



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **412140**

(22) Data zgłoszenia: **27.04.2015**

(51) Int.Cl.

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

B01J 23/44 (2006.01)

B01J 23/72 (2006.01)

(54)

Sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

07.11.2016 BUP 23/16

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.11.2020 WUP 19/20

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH,
Katowice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**JACEK MULARSKI, Jaworzno, PL
MATEUSZ KORZEC, Gorlice, PL
ROBERT MUSIOŁ, Będzin, PL
JAROSŁAW POLAŃSKI, Katowice, PL
WIOLETTA CIEŚLIK, Katowice, PL
ROKSANA RZYCKA, Żory, PL
BARBARA CZAPLIŃSKA, Grybów, PL
JACEK BOGOCZ, Suszec, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Mariusz Grzesiczak

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli, z udziałem katalizatorów.

Ugrupowania triazoli odnaleźć można wśród różnorodnych grup związków pochodzenia naturalnego jak i w produktach syntezy chemicznej. Ich pochodne wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej i mogą z tego powodu posłużyć jako struktura uprzywilejowana, a więc fragment o szczególnym znaczeniu w projektowaniu nowych leków. Przykładem leku zawierającego układ 1,2,3-Triazolu jest tazobaktam, antybiotyk działający na beta-laktamazy, enzymy rozkładające antybiotyki penicylinowe, a więc odpowiedzialne za powstanie lekooporności. Synteza układów tego typu była jednakże kłopotliwa, aż do momentu opracowania katalitycznego wariantu reakcji Huisgena, stwarzając możliwość konstruowania nowych molekuł wydajniej i w bardziej selektywny sposób. Flukonazol, worikonazol lub rawukonazol to leki wykazujące silne działanie przeciwgrzybiczne, jednakże synteza fragmentu 1,2,4-triazolowego, będąca jednym z etapów na drodze otrzymywania tych leków, nie jest tak selektywna i wydajna jak w przypadku nowoczesnych metod pozwalających na otrzymywanie ich izomerycznych odpowiedników. W metodach tych wykorzystuje się głównie katalizatory, których aktywną postacią w cyklu katalitycznym jest miedź na pierwszym stopniu utlenienia [B. T. Worrell, J. A. Malik, Y. V. Fokin; „Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions”; SCIENCE., 2013, 457].

Mimo, że zastosowanie katalizatora znówelizowało sposób otrzymywania 1,2,3-Triazoli, to konieczność zapewnienia w trakcie prowadzenia reakcji stosownych warunków, kluczowych w celu osiągnięcia wysokiej wydajności i selektywności, w wielu wypadkach wiąże się jednak z poważnymi ograniczeniami metody. Często stosowanym źródłem aktywnej formy katalizatora są sole miedzi, w których metal występuje na pierwszym lub na drugim stopniu utlenienia. Sole, w których miedź występuje na pierwszym stopniu utlenienia, są nietrwałe w kontakcie z powietrzem, a w środowisku wodnym jedno dodatni jon miedzi dysproporcjonuje do bardziej trwałej termodynamicznie miedzi na drugim stopniu utlenienia oraz do miedzi metalicznej.

Co więcej, w przypadku stosowania soli, w których to miedź występuje na drugim stopniu utlenienia, konieczna jest jej redukcja. Często niedogodności omija się stosując takie źródła katalizatora miedziowego wraz z odpowiednim reduktorem, jak na przykład askorbinianem sodu. Ponadto w wielu przykładach stosuje się stabilizatory, utrzymujące miedź na pierwszym stopniu utlenienia, a więc w jej aktywnej postaci w cyklu katalitycznym. Przykładem takiego stabilizatora jest tris-(benzylotriazoliometylo)-amina (TBTA). Dobrze jest też prowadzić reakcje w warunkach beztlenowych. Takie podejście może być kłopotliwe, zatem niedogodne z punktu widzenia przemysłowego zastosowania danej metody. Ponadto wykorzystanie rozpuszczalnych soli miedzi może wydłużać czas oraz znacznie zwiększać koszty oczyszczania produktu, szczególnie w procesie otrzymywania produktów farmaceutycznych, ponieważ zawartość jonów miedzi jest obostrzona stosownymi normami [M. Meldal, C. Wenzel Tornøe. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. Chem. Rev. 108 (2008) 2952].

Z uwagi na trudności związane z rozdziałem mieszaniny regioizomerów, jakie mogą powstawać podczas syntezy 1,2,3-Triazoli, korzystne jest stosowanie wysoce regioselektywnych protokołów, pozwalających uzyskać produkt o określonych właściwościach. Przeprowadzono wiele badań w celu określenia czynników wpływających na wydajność, a w szczególności na selektywność w reakcjach prowadzących do utworzenia układu triazolowego. W literaturze opisano również wykorzystanie homogenicznego układu katalitycznego z udziałem miedzi i palladu skoordynowanych odpowiednimi ligandami. Są to przykłady reakcji, gdzie w jednym momencie prowadzone jest kilka etapów, przy zachowaniu wysokiej regioselektywności, między innymi w kierunku podstawienia 1,4. W tych układach, jako substraty wykorzystywano azydek trimetylosilanu, alkin terminalny a także węglan allylo-metylowy [S. Kamijo et al. A One-Pot Procedure for the Regiocontrolled Synthesis of Allyltriazoles via the Pd-Cu Bimetallic Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Nonactivated Terminal Alkynes, Allyl Carbonate, and Trimethylsilyl Azide. J. Org. Chem. 69 (2004) 2386; S. Kamijo et al. Synthesis of Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes via the Three-Component Coupling Reaction Using a Pd(0)-Cu(I) Bimetallic Catalyst, J. AM. CHEM. SOC. 125(2003) 7786].

