

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики  
(наименование института полностью)

---

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»  
(наименование)

---

18.03.01 Химическая технология  
(код и наименование направления подготовки)

---

Химическая технология органических и неорганических веществ  
(направленность (профиль)/специализация)

---

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Разработка технологической схемы процесса азид - алкинового циклоприсоединения

Обучающийся

Д.А. Школьников

---

(И.О.Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

д.х.н., доцент, А.А. Голованов

---

(ученая степень, ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

## Аннотация

Выпускная квалификационная работа изложена на 50 страницах, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной и расчетной частей, включает 19 рисунков, 11 таблиц, 32 источника используемой литературы из них 22 иностранных источника и графическая часть на 1 листе А1.

Объект исследования – органические азиды, которые можно получить раскрытием циклопропанового фрагмента органической молекулы под действием неорганических азидов.

Целью выпускной квалификационной работы является разработка технологической схемы азид – алкинового циклоприсоединения.

Задачи работы: изучить реакцию азид – алкинового циклоприсоединения, синтезировать органические азиды, изучить методами ИК-, масс-, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии особенности молекулярного строения и основные физико-химические свойства полученных веществ, на основании полученных данных разработать технологическую схему производства органического азида.

Экспериментальная часть работы включает проведение ряда синтезов различных циклопропановых производных с азидом натрия, изучение зависимости выходов целевого продукта, подбор параметров для наилучшего выхода, а также изучение полученного кристаллического продукта методами хроматографического анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также с помощью элементного анализа. В ходе работы рассчитан материальный и тепловой балансы процесса, произведен конструкционный расчет основного аппарата – реактора идеального смешения.

## Abstract

The final qualifying work is represented on 50 pages and, consists of an introduction, a literary review, experimental and computational parts, includes 19 drawings, 11 tables, a literary list of 32 references, including 22 foreign sources, the graphic part on 1 sheet A1.

The object of research is organic azides, which can be obtained by opening a cyclopropane fragment of an organic molecule under the action of inorganic azides.

The purpose of the final qualification work is to develop a technological scheme of azide – alkyne cycloaddition.

The objectives of the graduation work include the following steps: to study the reaction of azide – alkyne cycloaddition, synthesize organic azides, to study the molecular structure features and basic physico–chemical properties of the substances obtained by IR, mass, NMR <sup>1</sup>H and NMR <sup>13</sup>C spectroscopy methods, to develop a technological scheme for the production of organic azide based on the data obtained.

The experimental part of the work includes carrying out a number of syntheses of various cyclopropane derivatives with sodium azide, studying the dependence of the yields of the target product, selecting parameters for the best yield, as well as studying the resulting crystalline product by chromatographic analysis, IR and NMR spectrometry, as well as using elemental analysis. In the course of the work, the material and thermal balances of the process were calculated and the structural calculation of the main apparatus – the reactor of ideal mixing was carried out.

## Содержание

Введение.....	5
1 Литературный обзор .....	7
1.1 Общие сведения .....	7
1.2 Механизм реакции азидирования .....	18
2 Результаты лабораторных синтезов и их обсуждение .....	20
2.1 Синтез исходных веществ.....	20
2.2 Результаты синтеза .....	22
3 Расчетно-технологическая часть .....	27
3.1 Характеристика сырья .....	27
3.2 Описание технологической карты процесса .....	28
3.3 Расчет материального баланса.....	30
3.4 Расчет теплового баланса.....	35
3.5 Технологический расчёт основного аппарата.....	40
Заключение .....	47
Список используемой литературы и используемых источников.....	48
Приложение А Технологическая схема процесса азид-алкинового циклоприсоединения.....	51

## Введение

В настоящий момент органические азиды вызывают интерес в синтетической химии и становятся важным и универсальным классом химических соединений. В частности, за последние десятилетия можно было наблюдать растущий интерес к органическим азидам из-за их огромной синтетической полезности в сочетании с их легкой доступностью различными синтетическими путями.

Органические азиды рассматриваются в качестве реакционноспособных соединений, таких как нитрены и ионы нитрения, а также богатых азотом соединений, таких как азиридины, азирины, триазолы, триазолины и триазены. Более того, органические азиды могут быть легко преобразованы в амины, изоцианаты и другие функциональные молекулы, и в последнее время они вызывают все больший интерес как ценные и универсальные реагенты в рамках концепции «клик химии».

Вместе с большим интересом к этому классу соединений в органическом синтезе, существует и потенциальная опасность, так как азиды являются взрывчатыми веществами. Многие органические соединения, содержащие азидогруппы чувствительны к тепловым и механическим воздействиям, а также являются токсичными веществами.

Данное физико – химическое свойство может быть не только минусом, но и плюсом, применяя вещество в нужном направлении. Также азиды находят применение в медицине. Одно из наиболее известных препаратов – зидовудин, который используют для лечения ВИЧ и СПИДа.

В процессе изучения этого класса веществ крайне важно изучить вопросы, связанные с безопасностью, потому что для многих соединений неизвестны концентрации, тепловые пределы приводящих к взрыву. Однако известно, что большинство азидов относят к первому и второму классу опасности.

Цель работы – разработка принципиальной технологической схемы

малотоннажного производства органических азидов на основе синтезов, проведенных в лаборатории.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить реакцию азид- алкинового циклоприсоединения,
- синтезировать органические азиды,
- изучить методами ИК-, масс-, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии особенности молекулярного строения и основные физико-химические свойства полученных веществ,
- на основании полученных данных разработать технологическую схему производства органических азидов,
- составить материальный и тепловой баланс исходя из опытов, проведенных в лаборатории,
- рассчитать и подобрать основной аппарат технологической схемы, который сможет производить 10 кг/ч органического азида.

# 1 Литературный обзор

## 1.1 Общие сведения

Азидная химия стала интересна для многих ученых, так как нашла свое применение в медицине, биологии и материаловедении. В связи с ее применением растут и производства данных веществ, которые за последние годы насчитывают объемы производства 1000 тонн в год. Существуют опасности их производства, связанные с токсичностью, иногда с термической нестабильностью, а также с возможной чувствительностью к ударам и трению. В процессе работы с азидами есть вероятность образования чрезвычайно чувствительной гидразойной кислоты ( $\text{HN}_3$ ), чья скорость детонации находится в диапазоне 8000 м/с [21].

Гидразойная кислота,  $\text{HN}_3$ , и ее соли являются очень ядовитыми соединениями с токсичностью, сравнимой с цианистым водородом. Чистая гидразойная кислота представляет собой бесцветную жидкость с сильным запахом, которая имеет тенденцию к самопроизвольному взрыву. Из-за высокого давления паров обработка  $\text{HN}_3$  в лабораторных условиях проводится либо в водном растворе, либо путем разбавления кислоты в органических растворителях [30]. Соли металлов гидразойной кислоты из свинца, серебра, ртути, меди и других тяжелых металлов очень чувствительны к внешним воздействиям и легко взрываются. В таблице 1 приведены температуры детонации некоторых азидов металлов.

Таблица 1 - Температура детонации азидов металлов

Вещество	Температура, °С
Азид серебра	297
Азид свинца	327
Азид ртути	281
Азид кадмия	291

Все азиды тяжелых металлов легко взрываются. Это специфическое свойство позволило использовать азид серебра и азид свинца в качестве первичных взрывчатых веществ в детонаторах.

Значительно более стабильными с точки зрения безопасного обращения являются азиды лития и натрия. Их и применяют в большинстве лабораторных синтезов [11]. Однако при воспламенении или воздействии сильного тепла азиды щелочных металлов быстро разлагаются с выделением больших объемов газообразного азота.

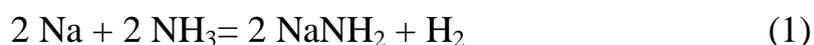
В целом, азиды металлов демонстрируют увеличение чувствительности при переходе от азидов щелочных металлов к азидам тяжелых металлов, которые являются высокочувствительными и взрывоопасными. Чувствительность азидов металлов к удару уменьшается в следующем порядке [15]:

Медь> Свинец, Ртуть> Никель> Кобальт> Марганец> Барий>  
Стронций> Кальций> Серебро> Таллий> Цинк> Литий

Однако эта последовательность чувствительности к ударам представляет собой только один тип механической стабильности. В случае чувствительности к трению этот порядок изменяется. Например, азид серебра в 10 раз более чувствителен к трению, чем азид свинца [28].

В лабораторных условиях и в промышленном синтезе используют азид натрия, в результате его устойчивости к внешним факторам, поэтому целесообразно получать. В промышленном производстве его получают двумя способами:

В 1892 был разработан двухэтапный процесс, состоящий из уравнения реакций 1,2 [32]:



При температуре 350°C расплавленный натрий реагирует с аммиаком в закрытом стальном реакторе. На второй стадии этот продукт вступает в реакцию с закисью азота с образованием азидата натрия. Этот метод очень требователен к условию влажности. Все аппараты и вещества должны быть полностью сухими, ведь даже малейшее присутствие воды приводит к бурной реакции.

Группа ученых разработала другой производственный процесс, в котором сложный эфир нитрита преобразуется в азид натрия с использованием гидразина (уравнения реакции 3,4) [22]:



В настоящий момент в мире производится около 1000 тонн в год  $\text{NaN}_3$ . При этом лидерами по объемам являются Китай, Индия, Япония и США.

Органические азиды также чувствительны к трению и ударам, а при высоких концентрациях имеют склонность к разложению со взрывом. Для азидосоединений, имеющих отношение атомов  $(\text{C} + \text{O})/\text{N} < 3$ , ожидаются бурные реакции разложения [22]. Например, азид циануровой кислоты ( $\text{C}_3\text{N}_{12}$ ) очень чувствителен к механическим воздействиям и поэтому очень легко разлагается при детонации. Хотя мощность инициирования этой детонации превышает мощность классических первичных взрывчатых веществ, до сих пор не было найдено технического применения для этого соединения из-за его высокого давления паров. Органические азиды также демонстрируют значительно более низкие температуры воспламенения по сравнению с азидатами неорганических металлов. Большинство органических азидов разлагается при температуре около 180 °C [16].

В связи с высокой чувствительностью органических азидов анализ их свойств имеет первостепенное значение для обеспечения безопасного синтеза и последующей переработки. Важно проводить тесты на чувствительность,

термоаналитические измерения на ранних стадиях каждого мелкомасштабного приготовления. Такой анализ безопасности является обязательным для синтеза новых органических азидов, чтобы решить, можно ли увеличить масштаб синтеза и возможна ли последующая обработка этого нового соединения [3]. Кроме того, рекомендовано проводить постоянные анализы безопасности также для таких богатых энергией азидов, синтез которых уже налажен в лабораториях. Незначительные различия в экспериментальной процедуре могут привести к получению продуктов с различной стабильностью.

Самым известным способом получения органических азидов из неорганических является синтез  $\text{NaN}_3$  с органической молекулой, в которой присутствует фрагмент циклопропана. При этом происходит открытие циклопропанового кольца с присоединением  $\text{N}_3^-$  [17]. В активированных циклопропанах раскрытие кольца азид-ионом обеспечивает удобный синтетический метод получения органических азидов. Первый пример такого типа реакции был описан химиками в 1985 году [20]. Было показано, что при воздействии азидата натрия в смеси вода/диоксан с дальнейшей промывкой соляной кислотой циклопропаны **1a–c** легко подвергаются нуклеофильному кольцевому раскрытию азид-ионом с образованием продуктов **2a–c** (рисунок 1).

