

*ChemHub – powerful scientific and educational UA-Visegrad
tool for the development of green approaches*

*ChemHub – потужний науковий та освітній українсько-
вишеградський інструмент для розвитку зелених підходів*

COLLECTIVE MONOGRAPH КОЛЕКТИВНА МОНОГРАФІЯ

Ужгород

“Патент”

2025

УДК 543+544+546+547+574+378

ChemHub – потужний науковий та освітній українсько-вишеградський інструмент для розвитку зелених підходів. // Колективна монографія під загальною редакцією Василя ЛЕНДЄЛА (автори: Avdeenko A., Danko E., Komarovska-Porokhnyavets O., Konovalova S., Koval G., Levandovskiy I., Lubenets V., Pantyo V., Sharapa D., Stadnytska N., Воробйов С., Команіцький В., Король Н., Кривов'яз А., Кут Д., Кут М., Лендел В., Малаховська Т., Марійчук Р., Мільович С., Пантьо В., Погодін А., Поп М., Онисько М., Сідей В., Сливка Мар., Сливка Мих., Студеняк Я., Фізер М., Фізер О., Філеп М.). / Електронне видання: eISBN - - - -. Ужгород. В-цтво ТДВ “Патент”. – 2025, 380с. Формат А4 (21.0*29.7; 16\1.15).

Колективна монографія сформована за результатами роботи 1-го міжнорядного форуму «Хімія та Екологія: Інновації та Сталий Розвиток для Майбутніх Поколінь», проведеного за підтримка Вішеградського фонду: проєкт № 22330251.

Рекомендовано до друку Редакційно-Видавничою Радою Ужгородського національного університету (протокол № __, за __, 202__);
Вченою Радою Навчально-наукового інституту хімії та екології (протокол № 3 за 29 листопада, 2024; протокол № __ за __, 202__)
та Вченою Радою Ужгородського національного університету (протокол № __ за __; 202__).

eISBN - - - -

© ТДВ “Патент”, 2025

© Ужгородський національний університет, 2024, 2025

ChemHub – powerful scientific and educational UA-Visegrad tool for the development of green approaches. // Collective monograph under the general editorship of Vasyl LENDEL (authors: Avdeenko A., Danko E., Komarovska-Porokhnyavets O., Konovalova S., Koval G., Levandovskiy I., Lubenets V., Pantyo V., Sharapa D., Stadnytska N., Vorobyov S., Komanitsky V., Korol N., Kryvovyz A., Kut D., Kut M., Lendel V., Malakhovska T., Mariychuk R., Milovich S., Pantyo V., Pogodin A., Pop M., Onysko M., Sidey V., Slivka Mar., Slivka Mykh., Studenyak Ya., Fizer M., Fizer O., Filep M.). / Electronic edition: eISBN - - - - . Uzhhorod. Publishing House of ALC “Patent”. – 2025, 380p. Format A4 (21.0*29.7; 116\1.15).

Collective Monograph is formed on the results yielded by the 1st International Chemical Hub forum "Chemistry and Ecology Nexus: Igniting Innovation and Sustainability for Future Generations", which was held with the supporting of Visegrad Foundation: Visegrad+ project № 22330251.

Recommended for publication by the Editorial and Publishing Council of Uzhhorod National University (protocol № __, dated ____, 202__); the Academic Council of Educational-Scientific Institute of Chemistry and Ecology (protocol № 3, dated November 29, 2024; protocol № __ dated ____, 202__) and the Academic Council of Uzhhorod National University (protocol № __, dated ____, 202__).

eISBN - - - -

©ALC “Patent”, 2025

©Uzhhorod national university, 2024, 2025

Розділ № 8 \ Chapter № 8

**Зелені підходи синтетичного дизайну гетероциклічних сполук
з використанням цеолітів**

**МІЛЬОВИЧ Степан¹, СЛИВКА Михайло¹, КРИВОВ'ЯЗ Андрій¹,
МАРІЙЧУК Руслан²**

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна, stepan.milyovich@uzhnu.edu.ua

²Пряшівський університет, Пряшів, Словаччина

Надіслано: 29.10.2024

Прийнято до друку: 29.11.2024, протокол № 3 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено онлайн: 05.12.2024

Ключові слова: цеоліт, гетероциклічні сполуки, синтез, зелені підходи.

1. Вступна частина

Незаперечним є той факт, що гетероциклічні сполуки відіграють виняткову роль в органічній та медичній хімії завдяки своїй біологічній активності. Ось чому, розробка універсальних, ефективних, енергозберігаючих підходів до їх синтезу й функціоналізації є постійним предметом дослідження хіміків-синтетиків. Найбільш важливі, загальні й ефективні методи формування гетероциклічних сполук та їх властивості є належно проаналізовані в багатьох оглядах [1-16]. Серед них особливу увагу привертають синтетичні технології, які використовують екологічно спрямовані зелені підходи [11, 12, 17-19]. Ці реакції як правило протікають в м'яких умовах з використанням нетоксичних розчинників, а також характеризуються високими виходами й селективністю.

Специфічні методики й прийоми охоплені в літературі в переважній більшості оперують каталітичними реакціями та процесами, що потребують складного інструментального супроводу. Слід відзначити, що цеоліти та їх модифіковані форми часто використовують в згаданих методах. В цьому огляді ми хочемо зконцентрувати увагу саме на роль цеолітів в розробці зелених підходів до синтезу й функціоналізації гетероциклів. З одного боку останні досягнення в синтезі й використанні цеолітів та їх модифікованих форм постійно є в центрі уваги дослідників і вичерпно оглянуті в нещодавніх працях [20-25]. А з іншого боку, на скільки ми знаємо, за останні 10 років лише *Carolina and co-workers* [19] проаналізували використання цеолітів як гетерогенних зелених каталізаторів в мультикомпонентних реакціях, продуктами яких можуть бути також і гетероцикли – при цьому, зазначена праця обмежується аналізом виключно каталітичного застосування цеолітів в органічному синтезі. Водночас багато оглядових статей по синтезу того чи іншого гетероциклу містять фрагментарні відомості про реакції за участю цеолітів без систематизації та аналізу [26-29]. Метою цієї праці є висвітлення прогресу в зеленому синтезі гетероциклів з використанням цеолітів, і основна увага буде зосереджена на роботах останніх років для встановлення поточного стану справ у цій галузі.

2. Цеоліти та їх кислотні форми у каталізі

Цеоліти, як каталізатори, отримали значну увагу достатньо давно, завдяки своїм властивостям таким як регулярна структура, можливість модифікації, кислотність, термічну стабільність, тощо.

Одним з напрямків використання цеолітів у органічному синтезі є синтез гетероциклічних сполук.

Ще у 1997 році автори [30] дослідили гетерогенну каталітичну методологію синтезу деяких гетероциклів з використанням великопористих цеолітів, таких **HYZeolite**, **HEMT** і **HZeolite beta**, оскільки середньопористі цеоліти (**H-морденіт** і **HZSM-5** (Si/Al=4/5)), давали бажані продукти з низькими виходами [30].

У типовому експерименті суміш 3-амінобензотіазол **1** (0,25 г), надлишок свіжодистильованого ацетонітрилу (15 мл) і **HYZeolite** (2,0 г), як каталізатор нагрівали до 60 °C протягом 2 годин при перемішуванні. Через 2 год цеоліт відфільтровували, а розчинник випарювали, отримуючи продукт **2**, який далі очищали на хроматографічній колонці з використанням гексану/етилацетату, при цьому вихід складав 85% (рис. 1).

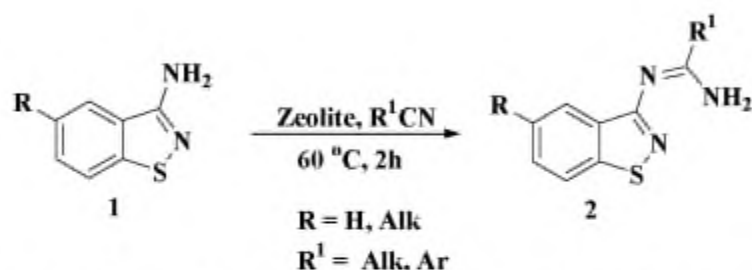


Рис. 1. Функціоналізація 3-амінобензотіазолів **1**.

При проведенні реакції з різними радикалами найкращі виходи отримані одержані для каталізаторів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Оптимізація функціоналізації 3-амінобензотіазолів **1**.

№	Каталізатор	R	R ¹	Вихід
1	HYZeolite	CH ₃	CH ₂ Cl	92
2	HEMT	H	CH ₂ Cl	87
3	HZeolite beta	H	CH ₂ Cl	74

Найгірші виходи одержані для каталізатора **HZeolite beta**, але і для нього при будь яких радикалах, вихід не був меншим за 60%.

Ці ж каталізатори були досліджені для реакцій циклоконденсації різних похідні метил 2-бензоїлтіуреїдобензоат і метил 3-ароїлтіуреїдо-2-тіофенкарбоксилат. Гетеро- та карбоциклічні тіосечовини, що містять сусідню карбокси-, алкокси-карбонільну або карбонітрильну

групу, є важливим класом вихідних сполук для синтезу гетероциклічних сполук [30].

При кімнатній температурі на катализаторі **HYZeolite** перетворення сечовини **3** до 2-амінобензотіазину **4** ($R^1 = \text{COOCH}_3$, $\text{Ar} = \text{Ph}$) протікає з виходом 94% через 4 години перемішування реакційної маси (рис. 2).

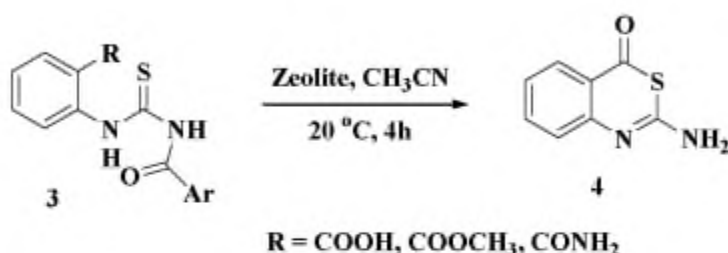


Рис. 2. Одержання 2-амінобензотіазину **4**.

У випадку тіофен-аналогів подібне перетворення сечовини **5** в тієнотіазин **6** (рис. 3) на катализаторі **HYZeolite** характеризується виходом 84% у випадку $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{Ph}$ в аналогічних умовах.

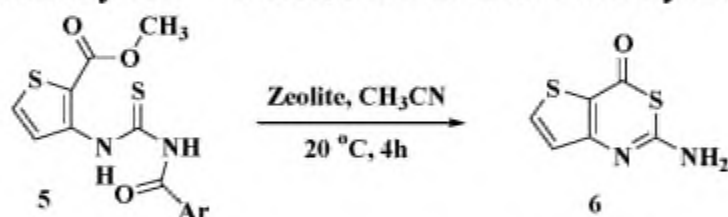


Рис. 3. Одержання тієнотіазину **6**.

У всіх випадках виходи в залежності від катализатора можна розташувати у ряд **HYZeolite** > **HEMT** > **HZeolite beta**.

Ефективність **HYZeolite**, пояснюють великим розміром пор (0,74 нм), і більш високою концентрацією кислотних центрів. Як переваги використання цеолітів авторами наведено: процедура обробки надзвичайно проста, включає лише фільтрацію цеоліту і видалення розчинника для отримання продукту високого ступеня чистоти. Відновлений цеоліт можна повторно активувати для повторного використання, нагрівши його при 500 °C у присутності повітря. Екологічність процесу

та відмова від використання корозійних і забруднюючих кислотних каталізаторів [30].

В роботі [30] також показано використання **HY-zeolite**, як активного каталізатору при ацилюванні гетероциклічних сполук у м'яких умовах на прикладі перетворення бензофурану **7** у продукт ацилювання **8** (рис. 4).

Роль цеоліту, на думку авторів, полягає в активації ацилюючого реагенту на його протонних ділянках. Ця реакція супроводжується шляхом перенесення ацил-іонів по механізму Ріденля (рис. 4) для утворення кінцевого продукту **8**. При чому ацилювання може протікати як з кетонною так і з енольною формами вихідного бензофурану **7** (рис. 5).

