

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«Тольяттинский государственный университет»**  
**ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ**  
(институт, факультет)  
Химия, химические процессы и технологии  
(кафедра)  
18.04.01 «Химическая технология»  
(код и наименование направления подготовки)  
«Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза»  
(направленность (профиль))

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: **Разработка способа полупромышленного синтеза 1,2,3-триазолов на основе реакции азид-алкинового циклоприсоединения**

Студент (ка)	<u>Е.С. Белинская</u> (И.О. Фамилия)	_____ (личная подпись)
Научный руководитель	<u>д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко</u> (И.О. Фамилия)	_____ (личная подпись)

Руководитель магистерской  
программы д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко  
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) (личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

**Допустить к защите**  
заведующий кафедрой  
«Химия, химические процессы и технологии»,  
Д.х.н., проф. Остапенко Г.И.  
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) \_\_\_\_\_ (личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

Тольятти, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
1.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	7
1.1 Присоединение азидов к алкинам .....	7
1.2 Биологическая активность 1,2,3-триазолов.....	27
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	39
2.1 Синтез исходных соединений.....	39
2.2 Исследование каталитической активности нановискеров меди.....	40
2.3 1,3-Диполярное циклоприсоединение .....	48
3. РАСЧЕТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ .....	60
3.1 Описание процесса .....	60
3.2 Характеристика сырья .....	67
3.3 Расчет материального баланса .....	69
4.ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	83
4.1 Синтез исходных соединений.....	83
4.2 Исследование каталитической активности нановискеров меди.....	85
ВЫВОДЫ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

## ВВЕДЕНИЕ

Клик- реакция между органическими азидами и ацетиленами получила огромное внимание со своего открытия в 2001 году. За несколько лет, медный катализатор 1,3-диполярного азид-алкинового циклоприсоединения, был учрежден как один из самых надежных средств для сборки сложных молекул.

Многие гетероциклы, которые содержат триазольный фрагмент, обладают огромной биологической активностью. Следовательно, 1,2,3-триазолы являются интересными представителями этого класса и нашли свое биологическое применение, например, как противогрибковые, противоопухолевые компоненты. Ученых привлекает так называемая клик-химия, потому что является основой в производстве лекарств из-за своей высокой надежности.

За последние 50-лет химики-синтетики увеличили количество веществ, которые были получены с помощью металл-катализируемых процессов. Наиболее известной на сегодняшний день является реакция Шарплесса-Фокина или по-другому CuAAC. Эта реакция заключается в сшивке двух молекул, посредством 1,2,3-триазольного мостика. Благодаря этой реакции, значительно изменились подходы к биоконъюгации.

Данная реакция является распространенным и отработанным методом. Но, несмотря на это, ученые, которые работают в области катализа, по-прежнему расширяют круг наиболее эффективных медьсодержащих катализаторов. На сегодняшний день, самым распространенным направлением в этой области служит разработка наноразмерных гетерогенных катализаторов на основе соединений меди.

### **Цель и задачи исследования.**

Цель работы – разработка способа полупромышленного синтеза 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов на основе клик-реакции азид-алкинового

циклоприсоединения, с использованием наноразмерных вискерных катализаторов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить реакцию азид-алкинового циклоприсоединения с использованием наноразмерных вискерных катализаторов на основе оксида меди (II);
- синтезировать представительный ряд 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов;
- исследовать наноразмерный катализатор для данного типа реакции;
- на основании полученных данных разработать принципиальную технологическую схему производства 1,2,3-триазолов.

### **Объект и предмет исследования**

В соответствии с поставленной целью, объектом настоящего исследования является новый наноразмерный катализатор на основе оксида меди (II) в условиях реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

### **Новизна исследований**

В работе представлены результаты по исследованию каталитической активности наноразмерного катализатора на основе оксида меди (II) в условиях реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

На основе полученных данных разработана принципиальная технологическая схема получения 1,2,3-триазолов с использованием изучаемого катализатора.

### **Методы проведения исследования**

Изучение и анализ литературных данных по теме исследования.

Проведение лабораторных исследований с использованием современных физико-химических методов анализа веществ.

### **Теоретическая, научная, практическая значимость полученных результатов**

Разработан препаративный метод синтеза 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов из коммерчески доступных и удобных, с точки зрения введения различных заместителей, исходных бензилазидов и ацетиленов. Исследован катализатор на основе оксида меди (II).

### **Научная обоснованность и достоверность**

Научную достоверность полученных результатов подтверждает использование современных физико-химических методов анализа для проводимых исследований и обработки, полученных экспериментальным путем данных.

### **Научные положения и результаты исследования, выносимые на защиту.**

Несмотря на широкую популярность реакции азид-алкинового циклоприсоединения, ученые, которые работают в области катализа, по-прежнему расширяют круг наиболее эффективных медьсодержащих катализаторов. На основе клик-реакции азид-алкинового циклоприсоединения с использованием наноразмерного катализатора на основе оксида меди (II) синтезирован ряд 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов.

На защиту выносятся следующие положения:

- принципиальная возможность использования наноразмерных катализаторов на основе оксида меди (II) для получения 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов;
- принципиальная технологическая схема получения 1,2,3-триазолов.

### **Опубликованность результатов**

По материалам диссертации опубликована статья в Журнале органической химии.

### **Личный вклад диссертанта**

Рассмотрены и подведены итоги работы по теме диссертации. Представленные результаты в диссертации получены автором самостоятельно или совместно с соавторами опубликованных работ. Автор принимал личное участие в синтезах соединений, анализе полученных результатов, расчетах и формулировке выводов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, общих выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 90 страницах, содержит 26 схем, 23 рисунка, 14 таблиц, библиографию из 61 наименования.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Присоединение азидов к алкинам

В 2001 году термин «клик-химия» впервые был придуман для описания реакций, которые определяют набор строгих критериев: «модульность реакций, обширная область применения, высокий выход продуктов реакции, безвредность побочных продуктов, которые могут быть удалены хроматографическими методами. Требуемые характеристики процесса включают в себя простые условия реакции, доступность исходных материалов и реагентов, использование мягких растворителей (например, воды), которые легко удаляются, и продукты легко изолируются [1].

На сегодняшний день, самая популярная реакция, которая была приспособлена для выполнения этих критериев, является 1,3-диполярное циклоприсоединение, также известная как циклоприсоединение Хьюсгена, между азидом и термическим алкином, в результате чего образуется 1,2,3-триазолы. Эта реакция была открыта в начале 20-го века, но ее потенциал и механизм были представлены только в 1960-х годах.

Как уже упоминалось выше, использование меди в качестве катализатора обновил реакции Хьюсгена. Стандартная каталитическая система использует соли меди (II) (например, медный купорос) в присутствии восстановителя, например, аскорбата натрия или металлической меди. Это стабильно снижает содержание меди (II) до меди (I) и сохраняет высокий уровень каталитических систем.

Смесь трет-бутанол-вода используется в качестве растворителя. Важно подчеркнуть, что этот растворитель также может быть использован для липофильных соединений. Вместо воды берут органические растворители (например, тетрагидрофуран, толуол, дихлорметан, ацетонитрил) в присутствии стехиометрического количества солей меди (I) (например, Cu(I),

$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ ,  $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_4$  или  $\text{CuIP}(\text{OEt})_3$ , а также третичный амин (например, TEA, DIPEA) [2].

Усовершенствование катализаторов на медной основе продолжают до сих пор. Например, совсем недавно,  $\text{Cu}/\text{C}$  был разработан в качестве простого, недорогого и эффективного гетерогенного катализатора для образования триазола.

Потенциальные преимущества нового катализатора велики. Действительно, его можно использовать с большим разнообразием растворителей, он легко удаляется с помощью фильтрации, а также его можно повторно использовать в реакциях циклоприсоединения, без потери активности. Было также доказано, что его использование уменьшает или устраняет загрязнение продукта медью.

1,3-Диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам является эффективным способом создания связей между соединениями, несущими огромное разнообразие функциональных структур. Этот процесс соответствует законам термодинамики, хотя блоки азидов и алкинов очень селективны по своей реакционной способности.

Открытие катализатора  $\text{Cu}(\text{I})$  раскрыло огромное множество подходов к биоконъюгации, органической и комбинаторной химии.

Было установлено, что получение триазола может быть ускорено реакцией азидов с алкинами, которые находятся в непосредственной близости, а клик-химия является отличным методом для распознавания высокобелковых лигандов, которые создаются строительными блоками азидов и ацетилена *in situ*, за счет 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Впервые, про реакцию азидов с алкинами сообщил в 1893 году А. Михаэль. Реакцию проводили при свете или нагревали эфирный раствор фенилазида и диметилового эфира ацетиледикарбоновой кислоты. Конечным



продуктом был соответствующий триазол. Две группы химиков, под руководством Мортена Мельдаля и Барри Шарплесса с Валерием Фокиным обнаружили, что при использовании катализаторов соединений Cu(I), реакция приводит к образованию 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов [3].

1,3-Диполярное циклоприсоединение с использованием катализатора в роли меди идет ступенчато: на первой стадии образуется ацетиленид меди из алкина и катализатора, на второй стадии вступает в реакцию азид и образующийся интермедиат замыкается в цикл с последующим его сужением. Далее происходит образование медного производного 1,2,3-триазола и гидролизом связи Cu-C.

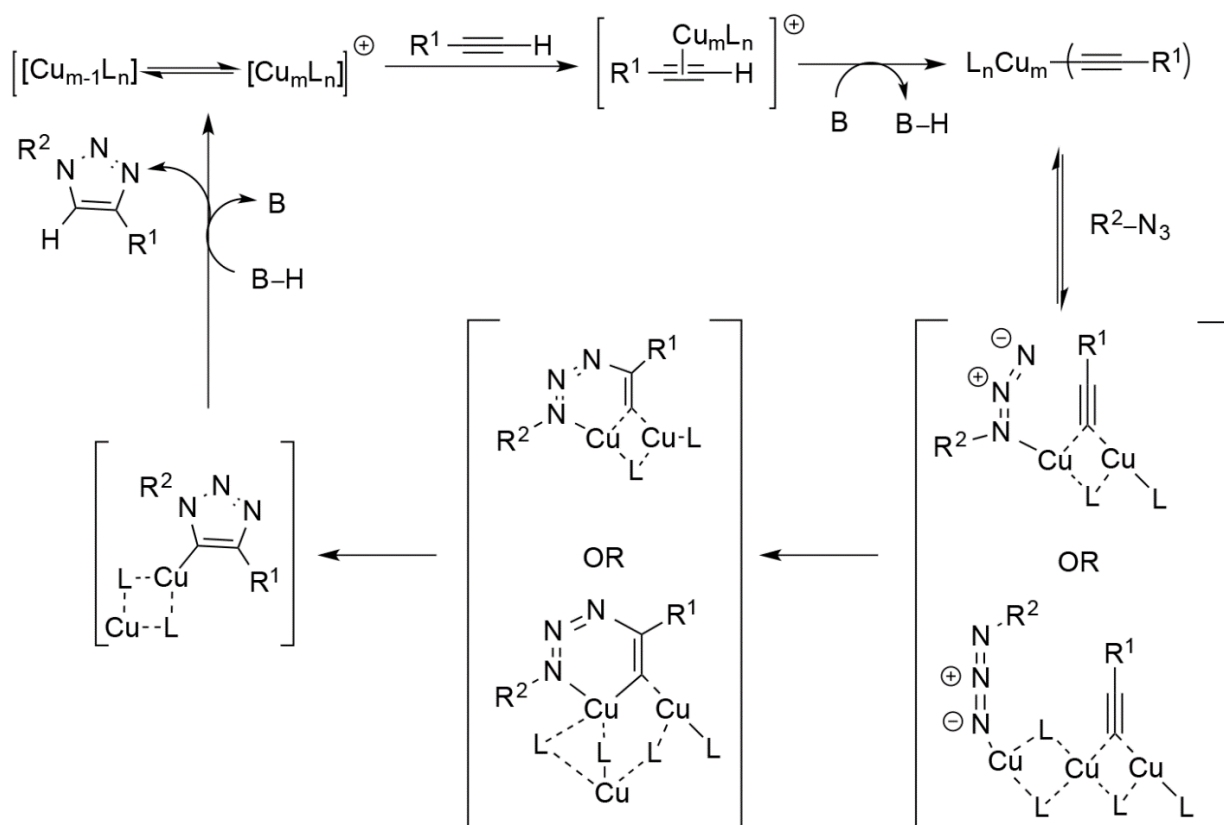
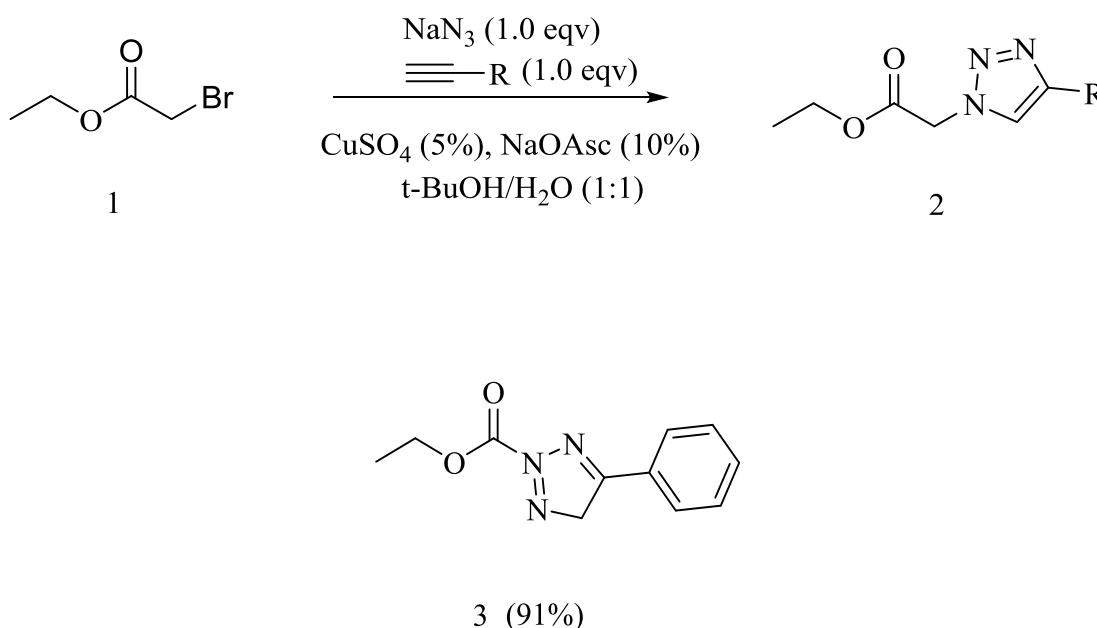


Рисунок 1. Механизм азид-алкинового циклоприсоединения

Ранее, для такого типа реакций использовался  $\text{CuSO}_4$  и аскорбат натрия. После проведения множества реакций химики пришли к выводу, что аскорбат натрия должен быть в избытке, для того чтобы привести к образованию  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

В присутствии одного эквивалента фенилацетилен, 5 моль%  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и 10 моль% аскорбата натрия *in situ*, добавленный азид преобразовывается до нужного 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазола **3** с выходом 91%. Применяя эту методику к другим термическим ацетиленам, были получены 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы с выходами 80-94% (схема 1)[4].

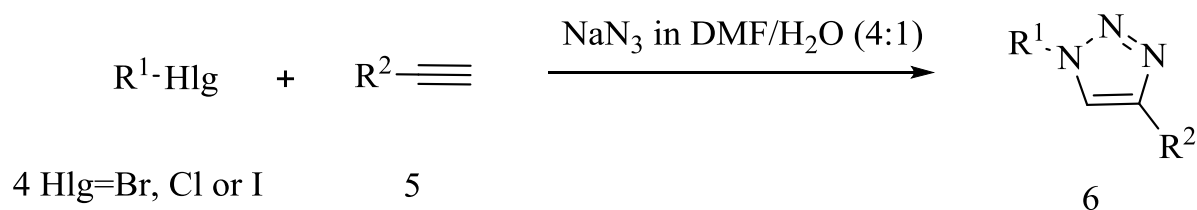
Схема 1.



Богдан и Сеч [5] представили экспериментально удобный подход для азид-алкинового циклоприсоединения, которое происходило бы в проточном реакторе из меди, без необходимости каких-либо дополнительных медных катализаторов или добавок (например, окислителя). Позже было показано, что каталитическая активность атомов металлов действительно происходит

на поверхности оксидов, в частности  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Активные органические азиды были сгенерированы *in situ* с  $\text{NaN}_3$  и соответствующими алкилгалогенидами **4**, ацетилен **5** реагировал сразу же, а в качестве растворителя использовали ДМФА [5].

Схема 2.



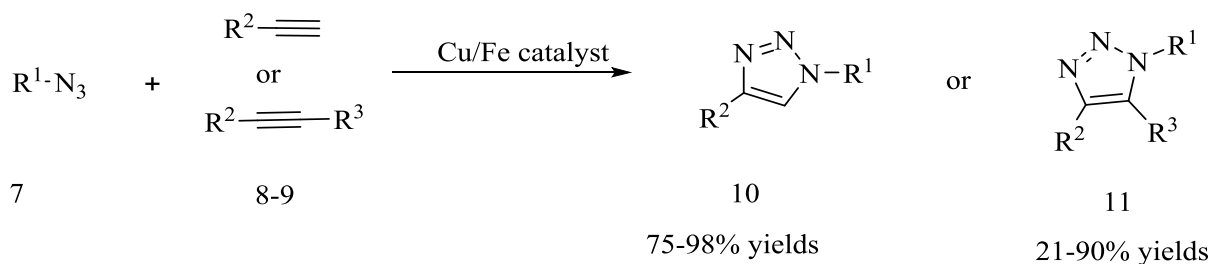
В работах Каппе и его коллег [5] были использованы медь-в-угле ( $\text{Cu/C}$ ) в качестве гетерогенной  $\text{Cu(I)}$  в проточном реакторе с высоким давлением и высокой температурой. Это было нужно для того, чтобы достичь значительных механистических представлений о непрерывной реакции  $\text{CuAAC}$ . Система  $\text{Cu/C}$  первоначально была разработана Липшутсом [5] в качестве недорогого самостоятельного стабильного катализатора, предложенного как различные типы оксидов меди, в том числе  $\text{Cu}_2\text{O}$ , заключенного в углях матрицы.

Оптимизация модельной реакции бензилазид **7**– фенилацетилен **8-9** в ацетоне, который выступает в качестве растворителя, быстро приводит к количественной конверсии и выходу при  $170\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 бар и скоростью потока  $1,5\text{ мл / мин}^{-1}$ , заметно протекающая за короткое время  $\sim 12\text{ с}$ .

Авторами установлено, что катализ в ходе непрерывного процесса преимущественно осуществляется в гомогенной фазе, в результате вымывания из каталитически активных частиц меди из разнородных  $\text{Cu/C}$ . Было выявлено, что компоненты азиды и триазола были ответственны за

выщелачивание меди, так как оба образуют довольно стабильные комплексы с Cu(I/II) ионы.

Схема 3.



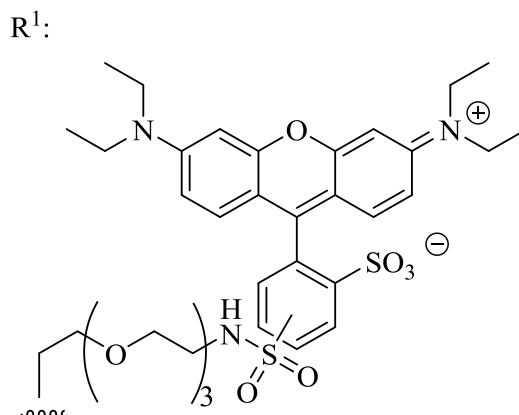
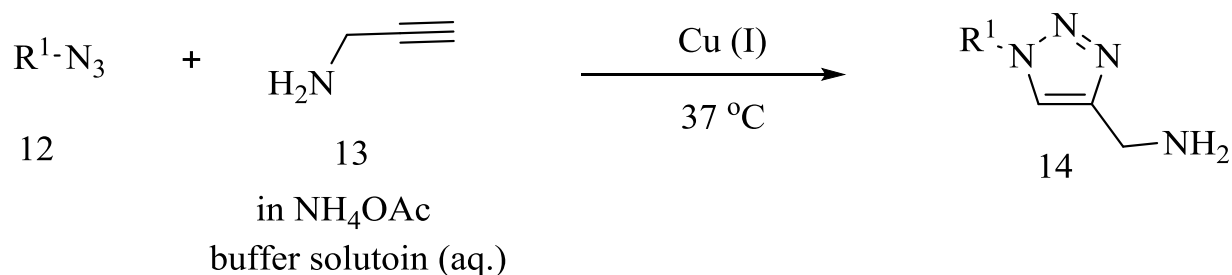
Недавно Райхерт и его сотрудники [5] сообщили о развитии непрерывного потока микрожидкостных устройств, включающих в себя обездвиженный катализатор Cu(I) для 1,2,3-триазола на основе биоконъюгации. Микрореактор был изготовлен из полидиметилсилоксана (ПДМС) и стекла со специальной точечной внутренней поверхностью для улучшения загрузки катализатора, чтобы сократить время диффузии реагентов.

Новый водорастворимый лиганд на основе трис-(бензилтриазолилметил)амин (ТВТА), был синтезирован и ковалентно связан на поверхности реактора.

Стены реактора, функционализированного ТВТА, были рядом с активным источником раствора CuSO<sub>4</sub>/ аскорбата натрия и каталитически активной Cu(I), захваченного комплексообразованием с лигандами. CuAAC между высокофункциональными азидами **12** и пропаргиламинами **13** нашли свое активное применение на микросхеме устройства. Через 15, 30 и 50 мин при 37 °C были получены соответствующие сопряженные 1,2,3-триазолы **14** с выходами 55, 76 и 83%, соответственно.

В микрореакторе, после повторного использования, задействованный катализатор медленно начинал терять свою активность, возможно, из-за выщелачивания меди и отрыва лиганда с поверхности, но восстановление Cu(I) увеличивало время реакции. Методология была успешно применена для CuAAC между биомолекулами термических алкинов и азидо-модифицированным циклическим пептидом, которая прогнозирует возможные применения в дальнейших реакциях конъюгации.

Схема 4.

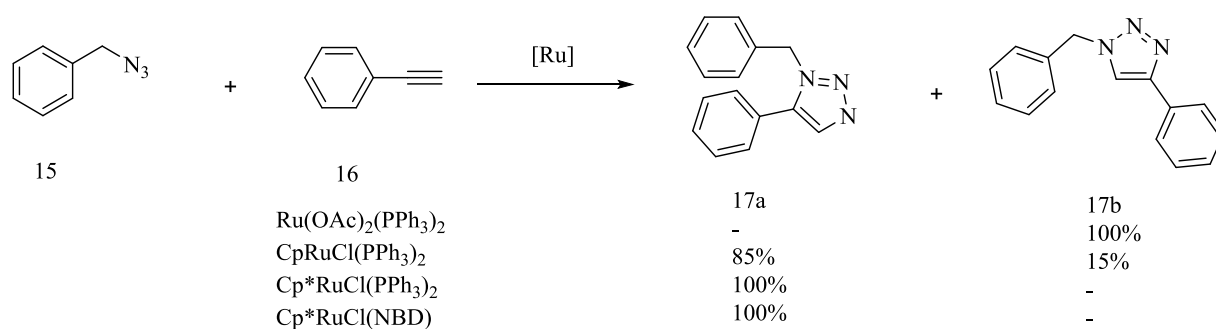


Хьюспен со своей группой, [5] исследовали реакции бензил азида с фенилацетиленом в присутствии различных комплексов рутения. Смесь бензил азида и фенилацетилена (1:1.5 экв) в бензоле нагревали при 80 °С в течение 4 ч. в присутствии 5% моль комплекса рутения. В результате реакционная смесь была проанализирована с помощью ЯМР <sup>1</sup>H. Как

показано на схеме 5, комплекс Ru(II) фактически ускоряет образование 1,2,3-триазолов с каталитической активностью и региоселективностью.

Такие комплексы как  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  и  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  были довольно неэффективны; в их присутствии, менее 20% бензил азида **15** прореагировало с фенилацетиленом **16**, дав 1,4-дизамещенный триазол **17b**. С другой стороны, катализатор  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$  приводит к 50% конверсии реагентов смеси 1,5 - и 1,4-дизамещенных триазолов **17a** и **17b** в СА в соотношение 5.8:1[6].

Схема 5.

