



Original Article

Synthesis of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole *via* Click Reaction Using $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ as Catalyst

Vo Viet Dai¹, Vu Thi Hong Nhung², Dinh Van Tac¹, Nguyen Tran Nguyen^{1,*}

¹University of Science and Education, University of Da Nang,
459 Ton Duc Thang, Lien Chieu, Da Nang, Vietnam

²Buon Ma Thuot University, 298 Ha Huy Tap, Buon Ma Thuot, Dak Lak, Vietnam

Received 05 April 2020

Revised 20 August 2020; Accepted 30 August 2020

Abstract: In this paper, $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ was used as a catalyst for the synthesis of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole from phenylacetylene and benzyl azide *via* click reaction. 1-Phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene was synthesized *via* Sonogashira reaction, then the protecting group trimethylsilyl ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) was removed to obtain phenylacetylene. The structure of the obtained products was approved by modern spectroscopic methods like HRMS, FTIR, NMR.

Keywords: 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole, click reaction, 1,2,3-triazole

* Corresponding author.

Email address: ntnguyen@ued.udn.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5050>

Nghiên cứu tổng hợp 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole dựa vào phản ứng Click sử dụng xúc tác $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$

Võ Viết Đại¹, Vũ Thị Hồng Nhung², Đinh Văn Tạc¹, Nguyễn Trần Nguyễn^{1,*}

Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng, 459 Tôn Đức Thắng, Liên Chiểu, Đà Nẵng, Việt Nam

Trường Đại học Buôn Ma Thuột, 298 Hà Huy Tập, Buôn Ma Thuột, Dak Lak, Việt Nam

Nhận ngày 05 tháng 04 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 20 tháng 08 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 08 năm 2020

Tóm tắt: Nhiều hợp chất chứa dị vòng 1,2,3-triazole có hoạt tính sinh học hấp dẫn và có thể được sử dụng trong công nghiệp dược phẩm. Vì vậy, việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất chứa vòng triazole là một hướng nghiên cứu cần được quan tâm hơn nữa. Trong bài báo này, $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng đóng vòng tạo 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole từ phenylacetylene và benzyl azide dựa vào phản ứng Click. 1-Phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene được tổng hợp dựa vào phản ứng Sonogashira, sau đó nhóm bảo vệ trimethylsilyl ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) sẽ được loại bỏ để thu được phenylacetylene. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định dựa vào các phương pháp phổ HRMS, FTIR, NMR.

Từ khóa: 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole, Click reaction, 1,2,3-triazole.

1. Mở đầu

Triazole là những hợp chất dị vòng năm cạnh chứa ba nguyên tử N và hai nguyên tử C trong công thức cấu tạo. Năm 1964, Huisgen và cộng sự đã thực hiện phản ứng tạo dị vòng 1,2,3-triazole từ alkyne-1 và azide [1]. Tuy nhiên, phản ứng đóng vòng không sử dụng xúc tác kim loại của Huisgen xảy ra chậm, đòi hỏi phải tiến hành ở nhiệt độ cao và tạo hỗn hợp hai đồng phân 1,2,3-triazole thể ở vị trí 1,4 và vị trí 1,5. Năm 2002, nhóm nghiên cứu của K. B. Sharpless đã sử dụng xúc tác Cu(I) cho phản ứng đóng vòng giữa azide và alkyne-1. Khi có mặt của xúc tác Cu(I) tốc độ phản ứng tạo vòng 1,2,3-triazole tăng lên 10^7 lần và chỉ tạo sản phẩm 1,2,3-triazole thể vị trí 1,4 [2]. Phản ứng xảy ra ở khoảng nhiệt độ rộng, có thể phản ứng hoàn toàn ở nhiệt độ phòng và ít bị ảnh hưởng bởi pH (khoảng 4-12), có thể thực hiện trong môi trường

nước và nhiều loại dung môi hữu cơ. Các nhóm chức của hợp chất phản ứng tương đối bền với điều kiện phản ứng và sản phẩm tạo ra dễ dàng tách ra khỏi hỗn hợp sau phản ứng dưới dạng tinh khiết [3]. Trong các loại xúc tác Cu(I), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ hiện đã được thương mại hóa bởi các hãng hóa chất lớn và được sử dụng phổ biến nhất cho phản ứng tạo vòng 1,2,3-triazole thể ở vị trí 1,4. Trong phức $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, ion Cu^+ liên kết phối trí với bốn phối tử acetonitrile (CH_3CN) trong một mô hình tứ diện đều. Đặc biệt, các phối tử này sẽ bảo vệ ion Cu^+ không bị oxi hóa thành ion Cu^{2+} và vì vậy, đây là nguồn xúc tác Cu(I) hữu ích trong tổng hợp hữu cơ [4,5].

