

Хмельницький національний університет

Факультет технологій і дизайну

Кафедра хімії та хімічної інженерії

ДИПЛОМНА РОБОТА

Магістр

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛІНІВ І ПІРАЗОЛІВ:

СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Галузь знань 10 Природничі науки
Спеціальність 102 Хімія

ДРХІМ. 20110.01.01.00

Виконала: студентка II курсу група ХІМм-20-1

Підпис

Л. П. Джемерис
Ініціали, прізвище

Керівник: канд. техн. наук. доцент

Підпис

Г. С. Ткачук
Ініціали, прізвище

Нормоконтролер: старший викладач

Підпис

О. І. Стремецький
Ініціали, прізвище

До захисту допускаю:
зав. кафедри хімії та хімічної інженерії

Підпис

Т. В. Іванішена
Ініціали, прізвище

___ грудня 2021 р.

Хмельницький 2021

РЕФЕРАТ

Дослідження похідних піразолінів і піразолів: синтез і хімічні властивості.
Джемерис Л. П. Науковий керівник Ткачук Г. С.

Робота містить 77 с., 6 рисунків, 9 таблиць, 42 джерела.

Ключові слова: ЛЮМІНЕСЦЕНЦІЯ, ЛЮМІНОФОР, ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ, ПІРАЗОЛ, 2-ПІРАЗОЛІН.

Об'єкт дослідження – процес синтезу 2-піразолінів та піразолів, які мають у своєму складі імідазольні або бензімідазольні ядра, встановлення їхньої будови та властивостей.

Предмет дослідження – піразоліни та піразоли, які мають у своєму складі імідазольні або бензімідазольні ядра.

Мета роботи – вивчення впливу гетероциклічних ядер бензімідазолу та імідазолу на синтез, будову, фізичні, хімічні та фізико-хімічні властивості похідних піразолінів та піразолів.

Методи дослідження – теоретичні і експериментальні: аналіз джерел науково-технічної інформації, квантово-хімічне моделювання, органічний синтез, препаративні методи розділення, очищення та концентрування, елементний аналіз, люмінесцентний аналіз, спектроскопія протонного магнітного резонансу ЯМР¹H.

Дослідження виконані у відповідності до напрямку наукових досліджень у Хмельницькому національному університеті на кафедрі хімії та хімічної інженерії, а також відповідно до положень Законів України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки», «Про пріоритетні напрями інноваційної діяльності в Україні».

Встановлено, що синтез піразолінів на основі халконів бензімідазольного ряду найкраще проводити у кислотному спиртово-водному середовищі. Проте, якщо в цинамоїльній частині вихідної молекули халкону або у фрагменті з розвиненою π -системою наявний електроніоакцепторний замісник, цей фактор чинить перешкоди для утворення цільового гетероциклу. Для окиснення піразолінів у піразоли в ході роботи була використана система з діоксиду марганцю в середовищі бензену. При цьому було встановлено, що наявність N,N-диметиланілінового фрагменту в положенні 5 похідних піразоліну чинить перешкоду процесу окиснення ненасиченого гетероциклу.

Проведений квантово-хімічний аналіз будови і спектрально-люмінесцентних характеристик синтезованих піразолінів і піразолів.

Виявлені й охарактеризовані ефективні й перспективні люмінофорні речовини з серії бензімідазольних похідних піразолу із високими квантовими виходами 78 – 91 %.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Скорочення та умовні позначки | 5 |
| Вступ | 6 |
| 1 АНАЛІЗ ДЖЕРЕЛ НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ..... | 10 |
| 1.1 Будова та властивості піразолу | 10 |
| 1.2 Похідні піразоліну | 19 |
| 1.3 Будова, фізичні та хімічні властивості 2-піразолінів..... | 26 |
| 1.4 Синтез заміщених піразолінів | 32 |
| 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 39 |
| 2.1 Методи дослідження..... | 39 |
| 2.2.1 Методи розділення, очищення, концентрування..... | 39 |
| 2.2.2 Інструментальні методи дослідження..... | 42 |
| 2.2 Матеріали та реактиви. Методики синтезу..... | 47 |
| 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА | 51 |
| 3.1 Синтез заміщених піразолінів..... | 51 |
| 3.2 Окисна трансформація похідних піразоліну в піразоли | 58 |
| 3.3 Квантово-хімічне моделювання спектральних характеристик та будови похідних піразоліну і піразолу | 62 |
| Висновки..... | 71 |
| Перелік джерел посилання..... | 73 |

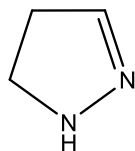
СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАКИ

| | |
|--------------------|------------------------------|
| Ar | Арильна група |
| Me | Метильна група |
| Ph | Фенільна група |
| <i>pH</i> | Водневий показник |
| Д., м., с. | Дублет, мультиплет, синглет |
| ДМСО | Диметилсульфоксид |
| ЯМР ¹ H | Протонний магнітний резонанс |

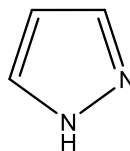
ВСТУП

Гетероциклічні сполуки, а також їхні фізичні та хімічні властивості почали досліджуватися науковцями більш, як півтора століття тому. І нині не тільки науковий, а й практичний інтерес до піразолінів та піразолів невинно посилюється.

Піразол або 1,2-діазол, належить до класу азолів – п'ятичленних гетероароматичних сполук. Піразоли містять в своєму циклі не менше, ніж два гетероатоми, один з яких піридиновий атом нітрогену. Піразоли можуть бути бі- і поліциклічними системами на основі азольного циклу. 2-Піразолін – це частково гідрована гетероциклічна сполука, що має ненасичений цикл. 2-Піразолін можна умовно розглядати як продукт неповного відновлення піразольного гетероциклу [1]. Похідні 2-піразоліну, а саме, його арил- та гетерилзаміщені є значною мірою привабливими не лише в теоретичному, але й у практичному сенсах.



2-піразолін
3,4-дигідропіразол



піразол
1,2-діазол

Актуальність роботи: піразоліни – це люмінофори високої ефективності з широкою ділянкою випромінювання. Флуоресцентні властивості визначають шляхи практичного застосування арилпіразолінів як флуоресцентних вибілювачів, активаторів і змішувачів спектрів в сцинтиляційній техніці, кольоровій фотографії, в електрохімічнолюмінесцентних і електрофотоактивних композитах [2].

Як максимально ефективні групи люмінофорних речовин 3,4-дигідропіразоли, крім широкої ділянки флуоресценції, мають високий квантовий вихід люмінесцентного випромінювання при низькому рівні

токсичності, що є дуже важливим. Впродовж останніх десятиліть вченими була звернута увага також на фізіологічну активність цих піразолінів [3].

Хоча 3,4-дигідропіразоли є недостатньою мірою фотостійкими, але вони є досить доступними з точки зору їхнього синтезу. Крім того є можливість хімічної модифікації піразолінів шляхом введення в їхні молекули достатньо широкого діапазону замісників, вибору умов їх добування й використання, а саме, температури, реакції середовища, добавок сенсibilізаторів.

Найбільш важливий фотохімічний процес, що відповідає за низьку фотостабільність піразолінів, є їх окиснення у піразоли. Однак піразоли також привертають інтерес науковців як у якості фізіологічно активних речовин, так і у якості люмінофорів з випроміненням у більш високочастотній в порівнянні з піразолінами ділянці спектра.

Самі піразоли також викликають окремий науковий інтерес, оскільки мають різноманітну фізіологічну активність, високу доступність, їх використовують у якості барвників і харчових барвників.

До недавня вважалося, що заміщені піразоли не є ефективними люмінофорами, бо мають низький квантовий вихід. Однак були відкриті речовини цієї групи з виходом, хоча і не високим – приблизно 40–50 %, проте ділянка їхньої флуоресценції є ближній ультрафіолет, саме та, в якій існує дефіцит якісних люмінофорів.

В науковій літературі відомості про піразоліни та піразоли рядів бензімідазолу та імідазолу мають уривчастий і несистемний характер. Комплексна інформація про фізичні, хімічні та фізико-хімічні властивості піразолінів та піразолів цих груп відсутня. Ось чому в цій кваліфікаційній роботі розглядаються питання, які розкривають умови синтезу, будову і реакційну здатність піразолінів та піразолів гетероциклічних рядів імідазолу й бензімідазолу, а також їхні хімічні, фізичні та фізико-хімічні властивості.

Дослідження виконані у відповідності до напряму наукових досліджень у Хмельницькому національному університеті на кафедрі хімії та хімічної

інженерії, а також відповідно до положень Законів України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки», «Про пріоритетні напрями інноваційної діяльності в Україні».

Мета роботи – вивчення впливу гетероциклічних ядер імідазолу та бензімідазолу на синтез, будову, фізичні, хімічні та фізико-хімічні властивості похідних 2-піразолінів та піразолів.

В процесі виконання роботи слід вирішити наступні задачі:

- провести огляд джерел науково-технічної інформації з теми дипломної роботи;
- підібрати і відпрацювати оптимальні методики синтезу 2-піразолінів і методики перетворення їх на піразоли;
- провести квантово-хімічні розрахунки будови і спектрально-люмінесцентних характеристик синтезованих піразолінів і піразолів;
- підтвердити склад досліджуваних піразолінів і піразолів;
- дослідити спектральні характеристики піразолінів і піразолів;
- дослідити люмінесцентні властивості піразолінів і піразолів для виявлення найбільш ефективних люмінофорів цих груп.

Об'єкт дослідження – процес синтезу 2-піразолінів та піразолів, які мають у своєму складі імідазольні або бензімідазольні ядра, встановлення їхньої будови та властивостей.

Предмет дослідження – 2-піразоліни та піразоли, які мають у своєму складі імідазольні або бензімідазольні ядра.

Методи дослідження – теоретичні і експериментальні: аналіз джерел науково-технічної інформації, квантово-хімічні розрахунки, органічний синтез, препаративні методи розділення, очищення та концентрування, елементний аналіз, люмінесцентний аналіз, спектроскопія протонного магнітного резонансу.