Do selektywnej syntezy 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli opisany został układ, w którym miedź występuje na drugim stopniu utlenienia oraz ze środka redukującego np. kwasu askorbinowego, cysteiny, czy soli żelaza na drugim stopniu utlenienia, chinonu itp. generującego in situ w reakcji aktywną formę miedzi [Copper-catalysedligation of azides and acetylenes, 2003, CN 1671673 B].

W syntezie 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli wykorzystywano miedź metaliczną, na powierzchni której w trakcie prowadzenia reakcji wytwarzana była *in situ* miedź na pierwszym stopniu utlenienia. Reakcje przy wykorzystaniu miedzi elektrolitycznej są powolne oraz wymagają zastosowania jej w dużej ilości [L.D. Pachón, J.H. Maarseveen, G. Rothenberg, Click Chemistry: Copper Clusters Catalyse the Cycloaddition of Azides with Terminal Alkynes, *Adv. Synth. Catal.* 347 (2005) 812; M. Yan, Development of New Catalytic Performance of Nanoporous Metals for Organic Reactions, Springer Theses, Chapter 2 Springer Japan 2014].

Dalsze badania nad możliwością wykorzystania miedzi elektrolitycznej w otrzymywaniu 1,2,3-Triazoli związane były z użyciem ultradźwięków (US) i/lub pola mikrofalowego (MW), jako czynników skracających czas reakcji i zwiększających jej wydajność. Otrzymane wyniki dla układu złożonego z azydku benzylu i fenyloacetyleny to 24 h (52%) w warunkach konwencjonalnych i do 1 h (85%–95%) przy zastosowaniu US i/lub MW. Reakcje prowadzone były w atmosferze azotu w warunkach pokojowych przy użyciu 50%–100% mol miedzi w postaci wiórków. Produkt oczyszczano metodami chromatograficznymi [G. Cravotto, V.V. Fokin, D. Garella, A. Binello, L. Boffa, A. Barge: Ultrasound-Promoted Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, *J Comb Chem.* 12 (2010) 13–15].

Do otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli wykorzystano również kompleksowy związek srebra, w którym metal występuje na pierwszym stopniu utlenienia. Badania prowadzono w temperaturze pokojowej, lecz z wykorzystaniem dodatków w postaci 10% mol kwasu benzoowego oraz 20% mol kwasu kaprylowego. Po 48 h, w przypadku stosowania równomolowego stosunku substratów, otrzymywano produkt z wydajnością do 52%. Zwiększenie ilości katalizatora do 20% mol oraz azydku w środowisku reakcji spowodowało otrzymanie produktów z wydajnością 90%–99% [J. Mc Nulty, K. Keskar, R. Vemula, The First Well-Defined Silver(I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 14727].

Przebadano szereg układów katalitycznych do syntezy „one pot”, w których miedź stanowi główny składnik. Synteza „one pot” polega na prowadzeniu równolegle w jednym naczyniu i w jednym czasie kilku reakcji, co pozwala na znaczne skrócenie czasu oraz kosztów związanych z syntezą w porównaniu do standardowego sposobu (reakcji azydku organicznego z alkinem terminalnym). Jednym z pierwszych opisanych układów do syntezy „one pot” jest miedź metaliczna z dodatkiem siarczanu(VI) miedzi(II) w alkoholu tert-butylovym przy użyciu pola mikrofalowego. Reakcje przeprowadzane są w krótkim czasie (10–15 min.), niemniej jednak do reakcji konieczny jest układ złożony z dużej ilości opiłków miedzi wynoszący 50 mg oraz 200 μ l 1M roztworu siarczanu(VI) miedzi(II) na 1 mmol substratu. Reakcja wymaga również zastosowania temperatury wynoszącej 125°C [P. Appukkuttan, W. Dehaen, V.V. Fokin, E.V. der Eycken, A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction, *Org. Lett.*, Vol. 6, No. 23, 2004].

W literaturze do syntezy „one pot” opisano miedź na pierwszym stopniu utlenienia na modyfikowanej krzemionce. Reakcje w tym układzie wymagały długiego czasu ich prowadzenia (24 h) oraz były wykonywane w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (etanolu) przy użyciu 5% mol miedzi na pierwszym stopniu utlenienia. [T. Miaoa, L. Wang, Regio selective Synthesis of 1,2,3-Triazoles by Use of a Silica-Supported Copper(I) Catalyst Synthesis, (2008) 363–368].

Kolejnymi przykładami układów dla syntezy „one pot” są materiały złożone z nanomiedzi umieszczonej na różnych nośnikach. Jednym z przykładów jest opisany w literaturze Cu/Mag Silica. Nośnikiem jest komercyjnie dostępna krzemionka pokryta warstwą tlenków żelaza. Produkty reakcji otrzymano w środowisku wodnym przy wykorzystaniu azydku sodu, bromopochodnej oraz pochodnej alkinowej. W reakcji stosowano dużą ilość katalizatora, wynoszącą 40 mg na 1 mmol substratu, w środowisku wodnym w temperaturze 70°C–100°C w czasie od 1 h do 9 h [F. Nador, M.A. Volpe, F. Alonso, A. Feldhoff, A. Kirschning, G. Radivoy, Copper nanoparticles supported on silica coated maghemite as versatile, magnetically recoverable and reusable catalyst for alkyne coupling and cycloaddition reactions, *Applied Catalysis A: General* 455 (2013) 39–45].

