

## АНОТАЦІЯ

Тупичак Микола Анатолійович. **1,3-Дипольярні реагенти у синтезі азолів.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія. Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2022.

Розробка ефективних і хемоселективних методів синтезу, що відповідають критеріям «зеленої хімії», та за допомогою яких можна конструювати складні молекулярні гетероциклічні системи з доступних реагентів застосовуючи малостадійні синтетичні підходи, є важливою проблемою органічної хімії та медицини. Застосування у цих методах високореакційноздатних прекурсорів дозволяє скоротити час перетворення, збільшити виходи продуктів та оптимізувати витрати. Серед таких реагентів все більшої популярності набувають 1,3-дипольні сполуки, що дозволяють ефективно одностадійно формувати різноманітні п'ятичленні гетероцикли, зокрема, азолі.

Дисертаційна робота присвячена розробці нових варіантів реакцій 1,3-дипольярного циклоприєднання, поєднанню реакції 1,3-дипольярного циклоприєднання у тандеми з іншими хімічними перетвореннями для отримання нових азолів та їх конденсованих похідних з корисними властивостями, а також вивченню властивостей отриманих сполук. Такі дослідження актуальні для створення нових ліків та вносять вагомий вклад у теоретичну та синтетичну органічну хімію.

Основна увага у роботі зосереджена на опрацюванні нових напрямів використання органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання, синтезі 1,2,3-триазолів та їхніх конденсованих похідних, а також вивченні поведінки альтернативних азидам 1,3-диполів у таких перетвореннях.

Розширено межі застосування термінальних алкінів у реакціях 1,3-дипольярного циклоприєднання органічних азидів до термінальних ацетиленів (CuAAC). Вперше в CuAAC-реакції був введений 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин.

З'ясовано, що застосування каталітичної системи  $\text{CuI}/\text{NEt}_3$  дозволяє отримувати нові 4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазоли з добрими виходами. Виявлено, що таке перетворення має деякі синтетичні обмеження у використанні вихідних азидів, зокрема, 3-азидопіридину.

Досліджено особливості поведінки *bis*-алкінів у  $\text{CuAAC}$ -реакції з арилазидами. Встановлено, що взаємодія дипропаргіламоній броміду з азидами відбувається регіоселективно з утворенням *bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну як при недостатчі, так і за надлишку азиду. Продуктів моноприєднання у цих реакціях не виявили. Причиною такої селективності реакції, вочевидь, є те, що утворений проміжний продукт моноциклоприєднання виступає ефективним лігандом для йонів  $\text{Cu}^+$ , чим зумовлює автокаталіз реакції.

Для отримання аналога *bis*-триазолу, який би не містив аміногрупи, використали *bis*-алкін, одержаний взаємодією кислоти Мельдрума з двома еквівалентами пропаргілброміду. Реакцію 2,2-диметил-5,5-ди(проп-2-ин-1-іл)-1,3-діоксан-4,6-діону з азидом проводили у діоксані з додаванням еквівалента первинного аміну (бензиламін та аліламін) за наявності 5 мол.%  $\text{CuI}$  при 50 °C. За умов реакції розкриття циклу кислоти Мельдрума не відбулося, а єдиним продуктом взаємодії був відповідний *bis*-триазол, лужний гідроліз якого з наступним декорбоксилуванням дав змогу отримати 1,3-*bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)пропан з високим виходом.

У  $\text{CuAAC}$ -реакції з азидами досліджували також раніше неописаний 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он, отриманий *O*-алкілюванням 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону пропаргілбромідом. Виявлено, що оптимальні умови для цієї реакції –  $\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$  у суміші розчинників ДМФА/ $\text{H}_2\text{O}$ . За цих умов утворюються 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они з виходами 68–81%. Синтезовані 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они досліджували на цитотоксичну дію щодо пухлинних клітин людини: клітини мієлолейкозу людини HL-60, клітини карциноми товстої кишки людини HCT116 та сублінії HCT116 p53-/- з видаленням гена P53, клітини раку яєчника людини Skov3, клітини