Результати роботи: синтез піразолінів на основі халконів бензімідазольного ряду найкраще проводити у кислотному спиртово-водному середовищі. Проте, якщо в цинамоїльній частині вихідної молекули

халкону наявний електроноакцепторний замісник або у фрагменті з розвиненою π -системою, цей фактор чинить перешкоди для утворення потрібного гетероциклу. Для окиснення піразолінів у піразоли в ході роботи була використана система з діоксиду марганцю в середовищі бензену. При цьому було встановлено, що наявність N,N-диметиламінобезенового фрагменту в положенні 5 похідних піразоліну чинить перешкоду процесу окиснення ненасиченого гетероциклу. Квантово-хімічний аналіз будови і спектрально-люмінесцентних характеристик синтезованих піразолінів дав змогу виключити можливість виникнення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в їхніх молекулах, а також показав, що електронна густина в процесі збудження молекули перерозподіляється між центральним ядром і замісниками в 1 і 3 положеннях. При цьому бензімідазольний фрагмент виступає у ролі електроноакцептора. Аналогічні розрахунки для молекул синтезованих піразолів дозволили оцінити ступінь акомпланарності гетероциклічної системи, а також показали, що більш сильно виражені електроноакцепторні властивості піразольного гетероциклу спричиняють те, що бензімідазольний радикал стає електронодонором.

Практичне значення одержаних результатів: крім вище зазначеного, також були виявлені й охарактеризовані ефективні й перспективні люмінофорні речовини з серії бензімідазольних похідних піразолу із високими квантовими виходами 78 – 91 %.

Особистий внесок здобувача: магістранткою проведений аналіз наукових літературних джерел за темою роботи, аналіз методик синтезу піразолінів і піразолів та вибір найбільш ефективних, виконання синтезу, а також розділення, очищення і концентрування цих речовин, обробка експериментальних даних, формулювання висновків, оформлення роботи.

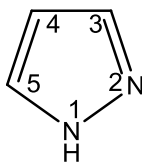
Апробація результатів роботи: основні положення кваліфікаційної магістерської роботи були заслухані й обговорені на Науково-технічній конференції студентів і молодих вчених ХНУ 12.05.2021, м. Хмельницький.

1 АНАЛІЗ ДЖЕРЕЛ НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Об'єктом дослідження кваліфікаційної роботи є похідні гетероциклічних аналогів халконів – піразоліни та піразоли, які мають у своєму складі імідазольні або бензімідазольні ядра.

Гетероциклічні сполуки, а також їхні фізичні та хімічні властивості почали досліджуватися науковцями більш, як півтора століття тому. І в наш час не лише науковий, а й практичний інтерес до піразолінів та піразолів постійно посилюється. Тому в цій праці розглядаються питання, які розкривають умови синтезу, будову і реакційну здатність піразолінів та піразолів гетероциклічних рядів імідазолу й бензімідазолу, а також їхні біологічні, хімічні, фізичні властивості, фізіологічна активність [2, 3].

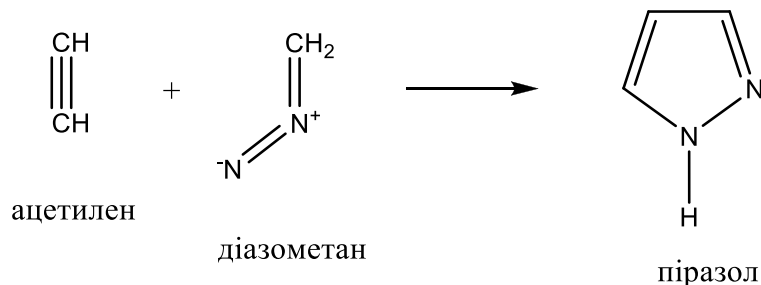
1.1 Будова та властивості піразолу



Піразол або 1,2-діазол C1=CN=CN=C1, належить до класу азолів – п'ятичленних гетероароматичних сполук. Піразоли містять в своєму циклі не менше, ніж два гетероатоми, один з яких піридиновий атом нітрогену N, а також піразоли можуть бути бі- і поліциклічними системами на основі азольного циклу.

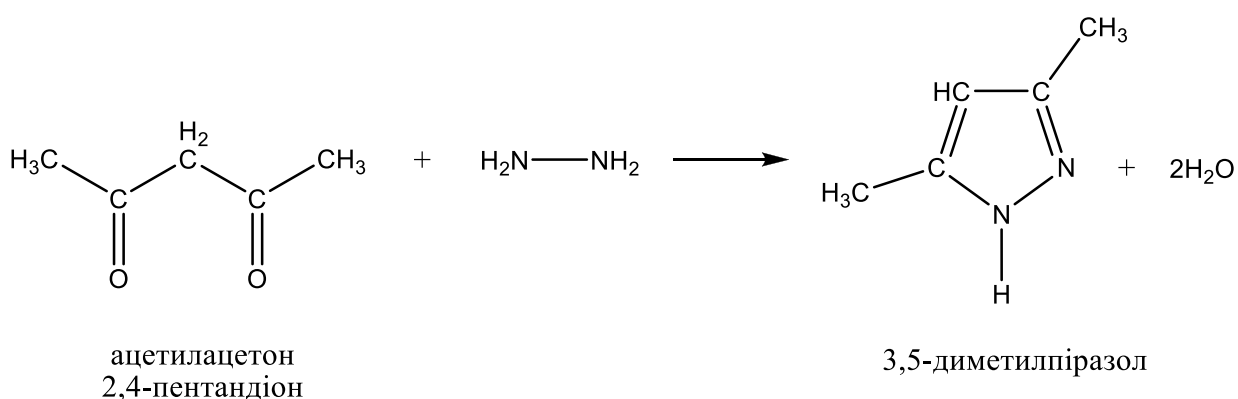
Неподілена пара електронів атома нітрогену N піридинового типу не бере участі в формуванні ароматичного секстету і надає гетероциклам піразолу властивостей основи. Крім того, атом нітрогену N піридинового типу, має більшу електронегативність, ніж атом карбону і таким чином, зменшує π -електронну густину на атомах карбону циклу, і цим знижує порівняно із піролом, фураном та тіофеном реакційну здатність зазначених гетероциклів в реакціях електрофільного заміщення S_E [1].

У природі ні піразол, ні його похідні не зустрічаються. Основними методами синтезу піразолу є приєднання діазоalkanів до алкінів, а також реакція гідрозину, алкіл- / арилгідразинів із 1,3-дикарбонільними сполуками. У першому способі проходить приєднання діазометану до ацетилену:

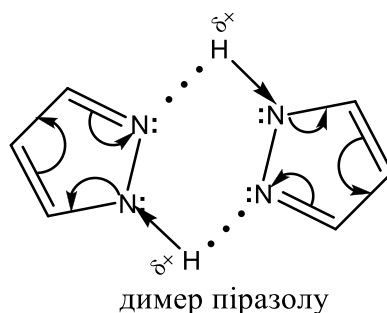


Цю реакцію застосовують також для синтезу похідних піразолів.

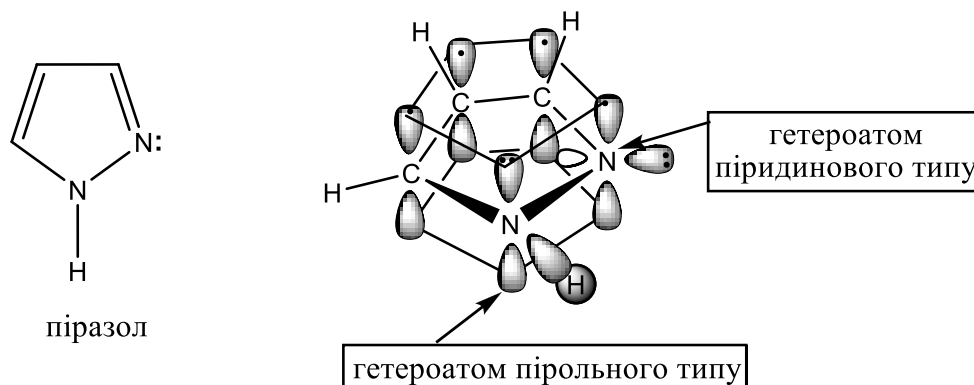
Другий спосіб синтезу застосовують для одержання гомологів піразолу. Так, у реакції гідрозину із ацетилацетоном утворюється сполука 3,5-диметилпіразол:



Піразол є безбарвною кристалічною речовиною із слабким запахом піридину з температурою плавлення 70 °С і температурою кипіння 187 °С, добре розчинний у воді, ефірі, етанолі. Піразол в неполярних розчинниках існує в формі димерів та тримерів за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків [4]:



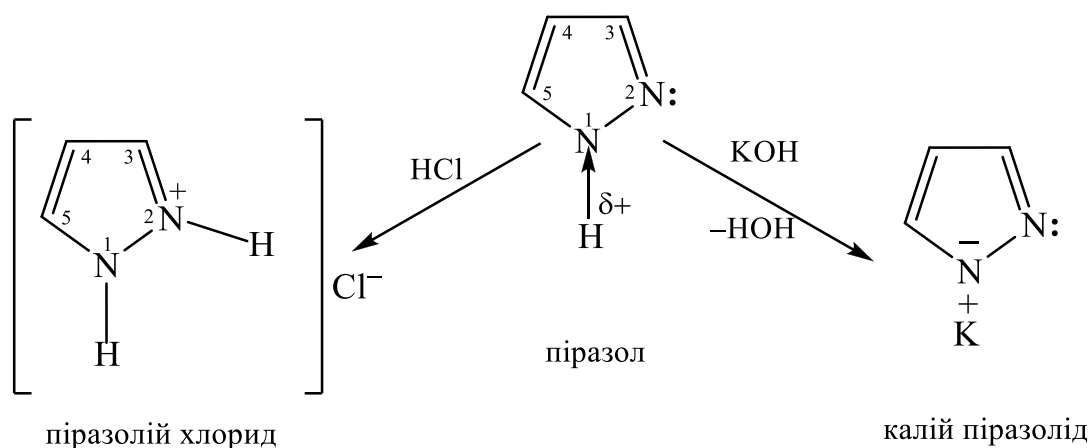
Хімічні властивості піразолу тісно пов'язані в його кислотністю й основністю. Кисотно-основні властивості піразолу зумовлені наявністю у його структурі гетероатомів нітрогену N пірольного та піридинового типів:



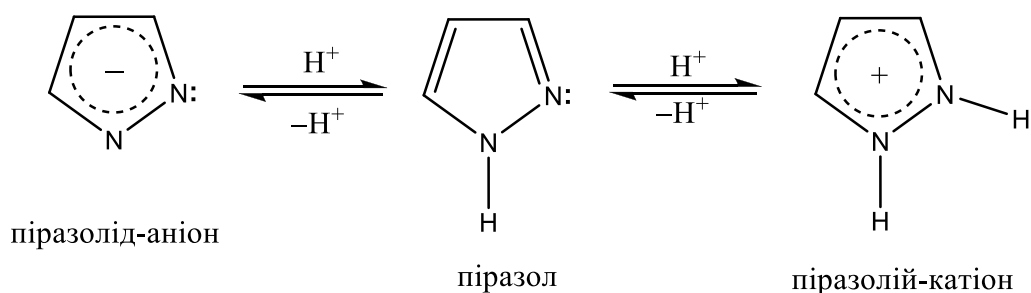
За рахунок атома нітрогену N піридинового типу піразол виявляє основні властивості з показником константи основності $pK_{BH^+} = 2,53$.

