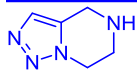


## Новые методы синтеза замещенных 4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиперазинов (микрообзор)

Мыкола А. Тупычак<sup>1</sup>, Мыкола Д. Обушак<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный университет им. Ивана Франко,  
ул. Кирилла и Мефодия, 6, Львов 79005, Украина; e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступило 24.10.2021  
Принято после доработки 3.12.2021



В микрообзоре обобщены данные последних 5 лет по методам гетероциклизации, приводящим к формированию 4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиперазиновой системы.

### Введение

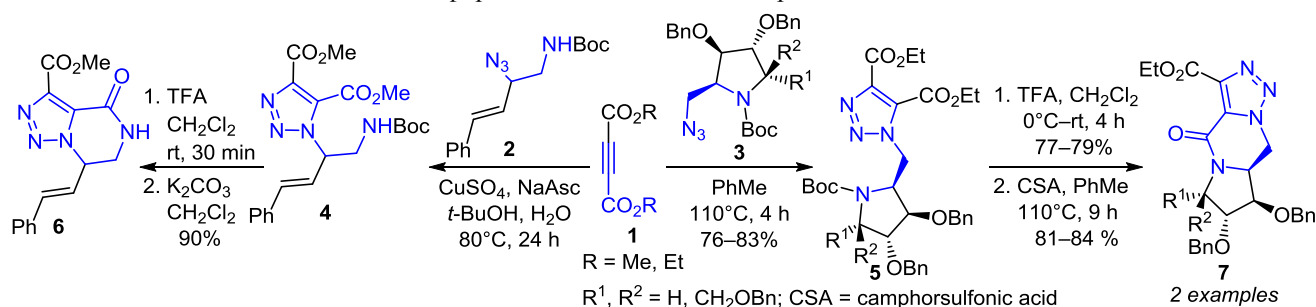
Тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиперазины относятся к числу соединений с высоким биологическим потенциалом. Они зарекомендовали себя как модуляторы  $\sigma$ -рецепторов,<sup>1</sup> ингибиторы  $\beta$ -секретазы-1 (BACE-1),<sup>2</sup> ингибиторы цитохрома Cyp8b1,<sup>3</sup> а также обладают противовирусной активностью,<sup>4</sup> в том числе при

лечении герпеса<sup>5</sup> и вирусного гепатита В.<sup>6</sup> Представители этого класса соединений также проявляют противоопухолевую активность.<sup>7</sup> В настоящем микрообзоре представлены наиболее значимые публикации по методам синтеза производных тетрагидро[1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]пиперазинов за 2016–2021 гг.

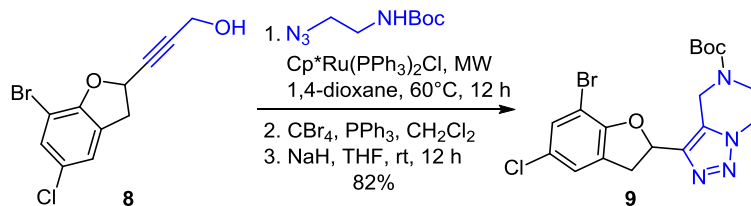
### Внутримолекулярное азид-алкиновое циклоприсоединение

Общим подходом к синтезу [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиперазинов является последовательное формирование 1,2,3-триазольного и пиперазинового циклов. Так, взаимодействием азидов **2** или **3** с эфиром ацетилен-

дикарбоновой кислоты **1** получены 1,2,3-триазолы **4** и **5**, которые после снятия Boc-защиты с аминной группы в результате лактамной циклизации образуют триазолопиперазины **6**<sup>8</sup> и **7**<sup>9</sup> соответственно.



В патенте<sup>10</sup> описано катализируемое Ru 1,3-дипольное циклоприсоединение азида к алкину **8** с последующим внутримолекулярным алкилированием и образованием соединения **9**.



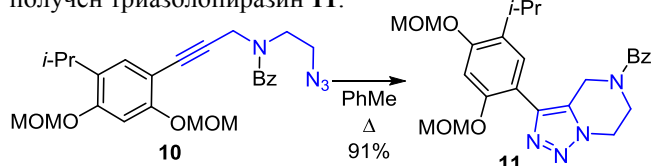
**Мыкола Анатольевич Тупычак**, аспирант кафедры органической химии Львовского национального университета им. Ивана Франко. Область научных интересов: 1,3-дипольные реагенты, химия азотсодержащих гетероциклов.