Przebadano szereg układów złożonych z nanomiedzi naniesionej na nośnik taki jak: tlenek krzemu, tlenek glinu, tlenek tytanu, tlenek magnezu, tlenek cynku, glin, grafit, węgiel aktywny itp. Najlepsze właściwości katalityczne wykazała nanomiedź na węglu aktywnym w reakcji prowadzonej w wodzie przy zastosowaniu 0,5% mol katalizatora w czasie od 3 h do 10 h w temperaturze 70°C–100°C [F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yusa, Multicomponent Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon *Adv. Synth. Catal.* 352 (2010) 3208–3214].

Układ katalityczny stosowany w reakcjach cykloaddycji powinien posiadać szereg cech, predysponujących go do efektywnego wykorzystania. Wśród cech tych należy wymienić przede wszystkim

aktywność i regioselektywność, możliwość izolowania go ze środowiska reakcji wraz z możliwością powtórnego wykorzystania, a także łatwość i niski koszt otrzymywania. Należy podkreślić, że w dalszym ciągu trwają badania zmierzające do opracowania katalizatora posiadającego większość wymienionych zalet.

Nanoukłady Pd/Cu opisane w dotychczasowym stanie techniki, obejmującym wcześniejsze badania nad nanokatalizatorami, znajdowały dotychczas zastosowanie jedynie w sprzęganiu Sonogashiry. Brak natomiast doniesień wskazujących na możliwość ich wykorzystania w reakcjach cykloaddycji lub one-pot.

Z opisu **P.405268** znany jest nanokatalizator Pd/Cu, który zawiera nanopallad o rozmiarach ziaren poniżej 10 nm, w ilości od 0,05% do 25% oraz nośnik w postaci miedzi o rozmiarach ziaren poniżej 0,32 mm, w ilości od 99,95% do 75%. Z tego samego opisu, znany jest również sposób otrzymywania nanokatalizatora Pd/Cu, charakteryzujący się tym, że składniki w postaci miedzi elektrolitycznej o rozmiarach ziaren w zakresie od 100 nm do 0,32 mm lub miedzi o rozmiarach ziaren poniżej 100 nm naniesionej na nośnik pośredni oraz proszku zawierającego nanopallad o rozmiarach ziaren <10 nm naniesiony na nośnik pośredni, zawieszają się w wodzie lub rozpuszczalniku organicznym lub ich mieszaninie, mieszając jednocześnie składniki w czasie niezbędnym do ich całkowitego zawieszenia, po czym ciągle mieszając, do zawiesiny dodaje się substancję trawiącą nośnik pośredni, inną niż substancje trawiące nanopallad oraz miedź, w ilości umożliwiającej przeprowadzenie procesu trawienia nośnika pośredniego, wynikającej ze stechiometrii reakcji, korzystnie z 10% nadmiarem substancji trawiącej, po czym prowadzi się proces wydzielania nanokatalizatora Pd/Cu poprzez wirowanie mieszaniny lub sączenie lub sedymentację, a osad przemywa się wodą lub rozpuszczalnikiem organicznym lub ich mieszaniną, przy czym proces przemywania osadu powtarza się, aż do momentu całkowitego usunięcia produktów trawienia nośnika pośredniego oraz nadmiaru środka trawiącego, po czym tak otrzymany nanokatalizator suszy się, aż do uzyskania stałej masy.

Z przywołanego opisu znane jest również zastosowanie nanokatalizatora Pd/Cu który zawiera nanopallad o rozmiarach ziaren poniżej 10 nm, w ilości od 0,05% do 25% oraz nośnik w postaci miedzi o rozmiarach ziaren poniżej 0,32 mm, w ilości od 99,95% do 75%, otrzymanego ww. sposobem, do prowadzenia reakcji tworzenia wiązania C-C, zwłaszcza reakcji Sonogashiry.

Istotę niniejszego wynalazku stanowi sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli polegający na tym, że przeprowadza się reakcję cykloaddycji pomiędzy azydkiem organicznym a alkinem terminalnym, w obecności katalizatora heterogenicznego w postaci nanoukładu Pd/Cu, przy czym reakcję cykloaddycji przeprowadza się stosując jako substraty azydek organiczny, alkin terminalny i rozpuszczalnik polarny, albo w syntezie one pot, stosując jako substraty azydek nieorganiczny i bromek organiczny generujące *in situ* azydek organiczny, oraz alkin terminalny i rozpuszczalnik polarny.

Korzystnie, nanoukład Pd/Cu stanowi nanopallad na miedzi elektrolitycznej lub nanopallad z nanomiedzią.

Korzystnie, nanopallad na miedzi elektrolitycznej stanowi nanopallad o rozmiarach ziaren ≤ 10 nm ($1 \cdot 10^{-8}$ m), w ilości $\leq 25\%$, korzystnie 5%, oraz nośnik w postaci miedzi o rozmiarach ziaren $\leq 0,32$ mm ($3,2 \cdot 10^{-4}$ m), w ilości od 99,95% do 75%.

Korzystnie, nanopallad z nanomiedzią stanowi nanopallad o rozmiarach ziaren poniżej ≤ 10 nm ($1 \cdot 10^{-8}$ m), w ilości $\leq 25\%$, korzystnie 2%, oraz nanomiedź o rozmiarach ziaren poniżej ≤ 50 nm ($5 \cdot 10^{-8}$ m), w ilości od 99,95% do 75%, tworzących konglomerat.

Korzystnie, jako azydek organiczny stosuje się 2-(azydometyleno)-8-chlorochinolinę.

Korzystnie, jako alkin terminalny stosuje się fenyloacetylen lub N-benzyl-N-metyloprop-2-yn-1-aminę lub prop-2-yn-1-ol lub prop-2-yn-1-aminę lub but-3-yn-2-ol lub heks-1-yn.