Завдяки наявності атома нітрогену N пірольного типу піразол має слабкі кислотні властивості з показником константи кислотності $pK_a \approx 14$ [1].

Тому піразол – це амфотерна сполука, котра здатна вступати у реакції як із мінеральними кислотами, так і з лугами з утворенням при цьому солей:

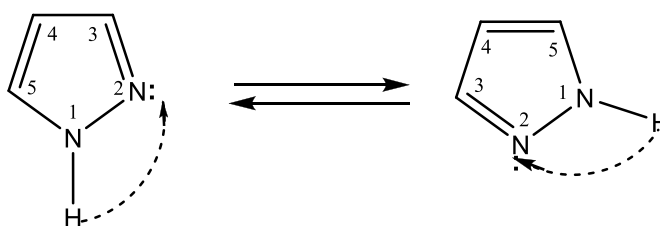


Солі піразолу є досить стійкими сполуками. Їхня стабільність зумовлена явищем делокалізації позитивного заряду в піразолій катіоні або негативного заряду у піразолід аніоні між усіма атомами гетероциклу [5]:

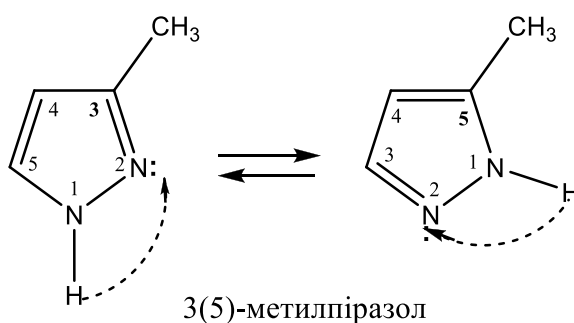


Наявність у молекулі піразолу достатньо рухливого атома гідрогену групи NH– та основного центру – атома нітрогену N піридинового типу спричиняє явище прототропної або азольної таутомерії.

Прототропна таутомерія самого піразолу і його гомологів зумовлена явищем міграції протона від групи NH– до атома нітрогену N піридинового типу [6]:



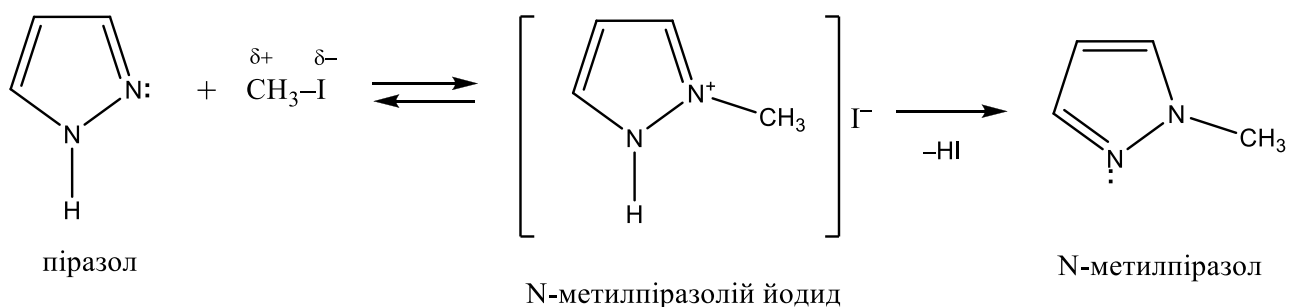
Унаслідок таутомерного перетворення положення 3 та 5 в молекулі піразолу є рівноцінними. Так, 3-метилпіразол та 5-метилпіразол – це таутомерні форми тої самої сполуки:



При цьому міграція протона H^+ проходить так швидко, що виділити індивідуальні таутомерні речовини неможливо. Це відображено і в назві речовини.

З причини електроноакцепторного впливу атома нітрогену N піридинового типу реакційна активність піразолу з електрофільними реагентами дещо знижена.

Напрямок реакцій електрофільного заміщення S_E залежить від природи атакуючого агента й умов проведення. Так, алкілювання й ацилювання піразолу проходить зазвичай із утворенням продукту N-заміщення [7]:



Спочатку в реакції електрофільний агент CH_3I атакує атом нітрогену N піридинового типу в молекулі піразолу з утворенням солі, що має назву N-метилпіразолій йодид, і яка відщеплює гідроген йодид HI з утворенням кінцевого продукту реакції.

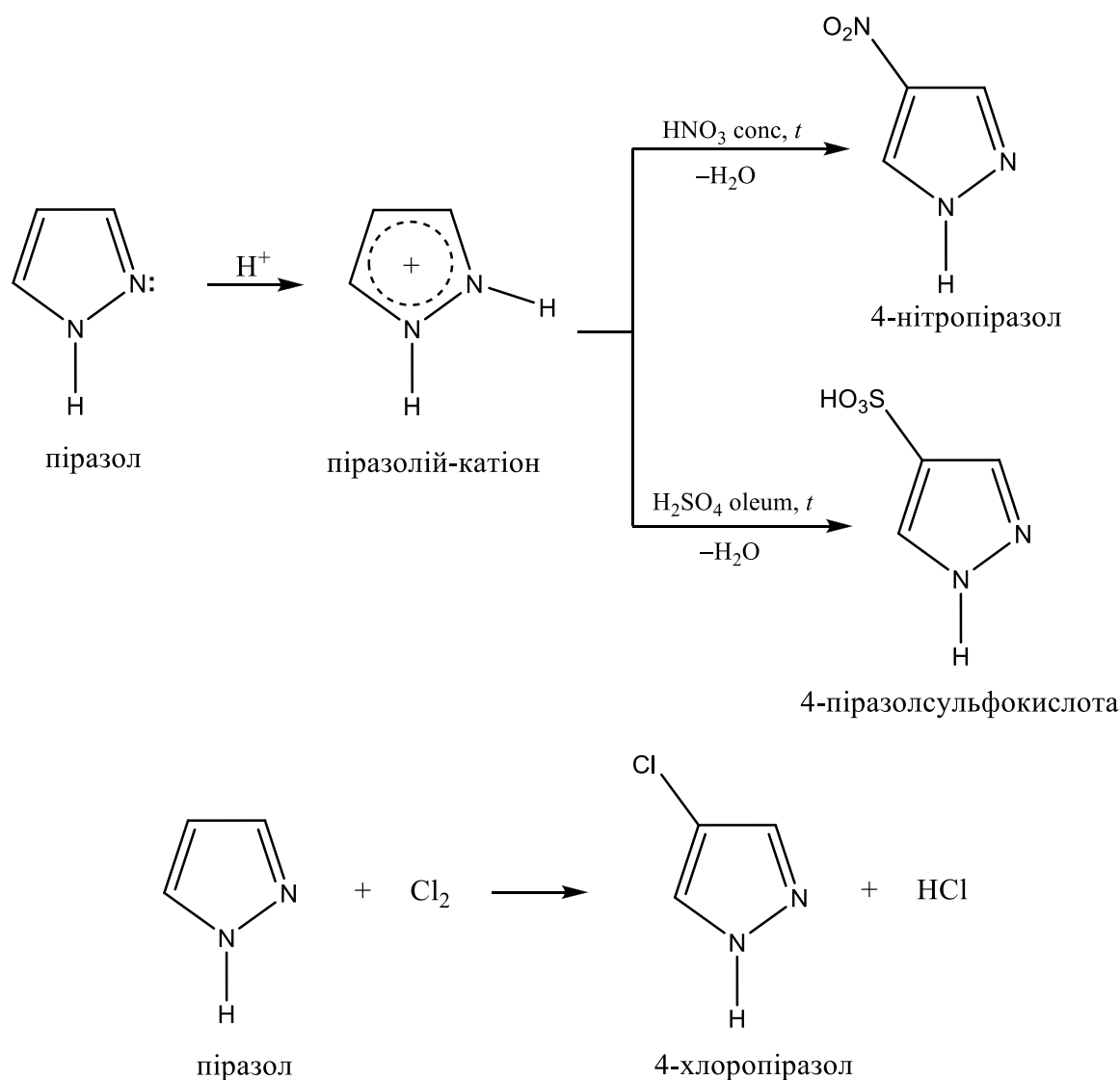
Ця реакція перебігає із переносом реакційного центру.

Ацилювання піразолу проходить аналогічно.

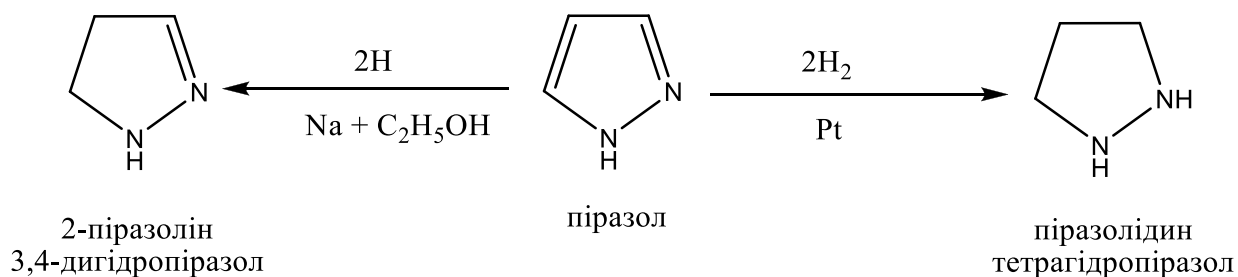
Реакції піразолу з сильними електрофільними агентами, такі як нітрування, галогенування, сульфування, проходять з утворенням продуктів заміщення за атомом карбону в положенні 4, яке найбільш віддалене від обох атомів нітрогену N.

Оскільки піразол не має ацидофобних властивостей, сульфування та нітрування проводять концентрованою сульфатною та нітратною кислотою відповідно. Обидві реакції проходять через стадію утворення неактивного піразолій-катиона.

А ось галогенування піразолу проходить порівняно легко і також в положення 4 [4].