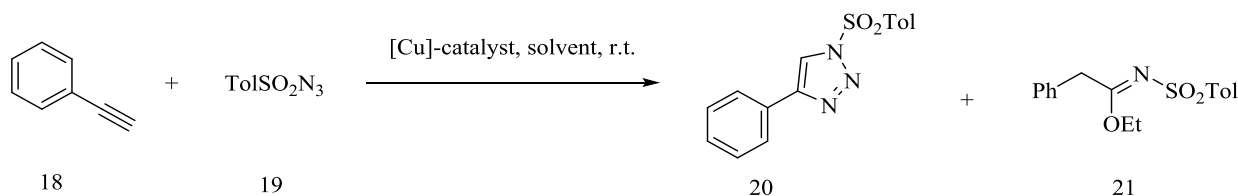


Авторы [7] показали селективность азид-алкинового присоединения в зависимости от используемой в ходе реакции каталитической системы. Так, например, при использовании этилового спирта в качестве растворителя в реакции между фенилацетиленом **18** и п-толенсульфоилазидом **19**, в присутствии каталитической системы  $\text{CuI} / \text{Et}_3\text{N}$ , в качестве основного продукта образовывался цепной продукт **21**, с выходом в 86%, в то время как выход триазольного продукта **20** составлял всего 5%.

При использовании другой популярной каталитической системы  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} / \text{NaAsc}$  наблюдалась обратная ситуация. Катализируемая реакция прекращалась уже через 2 часа, хоть и с более низкой конверсией, а

в качестве основного продукта был выявлен триазольный продукт **20** (выход 38%)

Схема 6.



Также интересным оказалось то, что в ней не было обнаружено никакого продукта взаимодействия с водой, содержащейся в кристаллогидратах катализатора. Более того, вода оказалась необходимым соразтворителем в данной реакции.

Как и  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  / NaAsc, оба катализатора CuOAc и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  потеряли свою каталитическую активность в течение 2 часов и дали **20** в качестве основного продукта при низких конверсиях (42% и 40% выход продукта). Однако, когда те же реакции протекали в атмосфере азота, были получены более высокие конверсии (74% и 71%), и реакция CuOAc, могла завершиться в течение 4 ч.

Добавление некоторых лигандов, таких как  $\text{PPh}_3$ , DMAP, DIPEA,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  или  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , существенных улучшений как для конверсии, так и для селективности не дало. Когда в качестве лиганда использовался 2-аминофенол, CuOAc и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  дали одинаково хорошие результаты даже без защиты  $\text{N}_2$ .

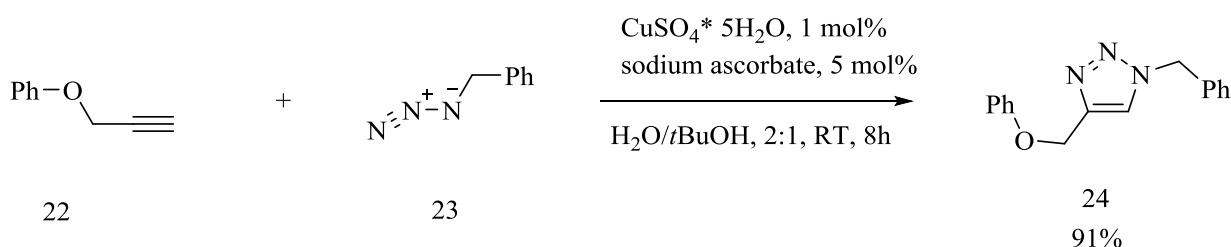
Наилучшие же показатели конверсии были получены при использовании ацетонитрила в качестве растворителя и 2-аминофенола в

качестве лиганда. Выход 1,2,3-триазола при данных условиях составил 95%, от теоретического при общем времени протекания реакции всего в 1 час.

Авторы статьи [8] обнаружили, что катализатор подготовленный путем уменьшения количества солей Cu(II) ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), является менее дорогостоящим и чистым, чем соли Cu(I). Как восстановитель, аскорбиновая кислота и/или аскорбат натрия оказались превосходным [9], ибо они позволяют получить широкий спектр продуктов 1,4-триазола с высокими выходами и чистотой на  $0.25 \pm 2$  моль% катализатора. Эта реакция идет от 6 до 36 часов при комнатной температуре в различных растворителях, в том числе в водном трет-бутиловом спирте или этаноле и, что очень важно, вода может быть использована без органического растворителя.

Реакция между фенилпропаргилом **22** и бензилазидом **23** в присутствии 5 мол.% NaOAc и 1 мол.%  $\text{CuSO}_4$  (II) в соотношении 2:1, в смеси с водой и третбутилового спирта, привело к 1,4-дизамещенным триазолам **24** с выходом продукта в 91% , после перемешивания в течение 8 часов при комнатной температуре в закрытой сцинтилляционной колбе, чтобы не допустить попадания кислорода.

Схема 7.



Ацетилены легко ввести в реакцию [10], однако с азидами это будет проблематично. Они являются классом соединений, известные своей



склонностью к разложению, и как таковая их подготовка и изоляция должна происходить с осторожностью.

Избавление от необходимости изолировать азиды имело бы огромное преимущество, в то время как результаты показывают, что алкилированные азиды могут быть получены в реакционной смеси медь-катализируемым циклоприсоединением. Реакции, которые проводились с использованием этих методов, протекали медленно и опирались на микроволновую технологию.

Химия является важной, появляющейся областью и раздвигает границы органического синтеза, получая доступ к так называемой «запрещенной химии», через беспрецедентный контроль над реакциями. Многочисленные преимущества быстрых реакций в потоке, часто объясняются большими отношениями площади поверхности к объему. Малые соотношения хорошо смешиваются, и превосходная теплопередача в этих системах обеспечивает экзотермический эффект, ограничивая воздействие стремительных реакций.

Технология регулирования противодавления, позволяет растворителю кипеть, а кинетика реакции может быть существенно увеличена. Кроме того, увеличение масштаба является легким процессом по сравнению с системами периодической загрузки, и выход изменяется в зависимости от времени и объема загрузки.

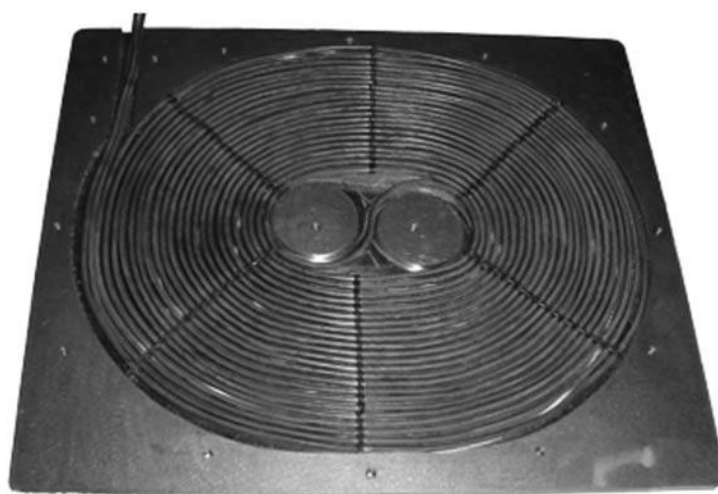
Органические азиды могут быть получены в малых объемах из соответствующих алкилгаллогенидов при высоких температурах и быстром взаимодействии с ацетиленами.

Принимая этот подход, ученые надеялись обойтись исходными азидами и увеличить количество доступных мономеров, что давало возможность синтезировать большее количество триазолов. Медный реактор, для непрерывного процесса был использован для того, чтобы катализировать

реакцию, получив триазолы из простых исходных веществ без дополнительного катализатора. Увеличение масштабов одного триазола, показало применение этой технологии в производстве лекарств.

Реактор непрерывного взаимодействия был разработан для того, чтобы найти свое применение в медицинской химии и научно-исследовательских процессах. В качестве катализатора авторами была использована медная дискета (рисунок 2).

a)



b)

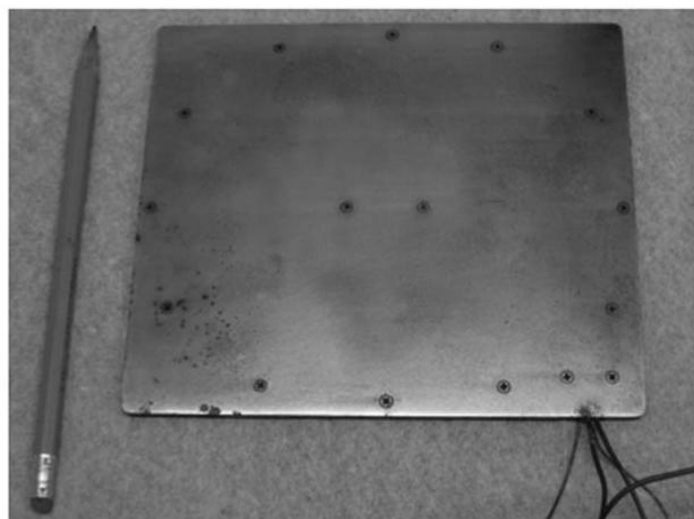


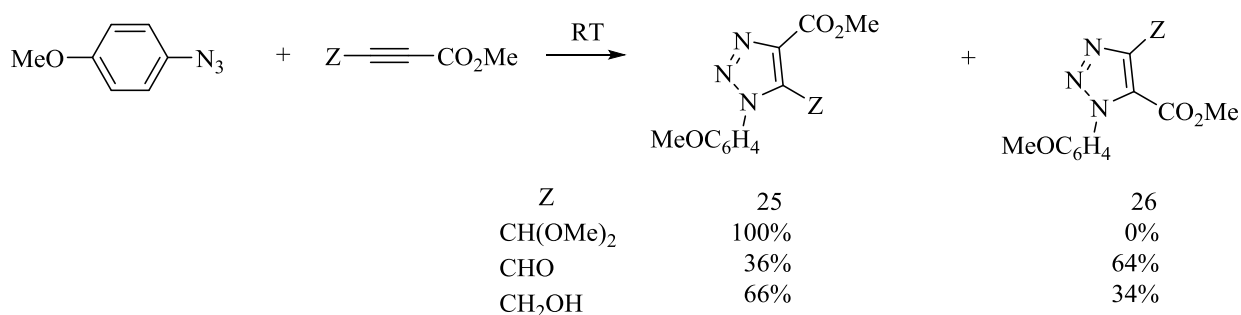
Рисунок 2. Медная дискета

Гетерогенный катализатор широко используется в системах подачи и показал хорошие результаты. Также оказался пригодным для вторичной переработки и селекции. Он был использован множество раз, при этом не показывал снижения своей каталитической активности. Данный катализатор также подходит для реакции Соногаширы и Ульмана.

Например, в реакции циклоприсоединения азида к алкину без нагревания, образуются 1,2,3-триазолы **25** и **26** (схема 8). Однако получается один изомер, когда в качестве заместителя выступает  $Z = \text{CH}(\text{OMe})_2$ . В реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения вступает фенилазид и замещенные бензилазиды к диметилацетиленидкарбоксилату (DMAD), фенилацетиленам, и этилпропиолату, где в качестве продукта реакции образуется 1-фенил- и 1-бензил-1,2,3-триазолы.

Но если эти же азиды будут взаимодействовать с этилпропиолатом, то в результате получится один единственный изомер- 4-этоксикарбонилтриазол. В случае, когда 2-нитробензилазид вступает в реакцию с несимметричным алкином, получают несколько изомеров, которые легко разделяются на хроматографической колонке.

Схема 8.



Авторы статьи провели реакцию, при взаимодействии 1,8-дiazидонафталина с диметиламинодифосфатом, в результате чего были получены [11] 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы. Вещество **27**, получено путем взаимодействия азида со смолой Amberlyte IR-400 и  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , может быть преобразовано в  $\text{CH}(\text{N}_3)_3$  (схема 9) под действием диазидометана, триазидометана,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHBr}_3$ . Если проводить реакцию ди- и три-азидометана с DMAD, будут получены ди- и три- тризолилметаны.

Последовательные 1,5-молекулярные перегруппировки, использовались для улучшения процесса получения тристризолилметанов **28**. В ходе реакции между диэтилазидометилфосфонатами **29** с алкинами в соотношении 1:1, продуктами реакции являются вещества **30** и **31** (схема 10). Полученные триазолы могут быть разделены на хроматографической колонке.

Схема 9.

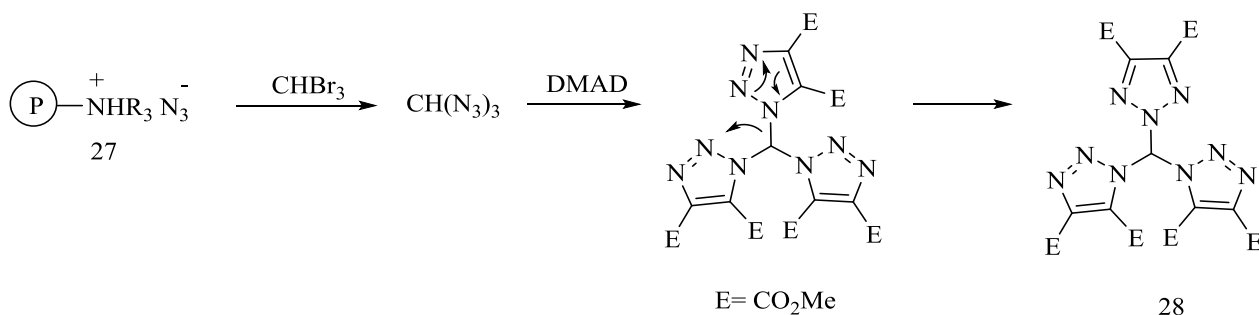
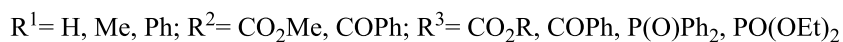
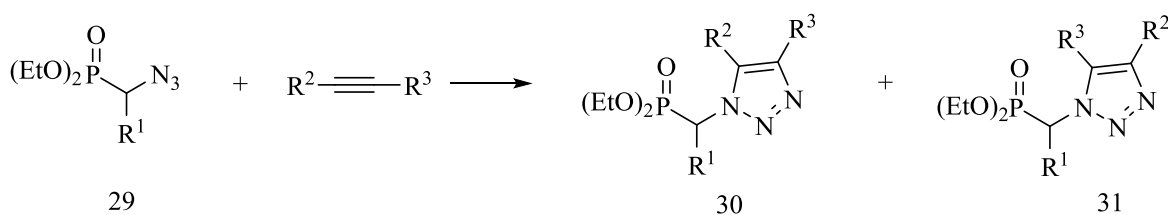


Схема 10.



Триазафульвенилы – это вещества, которые при взаимодействии с нуклеофилами дают 1,2,3-триазолы (схема 13). Замещенные 1,2,3-триазолы, например, **32-34**, получены с хорошими выходами из различных замещенных пропаргилгалогенидов, или пропаргилтозилатов и  $\text{NaN}_3$  (схема 11, 12, 14).

Эта реакция протекает в различных растворителях, таких как  $\text{CH}_3\text{OH}$  и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , или в присутствии амина или тиола. Азидоалкил-1,2,3-триазолы **35** получаются в ходе взаимодействия пропаргилсульфонатов с комплексом  $\text{LiN}_3/\text{CuCl}$  в среде THF/DMF и температуре  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ . Выход этих продуктов очень мал.

Схема 11.

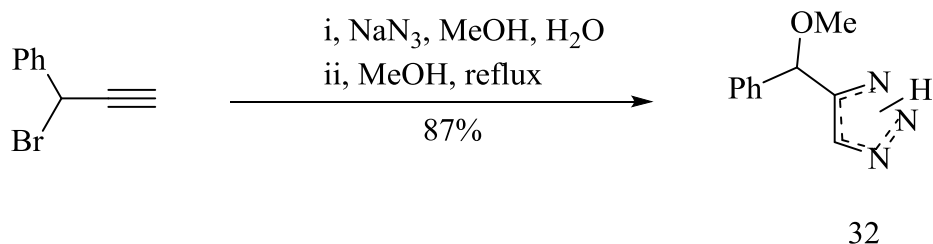


Схема 12.

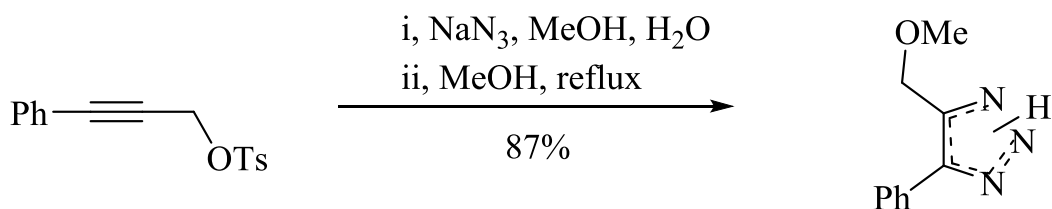
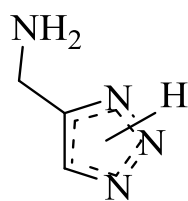
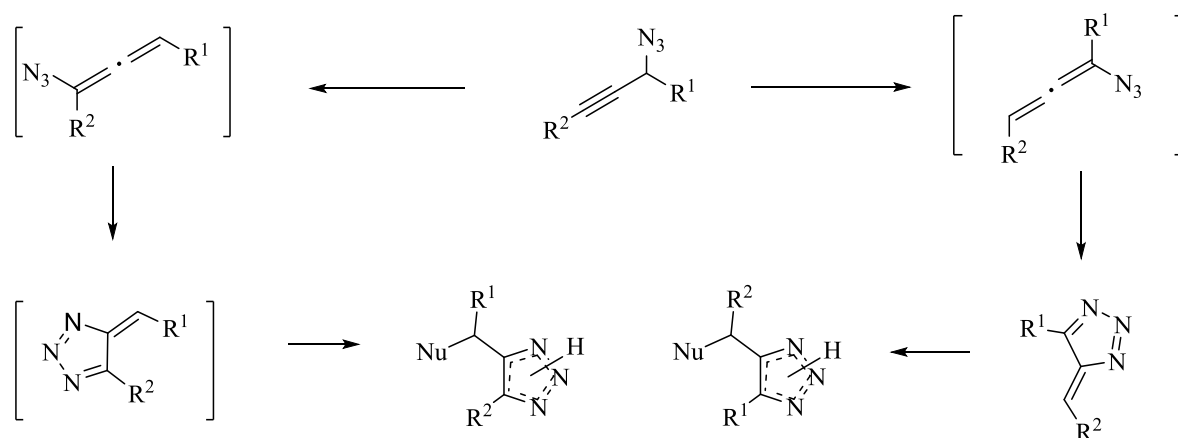
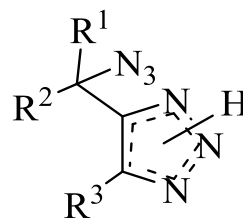


Схема 13.

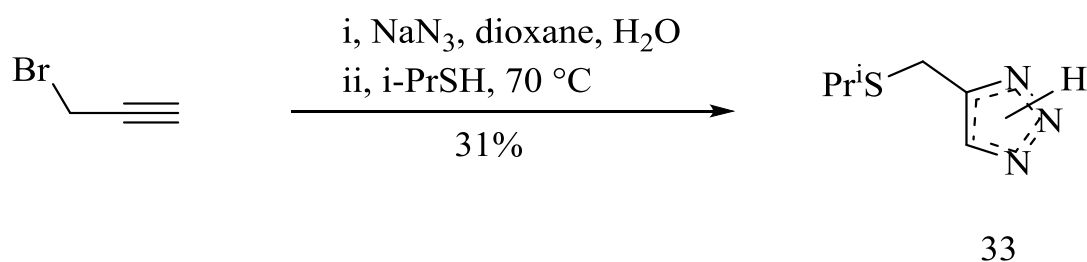


34



35

Схема 14.



33

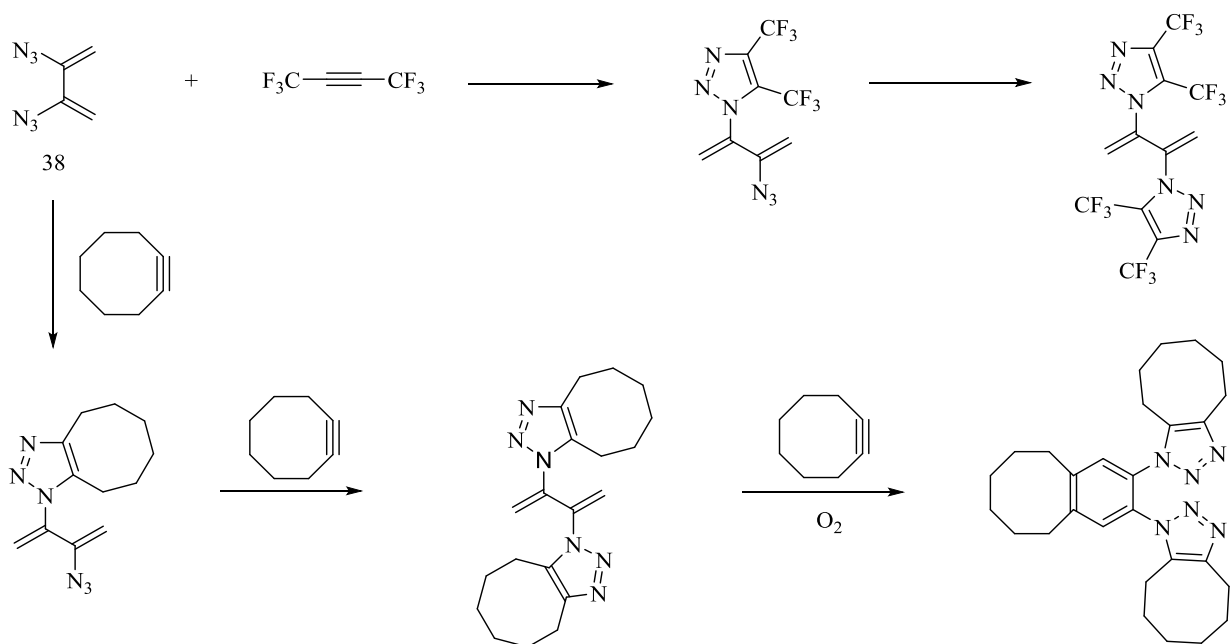
Бис-триазолы **36** и **37** подвергаются реакции циклоприсоединения к DMAD и в результате этого образуется 1,4-диазо-2-бутин и 1,6-диазидо-2,4-гексадиен. 2,3-Диазидо-1,3-бутадиен **38** реагирует с алкином, который в свою

очередь имеет электроннодефицитную группу (ди(трифторметил)ацетилен, циклооктин), в результате чего можно получить огромное количество моно- и бис-триазолов (схема 15). Реагентами реакции 1,3-диполярного присоединения являются фенилтрифторметилацетилен и  $\text{PhN}_3$ , для получения трифторметилзамещенных ацетиленов.



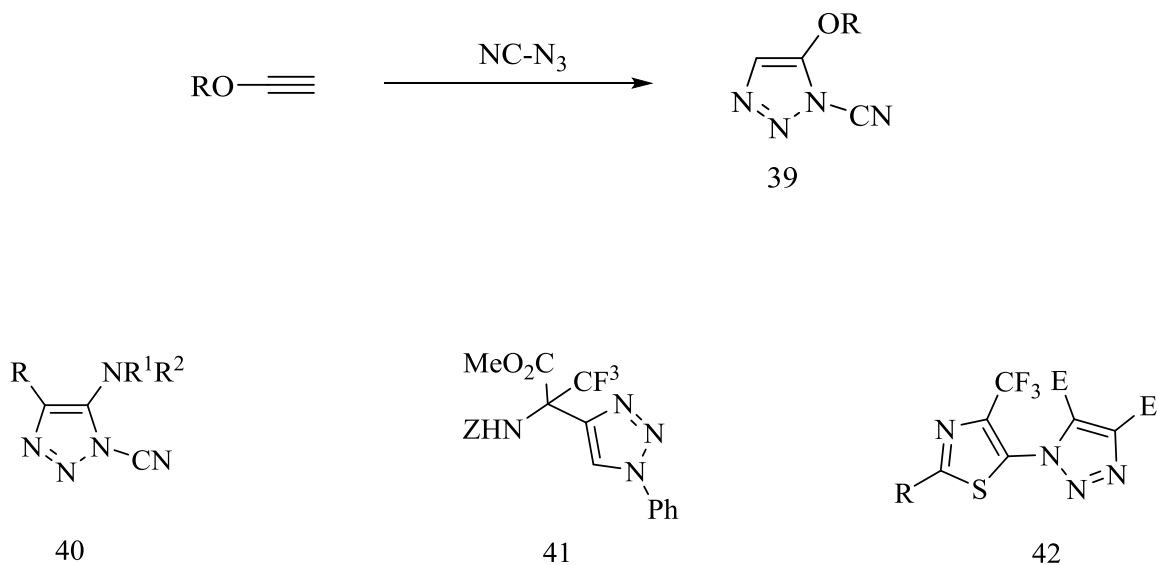
При протекании реакции между цианоазидом и алкином образуется *N*-цианотриазол. При взаимодействии алкоксиалкинов и аминоалкинов к цианазидам реакцией циклоприсоединения, получают только вещества **39** и **40** (схема 16).

Схема 15.



Также можно получить производные триазилилзамещенных аминокислот **41**, реакцией взаимодействия азидо и трифторалкилзамещенных алкинил- $\alpha$ -аминокислотами. 1-(1,3-Тиазол-5-ил)-1,2,3-триазолы **42** получаются в результате 5-азидо-4-трифторметил-1,3-тиазола с электроннодефицитными алкинами.