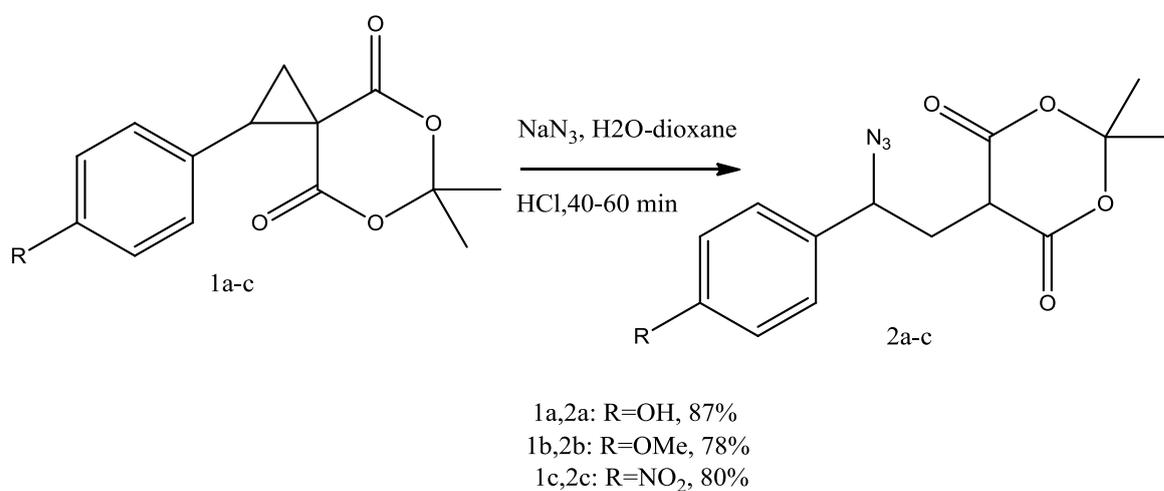
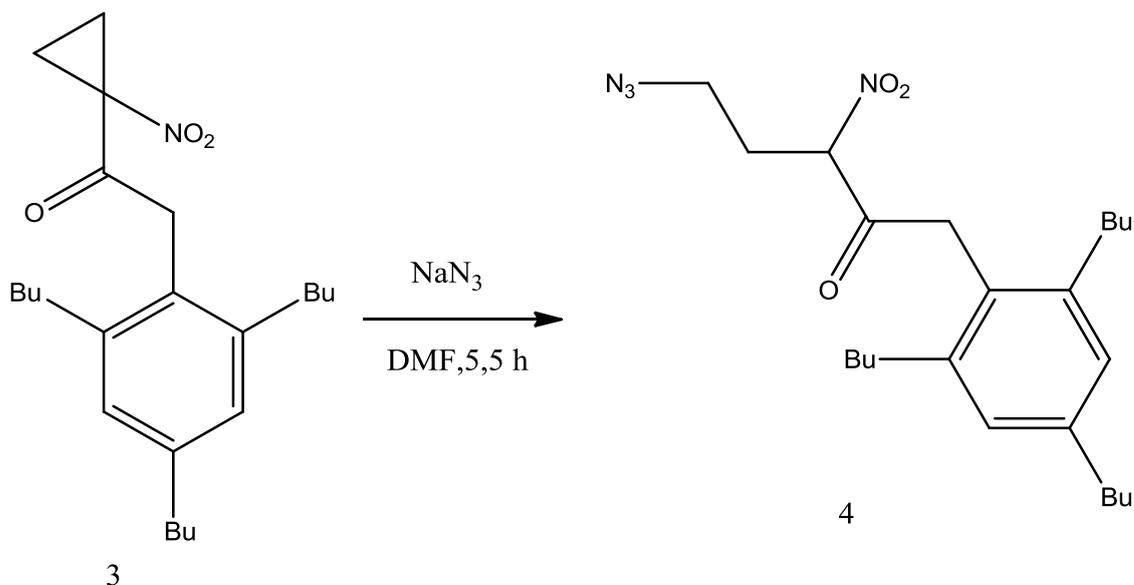


Рисунок 1 – Открытие кольца циклопропана азид-ионом

Сибак с группой ученых провел аналогичную реакцию, используя 1-нитроциклопропан-1-карбоксилат **7** с азидом натрия [31]. В этом случае для полного превращения вещества **3** в ациклический азид **4** требовалось нагревание при 60°C в диметилформамиде (DMF). Однако длительность синтеза в данной реакции увеличилась до 5,5 часов. Выход органического азиды составлял 89% (рисунок 2).



1-нитроциклопропан-1-карбоксилата азидом натрия

Рисунок 2 – Реакция раскрытия циклопропанового кольца

Другие авторы [26] определили условия, которые позволили преобразовать менее реакционноспособный диэфир **5** в ациклический азидомалонат **6**. Реакция между **5** и азидом натрия требовала длительного нагревания в N-метил-2-пирролидоне с гидрохлоридом триэтиламина (рисунок 3). Данная реакция протекала при 100°C, и длилась 18 часов. Выход продукта **6** достигал 74 %. В отсутствие Et<sub>3</sub>N·HCl **5** не превращался в **6**.

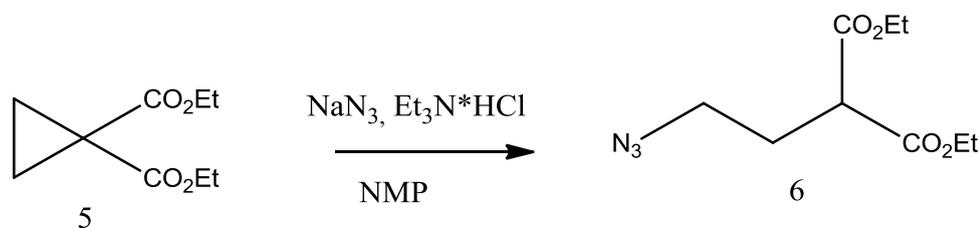
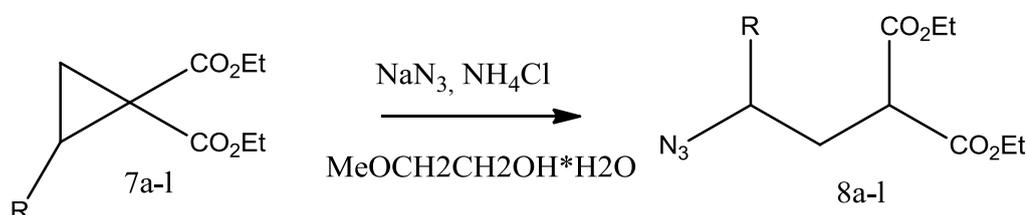


Рисунок 3 – Реакция раскрытия циклопропанового кольца диэфира азидом натрия

Группа Керра разработала удобный синтетический подход к 4-азидобутаноатам 11a–l [13] (рисунок 4).



11a,12a: R=Ph, 2h, 78%; 11b,12b: R=1-Naph, 2h, 76%; 11ñ,12ñ: R=3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 0.5h, 87%; 11d,12d: R=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 0.5h, 95%; 11e,12e: R=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2h, 62%; 11f,12f: R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2h, 60%; 11g,12g: R=4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2h, 56%; 11h,12h: R=4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2h, 46%; 11i,12i: R=Styr, 2h, 78%; 11j,12j: R=3-(N-Ts)Ind, 2h, 58%; 11k,12k: R=2-Th, 2h, 79%; 11l,12l: R=2-Fu, 2h, 63%

Рисунок 4 – Открытие кольца циклопропанкарбоновых кислот азид-ионом

Их метод включал раскрытие нуклеофильного кольца циклопропанкарбоновых кислот 7a–l азид-ионом с последующим декарбоксилированием и получением органического азидо. Аналогичные циклопропан-1,1-диэфиры не вступали в реакцию с азидом натрия в этих условиях.

На основе синтезов можно разработать общий метод раскрытия колец различных донорно–акцепторных циклопропанов азид-ионом посредством S<sub>N</sub>2-подобной реакции. Этот высоко региоселективный и стереоспецифичный процесс протекает путем нуклеофильной атаки на более замещенный атом C<sub>2</sub> циклопропана с полной инверсией конфигурации в этом

центре. Результаты подтверждают механизм  $SN_2$  и демонстрируют хорошую качественную корреляцию между относительной экспериментальной реакционной способностью циклопропанов и рассчитанными энергетическими барьерами. Реакция обеспечивает простой подход к получению различных полифункциональных азидов с высоким выходом. Синтез способен выдавать на выходе пяти-, шестичленные и семичленные N-гетероциклы, а также сложные кольцевые соединения, включая натуральные продукты и лекарства, такие как никотин и аторвастатин.

Во время поиска подходящих условий для раскрытия кольца циклопропанов с азид-ионом [23] авторы опирались на критические аспекты, которые влияют на эффективность в реакциях. С одной стороны, в большинстве реакций циклопропанов требуется активация кислоты Льюиса (LA). С другой стороны, открытие нуклеофильного кольца активированных циклопропанов в основном рассматривается как  $SN_2$ -подобный способ, в котором уходящая группа представляет собой карбанион, который стабилизируется электроноакцепторным заместителем (заместителями). В связи с этим провели первоначальные эксперименты с модельным циклопропаном **9** в присутствии LA в качестве активатора, а также в условиях, типичных для реакций  $SN_2$  (рисунок 5).

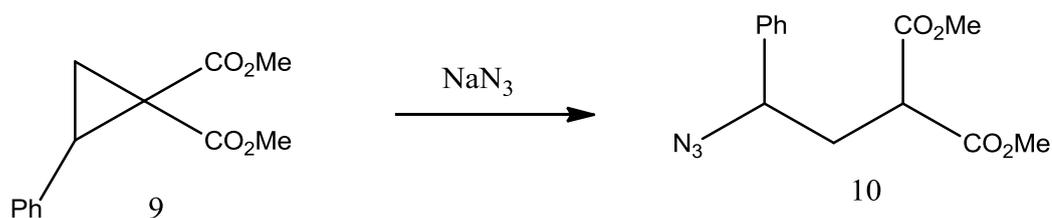


Рисунок 5 – Реакция раскрытия циклопропанового кольца азидами с изучением подходящих условий

Начали исследование с использования триметилсилилазида (TMSN<sub>3</sub>), который может служить как активирующим LA, так и источником азид-иона. Однако превращения **9** в азид **10** не наблюдалось даже при длительном

нагревании в PhCl (таблица 2, запись 1). Этот результат можно объяснить низким уровнем LA активности TMSN<sub>3</sub>. Однако, добавление TMSOTf в качестве активатора направляет эту реакцию на образование азида 10 (таблица 2, записи 2-4).

Таблица 2 – Подбор условий для проведения реакции 20 в азид 21

Опыт	XN <sub>3</sub>	Добавка	Растворитель	T, °C	T, ч	Выход, %
1	TMSN <sub>3</sub>	-	PhCl	131	8	-
2	TMSN <sub>3</sub>	TMSOTf	PhCl	131	8	40
3	TMSN <sub>3</sub>	TMSOTf	PhCl	131	10	60
4	TMSN <sub>3</sub>	TMSOTf	PhCl	131	10	66
5	NaN <sub>3</sub>	-	DMF	100	4	15
6	NaN <sub>3</sub>	EtN*HCl	DMF	50	4	-
7	NaN <sub>3</sub>	EtN*HCl	DMF	100	4	94
8	NaN <sub>3</sub>	EtN*HCl	DMF	100	9	90
9	NaN <sub>3</sub>	EtN*HCl	DMSO	100	4	92
10	NaN <sub>3</sub>	NH <sub>4</sub> Cl	DMF	100	4	86

Краткий анализ отношения 9 к TMSN<sub>3</sub> к TMSOTf показал, что 66% - это самый высокий выход 10 который может быть достигнут в этих условиях (таблица 2, запись 4), тогда как дальнейшее увеличение количества азидного источника и загрузки активатора, а также времени реакции не привело к увеличению выхода 10.

Когда использовали NaN<sub>3</sub> в N, N-диметилформамиде (DMF), типичной системе для реакции SN<sub>2</sub>, мы наблюдали только 15% превращение 9 в желаемый азид 10 (таблица 2, запись 5) и соотношение 10 к 9 не изменялись со временем или с увеличением количества NaN<sub>3</sub>. Этот результат указывает на обратимость размыкания 1-го кольца азид-ионом, который служит нуклеофилом в прямой реакции и в качестве уходящей группы при обратном нуклеофильном замещении, приводящем к замыканию трехчленного кольца.

В то время как высокая нуклеофильность азид-иона общеизвестна, его способность действовать в качестве уходящей группы в реакциях  $S_N2$  является совершенно нетипичным явлением в органический синтез. Чтобы проверить эту обратимость, обработали 11  $\text{NaN}_3$  в DMF при  $100^\circ\text{C}$  (рисунок б).