Korzystnie, jako rozpuszczalnik polarny stosuje się wodę lub alkohol tert-butyłowy lub ich mieszaninę, korzystnie w stosunku 1:3.

Korzystnie, jako bromek organiczny stosuje się bromek benzylu lub 2-(bromometyleno)-8-chlorochinolinę.

Korzystnie, jako azydek nieorganiczny stosuje się azydek sodu.

Korzystnie, w reakcji cykloaddycji w wariantach gdzie substratem jest bezpośrednio azydek organiczny, azydek ten, rozpuszczalnik polarny oraz katalizator heterogeniczny w postaci nanoukładu Pd/Cu łączy się intensywnie mieszając i ogrzewając, korzystnie w zakresie temp. od 293,15 K do 323,15 K (od 20°C do 50°C), dodając stopniowo w trakcie mieszania alkin terminalny, mieszanie kontynuuje się co najmniej przez okres wystarczający dla wejścia substratów w reakcję, po czym oddziela się katalizator, a pozostałą mieszaninę reakcyjną oczyszcza się, korzystnie na krótkiej kolumnie ze złożem krzemionki,

rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie octanem etylu lub metanolem, przy czym korzystnie w reakcji tej, stosunek molowy pomiędzy azydkiem organicznym i alkinem terminalnym wynosi 1:1 lub z 10% nadmiarem alkinu terminalnego.

Korzystnie, w syntezie one pot, to jest w wariacie gdzie substratem pierwotnie jest azydek nieorganiczny i bromek organiczny generujące *in situ* azydek organiczny, bromek organiczny i azydek nieorganiczny, rozpuszczalnik polarny oraz katalizator heterogeniczny w postaci nanoukładu Pd/Cu łączy się intensywnie mieszając i ogrzewając, korzystnie do temp. 358,15 K (85°C), dodając stopniowo w trakcie mieszania alkin terminalny, mieszanie kontynuuje się do momentu przereagowania substratów kontrolując reakcję, korzystnie cienkowarstwową chromatografią cieczową (TLC), po czym mieszaninę reakcyjną ochładza się, korzystnie do temp. 293,15 K (20°C), dodaje się rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą, korzystnie dichlorometan, po czym oddziela się katalizator, korzystnie przez dekantację, sączenie lub wirowanie, następnie wykonuje się, korzystnie trzykrotną, ekstrakcję rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, korzystnie dichlorometanem, fazy organiczne łączy się, przemycywa wodą, korzystnie wodą destylowaną, i osusza się środkiem suszącym, korzystnie bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, następnie oddziela się części nieorganiczne korzystnie przez dekantację, sączenie lub odwirowanie i odparowuje się rozpuszczalnik, przy czym korzystnie w reakcji tej stosunek molowy pomiędzy bromkiem organicznym, azydkiem nieorganicznym oraz alkinem terminalnym wynosi 1:1:1 lub z 10% nadmiarem alkinu terminalnego.

Sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli w reakcji cykloaddycji lub w syntezie one pot, z udziałem katalizatorów według wynalazku, w istotnym i korzystnym stopniu różni się od rozwiązań znanych ze stanu techniki. Przede wszystkim, sposób według wynalazku umożliwił zastosowanie nanoukładów Pd/Cu, znajdujących dotychczas zastosowanie jedynie w sprzęganiu Sonogashiry, w reakcji cykloaddycji, w tym prowadzonej w syntezie one-pot.

Korzystnymi skutkami sposobu według wynalazku są przede wszystkim: zwiększenie wydajności reakcji względem innych układów katalitycznych oraz skrócenie czasu reakcji. Szczególnie ważnym skutkiem wykorzystania proponowanego układu katalitycznego jest zmniejszenie wrażliwości reakcji na warunki redox. W szczególności, w sposobie opisanym wynalazkiem, nie ma konieczności stosowania reduktorów oraz eliminowania tlenu ze środowiska reakcji.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady realizacji:

Przykład realizacji 1 – sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli z wykorzystaniem nanokatalizatora Pd_{np}/Cu.

Etap I: otrzymywanie M_{np}/SiCO₂ (gdzie M= Pd, Cu).

W zlewce umieszcza się $1,05 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$ metanolu oraz $3,7 \cdot 10^{-4} \text{ m}^3$ amoniaku. Roztwór miesza się intensywnie w przykrytej zlewce przez $9 \cdot 10^2 \text{ s}$. Po tym czasie dodaje się $7 \cdot 10^{-2} \text{ kg}$ ($7,5 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3$) tetraetoksyortosilanu. Intensywne mieszanie kontynuuje się przez $7,2 \cdot 10^3 \text{ s}$. Otrzymuje się krzemionkę w postaci zawiesiny, którą odwirowuje się, przemycywa $1 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$ metanolu i ponownie odwirowuje. Po ponownym odwirowaniu osad przenosi się do zlewki, do której dodaje się $1 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3$ wody i sonifikuje, jednocześnie intensywnie mieszając przez $1,2 \cdot 10^3 \text{ s}$. Do tak otrzymanej zawiesiny dodaje się odpowiednią ilość wodnego, nasyconego roztworu prekursora metalu jak przedstawiono w Tab. 1. Mieszanie oraz sonifikację kontynuuje się przez kolejne $1,2 \cdot 10^3 \text{ s}$. Zawiesinę wylewa się na tacę z tworzywa sztucznego i suszy w suszarce do stałej masy. Otrzymany w ten sposób produkt, kruszy się i uciera w moździerz ceramiczny, po czym przesiewa. Proszek przenosi się na tace wykonane ze stali nierdzewnej i redukuje w piecu wodorowym podnosząc temperaturę do 775 K, następnie utrzymuje się ją przez jedną godzinę.

