинників *tert*-бутанол/вода за кімнатної температури. З метою одержання несиметричних *bis*-триазолів вивчали селективність реакції 1,3-диполярного циклоприєднання залежно від кількості азиду. З'ясовано, що у випадку евівалентної кількості дипропаргіламоній броміду **3** та азиду **4**, як і у випадку двократного надлишку азиду **4**, утворюється селективно *bis*-[(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]амін **5**; продукту моноприєднання не виявили (схема 2). Причиною такої селективності реакції, вочевидь, є те, що утворений проміжний продукт моноциклоприєднання є ефективним лігандом для йонів Cu⁺, чим зумовлює автокаталіз реакції. Про використання 1,2,3-триазольних сполук як ефективних лігандів для співкаталізу CuAAC вже повідомляли раніше [14]. Такий ефект допомагає значно зменшити кількість мідного каталізатора, необхідного для проходження реакції, що робить її екологічнішою. Отже, синтезований *bis*-триазол **5** має значну перспективу як новий ліганд для CuAAC реакції.

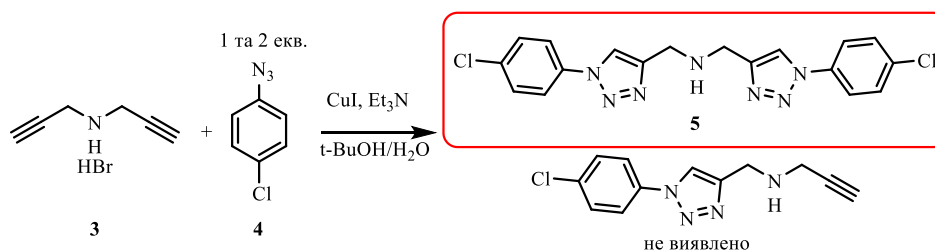


Схема 2. Синтез *bis*((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну **5**
Scheme 2. Synthesis of *bis*((1-(4-chlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amine **5**

Для отримання аналога *bis*-триазолу **8**, який би не містив аміногрупи, був використаний *bis*-алкін **7**. Відомий лише один приклад застосування алкіну **7** в CuAAC реакції [15].

Взаємодією кислоти Мельдрума **6** з двома еквівалентами пропаргілброміду **1** за наявності двох еквівалентів натрій гідриду і за кімнатної температури одержали *bis*-алкін **7** (схема 3), який дослідили в CuAAC реакції.

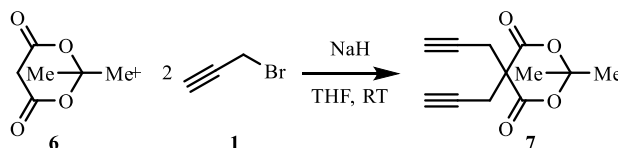


Схема 3. Синтез *bis*-алкіну **7**
Scheme 3. Synthesis of *bis*-alkyne **7**

Реакцію сполуки **7** з азидом **4** проводили в діоксані з додаванням еквівалента первинного аміну (бензиламін та аліламін) за наявності 5 мол. % CuI при 50 °C (схема 6). Очікували, що заміна триетиламіну на первинний амін приведе до деструкції циклу кислоти Мельдрума з утворенням відповідного *bis*-триазолільного аміду, який є цікавим об'єктом дослідження як ліганд для йонів Cu⁺. Проте за умов реакції розкриття циклу кислоти Мельдрума не відбулося, а єдиним продуктом взаємодії був *bis*-триазол **8** (схема 4), причому вихід цієї сполуки практично не залежав від того, який амін використовували.

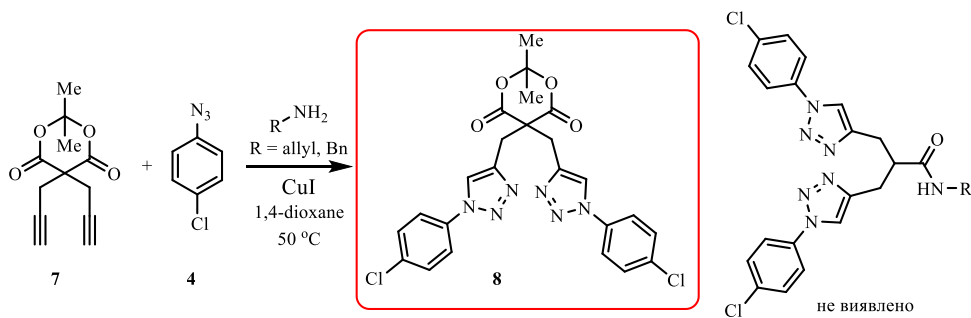


Схема 4. Синтез *bis*-1,2,3-триазолу **8**
Scheme 4. Synthesis of *bis*-1,2,3-triazole **8**

Лужний гідроліз *bis*-триазолу **8** кип'ятінням в етанольному розчині натрій гідроксиду протягом 30 хв та наступне підкислення реакційної суміші розчином хлоридної кислоти дали змогу отримати *bis*-((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)етанову кислоту **9** з високим виходом.