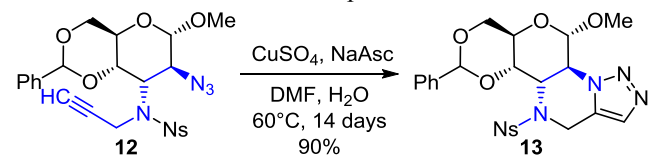
**Мыкола Дмитриевич Обушак**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Львовского национального университета им. Ивана Франко. Область научных интересов: химия гетероциклов, медицинская химия, реакции циклизации.

**Внутримолекулярное азид-алкиновое циклоприсоединение (окончание)**

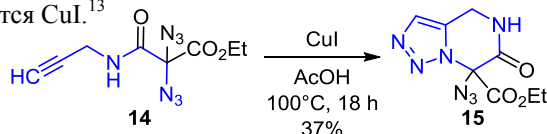
Одностадийное получение [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразиновой системы возможно в результате внутримолекулярной циклизации *N*-(2-азидоэтил)проп-2-ин-1-аминов. Так, при кипячении защищенного амина **10** в PhMe получен триазолопиразин **11**.<sup>11</sup>



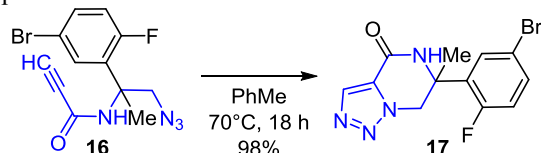
Известны примеры катализируемой Cu внутримолекулярной циклизации. Описана циклизация амина **12** с образованием соединения **13** в присутствии каталитической системы CuSO<sub>4</sub> – аскорбат Na.<sup>12</sup>



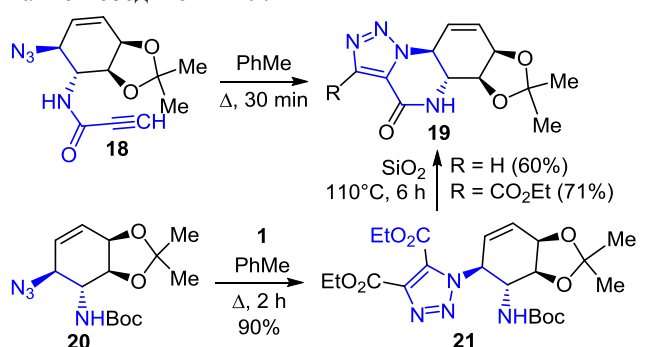
Синтез триазолопиразина **15** из азида **14** катализируется CuI.<sup>13</sup>



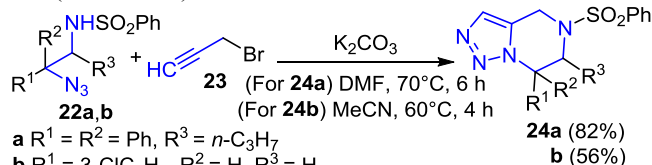
Циклизация *N*-(азидпропан-2-ил)пропиоламида **16** с активированной связью C≡C в триазолопиразин **17** протекает при нагревании в PhMe в отсутствие катализатора.<sup>2</sup>



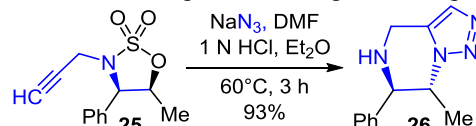
Триазолопиразины **19** получали аналогично из пропиоламида **18**.<sup>14</sup> Альтернативный путь получения соединения **19** предусматривает взаимодействие аминоазида **20** с алкином **1**. Полученный триазол **21** при нагревании претерпевает лактамную циклизацию с образованием соединения **19**.