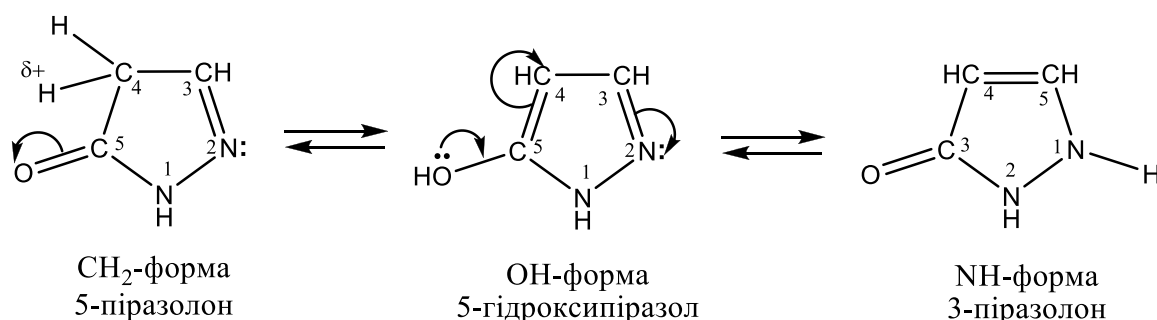


Реакції відновлення піразолу: при реакції з воднем в момент виділення $/C_2H_5OH + Na/$ утворюється частково гідрогенізований продукт 2-піразолін, похідні якого ми вивчаємо в цій роботі. Гідрування з каталізатором приводить до утворення повністю відновленої форми – піразолідину [5]:



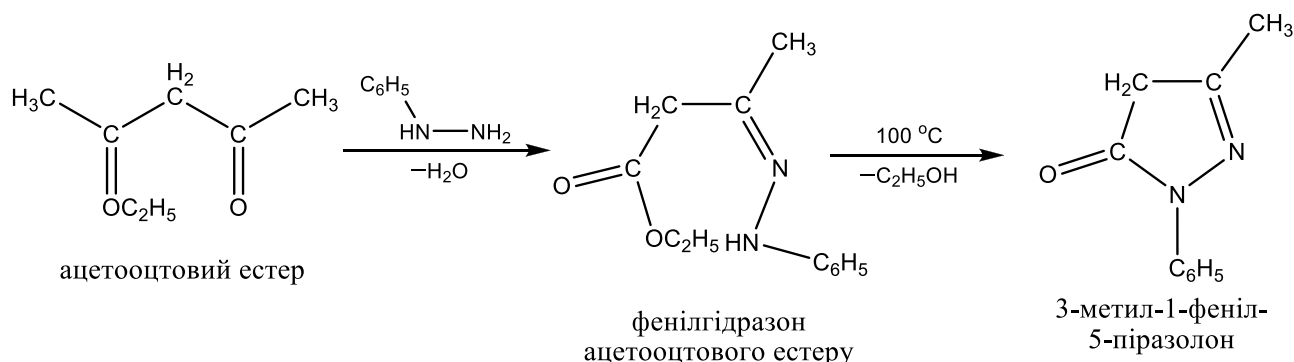
Піразолідин і 2-піразолін – набагато сильніші основи, ніж піразол. Вони виявляють типові властивості як вторинні аліфатичні аміни.

Одним з похідних піразолу є 2-піразолін-5-он, який є безбарвною кристалічною речовиною з температурою плавлення 165 °С, добре розчинний у воді, етанолі, мало – в ефірі, толуолі. 5-Піразолон – таутомерна сполука, яка може існувати в ОН-, СН₂- і NH-формах. У цій рівновазі переважає СН₂-форма, тому сполука має відповідну назву [6]:

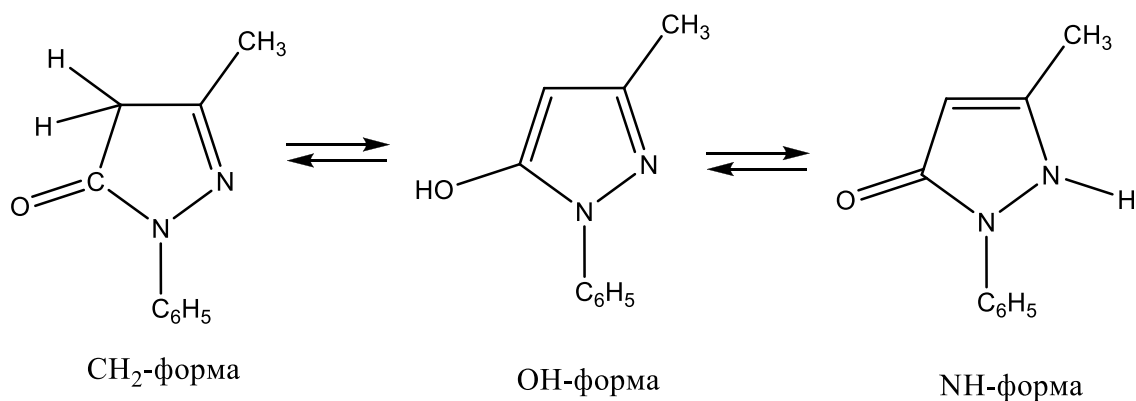


Ядро 5-піразолону входить до структури низки лікарських препаратів, таких, як антипін, амідопін, анальгін.

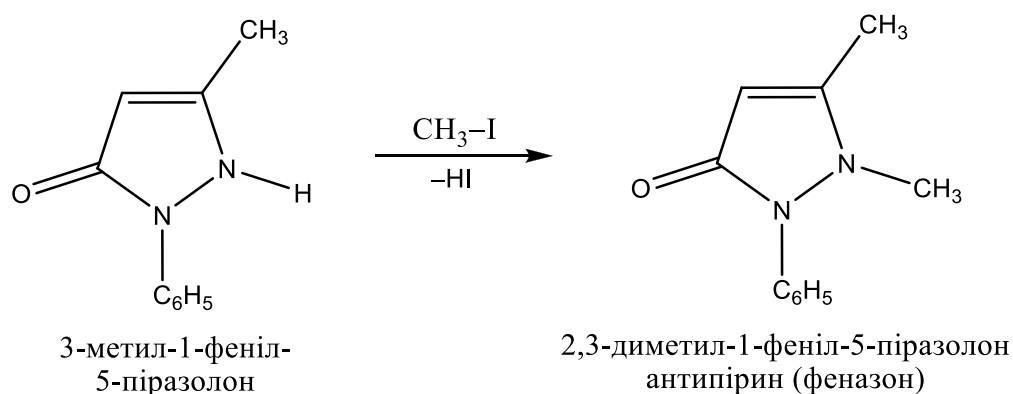
Вихідна речовина для виготовлення зазначених препаратів – 3-метил-1-феніл-5-піразолон, синтезована уперше німецьким хіміком Людвігом Кнорром 1883 з фенілгідразину та ацетооцтового естеру [7]:



3-Метил-1-феніл-5-піразолон, як і 5-піразолон, може існувати у трьох таутомерних формах. У неполярних розчинниках переважно існує СН₂-форма, а в водних – NH-форма:



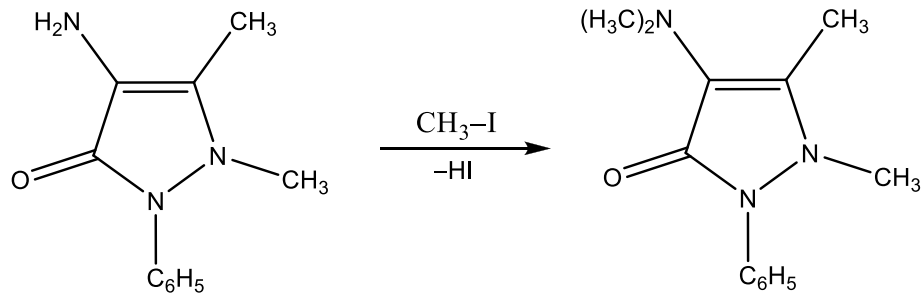
В результаті реакції 3-метил-1-феніл-піразолону в NH-формі із йодистим метилом утворюється антипірин або феназон [8]:



Антипірин або феназон – це безбарвна кристалічна речовина з температурою плавлення 114 °С, має гіркуватий смак, добре розчинна в воді, Антипірин використовують в медицині як жарознижувальний та болезаспокійливий засіб.

В молекулі феназону атом гідрогену, що біля атома карбону у четвертому положенні піразолінового гетероциклу, має високу рухливість. При дії на речовину нітритної кислоти цей гідроген легко заміщується на N=O – нітрозогрупу.

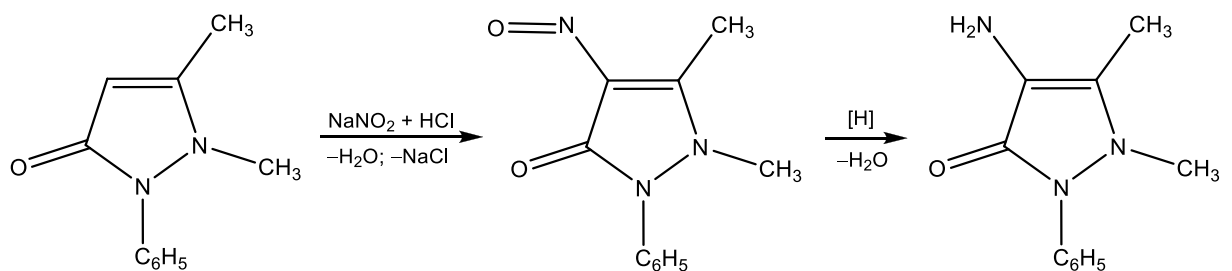
Наступне відновлення 4-нітроантипірину, який утворився, призводить до утворення 4-аміноантипірину – вихідного продукту в синтезі анальгіну та амідопірину, які використовують як жарознижувальні та болезаспокійливі засоби [9]:



4-аміноантипірін

амідопірін
2,3-диметил-4-диметиламіно-1-
феніл-5-піразолон

Амідопірін добувають шляхом метилювання 4-аміноантипірину:

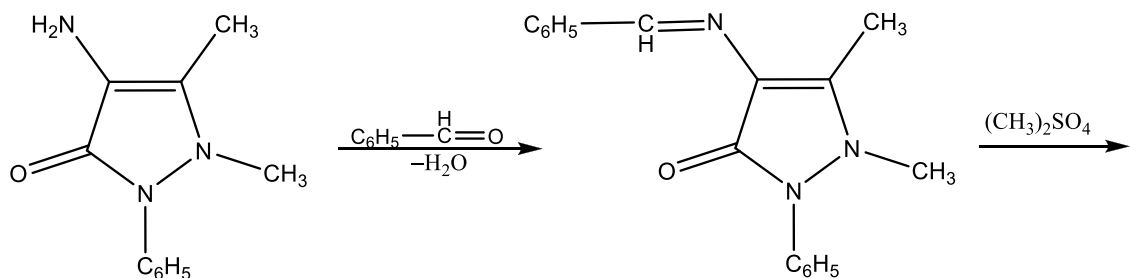


антипірін

4-нірозоантипірін

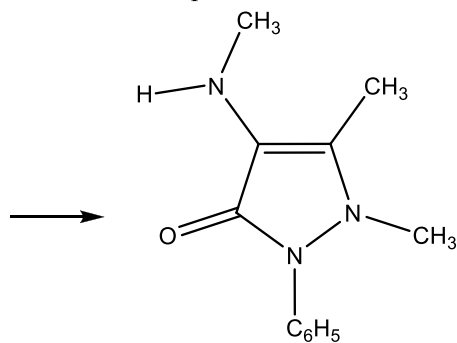
4-аміноантипірін

Синтез анальгіну:

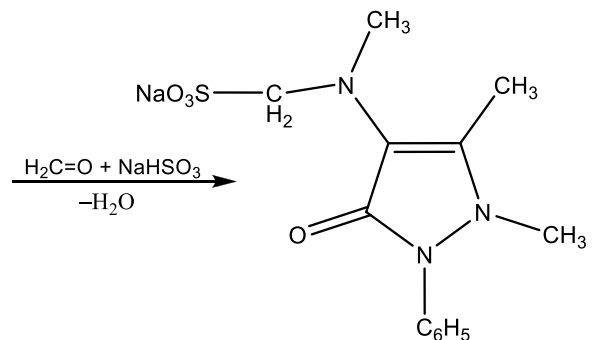


4-аміноантипірін

4-аміноантипірін

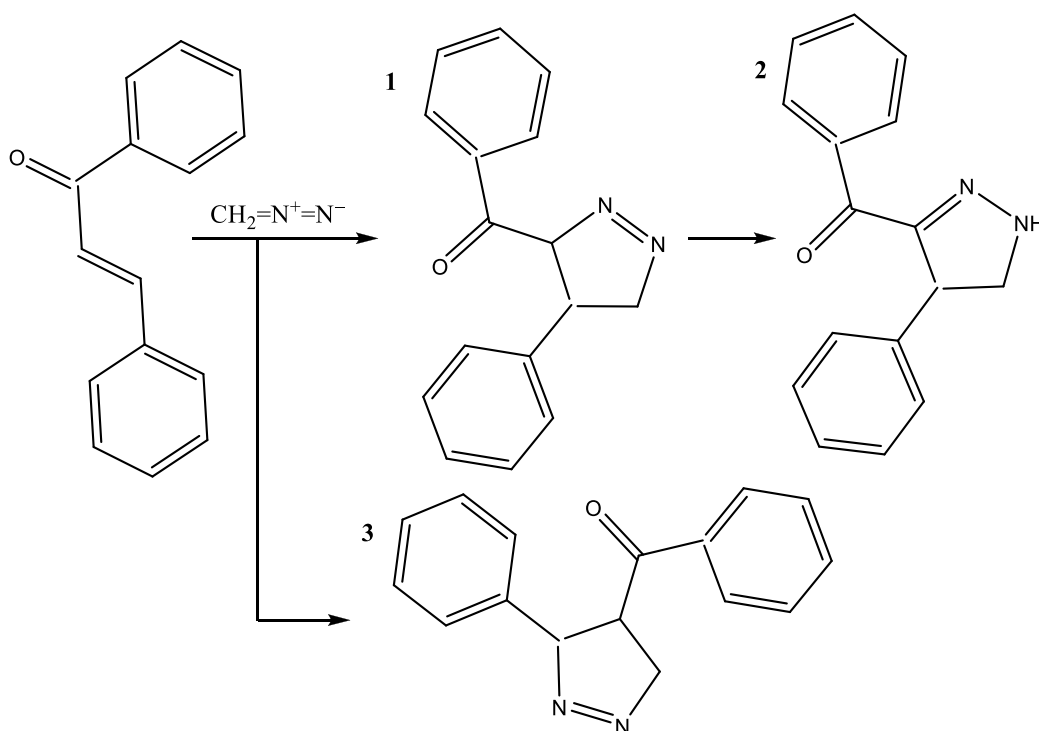


4-метиламіноантипірін

анальгін
метамізолнатрій
натрій 2,3-диметил-4-метиламіно-1-феніл-
5-піразолон-5-метансульфонат

1.2 Похідні піразоліну

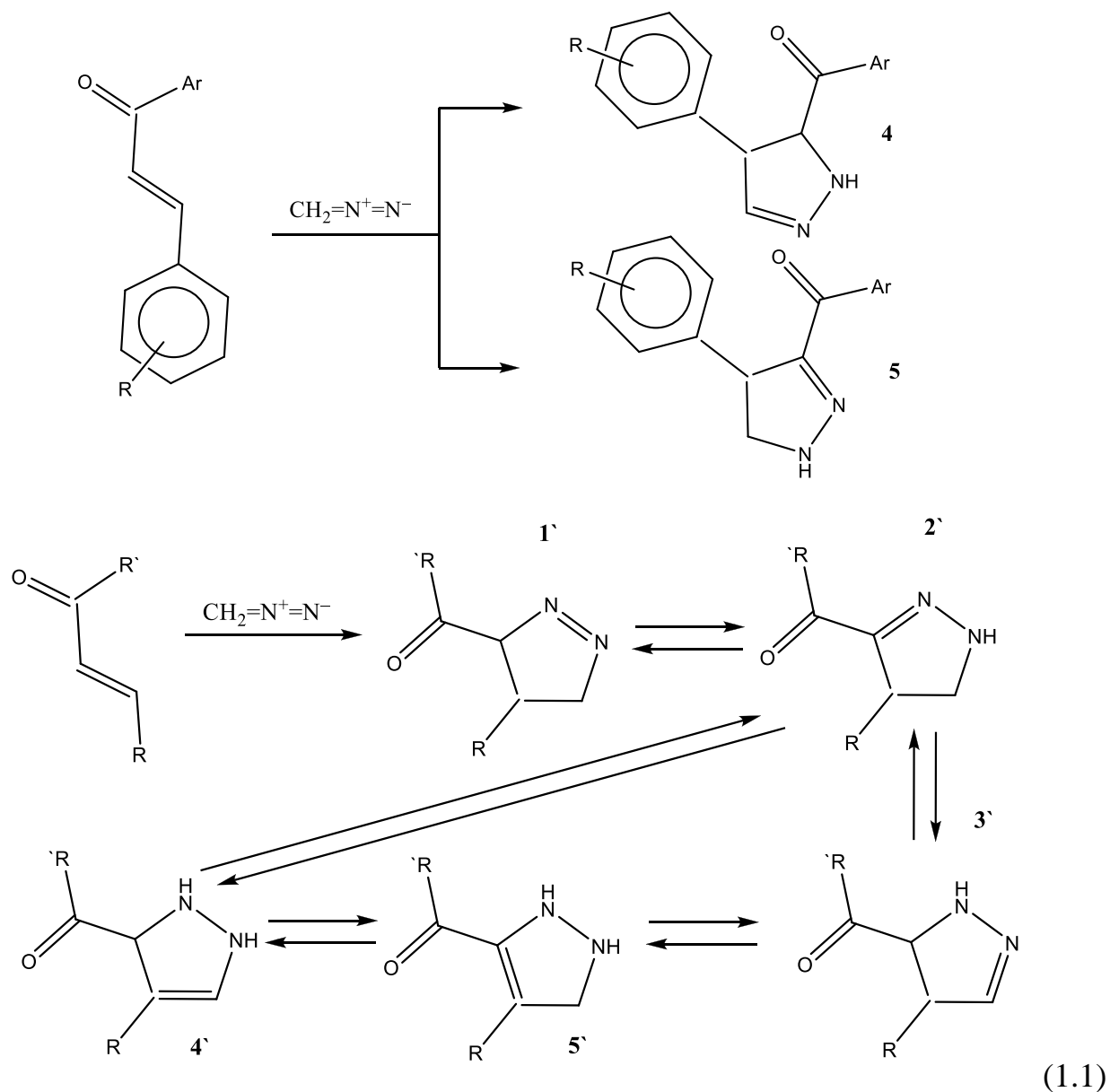
Піразоліни є сполуками із сильнополярним подвійним зв'язком, а тому можуть вступати в реакцію із диполярними частинками з утворенням циклічних систем. Вперше синтез піразолінів шляхом реакції ненасичених кетонів із діазоалканами згадується на початку ХХ століття. Приблизно через тридцять років в подібній реакції утворився і був виділений 3-бензоіл-4-феніл-1-піразолін **1**, який був ізомеризований і перетворений на 2-піразолін при нагріванні. Однак значно пізніше був синтезований 4-бензоіл-3-феніл-1-піразолін **3** в реакції халкону з діазометаном, хоча температура плавлення обох сполук виявилися майже однаковими [3].



Також для синтезу арилпохідних піразолінів використовувались різноманітні похідні арилхалконів, а також фуранові аналоги халконів. При цьому утворилися речовини 5-ароїл-4-арил-2-піразоліни **4** і 4-арил-3-(2-фуроїл)-2-піразоліни **5** [10].

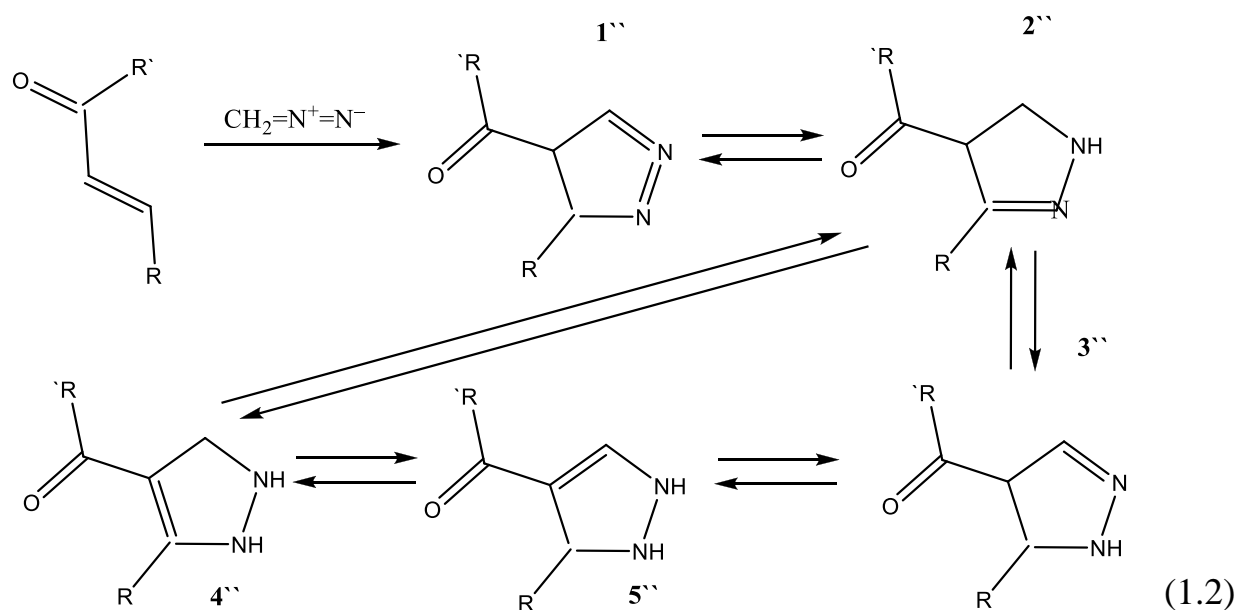
Саме ці приклади ілюструють суперечливі дані літературних джерел про будову продуктів взаємодії ароматичних ненасичених кетонів та діазометану [11]. Це зумовлено як неоднозначністю перебігу реакції

утворення гетероциклічної сполуки за схемами (1.1) і (1.2), так і можливістю перебігу прототропних перегрупувань, що пов'язують між собою ізомерні речовини 1' – 5' і 1'' – 5''.