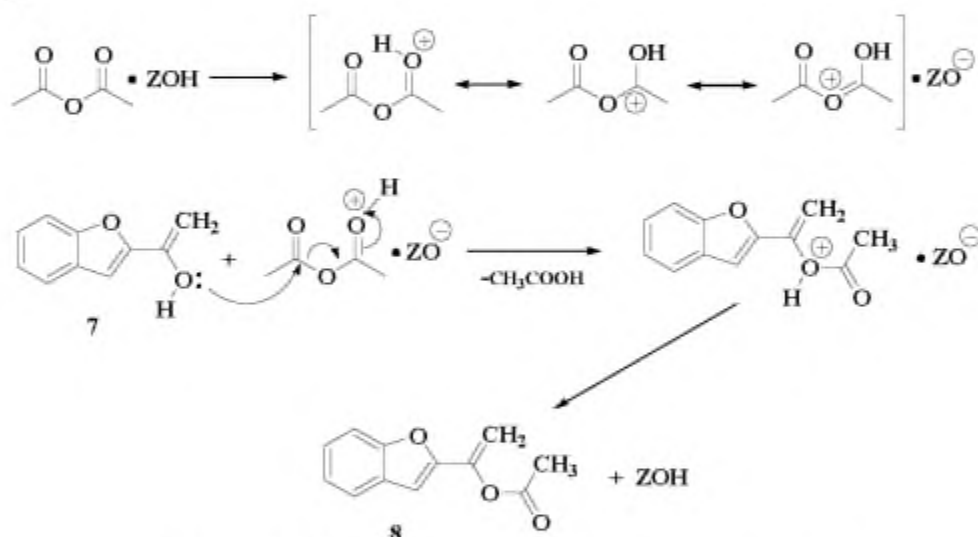


Рис. 4. Ацилювання бензофурану **7**.

Тобто, можливими продуктами реакції можуть бути як продукти *O*-ацилювання **8**, так і *C*-ацилювання **9**, **9'** (рис. 5).

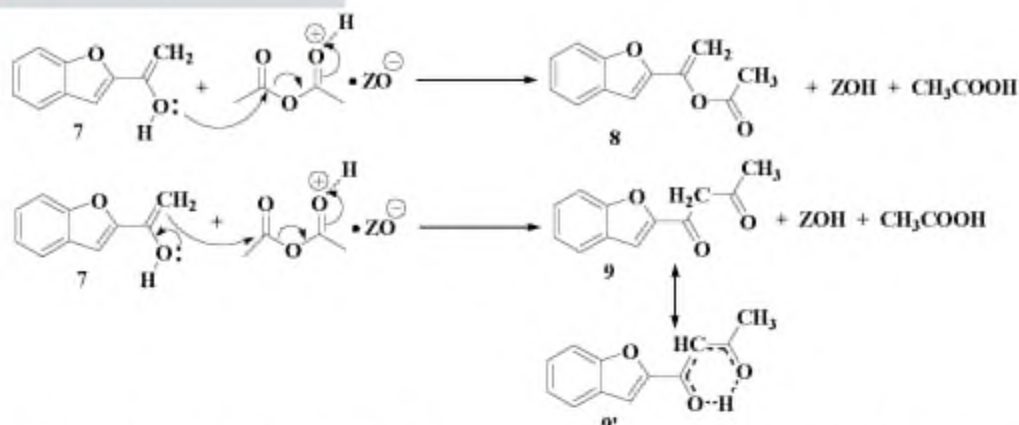


Рис. 5. Утворення продуктів *O*-ацилювання **8** та *C*-ацилювання **9**, **9'**.

Подальша естерифікація енольної форми сполуки **9** (**9'**) призводить до ацетатів **10**, які, ймовірно, є сумішшю просторових *E,Z*-ізомерів (рис. 6). В той час, як подальше *C*-ацилювання сполуки **9** (**9'**), приводить до β -трикетону **11** (рис. 6) [30].

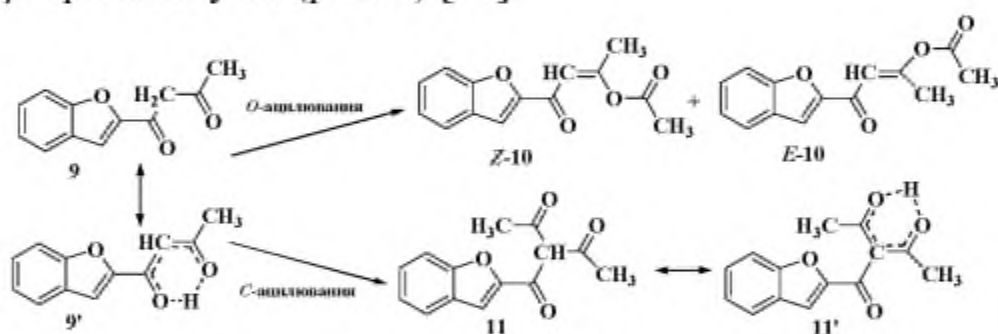


Рис. 6. Одержання бензофурановмісного β -трикетону **11**.

Автори відмічають, що β -трикетон **11** можна отримати в одну стадію (конверсія 50%, чистота 90%) реакцією 2-ацетилбензофурану **7** з надлишком оцтового ангідриду у присутності НУ-цеоліту. Реакція включає головним чином один проміжний β -дикетон **9**, який шляхом *O*-ацилювання призводить до побічних продуктів **10**, а шляхом *C*-ацилювання приводить до очікуваного кінцевого продукту **11** (рис. 5, 6) [30].

Дііндолілметан (**DIM**) (або *bis*-індоліл-метан) сприяє метаболізму естрогену у людському організмі. Кислоти Льюїса, які сприяють

синтезу біс(індоліл)метани, або є неекологічними, або дорогими чи потребують довгого часу реакції [31].

Автори [31] дослідили реакції індолу **12** з альдегідами/кетонами з утворенням вібриндолу А **13** і біс-індоліл-метанів **14** при кімнатній температурі. Реакцію двох еквівалентів індолу **12** та одного еквіваленту альдегідів/кетонів проводили в присутності цеоліту (активованого при 300°C протягом 3 годин) з використанням дихлорметану як розчинника при кімнатній температурі. За відсутності каталізатора зазначена реакція не давала цільових продуктів (рис. 7).

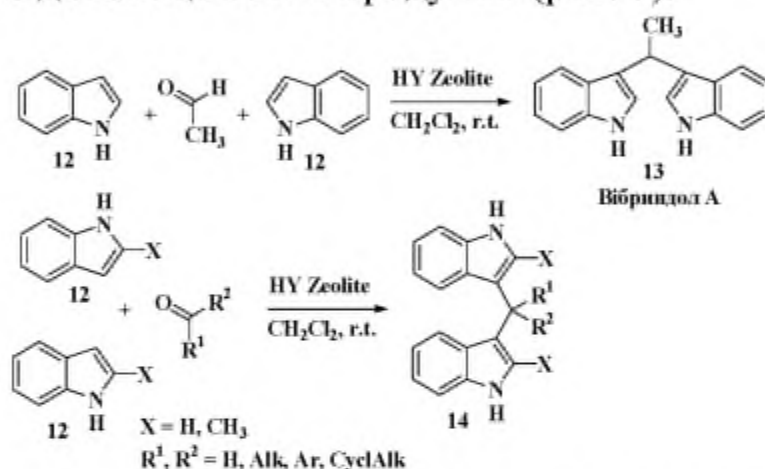


Рис. 7. Одержання вібриндолу А **13** і біс-індоліл-метанів **14**.

Синтез вібриндолу А **13** проведений електрофільним С-Н заміщенням індолу. Вихід вібриндолу А **13** складав 85% при часі реакції 2 години [31]. Для синтезу біс-індоліл-метанів **14** реакцію індолу з бензальдегідом проводили на цеолітах **HY**, **ZnY**, **H β** і **HZSM-5**. Вихід біс-індоліл-метанів **14** зростає в порядку **HZSM-5** < **H β** < **HY** < **ZnY**, що відповідає щільності кислотних центрів каталізаторів. Виходи цільового продукту складають 40%, 75%, 80% та 90% відповідно. Іонообмінний цеоліт **Zn²⁺** продемонстрував кращу каталітичну активність, ніж цеоліти з іонми **Ce³⁺**, **La³⁺** та **Fe²⁺** введеними методом іонного обміну. На думку авторів, реакція протікає на зовнішній поверхні цеоліту, оскільки розмір біс-індоліл-метанів **14** є більшим за розмір пор цеоліту **HY** (0.74 нм).

Автори [31] зазначають, що ароматичні альдегіди з електронодонорними замісниками дають чудовий вихід, тоді як використання ароматичних альдегідів з електроноакцепторними замісниками характеризується низькими виходами. Хлор- та нітрозаміщені альдегіди вимагають більшого часу реакції для отримання прийнятних виходів, ніж їхні електронодонорні аналоги. Альдегіди, такі як 4-метоксибензальдегід і 4-гідрокси-3-метоксибензальдегід (ванілін) швидко реагують з індолом **12** даючи відповідний продукт **14** із відмінним виходом вже за 1,5 год (рис. 7). Кетони реагують повільно з індолом **12**, даючи помірні виходи. Час, необхідний для завершення реакції, зменшується при використанні подвоєної кількості каталізатора. Ацетон і ацетофенон в зазначеній реакції давали приблизно 75% і 70% вихід відповідно, тоді як бензофенон не реагував з індолом **12** через стеричні перешкоди.

Автори [31] стверджують, що цеоліти можуть бути екологічно чистим і придатним для переробки твердим кислотними каталізаторами для синтез вібриндолу **A 13** та *bis*-індоліл-метанів **1**.

Ще однією групою гетероциклічних сполук, у синтезі яких як каталізатори використовують цеоліти є бензімідазоли **17** (рис. 8). Дану групу речовин використовують в агрохімікатах, барвниках і високотемпературних полімерних продуктах; бензімідазоли також мають біологічну та фармакологічну активність [32]. Основним недоліком методів синтезу 2-заміщених бензімідазолів, є низький вихід, використання дорогих і небезпечних реагентів і розчинників, складна процедура обробки. Автори дослідили синтез бензімідазолів **17** з використанням синтетичних і природних цеолітів, у якості каталізаторів, адже вони проявляють властивості як Бренстедівських так і Льюїсівських кислот [32].

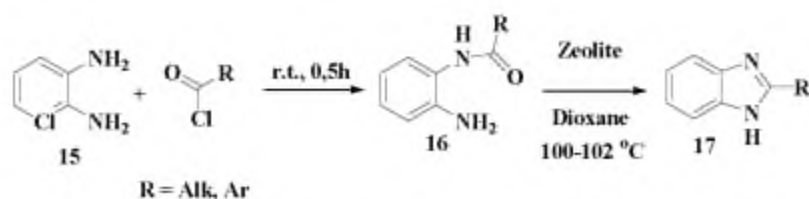


Рис. 8. Одержання бензімідалолів **17**.

Синтез 2-заміщених бензімідазолів **17** проводили реакцією 1,2-діамінобензолу **15** та хлорангідридів карбонових кислот у діоксані з використанням гейландиту (**HEU**) [32] протягом 30 хв при кімнатній температурі; цільові продукти були ізольовані з виходом 58-72%. Завдяки подвоєнню кількості цеоліту та збільшенню часу реакції вихід підвищувався несуттєво.

Для порівняння ефективності каталізатора з синтетичними цеолітами використовували **HY** і **HZSM-5**, **HEU-zeolite**. Так, **HY**, незважаючи на більшу кількість Льюїсівських кислотних центрів (*Al*) [32], виявився менш ефективним, ніж цеоліт **HZSM-5** для даного синтезу. Автори пояснюють цей факт наявністю сильних кислотних центрів, які сприяють цій реакції. Також автори зазначають, що проходженню гетероциклізації сприяє підвищення температури реакції та підвищення полярності розчинника (наприклад, в ацетонітрилі – вихід 82%) за сталих інших умов реакції. Виходи при різних розчинниках на каталізаторі **HZSM-5** в усіх опрацьованих випадках були більшими за 69%. Однією з головних особливостей цього методу (рис. 8) є те, що як електронозбагачені, та й електронозбіднені бензоїлхлориди, а також алканойлхлориди дають чудові виходи саме на каталізаторі **HZSM-5** (>70%) при прийнятній чистоті цільових продуктів. Каталізатор можна використовувати до 5 разів без втрати активності або помітних змін у виході гетероциклічного продукту **17**) [32].

1,2,4-Триазоли та їх конденсовані похідні є перспективними каркасами для створення протипухлинних препаратів, а саме корисні для профілактики раку грудей [33]. Автори [6, 33] дослідили можливість синтезу піразоло[1,2-а][1,2,4]триазол-1,3-діонів **19**, з використанням цеоліту **Natrolite** в якості каталізатора (рис. 9).

Реакцію проводили у багатокомпонентному виконанні (**MCR**), оскільки такий підхід має ряд переваг [33]. Суміш еквімолярних кількостей малонітрилу, альдегіду, 4-фенілуразолу **18** з додаванням цеоліту поміщали в реакційну посудину та нагрівали при 80 °C протягом

60 хв без використання розчинника. Після завершення реакції, реакційну суміш охолоджували, і твердий залишок розчиняли в ацетоні, фільтрували та розчинник випарювали під вакуумом, отримуючи продукт, який кристалізували з етанолу, отримуючи спектрально чисту цільову сполуку **19** (рис. 9).

