

УДК 547.791.3

СИНТЕЗ 1-ЗАМІЩЕНИХ-4-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛМЕТИЛ)- 1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛІВ РЕАКЦІЄЮ CuAAC

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

Реакціями купрум-каталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання органічних азидів до 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину синтезовано нові 1-заміщені 4-(метилсульфонілметил)-1Н-1,2,3-триазоли. Одержані сполуки є перспективними для вивчення біологічної активності та новими метиленактивними компонентами для реакцій конденсації.

Ключові слова: азиди, алкіни, 1,3-диполярне циклоприєднання, CuAAC, клік-хімія, сульфони, 1,2,3-триазоли.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.202>

1. Вступ

Купрум-каталітичні реакції 1,3-диполярного циклоприєднання органічних азидів до термінальних ацетиленів (CuAAC) активно використовують в органічному синтезі протягом останніх десятиліть як ефективний синтетичний підхід для одержання похідних 1Н-1,2,3-триазолу [1–3]. Зручність та широка варіативність отримання таких сполук робить їх привабливими об'єктами для скринінгу біологічної активності [4, 5], що, своєю чергою, спонукає до розширення меж застосування цього методу.

У попередніх працях ми дослідили широкий спектр реакцій купрум-каталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання, зокрема, вивчили особливості реакції стерично утруднених азидів [6], знайшли деякі обмеження таких реакцій у випадку низькомолекулярних азидів та азидів, що містять гетероциклічні замісники [7], відкрили приклади, коли реакція відбувається не тільки без утворення “класичних” продуктів циклоприєднання – 1,2,3-триазолів, а йде іншим маршрутом, унаслідок чого одержали акриламіді [8]. В CuAAC-реакціях застосовували каркасні азиди [9], азиди, здатні хелатувати мідний каталізатор [10], а також досліджували нові типи каталізаторів – π -комплекси міді [11]. Крім того, варто зауважити, що такі CuAAC-реакції можна проводити одnoreакторно, генеруючи азиди *in situ* [12].

Сульфони, як нові реагенти в реакціях CuAAC для конструювання перспективних 1,2,3-триазольних каркасів, привернули нашу увагу. Сульфони належать до відомого класу органічних сірковмісних сполук, які різноманітно застосовують в органічному синтезі та становлять значну частку відомих біологічно активних сполук. Сьогодні понад 150 S^{VI}-вмісних препаратів, затверджених FDA, доступні на ринку, їх використовують для лікування різних видів захворювань [13].

Однією із стратегій для покращення фармакологічного профілю є введення у біологічно активні молекули сульфонового фрагмента для збільшення їхньої полярності, а також розчинності у воді. Структурно сульфонова група має подібні властивості за молекулярними розмірами та розподілом заряду з карбонільною, карбоксильною, фосфатною групами, а також тетразолом, тому її можна вводити в молекули препарату як їх біоізомер, щоб зберегти або поліпшити активність.

Раніше ми розробили методи введення сульфонових фрагментів в 1,2,3-триазольні сполуки за допомогою реакції Діброта взаємодією органічних азидів з β -сульфометиленактивними сполуками [14,15]. Утворення сульфовмісних триазолів у CuAAC-реакціях висвітлено недостатньо. Сьогодні в літературі описано лише два приклади взаємодії 3-сульфонілпроп-1-инів з органічними азидами: 9-(проп-2-ин-1-ілсульфоніл)-9Н-флуорен [16] та ((1-фторо-1-нітропроп-2-ин-1-іл)сульфоніл)бензен [17], на основі яких одержано триазоли, що проявляли протитуберкульозну активність *in vitro* проти штаму *Mycobacterium tuberculosis*.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Для тестування реакції ми обрали репрезентативну комбінаторну бібліотеку органічних азидів **1a-g**, яка містила арилазиди з донорними та акцепторними замісниками, бензилазид та 3-азидопіридин (табл. 1).