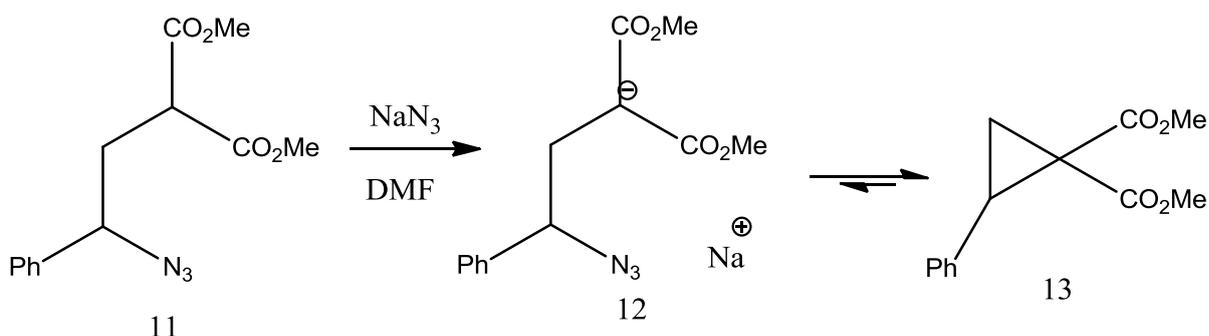


Рисунок б – Проверка обратимости размыкания кольца азид-ионом

Было обнаружено, что полученная смесь содержит циклопропан 13 и азид 11 в соотношении 85:15, что идентично полученному в реакции с  $\text{NaN}_3$

Чтобы преодолеть проблему обратимости, провели реакцию 9 с  $\text{NaN}_3$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  (таблица 2, записи 6-9), которая должна обеспечить протонирование начинающегося аниона малоната и исключить обратную реакцию. В процессе изучения при замене нуклеофила или источника протонов, температуры и продолжительности реакции показало, что оптимальными условиями реакции являются нагревание смеси 9,  $\text{NaN}_3$  и  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  в соотношении 1:2:2 в DMF при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 часов (таблица 2, запись 7) [24]. Замена ДМФ на диметилсульфоксид (ДМСО) не приводил к заметным изменениям эффективности реакции, тогда как использование  $\text{NH}_4\text{Cl}$  вместо  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  (таблица 2, запись 10) привело к снижению выхода 10 на 10%. При оптимизированных условиях реакция проводилась с использованием широкого спектра циклопропан-1,1-диэфиров 14а-о с различным спектром донорных групп, включая арилы с различными

электронными и стерическими эффектами, гетероарильные и алкенильные группы (рисунок 7).

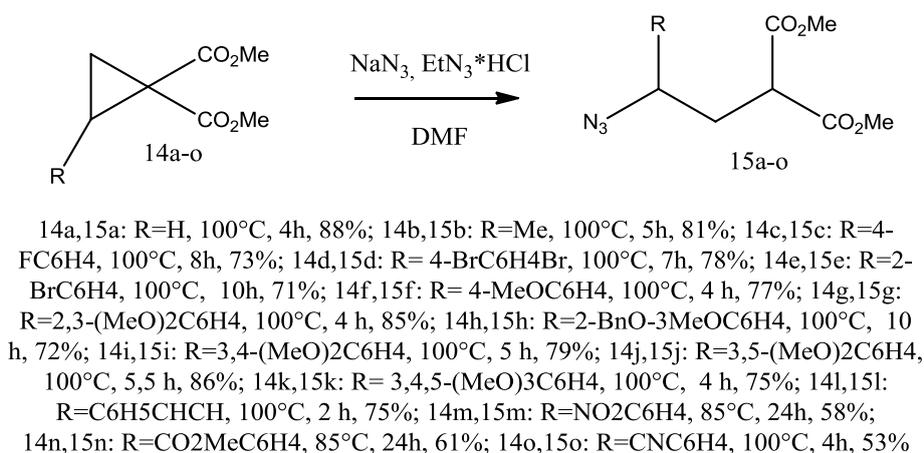


Рисунок 7 - Реакция раскрытия пропанового кольца с различными донорными заместителями

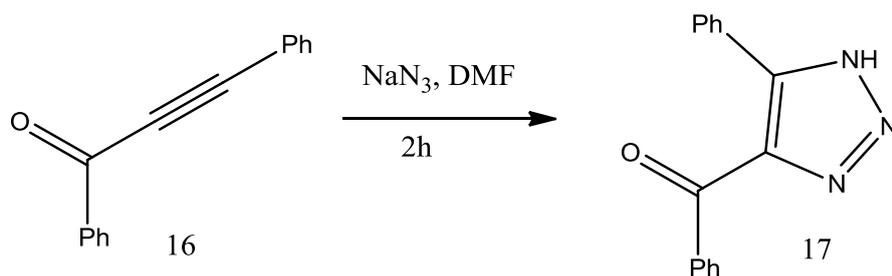
Циклопропаны 14 а–к, содержащие алкильную, галогеновую и алкоксигруппу (группы) в различных положениях ароматическое кольцо, давали соответствующие азиды 15 а–к с высокими выходами. Между тем, введение электроноакцепторных заместителей в фенильную группу, привело к некоторому снижению выхода азидов 15.

Однако присутствие тройной связи в исходной молекуле в большинстве случаев ведет реакцию по-другому направлению. Данная реакция получила название 1,3–диполярное циклоприсоединение. 1,3–Диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам хороший способ получения и создания новых химических структур с различными функциональными группами. Данный процесс соответствует законам термодинамики, хотя азиды и алкины очень селективны по своей реакционной способности. Азид – алкиновое присоединение является реакцией азидов с алкинами с получением 1,2,3–триазолов. Соединения, которые содержат триазольные фрагменты, обладают биологической активностью [25]. Из данных химических веществ получают противоопухолевые и противогрибковые компоненты [9].

«На рубеже 1950–60-х гг. Хьюсген разработал общую концепцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, одним из вариантов которого является реакция азидов с алкинами с получением триазолов. В последующие полвека эта реакция активно изучалась. Но ее широкому распространению мешало то обстоятельство, что при взаимодействии несимметричных или терминальных алкинов с азидом образуется смесь (зачастую трудноразделимая) двух изомерных триазолов. Например, в случае терминальных алкинов это 1,4- и 1,5-дизамещенные триазолы. Соотношение продуктов зависело от типов заместителей в соединениях и от условий реакции, но получить исключительно тот или иной изомер триазола не удавалось» [19].

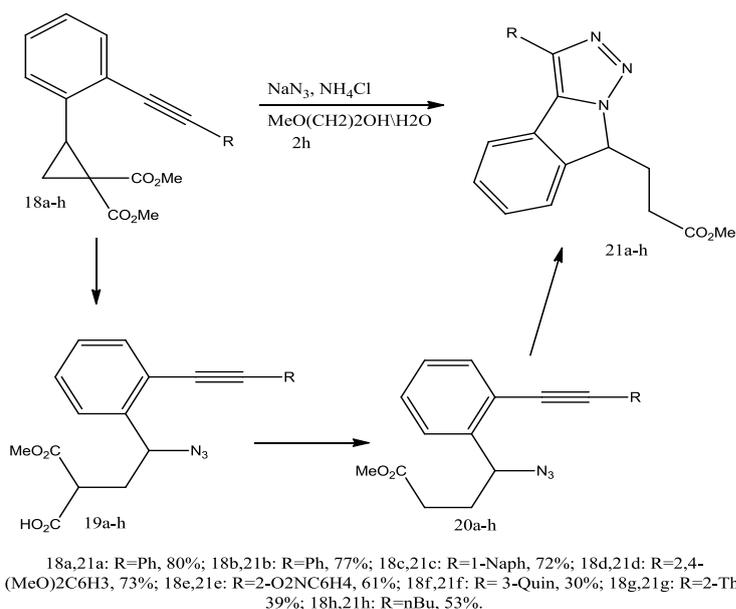
«Прорыв был осуществлен в XXI веке: в 2001 г. группами Мельдаля и Шарплесса было обнаружено, что соединения меди(I) способны эффективно катализировать эту реакцию с участием терминальных алкинов, а сама реакция становится региоспецифичной – приводит исключительно к 1,4-дизамещенным 1,2,3-триазолам. Это связано с тем, что катализ коренным образом меняет механизм реакции. Если термическое 1,3-диполярное циклоприсоединение Хьюсгена является синхронным процессом, то реакция с участием одновалентной меди протекает ступенчато» [29].

В последующие годы, различными химиками публиковались различные работы, в которых излагались возможности получения различных замещенных 1,2,3-триазолов. Авторы [27], исследовали реакцию 1,3-дифенилпропин-1-он **16** реагирует с азидом натрия в отсутствие катализаторов при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакция протекает в растворе DMFA с 99 % выходом. Продукт реакции 1,2,3-триазол **17** представляет собой чистый региоизомер (рисунок 8).



## Рисунок 8 – Синтез триазолов

Достаточно интересной является реакция, представленная авторами [14] на рисунке 9. В реакции исходные органические молекулы – монометилловые эфиры 2-(o-Alk-1-инилфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксилата 18 a-h реагируют с азидом натрия.



## Рисунок 9 – Синтез триазолов из циклопропанов

В данном случае органический азид лишь промежуточное соединение. После его образования происходит внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение между азидогруппой и тройной связью С–С с образованием триазолов 21 a-h. В данном случае присутствие циклопропанового фрагмента и алкинового фрагмента ведет к образованию, как уже было сказано ранее, 1,2,3–триазола. В промышленности в большинстве случаев 1,2,3–триазолам нашли применения в качестве ингибиторов коррозии, фотостабилизаторов и красителей.

### 1.2 Механизм реакции азидирования

Для реакции раскрытия циклопропанового кольца азидом можно предложить общий механизм реакции (рисунок 10).

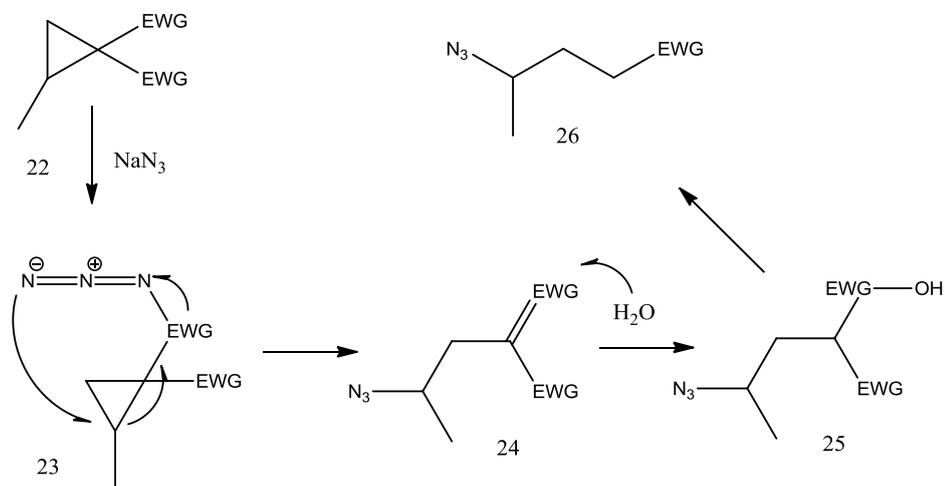


Рисунок 10 – Механизм реакции раскрытия циклопропанового кольца азидом

Он включает промежуточное образование ацилазида 23 путем соединения азиды натрия к молекуле 22. Далее молекула 23 подвергается [3,3]-сигматропной перегруппировке с образованием кетена 24. Последующий гидролиз соединения 24 ведет к образованию молекулы 25. Декарбоксилирование 25 дает конечный органический азид 26 [12]. Этот механизм хорошо согласуется с полученным стереохимическим результатом, объясняя неактивность циклопропан-1,1-диэфиров в этой реакции.

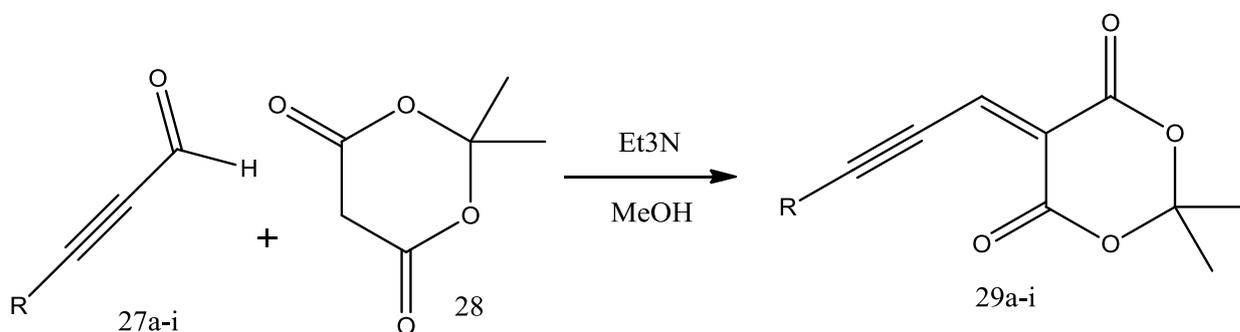
Таким образом, органические азиды, несмотря на их опасный потенциал, являются реакционноспособными веществами, которые широко применяются в химии, в некоторых случаях в медицине. Наиболее известный способ получения данного класса соединений – раскрытие циклопропанового производного под действием  $\text{NaN}_3$ .