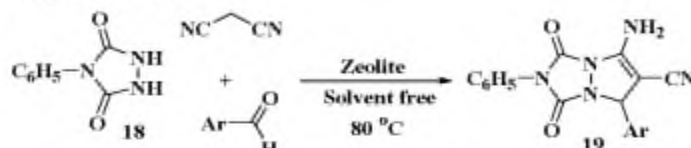


Рис. 9. Синтез піразоло[1,2-а][1,2,4]триазол-1,3-діонів **19**.

За механізмом, що пропонують автори (рис. 10, [33]) реакція, імовірно, ініційована реакцією конденсації по типу Кневенагеля між малононітрилом й ароматичним альдегідом під дією каталітичного ефекту цеоліту з подальшою дегідратацією для одержання похідної малононітту (**A**). Цей процес відбувається через активацію зв'язку C–H в малононітрилі киснем у каталізаторі, з одного боку, та через активацію карбонільної групи в альдегіді кислотною складовою каталізатора (катионного центру) з іншого боку. Внаслідок приєднання проміжного аддукту (**A**) до 4-фенілуразолу **18** під каталітичною дією природного цеоліту відбувається утворення другого проміжного продукту (**B**), який послідовно зазнає циклізації до (**C**) з наступною ізомеризацією в сполуку **19**. Автори зазначають, що природний цеоліт сприяє таутомеризації для отримання очікуваного цільового продукту **19**.

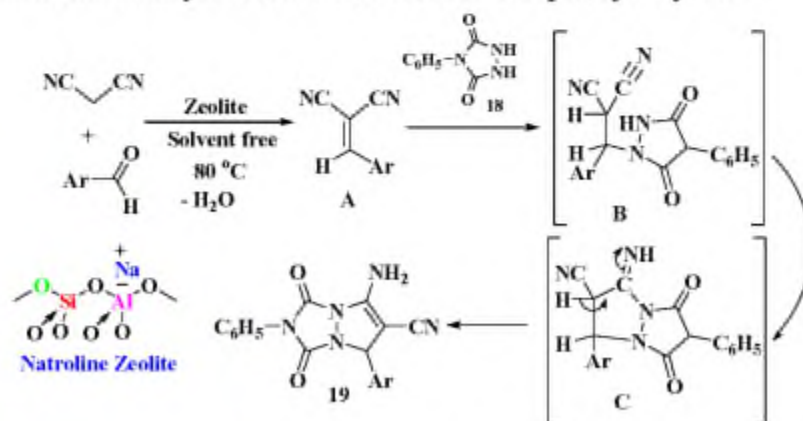


Рис. 10. Механізм синтезу піразоло[1,2-а][1,2,4]триазол-1,3-діонів **19**.

Одержані сполуки **19** досліджені на цитотоксичну та апоптотичну активність [33].

Відомо, що сполуки які містять 1,5-бензотіазепіновий фрагмент, проявляють широкий спектр біологічної активності, що спонукає дослідників до пошуку нових синтетичних протоколів для їх синтезу. Серед негативних моментів в синтезі зазначених сполук можна виділити такі: використання висококиплячих розчинників; надлишкові кількості кислоти чи основи; необхідність спеціального стійкого для корозії обладнання; небезпечні й токсичні реагенти (наприклад, піридин, піперидин, галогеновані вуглеводні) та складні для приготування каталізаторів. Автори [34] дослідили можливості синтезу похідних 1,5-бензотіазепіну **23**, **24** з використанням каталітичної кількості **H-FER** цеоліту, в умовах відсутності розчинника з використанням заміщених халконів **20** в якості вихідних сполук (рис. 11).

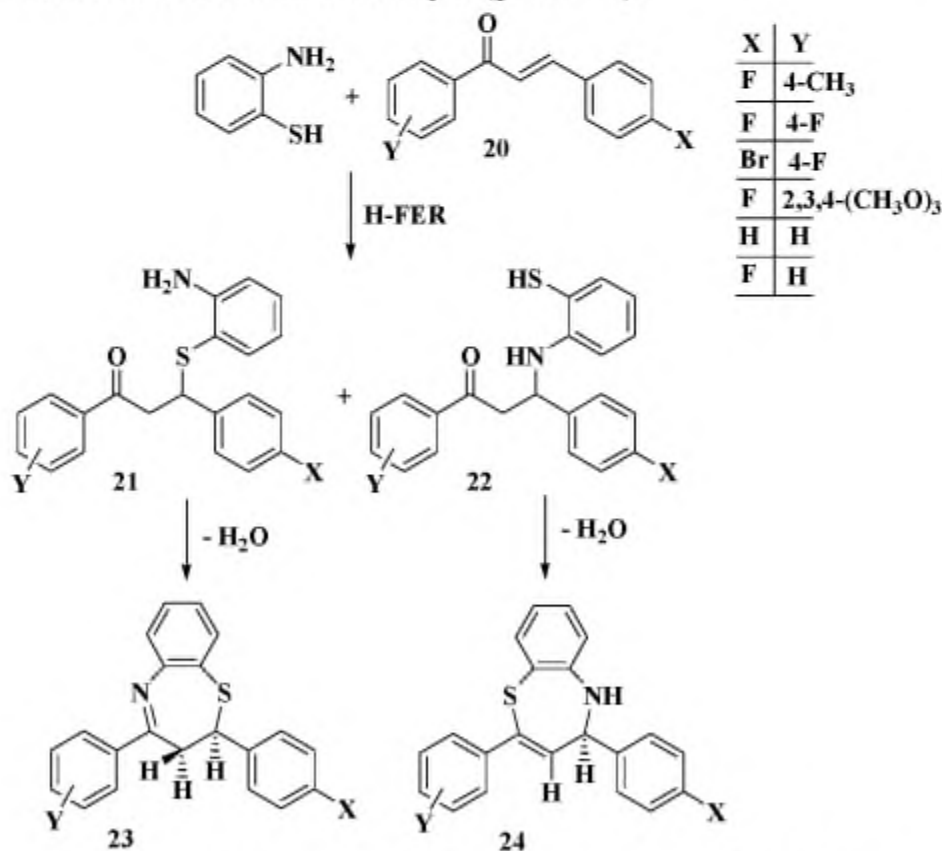


Рис. 11. Синтез 1,5-бензодіазепінів **23**, **24**.

Так, реакцію *o*-амінотіофенолу з α,β -ненасиченими кетонами **20** проводили варіюючи умовами реакції з отриманням цільових похідних 2,3-дигідро-1,5-бензотіазепіну **23**, **24** з відмінними виходами (80-90%), коротким часом реакції (8-15 хв) та прийнятною чистотою (рис. 11). Стосовно механізму дії каталізатора **H-FER** цеоліту, автори [34] припускають, що кислотні центри на цеоліті виконують роль активних центрів для цієї реакції. Емпірично встановлено, що каталізатор можна повторно використовувати кілька разів без втрати активності шляхом його фільтрації, промивання ацетоном, висушування.

1,4-Дигідропіридини також мають значне використання, зокрема завдяки своїй потужній різноплановій біологічній активності [35]. Одним із способів синтезу 1,4-дигідропіридинів є багатокомпонентні реакції *Ганча*. Як каталізатор для синтезу *Ганча*, автори [35] обрали ультрастабільний **USY** цеоліт. Автори [36] раніше повідомляли про використання цеоліту **HY** як каталізатора для синтезу *Ганча* з виходами цільових продуктів 70-90%, хоча жодної інформації про рециркуляцію каталізатора не було повідомлено. В роботі [35] встановлено, що в **MCR** синтезу *Ганча* найбільш оптимальним виявився цеоліт **USY**, який забезпечив 96% вихід цільового продукту **25** (рис. 12). При використанні мікрохвильового опромінення піридин *Ганча* **25** було отримано в тих самих умовах на цеоліті **USY** з близьким виходом, але час реакції скоротився з 100 до 10 хвилин.

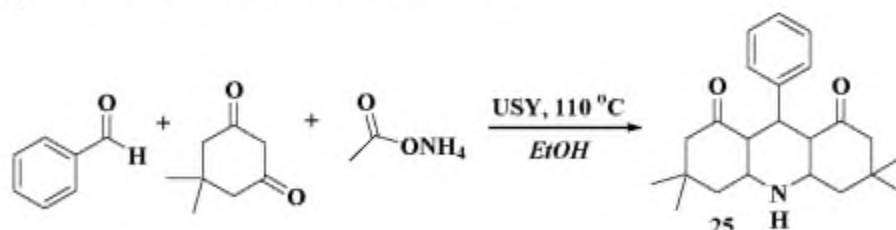


Рис. 12. Одержання піридину **25** синтезом Ганча.

Умови реакції досліджували з використанням бензальдегіду, 2-ократної кількості димедону та 3-кратного надлишку ацетату амонію в

етанолі при нагріванні на масляній бані при 110°C чи в умовах мікрохвильового опромінення (MWI, 110°C, 300 Вт). Після простої регенерації цеоліт **USY** можна повторно використовувати до 4 циклів з забезпеченням виходу цільової сполуки **25** більше 90%.

Описану вище реакцію було використано для розробки загальної методики синтез піридинів *Ганча* з використанням різної природи карбонільних сполук.

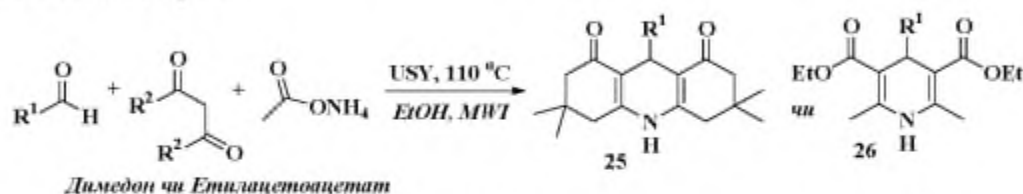


Рис. 13. Одержання бібліотеки піридинів **25**, **26**.

Так, проведення реакції з використанням різних альдегідів і димедону або етилацетоацетату (рис. 13) показує, що найкращі виходи було зафіксовано з димедоном, ймовірно, завдяки його вищій **C-H** кислотності [16, 35]. При використанні пентан-2,4-діону і гептан-3,5-діону бажані продукти не були отримані взагалі. Ароматичні альдегіди, що містять як електродонорні, так і акцепторні групи, а також гетероароматичні альдегіди забезпечують хороший вихід піридинів *Ганча* (75-90%), за винятком 4-нітробензальдегіду (спостерігалися лише сліди бажаного продукту). Використання *p*-толуїдину замість ацетату амонію в синтезі пергідроакридиндіонів [16, 35] привело до утворення бажаного *N*-заміщеного продукту **27** із виходом 64% (рис. 14), як в при класичному нагріві при 110°C, так і в умовах **MWI**.

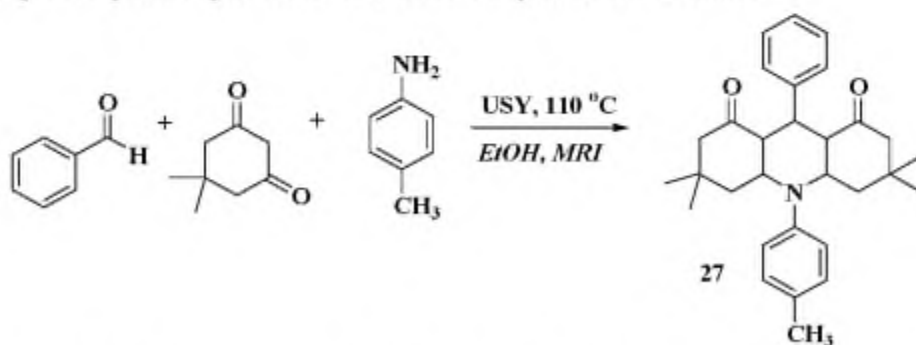


Рис. 14. Використання *p*-толуїдину в синтезі *Ганча* при одержанні *N*-заміщеного акридину **27**.