Tab. 1. Masa prekursora metalu

Otrzymywany nanomateriał	Prekursor	Masa prekursora [kg]
5% Pd/SiO ₂	PdCl ₂	$1,72 \cdot 10^{-3}$
20% Cu/SiO ₂	Cu(NO ₃) ₂	$1,25 \cdot 10^{-2}$

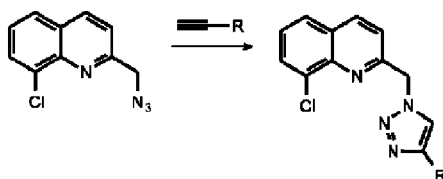
Etap II: otrzymywanie Pd_{np}/Cu.

Do zlewki odmierza się $1 \cdot 10^{-4} \text{ m}^3$ destylowanej wody a następnie dodaje się $5 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ proszku miedzi elektrolitycznej oraz 5% Pd_{np}/SiO₂ (Tab. 2). Całość homogenizuje się za pomocą łożni ultradźwiękowej i miesza 6 $\cdot 10^2$ s. Ciągłe mieszając, do zawiesiny dodaje się $4 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3$ 40%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym mieszaninę ogrzewa się do 353 K i kontynuuje się mieszanie przez kolejne $7,2 \cdot 10^3$ s. Następnie mieszaninę schładza się do temperatury pokojowej i pozostawia do sedymentacji produktu, po czym dekantuje się roztwór z nad osadu. Osad przemycywa się pięciokrotnie wodą demineralizowaną. Po każdym przemyciu osad pozostawia się na co najmniej $7,2 \cdot 10^3$ s, po czym dekantuje się roztwór z nad osadu. Tak otrzymany nanokatalizator Pd_{np}/Cu suszy się w temperaturze pokojowej do stałej masy.

Tab. 2. Masa 5% Pd/SiO₂ na $5 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ Cu.

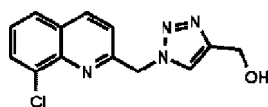
Zawartość Pd w Pd _{np} /Cu [%]	Masa 5% Pd/SiO ₂ [kg]
5	$5,3 \cdot 10^{-4}$
2	$2 \cdot 10^{-4}$
1	$1 \cdot 10^{-4}$

Synteza 1,2,3-Triazoli (**wzór 1**) z prekursora 2-(azydometyleno)-8-chlorochinoliny i odpowiednich alkinów terminalnych (patrz przykłady realizacji 1.1–1.2).

**wzór 1**

W naczyniu reakcyjnym umieszcza się prekursor w ilości określonej w przykładzie 1.1 i 1.2 w postaci 2-(azydometyleno)-8-chlorochinoliny w $5 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$ alkoholu tert-butyłowego oraz $1 \cdot 10^{-5} \text{ kg}$ katalizatora w postaci nanokatalizatora 5% Pd_{np}/Cu. Przy intensywnym mieszaniu dodaje się alkin terminalny w równomolowym stosunku względem prekursora. Całość pozostawia się do mieszania w temperaturze 313 K przez $2,59 \cdot 10^5$ s. Katalizator oddziela się stosując filtr strzykawkowy. Mieszaninę poreakcyjną przepłukuje się na złożu silica-gel rozpuszczalnikiem o odpowiedniej sile elucji. Po odparowaniu substancji lotnych otrzymuje się czysty produkt w postaci 1,2,3-Triazoli.

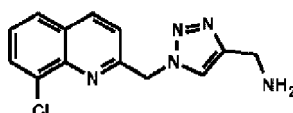
Przykład realizacji 1.1 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 2**).

**wzór 2**

Pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 2**) otrzymuje się stosując $2,19 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ 2-(azydometyleno)-8-chlorochinoliny oraz $5,6 \cdot 10^{-5} \text{ kg}$ prop-2-yn-1-olu. Jako rozpuszczalnik stosuje się octan etylu. Otrzymuje się w ten sposób $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 2**) w postaci białego ciała stałego z wydajnością 55%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

Przykład realizacji 1.2 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 3**).



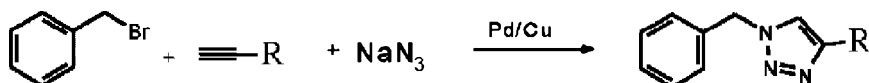
wzór 3

Pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 3**) otrzymuje się stosując do reakcji $2,19 \cdot 10^{-4}$ kg 2-(azydometyleno)-8-chlorochinolino oraz $5,5 \cdot 10^{-5}$ kg prop-2-yn-1-aminy. Jako rozpuszczalnik stosuje się metanol. Otrzymuje się w ten sposób $1,23 \cdot 10^{-4}$ kg produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 3**) w postaci kremowego ciała stałego z wydajnością 45%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.17 (s, 2H).

Przykład realizacji 2 – otrzymywanie 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli metodą „one pot” z wykorzystaniem nanokatalizatora $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}$, otrzymanego zgodnie z **przykładem realizacji 1**.

Przykład realizacji 2.1 – sposób otrzymywania pochodnych 1-benzyl-1,2,3-triazolu (opis do przykładów 2.1.1-2.1.3)

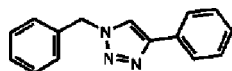


Gdzie:

$\text{R} = -\text{Ph}, -\text{CN}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{Ph})$

Pochodne 1-benzyl-1,2,3-triazolu otrzymuje się stosując do reakcji bromek benzylu, azydek sodu oraz odpowiedni alkin terminalny (patrz opis do przykładów 2.1.1–2.1.3). W reakcji jako rozpuszczalnik stosuje się wodę oraz katalizator w postaci $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}$. Reakcję prowadzi się w temperaturze 358 K przez czas podany w przykładach. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodaje się dichlorometan. Następnie odsącza się katalizator i przesącza ekstrahuje dwukrotnie dichlorometanem. Połączone warstwy organiczne osusza się bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Następnie odsącza się części nieorganiczne i odparuje się rozpuszczalnik.