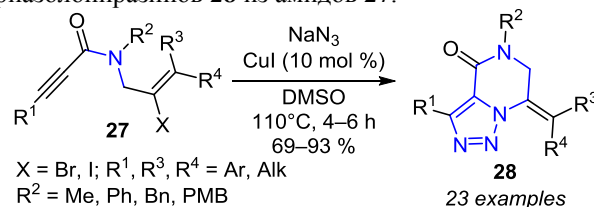
В некоторых случаях циклизация *N*-(2-азидоэтил)-сульфонамидов может протекать самопроизвольно в условиях их получения. Так, взаимодействие аминоазидов **22a,b** с пропаргилбромидом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при нагревании приводит к образованию бициклических продуктов **24a**<sup>15</sup> и **24b**.<sup>16</sup>



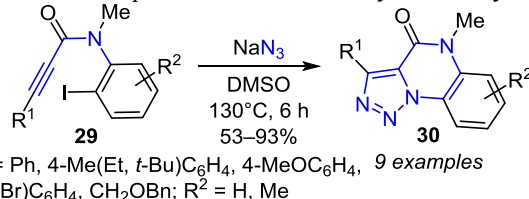
Подобная циклизация протекает и в процессе раскрытия цикла 1,2,3-оксазалидин-2,2-диоксида **25** под действием NaN<sub>3</sub> с образованием триазолопиразина **26**.<sup>17</sup>



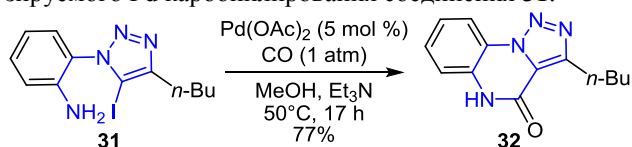
Описана катализируемая Cu последовательность реакций [3+2]-циклоприсоединения и кросс-сочетания с образованием связи C–N, приводящая к формированию триазолопиразин **28** из амидов **27**.<sup>18</sup>



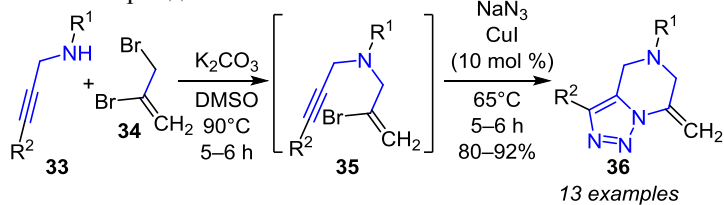
С помощью похожей тандемной циклизации амидов **29** получают также триазолохиноксапиновую систему **30**.<sup>19</sup>



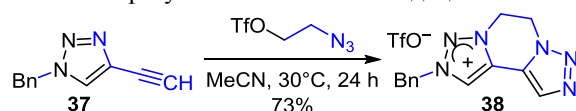
Триазолохиноксапин **32** образуется и в реакции катализируемого Pd карбонилирования соединения **31**.<sup>20</sup>



Разработан одностадийный способ синтеза производных 7-метилена[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразин **36** с высокими выходами.<sup>21</sup> Метод включает *N*-аллилирование пропаргиламинов **33** 2,3-дибромпропеном **34** в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО и катализируемую CuI внутримолекулярную циклизацию азида, полученного *in situ* из интермедиата **35**.

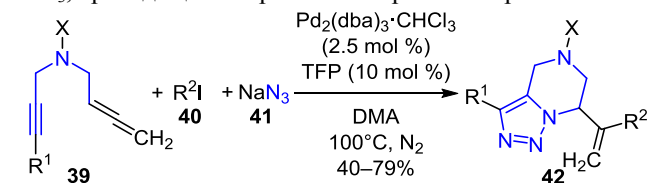


Показано, что при действии 2-азидоэтилтрифлата на триазол **37** образуется соль гексаазиндадена **38**.<sup>22</sup>



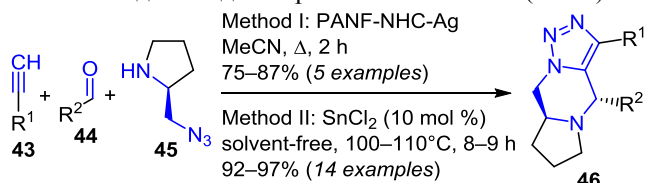
**Многокомпонентные реакции**

Разработана трехкомпонентная катализируемая Pd реакция аминов **39** с арил- или алкенилиодидами **40** и  $\text{NaN}_3$ , приводящая к образованию триазолопиразинов **42**.<sup>23</sup>