Hoạt tính sinh học của nhiều hợp chất chứa dị vòng 1,2,3-triazole đã được nghiên cứu như khả năng kháng vi-rut HIV [6-8], kháng khuẩn [9,10], kháng nấm [11,12], kháng ung thư

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: ntnguyen@ued.udn.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5050>

[13,14]. Như vậy, các hợp chất chứa dị vòng 1,2,3-triazole có nhiều tiềm năng ứng dụng to lớn trong lĩnh vực dược phẩm và cần được quan tâm đầu tư nghiên cứu hơn nữa. Trong bài báo này, các kết quả nghiên cứu tổng hợp 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole dựa vào phản ứng Click sử dụng xúc tác $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ sẽ được trình bày. Phản ứng Click là một thuật ngữ được đưa ra bởi K. B. Sharpless nhằm mô tả những phản ứng có chất ban đầu đơn giản hoặc sẵn có, phản ứng diễn ra trong điều kiện dễ dàng, hiệu suất cao và có chọn lọc về sản phẩm.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất và các phương pháp nghiên cứu

Các hóa chất của hãng Merck (Đức) hoặc ACROS (Hoa Kỳ) được sử dụng bao gồm sodium azide (NaN_3), copper (I) iodide (CuI), bis(triphenylphosphine)palladium(II)dichloride ($[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$), triphenylphosphine ($(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$), tetrahydrofuran (THF), triethylamine ($(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$), iodobenzene ($\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$), trimethylsilylacetylene ($(\text{CH}_3)_3\text{SiC}\equiv\text{CH}$), tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate ($[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$).

Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR được ghi trên máy Ascend Bruker 500 MHz tại khoa Hóa, Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Phổ khối được ghi trên máy LC-MSD-TRAP-SL hoặc máy X500 QTOF tại Viện hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ hồng ngoại được ghi trên máy 1S-FTIR Shimadzu tại khoa Hóa, Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

2.2. Quy trình tổng hợp

Tổng hợp benzyl azide

Cho vào bình cầu đáy tròn các hóa chất sodium azide (4.6 g, 70 mmol), nước cất (20 mL), acetone (60 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Sau đó, benzyl bromide (4.2 mL, 35 mmol) được cho vào bình cầu và phản ứng được tiến hành ở 65°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn

hợp phản ứng được chiết hai lần với dichloromethane (CH_2Cl_2), rửa lại 3 lần với nước cất và làm khan bằng sodium sulfate (Na_2SO_4). Đuổi dung môi bằng phương pháp cất quay dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột với pha tĩnh là silicagel và pha động là dung môi n-hexane.

Tổng hợp 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene

Cho vào bình cầu các hóa chất copper(I) iodide (0.06 g, 0.32 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.096 g, 0.14 mmol) và triphenylphosphine (0.081 g, 0.3 mmol). Sau đó, tetrahydrofuran (THF) (6 mL), triethylamine (6 mL), iodobenzene (0.69 mL, 6.2 mmol) và trimethylsilylacetylene (1.8 mL, 12.4 mmol) được thêm vào bằng bơm tiêm (syringe). Khuấy hỗn hợp trên bằng máy khuấy từ, gia nhiệt ở 65°C trong 24 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột với pha tĩnh là silicagel và pha động là dung môi n-hexane.

Tổng hợp phenylacetylene

Cho vào bình cầu đáy tròn 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene (6.2 mmol), sodium carbonate (1.97 g, 18.6 mmol), methanol (30 mL) và dichloromethane (15 mL). Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được rửa bằng nước cất và dichloromethane trong phễu chiết 3 lần. Loại bỏ dung môi bằng phương pháp cất quay dưới áp suất thấp. Kiểm tra sản phẩm bằng cách thử sắc kí bản mỏng với dung môi là n-hexane.