Przykład realizacji 2.1.1 sposób otrzymywania pochodnej 1-benzyl-1,2,3-triazolu (**wzór 4**).



wzór 4

1-benzyl-4-fenyl-1H-1,2,3-triazol (**wzór 4**) otrzymuje się stosując do reakcji bromek benzylu, azydek sodu, fenylaoacetylen oraz wodę w ilościach określonych w **Tab. 3.**, używając $1 \cdot 10^{-5}$ kg katalizatora w postaci 5% $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}$. Reakcję prowadzi się przez $3,6 \cdot 10^2$ s. Produkt 1-benzyl-4-fenyl-1H-1,2,3-triazol otrzymuje się w postaci kremowego ciała stałego.

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.46–7.31 (m, 8H), 5.65 (s, 2H).

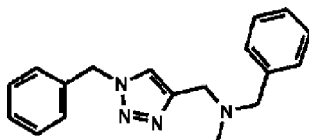
Tab. 3. Synteza „one pot” bromku benzylu z fenylaoacetylenem przy wykorzystaniu 5% $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}$

l.p.	Bromek benzylu [mol]	Fenylaoacetylen [mol]	Azydek sodu [mol]	Woda [m ³]	1-benzyl-4-fenyl- 1H-1,2,3-triazol	
					[kg]	[%]
1.	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-6}$	$2,32 \cdot 10^{-4}$	99
2.	$4 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$7,2 \cdot 10^{-4}$	76
3.	$5 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$9 \cdot 10^{-3}$	76

Przykład realizacji 2.1.2 – sposób otrzymywania pochodnej 1-benzylo-1,2,3-triazolu (**wzór 4**).

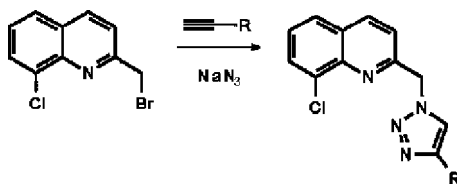
1-benzylo-4-fenyl-1H-1,2,3-triazol (**wzór 4**) otrzymuje się wychodząc z $1,71 \cdot 10^{-4}$ kg bromku benzyłu, $6,5 \cdot 10^{-5}$ kg azydku sodu oraz $1,02 \cdot 10^{-4}$ kg fenylacetyleny, używając $1 \cdot 10^{-6}$ kg katalizatora w postaci 5% Pd_{np}/Cu oraz $2 \cdot 10^{-6}$ m³ wody. Po oczyszczeniu otrzymuje się $2,32 \cdot 10^{-4}$ kg produktu 1-benzylo-4-fenyl-1H-1,2,3-triazolu w postaci białego ciała stałego z wydajnością 99%.

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.46–7.31 (m, 8H), 5.65 (s, 2H).

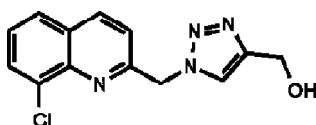
Przykład realizacji 2.1.3 – sposób otrzymywania pochodnej 1-benzylo-1,2,3-triazolu (**wzór 5**).**wzór 5**

Pochodną 1-benzylo-1,2,3-triazolu (**wzór 5**) otrzymuje się prowadząc reakcję przez $4,32 \cdot 10^4$ s, wychodząc z $1,71 \cdot 10^{-4}$ kg bromku benzyłu, $1,59 \cdot 10^{-4}$ kg N-benzylo-N-metyloprop-2-yn-1-aminy oraz $6,5 \cdot 10^{-5}$ kg azydku sodu, używając $1 \cdot 10^{-6}$ kg katalizatora w postaci 1% Pd_{np}/Cu w $2 \cdot 10^{-6}$ m³ wody. Po oczyszczeniu otrzymuje się $2,33 \cdot 10^{-4}$ kg produktu – pochodnej 1-benzylo-1,2,3-triazolu (**wzór 5**) w postaci szarego ciała stałego z wydajnością 80%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.43–7.21 (m, 10H), 5.60 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).

Przykład realizacji 2.2 – sposób otrzymywania pochodnych 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu z wykorzystaniem Pd_{np}/Cu (**wzór 6**).**wzór 6**

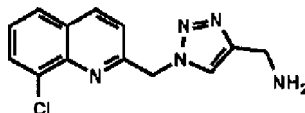
W naczyniu reakcyjnym umieszcza się w stosunku równomolowym 2-(bromometyleno)-8-chlorochinoliny wraz z azydkiem sodu, który dodaje się w postaci ciała stałego lub w roztworze wodnym. W przypadku gdy dodaje się azydki sodu w postaci stałej, uzupełnia się naczynie reakcyjne określoną porcją wody lub mieszaniny wody z alkoholem tert-butylovym, a następnie dodaje się katalizator Pd_{np}/Cu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 358 K i przy intensywnym mieszaniu dodaje się alkin terminalny. Po czasie określonym w przykładach 2.2.1-2.2.4, w celu ekstrakcji produktu, do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się $5 \cdot 10^{-5}$ m³ wody oraz $5 \cdot 10^{-5}$ m³ dichlorometanu następnie oddziela się katalizator, a pozostałą mieszaninę wytrząsa się w rozdzielaczu. Ekstrakcję powtarza się trzykrotnie, za każdym razem stosując $2 \cdot 10^{-5}$ m³ dichlorometanu. Fazy organiczne przemywa się świeżą porcją wody, suszy bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. W przypadkach, gdy otrzymuje się triazol z pełną konwersją (TLC), odparowuje się lotne substancje i nie stosuje się dalszego oczyszczania. W innych przypadkach rozdziela się, wmywając produkt – pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 6**) z mieszaniny poreakcyjnej na złożu silica-gel, stosując rozpuszczalnik o odpowiedniej sile elucji.