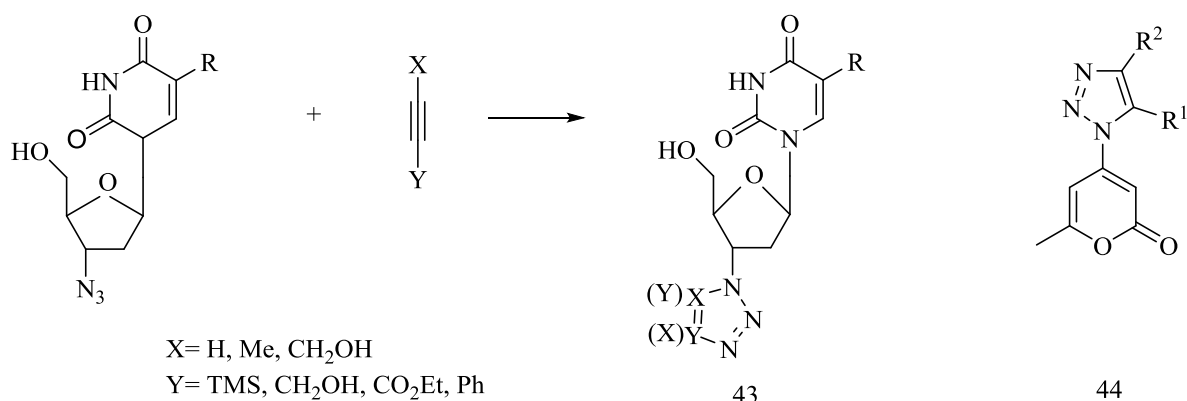
Схема 16.



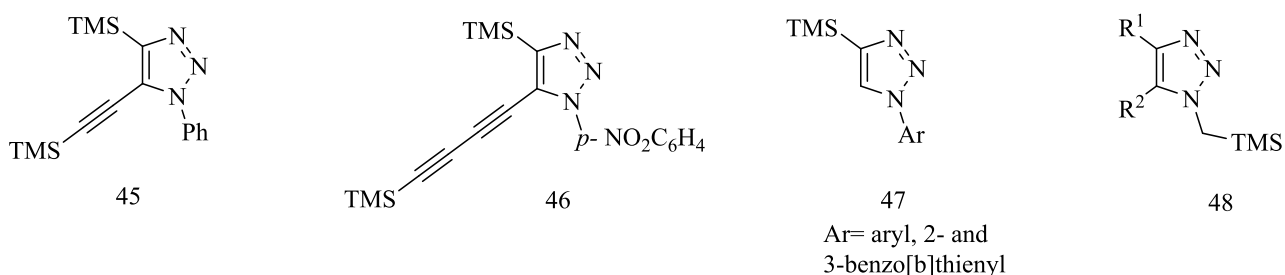
При реакции алкинов к азидо функциональным группам, получают продукты (например, **43**) с замещенным 1,2,3-триазол-1-илом (схема 17). Данные исследований [12] показали, что триазилилпроизводные не имеют никакой заметной активности против ВИЧ. Продуктом реакции 4-азидо-6-метил-2*H*-пиран-2-она с алкином является триазол **44**.

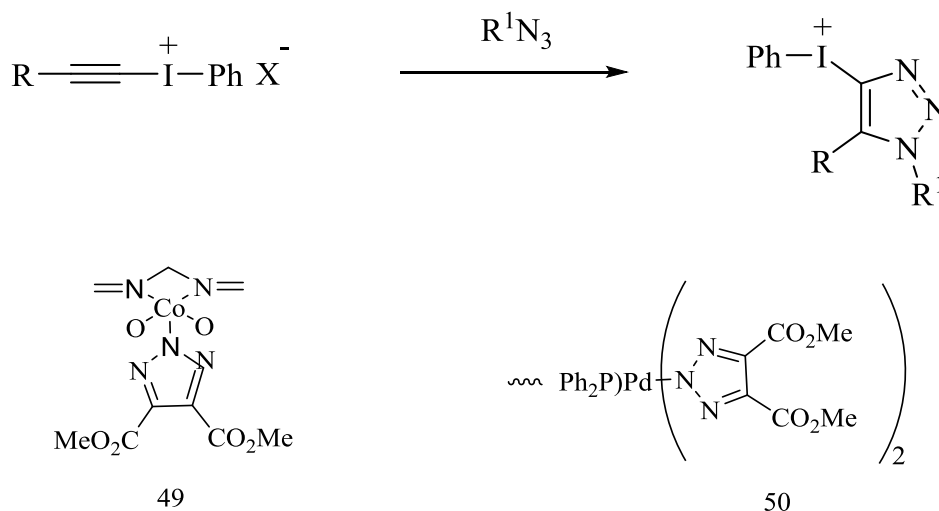
Высокий выход 1,2,3-триазолов **45** можно получить с помощью  $\text{PhN}_3$  и бис-(триметилсилил)бутадиеном при повышенной температуре. Реакция циклоприсоединения по тройной связи рядом с атомом кремния протекает при взаимодействии 4-нитрофенилазида и бис-(триметилсилил)гексатриена, продуктом является 1,2,3-триазол **46**. Контроль осуществляется орбитальными взаимодействиями ВЗМО(азид)–НСМО(диен) или ВЗМО(азид)–НСМО(триен) в реакции циклоприсоединения.





Авторами статьи [13] был описан синтез 1-гетарил-4-триметилсилил-1,2,3-триазолов **47**, где использовались арилзамещенные азиды и 2/3-азидобензо[*b*]тиофены. 1,3-Диполярное циклоприсоединение триметилсилилметилазида к алкинам дает 1,2,3-триазолы **48**. Реакция циклоприсоединения CH<sub>3</sub>- или PhN<sub>3</sub> к трифлату этил(фенил)иодония, в результате дает соль (1,2,3- триазолил-4-ил)иодония с маленьким выходом (схема 18) [14]. Молекулой HCl расщепляются триазолы [15], которые были получены в ходе циклоприсоединения DMAD к азидам на полимерных основаниях Шиффа, Co(III) и комплексов палладий фосфина, которые в свою очередь дают соответствующие триазолат комплексы **49** и **50**.

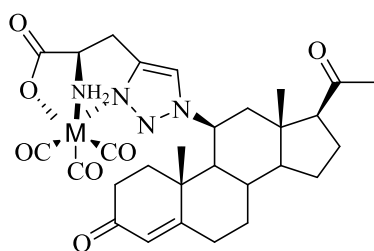




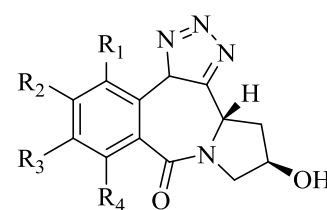
При реакции 1-азидонафталина и алкинов, получены разные 1-(1-нафтил)-1,2,3-триазолы с электроннодонорными группами в 4- и/или 5-положениях. 1-(Нафтил)бензотриазолы и 1-(1-нафтил)нафтотриазолы получены реакцией циклоприсоединения азидонафталинов к бензинам или замещенным бензинам, а также из 2,3-дигидронафталинов. В свою очередь молекулы бензотриазолов и триазолов могут быть получены 1,3-диполярным циклоприсоединением 8-азидохинолинона с бензином и DMAD.

1,3-Диполярное циклоприсоединение алкинов к азидам, оказывает существенное ускорение на полициклический молекулярный рецептор кукурбитурил. В ходе этой реакции получается только 1,4-дизамещенный-1,2,3-триазол. Большинство органических и неорганических азидов подвергаются циклоприсоединению к двойной связи при повышенных температурах. *N*-Незамещенный 1,2,3-триазол получается в ходе облучения  $[\text{Ar}_3\text{Bi}(\text{N}_3)_2]$  в бензоле в присутствии алкинов. Диазиды не реагируют с электроноакцепторными замещенными алкинами.

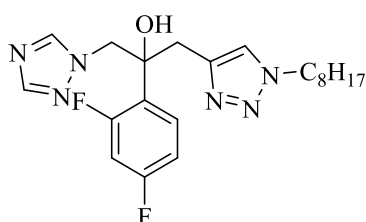
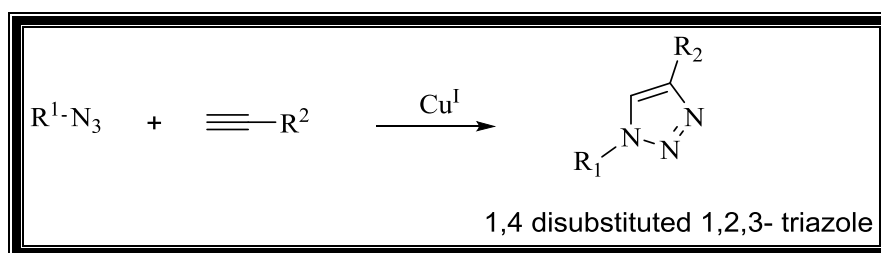
## 1.2 Биологическая активность 1,2,3-триазолов



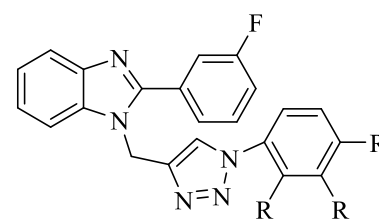
Anticancer



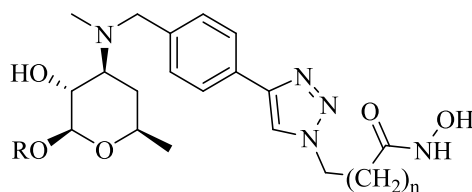
HIV protease inhibitors



Antifungal



Antituberculosis



n=4-8

Histone deacetylase inhibitors

### Рисунок 3. 1,2,3-Триазолы в фармацевтике

Понятие клик-химии переживает рост популярности. Поэтому огромное количество статей написаны именно на эту тему.

1,4-Дизамещенные триазолы не являются новинкой в фармацевтической химии. Действительно, более 7000 тыс. соединений 1,4-

дизамещенных 1H-1,2,3-триазолов были описаны в литературе до открытия медь катализируемой клик-реакции [2].

Например, триазолы устойчивы к действию кислоты и основному гидролизу в восстановительной и окислительной среде, что свидетельствует о высокой ароматической стабилизации. В то же время, этот гетероцикл имеет высокий дипольный момент (около 5D) и может активно участвовать в образовании водородных связей, а также в диполь–дипольных и  $\pi$ -связь взаимодействиях.

В 2003 году, Колб и Шарплесс и соавт. [16] представили отзыв, в котором изложена химия триазола с акцентом на возможности использования реакции в биохимических исследованиях, которые относятся к обнаружению и оптимизации биологических систем, таких как белки и нуклеотиды.

Рассматривая другие катализаторы CuAAC необходимо, в частности упомянуть, например, дендример и прививание полимера [17-19], а также в синтезе [20, 21] и в химическом лигировании [22, 23], рассматривая применение в синтезе пептидомиметики [24], в биоконъюгации [25-27] и поверхностной химии [28].

Лигирование Штаудингера [22] используется при профилировании протеаз [29], а также в комбинаторных обнаружениях наркотиков [30, 31]. Основные гетероциклические кольца, присутствуют в различных лекарственных препаратах в основном 1,2,3-триазолы и 1,2,4-триазолы.

Большой объем исследований был проведен на основе триазолов и их производных, которые проявили фармакологическую активность этого гетероциклического ядра. Харб и соавт. рассмотрели [32] фармакологическую активность триазола и его производных с обновлением недавних исследований.

Анализ наиболее значительных достижений в открытии противогрибковой структуры в последние несколько лет представлены в работах Шэн и Чжан [33]. В частности, структура–активные связи противогрибковых структур приводит к перспективе будущих противогрибковых лекарственных препаратов.

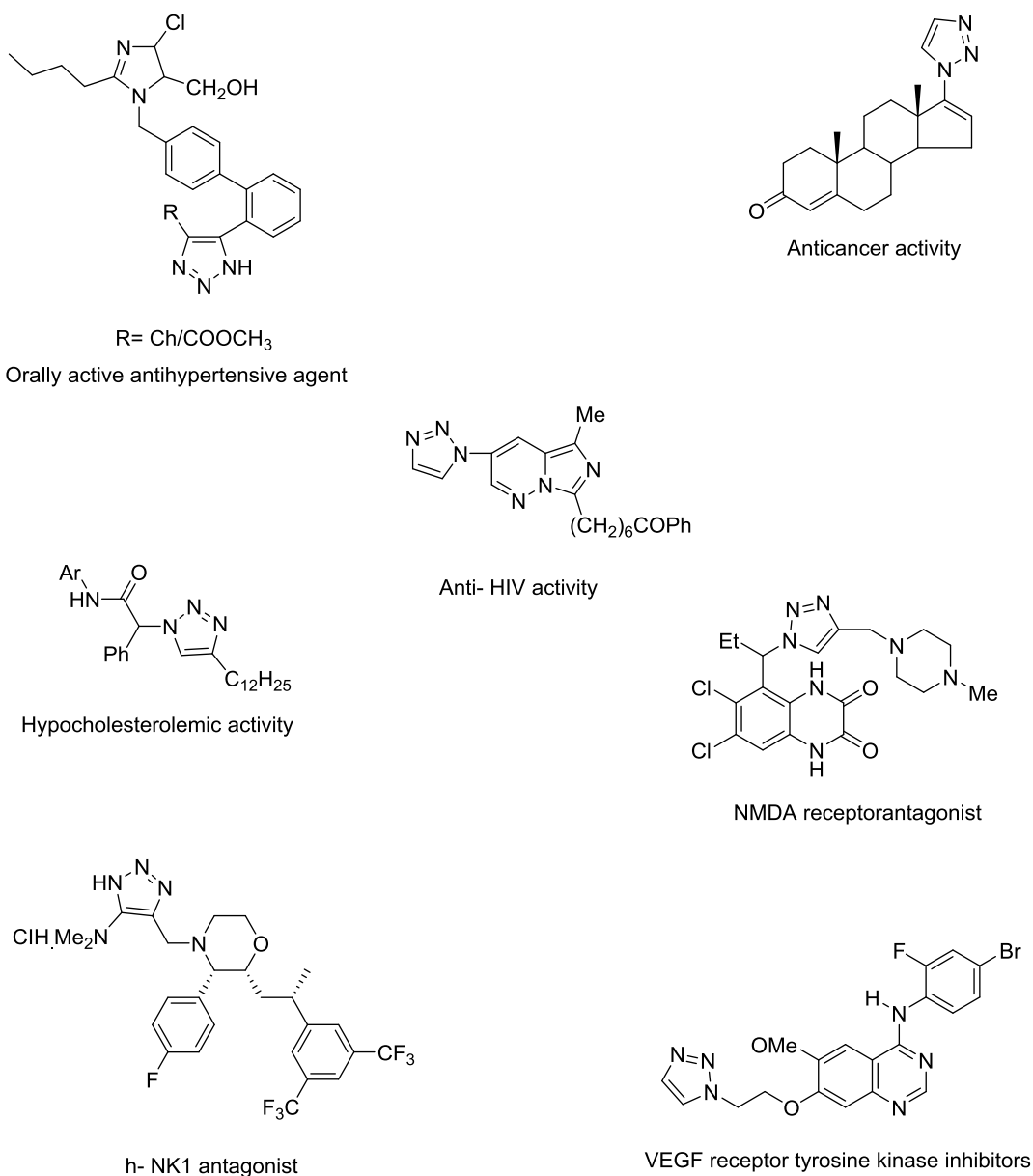


Рисунок 4. 1,2,3-Триазолы, содержащие молекулы с различной биологической активностью

Протеаза ВИЧ-1 (HIV-1-Pr) была признана важной мишенью для ингибирования вирусной репликации. Тревожные темпы штаммов ВИЧ-1

становятся устойчивыми к имеющимся на сегодняшний день препаратам и их комбинациям, и подчеркивает насущную необходимость для нового, широкого спектра действия ингибиторами протеаз, которые являются наиболее эффективными против новых мутаций.

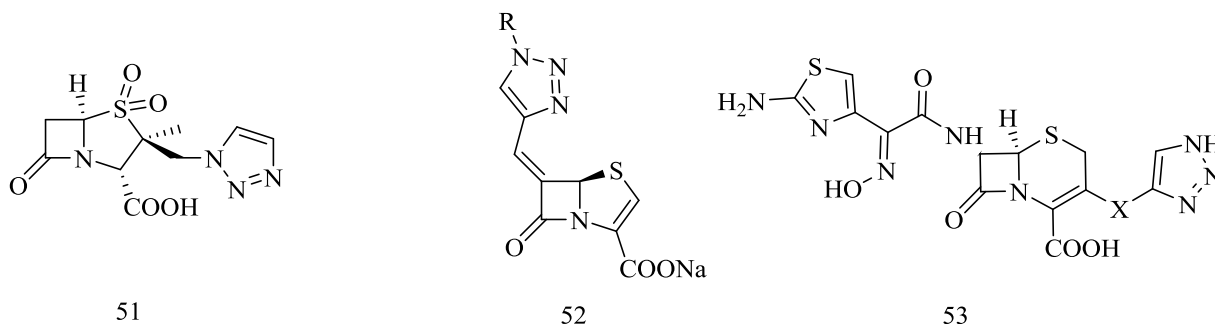
Целенаправленная библиотека 1,4-замещенных-1,2,3-триазолов была синтезирована Уайтингом и соавт. [34] с помощью азид-содержащих фрагментов с множеством разнообразных функциональных алкин-содержащих строительных блоков с помощью клик-реакции. Эти соединения продемонстрировали высокую эффективность связывания иммунодефицита вируса человека типа-1 протеазы (HIV-1-Pr). Функционализация триазолов в 5-положении дала ряд соединений с повышенной активностью.

Реакция 3-алкинилметилкумарина с азидотимидином (АЗТ) в присутствии катализатора Cu(I) образует серию 1,2,3-триазол-содержащих продуктов, в качестве потенциального двойного действия ВИЧ-1 протеазы и нуклеозидных ингибиторов, которые служат основным скелетом для дальнейшей структурной разработки [35].

Ученые [36] обнаружили, что 1,2,3-триазол представляет собой соединение с большой липофильностью, высоким молекулярным объемом и весом, чем изученные противовирусные препараты. Это позволяет предположить, что эти особенности не только способствуют новым взаимодействиям с HIV-RT, но также влияют на специфичность и, как следствие, низкий цитотоксический профиль этих соединений.

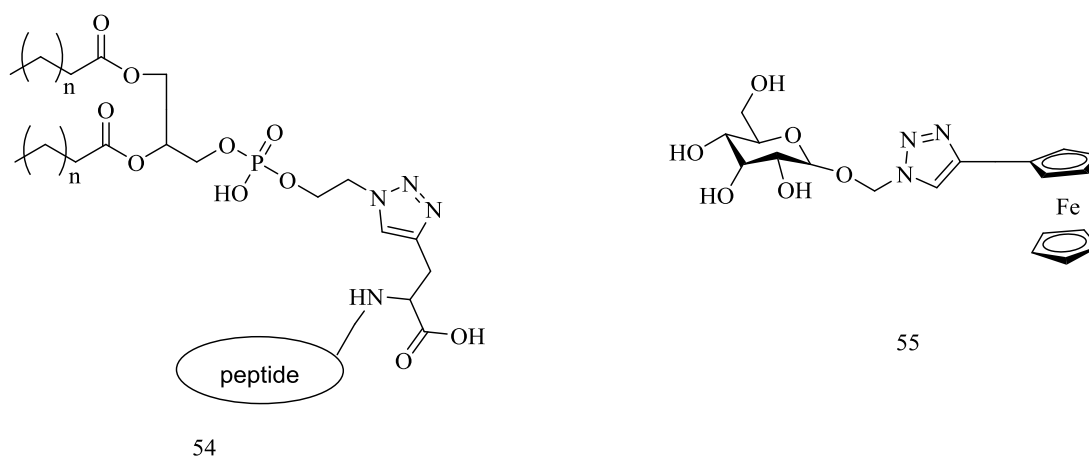
Среди наиболее известных примеров триазол-содержащих препаратов, выдающуюся роль играет тазобакты **51**, имеющийся в продаже ингибитор  $\beta$ -лактамаза, в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия [37]. Действительно, биологические исследования, проведенные на тазобактах и связанных триазол-содержащих соединений **52**, **53** показали, что соединения этого класса являются мощными ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, с более высокой

потенциальностью, чем сульбактам и клавулановая кислота, в которых ключевую роль играет триазольное кольцо.



CuAAC была успешно принята в качестве мощного инструмента для соединения липидов с белками. Действительно, многие цитозольные и мембранные клеточные белки подвержены естественному одиночному или двойному липидированию, когда как синтетические конъюгации белков с липидами еще представляют собой огромную проблему. Впервые, примером реакции такого рода стало известно в 2005 году.

В этой работе авторы [38] преобразовали фосфатидилэтаноламин в соответствующий производный азид, который успешно реагирует с алкином белка, образуя липопротеиновые аналоги **54**, **55**. Используя эту стратегию, ученые разработали простой метод, пригодный в синтезе липопротеинов и липидных аналогов, которые могут быть использованы в качестве модели в исследовании поведения липидов в биологических средах или в биологических мембранах.



При проведении различных испытаний, многие 1,2,3-триазолы и бензотриазолы, показали биологическую активность и благодаря этому, нашли свое применение в медицинской химии. В последнее десятилетие, представителей этого класса использовали в качестве реагентов, для производства широкого спектра веществ, свойства которых оказались очень привлекательными для производства лекарств.

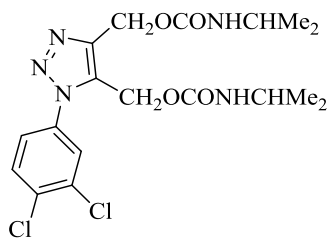
Вещество **56** протестировали на антилейкемическую и противоопухолевую деятельность, а цитотоксическая активность была протестирована на клеточных линиях YAC-1 и HL-60 и клеточных линиях лимфомы мыши.

Соединение **56** убивает 75% клеток за 7 дней, при минимальной концентрации  $1 \times 10^{-5}$  М [39]. Некоторые бензопирано[2,3-*d*]-1,2,3-триазол-9-оны, например, **57**, показывают пассивную антиаллергическую активность на анафилактический покров у крыс.

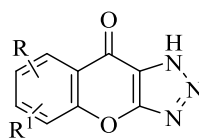
6-Мезилокси-9-оксобензопирано[2,3-*d*]-1,2,3-триазол и его гомологи, проявляют намного меньшую активность, чем хромогликат натрия. Эти триазолы также показывают комбинированные H<sub>1</sub>-антигистаминные и стабилизирующие свойства. 6-Этилтриазоло[4,5-*f*]хинолин-9-он-8-карбоновая кислота **58** является селективной против *Escherichia coli* (MIC 12.5 µg/мл) в искусственных испытаниях [40].

Ученые предложили новые биоизоляторы 1,2,3-триазоло[4,5-*f*]-хинолины **59**, известных пиразоло-, пирроло-, и имидазоанелированных производных хинолина, которые проявляют различные биологические свойства [41]. Производные 1-фенил-1,2,3-триазолов проявляют противовоспалительные эффекты.

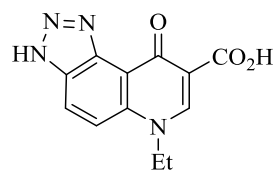




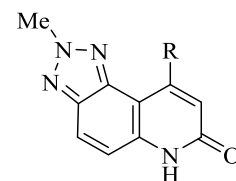
56



57



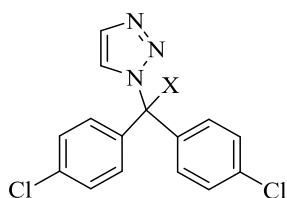
58



59

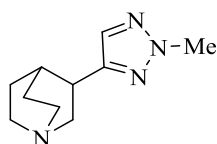
Например, вещества **60** и **61**, являются очень активными ингибиторами ароматазы. Они ингибируют ароматазу при низких наномолярных концентрациях  $EC_{50} = 0.018 \mu M$ , где указанная величина сравнима со значениями, полученными для других ингибиторов ароматазы [42].

1-Метил- и 3-метил являются аналогами 2-метил-4-(хинуклидин-3-ил)-1,2,3-триазола **62**, который обладает наиболее высокой мускариновой активностью. На основе лиганда мускаринового рецептора, вещества **63-64** также проявляют высокую мускариновую активность.