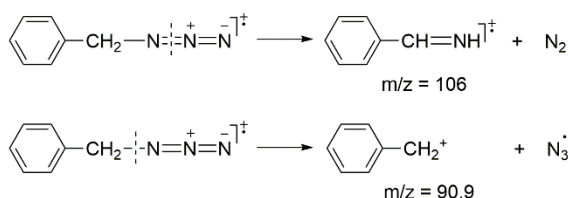
Tổng hợp 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole

Benzyl azide (0.3g, 2 mmol) và phenylacetylene (0.403 g, 4 mmol) được cho vào bình cầu đáy tròn dung tích 10 mL. Sau đó, tetrakis(acetonitrile) copper(I) hexafluorophosphate (0.15 g, 0.4 mmol), trimethylamine (0.5 mL) và tetrahydrofuran (5 mL) được thêm vào bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 65°C trong 6 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột với pha tĩnh là silicagel và pha động là hệ dung môi CH_2Cl_2 /ethyl acetate (99:1). Đuổi dung môi bằng phương pháp cất quay dưới áp suất thấp để thu sản phẩm tinh khiết.

3. Kết quả và thảo luận

Phản ứng tổng hợp benzyl azide từ benzyl bromide và sodium azide (NaN_3) xảy ra theo cơ chế phản ứng thế ái nhân lưỡng phân tử $\text{S}_{\text{N}}2$. Tác nhân nucleophile là anion N_3^- tấn công vào nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với halogen (Br). Benzyl azide ở dạng lỏng, không màu, hiệu suất phản ứng đạt 65%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.42 – 7.32 (m, 5H, benzene), 4.35 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 135.53, 128.97, 128.44, 128.35, 54.97. ESI-MS: m/z 132.8 $[\text{M} - \text{H}]^+$, 106.0 $[\text{M} + \text{H} - 28]^+$, 90.9 $[\text{M} - 42 - \text{H}]^+$.

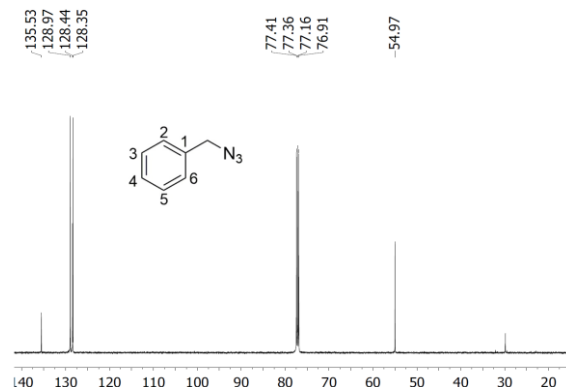
Trong phổ khối của hợp chất azide, sau khi hình thành nên ion phân tử, sự phân cắt liên kết giữa hai nguyên tử N thuộc nhóm azide ($-\text{N}_3$) dẫn đến loại bỏ một phân tử N_2 sẽ chiếm ưu thế [15]. Vì vậy, trong phổ khối của hợp chất benzyl azide xuất hiện peak có $m/z = 106$ tương ứng với việc tách loại phân tử N_2 từ ion phân tử và peak của ion phân tử ứng với $m/z = 132.8$ có cường độ rất thấp. Ngoài ra, liên kết giữa C–N cũng bị phân cắt và vì vậy, xuất hiện peak có $m/z = 90.9$ và đây chính là peak cơ sở trong phổ khối của hợp chất này (Hình 1).



Hình 1. Quá trình phân mảnh trong phổ khối của benzyl azide.

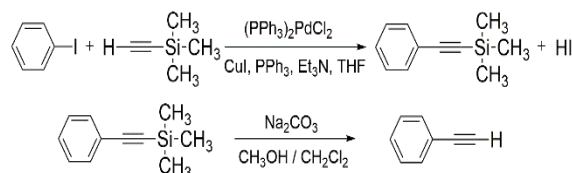
Phổ ^1H NMR của benzyl azide xuất hiện các peak tương ứng với các nguyên tử H trong công thức cấu tạo của nó. Singlet ở 4.35 ppm tương ứng với hai nguyên tử H nhóm methylene (CH_2) liên kết trực tiếp với nhóm azide ($-\text{N}_3$). Peak dạng multiplet trong khoảng độ chuyển dịch hóa học 7.42–7.32 ppm đặc trưng cho năm nguyên tử H của vòng benzene mono thế. Ngoài ra, phổ ^{13}C NMR của benzyl azide xuất hiện peak ở 54.97 ppm thuộc nguyên tử carbon nhóm CH_2 . Hai peak có cường độ cao ở độ chuyển dịch hóa học 128.97 ppm và 128.35 ppm thuộc các nguyên tử

carbon ở vị trí 2,6 và vị trí 3,5 của vòng benzene. Nguyên tử carbon nhóm $-\text{CH}$ vị trí số 4 tương ứng với peak 128.44 ppm và peak ở 135.53 ppm thuộc nguyên tử carbon vị trí số 1 (Hình 2).