гліобластоми людини U251, клітини аденокарциноми молочної залози людини MDA231. Цитотоксичну активність сполук вимірювали за допомогою тесту МТТ. Найкраще інгібував ріст пухлинних клітин 2-((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он із 3-піридилним замісником (клітини лейкозу людини HL-60, IC<sub>50</sub> = 79,5 мкМ). Загалом, клітини HL-60 виявились найчутливішими до дії досліджуваних сполук. Ще дві сполуки продемонстрували активність з IC<sub>50</sub> менше 100 мкМ. Інша клітинна лінія, яка реагувала на дію цих сполук – НСТ116 p53-/- (IC<sub>50</sub> = 83,6 мкМ і 84,8 мкМ для двох найактивніших сполук). Крім того, одна сполука виявила цитотоксичну активність щодо клітин НСТ116 з IC<sub>50</sub> = 86,6 мкМ. Більше 69% живих клітин непухлинних кератиноцитів людини лінії HaCaT було виявлено при 100 мкМ концентрації досліджуваних 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онів.

Розроблено зручний метод синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот із застосуванням реакції галогенарилування естерів акрилових кислот діазонієвими солями за Меєрвейном з подальшим нуклеофільним заміщенням галогену азидогрупою та гідролізом. Такий метод дозволяє отримувати у грамових кількостях 2-азидо-3-арилпропанові кислоти – реагенти для створення комбінаторних бібліотек.

З'ясовано, що 2-азидо-3-арилпропанові кислоти взаємодіють з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти в умовах некаталітичної циклізації Х'юзгена з утворенням 3-арил-2-триазолілпропанових кислот. Подальшою трансформацією цих кислот були отримані похідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину. Інший синтетичний підхід до [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів полягає в одержанні пропаргіламідів 2-азидо-3-арилпропанових кислот і їхній внутрішньомолекулярній циклізації при кип'ятінні в толуолі впродовж 24 год. Щоправда, у цьому випадку [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини утворювалися з невисокими виходами, циклізація супроводжувалась побічними полімерними продуктами.

2-Азидо-3-арилпропанові кислоти дослідили в умовах некаталітичної чотирикомпонентної реакції Угі. З'ясовано, що адукти Угі утворюються при

змішуванні реагентів (кислота, амін, альдегід, ізонітрил) у метанолі за кімнатної температури впродовж 20–30 хв. Цільові продукти не потребують додаткової очистки, та відокремлюються з реакційної суміші фільтруванням у вигляді індивідуальних білих кристалічних речовин. З метою формування [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинової системи внутрішньомолекулярною циклізацією адукту Угі використали пропаргіламін як амінну компоненту. У результаті реакції Угі у м'яких умовах одержували 2-азидо-3-арил-*N*-(2-( $R^3$ -аміно)-2-оксо-1- $R^2$ -етил)-*N*-(пропаргіл)пропанаміди. Циклоприєднання азидогрупи до  $C\equiv C$ -зв'язку (циклізація Х'юсена) відбувалося при кип'ятінні цих сполук у толуолі впродовж 24 год, причому 4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-они утворювались з виходами, близькими до кількісних. Показано також, що обидва процеси – реакції Угі і Х'юсена можна поєднати в однореакторному (*one-pot*) варіанті. Такий синтетичний підхід оптимізує втрати під час виділення проміжного продукту та є ефективним у випадку, коли проміжні ациклічні адукти Угі добре розчинні у метанолі, що ускладнює їх виділення.

Альтернативний шлях конструювання полізаміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онових систем ми реалізували введенням у реакцію Угі (*Z*)-2-бromo-3-фенілакролеїну як носія диполярнофільної компоненти для циклізації Х'юсена.

Наші дослідження були скеровані також на розширення меж використання 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання з метиленактивними сполуками, зокрема, метиленактивними нітрилами. Вперше у такій реакції були випробувані 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили. Їх одержували взаємодією ароматичних амідоксимів з 3-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-3-оксопропанонітрилом при кип'ятінні у діоксані. Реакційну здатність 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів вивчали в експериментах з арилазидами. Використання одного еквівалента метилату натрію як основного каталізатора забезпечило утворення цільових 5-аміно-1,2,3-триазолів при перемішуванні вихідних компонентів в метанолі за кімнатної температури впродовж 5–15 хв.

З метою ізостерної заміни 1,2,3-триазольного циклу на піразольний в розробці комбінаторних бібліотек для скринінгу біологічної активності ми здійснили заміну азидів нітрилімінами та вивчили можливість їхнього застосування у подібній синтетичній схемі. Арилгідразоніл хлориди, попередники нітрилімінів, отримували взаємодією 2-хлоро-3-оксобутаноату з відповідними діазонієвими солями. Арилгідразоніл хлориди реагували з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами у розчині метанолу за наявності двох еквівалентів метилату натрію як основи при кімнатній температурі з утворенням функціоналізованих 5-амінопіразолів впродовж 5–15 хв з високими виходами та без побічних продуктів. Таким чином, заміна 1,3-дипольного реагента не змінила напрямку реакції, а виходи продуктів є співмірним.