X = Ts, Bn; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Alk, Ar, Hetar

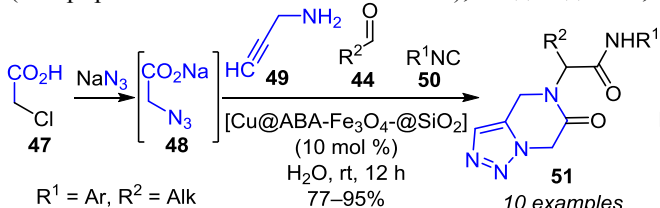
4,6,7,8,9-Гексагидропирроло[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[1,5-*d*]пиразины **46** получали трехкомпонентной реакцией алкинов **43**, альдегидов **44** и (*S*)-2-(азидометил)пирролидина **45**. Описаны два разных синтетических протокола. В методе I используют многократно восстанавливаемый имидазолкарбеновый комплекс серебра, нанесенный на полиакрилонитрильное волокно (PANF-NHC-Ag).<sup>24</sup> Согласно методу II, реакция протекает без растворителя в присутствии  $\text{SnCl}_2$ .<sup>25</sup> Оба способа обеспечивают формирование целевых продуктов **46** с отличными выходами и диастереоселективностью (>99:1).



R<sup>1</sup> = Ar; R<sup>2</sup> = Alk, Ar

dr up to >99

Четырехкомпонентная реакция Уги также может быть применена для конструирования триазолопиразинов взаимодействием соли азидоуксусной кислоты **48** (генерированной *in situ* из кислоты **47**), альдегидов **44**,

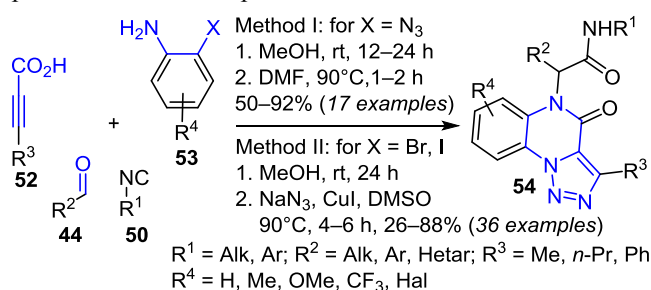


R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>2</sup> = Alk

10 examples

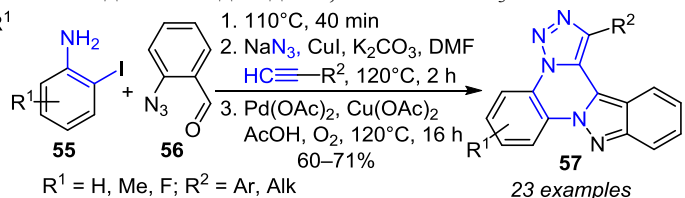
пропаргиламина **49** и изонитрилов **50**.<sup>26</sup> Применение в качестве катализатора суперпарамагнитного оксида железа, модифицированного медью с помощью 2-аминобензамида  $[\text{Cu@ABA-Fe}_3\text{O}_4\text{-@SiO}_2]$ , обеспечило формирование 4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразинов **51** с высокими выходами.

Разработаны два подхода к синтезу бензаннелированных триазолопиразинов с помощью последовательности реакций Уги и азид-алкинового циклоприсоединения. В обоих вариантах сначала происходит взаимодействие пропиоловых кислот **52**, альдегидов **44**, *орто*-замещенных анилинов **53** и изоцианидов **50** с образованием соответствующих аддуктов Уги. По методу I,<sup>27</sup> аддукты, содержащие азидогруппу, при нагревании в ДМФА образуют [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-оны **54**. По методу II,<sup>28</sup> аддукты Уги, содержащие галоген, подвергаются катализируемой Cu тандемной реакции с  $\text{NaN}_3$  с образованием тех же соединений **54**.



R<sup>1</sup> = Alk, Ar; R<sup>2</sup> = Alk, Ar, Hetar; R<sup>3</sup> = Me, *n*-Pr, Ph; R<sup>4</sup> = H, Me, OMe, CF<sub>3</sub>, Hal

Предложена эффективная трехстадийная синтетическая последовательность, позволяющая получать полициклические соединения **57**, содержащие [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразиновый фрагмент, из *o*-иоданилинов **55**, *o*-азидобензальдегида **56**, алкина и  $\text{NaN}_3$ .<sup>29</sup>



R<sup>1</sup> = H, Me, F; R<sup>2</sup> = Ar, Alk

23 examples

Работа поддержана Национальным фондом исследований Украины (проект 2020.01/0166).