Przykład realizacji 2.2.1 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 7**).**wzór 7**

Pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 7**) otrzymuje się prowadząc reakcję w czasie $3,6 \cdot 10^3$ s, wychodząc z $2,56 \cdot 10^{-4}$ kg 2-(bromometyleno)-8-chlorochinoliny oraz $5,6 \cdot 10^{-5}$ kg prop-2-yn-1-olu, używając $1 \cdot 10^{-6}$ kg katalizatora w postaci 5% Pd_{np}/Cu oraz $2 \cdot 10^{-6}$ m³ wody. Otrzymuje się $2,8 \cdot 10^{-4}$ kg produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 7**) w postaci kremowego ciała stałego z wydajnością 90%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

Przykład realizacji 2.2.2 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 8**).

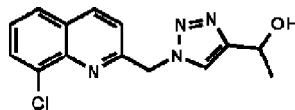


wzór 8

Pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 8**) otrzymuje się prowadząc reakcję w czasie $2,16 \cdot 10^4$ s, wychodząc z $2,56 \cdot 10^{-4}$ kg 2-(bromometyleno)-8-chlorochinoliny oraz z $5,5 \cdot 10^{-5}$ kg prop-2-yn-1-aminy, używając $1 \cdot 10^{-6}$ kg katalizatora w postaci 1% Pd_{np}/Cu oraz $2 \cdot 10^{-6}$ m³ wody. Mieszaninę poreakcyjną rozdziela się chromatograficznie wymywając produkt metanolem, otrzymując $2,64 \cdot 10^{-4}$ kg produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 8**) w postaci beżowego ciała stałego z wydajnością 85%.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), (s, 2H), 3.17 (s, 2H).

Przykład realizacji 2.2.3 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 9**).

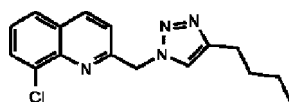


wzór 9

Pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 9**) otrzymuje się prowadząc reakcję w czasie $4,32 \cdot 10^4$ s, wychodząc z $2,56 \cdot 10^{-4}$ kg 2-(bromometyleno)-8-chlorochinoliny oraz z $7 \cdot 10^{-5}$ kg but-3-yn-2-olu, używając $1 \cdot 10^{-6}$ kg katalizatora w postaci 2% Pd_{np}/Cu oraz $4 \cdot 10^{-6}$ m³ mieszaniny woda/alkohol tert-butyłowy 1:3. Otrzymuje się $2,93 \cdot 10^{-4}$ kg produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 9**) w postaci beżowego ciała stałego z wydajnością 90%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95–8.04 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.27 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 4.87 (kwintet, J = 7.03, 1H), 1.43 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

Przykład realizacji 2.2.4 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 10**).



wzór 10

Pochodną 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 10**) otrzymuje się prowadząc reakcję w czasie $1,73 \cdot 10^5$ s, wychodząc z $2,56 \cdot 10^{-4}$ kg 2-(bromometyleno)-8-chlorochinoliny oraz z $8,3 \cdot 10^{-5}$ kg heks-1-ynu, używając $1 \cdot 10^{-6}$ kg katalizatora w postaci 5% Pd_{np}/Cu oraz $2 \cdot 10^{-6}$ m³ wody. Otrzymuje się $2,88 \cdot 10^{-4}$ kg produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 10**) w postaci szarego ciała stałego z wydajnością 85%.

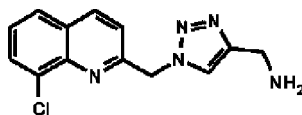
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H), 1.61–1.71 (m, 2H), 1.34–1.47 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H).

Przykład realizacji 3 – sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli z wykorzystaniem nanokatalizatora $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}_{\text{np}}$ (nanopallad z nanomiedzią)

Etap I: otrzymywanie nanokatalizatora 2% $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}_{\text{np}}$

Do zlewki odmierza się $1 \cdot 10^{-4} \text{ m}^3$ destylowanej wody a następnie dodaje się $2 \cdot 10^{-3} \text{ kg}$ 20% $\text{Cu}_{\text{np}}/\text{SiO}_2$ oraz $1,63 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ 5% $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{SiO}_2$ otrzymanych zgodnie ze sposobem opisanym w **przykładzie realizacji 1**. Całość zawiesza się za pomocą łaźni ultradźwiękowej i miesza 6 • 10 s. Ciągłe mieszając, do zawiesiny dodaje się $8 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ 40%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym mieszaninę ogrzewa się do 353 K i kontynuuje się mieszanie przez kolejne $7,2 \cdot 10^3 \text{ s}$. Następnie mieszaninę schładza się do temperatury pokojowej i pozostawia do sedimentacji produktu, po czym dekantuje się roztwór znad osadu. Osad przemywa się pięciokrotnie wodą destylowaną. Po każdym przemyciu osad pozostawia się na co najmniej $7,2 \cdot 10^3 \text{ s}$, po czym dekantuje się roztwór znad osadu. Tak otrzymany nanokatalizator $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}_{\text{np}}$ suszy się w temperaturze pokojowej do stałej masy.