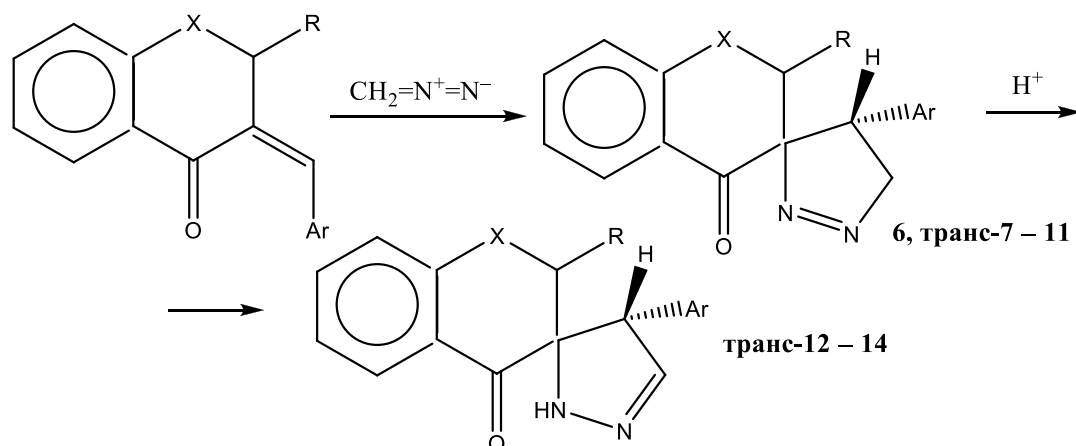
Шляхом ретельних досліджень було встановлено, що перебіг реакції халконів з діазометаном проходить, як показано на схемі (1.1) і призводить до утворення ізомерів 1', котрі самочинно перегруповуються в 2-піразоліні 2', які є єдиним продуктом реакції, який можна чітко виділити.

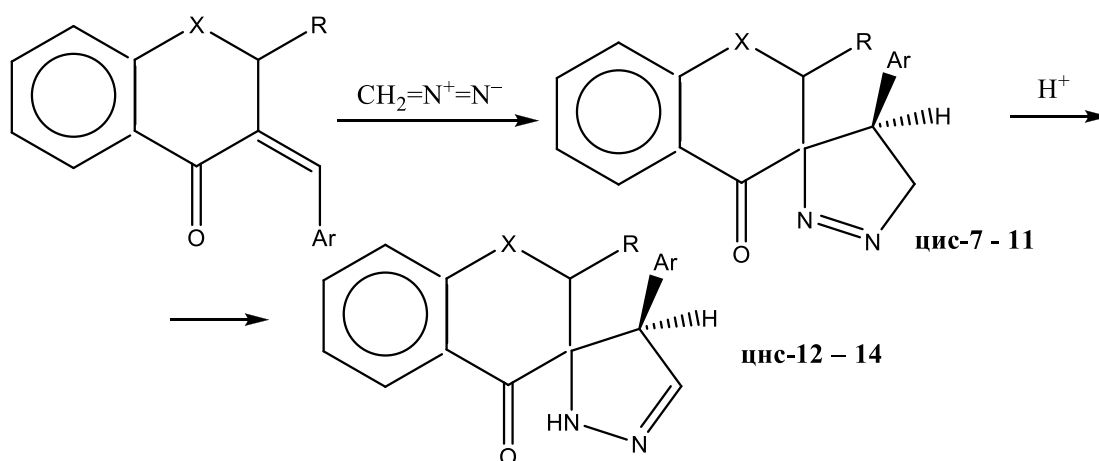
Однак дані, показані у схемі (1.2) також наявні в сучасній науковій літературі.



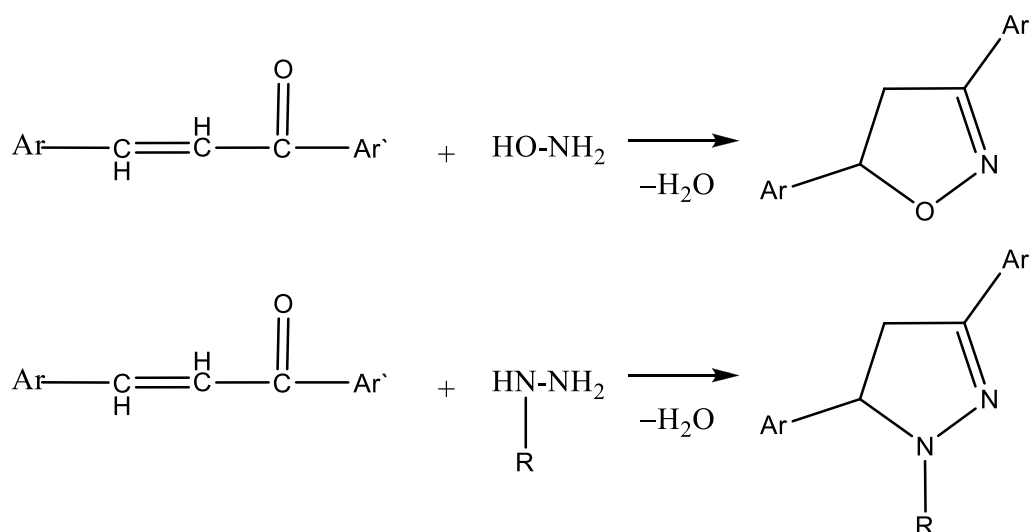
Реакція діазометану з екзоциклічними ненасиченими кетонами, такими, як ариліденпохідні інданону, флаванону, тетралону, хроманону та тіохроманону призводить до утворення спіропіразолінів 6 – 11 [12].

Реакція проходить стереоспецифічно – у залежності від конфігурації вихідного ариліденциклоалканону утворюються цис- або трансізомерні похідні 7 – 11. На відміну від продуктів 1,3-диполярного приєднання до лінійних енонів, спіро-1-піразоліни 7 – 11 є достатньо стабільними сполуками. Цільове перегрупування сполук 7 – 9 у більш стабільні 2-піразоліни 12 – 14 проходить під дією кислот за кімнатної температури протягом однієї доби у випадку цис-ізомерів і потребує більш, як один місяць у випадку транс похідних [13].





Найбільш розповсюдженим підходом до синтезу п'ятичленних гетероциклів на основі ненасичених кетонів є конденсація за участю 1,2-бінуклеофільних сполук, таких, як похідні гідразину і гідроксиламіну [14].



Найбільш ефективно каталізують ці реакції мінеральні кислоти. При цьому першою стадією є конденсація за участю карбонільної групи кетону. Наступна циклізація шляхом приєднання другого нуклеофільного центру за етиленовим зв'язком у кислому середовищі є швидкість визначальною. Швидкість її перебігу суттєво залежить від стереохімії та електронної будови гідразонів 15 [15].

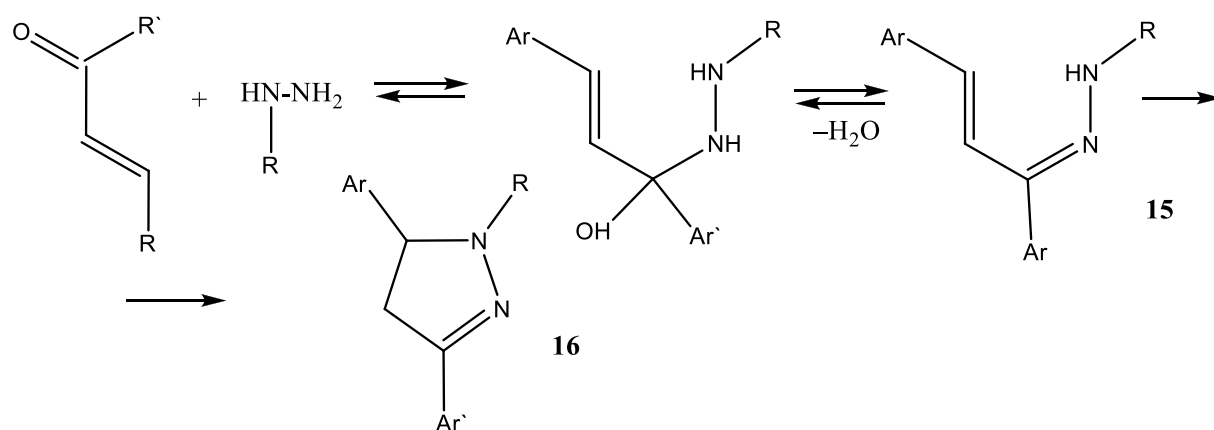
Доречно відмітити, що хоча інтермедіати 15 зазвичай виділити не вдається, висновок про первинність стадії утворення гідразонів принаймні у

кислих середовищах у більшості випадків базується на значній кількості експериментальних даних і не викликає сумнів.

В той же час в науковій літературі є приклад залежності напрямку першої стадії формування похідних гідразину з халконами від реакції кислотності середовища.

Кінетика і механізм утворення піразолінів у реакціях похідних халкону з фенілгідразином докладно вивчалась з допомогою полярографії. Було доведено, що реакція проходить через три стадії. На першій з них проходить приєднання більш нуклеофільного β -атома нітрогену фенілгідразину до атома карбону карбонільної групи кетону [16].

Наступна стадія – утворення фенілгідразону 15 шляхом дегідратації продукту приєднання в нейтральному середовищі є швидкість визначальною, а наступна циклізація в 1,3,5-трифенілпіразолін 16 проходить практично миттєво.