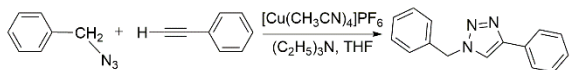
Hình 2. Phổ ^{13}C NMR của benzyl azide.

1-Phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene được tổng hợp dựa vào phản ứng Sonogashira từ iodobenzene và trimethylsilyl acetylene. Bis(triphenyl-phosphine)palladium(II) dichloride được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng hình thành liên kết giữa carbon lai hóa sp^2 và carbon lai hóa sp . Sau đó, 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene bị loại bỏ nhóm bảo vệ trimethylsilyl ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) khi cho phản ứng với Na_2CO_3 trong hệ dung môi CH_3OH và CH_2Cl_2 (Hình 3) [16,17]. Thông thường, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ trimethylsilyl rất dễ xảy ra với hiệu suất từ 95% trở lên và hợp chất chứa nhóm bảo vệ còn lại rất ít sau phản ứng [18]. Tuy nhiên, vật sản phẩm phenylacetylene và vệt của 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene còn lại quá gần nhau và không thể tách ra khỏi nhau dựa vào sắc kí cột. Vì vậy, hỗn hợp sau phản ứng được loại Na_2CO_3 khi chiết với $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp và sử dụng trực tiếp cho phản ứng tạo vòng triazole.



Hình 3. Phản ứng điều chế 1-phenyl-2-(trimethylsilyl)acetylene và phenylacetylene.

Hợp chất tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate được sử dụng làm chất xúc tác cho phản ứng tạo 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole từ benzyl azide và phenylacetylene (Hình 4). Sản phẩm thu được là chất rắn màu trắng đục, hiệu suất phản ứng đạt 90% tính theo benzyl azide. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.81–7.79 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 2H, benzene), 7.66 (s, 1H, triazole), 7.40–7.37 (m, 5H, benzene), 7.32–7.30 (m, 3H, benzene), 5.57 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 148.37, 134.83, 130.69, 129.28, 128.92, 128.90, 128.28, 128.18, 125.84, 119.61, 54.36. ESI–HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ m/z 236.1182 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. FTIR cm^{-1} : 3122.75, 3061.03, 2918.30, 2918.30, 1606.70, 1494.83, 1462.04, 1442.75.



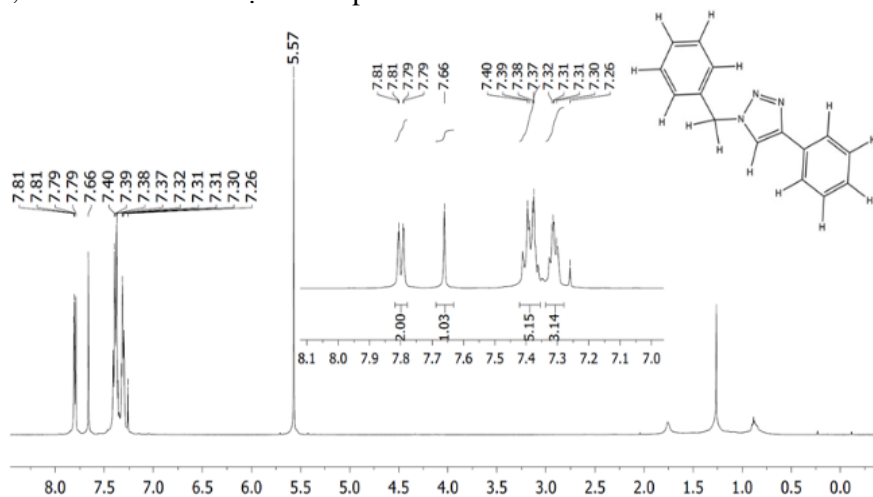
Hình 4. Phản ứng điều chế 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole.