Przykład realizacji 3.1 – sposób otrzymywania pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 11**).



wzór 11

W naczyniu reakcyjnym umieszcza się $5 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$ roztworu sporządzonego z $2,18 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ 2-(azydometyleno)-8-chlorochinoliny w alkoholu tert-butylovym oraz $1 \cdot 10^{-5} \text{ kg}$ katalizatora w postaci 2% $\text{Pd}_{\text{np}}/\text{Cu}_{\text{np}}$. Przy intensywnym mieszaniu dodaje się $1,1 \cdot 10^{-4} \text{ kg}$ prop-2-yn-1-aminy i pozostawia do mieszania w temperaturze pokojowej przez $8,64 \cdot 10^4 \text{ s}$. Katalizator oddziela się stosując filtr strzykawkowy. Mieszaninę poreakcyjną przepłukuje się na złożu silica-gel wymywając produkt metanolem. Po odparowaniu substancji lotnych otrzymuje się $6 \cdot 10^{-5} \text{ kg}$ produktu – pochodnej 1-[8-chlorochinolino-2-metyleno]-1,2,3-triazolu (**wzór 11**) w postaci beżowego ciała stałego z wydajnością 22%.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 7.93$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.17 (s, 2H).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli **znamienny tym**, że przeprowadza się reakcję cykloaddycji pomiędzy azydkiem organicznym a alkinem terminalnym, w obecności katalizatora heterogenicznego w postaci nanoukładu Pd/Cu, przy czym reakcję cykloaddycji przeprowadza się stosując jako substraty azydek organiczny, alkin terminalny i rozpuszczalnik polarny, albo w syntezie one pot, stosując jako substraty azydek nieorganiczny i bromek organiczny generujące *in situ* azydek organiczny, oraz alkin terminalny i rozpuszczalnik polarny.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że nanoukład Pd/Cu stanowi nanopallad na miedzi elektrolitycznej lub nanopallad z nanomiedzią.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że nanopallad na miedzi elektrolitycznej stanowi nanopallad o rozmiarach ziaren $\leq 10 \text{ nm}$ ($1 \cdot 10^{-8} \text{ m}$), w ilości $\leq 25\%$, korzystnie 5%, oraz nośnik w postaci miedzi o rozmiarach ziaren $\leq 0,32 \text{ mm}$ ($3,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$), w ilości od 99,95% do 75%.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że nanopallad z nanomiedzią stanowi nanopallad o rozmiarach ziaren poniżej $\leq 10 \text{ nm}$ ($1 \cdot 10^{-8} \text{ m}$), w ilości $\leq 25\%$, korzystnie 2%, oraz nanomiedź o rozmiarach ziaren poniżej $\leq 50 \text{ nm}$ ($5 \cdot 10^{-8} \text{ m}$), w ilości od 99,95% do 75%, tworzących konglomerat.

5. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako azydek organiczny stosuje się 2-(azydometyleno)-8-chlorochinolinę.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkin terminalny stosuje się fenyloacetylen lub N-benzyl-N-metyloprop-2-yn-1-aminę lub prop-2-yn-1-ol lub prop-2-yn-1-aminę lub but-3-yn-2-ol lub heks-1-yn.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik polarny stosuje się wodę lub alkohol tert-butylový lub ich mieszaninę, korzystnie w stosunku 1:3.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako bromek organiczny stosuje się bromek benzylu lub 2-(bromometyleno)-8-chlorochinolinę.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako azydek nieorganiczny stosuje się azydek sodu.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji cykloadycji w wariacie gdzie substratem jest bezpośrednio azydek organiczny, azydek ten, rozpuszczalnik polarny oraz katalizator heterogeniczny w postaci nanoukładu Pd/Cu łączy się intensywnie mieszając i ogrzewając, korzystnie w zakresie temp. od 293,15 K do 323,15 K (od 20°C do 50°C), dodając stopniowo w trakcie mieszania alkin terminalny, mieszanie kontynuuje się co najmniej przez okres wystarczający dla wejścia substratów w reakcję, po czym oddziela się katalizator, a pozostałą mieszaninę reakcyjną oczyszcza się, korzystnie na krótkiej kolumnie ze złożem krzemionki, rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie octanem etylu lub metanolem.
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że stosunek molowy pomiędzy azydkiem organicznym i alkinem terminalnym wynosi 1:1 lub z 10% nadmiarem alkinu terminalnego.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w syntezie one pot, to jest w wariacie gdzie substratem pierwotnie jest azydek nieorganiczny i bromek organiczny generujące in situ azydek organiczny, bromek organiczny i azydek nieorganiczny, rozpuszczalnik polarny oraz katalizator heterogeniczny w postaci nanoukładu Pd/Cu łączy się intensywnie mieszając i ogrzewając, korzystnie do temp. 358,15 K (85°C), dodając stopniowo w trakcie mieszania alkin terminalny, mieszanie kontynuuje się do momentu przereagowania substratów kontrolując reakcję, korzystnie cienkowarstwową chromatografią cieczową (TLC), po czym mieszaninę reakcyjną ochładza się, korzystnie do temp. 293,15 K (20°C), dodaje się rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą, korzystnie dichlorometan, po czym oddziela się katalizator, korzystnie przez dekantację, sączenie lub wirowanie, następnie wykonuje się, korzystnie trzykrotną, ekstrakcję rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, korzystnie dichlorometanem, fazy organiczne łączy się, przemywa wodą, korzystnie wodą destylowaną, i osusza się środkiem suszącym, korzystnie bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, następnie oddziela się części nieorganiczne korzystnie przez dekantację, sączenie lub odwirowanie i odparowuje się rozpuszczalnik.
13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że stosunek molowy pomiędzy bromkiem organicznym, azydkiem nieorganicznym oraz alkinem terminalnym wynosi 1:1:1 lub z 10% nadmiarem alkinu terminalnego.