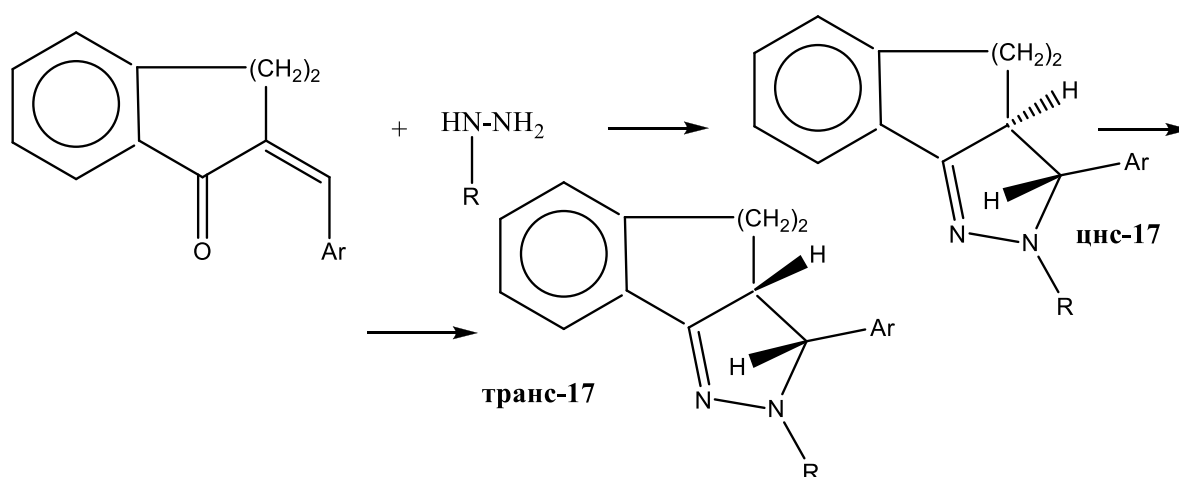


У ряді таких кетонів вплив замісників в бензоїльному фрагменті на константи швидкостей їхньої взаємодії з фенілгідразином у кислому середовищі є протилежним, ніж в за присутності основ. Це явище, ймовірно, має причиною зміни у співвідношенні швидкостей стадій приєднання і дегідратації при зміні кислотності середовища, що досить точно узгоджується із загальними уявленнями про механізм реакцій карбонільних сполук з амінами [17].

Характер взаємодії замісників в цинамоїльному фрагменті енонів на їхню реакційну здатність вже не залежить від середовища. При цьому електронодонорні замісники прискорюють реакцію. Це проявляється саме в тому, що реакції діариліденацетонів $R-C_6H_4-CH-C(O)-CH=CH-C_6H_4-R'$, якщо $R \neq R'$, переважно перебігають за фрагментом, який містить електрондонорний замісник [18].

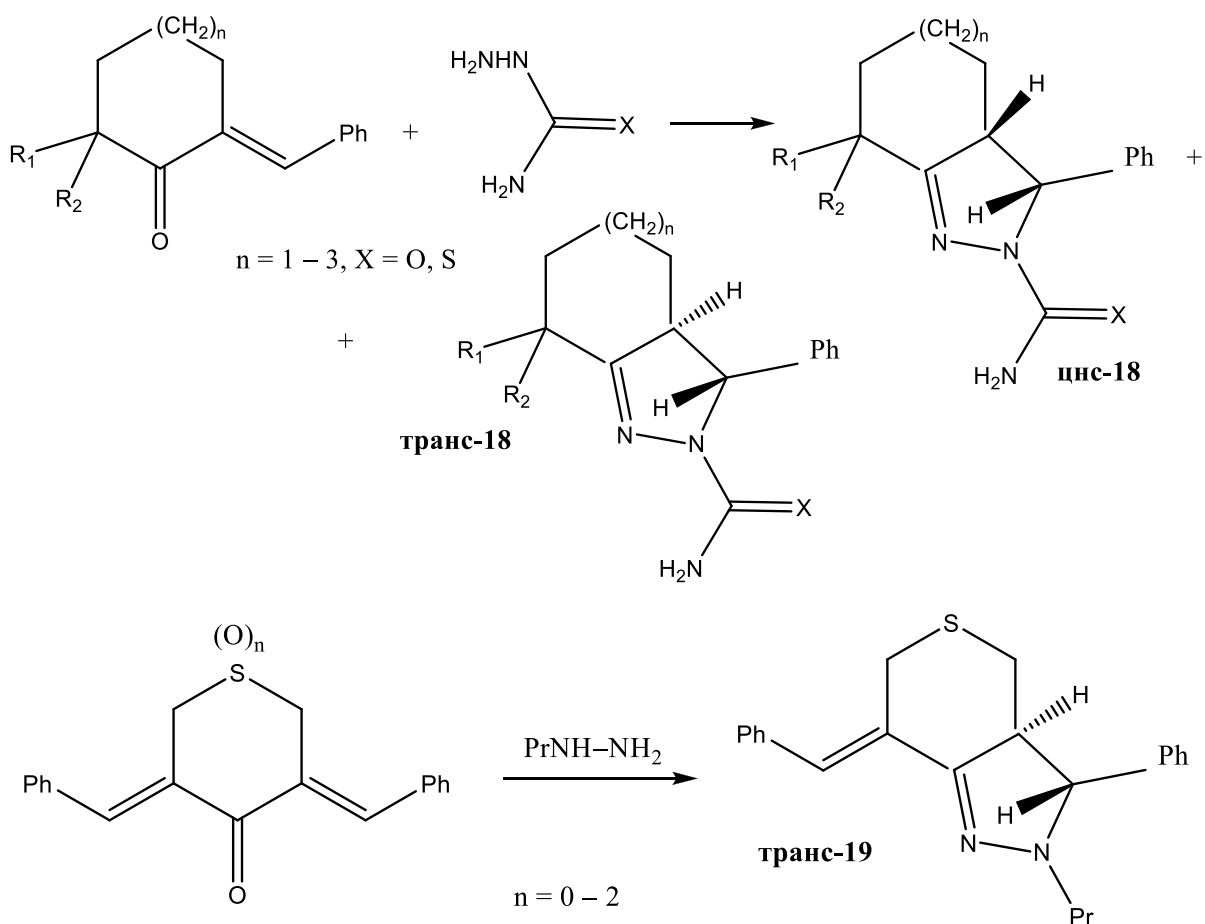
Суттєвий вплив на реакційну здатність ненасичених кетонів з утворенням піразолінів здійснює фіксація їхньої геометрії, яка має місце в ариліденпохідних циклоalkanів. Так, для взаємодії фенілгідразину із 2-ариліден-1-тетралоном, 2,6-діариліденциклогексаноном чи 2-ариліденіндан-1,3-діоном зазвичай необхідні більш жорсткі умови, ніж у випадку їхніх аліциклічних аналогів. Однак, ариліденпохідні циклогексанону, 4-хроманону, 1-інданону, а також 4-тіохроманону досить легко реагують із фенілгідразином та його заміщеними.

Конденсація ариліденбензоциклоalkanів із гідразином зазвичай призводить до утворення сумішей цис- і транс- ізомерних трициклічних піразолінів 17, однак в реакції 2-бензиліден-1-тетралону, яка проходить у киплячому піридині, було виділено лише транс- 17.



Утворення сумішей 2-піразолінів 18, які легко розділюються у реакції ариліденциклоalkanів із семікарбазидом або із тіосемікарбазидом є

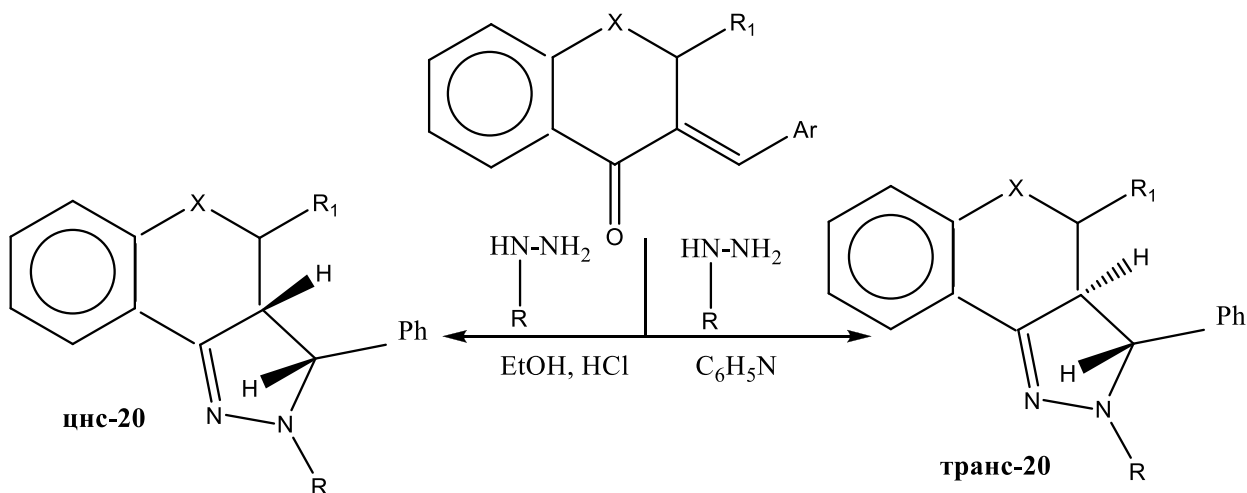
можливим. У той самий час у реакції пропілгідазину із тетрагідро-3,5-біс(фенілметилен)-4Н-тіопіран-4-оном, а також із S-оксидом, одержані виключно піразоліни 19 із транс- положенням протонів біля хіральних центрів їхніх молекул [19].



Було здійснено стереоселективний синтез як транс-, так і цис- ізомерів бензопірано- та бензотіопірано[4,3-с]піразолінів. При цьому спостерігається залежність конфігурації основного продукту реакції від умов циклоконденсації: винятково транс- ізомер 20 утворюється у розчині гарячого піридину у той час, як перебіг реакції у киплячому етанолі за присутності хлоридної кислоти призвело до утворення цис- піразоліну 20 із незначними домішками транс- ізомеру.

Механізм утворення ізоксазолінів при взаємодії кетонів з гідроксиламіном немає принципової різниці від вище розглянутих механізмів

формування піразолінового циклу. Тут можна відмітити лише дещо знижену порівняно з відповідними гідразонами здатність до циклізації оксимів, які утворюються на початку. Як наслідок, оксими дуже часто утворюються разом із цільовими ізоксазолінами у продуктах реакції, які можуть бути виділені [20].