Trong phổ hồng ngoại của sản phẩm, sự hình thành vòng 1,2,3-triazole được khẳng định bởi sự xuất hiện của peak ở số sóng 3122.75 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết $=\text{C}-\text{H}$ của dị vòng này. Ngoài ra, dao động hóa trị của liên kết $\text{N}=\text{N}$ vòng triazole được thể hiện bởi peak ở số sóng 1606.70 cm^{-1} (Xem phần Phụ lục).

Phổ ^1H NMR của hợp chất 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole xuất hiện các peak

tương ứng với 13 nguyên tử H. Hai nguyên tử H nhóm CH_2 liên kết với N vòng triazole tương ứng với peak dạng singlet ở độ chuyển dịch hóa học δ 5.57 ppm. Ngoài ra, do ảnh hưởng của hiệu ứng bất đẳng hướng, nguyên tử H liên kết với carbon vị trí số 5 của vòng triazole nằm trong vùng phân chấn và được đặc trưng bởi peak dạng singlet ở 7.66 ppm. Vì vậy, peak này là minh chứng quan trọng khẳng định sự có mặt của vòng 1,2,3-triazole trong công thức cấu tạo của sản phẩm. Peak dạng doublet of doublet (dd) trong khoảng độ chuyển dịch hóa học 7.81 – 7.79 ppm thuộc hai nguyên tử H vòng benzene mono thế. Multiplet ở 7.40 – 7.37 ppm và multiplet ở 7.32 – 7.30 ppm tương ứng với tám nguyên tử H của hai vòng benzene (Hình 5).

Phổ ^{13}C NMR xuất hiện 11 peak tương ứng với 15 nguyên tử carbon trong công thức cấu tạo của sản phẩm triazole. Peak ở độ chuyển dịch hóa học 54.36 ppm thuộc nguyên tử carbon nhóm CH_2 . Bốn peak có cường độ cao ở 125.84 ppm, 128.18 ppm, 128.92 ppm, 129.28 ppm thuộc tám nguyên tử carbon đối xứng theo từng cặp của hai vòng benzene mono thế (Xem phần Phụ lục). Ngoài ra, phổ khối phân giải cao của sản phẩm xuất hiện peak có tỉ số $m/z = 236.1182$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$) tương ứng với khối lượng phân tử của 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (Xem phần Phụ lục).



Hình 5. Phổ ^1H NMR của 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole.

4. Kết luận

Đã tổng hợp được 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole dựa vào phản ứng Click từ alkyne-1 là phenylacetylene, benzyl azide và sử dụng xúc tác Cu(I) là tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate. Sự hình thành sản phẩm chứa vòng 1,2,3-triazole thể ở vị trí 1,4 được thể hiện bởi peak ở số sóng 3122.75 cm^{-1} tương ứng với liên kết $=\text{C}-\text{H}$ của vòng thơm này. Trong phổ $^1\text{H NMR}$ xuất hiện các peak tương ứng với 13 nguyên tử H trong công thức cấu tạo của hợp chất cần điều chế, đặc biệt peak dạng singlet tương ứng với một nguyên tử H ở độ chuyển dịch hóa học 7.66 ppm khẳng định sự có mặt của vòng 1,2,3-triazole. Ngoài ra, phổ khối phân giải cao của sản phẩm cũng xuất hiện peak có tỉ số m/z chính là khối lượng phân tử của hợp chất cần tổng hợp.

Lời cảm ơn

Tất cả các phản ứng trong bài báo được thực hiện tại phòng thí nghiệm Tổng hợp hữu cơ – Hóa dược của Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng. Xin chân thành cảm ơn PGS.TS Mạc Đình Hùng, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội đã thực hiện các phép đo phổ hồng ngoại và phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