3. Цеоліти в *нано*-каталізі

Каталіз в органічній хімії з кожним роком привертає дедалі більший інтерес серед хіміків-синтетиків. Наночастинки, як відомо, [37] проявляють властивості, відмінні від речовин з стандартними розмірами. Це явище знайшло широке застосування і у каталізі. На даний час, нанокаталізатори широко використовують у багатьох каталітичних процесах, у тому числі і в синтезі гетероциклів. Так, багатокомпонентні реакції (**MCR**) є економічно кориснішим і екологічно безпечнішим типом реакції порівняно з багатостадійними методами через змішування трьох або більше реагентів в одній ємності та генерування одного продукту [6, 12, 38]. У присутності нанокаталізаторів такого роду синтези мають відмінний вихід і селективність продукту, у порівнянні з реакціями які проводять без каталізаторів [25, 26, 38]. Цеоліти – є новим перспективним матеріалом для виготовлення гетерогенних каталізаторів та носіїв каталізаторів, що обумовлено рядом їх властивостей: екологічність, термостабільність, стабільність у агресивних середовищах, пористість, кислотно-основні властивості, здатність до іонного обміну, тощо [27-38].

Автори [38] дослідили одержання конденсованих похідних піримідину **28** за допомогою багатокомпонентних реакцій (**MCR**) а у присутності нанокаталізатора **Cu@KF/CP** на основі цеоліту (рис. 15).

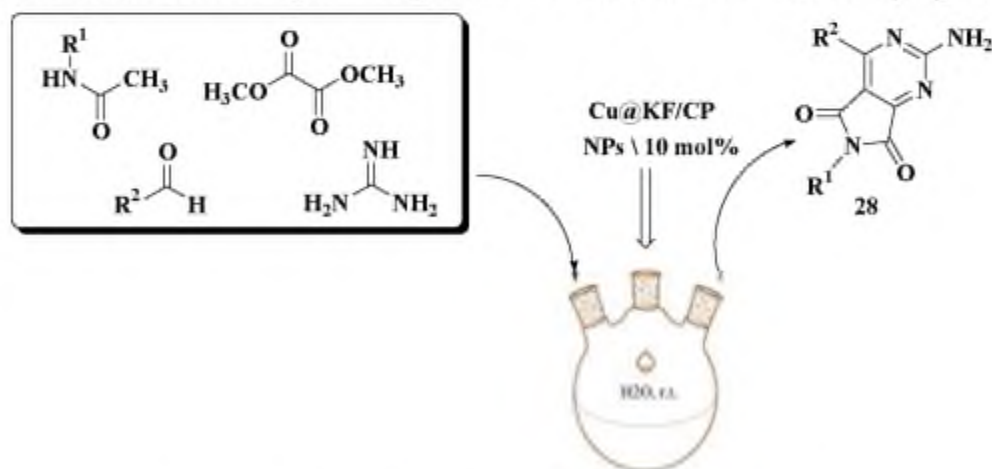


Рис. 15. Синтез піролопіримідинів **28**.

Каталізатор одержували з екстракту з апельсинових шкірок, до якого додавали розчин CuCl_2 , сухий KF і кліноптилоліт; суміш перемішують протягом 12 год при 100°C до повного відновлення міді апельсиновими шкірками на матриці цеоліту. Потім осад відокремлювали фільтрацією, промивають водою і сушать при 100°C у вакумній печі 12 год (рис. 16) [38].

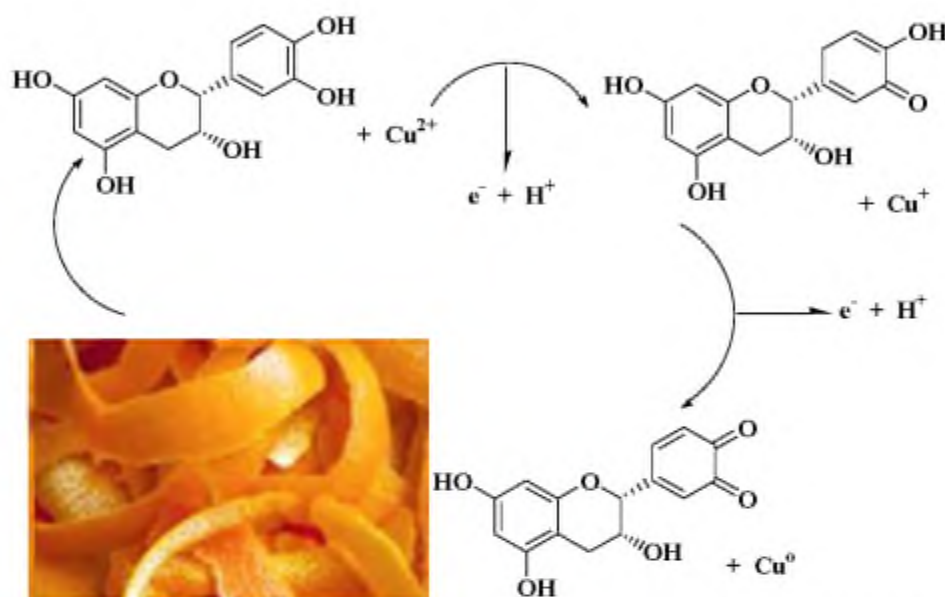


Рис. 16. Механізм утворення каталізатора Cu@KF/CP .

Розмір одержаних наночастинок міді, згідно з **ТЕМ** дослідженнями, становлять менше 35 нм. Запропонований авторами [38] механізм процесу, представлений на рис. 17, включає каталітичну генерацію карбаніону **D** на першій стадії, який утворює проміжний адукт **E**, що спричинює активацію фторид-аніону в складі каталізатора, який вибиває протон з термінальної метальної групи. Адукт **E**, який після подібного каталітичного елімінування протону, реагує з продуктом конденсації альдегіду й гуанідину, що приводить до інтермедіату **F**; останній внаслідок внутрішньо молекулярної циклізації перетворюється на піримідин **G**, в якому подібним чином відбувається каталітичне депротонування, яке супроводжується циклізацією та ароматизацією і утворенням цільовий піролопіримідин **28**.

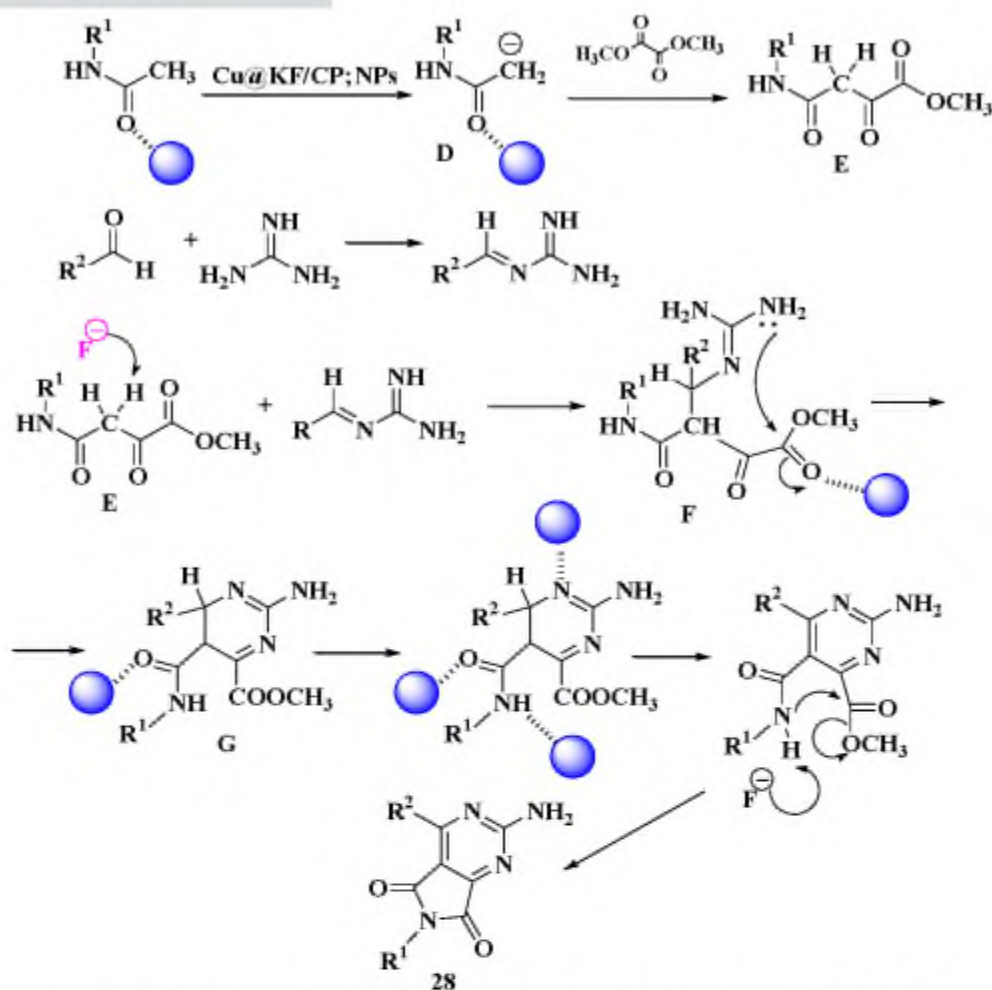


Рис. 17. Механізм утворення піролопіримідинів **28**.

Таким чином, каталізатор **Cu@KF /CP** дозволяє одержати функціоналізовані піримідини із хорошим або відмінним виходом за допомогою чотирьохкомпонентних **MCR** реакції (рис. 15) у водному середовищі при кімнатній температурі. Каталізатор **Cu@KF /CP** проявляє кращі каталітичні властивості у порівнянні **ZnO-nanorods**, **CuO-NP**, **KF/CP NPs**, **NPs**, **Et₃N**, **Fe₃O₄-MNPs**, **Fe₃O₄/ZnO** і **TiO₂-NP** (більший вихід цільових продуктів **28**; потребує менший час контактування реагентів).

Ще одним класом гетероциклічних сполук, що мають широке застосування у різних галузях є триазоли [39]. Автори [39] досліджували одержання 1,2,3-триазолів, використанням нанокompatитного ка-

талізатора на основі нікеля (**Ni-rGO-цеоліт**) в результаті азид-алкінового циклоприєднання (ААС). Реакція [3+2] ААС між термінальним алкіном й алкілазидом є відомою [39], але має і багато недоліків. Каталізатори на основі інших перехідних металів, мають теж ряд недоліків, зокрема, низьку регіоселективність, низький вихід цільового продукту, складністю виготовлення каталізатора, тощо [39]. Досліджуваний каталізатор **Ni-rGO-цеоліт** дає найкращий вихід цільового продукту **29** (90%) при використанні як розчинника ДМФ при 110°C і часі контактування 10 годин (рис. 18). Використання зазначеного полярного апротонного розчинника дає трохи кращу конверсію ніж протонного метанолу. Дослідження реакції за участю каталізатору **Ni(OAc)₂·4H₂O** показало можливість утворення циклоадукту з виходом 53%. При аналогічних умовах без каталізатору конверсія складає 16%, що свідчить про значну роль нікелевого каталізатора у трикомпонентному [3+2] ААС.

Використання каталізатору **Ni-rGO-цеоліт** у оптимізованих умовах [39], дає досить високі виходи триазолів **29** для аналогічних реакцій з широким спектром алкілгалогенідів та алкінів (рис. 18), що підкреслює універсальність методу.

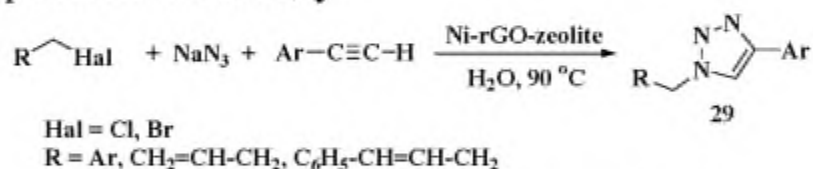


Рис. 18. Синтез 1,2,3-триазолів **29**.

Відносно високі виходи в більшості реакцій ААС на **Ni-rGO-цеоліті** (рис. 18), вказуюють на те, що належним чином розроблені та стабілізовані каталізатори *нано*-Ni(0) дуже ефективні у трьохкомпонентному азид-алкіновому циклоприєднанні, призводить до регіоселективного утворення 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів **29**. Каталізатор **Ni-rGO-цеоліт** при чотирикратному використанні не втрачає каталітичної активності, і вихід продукту знижується з 94 до 85%. Регенерація ка-

талізатора є дуже простою і включає відділення за допомогою фільтрування, промивання етилацетатом та вакуумну сушку протягом 24 год.

Дослідження складу каталізатора (**Ni-rGO-цеоліт**) після реакції та проведення реакції з дейтерованим термінальним алкіном (утворюється продукт з повним утриманням дейтерію) дозволило авторам [39], запропонувати можливий механізм реакції (рис. 19).