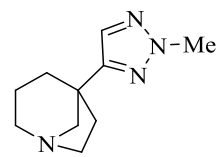


60 X=H

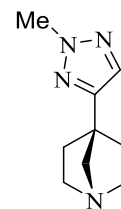
61 X= 1-imidazolyl



62

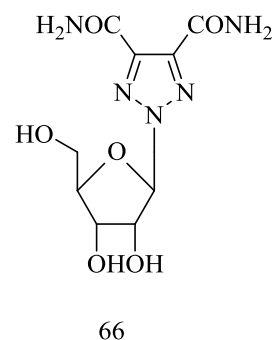
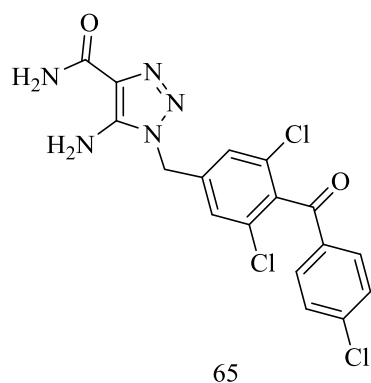


63



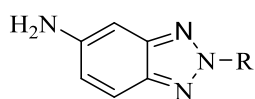
64

Вещество 5-амино-4-карбамоил-1,2,3-триазол **65** обладает антипаразитарным действием, антипролиферативной и антимагистатической активностью против рака яичников. Соединение 1,2,3-триазол-2-илрибонуклеозид **66** не проявляет цитостатических свойств против клеточных линий L1210 и лейкозных клеток WI-L2 [43].

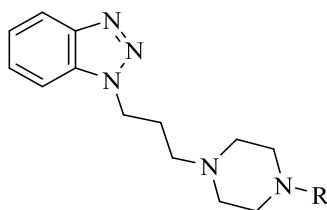


2-Алкил-5-амидобензотриазолы **67** обладают разными антибактериальными действиями. Их антибактериальная активность против *Candida albicans*, коррелируется с соответствующими коэффициентами распределения [44, 45]. Соединения 1- и 2-[3-(1-Пиперазинил)пропил]бензотриазолы **68** и **69** были искусственно протестированы на предмет их антисеротонергической, антиадренергической, и антигистаминовой активности и анальгетическое действие *in vivo*.

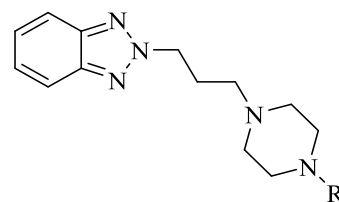
Вещества с фенильным заместителем, показывают фармакологический профиль подобный антидепрессанту – тразодону. В сенсibiliзирующей терапии часто используют производные нитротриазолов, которые нужны для ускорения деактивации тяжелых гипоксических клеток при злокачественной опухоли.



67 R= Me, cyclopentyl  
cyclohexyl



68



69

Как оказалось, [46] соли Cu(I) могут приводить к значительной деградации биополимеров – в первую очередь полинуклеотидных цепей [47]. Резко снизить побочные продукты при CuAAC с участием ДНК удалось благодаря замены солей меди на ее комплексы с хелатирующими лигандами. Среди них наиболее популярны сегодня трис(бензилтриазилилметил)амин (ТВТА) [48-50], сульфированный батофенантролин [34, 50], бензимидазольные производные [51, 52], а также о-фенилендиамин [53].

Клик-химия объединяет в себе несколько типов конъюгации: реакцию Штаудингера, азид-алкиновое циклоприсоединение, и ряд других. В области химии биополимеров под клик-реакцией понимают взаимодействие азидов с алкинами, которое приводит к замещенным триазолам. Огромный интерес для биотехнологии, диагностики и медицины представляет получение ковалентных конъюгатов поли/олигонуклеотидов и модифицированных фрагментов ДНК. Это дает возможность проанализировать новые возможности и перспективы использования клик-химии ДНК в медико-биологических исследованиях.

Терапевтические агенты, которые получены с помощью клик-химии из компонентов нуклеиновых кислот, относят в первую очередь триазолсодержащие нуклеозиды. Многие из них продемонстрировали высокую антибактериальную и противовирусную активность. Примерами таких соединений являются аналоги нуклеозидов тиазольного ряда, обладающих активностью в отношении вирусов коровьей оспы.

Особый интерес для моделирования свойств известных и синтеза новых биологически активных соединений направленного действия, представляют триазолсодержащие конъюгаты нуклеозидов с различными заместителями. Потенциальными агентами борнейтронзахватной терапии опухолей являются нуклеозиды, которые были присоединены клик-лигированием к карборанам и металлокарборанам [54, 55]. Если ввести

нуклеозидные заместители в состав антибиотика плеромитилина, то это приведет к повышению его активности и избирательности.

Большую перспективу терапевтического применения имеют триазольные аналоги олигонуклеотидов и пептидоолигонуклеотиды. Триазольная межнуклеотидная модификация сахаро-фосфатного состава олигонуклеотидов не препятствует гибридационным взаимодействиям с молекулярными мишенями. Такие модифицированные аналоги ДНК изучаются как возможные регуляторы генной экспрессии (антисмысловые олигонуклеотиды).

Потенциальными высокоселективными мембранотропными регуляторами метаболизма рассматриваются пептид-олигонуклеотиды, а простота проведения клик-реакции наряду с высокими выходами, сделали этот метод одним из самых популярных способов синтеза таких соединений [56]. Технология ДНК-чипов, основана на использовании гетерофазных систем. Применение CuAAC-иммобилизации олигонуклеотидов на подложке, позволило получать не только необходимую плотность молекул в поверхностном слое [57], но и разрабатывать новые высокотехнологичные методы сборки чипов.

Возможности клик-химии несут в себе заметный вклад и в развитие технологии ПЦР – одной из ключевых составляющих множества диагностических и исследовательских методов. Стабильность алкинов в условиях автоматического синтеза олигонуклеотидов и постсинтетических обработок позволяет вводить алкинсодержащие звенья в любую позицию фрагмента полинуклеотида в процессе элонгации цепи.

В *in vivo* экспериментах Браун и соавт. [58] продемонстрировали совместимость триазолмодифицированной ДНК с клеточным аппаратом *E. coli*. Триазолсодержащие фрагменты встраивали в плазмидную ДНК в области гена устойчивости к антибиотику, клонировали плазмиду в *E. coli* и по выживаемости колоний в среде с антибиотиком судили о функциональности модифицированного гена. Правильность репликации

(отсутствие замен, делений в области триазольного фрагмента) подтверждали данными секвенирования клонированных плазмид. *In vitro* транскрипцию триазольных олигонуклеотидов изучали на 83-мерах РНК; в эксперименте использовали РНК-полимеразу T7.

Примечательно, что триазольная замена в кодирующей области матрицы не препятствовала транскрипции, тогда как модификация промотора блокировала синтез РНК. Можно предположить, что фермент более чувствителен к локальным изменениям структуры в промоторной области.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что триазолсодержащие аналоги олигонуклеотидов сохраняют многие функциональные свойства ДНК в биосистемах [58].

Примером использования клик-маркирования для изучения *in vivo* процессов с участием НК является метод контроля синтеза ДНК в активно пролиферирующих клетках, предложенный Саликом и соавт. (рисунок 5). В основе этого метода лежит встраивание в растущие цепи ДНК 5-этинилдезоксиуридина в ходе репликации и последующее инкубирование образца с азидсодержащими флуорофорами (маркирование) [59].

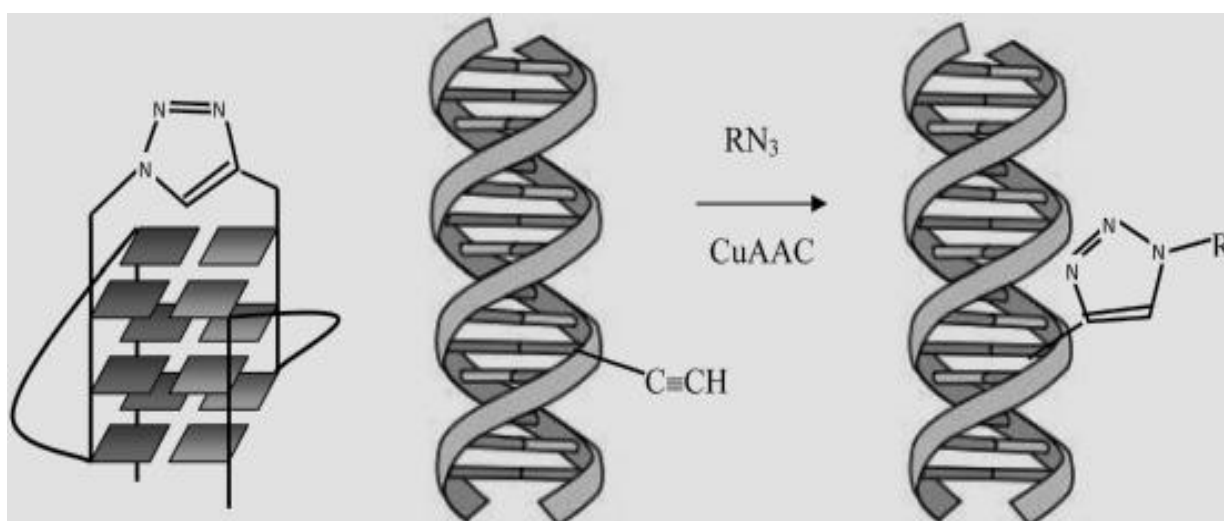


Рисунок 5. Применение клик-реакции для *in vivo* мечения ДНК и детектирования неканонических ДНК-структур.

С открытием реакции CuAAC связано ускорение развития ряда направлений в химии нуклеиновых кислот. На реакции азид-алкинового циклоприсоединения основаны новые методы маркирования, функционализации и конъюгации олигонуклеотидов. Это дает дополнительные возможности создания конструкторов для адресной доставки фрагментов ДНК, сборки наноструктур на основе ДНК и т.д.

Модифицированные нуклеозиды и олигонуклеотиды (триазолсодержащие аналоги), получаемые с помощью CuAAC, имеют перспективы терапевтического и диагностического применения. Данные о биологической активности триазолсодержащих производных нуклеозидов и олигонуклеотидов, позволяют рассматривать их как потенциальных противовирусных, антибактериальных и противоопухолевых агентов.

Однако для того, чтобы их использовать в биологических системах, необходимы дальнейшие исследования на биостабильность и токсичность. Таким образом, на сегодняшний момент достигнуты огромные успехи в синтезе и модификации нуклеиновых кислот, а также их компонентов методами клик-химии. Вопросы, которые связаны с биологическим применением новых соединений, остаются открытыми, поэтому работы в данной области продолжаются.

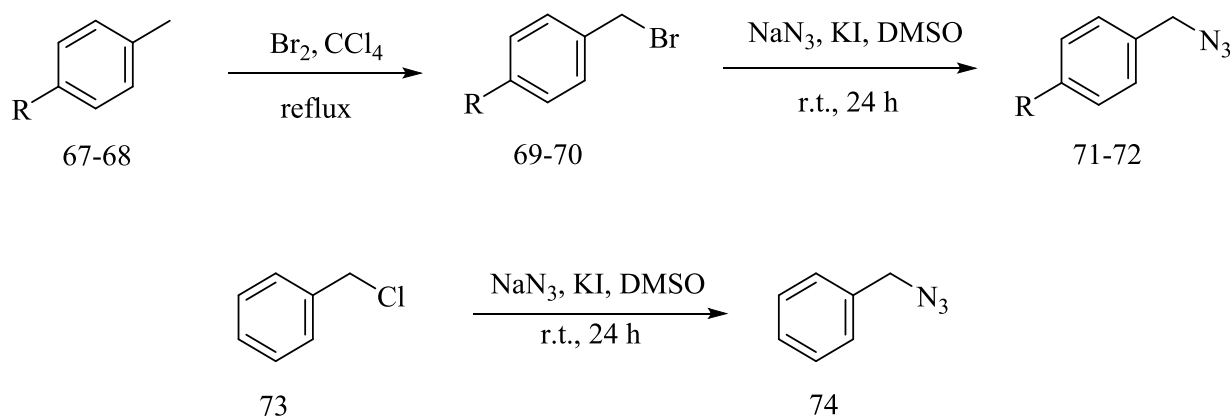
## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1 Синтез исходных соединений

Бензилазиды, необходимые для получения 1,2,3-триазолов, были синтезированы в две стадии. Толуол, с различными заместителями **67-68** при взаимодействии с бромом при перемешивании, преобразовывался в бензилбромид **69-70**. Далее, полученный бензилбромид, вступал в нуклеофильное замещение брома азид ионом.

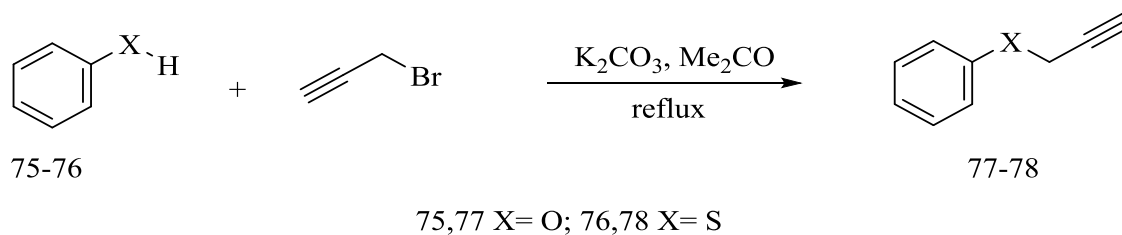
Незамещенный бензилазид **74** был получен аналогичным способом. Однако вместо бензилбромида мы использовали коммерчески доступный бензилхлорид.

Схема 19.



67 R= Me; 68,70,72 R= Cl; 69 R= -CH<sub>2</sub>Br; 71 R= -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

Также, помимо толуола, мы использовали фенол **75** или тиофенол **76**. Фенол подвергался алкилированию, в среде безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетоне, под действием толуольного раствора пропаргилбромида. Продуктом реакции был замещенный пропин **77-78**.



## 2.2 Исследование каталитической активности нановискеров меди

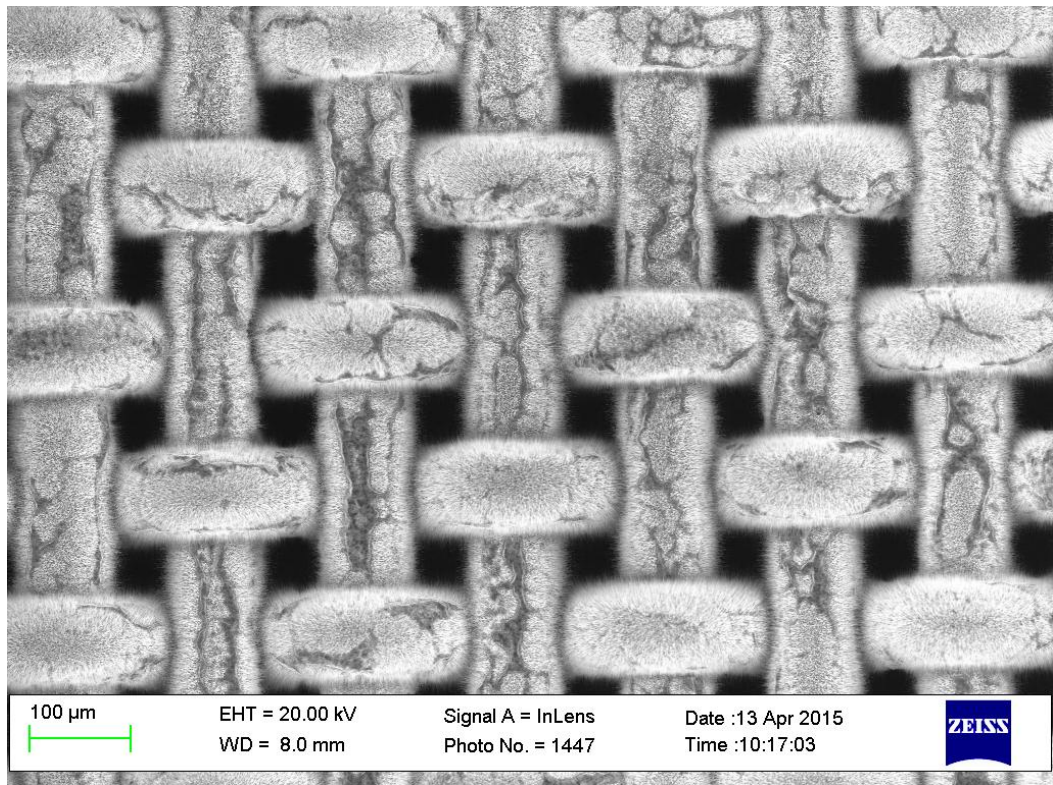
Нанотехнологии привлекают все больший интерес со стороны исследователей во всем мире. Особое внимание уделяется нитевидным кристаллам, зачастую именуемые усами или вискерами. В частности, привлекают огромный интерес оксидные вискеры, благодаря тому, что они имеют большое практическое применение [60].

На данный момент уже известны многие неповторимые свойства оксидных нановискеров. Вискеры проявляют неизвестные ранее механические свойства, а также обладают бездефектным внутренним строением, что говорит нам о преимуществах наноматериалов над макроматериалами.

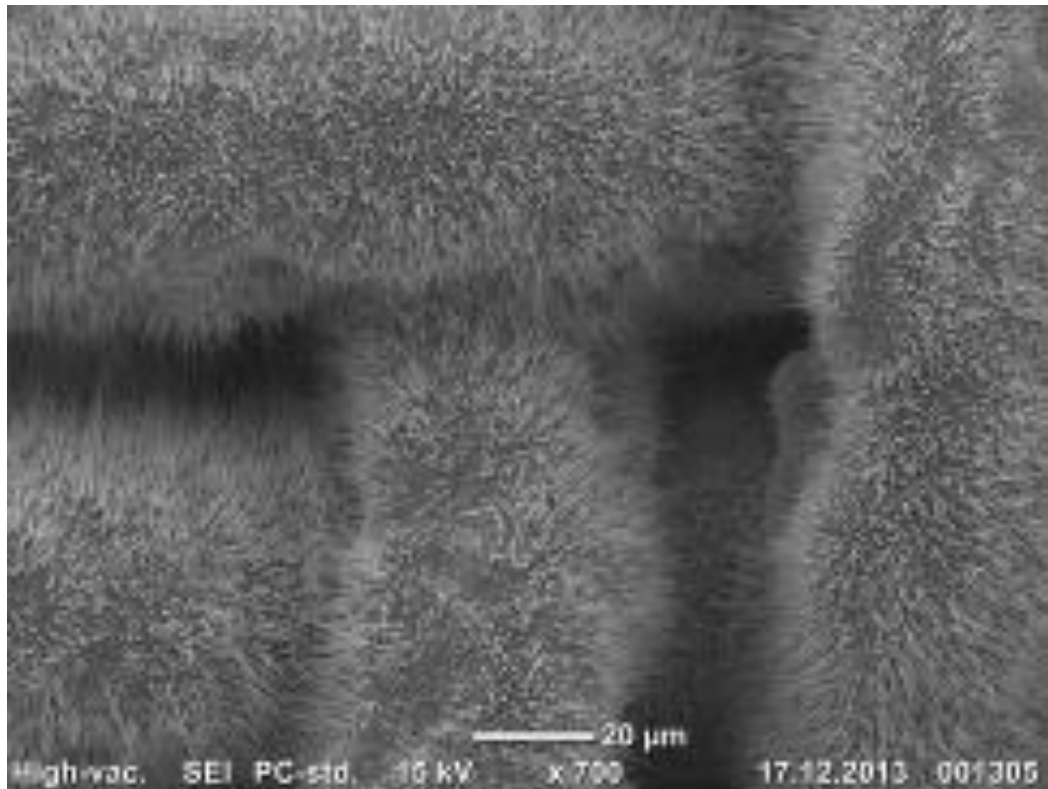
Когда происходит исследование оксидных вискеров, самой важной задачей является поиск эффективных способов их контролируемого синтеза. На данный момент известны различные способы получения оксидных структур: термическая обработка металлических изделий в кислородсодержащей атмосфере и различные методы подготовки образцов.

Для реакции азид-алкинового циклоприсоединения, мы использовали совершенно новый катализатор- наноразмерный оксид меди (II) в виде вискерных структур (рисунок ба, б, в).

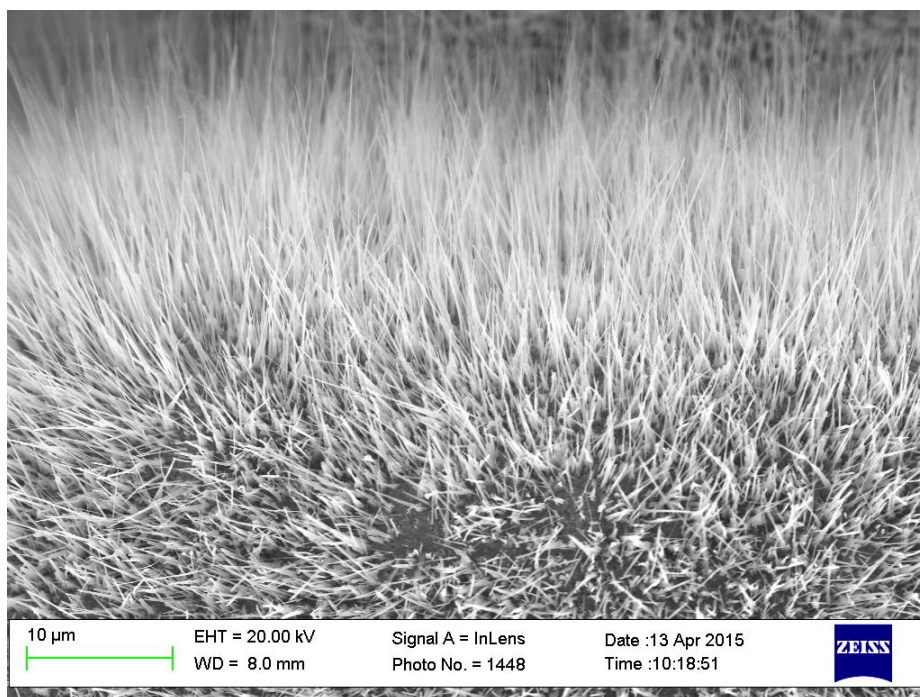




A)



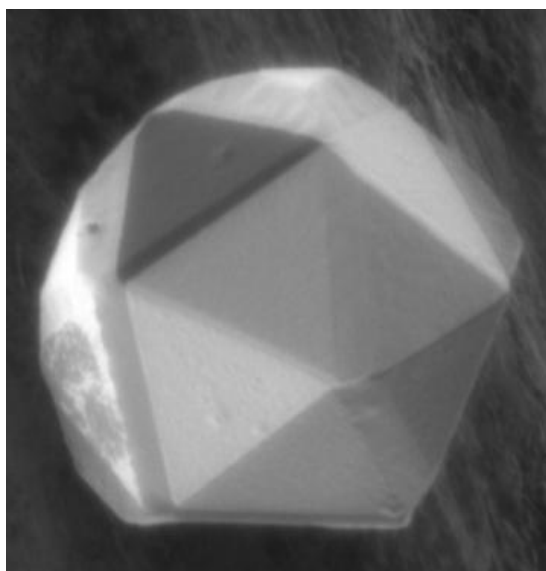
B)



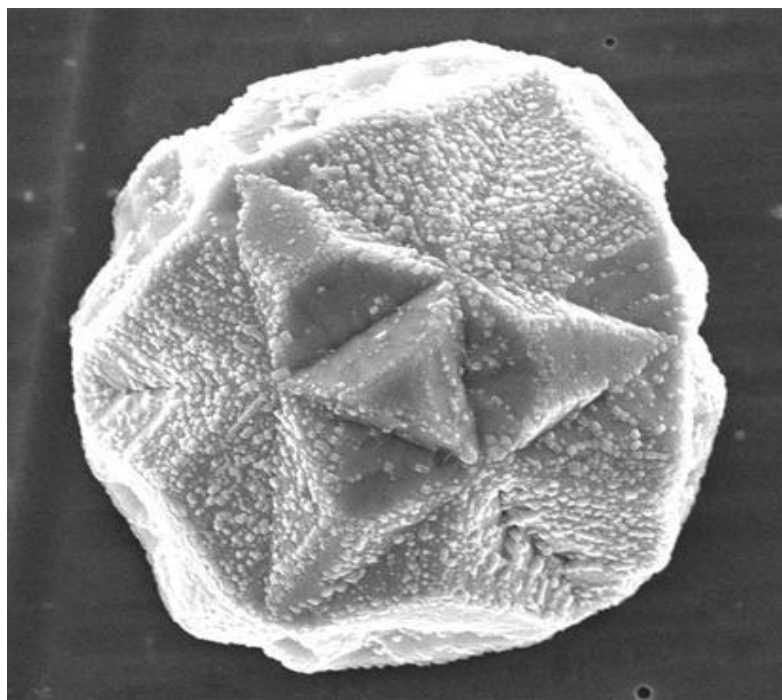
В)

Рисунок 6А-В. Вид сетки с электроосажденными нановискерами.

В проведенных экспериментах, в качестве подложки использовали стальную сетку 12Х18Н10 с предварительно электрохимически осажденными нанокристаллами меди [61].