Для введення сульфонового фрагмента у молекулу 1,2,3-триазолу використали раніше не досліджуваний у CuAAC-реакціях 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин **4**. Алкін **4** отримували окисненням метил(проп-2-ин-1-іл)сульфіду **3**, який, своєю чергою, синтезували в реакції пропаргілхлориду **2** з 2-метилізотіоуроній сульфатом за участю гідроксиду натрію (схема 1).

Таблиця 1

Азиди **1a-g**

Table 1

Azides **1a-g**

Азиди	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
$R-N_3$							

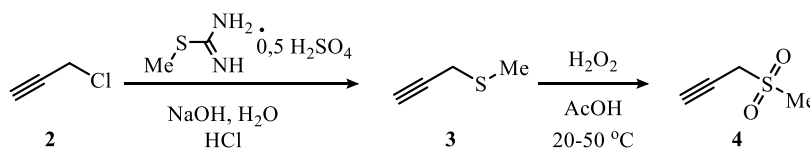
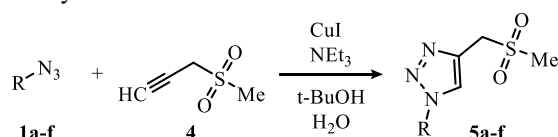


Схема 1. Синтез 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину **4**
Scheme 1. Synthesis of 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne **4**

Під час вибору умов проведення CuAAC-реакції, керуючись отриманими результатами наших попередніх праць [6–12], ми зупинились на каталітичній системі CuI/NEt₃ як одній з найефективніших та толерантній до широкого кола замісників.

Реакцією азидів **1a-f** з 3-(метилсульфоніл)проп-1-ином **4** за наявності каталітичної кількості CuI та триетиламіну як співкаталізатора одержано з задовільними виходами триазоли **5a-f** (схема 2). Уведення в реакцію 3-азидопіридину **1g** не привело до утворення цільового 1,2,3-триазолу, під час додавання каталізатора до реакційної суміші простежували розклад азиду з виділенням азоту та подальше осмолення реакційної суміші.



1, 5: Bn (**a**), Ph (**b**), 3-F-C₆H₄- (**c**), 3-Cl-C₆H₄- (**d**),
4-Cl-C₆H₄- (**e**), 4-NO₂-C₆H₄- (**f**)

Схема 2. Реакції азидів **1a-f** з 3-(метилсульфоніл)проп-1-ином
Scheme 2. Reactions of azides **1a-f** with 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne

Будову триазолів **5a-f** підтверджено методами ЯМР-спектроскопії (табл. 2). У спектрах ¹H ЯМР у ділянці 8,21–9,08 м. ч. є синглет, характерний для протона у четвертому положенні 1,2,3-триазольного циклу, а у спектрах ¹³C ЯМР знайдено характерні сигнали атомів вуглецю 1,2,3-триазольного циклу: C_{триазол-4} – 135,88–138,14 м. ч. та C_{триазол-5} – 123,65–125,62 м. ч.

Таблиця 2

Характеристики одержаних триазолів **3a-f**

Table 2

Characteristics of the obtained triazoles **3a-f**

5a-f	R	Вихід, %	¹ H ЯМР, δ, м. ч. ¹ H _{триазол}	¹³ C ЯМР, δ, м. ч.	
				C _{триазол-4}	CH _{триазол-5}
5a	Bn	43	8,21	135,88	125,62
5b	Ph	78	8,84	137,02	123,65
5c	3-F-C ₆ H ₄ -	52	8,91	137,18	123,84
5d	3-Cl-C ₆ H ₄ -	66	8,95*	137,65	124,34
5e	4-Cl-C ₆ H ₄ -	63	8,90		
5f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	75	9,08*	138,14	124,64

¹ Спектри ¹H ЯМР зняті при 500 МГц та при 400 МГц (*).