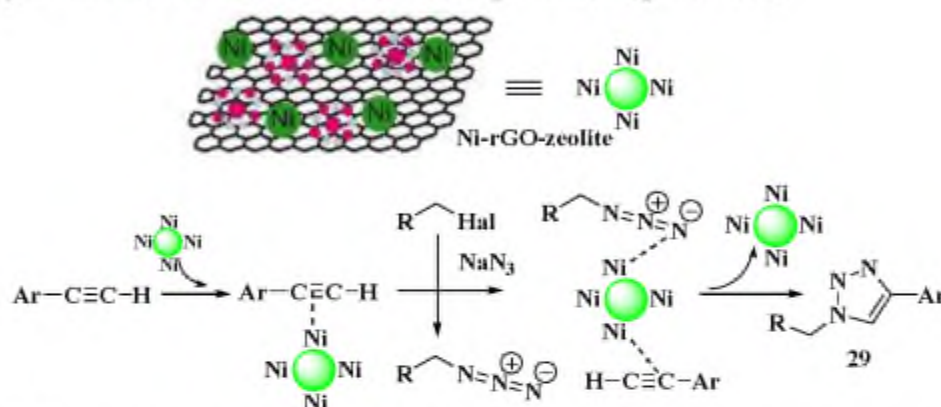


Рис. 19. Механізм синтезу 1,2,3-триазолів **29** за каталітичної участі **Ni-rGO-цеоліту**.

Вільні nano-частинки нікелю, закриті в порах цеоліту і підтримувані **rGO**, можуть бути активним каталізатором реакції циклоприєднання. На першій стадії реагують алкіни, координовані **Ni** (0), після чого утворювався алкілазиди з утворенням. Стабілізовані nano частинки **Ni**(0), нанесені на цеоліт **rGO**, сприяють зближенню реагентів для реалізації регіоселективного циклоприєднання, яке призводить до утворення триазола **29**.

Пошуку усунення недоліків реакції [3+2] ААС між термінальним алкіном и алкілазидом на **Cu**-модифікованому каталізаторі [39], присвячена робота [40]. У дослідженнях показано, що ААС прискорюється шляхом іммобілізації наночастинок міді на різноманітних твердих носіях [40]. Автори розглядали використання магнітного каталізатора на основі цеоліту з наночастинок міді, при чому реакцію проводили під

дією ультразвуку. Особливостями ультразвукового впливу є підвищення швидкості реакції, утворення чистих продуктів із високим виходом простота проведення реакції, тощо [40]. Магнітні властивості каталізатора дозволяють легко відокремити його від реакційної суміші [40]. Автори використовували каталізатор кліноптилоліту Fe_3O_4 -наноккомпозит, що містить іммобілізовані наночастинки Cu (0) (CuNPs/MZN) як каталізатор синтезу похідних триазолів **30** (рис. 20).

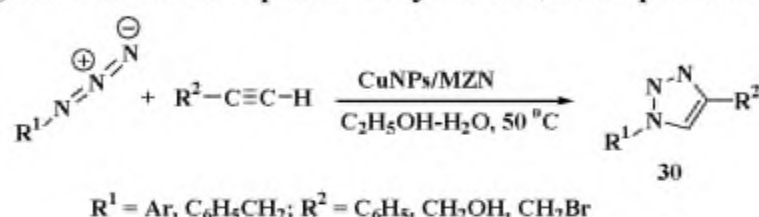


Рис. 20. Синтез 1,2,3-триазолів **30** на CuNPs/MZN каталізаторі.

Проведення реакції у полярних розчинниках дає кращі результати ніж у апротонних та неполярних розчинниках. Найвищий вихід був отриманий, коли реакцію проводили в суміші EtOH і H_2O зі співвідношенням 1:1 у присутності 10 мг каталізатора при 50°C (93%). Використання ультразвуку для модельної реакції підвищиє вихід до 98% (рис. 20).

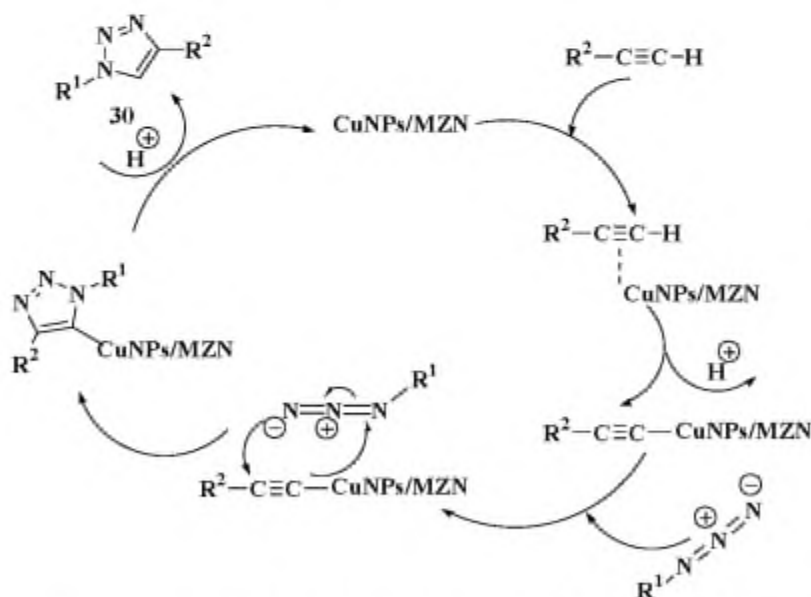


Рис. 21. Механізм синтезу 1,2,3-триазолів **30** на CuNPs/MZN каталізаторі.

При оптимальних умовах усі арилазиди, що містять електронодонорні або електроноакцепторні групи, дають продукти з високим виходом протягом короткого часу реакції. Бензилазид порівняно з фенілазидами потребує значно меншого часу реакції (рис. 20).

Як ароматичні, так і аліфатичні кінцеві ацетилени дають відповідні триаколи з високими виходами і високою чистотою. Каталізатор **CuNPs/MZN** може бути використаний без втрати властивостей до 5 разів. На думку авторів [40] реакція протікає через поєднання арилазиду як проміжного продукту та **Cu**-ацетиленіду, який утворюється за допомогою цеоліту (рис. 21).

У одностадійних реакціях синтезу 2-амінотіазолів **31** та 2-арилбензімідазолів **32** хороші виходи продемонструвала багатофункціональна нанокаталітична система на основі нікель заміщеного цеоліту **Ni@zeolite-Y** (рис. 22) [41]. Для реакції синтезу 2-амінотіазолів **31** при 80 °C у ДМСО вихід складає 85–98%, а для реакції утворення 2-арилбензімідазолів **32** в етиловому спирті при кімнатній температурі – 90–98%.

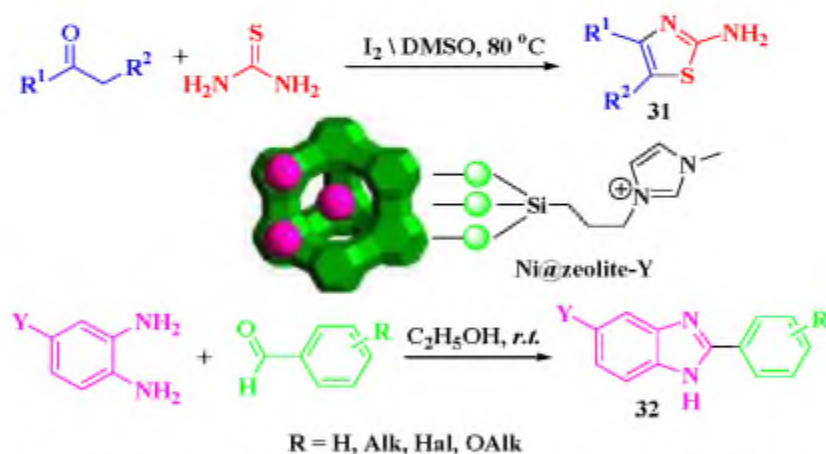


Рис. 22. Синтез 2-амінотіазолів **31** та 2-арилбензімідазолів **32**.

Крім високих виходів, до переваг синтезу 2-амінотіазолів **31** та 2-арилбензімідазолів **32** з використанням **Ni@zeolite-Y** автори [41] відносять вищу чистоту продуктів, вищу швидкість реакції, легку ізоляцію продуктів, високу стабільність, активність та можливість повторного використання каталізатора на основі цеоліту.

Для синтезу 4-ариліденізоксазолідонів **33**, які мають використання у багатьох галузях, добре проявив себе нанокаталізатор *n*-**MnO₂@zeolite-Y** (**NMOZ**) [42] (рис. 23).

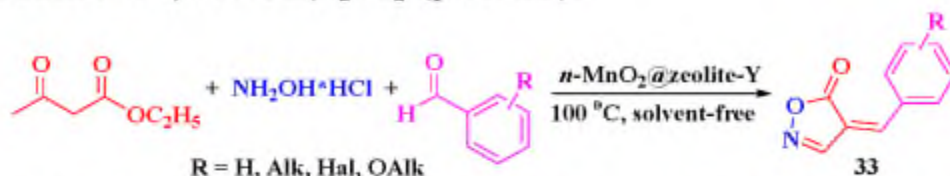


Рис. 23. MCR синтез 4-ариліденізоксазолідонів **33**.

Каталізатор було використано в **MCR** синтезі з використанням як вихідних сполук: гідрохлориду гідроксиламіну, етилацетоацетату та ароматичних альдегідів (рис. 23) [42]. При дослідженні оптимальних умов зазначеної реакції було виявлено, що найкращий результат був отриманий при проведенні реакції в присутності 5 мас.% **NMOZ** при 100 °C за умов відсутності розчинника. За таких умов вихід складав 97%, а час реакції – 5 хв.

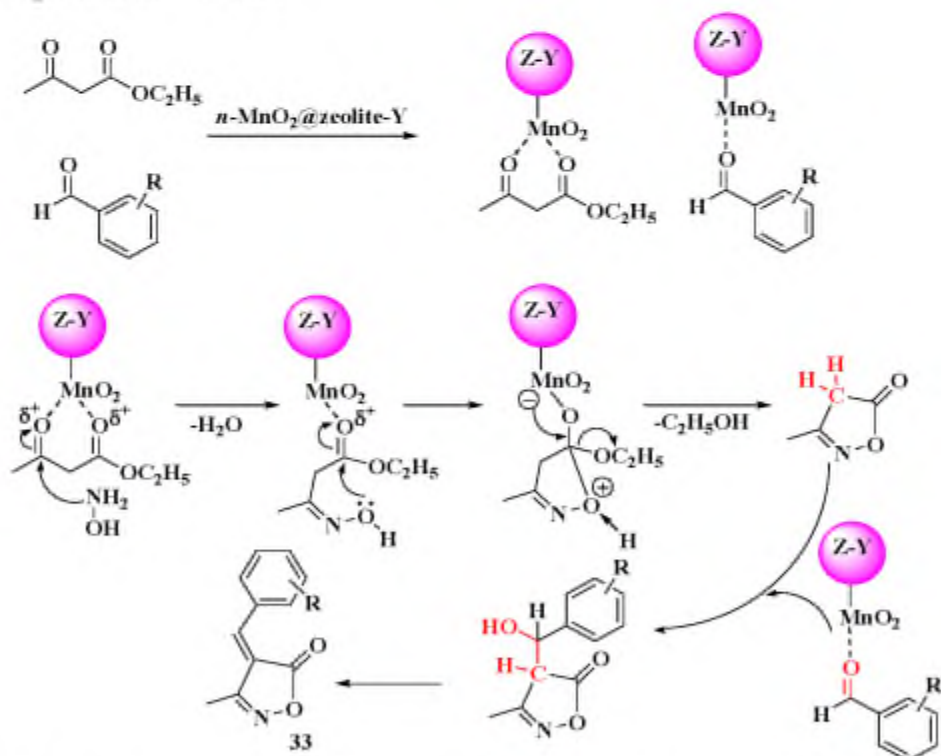


Рис. 24. Механізм синтезу ізоксазолідонів **33** на *n*-**MnO₂@zeolite-Y**.

Дослідження можливості повторного використання **NMOZ** показало зниження виходу реакції з 97% до 91% при чотирикратному використанні, що є прийнятним результатом [42]. У порівнянні з іншими каталізаторами, які використовуються для таких синтезів (нано-**MgO**, винна кислота, лимонна кислота, тощо [42]) **NMOZ** має один з найкращих виходів, та найменший час реакції.

Автори [42] вважають, що реакція проходить за наступним механізмом (рис. 24): центри кислот Льюїса (Mn^{4+}) у каталітичній системі активують карбонільний Оксиген вихідних дикарбонільних сполук та альдегіду. Спочатку реагує гідроксиламіну гідрохлорид з активованим Оксигеном дикарбонільної сполуки, що призводить до утворення оксиму. Потім шляхом внутрішньомолекулярної циклізації утворюється проміжний ізоксазол, який перетворюється на **C-H** кислоту шляхом відщеплення етанолу, яка потім реагує з активованим вихідним альдегідом за реакцією конденсації Кневенгаля. Нарешті, елімінування води приводить до утворення цільових продуктів **33**.