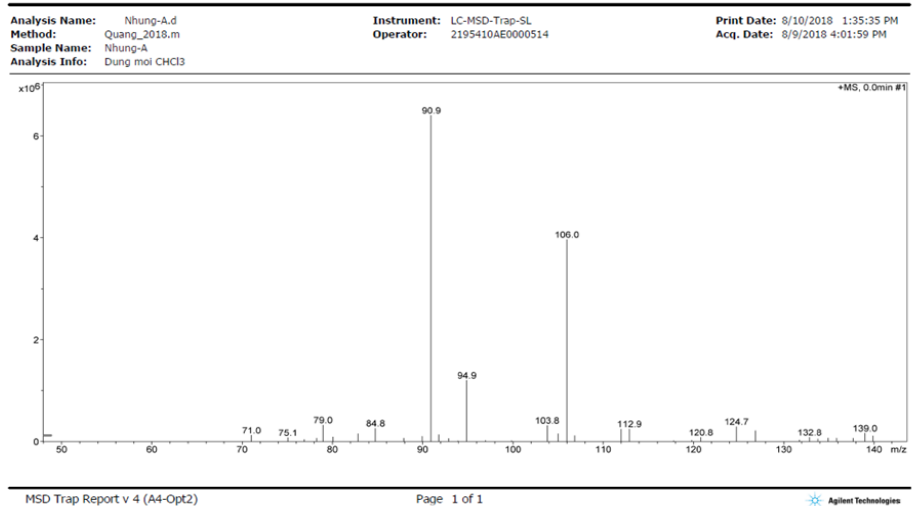
Tài liệu tham khảo

- [1] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen, *Chemische Berichte* 100 (1967) 2494-2507. <https://doi.org/10.1002/cber.19671000806>.
- [2] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41 (2002) 2596-2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-NIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-NIE2596>3.0.CO;2-4)
- [3] E. Shafran, V. Bakulev, Y. A. Rozin, Y. M. Shafran, Condensed 1,2,3-triazoles (review), *Chem. Heterocycl. Com.* 44 (2008) 1040-1069. <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0155-9>.
- [4] C.P. Kierkegaard, R. Norrestam, Copper(I) tetraacetonitrile perchlorate, *Acta Crystallogr. B.* 31 (1975) 314-317. <https://doi.org/10.1107/s0567740875002634>.
- [5] J.R. Black, W. Levason, M. Webster, Tetrakis(acetonitrile-N)copper(I) Hexafluorophosphate(V) Acetonitrile Solvate, *Acta Cryst. C.* 51 (1995) 623-625. <https://doi.org/10.1107/S0108270194012527>.
- [6] F.D.C. da Silva, M.C.B. de Souza, I. I. Frugulhetti, H. C. Castro, L. d. O. Silmara, T. M. L. de Souza, D. Q. Rodrigues, A. M. Souza, P. A. Abreu, F. Passamani, Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 373-383. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.02.047>.
- [7] M.J. Giffin, H. Heaslet, A. Brik, Y.-C. Lin, G. Cauvi, C.-H. Wong, D.E. McRee, J. H. Elder, C.D. Stout, B.E. Torbett, A copper(I)-catalyzed 1,2,3-triazole azide-alkyne click compound is a potent inhibitor of a multidrug-resistant HIV-1 protease variant, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 6263-6270. <https://doi.org/10.1021/jm800149m>.
- [8] A. Brik, J. Alexandratos, Y. C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C. H. Wong, 1,2,3-Triazole as a peptide surrogate in the rapid synthesis of HIV-1 protease inhibitors, *ChemBioChem.* 6 (2005) 1167-1169. <https://doi.org/10.1002/cbic.200500101>.
- [9] L.B. Peterson, B.S. Blagg, Click chemistry to probe Hsp90: Synthesis and evaluation of a series of triazole-containing novobiocin analogues, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 3957-3960. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.04.140>.
- [10] B.F. Abdel-Wahab, H. A. Mohamed, G.E. Awad, Synthesis and biological activity of some new 1,2,3-triazole hydrazone derivatives, *European Chemical Bulletin.* 4 (2015) 106-109. <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2015.4.106-109>.
- [11] P.A. Worthington, Synthesis of 1,2,4-triazole compounds related to the fungicides flutriafol and hexaconazole, *Pest. Manag. Sci.* 31 (1991) 457-498. <https://doi.org/10.1002/ps.2780310405>.
- [12] R.A.d. Silva, E.D. Quintela, G.M. Mascarini, J.A. F. Barrigossi, L.M. Lião, Compatibility of conventional agrochemicals used in rice crops with the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*, *Sci. agric.* 70 (2013) 152-160. <https://doi.org/10.1590/S0103-90162013000300003>.
- [13] M. Nahrwold, T. Bogner, S. Eissler, S. Verma, N. Sewald, "Clicktophycin-52": A Bioactive Cryptophycin-52 Triazole Analogue, *Org. Lett.* 12 (2010) 1064-1067. <https://doi.org/10.1021/ol1000473>.