Синтезовані похідні 5-аміно-1,2,3-триазолу та 5-амінопіразолу пройшли відбір та перебувають на дослідженні їхньої протиракової активності у Національному інституті раку (Бетезда, Меріленд, США).

Вивчена поведінка біфункціональних 3-(1*H*-пірол-2-іл)/(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів у реакції 1,3-дипольного циклоприєднання з нітрилімінами. Вихідні 3-оксопропанонітрили отримували ацилюванням *N*-метилпіролу та індолу ціанооцтовою кислотою у розчині оцтового ангідриду при нагріванні за температури 60–70 °С. З'ясовано, що реакція біфункціональних 3-(1-метил-1*H*-пірол-2-іл)-3-оксопропанонітрилу та 3-(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилу з гідразоніл хлоридами у розчині метанолу за наявності двох еквівалентів метилату натрію відбувається регіоселективно з утворенням 5-амінопіразолів з високими виходами. Піразол-4-карбонітрили при цьому не утворюються.

Наявність в *орто*-положенні азиду естерної чи нітрильної груп приводить до спонтанної циклізації утвореного внаслідок 1,3-дипольного циклоприєднання 5-амінотриазолу з утворенням триазолопіримідинової системи. Серед різноманіття анельованих піримідинів значну перспективу як протиракові агенти мають тієно[1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідини. З метою розширення комбінаторної бібліотеки таких сполук введенням 1,2,4-оксадіазольного фрагменту ми розробили доміно-реакцію, в якій 2-(3-арил-

1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили взаємодіють з етил 2-азидотіофен-3-карбоксилатами. 2-Азидотіофен-3-карбоксилати отримували з відповідних 2-амінотіофенів Гевальда. Ці азиди реагують з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами у метанольному розчині за наявності одного еквівалента метилату натрію при кімнатній температурі, що дозволило вперше отримати 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они. Цільові продукти виділяли із реакційної суміші у чистому вигляді фільтруванням без додаткової очистки, що узгоджується з концепціями клік-хімії та зеленої хімії. Реакція відбувається за принципом доміно: на першій стадії проходить 1,3-диполярне циклоприєднання з утворенням 5-аміно-1,2,3-триазолів, які зазнають спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації за участі естерної та аміно груп з формуванням піримідинового циклу. Для одержаних таким чином тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів проведено скринінг протиракової активності у Національному інституті раку (США).

В аналогічну доміно-реакцію вдалося ввести і нітриліміни. Так, взаємодія (*Z*)-2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилатів з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами у метанольному розчині за наявності двох еквівалентів метилату натрію при кімнатній температурі приводила до утворення 5-оксо-3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинів. На відміну від азидів, тієнілгідразоніл хлориди вступали у реакцію значно повільніше, що можна пояснити дезактивацією тіофеновим ядром хлоргідразонної групи та додатковими стеричними утрудненнями. Тривалий час реакції сприяв також побічним реакціям переестерифікації.

### ***Наукова новизна одержаних результатів***

Вперше досліджено 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин та 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он в CuAAC-реакції. З'ясовані особливості взаємодії ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з арилазидами та синтезовано нові *біс*-триазоли. Одержано раніше неописані кон'югати 1,2,3-триазолу і 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону та досліджено їх протиракову активність.

Встановлено, що продукти галогенарилювання акрилатів за реакцією Меєрвейна є зручними реагентами для синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот. Виходячи з 2-азидо-3-арилпропанових кислот, розроблено методи отримання 2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-3-арилпропанових кислот та їхніх похідних, а також 4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів.

Запропоновано новий підхід до синтезу заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів шляхом поєднання чотирьохкомпонентної реакції Угі та некаталітичної циклізації Х'юсена, що дозволяє отримувати цільові продукти з високими виходами без застосування каталізаторів.