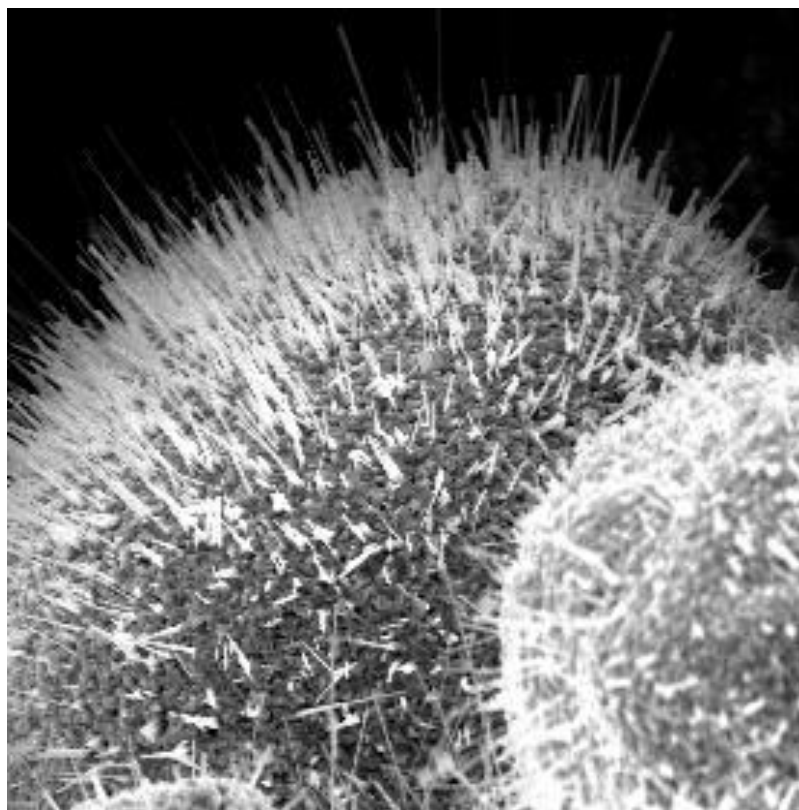


А)

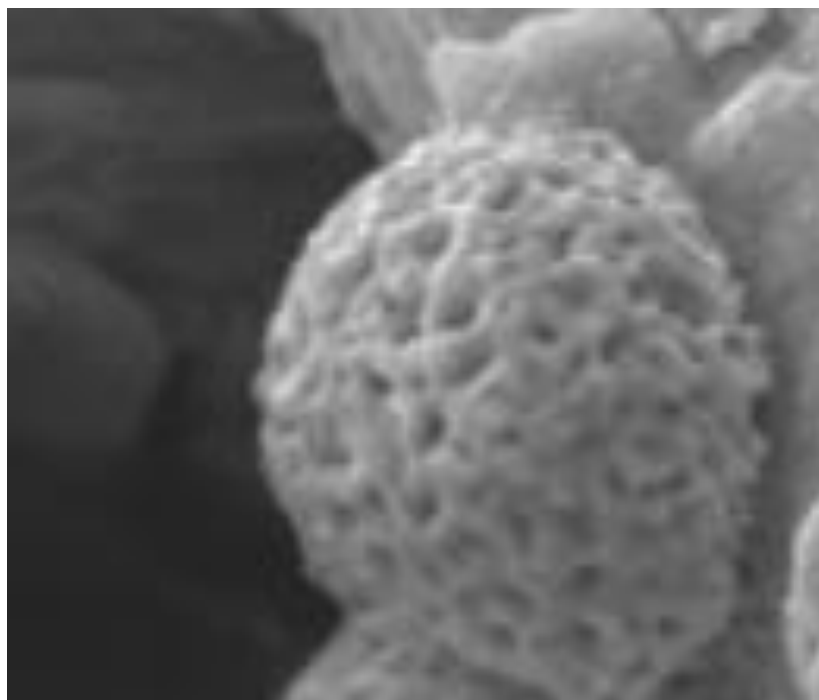


Б)

Рисунок 7 А, Б. Электроосаждение.



А)



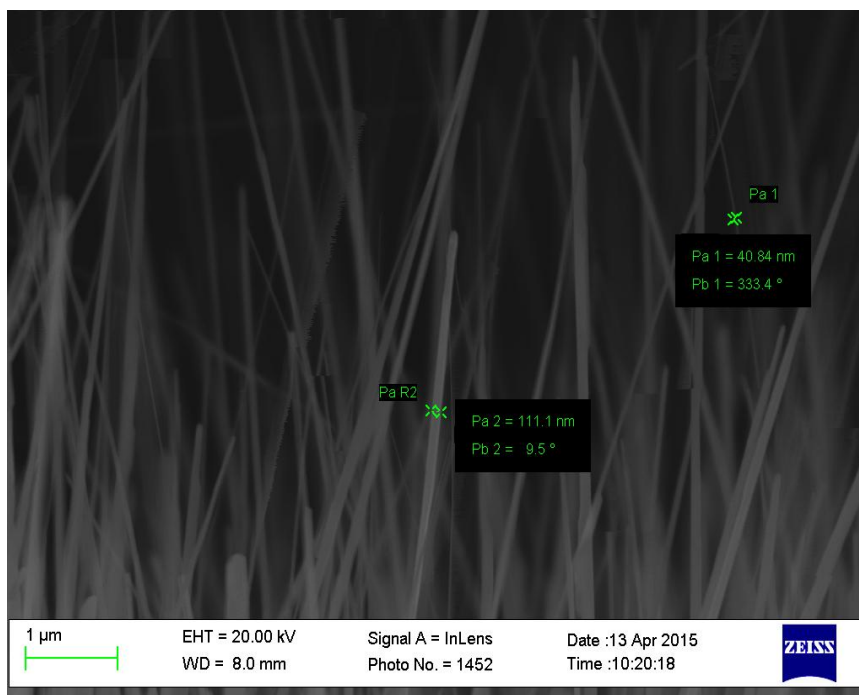
Б)

Рисунок 8 А, Б. Отжиг а) воздух; б) вакуум.

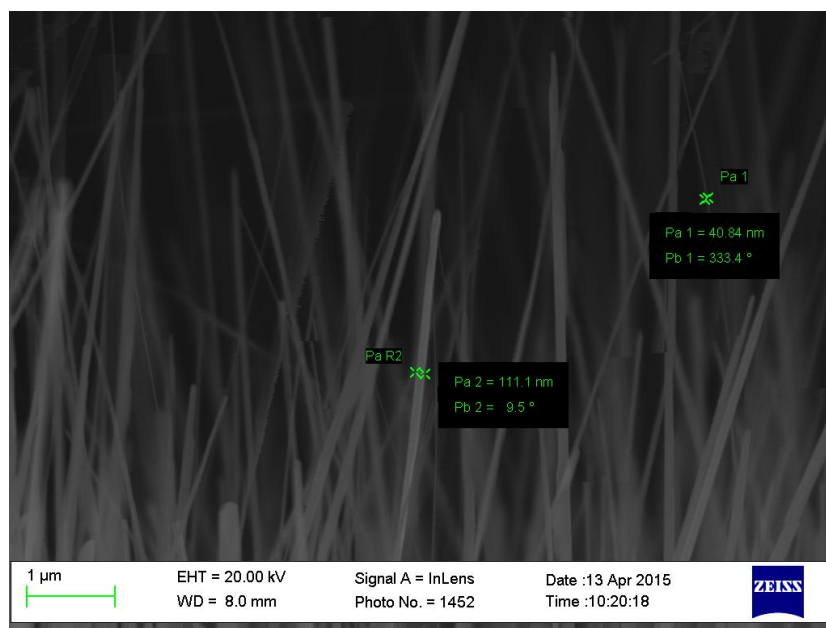
Для получения вискерных структур, нужно было определиться с оптимальной температурой отжига. Фазовые превращения, которые происходили в структуре исследуемого образца, были определены с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

На растровом электронном микроскопе (РЭМ) мы исследовали микроструктуру образцов с электроосажденными частицами меди. Отжиг образцов проводился в кислородсодержащей атмосфере в лабораторной муфельной печи.

Данные сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) говорят, что большая часть вискеров представляет собой практически идеальные цилиндры с небольшой конусностью [61]. Размер вискеров изменяется по толщине от 40 до 120 нм. Вискеры расположены в радиальном направлении до 100 нм.



A)



Б)

Рисунок 9 А, Б. Размеры вискеро

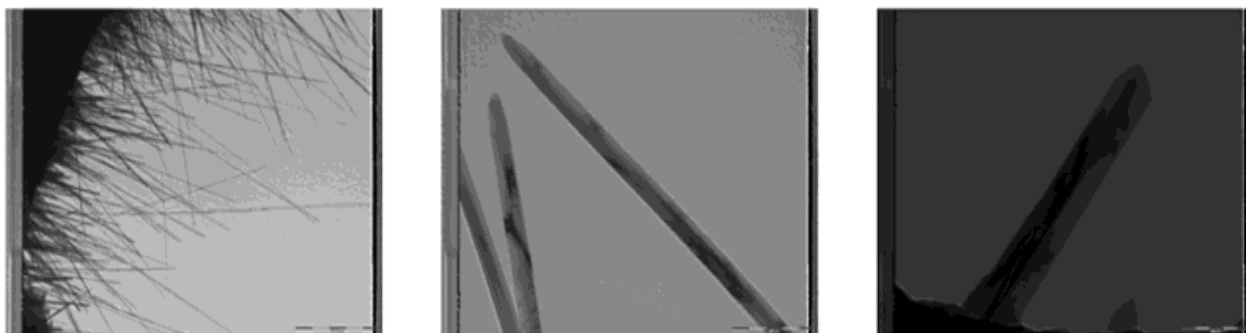


Рисунок 10. Морфология вискеров.

Полученные данные с рентгеноспектрального анализа, говорят нам о том, что наноразмерные вискеры состоят из трех основных компонентов – оксидом меди (II), оксидом меди (I) и не окисленной медью (рисунок 11).

Диффузионные процессы, происходящие при отжиге сеток, доказывают нам многокомпонентный состав катализатора.

Механизм реакции CuAAC допускает значительное количество медьсодержащих промежуточных веществ, в которых Cu(I) или Cu(II) являются катализатором и прекатализатором для данной реакции (рисунок 1).

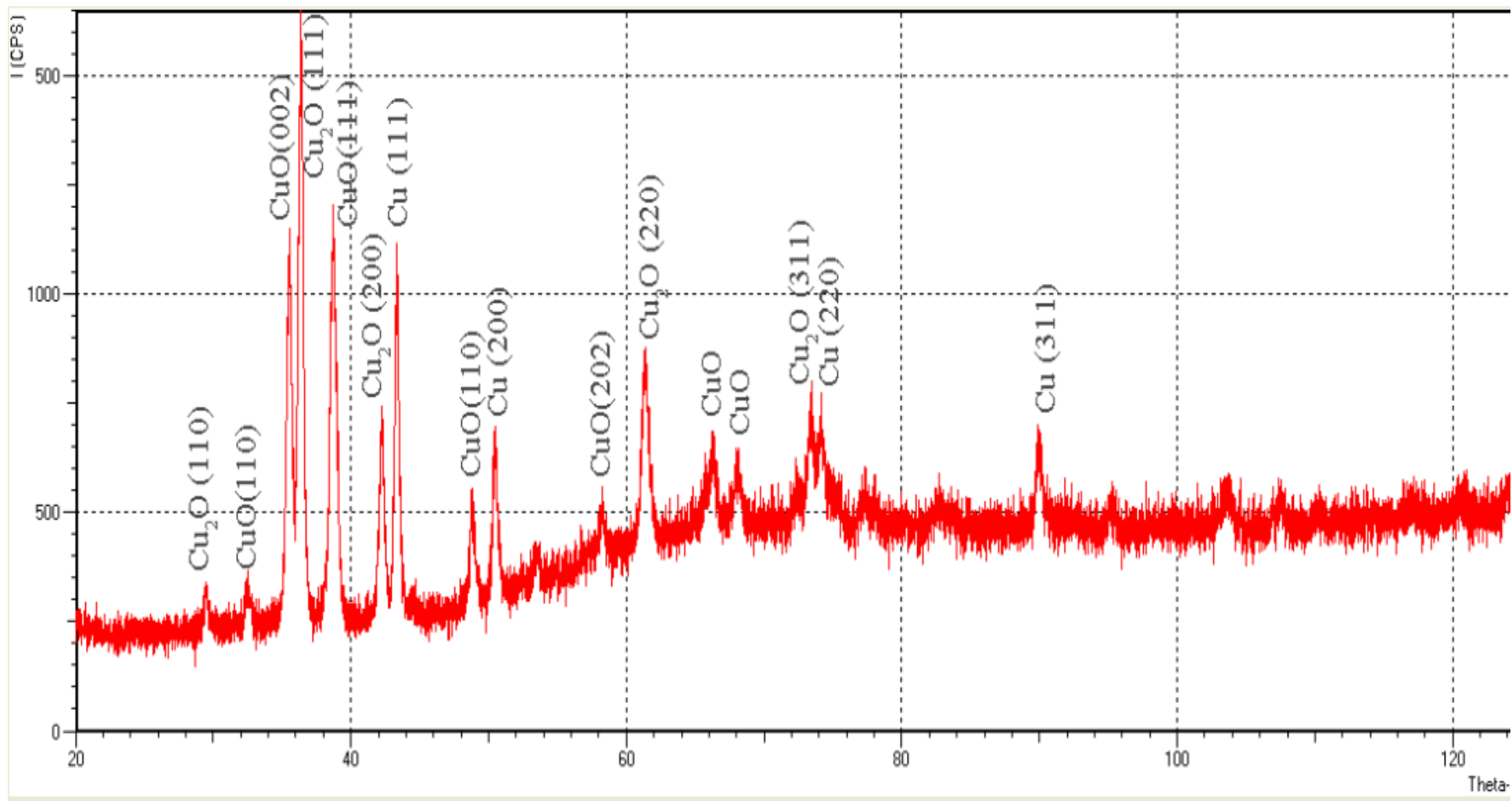


Рисунок 11. Состав катализатора по данным рентгеноспектрального анализа.

### 2.3 1,3-Диполярное циклоприсоединение

Серия замещенных бензилазидов **71-72**, **74** вступала в реакцию циклоприсоединения с ацетиленами ароматического **79-80** и алкильного **77-78** рядов.

Схема 21.

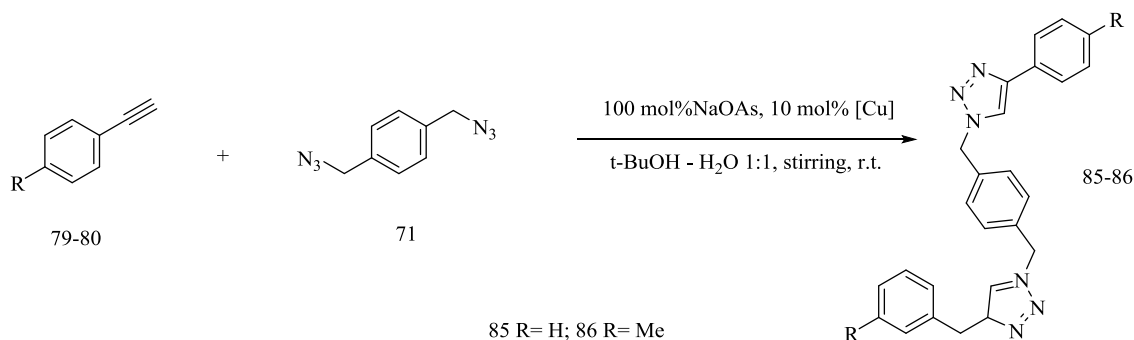
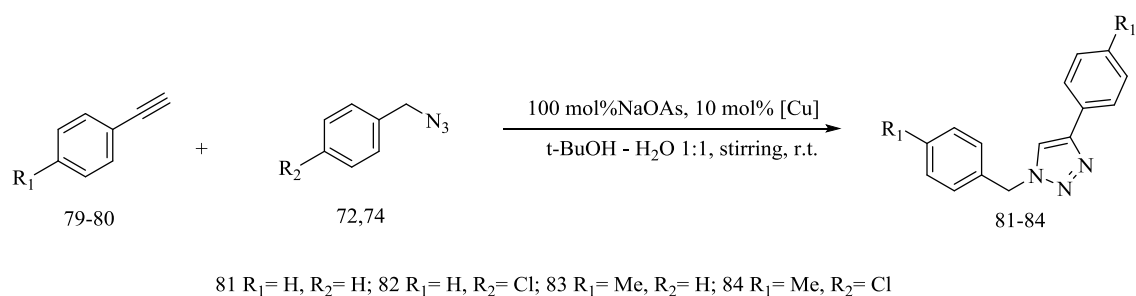
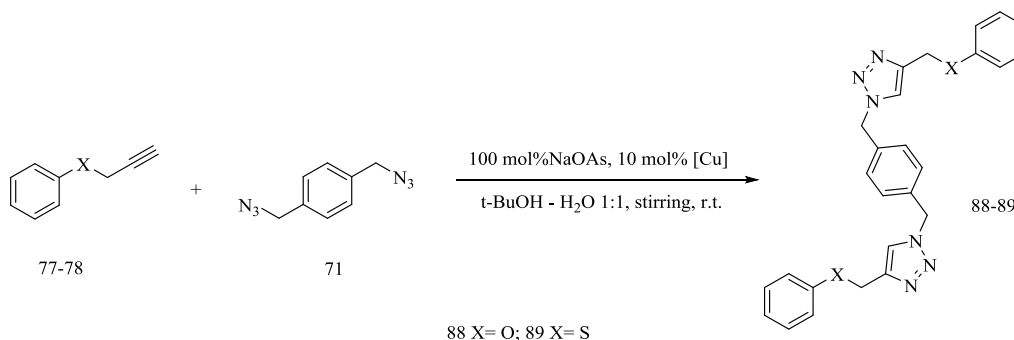
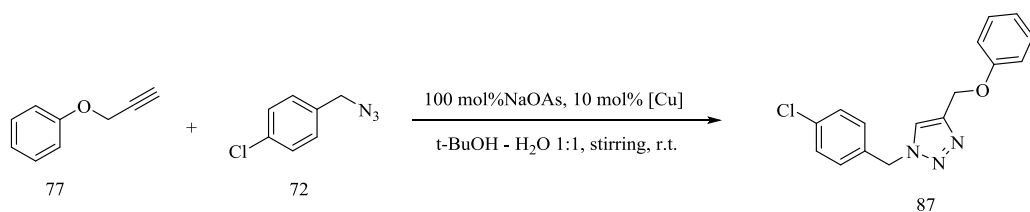


Схема 22.





В реакции циклоприсоединения, в качестве растворителя используется смесь трет-бутанол-вода в соотношении 1:1. Катализатор рассчитывается как 10 моль% относительно ацетилена. За ходом реакции следили с помощью тонкослойной хроматографии (толуол-этанол 4:1). Реакция полностью заканчивается в течение 12 ч. Продуктом реакции стали 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы.

При введении в реакцию арилацетиленов, выходы 1,2,3-триазолов были от 40% до 70%. Наилучшие выходы были достигнуты с азидом **71**, как в случае арилацетиленов, так и в случае ацетиленов **88-89**. Выходы составили до 60 %.

С помощью хроматомасс-спектрометрии, нами было доказано строение и чистота синтезированных соединений. В качестве метода ионизации использовался электронный удар (энергия ионизации 70 эВ). Примеры некоторых масс-спектров представлены на рисунках 12-14.

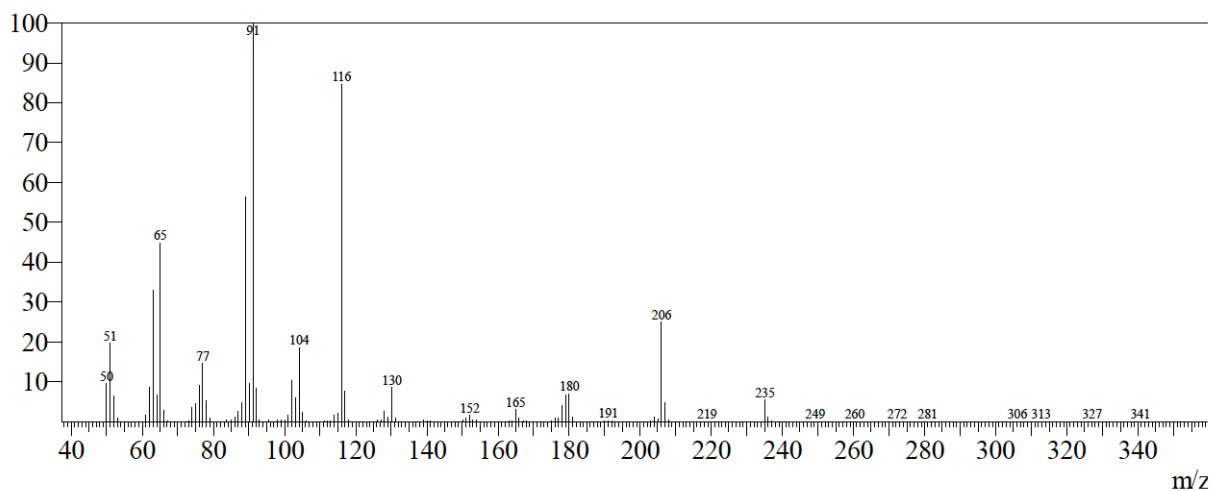


Рисунок 12. Масс-спектр соединения 81

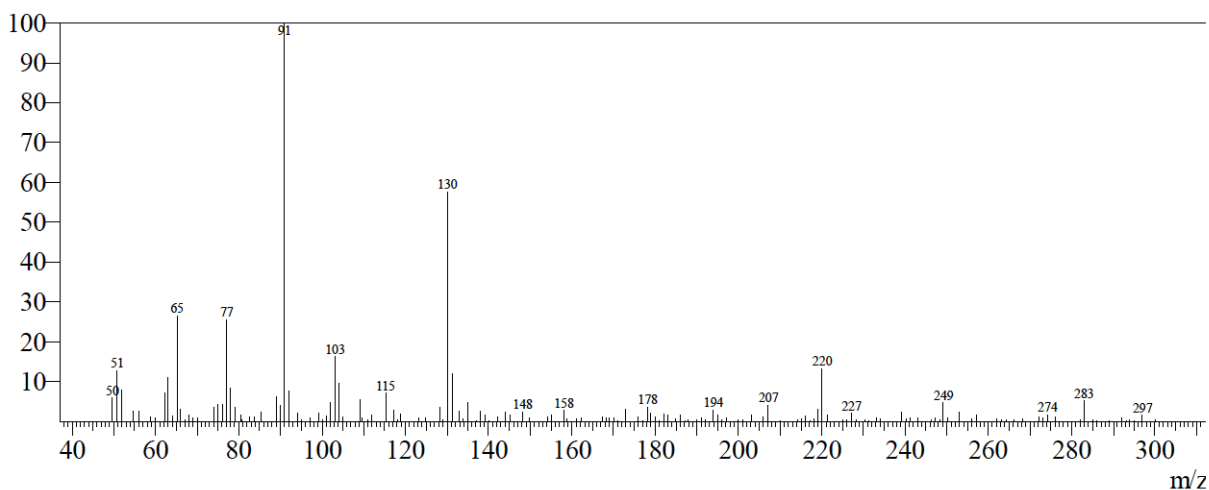


Рисунок 13. Масс-спектр соединения 84

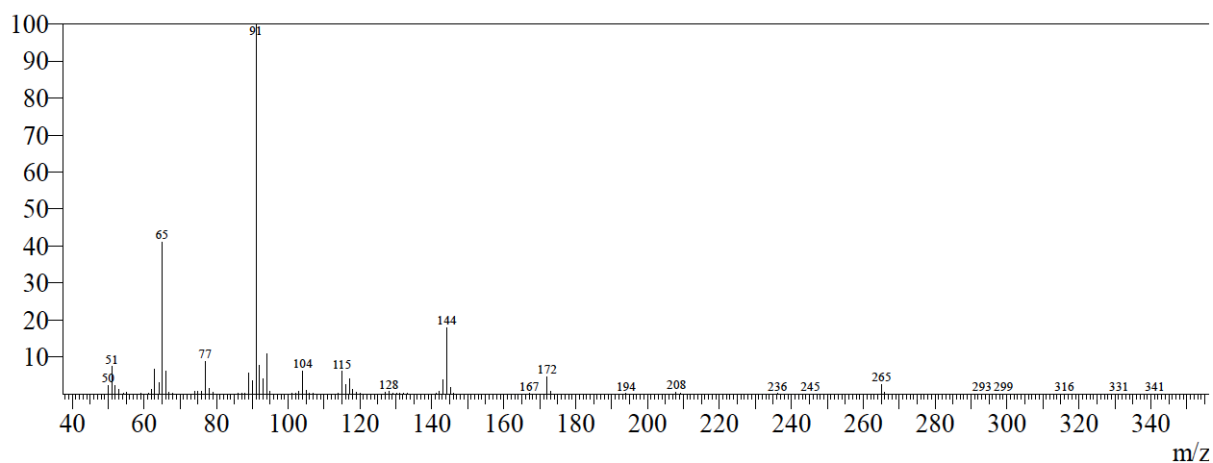


Рисунок 14. Масс-спектр соединения 87

На масс-спектрах присутствуют молекулярные ионы, а также осколочные ионы, которые характерны для фрагментации замещенных 1,2,3-триазола. По данным, которые были получены в ходе хроматографического анализа, видно, что чистота синтезированных соединений варьируется от 98 до 99.5%.