## 2 Результаты лабораторных синтезов и их обсуждение

### 2.1 Синтез исходных веществ

В процессе синтезов под особым вниманием были ениновые соединения. Они представляют большой интерес в области органической химии, имея сопряженные двойную и тройную связи [4]. Данные структуры часто являются реагентами в 1,3-диполярном циклоприсрединении с диазосоединениями, показывая высокие выходы и возможность для получения новых структур (например, производных пиразолинов) [18].

Для синтеза конечного продукта необходимо получить промежуточные продукты. Сначала проводится конденсация Кневенагеля из общедоступных соединений 27a-i и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона 28, известного как сильная кислота мельдрума в эквимолярных количествах (рисунок 11):



27a,29a: R=Me; 27b,29b: R=Cl; 27c,29c: R=TMS; 27d,29d: R= O-CH<sub>3</sub>; 27e,29e: R=Ph;  
27f,29f: R= 4-Cl- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 27g,29g: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 27h,29h: R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 27i,29i: R=4-  
NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

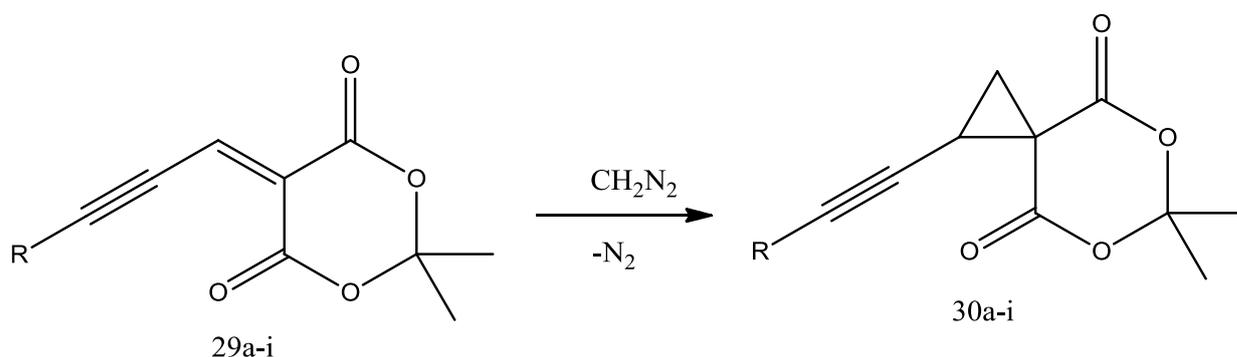
Рисунок 11 – Синтеза 2,2-диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-диона

Как было сказано ранее, для проведения процесса конденсации используются в качестве катализатора амины. В качестве условий наиболее эффективной системой оказалась Et<sub>3</sub>N в MeOH при охлаждении. После

перекристаллизации был получен светло-желтый кристаллический порошок. Выход данной реакции составляет 77 %.

Общая методика синтеза соединения 29a-i: смесь из 650 мг (5 ммоль) 27a-i и 720 мг (5 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона 28 в 1,6 мл MeOH предварительно отстаивали в ледяной бане до 0-5°C при интенсивном перемешивании. Затем добавляли 5 капель Et<sub>3</sub>N (~0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, далее образовавшийся осадок быстро фильтровали и промывали небольшим количеством холодным MeOH. Маточный раствор после фильтрации выдерживают 3-4 часов при -10 °C, так как выпадает дополнительно небольшое количество целевого продукта [19]. Фильтруют аналогично.

Следующий этап – это циклопропанирование полученного вещества 29a-i (рисунок12).



29a,30a: R=Me; 29b,30b: R=Cl; 29c,30c: R=TMS; 29d,30d: R= O-CH<sub>3</sub>; 29e,30e: R=Ph;  
29f,30f: R= 4-Cl- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 29g,30g: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 29h,30h: R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 29i,30i: R=4-  
NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

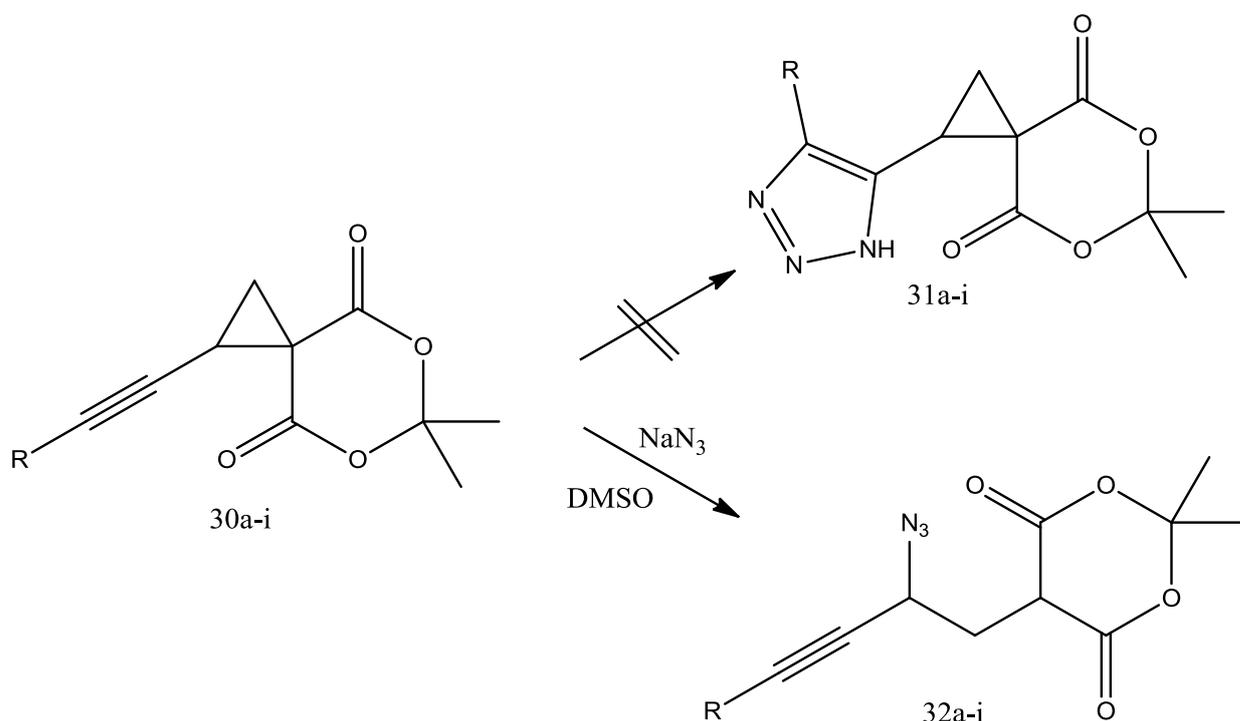
Рисунок 12 – Синтез исходных циклопропановых производных

В ениновое производное кислоты Мельдрума добавляют эфирный раствор диазометана. Ениновое производное должно быть предварительно охлаждено, как и диазометан, причем диазометан берется в 3-5 кратном избытке. После загрузки реагентов наблюдается бурное выделение азота. После этого реакционную смесь настаивают в холодильнике при 0-5 °C.

После чего полученное спироциклическое соединение очищается от эфира.

## 2.2 Результаты синтеза

В процессе лабораторного синтеза ожидалось получение 1,2,3-триазола с участием в реакции тройной связи и образованием цикла. Однако, реакция пошла по-другому. В качестве конечного вещества был получен органический азид (рисунок 13).



30a,31a,32a: R=Me; 30b,31b,32b: R=Cl; 30c,31c,32c: R=TMS; 30d,31d,32c: R= O-CH<sub>3</sub>;  
30e,31e,32e: R=Ph; 30f,31f,32f: R= 4-Cl- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 30g,31g,32g: R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
30h,31h,32h: R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 30i,31i,32i: R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Рисунок 13 – Синтез органического азида

Азид натрия вступал в реакцию с циклопропановым производным при добавлении растворителя DMSO и поддержании постоянной температуры 55°C. Синтез протекает при интенсивном перемешивании всей смеси. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии. Реакция полностью заканчивается после 2 часов. Продуктом реакции стал

органический азид, который подкисляют раствором соляной кислоты в воде до pH 5-6 (выход продукта реакции доходит до 100%), фильтруют и на завершающем этапе перекристаллизовывают, при этом требуется дополнительная осушка, чтобы исключить попадания этанола в кристаллическую решетку органического азиды.

Состав синтезированных соединений подтверждался методом элементного анализа (таблица 3)

Таблица 3 – Характеристики соединений 29 a-j

Соединение	Брутто-формула	С		Н	
		Найдено, %	Вычислено, %	Найдено, %	Вычислено, %
29 a	$C_{11}H_{13}N_3O_4$	-	-	-	-
29 b	$C_{10}H_{10}N_3O_4Cl$	63,26	63,06	4,45	4,30
29 c	$C_{13}H_{19}N_3O_4Si$	50,47	50,25	6,19	6,47
29 d	$C_{11}H_{13}N_3O_5$	-	-	-	-
29 e	$C_{16}H_{15}N_3O_4$	61,34	61,38	4,83	4,96
29 f	$C_{16}H_{15}N_3O_4Cl$	-	-	-	-
29 g	$C_{17}H_{15}N_3O_5$	59,47	59,66	4,99	5,14
29 h	$C_{17}H_{15}N_3O_4$	62,38	61,02	5,23	5,16
29 i	$C_{16}H_{15}N_4O_6$	-	-	-	-
29 j	$C_{14}H_{14}N_3O_4S$	52,66	52,55	4,10	4,16

Строение синтезированных соединений возможно предположить из их спектральных характеристик. Особое место в подтверждении структуры соединений имеет ИК-спектроскопия. ИК спектры, полученных органических азидов 32a и 32i изображены на рисунках 14-15.

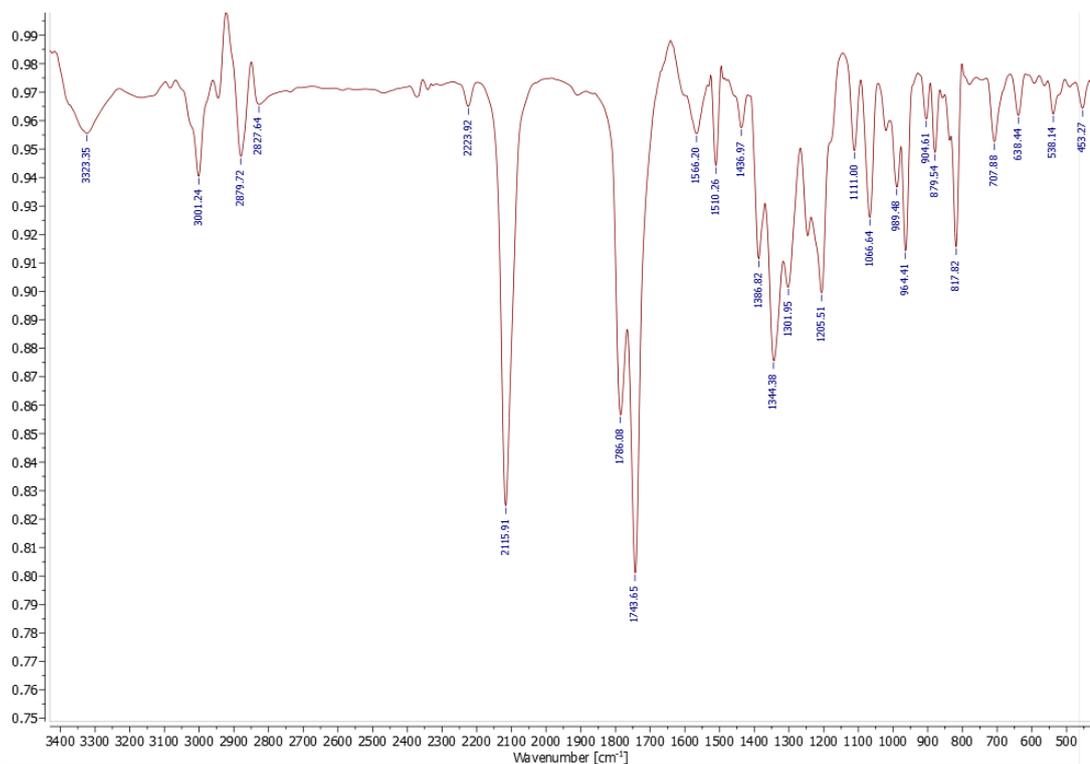


Рисунок 14 – ИК спектр 5-(2-азидопент-3-ин-1ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона 32a в таблетке КВr