3. Висновки

У CuAAC-реакції органічних азидів з 3-(метилсульфоніл)проп-1-ином синтезовано нові 4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазоли, що становлять значний інтерес для подальших біологічних досліджень. Крім того, наявність метиленактивної групи в отриманих триазолах робить їх перспективними прекурсорами для подальших модифікацій.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладах Bruker з робочою частотою 400 та 500 МГц для ¹H та 125 МГц для ¹³C, розчинник ДМСО-d₆. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено стосовно сигналу TMS. Мас-спектри записано за допомогою Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом йонізації API-ES/APCI.

Синтез 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину 4

У 2 л круглодонній колбі змішують 152 г (2 моль) дрібнодисперсної тіосечовини і 70 мл води, до розчину додають 138 г (1,1 моль) технічного диметилсульфату, охолоджуючи реакційну суміш. Після того, як початкова бурхлива реакція завершиться, суміш кип'ятять упродовж години, за цей час відбувається кристалізація. Далі реакційній суміші дають охолонути, доливають 100 мл 95 % етанолу, утворений осад 2-метилізотіуроній сульфату відфільтровують та сушать. До розчину 155 г NaOH в 350 мл води додають 180 г (0,65 моль) отриманого 2-метилізотіуроній сульфату та нагрівають протягом 2 год за температури 50 °С. Після цього реакційну суміш охолоджують до 5–10 °С, додають 45 мл (1,22 моль) 3-хлоропроп-1-ину та витримують 30 хв за кімнатної температури, а тоді нагрівають протягом 3–4 год за температури 50 °С. Після завершення реакції реакційну суміш нейтралізують концентрованою HCl та екстрагують етилацетатом, з органічної фракції упарюють під пониженим тиском етилацетат і фракціонують у вакуумі, отримуючи метил(проп-2-ин-1-іл)сульфід (вихід 73 %).

До розчину 26 г (0,3 моль) метил(проп-2-ин-1-іл)сульфіду в 250 мл оцтової кислоти за температури 50 °С додають 30 мл H₂O₂ (так, щоб температура не перевищувала 65 °С) і витримують за цієї ж температури протягом 3 год. Після завершення реакції додають 250 мл води та екстрагують дихлорметаном (не менше 500 мл), промивають насиченим розчином соди до припинення виділення CO₂, випаровують під пониженим тиском дихлорметан та одержують 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин 2 [18], який переганяють за пониженого тиску. Вихід 54 %. Мас-спектр (CI), m/z: 119 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 40,48; Н, 5,09. C₄H₆SO₂. Обчислено, %: С, 40,66; Н, 5,12.

Загальна методика отримання триазолів 5

Розчиняють 0,01 моль відповідного азиду 1, 0,01 ммоль 3-(метилсульфоніл)проп-1-ину 4 в 16 мл *трет*-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 Na₂SO₄, розчинник упарюють за зниженого тиску, отримані триазоли 5 перекристалізують з розчину EtOH/ДМФА.

1-Бензил-4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазол 5a. Вихід 43 %. T_{топл.} = 144–145 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8,21 (с, 1H, H_{триазол}), 7,41–7,27 (м, 5H, H_{Ph}), 5,61 (с, 2H, CH₂), 4,59 (с, 2H, CH₂), 2,97 (с, 3H, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 136,02 (C_{Ph-1}), 135,88 (C_{триазол-4}), 128,79 (2xCH_{Ph-3,5}), 128,20 (CH_{Ph-4}), 127,97 (2xCH_{Ph-2,6}), 125,62 (CH_{триазол-5}), 52,90 (CH₂), 50,99 (CH₂), 39,81 (CH₃). Мас-спектр (CI), m/z: 252 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 52,40; Н 5,04; N 16,79. C₁₁H₁₃N₃O₂S. Обчислено, С, 52,57; Н, 5,21; N, 16,72.