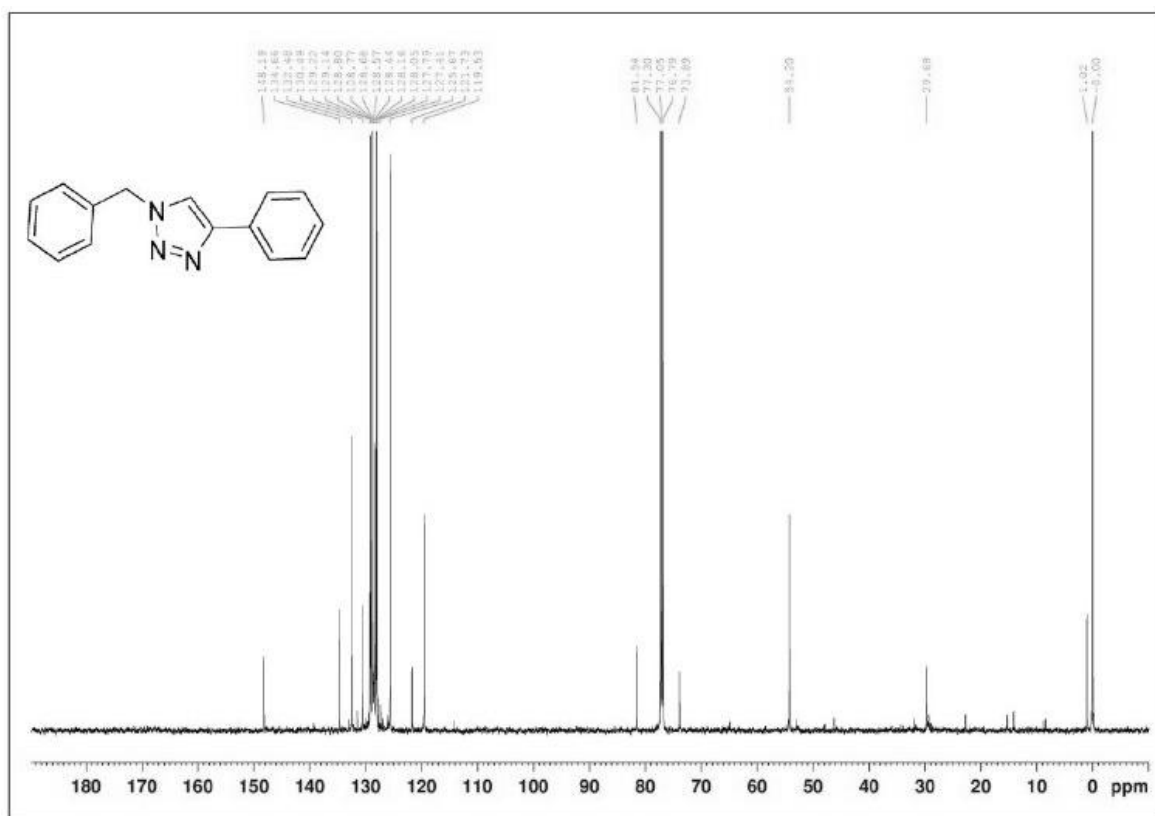


Рисунок 15 - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-бензил-4-фенил-1 Н -1,2,3-триазола

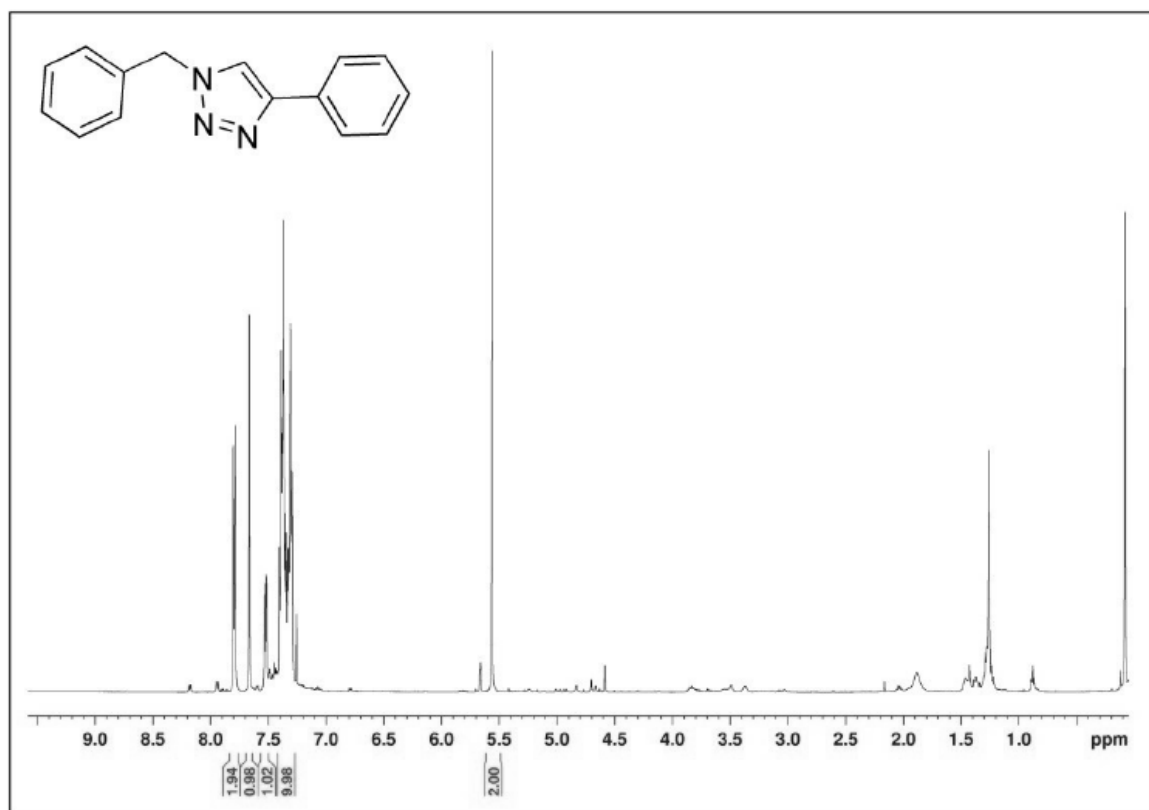


Рисунок 16 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1-бензил-4-фенил-1 Н -1,2,3-триазола

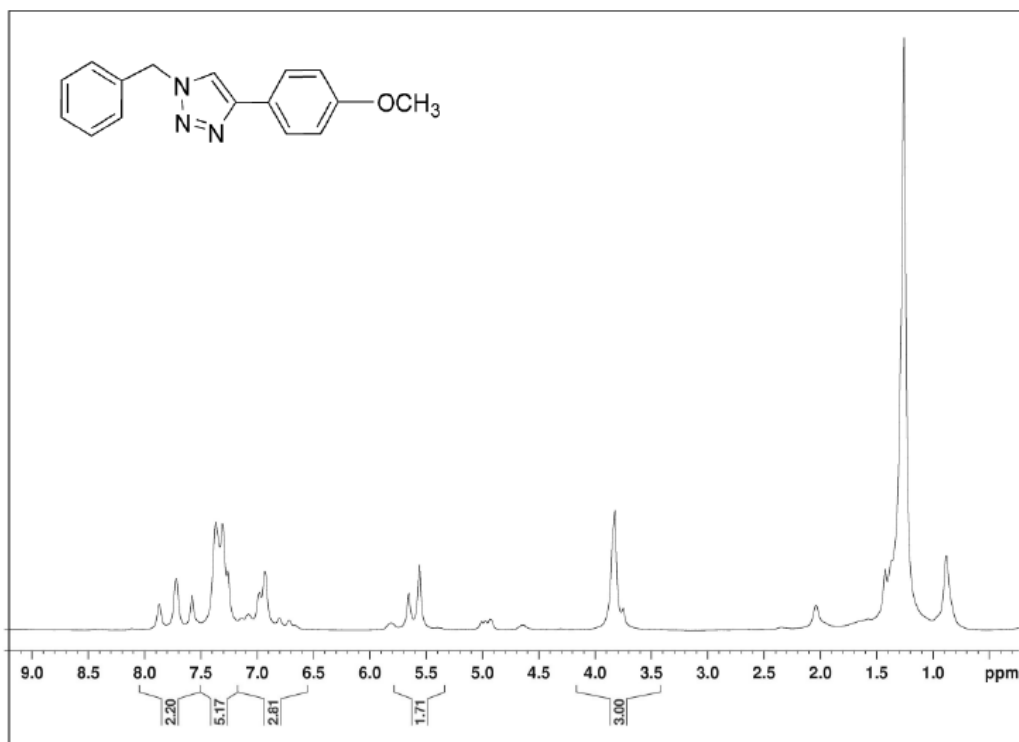


Рисунок 17 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

1-(4-метоксибензил)-4-фенил-1Н-1,2,3- триазола

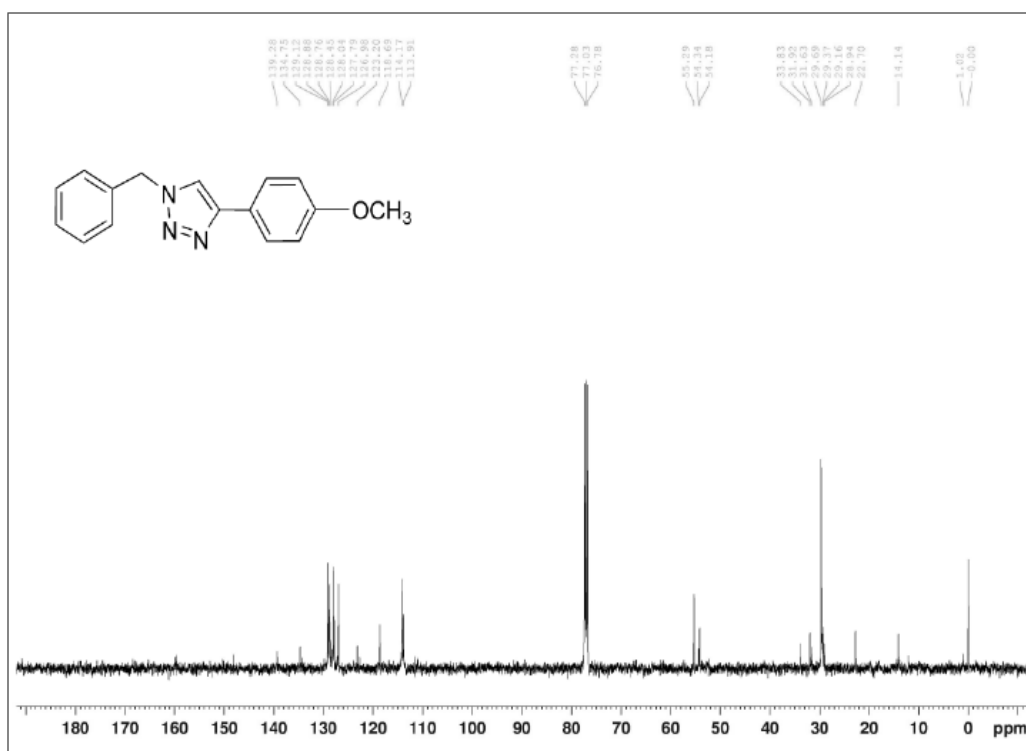


Рисунок 18 - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

1-(4-метоксибензил)-4-фенил-1Н-1,2,3- триазола

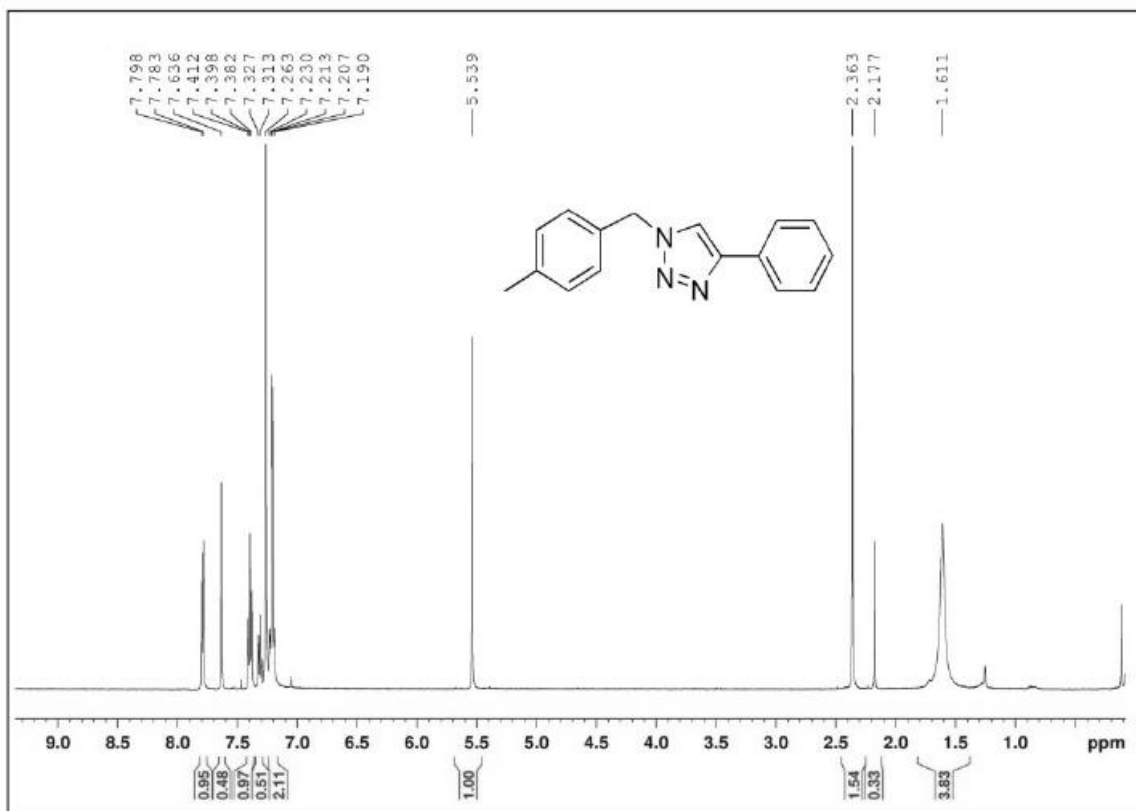


Рисунок 19 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

1-(4-метилбензил)-4-фенил-1H-1,2,3- триазола

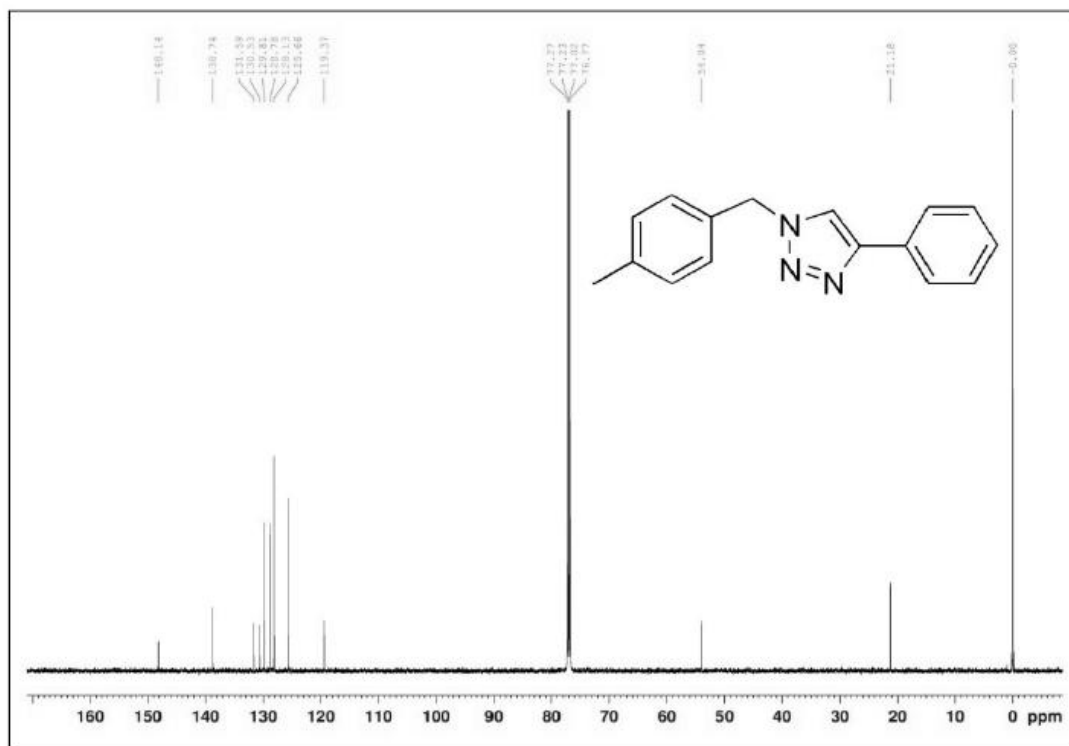


Рисунок 20 - Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-(4-метилбензил)-4-фенил-1H-1,2,3- триазола

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются химический сдвиг Н-5 атома 1,2,3-триазольной системы, в виде синглета, в диапазоне 7.50 – 7.91 м.д. и другие характеристические сигналы. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются характеристические сигналы ядер С-4 и С-5 атомов углерода в диапазоне 119.0 – 121.0 и 131.0 – 135 м.д., что доказывает образование исключительно 1,4-дизамещенных 1,2,3-1*H*-триазолов.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС.

Таблица 1- Характеристики полученных соединений

Продукт	Т плав °С	Выход %
<b>1-Бензил-4-фенил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	128-129	88
<b>1-(4-Метилбензил)-4-фенил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	109-111	91
<b>1-(4-Метоксибензил)-4-фенил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	125-127	93
<b>1-(4-Фторбензил)-4-фенил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	154-155	89
<b>1-(4-Нитробензил)-4-фенил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	85-86	92
<b>1-Бензил-4-(<i>n</i>-толил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	153-155	92
<b>1-(4-Метилбензил)-4-(<i>n</i>-толил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</b>	118-119	91

<b>Этиловый эфир 2-(4-фенил-1<i>H</i>- 1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты</b>	94-95	87
<b>Этиловый эфир 2-[4-(<i>n</i>-толил)- 1<i>H</i>-1,2,3-триазол-1-ил]уксусной кислоты</b>	100-102	89
<b>1-Бензил-4-феноксиметил-1<i>H</i>- 1,2,3-триазол</b>	126-127	93

Таблица 2 - Спектральные характеристики и данные масс-спектрометрии полученных продуктов.

Соединение	ИК (KBr), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	ЯМР $^1\text{H}$ $\delta$ , м. д.	ЯМР $^{13}\text{C}$ $\delta$ , м. д.	Масс (ЭИ, 70 эВ), $m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)
<b>1-Бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол</b>	3142, 3029, 1606, 1494, 1451, 1223, 1045, 768, 731, 588.	5.57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25-7.36 м (3H, H <sub>аром.</sub> ), 7.37-7.41 м (5H, H <sub>аром.</sub> ), 7.65 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.80 д (2H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.6 Гц).	54.2, 119.4, 125.6, 128.0, 128.1, 128.7, 129.1, 130.5, 134.6, 148.2.	235 [M] <sup>+</sup> (5), 206 (25), 180 (7), 165 (3), 152 (2), 130 (9), 116 (85), 104 (18), 91 (100), 77 (15), 65 (45), 51 (20).
<b>1-(4-Метилбензил)-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол</b>	-	2.35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 5.52 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.17-7.21 м (4H, H <sub>аром.</sub> ), 7.28-7.31 м (1H, H <sub>аром.</sub> ), 7.38 д.д (2H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.1, 1.8 Гц), 7.62 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.79 д (2H, H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.1	21.1, 54.0, 119.3, 125.6, 128.0, 128.1, 128.7, 129.7, 130.5, 131.6, 138.7, 148.1.	-



		Гц).		
<b>1-(4-Метоксибензил)-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол</b>	-	3.81 с (3Н, OCH <sub>3</sub> ), 5.50 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 6.92 д (2Н, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 9.2 Гц), 7.25-7.32 м (3Н, H <sub>аром.</sub> ), 7.90 т (2Н, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 7.61 с (1Н, Н <sup>5</sup> ), 6.79 д (2Н, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 6.9 Гц).	53.7, 55.3, 114.5, 119.2, 125.6, 126.6., 128.0, 128.1, 128.7, 129.6., 129.8, 130.5, 148.1, 159.9.	-
<b>1-(4-Фторбензил)-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол</b>	-	5.54 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7.07 т (2Н, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.6 Гц), 7.29-7.33 м (3Н, H <sub>аром.</sub> ), 7.40 т (2Н, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 7.65 с (1Н, Н <sup>5</sup> ), 7.80 д (2Н, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.1 Гц).	53.4, 116.1, 119.2, 119.3, 125.7, 128.3, 128.7, 128.8, 129.7, 129.8, 130.0, 130.4, 130.5, 148.3, 161.8.	-
<b>1-(4-Нитробензил)-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол</b>	-	5.69 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7.31-7.36 м (1Н, H <sub>аром.</sub> ), 7.40-7.44 м (4Н, H <sub>аром.</sub> ), 7.76	53.1, 119.7, 124.0, 124.2, 125.7, 128.4, 128.5, 128.8, 130.0,	-

		c (1H, H <sup>5</sup> ), 7.81 д (2H, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 6.9 Гц), 8.22 д (2H, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 6.9 Гц).	141.7, 148.0, 148.6.	
<b>1-Бензил-4-(п-толил)-1H-1,2,3-триазол</b>	<sup>1</sup> :3143, 3064, 2097, 1586, 1496, 1457, 1223, 1047, 783, 721, 663, 513.	2.35 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 5.55 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.20 д (2H, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.26-7.30 м (2H, H <sub>аром.</sub> ), 7.35-7.40 м (3H, H <sub>аром.</sub> ), 7.61 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.1 Гц).	21.2, 54.1, 119.1, 125.5, 127.7, 128.0, 128.7, 129.0, 129.4, 134.7, 127.9, 148.2.	249 [M] <sup>+</sup> (5), 220 (23), 206 (6), 179 (9), 130 (63), 115 (18), 103 (28), 91 (100), 77 (35), 65 (38), 51 (18).
<b>1-(4-Метилбензил)-4-(п-толил)-1H-1,2,3-триазол</b>	-	2.35 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 5.50 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.17-7.25 м (6H, H <sub>аром.</sub> ), 7.58 с (1H, H <sup>5</sup> ), 7.67 д (2H, H <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.0 Гц).	21.1, 21.2, 53.9, 118.9, 125.5, 127.7, 128.0, 129.4, 129.7, 131.6, 137.9, 138.6, 148.1.	-
<b>Этиловый эфир 2-(4-</b>	-	1.31 т (3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц), 4.29 к (2H, CH <sub>2</sub> ,	14.0, 50.9, 62.4, 120.9, 125.8, 128.2,	-

<b>Фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты</b>		<i>J</i> 7.4 Гц), 5.20 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7.32-7.36 м (1Н, Н <sub>аром.</sub> ), 7.43 т (2Н, Н <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 7.5 Гц). 7.85 д (2Н, Н <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.91 с (1Н, Н <sup>5</sup> ).	128.8, 130.3, 148.2, 166.2.	
<b>Этиловый эфир 2-[4-(п-толил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]уксусной кислоты</b>	-	1.30 т (3Н, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7.4 Гц), 2.38 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4.28 к (2Н, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> 6.9 Гц), 5.18 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7.24 д (2Н, Н <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.1 Гц), 7.74 д (2Н, Н <sub>аром.</sub> , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.86 с (1Н, Н <sup>5</sup> ).	14.0, 21.2, 50.9, 62.4, 120.5, 125.7, 127.5, 129.4, 138.1, 148.3, 166.2.	-
<b>1-Бензил-4-феноксиметил-1Н-1,2,3-триазол</b>	3133, 3087, 1599, 1495, 1244, 1006, 817, 756, 693, 559.	5.15 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 5.49 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 6.89-6.93 м (3Н, Н <sub>аром.</sub> ), 7.21-7.26 м (4Н, Н <sub>аром.</sub> ), 7.29-7.34 м (3Н, Н <sub>аром.</sub> ), 7.50 с (1Н, Н <sup>5</sup> ).	54.5, 62.2, 115.0, 121.5, 122.8, 128.3, 129.0, 129.4, 129.8, 134.7, 144.9, 158.4.	265 [M] <sup>+</sup> (3), 208 (1), 172 (5), 144 (18), 115 (6), 104 (6), 91 (100), 77 (9), 63 (7), 51 (7).

### 3. РАСЧЕТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1 Описание процесса

Из синтезированных соединений, нами был выбран 1-бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол, потому что он был получен в лаборатории из коммерчески доступных веществ. Исходя из лабораторных исследований, получение этого вещества включает в себя 2 этапа технологического процесса. Первый этап- нуклеофильное замещение хлора азид ионом (табл. 3).

Схема 23.