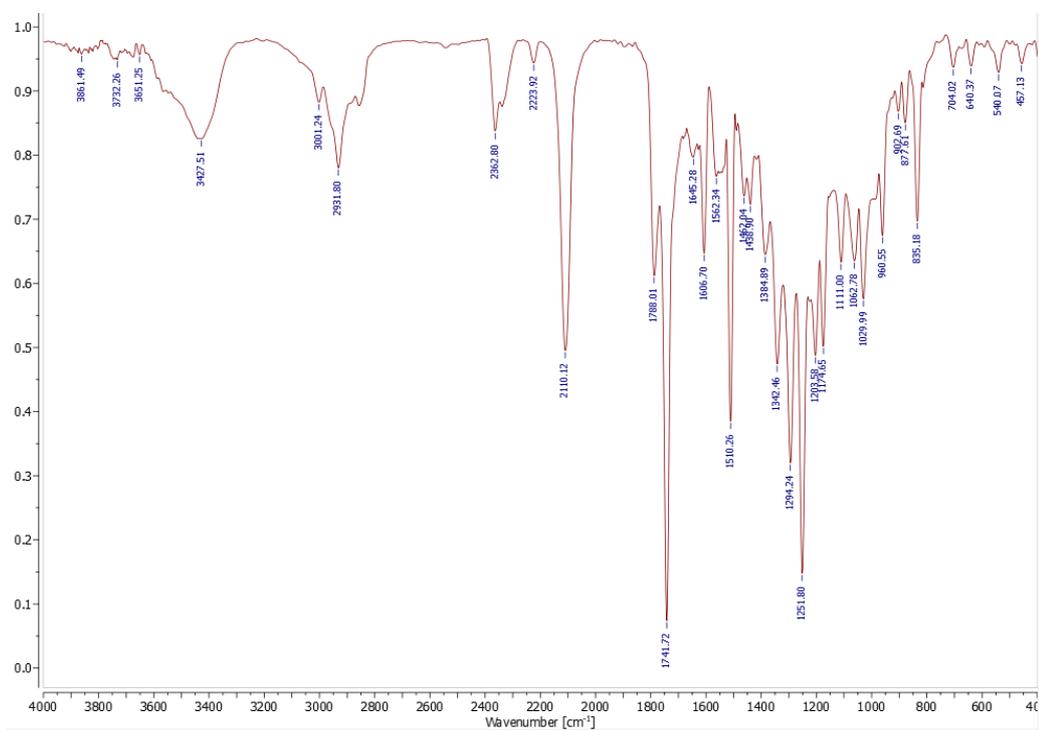


Рисунок 15 – ИК спектр 5-(2-азидо-4-метоксибут-3-ин-1ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона 29 d в таблетке КВr

В представленных спектрах присутствует интенсивная полоса для азидной группы при 2200-2100  $\text{cm}^{-1}$  для соединений 32, a-d. Карбонильная группа проявляется интенсивными полосой при 1800-1700  $\text{cm}^{-1}$  для соединений 32, a-d. Полосы для тройной связи представлены интенсивными полосами при 2300-2200  $\text{cm}^{-1}$

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединение 32 с (рисунок 16) метиленовые протоны сильной части молекулы проявляются в виде сигнала при 0,1 ppm. Два синглета при 0,9 и 1,1 ppm. соответствуют метиленовым протонам в фрагменте кислоты Мельдрума. Данные по ЯМР  $^1\text{H}$ :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  4.79 – 4.71 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.13 (s, 9H).

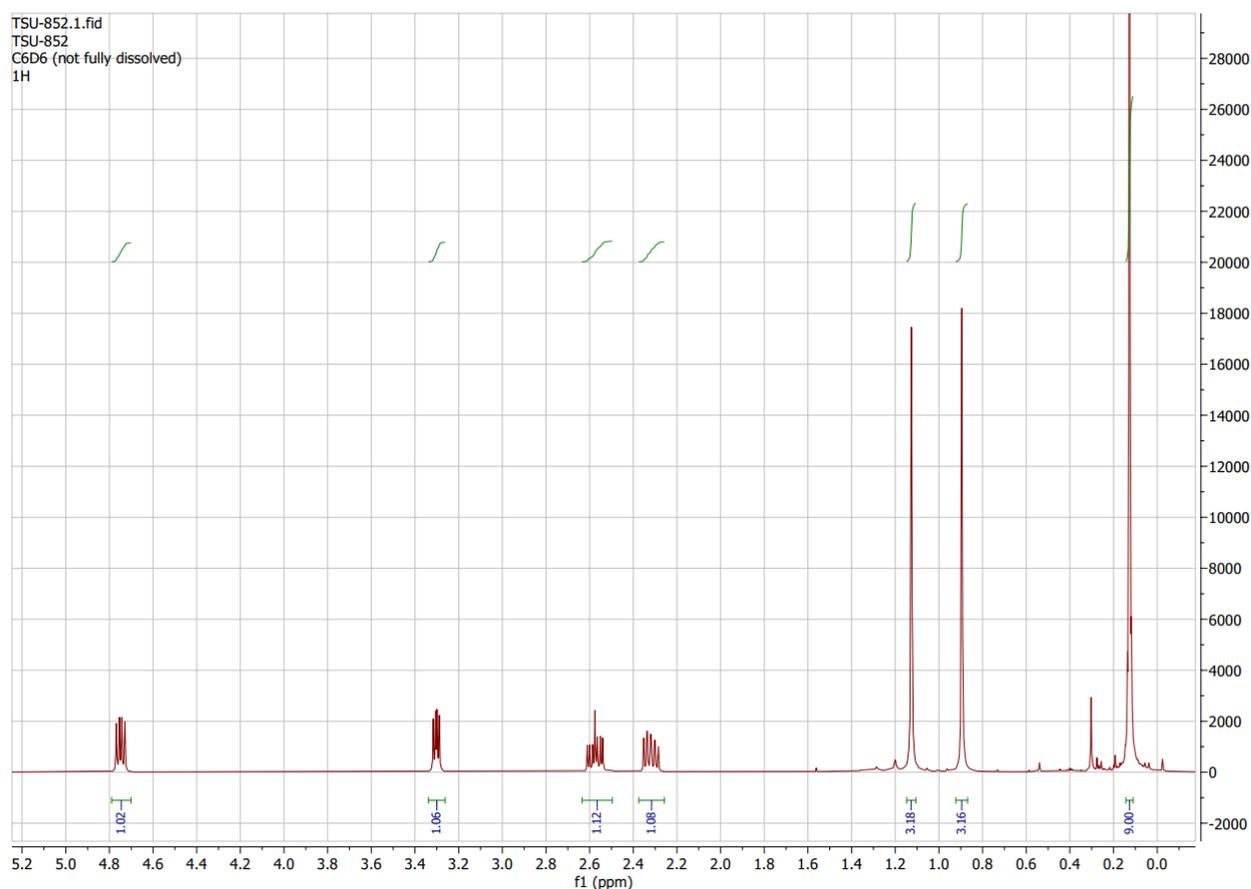


Рисунок 16 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения 29 с, растворитель – бензол

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  представлено соединение 32 с (рисунок 17). Растворителем является пик в диапазоне 125-130 ppm. Синглет при 0 ppm. показывает наличие кремния в молекуле. Остальные 11 пиков соответствуют 11 углеродам в соединении 29 с. Данные по ЯМР  $^{13}\text{C}$ :  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  164.32, 163.96, 127.93, 127.69, 127.45, 104.28, 99.41, 93.59, 50.96, 42.56, 31.85, 27.59, 25.21, 25.17, -0.58.

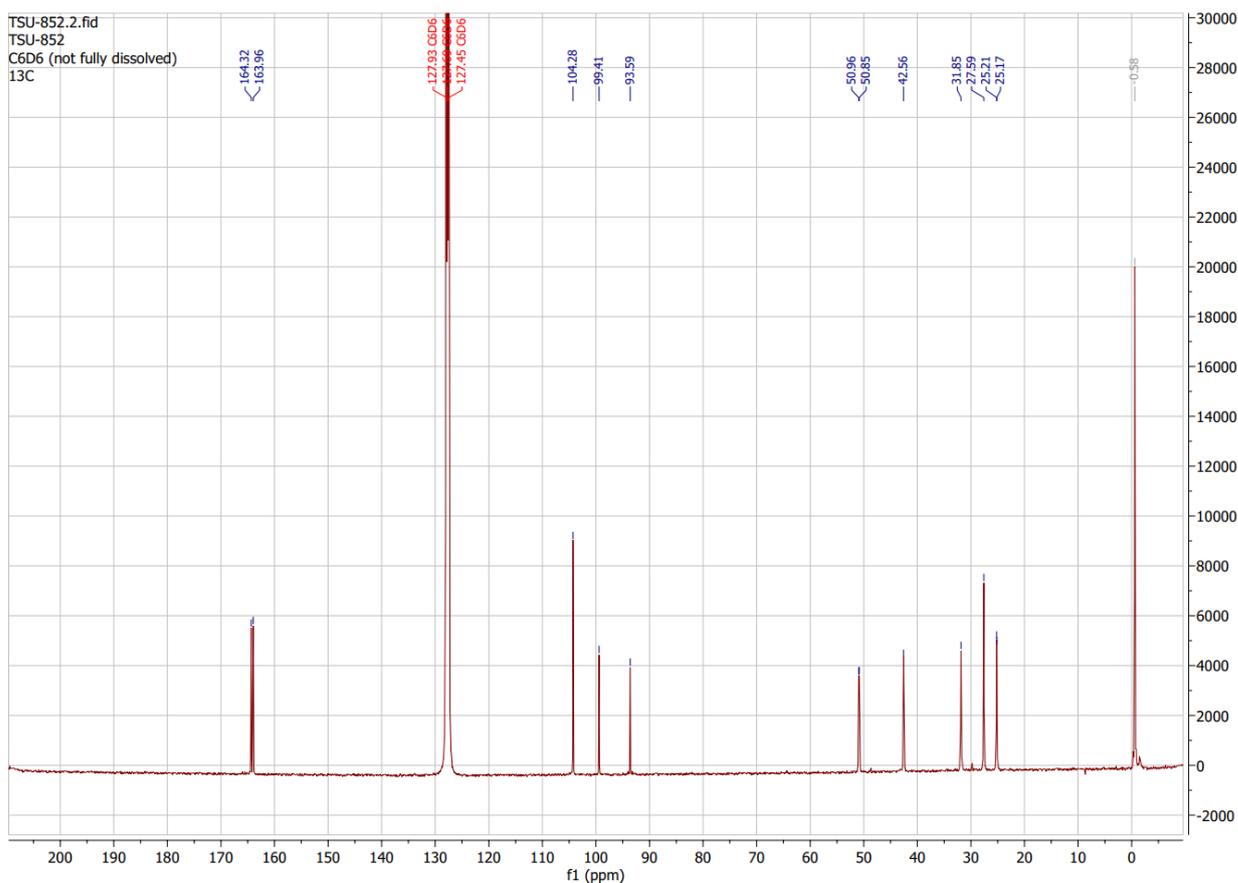


Рисунок 17 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр соединения 29 с, растворитель – бензол

Таким образом, в результате лабораторных работ получилось синтезировать ряд органических азидов, а также доказать их структуру путем элементного анализа, ИК-спектроскопии и ЯМР спектроскопии.

### 3 Расчетно-технологическая часть

#### 3.1 Характеристика сырья

Для работы с соединениями, участвующими в синтезе необходимо знать физико–химические свойства этих веществ. В таблице 4 указаны все характеристики сырья.