Ще одним класом гетероциклічних сполук, що мають біологічну активність є тіазолідинони. Їх використання можливе як антисудомні, протитуберкульозні, протимікробні та противірусні, протизапальні, протипухлинні засоби, а також як засоби проти ВІЛ [43].

Для синтезу тіазолідин-4-онових сполук використовують як каталітичні, так і некаталітичні методи [43]. Автори [43] дослідили можливість каталітичного одержання *N*-бензімідазоліл-1,3-тіазолідин-4-онів **34** з використанням нанокаталізатора **Ni/SO₃H@zeolite-Y** (рис. 25).

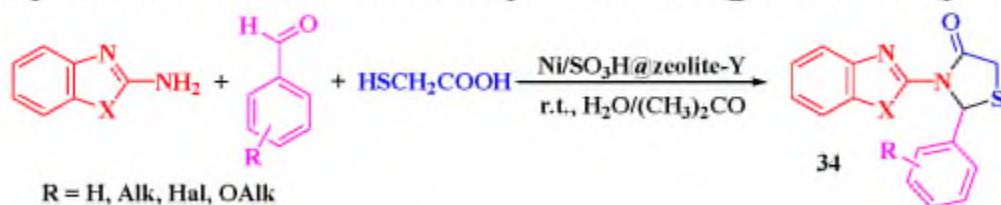


Рис. 25. Одержання *N*-бензімідазоліл-1,3-тіазолідин-4-онів **34** з використанням нанокаталізатора **Ni/SO₃H@zeolite-Y**.

В якості синтетичної технології використовували трикомпонентну **MCR** реакцію 4-нітробензальдегіду, 2-амінобензімідазолу та тіогліколевої кислоти при кімнатній температурі в присутності каталізатору **Ni/SO₃H@zeolite-Y**. Максимальний вихід цільового продукту **34** (97%) та найменший час реакції (15хв) одержано при використанні 5 мас.% нанокаталізатора в системі розчинників ацетон : H₂O = 1 : 1. Інші ароматичні альдегіди перетворюються у відповідні *N*-бензімідазоліл(тіазоліл)-1,3-тіазолідин-4-они **34** з високими виходами (84-97%) як у випадку електродонорних замісників (**OH**, **OMe**), так і з електроноакцепторних (**Cl**, **Br**, **NO₂**).

Повторне використання **Ni/SO₃H@zeolite-Y** показало, що навіть після п'яти циклів вихід цільового продукту **34** складає для модельної реакції складає 89%. У порівнянні з іншими каталізаторами **Ni/SO₃H@zeolite-Y** [43], дає найкращі виходи та швидкості реакцій; також було відмічено збільшення виходу реакції у випадку використання суміші апротонних і протонних полярних розчинників (найоптимальніше – вода/ацетон). Автори [43] пов'язують це з типом механізму (рис. 26).

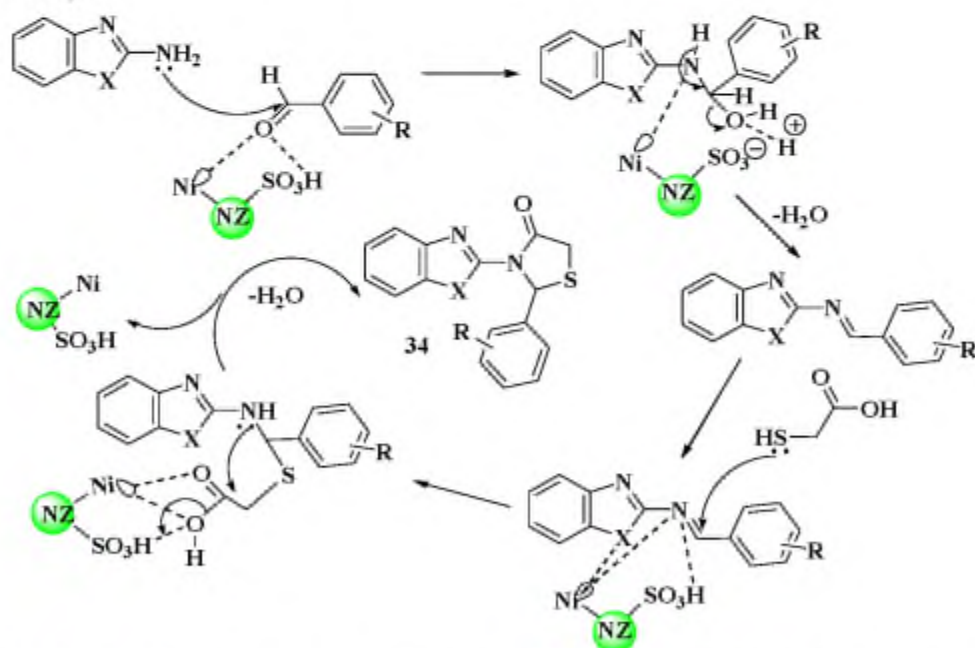


Рис. 26. Механізм одержання *N*-бензімідазоліл-1,3-тіазолідин-4-онів **34** при дії нанокаталізатора **Ni/SO₃H@zeolite-Y**.

На першій стадії цієї каталітичної реакції **нано-Ni/SO₃H@zeoliteY** активує карбонільну групу альдегіду за допомогою **SO₃H** функціональної групи та **Ni²⁺** на поверхні цеоліту. Потім 2-амінобензімідазол (2-амінобензотіазол) як нуклеофіл атакує активований альдегід, утворюючи інтермедіат, який внаслідок процесу каталітичного окиснення та відщеплення молекул H₂O з отриманням основи Шиффа, на наступній стадії зазнає нуклеофільної атаки тіогліколевою кислотою з утворенням з утворенням аддукту, який внаслідок міжмолекулярної нуклеофільної атаки перетворюється на цільовий продукт **34**.

Ще одними гетероциклічними сполуками, що мають застосування у сільському господарстві, синтетичній хімії та фармації [44] є конденсовані піримідини, а саме бензо[d,e]хіназоліни **35**. Автори [44] досліджували екологічно чистий підхід до синтезу піримідинових гетероциклів шляхом циклоконденсації ароматичних альдегідів з 1,8-діамінонафталіном і **Fe₃O₄@zeolite-SO₃H** як нанокаталізатора без використання розчинників (рис. 27).

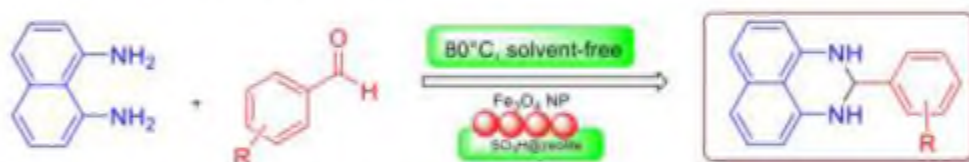


Рис. 27. Синтез бензо[d,e]хіназолінів **35** на **Fe₃O₄@zeolite-SO₃H**.

Оптимізацію умов реакції проведено на модельній реакції конденсації 4-хлорбензальдегіду та 1,8-діамінонафталіну в присутності каталізатору **Fe₃O₄@zeolite-SO₃H**. Оптимальна температура процесу 80 °C, при якій вихід цільового продукту **35** складає 97%.

У порівнянні з іншими каталізаторами синтезу 2,3-дигідро-1*H*-піримідинів, використання **Fe₃O₄@zeolite-SO₃H** забезпечує найкращий вихід цільового продукту **35** та найбільшу швидкість синтезу [44]. Окремою перевагою є екологічність методу, низька вартість, легке ві-

докремлення каталізатора за рахунок магнітних властивостей. Нанокаталізатор $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{zeolite-SO}_3\text{H}$ містить кислотні центри Льюїса (Fe_3O_4) та Бренстеда-Лоурі (SO_3H). Шестикратне повторне використання каталізатору у модельній реакції не призводить до змін у його структурі, та несуттєво знижує вихід реакції (з 97% до 89%).

Автори [44] пропонують механізм реакції (рис. 28) синтезу 2-заміщених піримідинів.



Рис. 28. Механізм синтезу бензо[d,e]хіназолінів **35** на $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{zeolite-SO}_3\text{H}$.

Каталізатор може активувати як реагент, так і проміжні продукти в цій реакції. Нуклеофільна атака 1,8-діамінонафталіну на каталітично-активований альдегід відбувається з утворенням імінного проміжного продукту та видаленням молекули води. Після чого в реалізується нуклеофільна атака другої аміногрупи на проміжну речовину іміну, активованого нанокаталізатором у процесі циклізації, з утворенням піримідинового продукту **35**.

Похідні 5-ізоксазолону **36** мають фармакологічну активність та використовуються в хімії барвників [45]. Для синтезу цих сполук автори [45] використовували цеоліт (клинотилоліт) та нанорозмірний (40нм) Fe_2O_3 . При використанні клинотилоліту виходи коливаються у межах 50-60%, для модифікованої Fe_2O_3 форми – цей показник складає 70-75%. Використання мікрохвильового випромінювання при синтезі похідних ізоксазолону **36** (рис. 29) дозволяє підвищити виходи цільових продуктів у деяких випадках до 97% для модифікованого Fe_2O_3 каталізатора та 80% - для клинотилоліту. Повторне п'ятикратне використання каталізаторів призводить до зниження виходів на 3-4%.

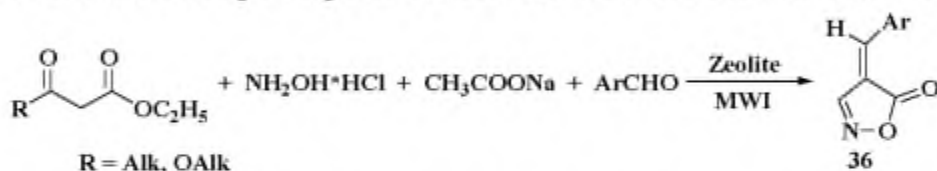


Рис. 29. MCR синтез 5-ізоксазолонів **36**.

Імовірний механізм синтезу ізоксазолонів **36** приведено на рис. 30.

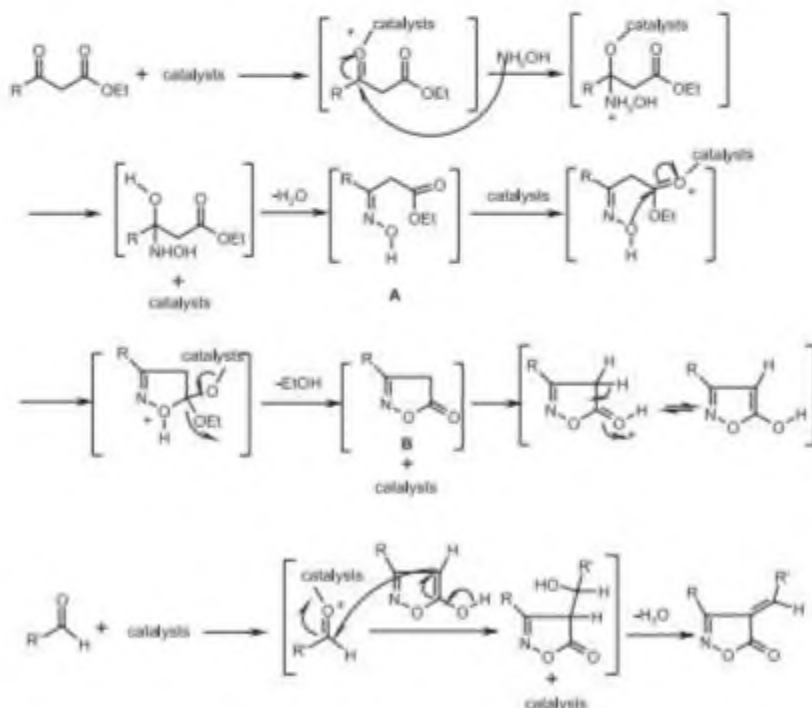


Рис. 30. Механізм MCR синтезу 5-ізоксазолонів **36**.

Ацетооцтовий ефір чм бензоїлооцтовий ефір спочатку активували в присутності каталізаторів. Реакція між цим проміжним продуктом і гідроксиламіном утворила оксим, активація якого каталізатором приводить до циклізації.

4. Цеоліти, як каркас в металокаталізі

Перехідні метали та їх сполуки здавна використовують, як каталізатори багатьох хімічних процесів. Використання чистих металів, особливо тих що мають високу вартість, не завжди виправдовує себе з економічної точки зору. Тому часто метали (сполуки металів), що мають каталітичні властивості, закріплюють на носіях (матрицях).