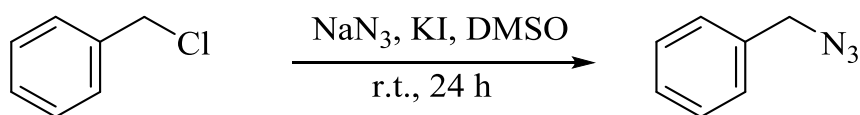


Таблица 3 - Технологическая карта получения бензилазида

№	Наименование операции	Температурный режим, °С
1	Загрузка бензилхлорида	20-25
2	Загрузка азиды натрия	20-25
3	Загрузка йодида калия	20-25
4	Дозировка DMSO	20-25
5	Выдержка при перемешивание 24 часа	20-25
6	Дозировка диэтилового эфира	20-25
7	Промывание эфирного слоя водой	5-10
8	Выдержка 5 мин для разделения эфирного слоя	5-10
9	Осушка сульфатом натрия	5-10
10	Сушка	20-25

Второй этап- 1,3-диполярное циклоприсоединение азидо с ацетиленом, в смеси трет бутанол-вода. Все полученные соединения перекристаллизовываются из 60-70% водного этилового спирта. Поэтому в технологическую схему добавлен блок перекристаллизации, выделения и сушки целевого продукта.

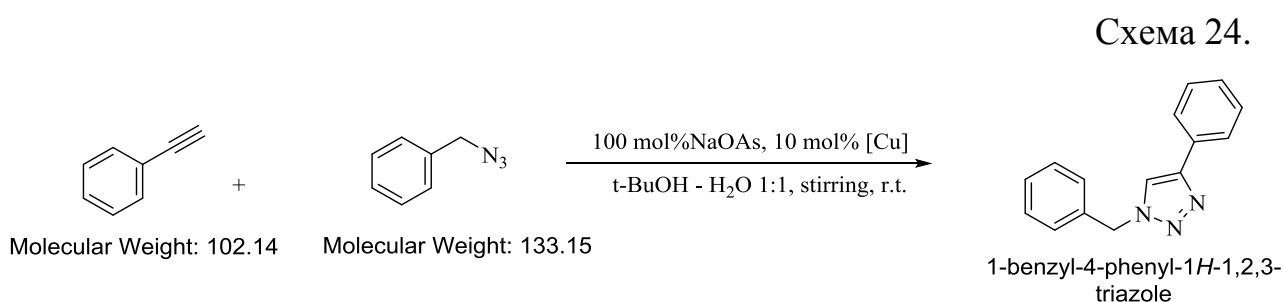


Таблица 4 - Технологическая карта 1-бензил-4-фенил-1H-1,2,3-триазола

№	Наименование операции	Температурный режим, °С
1	Загрузка бензилазида	20-25
2	Загрузка фенилацетилена	20-25
3	Загрузка аскорбата натрия	20-25
4	Дозировка смеси трет бутанол-вода	20-25
5	Выдержка при перемешивании 12 часов	50
6	Отделение образовавшегося осадка посредством фильтрования и промывка водой	20-25

Разработанная принципиальная технологическая схема производства 1,2,3-триазолов работает по периодической схеме (рисунок 23). Данная

принципиальная схема универсальна и может быть использована для получения всех соединений. Весь процесс можно разделить на две стадии. На первой стадии получают исходный бензилазид (рисунок 20). На второй стадии происходит синтез, очистка и осушка конечного продукта (рисунок 21).

В реакторе 5, снабженный мешалкой, осуществляется процесс получения бензилазида. Из мерников 1,2,3,4 в реактор поступает бензилхлорид, азид натрия, йодид калия и растворитель ДМСО. Процесс протекает при интенсивном перемешивании при температуре 20-25 °С в течение 24 часов.

Далее реакционная смесь поступает на экстракцию диэтиловым эфиром в аппарате 7, снабженным мешалкой, после чего смесь разделяется сепаратором 8 и отправляется на отмывку водой в колонну 9. Отмытый органический слой снова отделяют от воды сепарированием в сепараторе 10 и отправляют на осушку в отстойник 11 с сульфатом натрия.

После осушки смесь отправляется на выпаривание диэтилового эфира в испарителе 12. Эфир возвращается на стадию экстракции, а полученный бензилазид отправляется на следующую стадию.

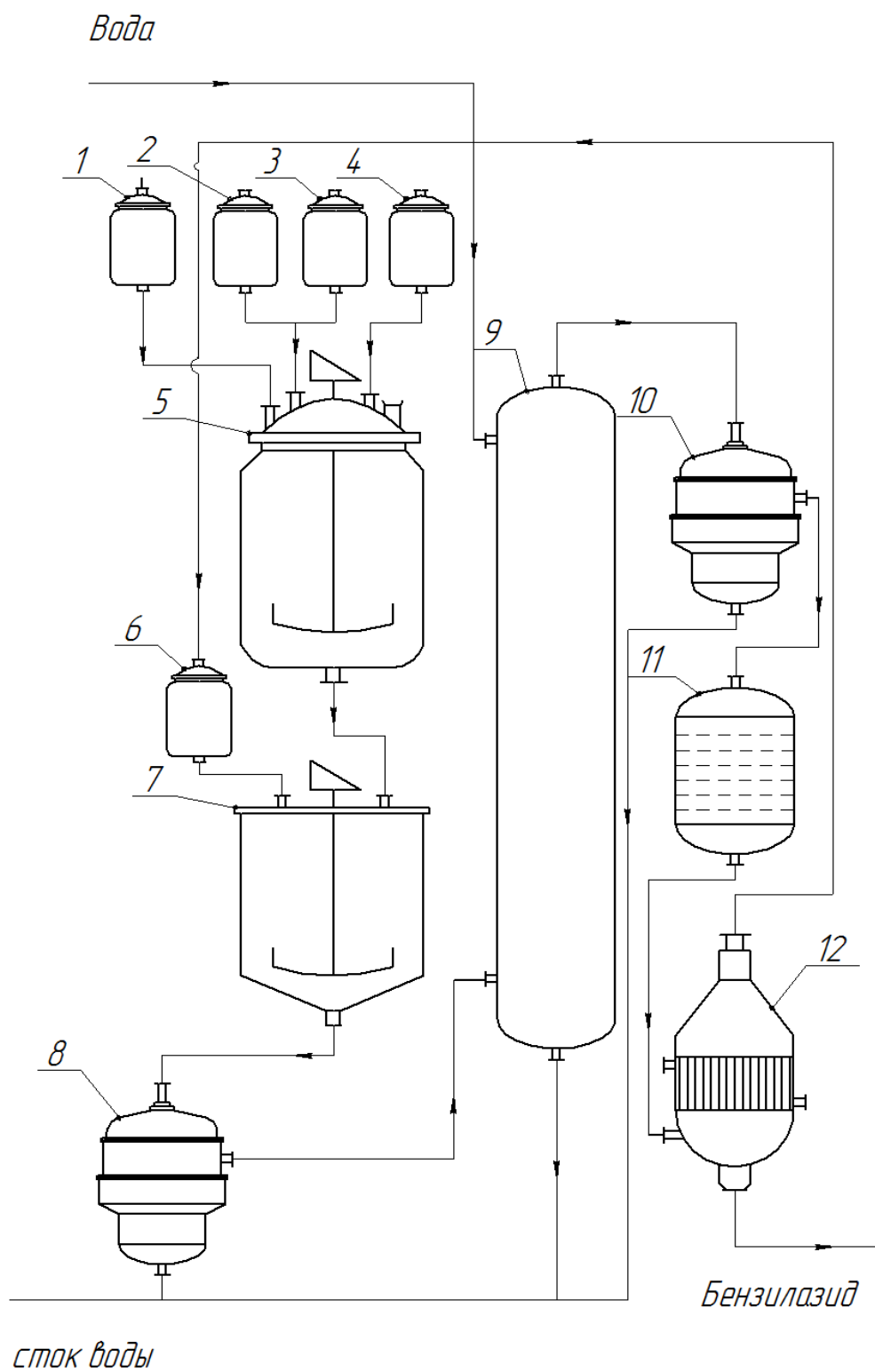


Рисунок 21. Первая стадия получения 1,2,3 триазола. Получение бензилазида.

1,2,3,4,6 – мерники; 5 – реактор; 7 – аппарат с мешалкой; 8,10 – сепараторы –  
 9 – отмывочная колонна; 11 - емкость с осушителем; 12 – испаритель.

Синтез 1,2,3-триазола осуществляется в модифицированном реакторе 17 с приварной рубашкой, снабженным мешалкой и полыми сетчатыми трубками с нанесенным нановискерным катализатором. В аппарат последовательно дозируют смесь трет-бутанол-вода, аскорбат натрия, соответствующий ацетилен и бензилазид, с предыдущей стадии.

Процесс протекает при постоянном перемешивании и температуре 50 °С в течение 12 часов. Полученный продукт фильтруется на фильтре 18, реактор отмывается маточным раствором до полного удаления от остатков кристаллических продуктов реакции.

Отфильтрованный остаток выгружается в кристаллизатор 21, где его растворяют в кипящем этаноле до насыщения, после чего горячий раствор фильтруют через фильтр 22, для отделения от твердых и смолообразных продуктов. Фильтрат поступает в центрифугу 23, где раствор охлаждается и происходит отделение конечного продукта. Этиловый спирт отправляется на регенерацию ректификацией, а полученный 1,2,3-триазол высушивается продувкой воздуха в аппарате 24.



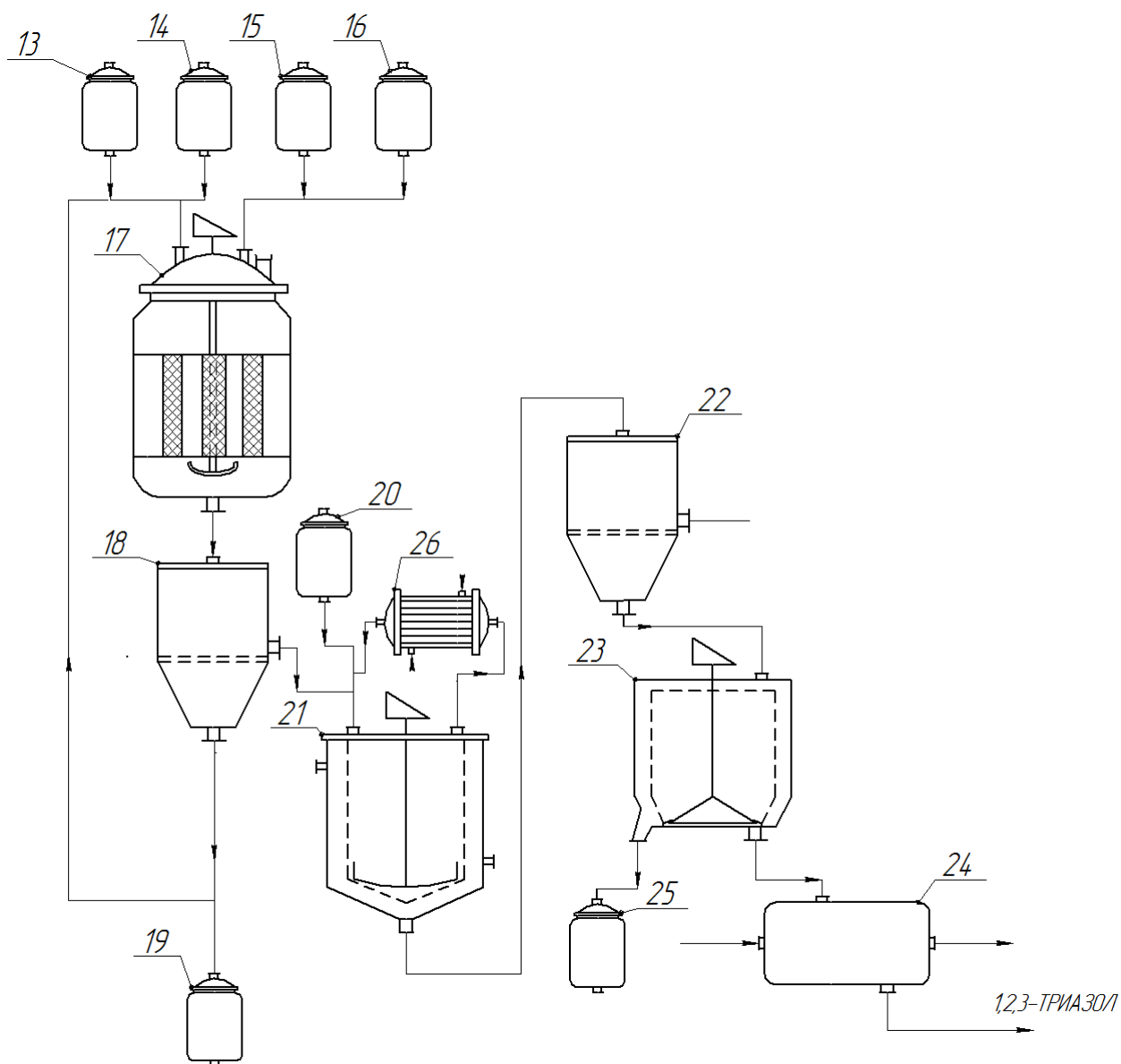


Рисунок 22. Вторая стадия получения 1,2,3-триазола. Получение и очистка 1,2,3-триазола.

13,14,15,16,20 – мерники; 17 – сетчатый реактор; 18,22 - фильтры; 19, 25 –сборник; 21 – аппарат с мешалкой; 23 – центрифуга; 24 – аппарат для осушки; 26- холодильник.

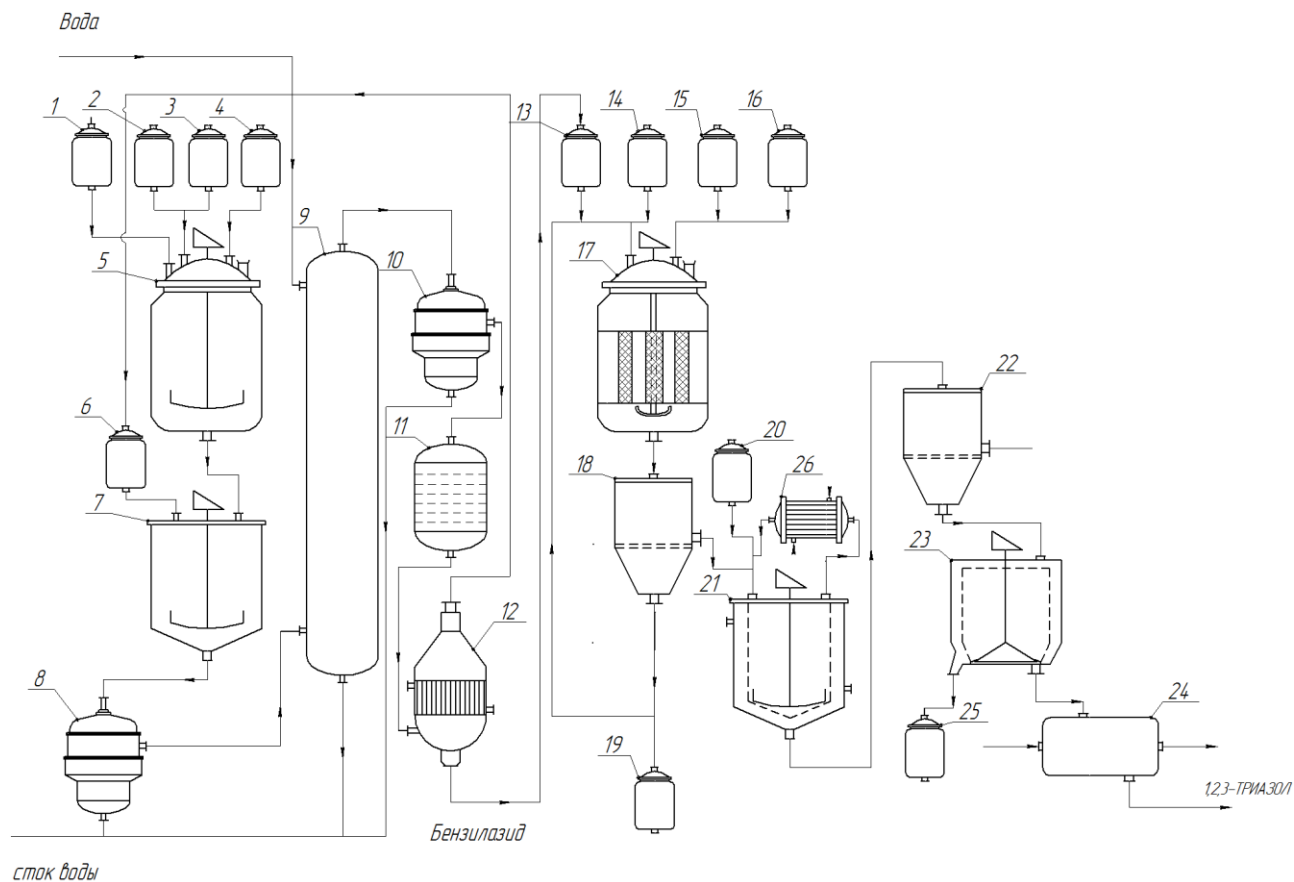


Рисунок 23. Технологическая схема получения 1,2,3-триазола.

1,2,3,4,6, 13,14,15,16,20 – мерники; 5 – реактор; 7,21 – аппарат с мешалкой; 8,10 – сепараторы; 9 – отмывочная колонна; 11 - емкость с осушителем; 12 – испаритель; 17 – сетчатый реактор; 18,22 - фильтры; 19, 25 –сборник; 23 – центрифуга; 24 – аппарат для осушки; 26- холодильник.

### 3.2 Характеристика сырья

**Этиловый спирт технический** - при стандартных условиях летучая, горючая, бесцветная прозрачная жидкость. Молярная масса – 46 г/моль. Температура плавления  $-114\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Температура кипения  $78,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Смешивается с водой. Глицерином, диэтиловым эфиром, ацетоном, метанолом, хлороформом, бензолом. Горюч, легко воспламеняется. ГОСТ 17299-78

**Азид натрия ( $\text{NaN}_3$ )**- бесцветная соль азотистоводородной кислоты, неорганическое вещество. Токсичен, большие дозы приводят к летальному исходу.  $T_{\text{плав.}} 275\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Диэтиловый эфир ( $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ )** –простой эфир, бесцветная, прозрачная, летучая жидкость с запахом.  $T_{\text{кип}} - 34.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\rho - 0.714\text{ г/см}^3$ . Плохо растворим в воде, с этанолом и бензолом смешивается в любых соотношениях. ЛВЖ, ПДК  $300\text{ мг/м}^3$ , класс опасности 3.

**Бензилхлорид ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ )** - бесцветная жидкость с резким запахом, нерастворимая в воде, смешивается с этанолом, хлороформом и другими органическими растворителями. Лакриматор, огнеопасен.  $T_{\text{кип}} - 179,3$ .

**Бензилазид ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$ )**- жидкость.  $T_{\text{плав.}} - 157\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{кип}} - 82\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\rho - 1.0655\text{ г/см}^3$ , класс опасности 3.

**Йодид калия (KI)**- калиевая соль иодоводородной кислоты. Бесцветная кристаллическая соль. На свету или при нагревании на воздухе желтеет из-за окисления кислородом воздуха иодид-ионов до элементарного иода.  $T_{\text{плав}} - 686\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Диметилсульфоксид ( $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ )**- бесцветная жидкость без запаха со специфическим сладковатым вкусом. Молярная масса-  $78,13\text{ г/моль}$ ,  $\rho - 1,1004\text{ г/см}^3$

**Сульфат натрия, сернокислый натрий ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )**— натриевая соль серной кислоты. Бесцветные кристаллы. Безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  устойчив выше температуры  $32,384\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ниже этой температуры в

присутствии воды образуется кристаллогидрат  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . Молярная масса – 142,04 г/моль.

**Аскорбат натрия ( $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na}$ )**— натриевая соль аскорбиновой кислоты. Представляет собой твёрдый кристаллический порошок белого или желтоватого цвета без запаха. Молярная масса 198,11 г/моль,  $T_{\text{плав.}}$  218 °С.

**Фенилацетилен (этинилбензол  $\text{C}_8\text{H}_6$ )**- бесцветная жидкость, молярная масса 102,133 г/моль,  $\rho$  – 0,93 г/см<sup>3</sup>,  $T_{\text{плав.}}$  -45 °С.

### 3.3 Расчет материального баланса

Произведем расчет материального баланса процесса получения 1-бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола из бензилхлорида и бензилазида. Для этого используем экспериментально полученные данные лабораторного исследования. Сведем известные данные в таблицу 5.

Целевая реакция получения 1-бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола представлена на схеме 25:

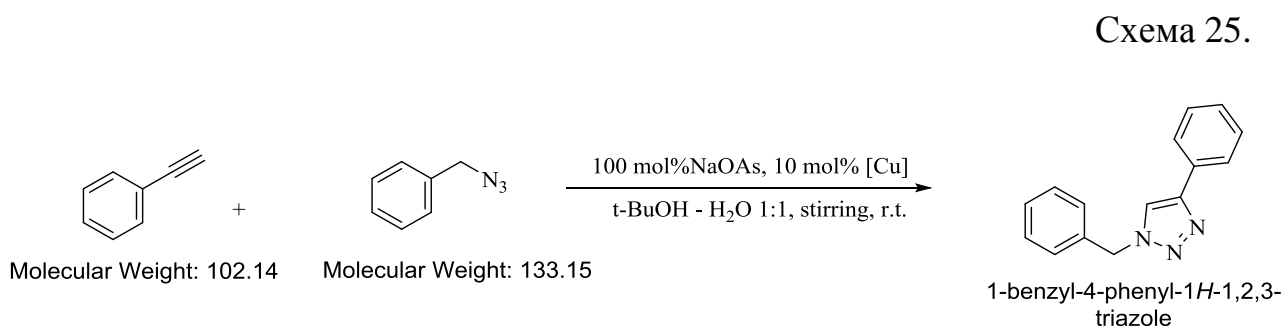


Таблица 5 – Исходные данные для расчета материального баланса реакции получения 1-бензил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола

	Вещество	Масса, г
Состав сырья, г	Бензилазид	0,266
	Фенилацетилен	0,204
	Трет-бутанол	1,95
	Вода	2,6
	Аскорбат натрия	0,079
	Катализатор	0,003 (в перерасчете на медь)
	Итого:	5,102

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

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_x \times 100}{\sum m_x} = \%$$

$$\omega_{\text{фенилацетилен}} = \frac{0,204 \times 100}{5,102} = 4,00\%$$

$$\omega_{\text{трет-бутанол}} = \frac{1,95 \times 100}{5,102} = 38,22\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{2,6 \times 100}{5,102} = 50,96\%$$

$$\omega_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{0,079 \times 100}{5,102} = 1,55\%$$

$$\omega_{\text{катализатор}} = \frac{0,003 \times 100}{5,102} = 0,06\%$$

По данным тонкослойной хроматографии, реакция протекает в течении 12 часов, исходный бензилазид реагирует полностью с фенилацетиленом. Далее рассчитываем количество 1,2,3-триазола, которое образовалось в результате реакции. По уравнению реакции все исходные компоненты берутся в отношении 1:1.

Рассчитаем массу 1,2,3-триазола:

$$m_{1,2,3\text{-триазола}} = 0,002 \times 235 = 0,47$$

Определим содержание каждого компонента в статье расхода:

$$\omega_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0,47 \times 100}{5,102} = 9,21\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{2,6 \times 100}{5,102} = 50,96\%$$

$$\omega_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{0,079 \times 100}{5,102} = 1,55\%$$

$$\omega_{\text{катализатор}} = \frac{0,003 \times 100}{5,102} = 0,06\%$$

Все получившиеся результаты свели в таблицу 6.

Таблица 6 – Материальный баланс получения 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола

Приход			Расход		
Вещество	м, г	ω, %	Вещество	м, г	ω, %
Бензилазид	0,266	5,21	1,2,3-триазол	0,47	9,21
Фенилацетилен	0,204	4,00	Трет-бутанол	1,95	38,22
Трет-бутанол	1,95	38,22	Вода	2,6	50,96
Вода	2,6	50,96	Аскорбат натрия	0,079	1,55
Аскорбат натрия	0,079	1,55	Катализатор	0,003	0,06
Катализатор	0,003	0,06	Итого:	5,102	100
Итого:	5,102	100			

После процесса синтеза получения 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола следует процесс очистки методом перекристаллизации. Полученный продукт нагревают в этиловом спирте до полного растворения. Далее раствор охлаждается, и начинается выпадение осадка чистого продукта.

Экспериментальные данные процесса перекристаллизации 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола представлены в таблице:

Таблица 7- Исходные данные перекристаллизации 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола.