Таблица 4 – Физико-химические характеристики сырья

Наименование сырья, материалов	Показатели по стандарту	Регламентируемые показатели с допустимыми отклонениями
Этиловый спирт( $C_2H_5OH$ )	Внешний вид	Прозрачная жидкость
	Токсичность	Не токсичен [10]
	Температура плавления	-114 °С
	Температура кипения	78,4 °С
	Смешиваемость	Смешивается с водой, ацетоном, хлороформом, бензолом
	Воспламеняемость	Горюч, легковоспламеняем
Азид натрия $NaN_3$	Внешний вид	Бесцветная соль
	Токсичность	Высокотоксичен [1]
	Температура плавления	275 °С
	Температура кипения	300 °С, разложение
	Плотность	1,846 г/см <sup>3</sup>
	Молекулярная масса	65,01 г/моль
	Растворимость	Растворяется в воде, аммиаке. ДМФ, ДМСО Плохо растворяется в этаноле Нерастворим в эфире
6,6-диметил-1-(фенилэтинил)- 5,7-диоксапиро[2,5]октан- 4,8-дион ( $C_{16}H_{14}O_4$ )	Внешний вид	Бесцветные кристаллы
	Молекулярная масса	270,284 г/моль

Продолжение таблицы 4

Наименование сырья, материалов	Показатели по стандарту	Регламентируемые показатели с допустимыми отклонениями
Диметилсульфоксид (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	Внешний вид	Бесцветная жидкость
	Молекулярная масса	78,13 г/моль
	Плотность	1,1004 г/см <sup>3</sup>
Диметилсульфоксид (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	Температура кипения	189 °С
	Растворимость	Растворяется в воде, этаноле, бензоле, хлороформе[6]
Раствор HCl в воде	Внешний вид	Бесцветная жидкость
	Запах	Резкий запах
	Класс соединения	Кислота
	Токсичность	Токсична

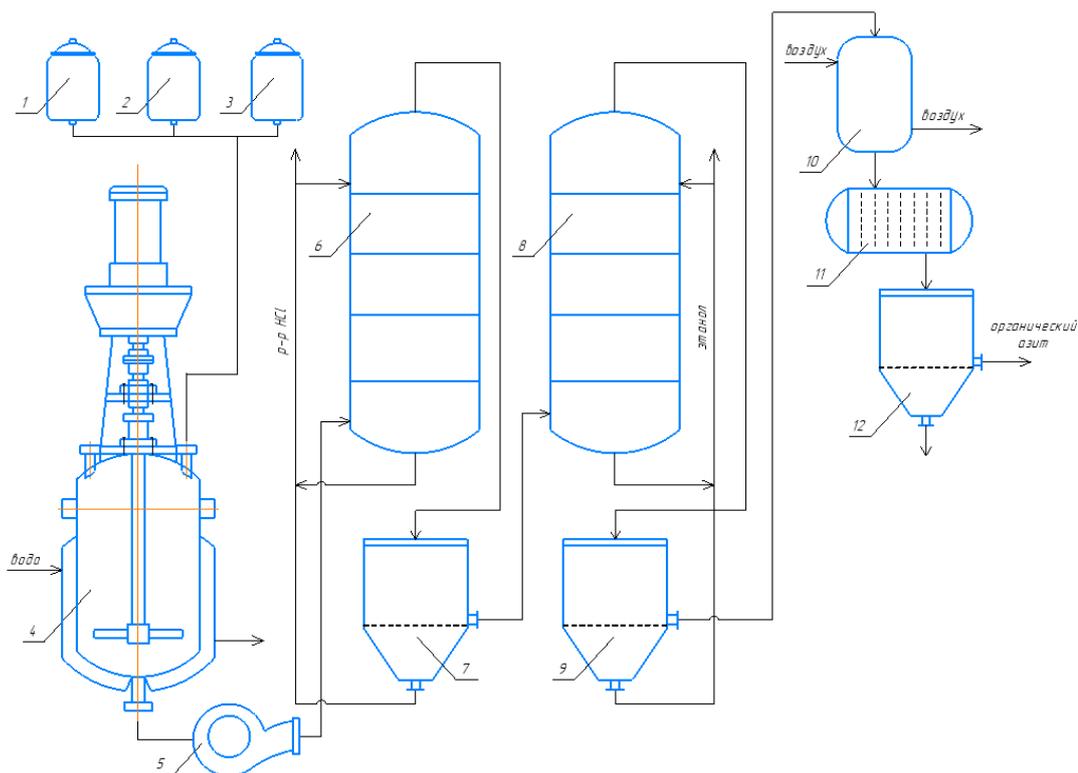
### 3.2 Описание технологической карты процесса

В результате реакции азид натрия с циклопропановым производным 28 е в присутствии DMSO образуется продукт, который требует промывки и перекристаллизации. Поэтому в технологическую схему добавлен блок перекристаллизации, выделения и сушки целевого продукта. Технологическая карта процесса представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Технологическая карта 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона

Наименование операции	Температурный режим, °С
Загрузка азид натрия	20-25
Загрузка 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксапиро[2,5]октан-4,8-диона	20-25
Загрузка DMSO	20-25
Выдержка при перемешивании – 2 часа	55
Отделение образовавшегося осадка посредством фильтрования и промывки	20-25
Перекристаллизация	20-25

Разработанная технологическая схема производства органических азидов изображена на рисунке 18.



1,2,3-мерники; 4-реактор; 5-насос; 6,8-промывочные колонны; 7,9,12-фильтры; 10-осушитель; 11-кристаллизатор

Рисунок 18 – Технологическая схема производства органического азида

Данная схема универсальна и применима для синтеза органических азидов 29 а-ж путем раскрытия циклопропановой части органической молекулы.

Исходное сырье поступает в определенных количествах из мерников 1,2,3 в реактор идеального смешения 4, снабженным мешалкой с рубашкой. В аппарат поступают азид натрия, 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксапиро [2,5] октан-4,8-дион и растворитель DMSO.

Процесс протекает при постоянном перемешивании и постоянной температуре 55 °С в течение 2 часов. Полученный продукт с помощью насоса 5 поступает снизу промывочной колонны 6, где осуществляется массообменный процесс с раствором соляной кислоты, который подается сверху колонны. После массообменного процесса продукт выходит сверху

колонны и попадает на фильтр 7, который задерживает продукт. Кислота выходит снизу колонны и возвращается обратно в процесс (наверх колонны). Часть кислоты уходит на очистку. Отфильтрованный остаток поступает в еще одну промывочную колонну 8, где промывка осуществляется уже этанолом. Снова осуществляется процесс, описанный ранее.

На выходе также расположен фильтр 9 для задержки смолообразного продукта. Продукт желтого цвета далее отправляется на осушку воздухом в аппарат 10. Для получения чистого органического азида далее расположен кристаллизатор 11. После смесь идет на фильтр, где белые кристаллы 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона 29 е задерживаются на фильтре и отправляется на склад.

### 3.3 Расчет материального баланса

Произведем расчет материального баланса процесса получения 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона из азид натрия и 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро [2,5] октан-4,8-диона. Для этого используем экспериментально полученные данные лабораторного исследования (рисунок 19).

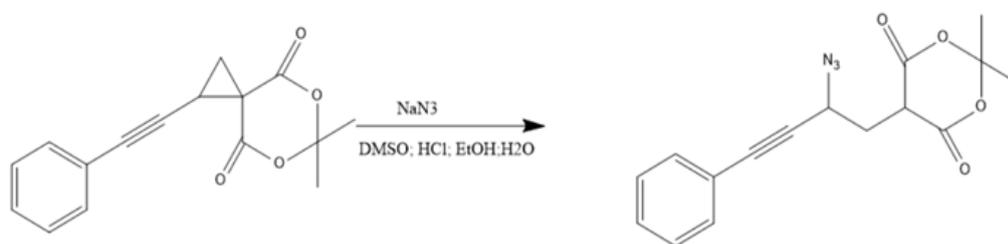


Рисунок 19 – Получение 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона из азид натрия и 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро [2,5] октан-4,8-диона

Сведем известные данные в таблицу 6.

Таблица 6 – Исходные данные для расчета материального баланса реакции получения 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона

Вещество	Масса, мг
Азид натрия	24
DMSO	1650
6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-дион	100
Вода	5000
Этанол	1184
Раствор HCl	1536
Итого:	9494

Рассчитаем долю каждого компонента реакционной смеси. Общую массу смеси примем за 100%. Далее рассчитываем содержание каждого исходного компонента отдельно в смеси по следующей формуле 5:

$$w_{\text{компонента}} = \frac{m_{\text{комп}}}{m_{\text{смеси}}} \cdot 100\% \quad (5)$$

Поставляем в формулу 5 наши значения:

$$w_{\text{6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона}} = \frac{100 \cdot 100}{9494} = 1,05\%$$

$$w_{\text{азид натрия}} = \frac{24 \cdot 100}{9494} = 0,25\%$$

$$w_{\text{раствор HCl}} = \frac{1536 \cdot 100}{9494} = 16,18\%$$

$$w_{\text{DMSO}} = \frac{1650 \cdot 100}{9494} = 17,38\%$$

$$w_{\text{воды}} = \frac{5000 \cdot 100}{9494} = 52,67\%$$

$$w_{\text{этанола}} = \frac{1184 \cdot 100}{9494} = 12,47\%$$

По данным тонкослойной хроматографии, реакция протекает в течение 2 часов, исходный азид натрия реагирует полностью с 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро [2,5] октан-4,8-дионом при конверсии 100%.

Далее рассчитываем количество органического азида, которое образовалось в результате реакции. По уравнению реакции все исходные компоненты берутся в отношении 1:1.

Определяем количество моль компонентов по исходному 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро [2,5] октан-4,8-диону по формуле 6:

$$n = m/M \quad (6)$$

Подставим в формулу 6 наши значения:

$$n = 100/270 = 0,37 \text{ г/моль}$$

Рассчитываем теоретическую массу 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола по формуле 7:

$$m = n \cdot M \quad (7)$$

Подставляем в формулу 7 наши значения:

$$m = 0,37 \cdot 313 = 115,81 \text{ г}$$

Однако на практике удалось получить 90 мг органического азида, значит потери рассчитываются по формуле 8:

$$m_{\text{потерь}} = m - m_{\text{на практике}} \quad (8)$$

Подставляем в формулу 8 наши значения:

$$m_{\text{потерь}} = 115,81 - 90 = 25,81 \text{ мг}$$

Рассчитываем теоретическую массу NaCl по формуле 9:

$$m = n \cdot M \quad (9)$$

Подставляем в формулу 9 наши значения:

$$m = 0,37 \cdot 58,5 = 21,645 \text{ г}$$

Так как HCl взят в избытке, то рассчитываем количество вступившей в реакцию кислоты по формуле 10:

$$m = n \cdot M \quad (10)$$

Подставляем в формулу 10 наши значения:

$$m = 0,37 \cdot 36,5 = 13,5 \text{ г}$$

Определим содержание каждого компонента в статье расхода по формуле 11:

$$W_{\text{компонента}} = \frac{m_{\text{комп}}}{m_{\text{смеси}}} \cdot 100\% \quad (11)$$

Подставим в формулу 11 наши значения:

$$W_{6,6\text{-диметил-1-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона}} = \frac{90 \cdot 100}{9494} = 0,95\%$$

$$W_{\text{потери}} = \frac{25,81 \cdot 100}{9494} = 0,30\%$$

$$W_{\text{NaCl}} = \frac{21,645 \cdot 100}{9494} = 0,23\%$$

$$W_{\text{DMSO}} = \frac{1650 \cdot 100}{9494} = 17,38\%$$

$$W_{\text{воды}} = \frac{5000 \cdot 100}{9494} = 52,67\%$$

$$W_{\text{этанола}} = \frac{1184 \cdot 100}{9494} = 12,47\%$$

$$W_{\text{непрореагировавший HCl}} = \frac{(1536 - 13,5) \cdot 100}{9494} = 16,03\%$$

Все получившиеся результаты свели в таблицу 7.

Таблица 7 – Материальный баланс получения 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона

Приход			Расход		
Вещество	т, мг	ω, %	Вещество	т, мг	ω, %
Азид натрия	24	0,25	5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион 29 е	90	0,95
6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-дион 28 е	100	1,05	NaCl	21,645	0,23
Раствор HCl	1536	16,18	Раствор HCl	1522,5	16,03
Вода	5000	52,67	Вода	5000	52,67
Этанол	1184	12,47	Этанол	1184	12,47
DMSO	1650	17,38	DMSO	1650	17,38
-	-	-	Потери	25,81	0,30
Итого:	9494	100	Итого:	9494	100

Делаем перерасчет материального баланса на получение 10 кг органического азиды в час и сводим итоги в таблицу 8.

Таблица 8 – Материальный баланс получения 10 кг/ч 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона

Приход			Расход		
Вещество	м, кг/ч	ω, %	Вещество	м, кг/ч	ω, %
Азид натрия	2,667	0,25	Органический азид	10	0,95
6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксапиро[2,5]октан-4,8-дион	11,111	1,05	NaCl	2,405	0,23
Раствор HCl	170,667	16,18	Раствор HCl	170,667	16,03
Вода	555,556	52,67	Вода	555,556	52,67
Этанол	131,556	12,47	Этанол	131,556	12,47
DMSO	183,333	17,38	DMSO	183,333	17,38
-	-	-	Потери	2,878	0,30
Итого:	1054,89	100	Итого:	1054,89	100

### 3.4 Расчет теплового баланса

Температура исходных компонентов на входе в реактор – 328 К

Температура продуктов на выходе из реактора – 328 К

Так как процесс изотермический, то уравнение теплового баланса будет выглядеть следующим образом, представленным в уравнении 12:

$$Q_{\text{вх}} = Q_{\text{вых}} + Q_{\text{потерь}} + Q_{\text{реак}} \quad (12)$$

где  $Q_{\text{вх}}$  – количество тепла, поступившего в реактор вместе с исходными компонентами;

$Q_{\text{реак}}$  – количество тепла, которое поглощается или выделяется в результате реакции;

$Q_{\text{вых}}$  – количество тепла, выходящее из реактора с продуктами

процесса.