Як носії металокаталізаторів, добре зарекомендували себе цеоліти різних типів. Крім того, цеоліти і самі можуть виступати каталізаторами у багатьох хімічних процесах, а введення металів у структуру (чи на поверхню) цеолітів часто посилює каталітичну дію [46].

Синтези за допомогою реакцій «zeo-click», тобто органічний синтез, заснований на каталізі цеолітами, легованими металами, поєднуючи найкраще з гомогенних і гетерогенних каталізів. Такі гетерогенні каталізатори є простим у виготовленні, легким у використанні та придатним для переробки. Такі каталізатори можуть бути застосовані до багатьох типів реакцій для одержання різних гетероциклів шляхом регіо- та стереоселективного приєднання невеликих за розміром структурних одиниць [47]. Такі властивості каталізаторів відповідають більшості критеріїв зеленої хімії; вони також близькі до хімічної «філософії», представлені Шарплессом у 2001 році під назвою «хімія кліків» [47].

Синтез 1,4-дигідропіридинів **37**, які мають біологічну та фармакологічну активність можна провести по багатокомпонентній реакції Ганча [46]. Для даного процесу розроблено велику кількість каталізаторів [46]. У роботі [46] досліджено каталізатор **Zr-ZSM-5** для реалізації реакції Ганча (рис. 31)



Рис. 31. Механізм **MCR** синтезу Ганча для 1,4-дигідропіридинів **37**.

Проведена оптимізація умов реакції Ганча (ацетоацетаніліду/етилацетоацетату з ароматичними альдегідами та гідроксидом амонію або ацетатом амонію (молярне співвідношення: 2:1:1,5)), показала найкращий вихід цільового продукту **37** при використанні **Zr-ZSM-5** в розчиннику етанол/вода при та 40°C (рис. 31). За таких умов вихід цільового продукту **37** складає 94%, а час реакції є коротким. Каталізатор **Zr-ZSM-5** дає набагато кращі результати, ніж окремо аналогічні кількості **ZrO(NO₃)₂** та цеоліт **ZSM-5**, для яких виходи складають <1% та 40% відповідно. Відновлений каталізатор **Zr-ZSM-5** демонструє однакову ефективність навіть після чотирьох-п'яти циклів.

Утворення дигідропіридинів **37** по реакції Ганча з різних субстратів відбувається з виходами 93-97% та часом реакції 25-35 хв, а при проведенні реакції в умовах мікрохвильового випромінювання час реакції скорочується у 4-9 разів [46].

Автори пропонують 2 механізми процесу (рис. 32). По першому механізму каталізована реакція протікає через карбонільну сполуку, яку атакує енамін, утворений гідроксидом амонію, з подальшим додаванням за Мішелем ацетоацетаніліду. Другий механізм можна пояснити утворенням перехідного стану типу діаміну в міжклатерному просторі каталізатору, якому сприяє його високоефективний кислотно-основний біфункціональний характер поверхні, здатний керувати реакцією Ганча карбонільних сполук.



Рис. 32. Механізм **MCR** синтезу Ганча для 1,4-дигідропіридинів **37**.

Реакція полегшується, щоб отримати високі виходи продукту завдяки кислотно-основним центрам Льюїса, пов'язаним із **Zr-ZSM-5**. Автори [47] також запропонували аналогічний тип механізму для реакції Ганча на катализаторі на основі гідротальциту.

Піридини і піколіни широко використовують для синтезу фармацевтичних препаратів, пестицидів, тощо [48] Як катализатор у процесі синтезу цих речовин часто використовують цеоліти, а саме **ZSM-5** або його модифіковані металами форми [49].

У роботі [49] досліджено реакції конденсації альдегід-аміак з утворенням піридину і піколінів на катализаторі **HZSM-5** модифікованому кобальтом методом іонного обміну (**As**) та методом просочування (**Bs** - $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ та **Cs** – $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$). Всі модифіковані катализатори дають вищі виходи, ніж вихідний **HZSM-5**. Максимальний вихід бажаних продуктів (піридин, 2-піколін, 3-піколін) складає 67.9% а

каталізатори з однаковим вмістом кобальту по конверсії можна розташувати у ряд: **Cs** > **As** > **Bs**. Зразки **Cs** демонструють вищий вихід, на думку авторів, за рахунок перерозподілу кислотних центрів, що посилює перетворення реагентів. Іншим фактором є очевидна селективність форми до піридину та піколіну. Селективність важких продуктів поступово знижувалася від 11.5 до 3.0%, тоді як селективність піридину та піколінів зростала зі збільшенням вмісту Co, що пояснюється ефектом звуження пор та вибіркоким обмеженням утворення великих молекул під час реакції.

Одним з основних недоліків є зниження ефективності каталізатора при повторному використанні, що пов'язують з такими факторами: утворення коксу, зміна кислотності, термічне деалюмінування, тощо [48].

Автори [48] показали підвищення загального виходу піридину та 3-піколіну від 61% до 83% після виконання кількох циклів реакції-регенерації каталізатора **Reg-ZnO/HZSM-5-At-acid** відносно початкового каталізатора у реакції конденсації діетилацеталю акролеїну та аміаку в реакторі з нерухомим шаром. Каталізатор регенерували в потоці повітря (33.3 ~ 66.6 мл / (хв × г)) і води (1.3 ~ 2.0 мл / (год × г)) з нагріванням від кімнатної температури до 450 ~ 500 °C при лінійній швидкості нагрівання 10 °C /хв, і витримці при цій температурі протягом 2 ~ 10 год. На думку авторів, більша мезопористість і нижча кислотність призводить до більшого загального виходу піридину та 3-піколіну відносно каталізатора **Reg-ZnO/HZSM-5-At-acid**, а основним фактором що призводить до зниження ефективності каталізатора є утворення коксу.

Однією з перших досліджених класів реакцій була **Cu**-catalyzed реакція Meldal–Sharpless [47] циклоприєднання Гюйсгена [47] між органічними азидами та кінцевими алкінами. З того часу почалося застосування таких каталізаторів у різних процесах [47] (рис. 33)

Автори [47] досліджували каскадні реакції отримання органічного азиду з циклоприєднанням за одну операцію, каталізовану цеолітом, у безпечних розчинниках (вода) які найкраще каталізуються **Cu-USY**. Каскадні реакції з наночастинками **Cu** описані також у [47]



Рис. 33. Клік-реакція синтезу азолів на **Cu^I**-цеолітах.

Органічні азиди зазвичай отримують з відповідних галогенідів або сульфонатів шляхом нуклеофільного заміщення азидом натрію. Як відомо нуклеофільне заміщення може бути прискорене в присутності різних солей, які є кислотами Льюїса по відношенню до вихідної групи у [47]. **Cu^I**-цеоліти, отже, можуть відігравати подвійну роль, допомагаючи на першому етапі нуклеофільного заміщення та каталізуючи другий етап циклоприєднання (рис. 34).

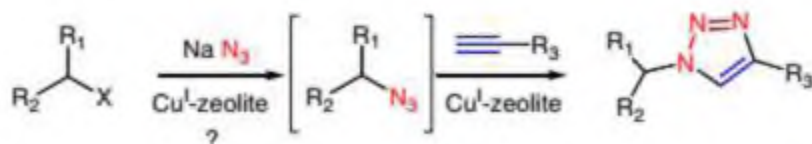


Рис. 34. Синтез 1,2,4-триазолів **38** на **Cu^I**-цеолітах.

Оптимізація параметрів процесу Cu^I -цеолітокаталізований однореакторний синтез триазолів **38** із галогенідів та алкінів (бензилбромід і фенілацетилен) показали, що реакція у аполярних або слабополярних розчинниках не протікає незалежно від температури. Зі збільшенням полярності вихід цільових продуктів **38** зростає, а вода виявилася найкращим розчинником. На каталізаторі при 90°C за 15 хв досягається конверсія у 98%.

Показники реакції відповідають співвідношенню Грюнвальда–Вінштейна [47], що вказує на S_N механізм. Крім того, чим вище іонізуюча здатність розчинника [47], тим вище ефективність каскадної реакції, що свідчить про $\text{S}_\text{N}1$ тип механізму для першої стадії.

За тих самих умов інші цеоліти були набагато менш ефективними (Cu^I -ZSM5), що підкреслило вплив внутрішньої структури цеоліту та співвідношення Si/Al на каталітичну активність.

При чотирикратному використанні Cu-USY ефективність каталізатора знижується не більше 5%. Інші триазоли, які одержували з використанням інших реагентів, одержані з хорошими або відмінними виходами аж до 98%. Винятки складають реакції у яких реагенти погано розчинні у воді, але цей аспект можна частково виправити додаванням етанолу, як співрозчинника [47].

Автори [50] дослідили процес каталітичного синтезу триоксану **39** (TOX) на модифікованих формах цеоліту ZSM-5, а саме вплив кислотності на селективність TOX. ZSM-5 модифікований галієм (Ga-MFI) має кращий вплив на селективність TOX порівняно з модифікованими алюмінієм. Зі збільшенням вмісту галію у каталізаторі, селективність зростає. Це пов'язано зі зміною співвідношення щільності кислотних центрів Бренстеда та Льюїса (співвідношення B/L). Селективність утворення TOX зростає пропорційно співвідношенню B/L . Каталізатор [Ga]-MFI-50 продемонстрував найкращу каталітичну ефективність серед досліджуваних [50] каталізаторів із селективністю 97,79% щодо TOX.

5. Цеоліти в процесах функціоналізації гетероциклів

Гібридні структури, що містять орґано-неорґанічні пористі матеріали, представляють великий інтерес як гетерогенні та придатні для переробки каталізатори для зеленого синтезу. Орґанічно-неорґанічний гібридний матеріал (цеоліт **HY@DETA**), одержаний шляхом функціоналізації поверхні цеоліту **HY**. Одержаний каталізатор проявляє каталітичну активність в однореакторному трикомпонентному синтезі 3-аміно-1-арил-5,10-діоксо-1H-піразоло[1,2-b]фталазин-2-карбонітрилу і деякі похідні біс-фталазин-діону в екологічно чистих умовах (рис. 35). Продукти були синтезовані з чудовим виходом протягом короткого часу реакції. Використання цеоліту **HY@DETA**, як каталізатора дозволяє уникнути використання шкідливих каталізаторів, токсичних розчинників та жорстких умов реакції. Протягом п'яти реакційних циклів каталізатор майже не втрачає каталітичної активності [51].

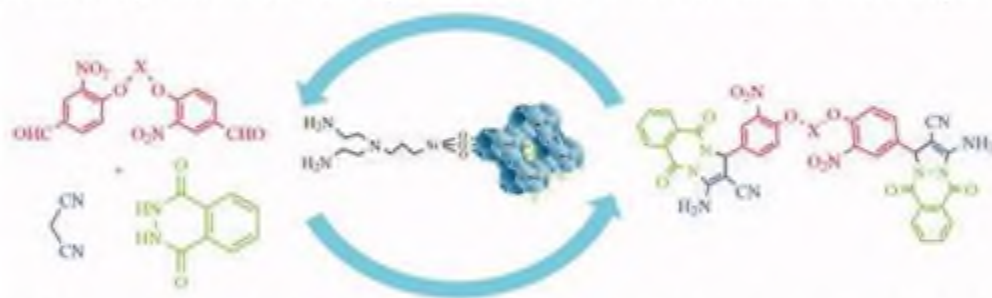


Рис. 35. Синтез 3-аміно-1-арил-5,10-діоксо-1H-піразоло[1,2-b]фталазин-2-карбонітрилу.