1-Феніл-4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазол 5b. Вихід 78 %. T_{топл.} = 183–184 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8,84 (с, 1H, H_{триазол}), 7,91 (д, J = 7,8 Hz, 2H, H_{Ph-2,6}), 7,59 (т, J = 7,6 Hz, 2H, H_{Ph-3,5}), 7,49 (т, J = 7,3 Hz, 1H, H_{Ph-4}), 4,70 (с, 2H, CH₂), 3,06 (с, 3H, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 137,02 (C_{триазол-4}), 136,43 (C_{Ph-1}), 129,94 (2xCH_{Ph-3,5}), 128,89 (CH_{Ph-4}), 123,65 (CH_{триазол-5}), 120,17 (2xCH_{Ph-2,6}), 51,05 (CH₂), 39,95 (CH₃). Мас-спектр (CI), m/z: 238 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 50,70; Н 4,71; N 17,87. C₁₀H₁₁N₃O₂S. Обчислено, С, 50,62; Н, 4,67; N, 17,71.

1-(3-Фторофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5c. Вихід 52 %. $T_{\text{топл.}} = 154\text{--}155\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,91 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 7,86 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$), 7,81 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-2}}$), 7,63 (дд, $J = 14,7$, 8,0 Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-5}}$), 7,34 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-4}}$), 4,71 (с, 2H, CH_2), 3,06 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 162,42 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 245,2$ Нз, $\text{C}_{\text{Ar-3}}$), 137,62 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 10,5$ Гц, $\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 137,18 ($\text{C}_{\text{триазол-4}}$), 131,87 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 9,2$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 123,84 ($\text{CH}_{\text{триазол-5}}$), 116,07 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 115,60 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 107,68 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 26,7$ Гц, $\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 50,98 (CH_2), 39,95 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 256 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 47,17; Н 3,99; N 16,31. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, С, 47,05; Н, 3,95; N, 16,46.

1-(3-Хлорофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5d. Вихід 66 %. $T_{\text{топл.}} = 171\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,95 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 8,08 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-2}}$), 7,95 (д, $J = 7,9$ Нз, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$), 7,63 (т, $J = 8,0$ Нз, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-5}}$), 7,57 (д, $J = 8,0$ Нз, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-4}}$), 4,72 (с, 2H, CH_2), 3,07 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 137,93 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 137,65 ($\text{C}_{\text{триазол-4}}$), 134,72 ($\text{C}_{\text{Ar-3}}$), 132,12 ($\text{CH}_{\text{Ar-5}}$), 129,17 ($\text{CH}_{\text{Ar-4}}$), 124,34 ($\text{CH}_{\text{триазол-5}}$), 120,48 ($\text{CH}_{\text{Ar-2}}$), 119,23 ($\text{CH}_{\text{Ar-6}}$), 51,45 (CH_2), 40,34 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 272 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 44,03; Н, 3,60; N, 15,58. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С, 44,20; Н, 3,71; N, 15,46.

1-(4-Хлорофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5e. Вихід 63 %. $T_{\text{топл.}} = 184\text{--}184\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 7,99 (д, $J = 8,3$ Нз, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 7,69 (д, $J = 8,2$ Нз, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 4,72 (с, 2H, CH_2), 3,07 (с, 3H, CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 272 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 44,22; Н, 3,62; N, 15,29. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С, 44,20; Н, 3,71; N, 15,46.

1-(4-Нітрофеніл)-4-(метилсульфонілметил)-1H-1,2,3-триазол 5f. Вихід 75 %. $T_{\text{топл.}} = 247\text{--}248\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 9,08 (с, 1H, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 8,45 (д, $J = 9,0$ Нз, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-3,5}}$), 8,26 (д, $J = 9,0$ Нз, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-2,6}}$), 4,76 (с, 2H, CH_2), 3,08 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 147,34 ($\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 141,11 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 138,14 ($\text{C}_{\text{триазол-4}}$), 126,05 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-3,5}}$), 124,64 ($\text{C}_{\text{триазол-5}}$), 121,27 (2х $\text{CH}_{\text{Ar-2,6}}$), 51,36 (CH_2), 40,44 (CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 283 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С, 42,40; Н, 3,48; N, 19,96. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, С, 42,55; Н, 3,57; N, 19,85.