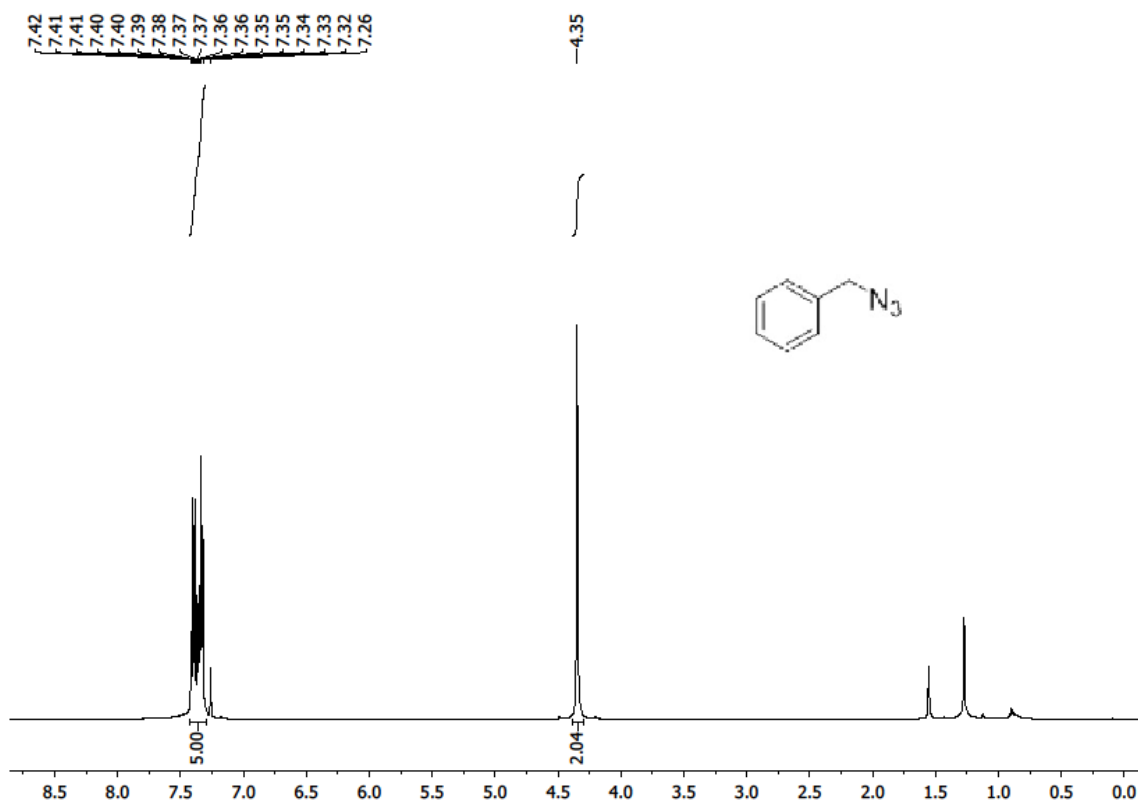
- [14] J. Doiron, R. Richard, M.M. Touré, N. Picot, R. Richard, M. Čuperlović-Culf, G. A. Robichaud, M. Touaibia, Synthesis and structure-activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 4010-4024. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.074>.
- [15] M.F. Duarte, F. Martins, M.T. Fernandez, G.J. Langley, P. Rodrigues, M. T. Barros, M. L. Costa, Mass spectrometric study of aliphatic α -carbonyl azides, *Rapid. Commun. Mass. Sp.* 17 (2003) 957-962. <https://doi.org/10.1002/rcm.1005>.
- [16] G.W. Kabalka, L. Wang, R.M. Pagni, Sonogashira coupling and cyclization reactions on alumina: a route to aryl alkynes, 2-substituted-benzo[b]furans and 2-substituted-indoles, *Tetrahedron.* 57 (2001) 8017-8028. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00774-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00774-8).
- [17] S. Mandal, S. Mandal, K. Geetharani, Zinc-catalysed hydroboration of terminal and internal alkynes, *Chemistry An Asian Journal.* 2019. <https://doi.org/10.1002/asia.201900839>.
- [18] N.T. Nguyen, J. Hofkens, I.G. Scheblykin, M. Kruk, W. Dehaen, Click reaction synthesis and photophysical studies of dendritic metalloporphyrins, *Eur. J. Org. Chem.* 2014 1766-1777. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301158>.