Описано новий приклад клік-реакції гідрозонілгалогенідів з метиленактивними нітрилами. З'ясовано, що нітриліміни є високореакційноздатними реагентами у взаємодії з метиленактивними нітрилами, та можуть бути застосовані у синтезі як альтернативні азидам 1,3-диполі, для ізостерних замінів 1,2,3-триазольного циклу 1*H*-піразольним, що розширює синтетичні можливості розроблених методів, зокрема для скринінгу на біологічну активність одержаних сполук. Отримано раніше неописані 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-1*H*-піразоли та 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-1*H*-1,2,3-триазоли. Показано, що взаємодія 3-(1*H*-пірол-2-іл)/(1*H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з нітрилімінами відбувається регіоселективно з утворенням 5-амінопіразолів.

Розроблено доміно-реакцію, в якій 2-амінотіофен-3-карбоксилати чи 2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилати взаємодіють з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами з утворенням тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів та піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-онів.

**Ключові слова:** 1,3-диполярні реагенти, 1,3-диполярне циклоприєднання, азиди, нітриліміни, 1,2,3-триазоли, піразоли, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразини, тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини, CuAAC-реакція, циклізація Х'юсена, 2-азидо-3-арилпропанові кислоти, бензо[*c*]хромен-6-они, солі діазонію, протипухлинна активність, кристалічна структура.

## SUMMARY

Tupychak M. A. **1,3-Dipolar reagents in the synthesis of azoles.** – Qualification research paper published as the manuscript.

Thesis for the scientific degree of Doctor of Philosophy, specialty 102 – Chemistry, Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 2022.

The development of efficient and chemoselective methods of synthesis that meet the criteria of "green chemistry", and which can be used to construct complex molecular heterocyclic systems from available reagents using low-step synthetic approaches, is an important problem in organic chemistry and medicine. The use of highly reactive precursors in these methods can reduce conversion time, increase product yields and optimise costs. Among such reagents, 1,3-dipolar compounds that allow the efficient one-step formation of various five-membered heterocycles, (particularly azoles), are becoming increasingly popular.

This dissertation is focused on the development of new variants of 1,3-dipolar cycloaddition reactions. It also explores a combination of 1,3-dipolar cycloaddition in tandem with other chemical transformations in order to obtain new azoles and their condensed derivatives with useful properties, and study of the properties of the obtained compounds. The research is relevant to the development of new drugs and makes a significant contribution to theoretical and synthetic organic chemistry.

The main focus of the work is on the development of new directions for the use of organic azides as effective 1,3-dipoles in [3+2]cycloaddition reactions, synthesis of 1,2,3-triazoles and their condensed derivatives, as well as studying the behaviour of alternative azides 1,3-dipoles in such transformations.

The research has expanded the limits of application of terminal alkynes in reactions of 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides to terminal acetylenes (CuAAC). For the first time, 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne was introduced in the CuAAC reaction. The outcome demonstrated that the use of the catalytic system CuI/NEt<sub>3</sub> allows obtaining new 4-(methylsulfonylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazoles with good yields. This conversion has been found to have some synthetic limitations in the use of starting azides, in particular 3-azidopyridine.



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*((1*H*-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<sup>+</sup> 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 an *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 1,3-*bis*(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propane with high yield.

The previously undescribed 2-(prop-2-yn-1-yloxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one obtained by *O*-alkylation with propargyl bromide of 2-hydroxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one was also studied in the CuAAC reaction with azides. It was found that the optimal conditions for this reaction are CuI/Et<sub>3</sub>N in a DMF/H<sub>2</sub>O solvent mixture. Under these conditions, 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones were formed with yields of 68–81% . The synthesized 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones was studied for cytotoxic effects on human tumor cells: human myelogenous leukemia HL-60, human colon carcinoma cells HCT116 and subline HCT116 p53<sup>-/-</sup> with the removal of the P53 gene, human ovarian cancer cells Skov3, human glioblastoma cells U251 and human breast adenocarcinoma cells MDA231. The cytotoxic activity of the compounds was measured by the MTT test. The best suppressor of tumor cell growth was 2-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromene-6-one with a 3-pyridyl substituent (human leukemia HL-60 cells, IC<sub>50</sub> = 79.5 μM). In general,

HL-60 cells were found to be the most sensitive to the test compounds. Two other compounds showed activity with an  $IC_{50}$  of less than 100  $\mu$ M. Another cell line that responded to these compounds was HCT116 p53<sup>-/-</sup> ( $IC_{50}$  = 83.6  $\mu$ M and 84.8  $\mu$ M for the two most active compounds). In addition, one compound showed cytotoxic activity against HCT116 cells with  $IC_{50}$  = 86.6  $\mu$ M. More than 69% of living cells of non-neoplastic human keratinocytes of the HaCaT line were detected at 100  $\mu$ M concentration of the studied 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones.