Одержаний функціоналізацією сульфаною кислотою кислотного цеоліту **HY** каталізатор має мікрomezоструктуру без упорядкування в мезофазі. Синтез кумаринів по реакції *Пехмана* на мікрomezопористому **HY-N-SA** та перетворення амінів у формаміди в умовах відсутності розчинників показує короткий час реакції, високий вихід, хорошу чистоту продуктів, м'які умови проведення синтезу та легку обробку каталізатора для відновлення у порівнянні з **NaY-N-SA** і **MCM-N-SA** і чистим пористим матеріалом **NaY** і **MCM-41** [52].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. De Coen, L. M.; Heugebaert, T. S. A. ; García, D.; Stevens, C. V. Synthetic Entries to and Biological Activity of Pyrrolopyrimidines *Chemical Reviews*. 2016, 116 (1), 80-139. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00483>
2. Fizer M.M, Slivka M.V. Synthesis of [1, 2, 4] triazolo[1, 5-a]pyrimidine (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016, 52 (3), 155-157. <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1851-5>
3. Slivka, M.; Onysko, M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis Germany*, 2021, **53**(19), 3497-3512. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706036>
4. Stępień, M.; Gońka, E.; Żyła, M.; Sprutta, N. Heterocyclic Nanographenes and Other Polycyclic Heteroaromatic Compounds: Synthetic Routes, Properties, and Applications. *Chem. Rev.* 2016, **117**(4), 3479-3716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00076>
5. Xuan, J.; Studer, A. Radical cascade cyclization of 1,n-enynes and diynes for the synthesis of carbocycles and heterocycles. *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 4329-4346. <https://doi.org/10.1039/C6CS00912C>
6. Mamane V. Cascade reactions involving aromatic N-heterocycles: CN bond formation as key-step towards the synthesis of N-fused polycyclic heterocycles. *Curr Org Chem*. 2017; **21**(15), 1342–1392. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160606155222>
7. Korol N.I., Slivka M.V. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, **53**(8), 852–854. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2136-3>

8. Oukoloff K.; Lucero B.; Francisco K. R.; Brunden K. R.; Ballatore C. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design. *J. Med. Chem.* 2019, **165**, 332-346. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.027>
9. Passador K, Thorimbert S, Botuha C. "Heteroaromatic Rings of the Future": Exploration of Unconquered Chemical Space. *Synthesis*. 2019, **51**(02), 384-98. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611279>
10. Slivka M. V.; Fizer M. M.; Korol N. I. Three Heterocyclic Rings Fused (5-6-6) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. 2022, **12**, 527-568. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14921-2>
11. Machado I. V., Dos Santos J. R., Januario M. A., Corrêa A. G. Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. *Ultrasonics sonochemistry*. 2021, **78**, 105704. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105704>
12. Nishanth Rao R., Jena S., Mukherjee M., Maiti B., Chanda, K. Green synthesis of biologically active heterocycles of medicinal importance: A review. *Environmental Chemistry Letters*. 2021, **19**, 3315-3358
13. Slivka M. V., Korol N. I. Condensed pyridopyrimidines and pyridopyrazines containing a bridgehead nitrogen atom: synthesis, chemical properties and biological activity. *Current Organic Chemistry*. 2021, **25**(12), 1429-1440. <https://doi.org/10.2174/1385272825666210525154330>
14. Ma Y. T., Liu M. C., Zhou Y. B., Wu H. Y. Synthesis of organoselenium compounds with elemental selenium. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2021, **363**(24), 5386-5406. <https://doi.org/10.1002/adsc.202101227>

15. Slivka M., Korol N. Synthesis of mononuclear heterocycles via electrophilic cyclization. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 2022, **153**(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02869-6>
16. Wang Z., Zhao B., Liu Y., Wan, J. P.. Recent advances in reactions using enaminone in water or aqueous medium. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2022, **364**(9), 1508-1521. <https://doi.org/10.1002/adsc.202200144>
17. Saranya S., Radhika S., Afsina Abdulla C. M., Anilkumar G. Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: An overview. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2021, **58**(8), 1570-1580. <https://doi.org/10.1002/jhet.4261>. 6.1
18. Pagadala R., Kasi V., Shabalala N. G., Jonnalagadda S. B. 2022. Ultrasound-assisted multicomponent synthesis of heterocycles in water—A review. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022, **15**(1), 103544. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103544>
19. Lima C. G., Moreira N. M., Paixao M. W., Correa A. G. Heterogenous green catalysis: Application of zeolites on multicomponent reactions. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. 2019, **15**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.07.006>
20. Xu H., Zhu J., Zhu L., Zhou E., Shen C. Advances in the synthesis of ferrierite zeolite. *Molecules*. 2020, **25**(16), 3722. <https://doi.org/10.3390/molecules25163722>
21. Shi D., Yu X., Fan W., Wee V., Zhao D.. Polycrystalline zeolite and metal-organic framework membranes for molecular separations. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021, **437**, 213794. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213794>
22. Narayanan S., Tamizhdurai P., Mangesh V. L., Ragupathi C., Ramesh A. Recent advances in the synthesis and applications of mordenite

- zeolite–review. *RSC advances*. 2021, **1**(1), 250-267. <https://doi.org/10.1039/D0RA09434J>
23. Collins F., Rozhkovskaya A., Outram J. G., Millar G. J. A critical review of waste resources, synthesis, and applications for Zeolite LTA. *Microporous and mesoporous Materials*. 2020, **291**, 109667. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2019.109667>
24. Verdoliva V., Saviano M., De Luca S. Zeolites as acid/basic solid catalysts: recent synthetic developments. *Catalysts*. 2019, **9**(3), 248. <https://doi.org/10.3390/catal9030248>
25. Yongkang Sun; Yong Wang ; Fusheng Huang; Tingting Wang; Yong Guo; Jiangbing Li; Yongsheng Li; Bin Dai. 1,10-Phenanthroline complexes derived N-doped Pd nanoparticle encapsulated in TS-1 zeolite for acetylene dialkoxycarbonylation. *Molecular Catalysis*, 2025. 584(9), 115255. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2025.115255>
26. Golunski S. E., Jackson D. Heterogeneous conversion of acyclic compounds to pyridine bases-a review. *Applied catalysis*. 1986, **23**(1), 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0166-9834\(00\)81447-5](https://doi.org/10.1016/S0166-9834(00)81447-5)
27. Li M. Y., Liu J., Gao R., Lin D. Y., Wang F., Zhang J. Design and synthesis of zeolitic tetrazolate-imidazolate frameworks. *Materials Today Advances*. 2021, **10**, 100145. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2021.100145>
28. Burange A. S., Gadam K. G., Tugaonkar P. S., Thakur S. D., Soni R. K., Khan R. R., Gopinath, C. S. Green synthesis of xanthene and acridine-based heterocycles of pharmaceutical importance: a review. . *Environ Chem Let*. 2021, **19**(4), 3283–3314. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01223-w>
29. Arlan F. M., Marjani A. P., Javahershenas R., Khalafy J. Recent developments in the synthesis of polysubstituted pyridines via

- multicomponent reactions using nanocatalysts. *New Journal of Chemistry*. 2021, **45**(28), 12328-12345. <https://doi.org/10.1039/D1NJ01801A>
30. Sreekumar R., Rugmini P., Padmakumar R. Zeolite: An efficient catalyst for the synthesis of various heterocyclic compounds. *Tetrahedron letters*. 1997, **38**(18), 3179-3182. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00606-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00606-0)
 31. Karthik M., Palanichamy M., Murugesan, V. A mild, eco-friendly and efficient zeolite catalyzed synthesis of vibrindole A and bis (indolyl) methanes. *Studies in Surface Science and Catalysis*. 2005, **156**, 873-878. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0167-2991\(05\)80299-X](https://doi.org/10.1016/S0167-2991(05)80299-X)
 32. Heravi M. M., Tajbakhsh M., Ahmadi A. N., Mohajerani B. Zeolites. Efficient and eco-friendly catalysts for the synthesis of benzimidazoles. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. 2006, **137**, 175-179. <https://doi.org/10.1007/s00706-005-0407-7>
 33. Neja, R., Mahjoub M. A., Hekmatian Z., Javidi M. A., Babashah S.. Zeolite-catalyzed synthesis of pyrazolo [1, 2-a][1, 2, 4] triazole-1, 3-dione derivatives as anti-breast cancer agents. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2018, **15**, 1133-1143. <https://doi.org/10.1007/s13738-018-1310-6>
 34. Farghaly T. A., Hassaneen H. M. H-ferrierite zeolite: As an effective and reusable heterogeneous catalyst for synthesis of 1, 5-benzothiazepine under solvent free condition and 1, 3-dipolar cycloaddition in water. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017, **10**, S3255-S3262.. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.12.024>
 35. Alponi L. H., Picinini M., Urquieta-Gonzalez E. A., Correa A. G. USY-zeolite catalyzed synthesis of 1, 4-dihydropyridines under microwave irradiation: Structure and recycling of the catalyst. *Journal*

- of Molecular Structure. 2021, 1227, 129430.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129430>
36. Nikpassand M, Mamaghani M, Tabatabaeian K. An efficient one-pot three-component synthesis of fused 1, 4-dihydropyridines using HY-zeolite. *Molecules*. 2009, 14(4), 1468-1474.
<https://doi.org/10.3390/molecules14041468> \
 37. Henry C. Size effects on structure and morphology of free or supported nanoparticles. In *Nanomaterials and nanochemistr*. 2008, p. 3-34. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-72993-8_1
 38. Ahmadi N., Sayyed-Alangi S. Z., Varasteh-Moradi A. Cu@KF/Clinoptilolite Nanoparticles Promoted Green Synthesis of Pyrimidine Derivatives: Study of Antioxidant Activity. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 2021, 42(7), 4019–4033.
<https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1912124>
 39. Choudhury P., Chattopadhyay S., De G., Basu B. Ni-rGO-zeolite nanocomposite: an efficient heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of triazoles in water. *Materials Advances*. 2021, 2(9), 3042-3050.
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/ma/d1ma00143d>
 40. Khakzad Siuki M. M., Bakavoli M., Eshghi H. Cu nanoparticles immobilized on modified magnetic zeolite for the synthesis of 1, 2, 3-triazoles under ultrasonic conditions. *Applied Organometallic Chemistry*. 2019, 33(4), e4774. <https://doi.org/10.1002/aoc.4774>
 41. Kalhor M., Zarnegar, Z. 1-Methylimidazolium ionic liquid supported on Ni@ zeolite-Y: fabrication and performance as a novel multi-functional nanocatalyst for one-pot synthesis of 2-aminothiazoles and

- 2-aryl benzimidazoles. *Research on Chemical Intermediates*. 2021, 48, 519–540. <https://doi.org/10.1007/s11164-021-04630-4>
42. Kalhor M., Samiei S., Mirshokraie S.A. MnO₂@Zeolite-Y Nanoporous: Preparation and Application as a High Efficient Catalyst for Multi-Component Synthesis of 4-Arylidene-Isoxazolidinones. *Silicon*. 2021, 13, 201–210. <https://doi.org/10.1007/s12633-020-00413-5>
 43. Kalhor M., Banibairami, S. Design of a new multi-functional catalytic system Ni/SO₃H@ zeolite-Y or three-component synthesis of N-benzo-imidazo-or-thiazole-1, 3-thiazolidinones. *RSC advances*. 2020, 10(68), 41410-41423. <https://doi.org/10.1039/d0ra08237f>
 44. Kalhor M., Zarnegar Z., Janghorban F., Mirshokraei S. A. Fe₃O₄@zeolite-SO₃H as a magnetically bifunctional and retrievable nanocatalyst for green synthesis of perimidines. *Research on Chemical Intermediates*. 2020, 46(1), 821-836. <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03992-0>
 45. Fozooni S., Hosseinzadeh N. G., Hamidian H., Akhgar M. R. Nano Fe₂O₃, clinoptilolite and H₃PW₁₂O₄₀ as efficient catalysts for solvent-free synthesis of 5 (4H)-isoxazolone under microwave irradiation conditions. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2013, 24, 1649-1655. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20130211>
 46. Kusampally U., Dhachapally N., Kola R., Kamatala C. R. Zeolite anchored Zr-ZSM-5 as an eco-friendly, green, and reusable catalyst in Hantzsch synthesis of dihydropyridine derivatives. *Materials Chemistry and Physics*. 2020, 242, 122497. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122497>
 47. Bénéteau V., Olmos A., Boningari T., Sommer J., Pale P. Zeo-click synthesis: CuI-zeolite-catalyzed one-pot two-step synthesis of

- triazoles from halides and related compounds. *Tetrahedron Letters*. 2010, 51(28), 3673-3677. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.036>
48. Luo C. W., Feng X. Y., Liu W., Lia X. Y., Chao Z. S. Deactivation and regeneration on the ZSM-5-based catalyst for the synthesis of pyridine and 3-picoline. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016, 235, 261-269. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2016.03.008>
 49. Liu Y., Yang H., Jin F., Zhang Y., Li Y. Synthesis of pyridine and picolines over Co-modified HZSM-5 catalyst. *Chemical Engineering Journal*. 2008, 136(2-3), 282-287. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2007.03.073>
 50. Wu W., Lei Q., Liang L., Wei R., Chen H. Synthesis of trioxane catalyzed by [Ga]-MFI zeolites. *Journal of Porous Materials*. 2023, 30(1), 247-258. <https://doi.org/10.1007/s10934-022-01340-z>
 51. Hamidinasab M., Ghasemi M., Bodaghifard M. A. Zeolite-based hybrid material as an efficient promoter in the green synthesis of mono/bis-phthalazinones. *Synthetic Communications*. 2021, 51(22), 3435-3448. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1975750>
 52. Zendehdel M., Tavakoli F. Functionalizing HY zeolite with sulfonic acid, a micro-meso structure reusable catalyst for organic transformations. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2022, 19(4), 1095-1107. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02372-z>