PHỤ LỤC

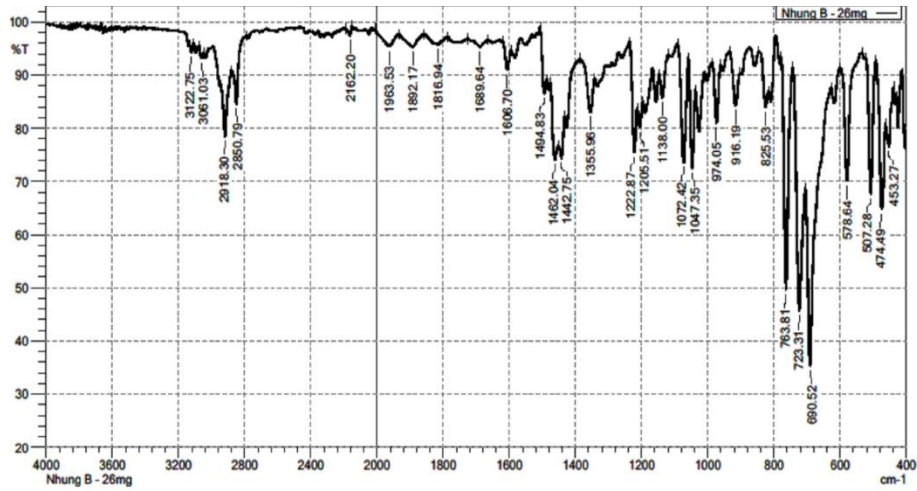
Display Report - Selected Window Selected Analysis



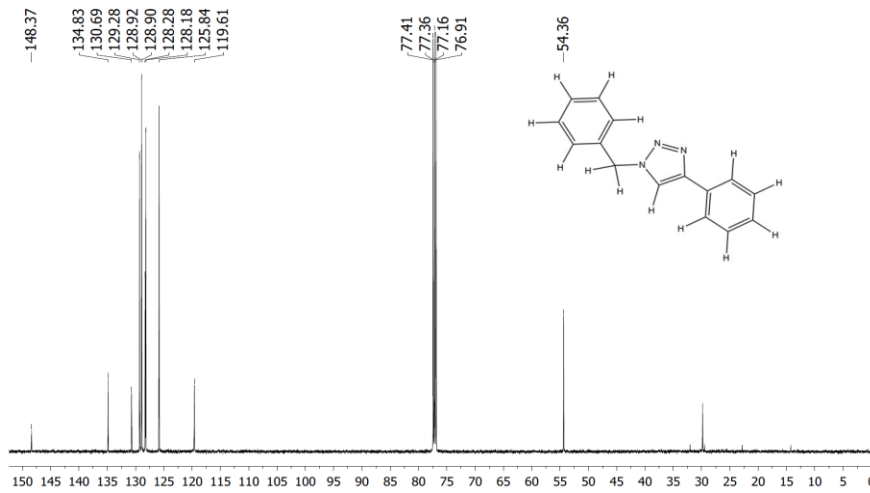
Hình 1. Phổ khối lượng (ESI-MS) của hợp chất benzyl azide .



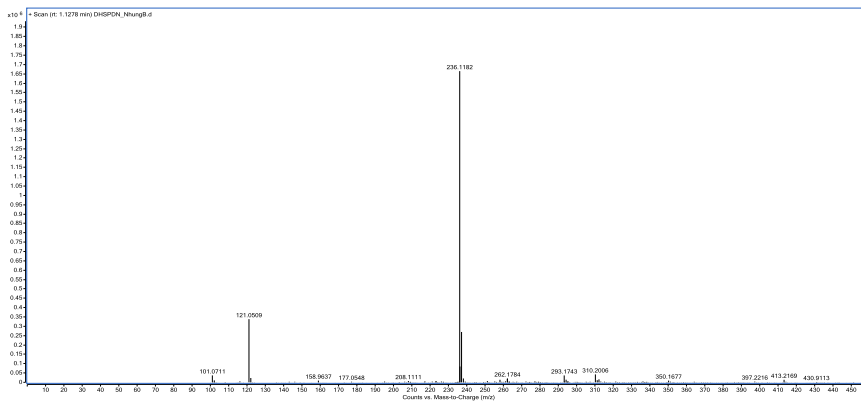
Hình 2. Phổ 1H NMR của benzyl azide.



Hình 3. Phổ hồng ngoại của 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole.



Hình 4. Phổ ¹³C NMR của 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole.



Hình 5. Phổ ESI-HRMS của 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (C₁₅H₁₃N₃).