A convenient method for the synthesis of 3-aryl-2-azidopropanoic acids using the halogenarylation reaction of esters of acrylic acids with diazonium salts according to Meyerwein with subsequent nucleophilic substitution of halogen by azido group and hydrolysis has been developed. This method allows to obtain in gram quantities of 2-azido-3-arylpropanoic acids — reagents for creating combinatorial libraries.

2-Azido-3-arylpropanoic acids were found to react with diethyl but-2-ynedioate under non-catalytic Huisgen cycloaddition to form 3-aryl-2-triazolylpropanoic acids. Subsequent transformation of these acids yielded [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine derivatives. Another synthetic approach to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines is to prepare 2-azido-3-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamides and their intramolecular cyclization by boiling in toluene for 24 hours. However, in this case [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines were formed with low yields, and the cyclization was accompanied by polymer by-products.

2-Azido-3-arylpropanoic acids were studied under a non-catalytic four-component Ugi reaction. It was found that Ugi adducts are formed by mixing reagents (acid, amine, aldehyde, isonitrile) in methanol at room temperature for 20-30 minutes. The target products do not require further purification and are separated from the reaction mixture by filtration as individual white crystalline substances. Propargylamine was used as an amine component to form the [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine system by intramolecular cyclization of the Ugi adduct. Ugi reaction under mild conditions gave 2-azido-3-aryl-*N*-(2-oxo-1- $R^2$ -2- $R^3$ -ethyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)propanamides. The cycloaddition of the azido group to the  $C\equiv C$  bond (Huisgen cyclization) occurred by boiling these compounds in toluene for 24 h,

producing 4,5-dihydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-6(7*H*)-ones in near-quantitative yields. It is also shown that both Ugi and Huisgen reactions can be combined in a one-pot version. This synthetic approach optimizes the losses during the isolation of the intermediate and is effective when the intermediate acyclic admixtures of Ugi are well soluble in methanol, which complicates their isolation.

An alternative way to construct polysubstituted [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazine-6(7*H*)-one system was implemented by reacting Ugi (*Z*)-2-bromo-3-phenylacroleine as a carrier of a dipolarophilic component for Huisgen cyclization.

Our research was also aimed at expanding the use of 1,3-dipoles in [3+2]cycloaddition reactions with active methylene compounds, in particular active methylene nitriles. 2-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles were tested for the first time in this reaction. They were prepared by reacting aromatic amidoximes with 3-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-oxopropanenitrile by boiling in dioxane. The reactivity of 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles was studied in experiments with aryl azides. The use of one equivalent of sodium methylate as the main catalyst ensured the formation of the target 5-amino-1,2,3-triazoles when the starting components were stirred in methanol at room temperature for 5–15 min.

In order to isosterically replace the 1,2,3-triazole cycle with a pyrazole one in the development of combinatorial libraries for screening biological activity, we replaced azides with nitrileimines and studied the possibility of their use in a similar synthetic scheme. Arylhydrazonyl chlorides, precursors of nitrileimines, were prepared by reacting 2-chloro-3-oxobutanoate with the corresponding diazonium salts. Arylhydrazonyl chlorides were reacted with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate as a base at room temperature to form functionalized 5-aminopyrazoles for 5-15 minutes with high yields and no by-products. Thus, the replacement of the 1,3-dipole reagent did not change the direction of the reaction, and the product yields are commensurate.

The synthesized derivatives of 5-amino-1,2,3-triazole and 5-aminopyrazole have been selected and are being studied for their anticancer activity at the National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA).

The behaviour of bifunctional 3-(*1H*-pyrrol-2-yl)-/(*1H*-indol-3-yl)-3-oxopropanonitriles in the 1,3-dipolar cycloaddition reaction with nitriliminans has been studied. The starting 3-oxopropanonitriles were prepared by acylation of *N*-methylpyrrole and indole with cyanoacetic acid in acetic anhydride solution under heating at 60–70 °C. It was found that the reaction of bifunctional 3-(1-methyl-*1H*-pyrrol-2-yl)-3-oxopropanenitrile and 3-(*1H*-indol-3-yl)-3-oxopropanenitrile with hydrazonyl chlorides in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate occurs regioselectively with the formation of 5-aminopyrazoles in high yields. No pyrazole-4-carbonitriles are formed.