В результате нехватки данных, в связи с первичным получением соединения, неизвестны некоторые стандартные величины, например, количество тепла, которое поглощается или выделяется в результате реакции. Поэтому в расчете теплового баланса найдены величины, которые можно рассчитать.

Запишем в таблицу 9 теплоемкости компонентов и химических связей.

Таблица 9 – Зависимость удельной теплоемкости химических связей от температуры и данные удельной теплоемкости при данной температуре

Химическая связь	$C_p = f(T)$	$C_p = f(328), \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}}$
C-H	$-0,139+0,168 \cdot 10^{-3} \cdot T+0,447 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	-0,036
C-N	$1,016+1,663 \cdot 10^{-3} \cdot T-0,723 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	1,484
C=O	$0,256+2,345 \cdot 10^{-3} \cdot T-1,009 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	1,025
C-O	$0,173+1,856 \cdot 10^{-3} \cdot T-0,894 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	0,686
C-C	$0,231+2,129 \cdot 10^{-3} \cdot T-0,966 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	0,825
N-H	$0,873+1,321 \cdot 10^{-3} \cdot T-0,846 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	1,215
N-N	$1,534+2,867 \cdot 10^{-3} \cdot T-1,182 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	2,347
N=N	$1,767+2,978 \cdot 10^{-3} \cdot T-1,364 \cdot 10^{-6} \cdot T^2$	2,744
Компонент	-	-
NaN <sub>3</sub>	-	55,78
NaCl	-	6,768
Вода	-	4,27
Этанол	-	2,013
DMSO	-	7,326
HCl	-	0,76

Рассчитаем количество тепла, поступающего на входе по формулам 13,14:

$$Q_{\text{вх}} = Q_{\text{циклопропановое производное}} + Q_{\text{NaN}_3} + Q_{\text{DMSO}} + Q_{\text{H}_2\text{O}} + Q_{\text{этанол}} + Q_{\text{HCl}} \quad (13)$$

$$Q_i = G_i \cdot C_{pi} \cdot T_i \quad (14)$$

Для расчета удельной теплоемкости 6,6 – диметил – 1 – (фенилэтинил) – 5,7 – диоксаспиро[2,5]октан – 4,8 – диона распишем его на составляющие. Молекула состоит из бензола, ацетилен, циклопропана, 6 связей С-Н, 4 связи С-О и 2 связи С=О.

Используя правило аддитивности для теплоемкостей опираясь на формулу 13, получим формулу 15, для данного продукта:

$$Q_{6,6\text{-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона}} = C_{\text{бензол}} + C_{\text{ацетилен}} + C_{\text{циклопропан}} + 6 \cdot C_{\text{C-C}} + 6 \cdot C_{\text{C-H}} + 4 \cdot C_{\text{C-O}} + 2 \cdot C_{\text{C=O}} \quad (15)$$

Подставим в формулу 15 наши значения:

$$Q_{6,6\text{-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона}} = 0,419 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} + 0,362 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} + 0,576 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} + 6 \cdot \left( -0,036 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + 4 \times \left( 0,686 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + 2 \cdot \left( 1,025 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + 6 \cdot \left( 0,825 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) = 10,885 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}}$$

$$Q_{6,6\text{-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона}} = 11,111 \text{ кг/ч} \cdot 10,885 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328 \text{ К} = 39669,38 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{NaN}_3} = 2,667 \frac{\text{кг}}{\text{ч}} \cdot 55,78 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328 \text{ К} = 48795,01 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{DMSO}} = 183,333 \text{ кг/ч} \cdot 7,326 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328 \text{ К} = 440536,00 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{H}_2\text{O}} = 555,556 \text{ кг/ч} \cdot 4,27 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328 \text{ К} = 778089,51 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{этанол}} = 131,556 \text{ кг/ч} \cdot 2,013 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328 \text{ К} = 86861,69 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{HCl}} = 170,667 \text{ кг/ч} \cdot 0,76 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328 \text{ К} = 42543,87 \text{ кДж/ч}$$

Подставляем наши данные в формулу 13:

$$Q_{\text{вх}} = 39669,38 \text{ кДж/ч} + 48795,01 \text{ кДж/ч} + 440536,00 \text{ кДж/ч} + \\ + 778089,51 \text{ кДж/ч} + 86861,69 \text{ кДж/ч} + 42543,87 \text{ кДж/ч} = \\ = 1436495,46 \text{ кДж/ч.}$$

Количество тепла на выходе можно рассчитать по формулам 16,17:

$$Q_{\text{вых}} = \sum Q_i \quad (16)$$

$$Q_{\text{вых}} = Q_{\text{органический азид}} + Q_{\text{NaCl}} + Q_{\text{HCl}} + Q_{\text{H}_2\text{O}} + Q_{\text{этанол}} + Q_{\text{DMSO}} + \\ + Q_{\text{потерь}} \quad (17)$$

Органический азид состоит из бензола, 8 связей С-С, ацетилена, 10 связей С-Н, 4 связи С-О, 2 связей С=О, 1 связи С-Н, 2 связей N=N.

Используя правило аддитивности, удельная теплоемкость имеет следующую формулу 18:

$$Q_{\text{органический азид}} = C_{\text{бензол}} + 8 \cdot C_{\text{С-С}} + C_{\text{ацетилена}} + \\ + 10 \cdot C_{\text{С-Н}} + 4 \cdot C_{\text{С-О}} + 2 \cdot C_{\text{С=О}} + C_{\text{С-Н}} + 2 \cdot C_{\text{N=N}} \quad (18)$$

Подставим в формулу 17 и 18 наши значения:

$$Q_{\text{органический азид}} = 0,419 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} + 8 \cdot 0,825 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} + 0,362 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} + 10 \times \\ \times \left( -0,036 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + 4 \cdot \left( 0,686 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + 2 \cdot \left( 1,025 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + \\ + \left( 1,484 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \right) + 2 \cdot 2,744 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} = 18,787 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \\ Q_{\text{органический азид}} = 18,787 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 10 \text{ кг/ч} \cdot 328 \text{ К} = 61621,36 \text{ кДж/ч} \\ Q_{\text{NaCl}} = 6,768 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 2,405 \text{ кг/ч} \cdot 328 \text{ К} = 5338,87 \text{ кДж/ч} \\ Q_{\text{потерь}} = 18,787 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 2,878 \text{ кг/ч} \cdot 328 \text{ К} = 17734,63 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{HCl}} = 170,667 \text{ кг/ч} \cdot 0,76 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328\text{К} = 42543,87 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{H}_2\text{O}} = 555,556 \text{ кг/ч} \cdot 4,27 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328\text{К} = 778089,51 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{этанол}} = 131,556 \text{ кг/ч} \cdot 2,013 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328\text{К} = 86861,69 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{DMSO}} = 183,333 \text{ кг/ч} \cdot 7,326 \frac{\text{кДж}}{\text{кг} \cdot \text{К}} \cdot 328\text{К} = 440536,00 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{\text{вых}} = 61621,36 \text{ кДж/ч} + 5338,87 \text{ кДж/ч} + 17734,63 \text{ кДж/ч} \\ + 42543,87 \text{ кДж/ч} + 778089,51 \text{ кДж/ч} + 86861,69 \text{ кДж/ч} \\ + 440536,00 \text{ кДж/ч} = 1432725 \text{ кДж/ч}$$

Результаты вычислений заносим в таблицу 10.

Таблица 10 – Тепловой баланс

Приход		Расход	
Вещество	Q, кДж/ч	Вещество	Q, кДж/ч
Азид натрия	48795,01	Органический азид	61621,36
6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксапиро[2,5]октан-4,8-дион	39669,38	NaCl	5338,87
Раствор HCl	42543,87	Раствор HCl	42543,87
Вода	778089,51	Вода	778089,51
Этанол	86861,69	Этанол	86861,69
DMSO	440536,00	DMSO	440536,00
-	-	Потери	17734,63
Итого:	1436495,46	Итого:	1432725,93

Произведем перерасчет теплового баланса в энергетический (из кДж/ч в кВт), взяв в расчет соотношение  $1 \text{ кДж/ч} = 2,778 \cdot 10^{-4} \text{ кВт}$ . Данные перенесем в таблицу 11.

Таблица 11 – Энергетический баланс

Приход		Расход	
Тепловой поток	кВт	Тепловой поток	кВт
$Q_{вх}$	399,06	$Q_{вых}$	398,01

### 3.5 Технологический расчёт основного аппарата

Рассчитываем реактор идеального смешения.

1. Объём реакционной зоны аппарата находят по формуле 19 [5]:

$$V_p = V_{сут} \cdot \frac{\tau}{24k_{зап}} \quad (19)$$

где  $V_{сут}$  - суточный объём перерабатываемых веществ м<sup>3</sup>/сут;

$k_{зап}$  – степень заполнения аппарата;

$V_p$  – объём реакционной зоны, м<sup>3</sup>;

$\tau$  – время пребывания реагентов в аппарате, с.

В реактор идеального смешения подаются 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксапирано [2,5] октан-4,8-дион, азид натрия и DMSO [7].

$$\begin{aligned}
 m_{6,6\text{-дметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксапирано[2,5]октан-4,8-дион}} &= \\
 &= 11,111 \text{ кг/ч} = 3,0864 \text{ г/с} \\
 m_{\text{азид натрия}} &= 2,667 \text{ кг/ч} = 0,7408 \text{ г/с} \\
 m_{DMSO} &= 183,333 \text{ кг/ч} = 50,9258 \text{ г/с}
 \end{aligned}$$

Рассчитываем объём смеси за сутки по формуле 20:

$$V_{\tau} = \frac{m_{\text{циклопропанового производного}}}{\rho_{\text{циклопропанового производного}}} + \frac{m_{\text{азид натрия}}}{\rho_{\text{азид натрия}}} + \frac{m_{DMSO}}{\rho_{DMSO}}$$

Подставляем в формулу 20 наши значения:

$$V_{\tau} = 3,0864 / 1,935 + 0,7408 / 1,846 + 50,9258 / 1,935 = 28,314 \text{ см}^3/\text{с} = \\ = 28,3148 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3/\text{с} = 2,4464 \text{ м}^3/\text{сут}$$

Подставляем наши данные в формулу 19:

$$V_p = (2,4464 \cdot 2) / (24 \cdot 0,6) = 0,340 \text{ м}^3$$

Площадь сечения аппарата рассчитывается по формуле 21 [5]:

$$S = V_{\tau} / w \quad (21)$$

где  $S$  – площадь сечения аппарата,  $\text{м}^2$ ,

$w$  – линейная скорость потока в аппарате,  $\text{м}/\text{с}$ .

Подставляем в формулу 21 наши значения:

$$S = \frac{28,3148 \cdot 10^{-6}}{(7,954 \cdot 10^{-5})} = 0,356 \text{ м}^2$$

Диаметр аппарата цилиндрической формы рассчитывается по формуле 22 [5]:

$$D = 1,13\sqrt{S} \quad (22)$$

Подставляем в формулу 22 наши значения:

$$D = 1,13\sqrt{0,356} = 0,674 \text{ м}$$

Высота реакционной зоны аппарата рассчитывается по формуле 23 [5]:

$$H = V_p / S \quad (23)$$

Подставляем данные в формулу 23:

$$H = 0,340 / 0,356 = 0,955 \text{ м}$$

Исходя из полученных данных подберем основные размеры корпуса аппарата по ГОСТ 9931-82[8]:

$$\text{Внутренний объем } V_{\text{нам}} = 0,5 \text{ м}^3$$

$$\text{Внутренний диаметр } D_{\text{в}} = 700 \text{ мм}$$

$$\text{Длина цилиндрической части } L = 1070 \text{ мм}$$

$$\text{Площадь поверхности } F_{\text{б}} = 3,42 \text{ м}^2$$

Для реактора выбираем эллиптические днища и выбираем стандарты по ГОСТ 6533-82.

$$\text{Толщина стенки } S_{\text{д}} = 5-10 \text{ мм}$$

$$\text{Высота днища } H_{\text{д}} = 250 \text{ мм}$$

$$\text{Высота отбортовки } h_{\text{ц}} = 25 \text{ мм}$$

В качестве материала для изготовления корпуса реактора выбираем сталь марки 08Х18Н10Т

Материал для прокладок — фторопласт.