**Список литературы**

- Cuevas-Cordobes, F.; Pericas-Brondo, M. A. EP Patent 2963041A1.
- Oehrich, D.; Peschiulli, A.; Tresadem, G.; Van Gool, M.; Vega, J. A.; De Lucas, A. I.; de Diego, S. A. A.; Propkopcova, H.; Austin, N.; Van Brandt, S.; Surkyn, M.; De Cleyne, M.; Vos, A.; Rombouts, F. J. R.; Macdonald, G. J.; Moechars, D.; Gijssen, H. J. M.; Trabanco, A. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1159.
- Cumming, J. N.; Dykstra, K. D.; Hruza, A.; Li, D.; Liu, H.; Tang, H.; Taoka, B. M.; Verras, A.; Walsh, S. P.; Wu, W.-L. WO Patent 2018034918A1.
- Li, X.; He, W.; Chen, Y.; He, F.; Tao, W. WO Patent 2019020070A1.
- Cooke, A. J.; Cox, C. D.; Edmondson, S. D.; Jayne, S. L.; Nair, A.; Schubert, J.; Skladarek, J.; Tellers, D.; Yang, D.-Y. WO Patent 2021126804A1.
- Han, X.; Lin, X.; Shen, H.; Hu, T.; Zhang, Z. WO Patent 2018011163A1.
- Nekkanti, S.; Pooladanda, V.; Veldandi, M.; Tokala, R.; Godugu, C.; Shankaraiah, N. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7210.
- Forster, D.; Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10871.
- Santhanam, V.; Pant, P.; Jayaram, B.; Ramesh, N. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1130.
- Schwarz, J. B.; Ketchman, J. M.; Reilly, M. K.; Biannic, B.; Bui, M. H. T.; Hu, D. X.; Wustrow, D. J.; Karbarz, E.; Han, X.; Shibuya, G.; Maung, J.; Osipov, M. US Patent 2021317134A1.
- Xu, M.-Y.; Xue, N.-N.; Liu, D.; Zhou, Y.-M.; Li, W.; Li, Y.-Q.; Chen, X.-G.; Yu, X.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 11.
- Rucil, T.; Travnicek, Z.; Cankar, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 723.
- Ballaschk, F.; Erhardt, H.; Kirsch, S. F. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55594.
- de la Sovera, V.; Suescun, L.; Bellomo, A.; Gonzalez, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *27*, 3912.
- Zheng, G.; Sun, J.; Liu, Y.; Yang, S.; Li, Y.; Sun, H.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12813.
- Ly, D.; Sun, Q.; Zhou, H.; Ge, L.; Qu, Y.; Li, T.; Ma, X.; Li, Y.; Bao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 12455.
- Kim, H. R.; Achary, R.; Lee, H.-K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11987.
- Xiao, G.; Wu, K.; Zhou, W.; Cai, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4988.
- Majeed, K.; Wang, L.; Liu, B.; Guo, Z.; Zhou, F.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 207.
- Kotovshchikov, Yu. N.; Latyshev, G. V.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V. *Synthesis* **2018**, 1926.
- Kuang, L.; Ming, P.; Wan, C.-F.; Chen, J.-M.; Sheng, S.-R. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 563.
- Monasterio, Z.; Irastorza, A.; Miranda, J. I.; Aizpurua, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2511.
- Duan, X.; Huang, X.; Fu, C.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 627.
- Cao, J.; Xu, G.; Li, P.; Tao, M.; Zhang, W. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 3438.
- Afraz, S. N.; Chen, C. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 257.
- Asgari, M. S.; Sepehri, S.; Bahadorikhalili, S.; Ranjbar, P. R.; Rahimi, R.; Gholami, A.; Kazemi, A.; Khoshneviszadeh, M.; Larijani, B.; Mahdavi, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 488. [Химия гетероцикл. соединений 2020, 56, 488.]
- Yan, Y.-M.; Li, H.-Y.; Zhang, M.; Wang, R.-X.; Zhou, C.-G.; Ren, Z.-X.; Ding, M.-W. *Synlett* **2020**, 73.
- An, Y.; He, H.; Liu, T.; Zhang, Y.; Lu, X.; Cai, Q. *Synthesis* **2017**, 3863.
- Kumar, K. S.; Naikawadi, P. K.; Rajesham, B.; Rambabu, D. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 4333.