The presence of ester or nitrile groups in the *ortho*-position leads to the spontaneous cyclization of the 5-aminotriazole formed as a result of 1,3-dipolar cycloaddition with the formation of the triazolopyrimidine system. Among the variety of annelated pyrimidines, thieno[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines have significant prospects as anticancer agents. In order to expand the combinatorial library of such compounds by introducing the 1,2,4-oxadiazole moiety, we developed a domino reaction in which 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles react with ethyl 2-azidothiophene-3-carboxylates. 2-Azidothiophene-3-carboxylates were obtained from the corresponding 2-aminothiophenes Gewald's. These azides react with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles in methanol solution in the presence of one equivalent of sodium methylate at room temperature, which allowed for the first time to obtain 3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(*4H*)-ones. The target products were isolated from the reaction mixture in pure form by filtration without further purification, consistent with the concepts of click chemistry and green chemistry. The reaction proceeded on the domino principle: in the first stage there is a 1,3-dipolar cycloaddition with the formation of 5-amino-1,2,3-triazoles, which undergo spontaneous intramolecular cyclization with the participation of ester and amino groups with the formation of the pyrimidine ring. The thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(*4H*)-ones thus obtained were screened for antitumor activity at the National Cancer Institute (USA).

Nitrileimines were introduced into a similar domino reaction. Thus, the interaction of (*Z*)-2-(2-(1-chloro-2-ethoxy-2-oxoethylidene)hydrazineyl)thiophene-3-

carboxylates with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate at room temperature led to the formation of 5-oxo-3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidine-2-carboxylates. Unlike azides, thienylhydrazonyl chlorides reacted much slower, which can be explained by the deactivation of the thiophene nucleus of the chlorhydrazone group and by additional steric difficulties. The long reaction time also contributed to the transesterification side reactions.

***The scientific novelty of the results.***

3-(Methylsulfonyl)prop-1-yne and 2-(prop-2-yn-1-yloxy)-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one were investigated for the first time in the CuAAC reaction. The peculiarities of the interaction of di(prop-2-yn-1-yl)amine with aryl azides have been elucidated and new *bis*-triazoles were synthesized. Previously undescribed conjugates of 1,2,3-triazole and 6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one were obtained and their anticancer activity was investigated.

The haloarylation products of acrylates by the Meerwein reaction, which were obtained from commercially available starting compounds, are convenient reagents for the synthesis of 2-azido-3-arylpropanoic acids. Methods for the preparation of 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3-arylpropanoic acids and their derivatives as well as 4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines were developed on the basis of 2-azido-3-arylpropanoic acids.

A new approach to the synthesis of substituted [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines by combining a four-component Ugi reaction and non-catalytic Huisgen cyclization was proposed, which allows to obtain high-yield target products without the use of catalysts.

A new example of the click reaction of hydrazonyl halides with active methylene nitriles is described. It was found that nitrileimines are highly reactive reagents in the interaction with active methylene nitriles, and can be used in the synthesis as alternatives to 1,3-dipole azides, for isostere substitutions of 1,2,3-triazole ring by 1*H*-pyrazole, which expands the synthetic capabilities of the developed methods, in particular, for screening for the biological activity of the obtained compounds. The 4-(1,2,4-oxazol-5-yl)-5-amino-1*H*-pyrazoles and 4-(1,2,4-

oxazol-5-yl)-5-amino-1*H*-1,2,3-triazoles, which were not described previously, were obtained. It is shown that the interaction of 3-(1*H*-pyrrol-2-yl)/(1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropanonitrile with nitrileimines occurs regioselectively with the formation of 5-aminopyrazoles.

A domino reaction has been developed in which 2-aminothiophene-3-carboxylates or (2-(1-chloro-2-ethoxy-2-oxoethylidene)hydrazineyl)thiophene-3-carboxylates react with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles with the formation of thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones and pyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines.