Расчет рубашки [33]:

В качестве теплоносителя при температуре 55 используем воду с давлением в рубашке 1МПа

Для корпусов с внутренним диаметром менее 1800 мм диаметр рубашки принимают больше внутреннего диаметра на 100 мм.

$$\text{Диаметр с рубашкой - } D_{\text{р}} = 800 \text{ мм}$$

Находим толщину стенки рубашки по формуле 24:

$$s = \frac{P \cdot D}{2k \cdot q - P} \quad (24)$$

где  $k$  – коэффициент прочности сварочного шва;

$q$  – допускаемое напряжение;

$P$  – давление в рубашке.

Подставляем данные в формулу 19:

$$s = \frac{1 \cdot 800}{2 \cdot 0,9 \cdot 152 - 1} = 3 \text{ мм}$$

Выбор устройств для присоединения трубопроводов [33]:

Присоединение трубопроводов для подвода и отвода жидкостей и газов, а также контрольно-измерительных устройств к аппарату производят с помощью штуцеров. Стальные фланцевые штуцера стандартизированы и представляют собой патрубки, выполненные из труб с приварными фланцами.

Для подвода и отвода воды в рубашке выбираем штуцера с плоскими приварными фланцами, которые имеют гладкую уплотнительную поверхность, потому что давление менее 1,6 Мпа и температура менее 578 К. Размеры штуцеров выбираем по диаметру условного прохода и условному давлению.

Диаметр штуцера  $D_y = 50 \text{ мм}$

Высота штуцера  $H_T = 155 \text{ мм}$

Расчет перемешивающего устройства:

Для реактора синтеза азидов необходима быстроходная трехлопастная мешалка, так как число оборотов достигает 170 об/мин. Исходя из ГОСТ 20680-75 диаметр мешалки  $d_M = 250 \text{ мм}$ . Ширина лопастей мешалки вычисляется по формуле 25:

$$b = 0,2 \cdot d_M \quad (25)$$

где  $b$ -ширина лопастей мешалки.

Подставляем наши данные в формулу 25:

$$b = 0,2 \cdot 250 = 50 \text{ мм}$$

Рассчитываем мощность мешалки по формуле 26 [2]:

$$N = K_N \cdot \rho \cdot n^3 d_M^5 \quad (26)$$

где  $K_N$  - критерий мощности, величина которого выбирается по соответствующим таблицам и номограммам в зависимости от типа мешалки и числа Рейнольдса;

$\rho$  - плотность жидкости, г/см<sup>3</sup>;

$n$  - частота вращения мешалки, об/мин;

$d_{м}$  - диаметр мешалки, м.

Подставляем наши данные в формулу 26:

$$N = 0,0012 \cdot 1,935 \cdot 170^3 \cdot 0,250 = 2,852 \text{ кВт}$$

Выбор типа мотор-редуктора [33]:

Необходимое число оборотов для проведения синтеза варьируется от 150 до 200 оборотов. Требуемая мощность мешалки 2,852 кВт. Рассчитываем мощность на валу мешалки по формуле 27:

$$P_{м} = P_{тр} \cdot n_1 \cdot n_2 \cdot n_3 \cdot n_4 \quad (27)$$

где  $P_{м}$  - мощность на валу мешалки;

$P_{тр}$  - требуемая мощность;

$n_1$  - КПД подшипников;

$n_2$  - КПД механической передачи;

$n_3$  - КПД, учитывающий потери мощности в уплотнении;

$n_4$  - КПД, учитывающий потери в муфте.

Подставляем наши данные в формулу 27:

$$P_{м} = 3 \cdot 0,93 \cdot 0,98 \cdot 0,98 \cdot 1 = 2,547 \text{ кВт}$$

Для данных условий подходит мотор-редуктор МПО1-10 с 170 оборотами в минуту и мощностью в 3 кВт

Выбор типа муфты [33]:

Находим угловую скорость вращения вала по формуле 28:

$$\omega = 3,14 \cdot n/30 \quad (28)$$

где  $\omega$ -угловая скорость вращения вала

Подставляем наши значения в формулу 28:

$$\omega = 3,14 \cdot 170/30 = 17,79 \text{ с}^{-1}$$

Находим вращающий момент на валу по формуле 29:

$$T = P \cdot 1000/\omega \quad (29)$$

где  $P$  -мощность на валу мешалки, кВт;

$T$  -вращающий момент на валу н·м.

Подставляем в формулу 29 наши значения:

$$T = 3 \cdot 1000/17,79 = 168,63 \text{ н} \cdot \text{м}$$

Находим величину расчетного момента по формуле 30:

$$T_p = k \cdot T \quad (30)$$

где  $T_p$ - величина расчетного момента;

$k$  - коэффициент режима работы, учитывающий условия эксплуатации.

Подставляем в формулу 30 наши данные:

$$T_p = 1,2 \cdot 168,63 = 202,356$$

Исходя из найденных величин определяем размеры муфты по ГОСТ26-01-12227-75. Выбираем муфту с крутящим моментом 180Н\*м и диаметром 30 мм: муфта продольно-разъёмная 180-30 ГОСТ26-01-12227-75.

Расчет вала мешалки по формуле 31 [33]:

$$w = 3,14 \cdot n/30 \quad (31)$$

где  $w$  – угловая скорость вала,  $\text{сек}^{-1}$

Подставляем в формулу 31 наши значения:

$$w = 3,14 \cdot 170/30 = 17,79 \text{ сек}^{-1}$$

Наименьший диаметр вала находим по формуле 32:

$$d \geq \sqrt[3]{\frac{T \cdot 1000}{0,2 \cdot t}} \quad (32)$$

где  $d$  – наименьший диаметр вала, мм,

$t$  – 25-40 Мпа

Подставляем в формулу 32 наши значения:

$$d \geq \sqrt[3]{\frac{150,65 \cdot 1000}{0,2 \cdot 30}}$$
$$d \geq 29,28 \text{ мм}$$

Таким образом, были вычислены материальный и тепловой балансы процесса синтеза 10 кг/ч 5-(2-азидо-4-пентилбут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона из 6,6-диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксаспиро [2] октан-4,8-диона и азиды натрия. Также был подобран реактор идеального смешения периодического действия.

## Заключение

Органические азиды вызывают большой интерес в современной химии. Они находят применение как реакционноспособные соединения. Из данного класса соединений можно получить азиридины, нитрены, триазолы, изоцианаты, амины и другие соединения. Также органические азиды могут быть полезны в определенном русле в связи с чувствительностью к тепловым и механическим воздействиям, приводящим к взрыву. Данный класс веществ находит применения и в медицине, где одним из самых распространённых препаратов является зидовудин, который используют для лечения ВИЧ и СПИДа.

В данной выпускной квалифицированной работе рассмотрена реакция азид-алкинового циклоприсоединения, в результате которой получен ряд органических азидов. Был рассмотрен механизм и приведены примеры реакций.

Экспериментально установлено присоединение неорганического азиды к органической молекуле с различными заместителями, в которой присутствует фрагмент циклопропана, с образованием соответствующих органических азидов, выходы которых достигают до 100%.

Для доказательства структуры образованных веществ дополнительно проведены методы хроматографического анализа, ИК-спектроскопия, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия

По результатам эксперимента рассчитаны материальный и тепловой балансы процесса. Подбран и рассчитан реактор идеального смешения производительностью 10 кг/ч.

В работе разработана принципиальная технологическая схема синтеза органических азидов путем раскрытия циклопропановой части молекулы.

Таким образом, проведенные эксперимент и расчеты, показывают, что полученную технологическую схему можно использовать для получения органических азидов.

## Список используемой литературы и используемых источников

1. Азид натрия [Электронный ресурс] URL: [https://meduniver.com/Medical/toksikologia/otravlenie\\_azidom\\_natria.html](https://meduniver.com/Medical/toksikologia/otravlenie_azidom_natria.html) (дата обращения: 22.12.2021).
2. Беляева В.М., Миронов В.М. Расчет и конструирование основного оборудования отрасли. Учебное пособие – Томск. 2018 г.-13-32
3. Верещагин Л.И., Гаврилов Л.Д., Тимова Е.И., Бузилова С.Р., Сушкова Н.В., Максикова А.В. // ЖОрХ. 2020. – N1. – С. 235-238.
4. Голованов А.А. Сопряженные енионы в синтезе полифункциональных алкинов, диенов, карбо- и гетерециклов: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук 2020 – 3,23 с.
5. Гутник С.П. Сосонко В.Е. Гутман В.Д. Расчеты по технологии органического синтеза. Учебное пособие для техникумов. Химия, 2019 г. - 27 – 30 с.
6. Диметилсульфооксид [Электронный ресурс] URL: <https://xumuk.ru/encyklopedia/1349.html> (дата обращения: 22.12.2021).
7. Дытнерский Ю.И. Основные процессы и аппараты химической технологии. Пособие по проектированию. Химия, 2018 г. - 19 – 24 с.
8. Островская Э.Н., Полякова Т.В. Расчеты и конструирование химических аппаратов с мешалками. Учебное пособие. 2021 г.-8 – 47 с.
9. Тырков А.Г., Носачев С.В. № 2404978 (2018). АГУ. 2020
10. Этиловый спирт [Электронный ресурс] URL: <https://xumuk.ru/encyklopedia/2/5437.html> (дата обращения: 22.12.2021).
11. Changwei S., Xinyan W., Qun Z., Sheng L., Jichen Z., Yuefei H. // J. Org. Chem.2019. – N76. – P. 6832-6836.
12. Emmett, M. R.; Grover, H. K.; Kerr, M. A. J. Org. Chem. 2020, 77, 6634.
13. Emmett, M. R.; Grover, H. K.; Kerr, M. A. J. Org. Chem. 2020, 106,

6852.

14. Flisar, M. E.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Synlett* 2019, 25, 2297.
15. F. Martin , *Über Azide und Fulminate* , 2018 , Darmstadt , Germany ; cited in: T. Urbański , *Chemistry and Technology of Explosives* , 1964 , Pergamon Press , Oxford, Great Britain , Vol. III ; p. 164 .
16. G. Tron., T. Pirali., A. Billington., P. Canonico., G. Sorba., A. Genazzani. // *Medicinal Research Reviews*. 2021. Vol. 28. – P. 1-15.
17. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K.B., Fokin V.V. // *J. Am. Chem.Soc.* 2019. – V127. – P. 210-216.
18. Huisgen R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. – V2. – P. 565-598.
19. Huisgen R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. – V2. – P. 633-645.
20. Izquierdo, M. L.; Arenal, I.; Bernabé, M.; Fernández Alvarez, E. *Tetrahedron* 2019, 41, 215
21. Jurgen Haase/ *Large - scale Preparation and Usage of Azides/Dynamit Nobel GmbH, Explosivstoff und Systemtechnik, Kalkstrasse 2018, 51377 Leverkusen, Germany* p 2-8
22. J. Thiele , *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 2020 , 41 , 2681 – 3 .
23. K. L. Ivanov, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov/ *CHEMISTRY a European journal*/DOI: 10.2020/chem.201405551, 20121 г. c.1-11
24. Kristin O., Edmund A.H., Trond V.H. // *Tetrahedron Letters*. 2021. – V48. – P.2097-2099.
25. Lauria A., Delisi R., Mingoia F., Terenzi A., Martorana A., Barone G., Almerico A. M. // *Eur. J. Org. Chem.* 2020. – V16. – P. 3289–3306.
26. Lindstrom, K. J.; Crooks, S. L. *Synth. Commun.* 2020, 20, 2335
27. Lu-Yong W., Yong-Xin X., Zi-Sheng Chen.,Yan-Ning N., Yong-Min L.. // *Synlett*. 2019. – N9. – P. 1453-1456.
28. Michael A. J. Pratt. *Chem.*, 2019. J 887, Bd. 35, S. 349.
29. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. – V41. – P. 2596-2599.

30. R. Escales , A. Stettbacher , *Initialexplosivstoffe* , 2020 , Verlag von Veit & Comp. , Leipzig, Germany ; 2018 p. 167 .

31. Seebach, D.; Haner, R.; Vettiger, T. *Helv. Chim. Acta* 2018, 70, 1507.

32.W. Wislicenus , *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 2018 , 25 , 2084 – 7