Роботу виконано за підтримки Національного фонду досліджень України (проект No. 2020.01/0166) та Міністерства освіти і науки України (грант No. 0121U107777).

1. Jiang X., Hao X., Jing L. et. al. Recent applications of click chemistry in drug discovery // Expert Opin. Drug Discov. 2019. Vol. 14, No. 8. P. 779–789.
DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1614910>
2. Meldal M., Diness F. Recent Fascinating Aspects of the CuAAC Click Reaction // Trends Chem. 2020. Vol. 2, Iss. 6. P. 569–584.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.03.007>
3. Singh M. S., Chowdhury S., Koley S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade // Tetrahedron. 2016. Vol. 72. P. 5257–5283.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.07.044>
4. Rani A., Singh G., Singh A. et. al. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery: review // RSC Adv. 2020. Vol. 10. P. 5610–5635.
DOI: <https://doi.org/10.1039/C9RA09510A>

5. *Bozorov K., Zhao J., Aisa H. A.* 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview // *Bioorg. Med. Chem.* 2019. Vol. 27, Iss. 16. P. 3511–3531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>
6. *Savka R., Pokhodylo N., Tupyshak 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., Tupyshak 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., 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, Iss. 4/5. P. 374–378. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02467-9>
9. *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>
10. *Pokhodylo N. T., Savka R. D., Shyyka O. Y.* et al. One-pot CuAAC synthesis of (1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl-1,3,4/1,2,4-oxadiazoles starting from available chloromethyl-1,3,4/1,2,4-oxadiazoles // *J Heterocyclic Chem.* 2020. Vol. 57, Iss. 7. P. 2969–2976. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.4008>
11. *Shyyka O., Slyvka Yu., Tupyshak M.* et al. π -Complexes of Cu(I) as catalysts for the CuAAC reactions // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2019. Iss. 60, Pt. 2. P. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.247>
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. *Zhao C., Rakesh K. P., Ravidar L.* et al. Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (S^{VI})-Containing motifs for drug discovery: A critical review // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 162. P. 679–734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.017>
14. *Pokhodylo N. T., Matiichuk V. S., Obushak M. D.* (Arylsulfonyl)Acetones and -Acetonitriles: New Activated Methylenic Building Blocks for Synthesis of 1,2,3-Triazoles // *Synthesis.* 2009. Vol. 14. P. 2321–2323. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216850>
15. *Pokhodylo N. T., Tupyshak M. A., Palchykov V. A.* Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one-1,1-dioxide – a new cyclic ketomethylenic reagent for the Dimroth-type 1,2,3-triazole synthesis // *Synth. Commun.* 2020. Vol. 50, Iss. 12. P. 1835–1844. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1757113>
16. *Suresh A., Srinivasarao S., Agnieszka N.* et al. Design and synthesis of 9H - fluorenone based 1,2,3-triazole analogues as Mycobacterium tuberculosis InhA inhibitors // *Chem. Biol. Drug Des.* 2018. Vol. 91. P. 1078–1086. DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.13127>
17. *Kamlar M., Putaj P., Veselý J.* Organocatalytic alkynylation of densely functionalized monofluorinated derivatives: $C(sp^3)$ – $C(sp)$ coupling // *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54. P. 2097–2100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.023>
18. *Gupta B. D., Roy S.* Homolytic displacement at carbon. Part 3. First example of α -attack on the allenyl- and prop-2-ynyl-cobaloximes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1988. Vol. 2. P. 1377–1383. DOI: <https://doi.org/10.1039/p29880001377>

SYNTHESIS OF 1-SUBSTITUTED-4-(METHYLSULFONYLMETHYL)-1H-1,2,3-TRIAZOLES BY THE CuAAC REACTION**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*

A number of new 1-substituted-4-(methylsulfonylmethyl)-1H-1,2,3-triazoles were synthesized by reactions of copper catalytic 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides to 3-(methylsulfonyl)prop-1-ene. The obtained compounds are promising for the study of biological activity and are the new active methylene compounds for condensation reactions.

Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) has been widely used in organic synthesis in recent decades, and is an effective synthetic approach for the production of 1H-1,2,3-triazole compounds. In our previous works, we studied a wide range of reactions of copper catalytic 1,3-dipolar cycloaddition, in particular, studied the peculiarities of the reaction of sterically hindered azides, found some limitations of such reactions in the case of low molecular weight azides and azides containing heterocyclic moieties, and found non-classical ones, such as acrylamides. In CuAAC reactions, cage-like azides, azides capable of chelating a copper catalyst were used, and new types of catalysts π -copper complexes were tested. Sulfones as new reagents in CuAAC reactions for the construction of promising 1,2,3-triazole scaffolds have attracted much attention. Sulfone group is bioisostere of carbonyl, carboxyl, phosphate groups, as well as the tetrazole ring and can be used to replace these moieties in drug-like molecules to improve their biological properties. Previously, we have developed methods for introducing sulfone fragments into 1,2,3-triazole compounds by the Dimroth reaction by reacting organic azides with active sulfomethylene compounds. The formation of sulfone-containing triazoles in CuAAC reactions is insufficiently studied. Up to date, only two examples have been described in the literature, in particular, for the synthesis of triazoles exhibiting anti-tuberculosis activity *in vitro* against a strain of *Mycobacterium tuberculosis*.

To test the reaction, we selected a representative combinatorial library of organic azides **1a-g**, which contained arylazides with electron donor and acceptor substituents, benzylazide and 3-azidopyridine. To introduce a sulfone fragment into the molecule of 1,2,3-triazole, we used 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne **2**, which had not been previously studied in CuAAC reactions. The target alkyne **2** was obtained by oxidation of methyl(prop-2-yn-1-yl)sulfane, which in turn was synthesized in the reaction of S-methylisothiuronium sulfate with propargyl chloride and sodium hydroxide. Based on the results of our previous works, as a catalytic system we selected CuI/NEt₃, as one of the most efficient and tolerant to a wide range of substituents. Thus, by reacting azides **1a-f** with 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne **2** in the presence of a catalytic amount of CuI and triethylamine as a co-catalyst, triazoles **3a-f** were obtained in good satisfactory yields. The reaction of 3-azidopyridine **1g** did not lead to the formation of the target 1,2,3-triazole and after the addition of the catalyst to the reaction mixture, decomposition of the azide with the release of nitrogen and subsequent tarring of the reaction mixture was shown.

The structure of triazoles **3a-f** was confirmed by NMR spectroscopy. Thus, in the ¹H NMR spectra in the range 8,21–9,08 ppm, a singlet characteristic of a proton in the position 4 of the 1,2,3-triazole ring is observed, and in the ¹³C NMR spectra the characteristic signals of carbon atoms in 1,2,3-triazole cycle are found (C_{triazole-4} in the range of 135,88–138,14 ppm and C_{triazole-5} in the range of 123,65–125,62 ppm).

Thus, in the CuAAC reaction of organic azides with 3-(methylsulfonyl)prop-1-yne, a number of new 4-(methylsulfonylmethyl)-1H-1,2,3-triazoles have been synthesized, which draw a considerable interest for further biological studies. In addition, the presence of a active methylene group in the obtained triazoles makes them the promising precursors for further modifications.

Keywords: azides, alkynes, 1,3-dipolar cycloaddition, CuAAC, click chemistry, sulfone, 1H-1,2,3-triazoles.

Стаття надійшла до редколегії 22.10.2020
Прийнята до друку 18.05.2021