**Keywords:** 1,3-dipolar reagents, 1,3-dipolar cycloaddition, azides, nitrileimines, 1,2,3-triazoles, pyrazoles, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazines, thieno[3,2-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones, CuAAC, Huisgen cycloaddition, 2-azido-3-arylpropanoic acids, diazonium salts, antitumor activity, crystal structure.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ*****Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)***

1. Shyuika O. Ya., Martyak R. L., **Тупичак М. А.**, Pokhodylo N.T., Obushak M.D. Facile synthetic route to benzo[c]chromenones and thieno[2,3-c]chromenones. Synth. Commun. 2017. Vol. 47. Iss. 24. P. 2399–2405. DOI: 10.1080/00397911.2017.1380833. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез бензо[с]хроменонів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
2. **Тупичак М. А.**, Shyuika O. Ya., Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Nitrileimines as an alternative to azides in base-mediated click [3+2]cycloaddition with methylene active nitriles. RSC Adv. 2020. Vol.10. P. 13696–13699. DOI: 10.1039/d0ra01417f. **Квартиль – Q2**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 5-аміно-1,2,3-триазолів та 5-амінопіразолів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*
3. **Тупичак М. А.**, 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. P. 1164–1166. DOI: 10.1007/s10593-021-03037-8. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у аналізі літератури, підготовці статті до друку.*

***Статті у наукових фахових виданнях України***

1. Шийка О. Я., Походило Н. Т., **Тупичак М. А.**, Обушак М. Д. Тієніламіногідрозони: синтез та дослідження реакцій циклізацій на їх основі. Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. 2017. Вип. 58. Ч. 2. С. 253–260. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез тієнілгідрозоніл хлоридів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

2. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. Синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів реакцією CuAAC. Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. 2021. Вип. 62. С. 202–208. DOI: 10.30970/vch.6201.202. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазолів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

***Статті, що додатково відображають результати дисертації***

1. **Tupychak M. A.**, Finiuk N. S., Stoika R. S., Martyak R. L., Pokhodylo N. T. 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: 10.2174/1570180819666220124112740. **Квартиль – Q3**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез 2-((1-R-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6H-бензо[с]хромен-6-онів), роботі з літературою, інтерпретації результатів досліджень, підготовці статті до друку.*

***Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах, семінарах тощо***

1. **Тупичак М.**, Мартяк Р., Шийка О., Походило Н., Обушак М. Арилювання бензохінону в синтезі поліциклічних хроменонових систем. Тези доп. XIII Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. Харків, 2–4 травня 2018. С. 30.

2. **Тупичак М. А.**, Шийка О. Я., Походило Н. Т., Обушак М. Д. Реакції 1,3-диполів з димером малондинітрилу в синтезі нових похідних азолозинів. Тези доп. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії». Одеса, 27–28 вересня 2018. С. 20.

3. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. 3-Арил-2-азидопропанові кислоти – перспективні структурні блоки у синтезі пептидоміметиків. Тези доп. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». Львів, 2–5 червня 2019. У29.



4. Шийка О. Я., Пальчиков В. О., **Тупичак М. А.**, Походило Н. Т., Обушак М. Д. Синтез нових гетероциклічних похідних 1,2,4-оксадіазолу. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Луцьк, 16–20 вересня 2019. Д-12.
5. **Тупичак М.А.**, Походило Н. Т., Шийка О.Я., Обушак М.Д. Хлоргідрозони як зручні реагенти у синтезі функціоналізованих 5-амінопіразолів. Матеріали доп. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Луцьк, 16–20 вересня 2019. С-61.
6. Походило Н., **Тупичак М.**, Манько Н., Фінюк Н., Обушак М., Стойка Р. Синтез нових конденсованих похідних 1,2,3-триазолу та перспективи їх використання у відкритті сполук із протипухлинною та антимікробною дією. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». Житомир, 15 квітня 2021. С. 221.
7. **Тупичак М.**, Шийка О., Походило Н., Обушак М. 2-(3-Арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрили в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання. Збірник матеріалів конференції V Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». Житомир, 15 квітня 2021. С. 306.
8. **Тупичак М. А.**, Походило Н. Т., Обушак М. Д. Перспективні алкіни в CuAAC реакціях. Тези доп. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії». Київ, 19–21 травня 2021. С. 126.
9. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. ТанDEM реакції Угі та циклізації Х'юзгена в синтезі “зшитих” пептидоміметиків. Тези доп. XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021». Львів, 31 травня – 2 червня 2021. У10.
10. **Тупичак М.**, Походило Н., Обушак М. Синтез нових 7-бензил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразинів. Тези доп. V Міжнародна (XV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення». Вінниця, 22 – 24 березня, 2022. С74.