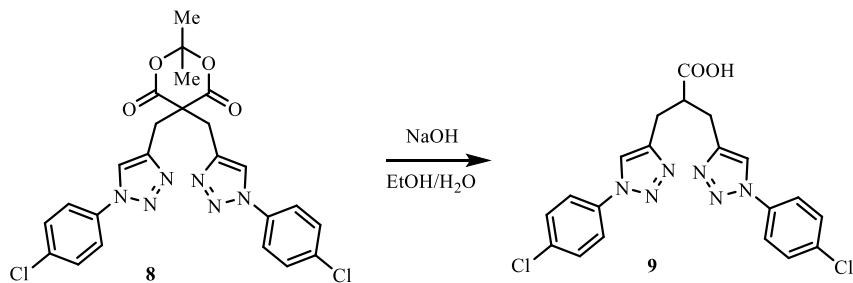


Схема 5. Синтез *bis*-((1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)етанової кислоти **9**
Scheme 5. Synthesis of *bis*-((1-(4-chlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methyl)ethanoic acid **9**

3. Висновки

З'ясовано, що реакція ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з азидами відбувається регіоселективно з утворенням *bis*-триазолів незалежно від співвідношення реагентів. 2,2-Диметил-5,5-ди(проп-2-ин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діон є зручним прекурсором у синтезі похідних *bis*-[(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]етанової кислоти. Отримані речовини можуть бути використані для подальших модифікацій та є цікавими для дослідження їхньої комплексоутворювальної здатності та біологічної активності.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 500 МГц для ^1H 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.

Синтез дипропаргіламоній броміду 3. Розчин пропаргілброміду **1** (3,8 мл, 0,05 моль) та пропаргіламіну **2** (3,2 мл, 0,05 моль) в 15 мл ізопропанолу перемішують за кімнатної температури впродовж 24 год. Утворений осад відфільтровують та промивають ацетоном. Вихід 92 % (8,0 г). Білий порошок. $T_{\text{топл.}} = 184\text{--}187\text{ }^\circ\text{C}$.

Синтез *bis*-[(1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]аміну 5. Розчиняють 3,07 г (0,02 моль) 4-хлор-фенілазиду **4** та 1,74 г (0,01 моль) дипропаргіламоній броміду **3** в 16 мл *tert*-бутанолу. До утвореного розчину додають 4 мл води, 1,4 мл (0,01 моль) триетиламіну та каталітичну кількість CuI . Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури, контролюючи хід реакції методом ТШХ за зникненням вихідного азиду. Після завершення реакції утворений осад відфільтровують, розчиняють у дихлорметані (60 мл) та промивають розчином аміаку. Органічну фракцію сушать над Na_2SO_4 , розчинник упарюють за зниженого тиску, отриманий триазол **5** перекристалізують з розчину $\text{EtOH}/\text{ДМФА}$. Вихід 83 % (3,32 г). Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 188\text{--}191\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.77 (с, 2H, Tr-5), 7.94 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 2 $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 7.66 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H, 2 $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 4.93 (с, 1H, NH), 3.90 (с, 4H, 2 CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 400 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 53.89; H, 3.87; N, 24.32. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_7$. Обчислено, C, 54.01; H, 3.78; N, 24.50.

Синтез 2,2-диметил-5,5-ди(проп-2-ин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діону 7. Кислоту Мельдрума (2,88 г, 0,02 моль) розчиняють у 15 мл ТГФ, до утвореного розчину додають 2 еквіваленти натрій гідриду (0,04 моль, 1,6 г 60 % суспензії в мінеральній олії) та 3,05 мл (0,04 моль) пропаргілброміду. Реакційну суміш перемішують упродовж 24 год. Далі неорганічні солі відфільтровують, фільтрат упарюють отримуючи цільовий алкін **7** у вигляді жовтого порошку. Вихід 89 % (3,92 г). $T_{\text{пл.}} = 127\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$. Спектральні дані узгоджуються з літературними даними [16, 17].