	Вещество	Масса г.
Состав сырья, г	1,2,3-триазол	0.47
	Этанол	11.768
	Итого:	12,238

Определим содержание каждого компонента в процессе перекристаллизации:

$$\omega_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0,47 \times 100}{12,238} = 3,84\%$$

$$\omega_{\text{Этанол}} = \frac{11,768 \times 100}{12,238} = 96,16\%$$

Практический выход продукта 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола после перекристаллизации составляет 88%. Оставшийся 12 %, потери продукта при его очистке. Исходя из этого, найдем выход продукта и его потерю:

$$m_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0,47 \times 88}{100} = 0,4136\text{г}$$

$$m_{\text{потери}} = \frac{0,47 \times 12}{100} = 0,0564\text{г}$$

Определим общую массу расхода процесса перекристаллизации 1,2,3-триазола:



$$m_{\text{расход}} = 11.768 + 0,0564 + 0,4136 = 12.238$$

Определим массовую долю компонентов в статье расхода процесса перекристаллизации:

$$\omega_{1,2,3\text{-триазол}} = \frac{0,4136 \times 100}{12,238} = 3,38\%$$

$$\omega_{\text{Этанол}} = \frac{11,768 \times 100}{12,238} = 96,16\%$$

$$\omega_{\text{Потери}} = \frac{0,0564 \times 100}{12,238} = 0,46\%$$

Полученные данные объединим в таблице 8:

Таблица 8- Материальный баланс процесса перекристаллизации 1,2,3-триазола.

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
1,2,3-триазол	0,47	3,84	1,2,3-триазол	0,4136	3.38
Этанол	11,768	96.16	Этанол	11,768	96.16
			Потери	0,0564	0.46
Итого:	12,238	100	Итого:	12,238	100

При внедрении способа получения 1-бензил-4-фенил-1H-1,2,3-триазола в промышленное производство, главным образом, в фармацевтическую отрасль, произведем расчет на 1 кг готовой продукции по пропорции:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{12.238 \times 1000}{0.4136} = 29588.97$$

Зная содержание каждого компонента в смеси в статье расхода с учетом принятых выше условий, найдем их соответствующие массы:

$$m_{1,2,3\text{-триазола}} = \frac{2958897 \times 3.38}{100} = 1000.1$$

$$m_{\text{Этанол}} = \frac{2958897 \times 96.16}{100} = 28452.7$$

$$m_{\text{потери}} = \frac{2958897 \times 0.46}{100} = 136.1$$

Посчитаем массу 1,2,3-триазола в статье прихода процесса перекристаллизации:

$$m_{1,2,3\text{-триазола}} = \frac{2958897 \times 3.84}{100} = 1136.2$$

Все полученные данные свели в таблицу 9.

Таблица 9 – Материальный баланс процесса перекристаллизации 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола

Приход			Расход		
Вещество	м, г	ω, %	Вещество	м, г	ω, %
1,2,3-триазол	1136.2	3,84	1,2,3-триазол	1000.1	3.38
Этанол	28452.7	96.16	Этанол	28452.7	96.16
			Потери	136.1	0.46
Итого:	29588.9	100	Итого:	29588.9	100

Благодаря тому, что известно отношение отдельного вещества в статье расхода процесса перекристаллизации, с учетом полученных данных делаем

пересчет соответствующих масс в статье расхода блока получения 1,2,3-тризола:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{5.102 \times 1136.2}{0.47} = 12333.8$$

$$m_{\text{т-бутанол}} = \frac{12333.8 \times 38.22}{100} = 4713.9$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{12333.8 \times 50.96}{100} = 6285.3$$

$$m_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{12333.8 \times 1.55}{100} = 191.2$$

$$m_{\text{катализатор}} = \frac{12333.8 \times 0.06}{100} = 7.4$$

$$m_{\text{1,2,3тризо}} = \frac{12333.8 \times 9.21}{100} = 1135.9$$

Аналогично рассчитаем массы компонентов для статьи прихода процесса синтеза:

$$m_{\text{Бензилазид}} = \frac{12333.8 \times 5.21}{100} = 642.6$$

$$m_{\text{Фенилацетилен}} = \frac{12333.8 \times 4.0}{100} = 493.3$$

$$m_{\text{т-бутанол}} = \frac{12333.8 \times 38.22}{100} = 4713.9$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{12333.8 \times 50.96}{100} = 6285.3$$

$$m_{\text{аскорбат натрия}} = \frac{12333.8 \times 1.55}{100} = 191.2$$

$$m_{\text{катализатор}} = \frac{12333.8 \times 0.06}{100} = 7.4$$

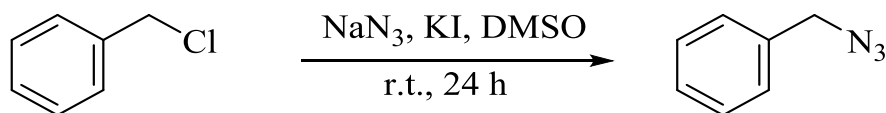
Полученные данные сводим в таблицу 10.

Таблица 10 – Материальный баланс процесса получения 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Бензилазид	642,6	5,21	1,2,3-триазол	1135,9	9,21
Фенилацетилен	493,3	4,00	Трет-бутанол	4713,9	38,22
Трет-бутанол	4713,9	38,22	Вода	6285,3	50,96
Вода	6285,3	50,96	Аскорбат натрия	191,2	1,55
Аскорбат натрия	191,2	1,55	Катализатор	7,4	0,06
Катализатор	7,4	0,06	Итого:	12333,9	100
Итого:	12333,9	100			

Для синтеза 1 кг 1,2,3-триазола необходимо 642.6 гр. бензилазида, далее произведем расчет материального блока получения.

Схема 26.



Исходные данные приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Исходные данные процесса синтеза бензилазида

	Вещество	Масса, г
Состав сырья, г	Бензилхлорид	38,0
	Азид натрия	19,5
	Йодид калия	3,3
	Диметилсульфоксид	110,0
	Диэтиловый эфир	21,0
	Вода	50,0
	Сульфат натрия	10,0
	Итого:	251,8

Посчитаем содержание каждого исходного компонента в смеси:

$$\omega_{\text{бензилхлорид}} = \frac{38,0 \times 100}{251,8} = 15,09\%$$

$$\omega_{\text{азид натрия}} = \frac{19,5 \times 100}{251,8} = 7,74\%$$

$$\omega_{\text{йодид калия}} = \frac{3,3 \times 100}{251,8} = 1,31\%$$

$$\omega_{\text{ДМСО}} = \frac{110,0 \times 100}{251,8} = 43,69\%$$

$$\omega_{\text{диэтиловый эфир}} = \frac{21,0 \times 100}{251,8} = 8,34\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{50,0 \times 100}{251,8} = 19,86\%$$

$$\omega_{\text{сульфат натрия}} = \frac{10,0 \times 100}{251,8} = 3,97\%$$

Из экспериментальных данных за время проведения реакции, практический выход продукта составил 31,1 г (78% от теоретического).

Исходные компоненты реагируют полностью по данным ТСХ. Потеря продукта происходит из-за образования побочных продуктов реакции. Теоретический выход продукта равен 39.9 г. Рассчитаем массу и долю побочных продуктов:

$$m_{\text{побочные продукты}} = 39.9 - 31.1 = 8.8$$

$$\omega_{\text{побочные продукты}} = \frac{8.8 \times 100}{251.8} = 3.49\%$$

Произведем расчет выхода бензилазида и хлорида натрия для статьи расхода:

$$\omega_{\text{Бензилазид}} = \frac{31.1 \times 100}{251.8} = 12.35\%$$

$$\omega_{\text{Бензилазид}} = \frac{17.6 \times 100}{251.8} = 6.99\%$$

Полученные данные сведем в таблицу 12

Таблица 12 – Исходные данные процесса синтеза бензилазида

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Бензилхлорид	38,0	15,09	Бензилазид	31,1	12,35
Азид натрия	19.5	7,74	Побочные продукты	8,8	3,49
Йодид калия	3.3	1,31	Йодид калия	3.3	1,31
Диметилсульфоксид	110.0	43,69	Диметилсульфоксид	110.0	43,69

Диэтиловый эфир	21,0	8,34	Диэтиловый эфир	21,0	8,34
Вода	50,0	19,86	Вода	50,0	19,86
Сульфат натрия	10,0	3,97	Сульфат натрия	10,0	3,97
Итого	251,8	100	Хлорид натрия	17,6	6,99
			Итого	251,8	100

Пользуясь полученными данными, сделаем перерасчет на 642.6 г. готового продукта:

$$m_{\text{расхода}} = \frac{251,8 \times 642,6}{31,1} = 5202,8$$

Отсюда рассчитаем массы компонентов для статьи расхода:

$$m_{\text{побочные продукты}} = \frac{5202,8 \times 3,49}{100} = 181,6$$

$$m_{\text{йодид калия}} = \frac{5202,8 \times 1,31}{100} = 68,1$$

$$m_{\text{ДМСО}} = \frac{5202,8 \times 43,69}{100} = 2273,1$$

$$m_{\text{диэтиловый эфир}} = \frac{5202,8 \times 8,34}{100} = 433,9$$

$$m_{\text{вода}} = \frac{5202,8 \times 19,86}{100} = 1033,3$$

$$m_{\text{сульфат натрия}} = \frac{5202,8 \times 3,97}{100} = 206,6$$

$$m_{\text{хлорид натрия}} = \frac{5202,8 \times 6,99}{100} = 363,7$$

Аналогично рассчитаем массу исходных компонентов для статьи прихода:

$$m_{\text{бензилхлорид}} = \frac{5202,8 \times 15,09}{100} = 785,1$$

$$m_{\text{азид натрия}} = \frac{5202,8 \times 7,74}{100} = 402,7$$

Сведем все полученные данные в таблицу 13.

Таблица 13 – Материальный баланс процесса получения бензилазида.

Приход			Расход		
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Бензилхлорид	785,1	15,09	Бензилазид	642,6	12,35
Азид натрия	402,7	7,74	Побочные продукты	181,6	3,49
Йодид калия	68,1	1,31	Йодид калия	68,1	1,31
Диметилсульфоксид	2273,1	43,69	Диметилсульфоксид	2273,1	43,69
Диэтиловый эфир	433,9	8,34	Диэтиловый эфир	433,9	8,34
Вода	1033,3	19,86	Вода	1033,3	19,86
Сульфат натрия	206,6	3,97	Сульфат натрия	206,6	3,97
Итого	5202,8	100	Хлорид натрия	363,6	6,99



			Итого	5202,8	100
--	--	--	-------	--------	-----

Таким образом, был произведен расчет материального баланса для производства 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола из бензилазида и фенилацетилена, включающий в себя 2 процесса синтеза и процесс перекристаллизации полученного соединения.

Все полученные данные объединили в таблицу 14.

Таблица 14 – Материальный баланс малотоннажного производства 1-бензил-4-фенил-1Н-1,2,3-триазола

Приход			Расход		
1	2	3	4	5	6
Процесс получения бензилазида					
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Бензилхлорид	785,1	15,09	Бензилазид	642,6	12,35
Азид натрия	402,7	7,74	Побочные продукты	181,6	3,49
Йодид калия	68,1	1,31	Йодид калия	68,1	1,31
Диметилсульфоксид	2273,1	43,69	Диметилсульфоксид	2273,1	43,69
Диэтиловый эфир	433,9	8,34	Диэтиловый эфир	433,9	8,34
Вода	1033,3	19,86	Вода	1033,3	19,86
Сульфат натрия	206,6	3,97	Сульфат натрия	206,6	3,97
Итого	5202,8	100	Хлорид натрия	363,6	6,99
			Итого	5202,8	100

Процесс получения 1-бензил-4-фенил-1H-1,2,3-триазола					
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
Бензилазид	642,6	5,21	1,2,3-триазол	1135,9	9,21
Фенилацетилен	493,3	4,00	Трет-бутанол	4713,9	38,22
Трет-бутанол	4713,9	38,22	Вода	6285,3	50,96
Вода	6285,3	50,96	Аскорбат натрия	191,2	1,55
Аскорбат натрия	191,2	1,55	Катализатор	7,4	0,06
Катализатор	7,4	0,06	Итого:	12333,9	100
Итого:	12333,9	100			
Процесс перекристаллизации 1-бензил-4-фенил-1H-1,2,3-триазола					
Вещество	m, г	ω, %	Вещество	m, г	ω, %
1,2,3-триазол	1136,2	3,84	1,2,3-триазол	1000,1	3,38
Этанол	28452,7	96,16	Этанол	28452,7	96,16
Итого:	29588,9	100	Потери	136,1	0,46
			Итого:	29588,9	100

## 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>.

Масс-спектры ЭИ получали на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010Ultra с капиллярной колонкой Rtx-5MS (5% дифенил- и 95% диметилполисилоксана) длиной 30 м, при энергии излучения 70 эВ.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Bruker Avance (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

Элементный анализ осуществлен на анализаторе mario El cube.

Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius и не исправлены.

Чистоту полученных соединений и анализ реакционных смесей определяли с помощью ТСХ. Использовали пластины Sorbfil и Silufol с закрепленным слоем силикагеля. Элюент – система толуол-этанол 4:1.

Методика получения наноразмерного оксида меди (II) описана в [60].

95%-ный этиловый спирт ректификат по ГОСТ 18300 использовали без дополнительной очистки.

Растворители очищали по известным методикам [26].

Ацетилен, азиды, получены по описанным в литературе методикам. Остальные реагенты коммерчески доступные реактивы Acros Organics.

### 4.1 Синтез исходных соединений.

Типовая методика синтеза замещенных бензилбромида.

В двугорлую колбу, снабженную капельной воронкой и обратным холодильником, помещали 0.3 моль алкиларена и растворяли в соотношении 1:5 сухого CCl<sub>4</sub>. Для того, чтобы уменьшить потери брома, кончик капельной

воронки опускали в жидкость. 0.305 Моль брома прикапывали в колбу, доводили до кипения. Реакцию проводили при свете УФ-лампы. После этого, раствор смешивали с водой. Полученную смесь разделяли на делительной воронке. Отделенный нижний слой, последовательно отмывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой отделяли и сушили над безводным  $\text{CaCl}_2$ .

*n*-Хлорбензилбромид. Т. пл. 49-50 °С.

1,4-Бис(дибромметил)бензол. Т. пл. 167-169 °С.

Типовая методика синтеза замещенных бензилазида.

0.02-0.3 Моль  $\text{NaN}_3$ , 0.001-0.02 моль  $\text{KI}$ , затем 100 мл ДМСО последовательно добавляли в двугорлую колбу. Далее прикапывали полученный бензилбромид и перемешивали в течение суток. Полученную смесь разделяли на делительной воронке. Отделенный нижний слой, отмывали эфиром и промывали последовательно дистиллированной водой. Далее сушили эфирный слой над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали.

Типовая методика синтеза замещенных ацетиленов

*(Проп-2-ин-1-илокси)бензол*

В колбу добавили фенол (5.12 г, 54.35 ммоль), безводный  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.28 г, 60 ммоль), далее 100 мл безводного ацетона. Перемешивание осуществлялось без нагревания. 80% Раствор пропаргилбромида в толуоле, через капельную воронку добавляли к полученной смеси (6.35 мл, 6.79 г, 57 ммоль) в течение 30 минут. После прикапывания пропаргилбромида в толуоле, раствор кипятили 5 часов и далее упарили. Экстракт промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл), далее дважды отмывали 10% раствором  $\text{NaOH}$  и трижды водой. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе. Далее, получившиеся масло вводили в реакцию без дальнейшей очистки.

### *Фенил(проп-2-ин-1-ил)сульфан*

В колбу добавили тиофенол (5.11 мл, 5.51 г, 50.00 ммоль) и безводного  $K_2CO_3$  (8.28 г, 60 ммоль), далее 100 мл безводного ацетона. Перемешивание осуществлялось без нагревания. 80% Раствор пропаргилбромида в толуоле (6.13 мл, 6.54 г, 55 ммоль), через капельную воронку добавляли к полученной смеси в течении 30 минут. После прикапывания пропаргилбромида в толуоле, раствор кипятили 5 часов и далее упарили. Экстракт промывали  $CH_2Cl_2$  (2×50 мл), далее дважды отмывали 10% раствором NaOH и трижды водой. Органическую фазу упаривали на роторном испарителе. Далее, получившиеся масло вводили в реакцию без дальнейшей очистки.

### 4.2 Исследование каталитической активности нановискеров меди

К смеси 2 ммоль ацетилен и 2 ммоль соответствующего азида в 5 мл смеси t-BuOH –  $H_2O$  (1:1) последовательно добавляли катализатор (0.04 ммоль в пересчете на медь), 0.4 ммоль аскорбата натрия в 0.1 мл  $H_2O$ . Полученную смесь выдерживали при 50 °C в течении 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

## ВЫВОДЫ

1. Доказано, что наноразмерные вискеры оксида меди (II) могут являться высокоэффективным катализатором в реакции азид-алкинового циклоприсоединения, образуя 1,4-дизамещенный 1,2,3-триазол.
2. Выявлено, что смешанный состав катализатора позволяет получать в качестве единственного продукта 1,2,3-триазол, без образования побочных продуктов.
3. Показано, что полученный катализатор состоит из Cu, Cu<sub>2</sub>O (I) и CuO (II).
4. Данный катализатор проявляет наибольшую эффективность в реакции циклоприсоединения к электронодефицитным алкинам.
5. Разработана принципиальная технологическая схема 1,2,3-триазола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Tron., T. Pirali., A. Billington., P. Canonico., G. Sorba., A. Genazzani. // *Medicinal Research Reviews*. 2008. Vol. 28. – P. 1-15.
2. G. Tron., T. Pirali., A. Billington., P. Canonico., G. Sorba., A. Genazzani. // *Medicinal Research Reviews*. 2008. Vol. 28. – P. 16-31.
3. R. Huisgen. // *1,3-Dipolar Cycloadditions - Introduction*. 1984. P. 1–176.
4. K. Odlo., E.- A. Hoydahl., T.-V. Hansen // *Tetrahedron Lett*. 2007. Vol. 48. – P. 2097–2099.
5. S. Otvos., F. Fulop. // *Catal. Sci. Technol*. 2015.
6. L. Zhang., X. Chen., P. Xue., H. Sun., D. Williams., K. Sharpless., V. Fokin., G. Jia. // *J. Am. Chem. Soc*. 2005. Vol. 127. – P. 15998-15999.
7. Y. Liu., X. Wang., J. Xu., Q. Zhang., Y. Zhao., Y. Hu. // *Tetrahedron Lett*. 2011. Vol. 67. - P. 6294-6299.
8. V. Rostovtsev., G. Luke. Green., V. Fokin, and B. Sharpless. // *Angew. Chem*. 2002. Vol. 114. – P. 2708-2711.
9. M. Davies. // *Polyhedron* 1992. Vol. 20. – P. 4449.
10. A. Bogdan., N. Sach. // *Adv. Synth. Catal*. 2009. Vol. 351. – P. 849 – 854.
11. K. Honda., H. Nakanishi., Y. Nagawa., A. Yabe. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. 1984. P. 450.
12. P. Wigerinck., A. V. Aerschot., P. Claes., J. Balzarini., E. De Clercq., P. Herdewijn. // *J. Heterocycl. Chem*. 1989. Vol. 26. – P. 1635.
13. P. Zanirato. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1991. P. 2789.
14. G. Maas., M. Regitz., U. Moll., R. Rahm., F. Krebs., R. Hector., P. J. Stang., C. M. Critteland., B. L. Williamson. // *Tetrahedron Lett*. 1992. Vol. 48. – P. 3527.

15. J. Geisenberger., J. Erbe., J. Heidrich., U. Nagel., W. Beck. // *Z. Naturforsch. Teil B*. 1987. Vol. 42. – P. 55.
16. H. Kolb., K. Sharpless. // *Drug Discovery Today*. 2003. Vol. 8. – P. 1128–1137.
17. P. Lecomte., R. Riva., S. Schmeits., J. Rieger., K. Van Butsele., C. Jrme., R. Jrme. // *Macromol. Symp.* 2006. Vol. 240. – P. 157–165.
18. C. J. Hawker., K. L. Wooley. // *Science*. 2005. – P. 1200–1205.
19. E. S. Read., S. P. Armes. // *Chem. Commun.* 2007. – P. 3021.
20. G. W. Goodall., W. Hayes. // *Chem. Soc. Rev.* 2006. – P. 280–312.
21. R. A. Evans., J. Aust. // *Chem.* 2007. – P. 384–395.
22. D. S. Y. Yeo., R. Srinivasan., G. Y. J. Chen., S. Q. Yao. // *Chem. Eur. J.* 2004. – P. 4664–4672.
23. M. Kchn., R. Breinbauer. // *Angew. Chem.* 2004. Vol. 116. – P. 3168–3178.
24. Y. L. Angell., K. Burgess. // *Chem. Soc. Rev.* 2007. Vol. 36. – P. 1674–1689.
25. R. Breinbauer., M. Kchn. // *Chem. Bio. Chem.* 2003. Vol. 4. – P. 1147–1149.
26. W. L. Dong., W. G. Zhao., Y. X. Li., Z. X. Liu., Z. M. Li. // *Chin. J. Org. Chem.* 2006. Vol. 26. – P. 271–277.
27. T. Durek., C. F. W. Becker. // *Biomol. Eng.* 2005. Vol. 22. – P. 153–172.
28. N. K. Devaraj., J. P. Collman. // *QSAR Comb. Sci.* 2007. Vol. 26. – P. 1253–1260.
29. M. J. Evans., B. F. Cravatt. // *Chem. Rev.* 2006. Vol. 106. – P. 3279–3301.
30. A. Brik., C. Y. Wu., C. H. Wong. // *Org. Biomol. Chem.* 2006. Vol. 4. – P. 1446–1457.



31. T. Groth., M. Renil., E. Meinjohanns. // Comb. Chem. High Throughput Screening. 2003. Vol. 6. – P. 589 – 610.
32. R. Kharb., P. C. Sharma., M. S. Yar. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2011. Vol. 26. – P. 1–21.
33. R. S. Bohacek., C. McMartin., W. C. Guida. // Med. Res. Rev. 1996. Vol. 16. – P. 3– 50.
34. W. Lewis. // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. – P. 9152–9153.
35. V. Rodionov. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. - P. 12696–12704.
36. S. Agalave., S. Maujan, V. Pore. // Chem. Asian J. 2011. Vol. 6. – P. 2696 – 2718.
37. A. Lauria., R. Delisi., F. Mingoia., A. Terenzi., A. Martorana., G. Barone., A.-M. Almerico. // Eur. J. Org. Chem. 2014. – P. 3289–3306.
38. H. J. Musiol., S. Dong., M. Kaiser., R. Bausinger., A. Zumbusch., U. Bertsch., L. Moroder. // Chem. Bio. Chem. 2005. Vol. 6. – P. 625–628.
39. I. Lalezari., L. A. Gomez., M. Khorshidi. // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. – P. 687.
40. A. Nuvole., P. Sanna., G. Paglietti., C. Juliano., S. Zanetti., P. Cappuccinelli. // Farmaco Ed. Sci. 1989. Vol. 44. – P. 619.
41. P. Sanna., G. Paglietti. // Farmaco Ed. Sci. 1989. Vol. 44. – P. 609.
42. C. D. Jones., M. A. Winter., K. S. Hirsch., N. Stamm., H. M. Taylor., H. E. Holden., J. D. Davenport., E. V. Krumkalns., R. G. Suhr. // J. Med. Chem. 1990. Vol. 33. – P. 416.
43. Y. S. Sanghvi., B. K. Bhattacharya., G. D. Kini., S. S. Matsumoto., S. B. Larson., W. B. Jolley., R. K. Robins., G. R. Revankar. // J. Med. Chem. 1990. Vol. 33. – P. 336.
44. G. Caliendo., E. Novellino., G. Sagliocco., V. Santagada., C. Silipo., A. Vittoria. // J. Med. Chem. 1990. Vol. 25. – P. 343.
45. G. Caliendo., E. Novellino., G. Sagliocco., V. Santagada., C. Silipo., A. Vittoria. // J. Med. Chem. 1992. Vol. 27. – P. 161.

46. В. Северов., А. Варижук., Г. Позмогова. // Эфферентная и физико-химическая медицинаю. 2012. №1. – С. 1-7.
47. S. Thyagarajan. // J. Am. Chem. Soc. 2006. Vol. 128. – P. 7003–7008.
48. Q. Wang. // J. Am. Chem. Soc. 2003. 125. - P. 3192–3193.
49. T.R. Chan. // Organic Letters. 2004. Vol. 6. – P. 2853–2855.
50. S. Guptaet. // Bioconjugate Chemistry. 2005. Vol. 16. – P. 1572–1579.
51. V. Rodionov. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. – P. 12705–12712.
52. V. Rodionov. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. – P. 12696–12704.
53. A. Baron. // Organic and Biomolecular Chem. 2008. Vol. 6. – P. 1898–1901.
54. A. Olejniczak., B. Wojtczak., Z. Lesnikowski. // J. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 26. – P. 1611–1613.
55. B. Wojtczaket. // J. European. Chem. 2008. Vol.14. – P. 10675–10682.
56. K. Gogoi. // J. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 35. – P. 139.
57. N. Devaraj. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. – P. 8600–8601.
58. A. El-Sagheer. // Proc. Natl Acad Sci. 2009. Vol. 108. – P. 11338–11343.
59. E. Raiber. // Nucleic Acids Res. 2011.
60. А. Абрамова., М. Дорогов., S. Vlassov., I. Kink., Л. Дорогин., R. Lõhmus, А. Романов., А. Викарчук. // Materials Physics and Mechanics. 2014. Vol. 19. – P. 88-95.
61. А. Викарчук., И. Ясников. // Вектор науки. 2006.