Синтез 5,5-*bis*-[(1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону 8. Розчиняють 3,07 г (0,02 моль) 4-хлорофенілазиду **4** та 2,20 г (0,01 моль) алкіну **7** в 20 мл діоксану. До утвореного розчину додають краплю води, 0,011 моль аміну (аліламін або бензиламін) та каталітичну кількість CuI . Реакційну суміш перемішують за температури 50 $^\circ\text{C}$, контролюючи хід реакції методом ТШХ за зникненням вихідного азиду. Після завершення реакції утворений осад відфільтровують, розчиняють у дихлорметані (60 мл) та промивають розчином аміаку.

Органічну фракцію сушать над Na_2SO_4 , розчинник упарюють за зниженого тиску, отриманий *bis*-триазол **8** перекристалізують з розчину EtOH/ДМФА. Білий порошок. Вихід 75 % (3,95 г). $T_{\text{пл.}} = 247\text{--}250\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.73 (с, 2H, $\text{H}_{\text{T-5}}$), 7.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H, $2\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 7.66 (д, $J = 8.7$ Гц, 4H, $2\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 3.56 (с, 4H, 2CH_2), 1.38 (с, 6H, 2CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 527 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 54.58; H, 3.98; N, 15.77. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Обчислено, C, 54.66; H, 3.82; N, 15.94.

Синтез *bis*-[(1-(4-хлорофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил]етанової кислоти **9.** *Bis*-триазол **8** (1 ммоль, 0,53 г) розчиняють у етиловому спирті (8 мл). До одержаного розчину додають натрій гідроксид (2 ммоль, 0,08 г), розчинений в 2 мл води. Реакційну суміш перемішують за температури $80\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 30 хв до розчинення осаду. Далі суміш концентрують під зниженим тиском приблизно до 1/3 вихідного об'єму, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують, промивають дихлорметаном (три рази по 5 мл). Відділяють водну фракцію, яку підкислюють 2M розчином хлоридної кислоти, осад кислоти **9**, що утворився, відфільтровують та сушать на повітрі. Вихід 82 %. Білий порошок. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 13.10 (с, 1H, COOH), 8.63 (с, 2H, $2\text{CH}_{\text{триазол}}$), 7.93 (д, $J = 8.3$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 7.64 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, 4CH_{Ar}), 3.44–3.15 (м, 4H, 2CH_2), 3.09–2.94 (м, 1H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м.ч.: δ 171.90 (COOH), 143.94 ($\text{C}_{\text{триазол-4}}$), 135.85 (2C_{Ar}), 133.18 (2C_{Ar}), 130.28 (4CH_{Ar}), 122.58 ($2\text{CH}_{\text{триазол-5}}$), 121.99 (4CH_{Ar}), 57.52 (CH), 28.25 (CH_2), 27.52 (CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 443 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 54.03; H, 3.52; N, 19.03. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$. Обчислено, C, 54.19; H, 3.64; N, 18.96.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (Award No. 1290588).

1. Meldal M., Diness F. Recent fascinating aspects of the CuAAC click reaction // Trends in Chemistry 2020. Vol. 2, Iss. 6. P. 569–584.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.03.007>
2. de Souza M. V., da Costa C. F., Facchinetti V. et al. Advances in triazole synthesis from copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions (cuaac) based on eco-friendly procedures // Curr. Org. Synth. 2019. Vol. 16, Iss. 2. P. 244–257.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1570179416666190104141454>
3. Tupyshak M., Pokhodylo N., Obushak M. Synthesis of 1-substituted-4-(methylsulphonylmethyl)-1h-1,2,3-triazoles by the CuAAC reaction // Visnyk Lviv. Univ. Ser. Chem. 2021. Iss. 62. P. 202–208.
DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.202>
4. Tupyshak M. A., Finiuk N. S., Stoika R. S. et al. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of benzo[c]chromen-6-one-linked 1,2,3-triazole // Lett. Drug Des. Discov. 2022. Vol. 19, Iss. 6. P. 490–499.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1570180819666220124112740>
5. Savka R., Pokhodylo N., Tupyshak M., Shyyka O., Obushak M. CuAAC reactions of sterically hindered azides // Visnyk Lviv. Univ. Ser. Chem. 2020. Iss. 61 (2). P. 263–272. DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.263>

6. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Tupyshak 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, No. 4/5. P. 374–378. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02467-9>
7. *Huo J., Lin C., Liang J.* A brief minireview of poly-triazole: Alkyne and azide substrate selective, metal-catalyst expansion // *React. Funct. Polym.* 2020. Vol. 152, No. 104531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104531>
8. *Gao M., Diao Q., Gao F.* et al. Bis-triazole-containing compounds with anticancer potential: A short review // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21, Iss. 18. P. 1674–1691. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026621666210728154728>
9. *Chen A., Samankumara L. P., Dodlapati S.* et al. Syntheses of bis-triazole linked carbohydrate based macrocycles and their applications for accelerating copper sulfate mediated click reaction // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 2019, Iss. 6. P. 1189–1194. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801714>
10. *Long S. R., Lin C. Y., Anslyn, E. V.* Thermodynamic studies of dynamic metal ligands with copper (II), cobalt (II), zinc (II) and nickel (II) // *J. Coord. Chem.* 2017. Vol. 70, Iss. 1. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2016.1262949>
11. *Inthong J., Nakarajouyphon V., Udomsasporn K.* et al. Dinickel (II) complexes with pyridine-substituted bis(triazolylmethyl)amine ligands: Structures and magnetic properties // *Polyhedron.* 2020. Vol. 191, No. 114813. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114813>
12. *Gaiser B. I., Danielsen M., Marcher-Rorsted E.* et al. Probing the existence of a metastable binding site at the β 2-adrenergic receptor with homobivalent bitopic ligands // *J. Med. Chem.* 2019. Vol. 62, Iss. 17. P. 7806–7839. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00595>
13. *Nordstrom L. U., Sironi J., Aranda E.* et al. Discovery of autophagy inhibitors with antiproliferative activity in lung and pancreatic cancer cells // *ACS Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 6, Iss. 2. P. 134–139. DOI: <https://doi.org/10.1021/ml500348p>
14. *Chan T. R., Hilgraf R., Sharpless K. B., Fokin V. V.* Polytriazoles as copper (I)-stabilizing ligands in catalysis // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6, Iss. 17. P. 2853–2855. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol0493094>
15. *Uzuleņa J., Rjabovs V., Moreno-Vargas A. J., Turks M.* Synthesis of 1,2,3-triazole-linked glycohybrids in the gluco-, gulo-, and allopyranose series // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51, Iss. 7. P. 664–671. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1754-x>
16. *Costa M., Dalcanale E., Dias F. S.* et al. New trisubstituted cyclopentadienyl ligands: synthesis, characterisation and catalytic properties of mono and dinuclear cobalt, rhodium, iron and ruthenium complexes // *J. Organomet. Chem.* 2001. Vol. 619, Iss. 1, 2. P. 179–193. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)00652-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)00652-5)
17. *Hashmi A. S. K., Häffner T., Rudolph M., Rominger F.* Gold catalysis: domino reaction of en-diynes to highly substituted phenols // *Chem. Eur. J.* 2011. Vol. 17, Iss. 29. P. 8195–8201. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201100305>

SYNTHESIS OF NEW *bis*-1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVES**M. Tupyshak^{*}, N. Pokhodylo, M. Obushak***Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
^{*}e-mail: tupyshakmykola@gmail.com*

The peculiarities of the behavior of bis-alkynes in the CuAAC reaction with aryl azides have been studied. It was found that the interaction of di(prop-2-yn-1-yl)ammonium bromide with azides occurs regioselectively with the formation of *bis*((1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amine both in the absence and in excess of azide. No monoaddition products were detected in these reactions. The reason for such selectivity of the reaction, apparently, is that the formed intermediate product of monocycloaddition is an effective ligand for Cu⁺ ions, which causes autocatalysis of the reaction.

Bis-alkyne obtained by reacting Meldrum's acid with two equivalents of propargyl bromide was used to obtain a bis-triazole analog that did not contain amino groups. The reaction of 2,2-dimethyl-5,5-di(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane-4,6-dione with azide was performed in dioxane with the addition of the one equivalent of the primary amine (benzylamine and allylamine) in the presence of 5 mol. % CuI at 50 °C. Under the conditions of the reaction, the disclosure of the Meldrum's acid cycle did not occur, and the only product of the interaction was the corresponding bis-triazole, alkaline hydrolysis of which followed by decarboxylation afforded *bis*-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)ethanoic acid with high yield.

Keywords: *bis*-1,2,3-triazoles, *bis*-alkynes, 4-chlorophenylazide, CuAAC reaction.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2023

Прийнята до друку 09.09.2024