Зміна послідовності стадій спостерігається для оксисечовини, котра в певних випадках реагує з кетонами як заміщений гідроксиламін. У цьому випадку реакція проходить як β -приєднання до спряженого фрагмента енону. Аддукт, що утворюється, в залежності від природи кетону і умов реакції циклізується в похідни ізоксазоліну чи оксадіазепіну. У першому випадку оксисечовина реагує як 1,2-, а в другому як 1,4- бінуклеофіл.

1.3 Будова, фізичні та хімічні властивості похідних піразолінів

Більшість хімічних та фізико-хімічних властивостей ароматичних заміщених піразолінів зумовлені π, ρ, π -системою діарилгідразонного або оксимного фрагменту, що показано на рисунку 1.1, де I і II – кросспряжені фрагменти молекули піразоліну [21]:

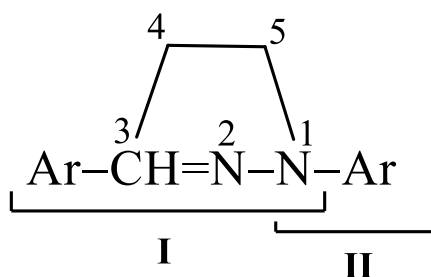


Рисунок 1.1 – π , ρ , π -Система піразолінів

Результати аналізу π -електронної будови піразолінів призводять до наступних висновків:

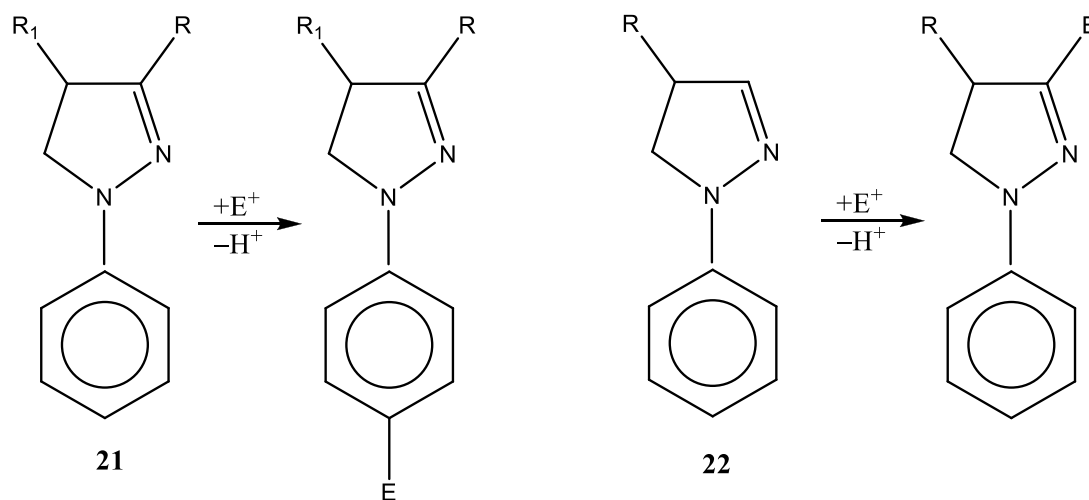
- не дивлячись на те, що діарилгідразонна π -система формально складається із двох кросспряжених фрагментів I і II, більшість орбіталей має чітко виражений делокалізований характер і ці фрагменти не можна розглядати як квазіавтономні;

- сильна взаємодія фрагментів I і II через містковий амінний атом нітрогену проявляється в суттєвому впливі замісників в ароматичних ядрах на розподіл електронної густини не лише в заміщеному, але й другому, незаміщеному ядрі;

- як спільна π -електронна густина, так і густина на найвищій зайнятій орбіталі в пара- положенні 1-фенілу 1,3-дифенілгідразонного фрагменту є значно вищою, ніж у 3-фенілі. У випадку ж π -системи $\text{Ph}-\text{N}=\text{N}=\text{CH}_2$, котра моделює незаміщені у положенні 3 піразоліни, спостерігається інша ситуація – хоча π -електронна густина на орто- і пара- атомах фенільного ядра суттєво вища, ніж на C_3 , гранична електронна густина максимальна в положенні 3 піразолінового ядра.

Особливості електронної будови ароматичних заміщених піразолінів досить сильно позначаються на їхніх хімічних властивостях. Так, 1-феніл-3-R-піразоліни 21, вступають у реакції ацилювання, формілювання, нітрування, сульфурвання, азосполучення тощо, які спрямовані в пара- положення N-фенільного замісника. З іншого боку, низка процесів електрофільного

заміщення – бромовання, нітрування, формілювання, хлорування, азосполучення – 3-незаміщених піразолінів 22 проходить за положенням 3, що свідчить про орбітальний контроль цих реакцій [22].



Тривалий час розвиток хімії піразолінів проходив у напрямку, що вони є напівпродуктами у синтезі циклопропанів. Зараз цей розділ органічної хімії значно розширився.

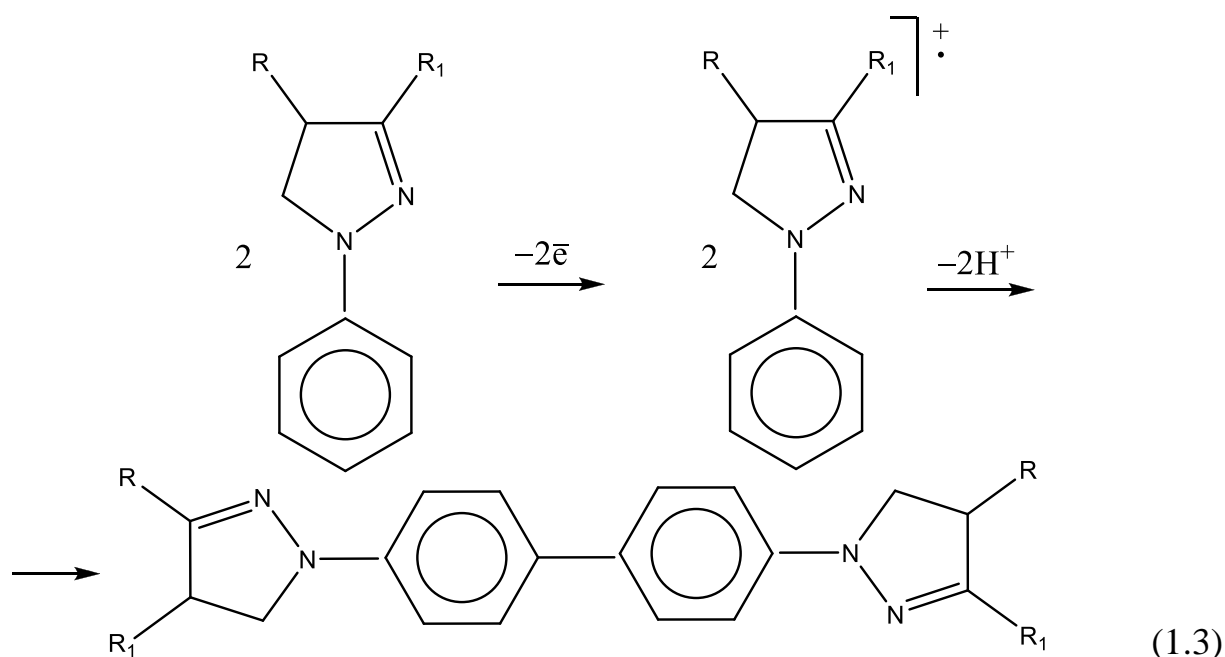
Для похідних піразолінів як представників дигідрогетероароматичних систем значною мірою притаманні процеси окиснення. Проте гетероароматизація піразолінів як метод синтезу піразолів не знайшла широкого застосування, оскільки цей процес зазвичай супроводжується альтернативними окисними реакціями. Тому він є препаративно незручним у порівнянні з іншими методами [23].

Доречно зазначити, що піразоліни, незаміщені в положенні 1 і 3, взагалі вельми нестійкі і легко окиснюються на повітрі із виділенням азоту. Введення у молекулу алкільних або арильних радикалів робить її більш стійкою, однак і в цих випадках можлива окисна деструкція, наприклад, при дії нітритної кислоти.

Найбільш цікавим з наукової точки зору напрямком окиснення N-фенілзаміщених піразолінів є їхня окисна димеризація під дією таких

окисників, як бром, калій дихромат, тривалентний ферум тощо, що показано на схемі (1.3) [24].

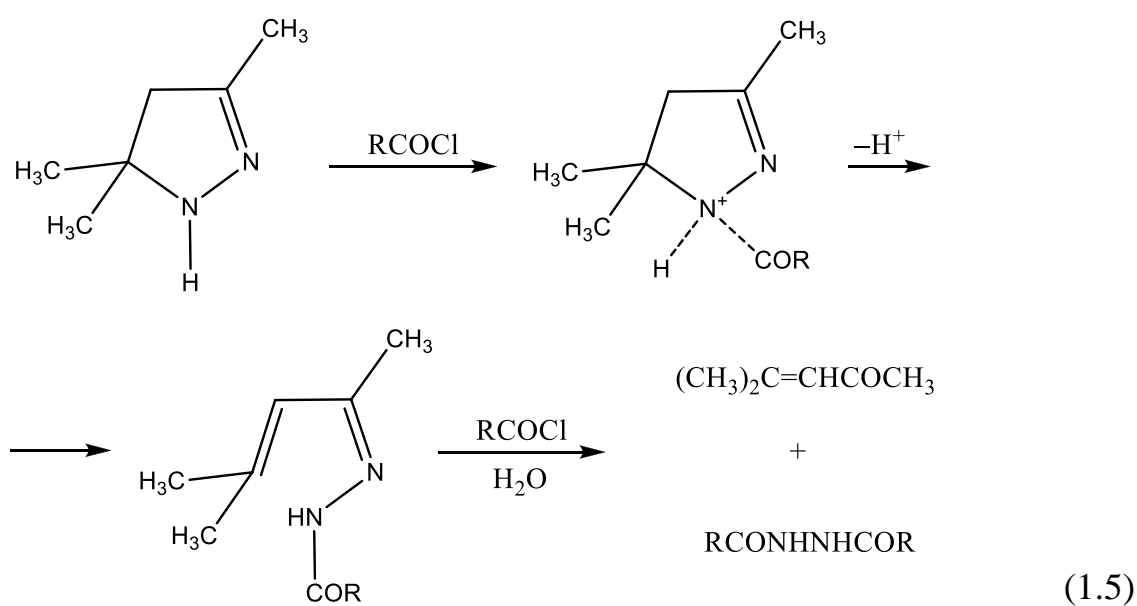
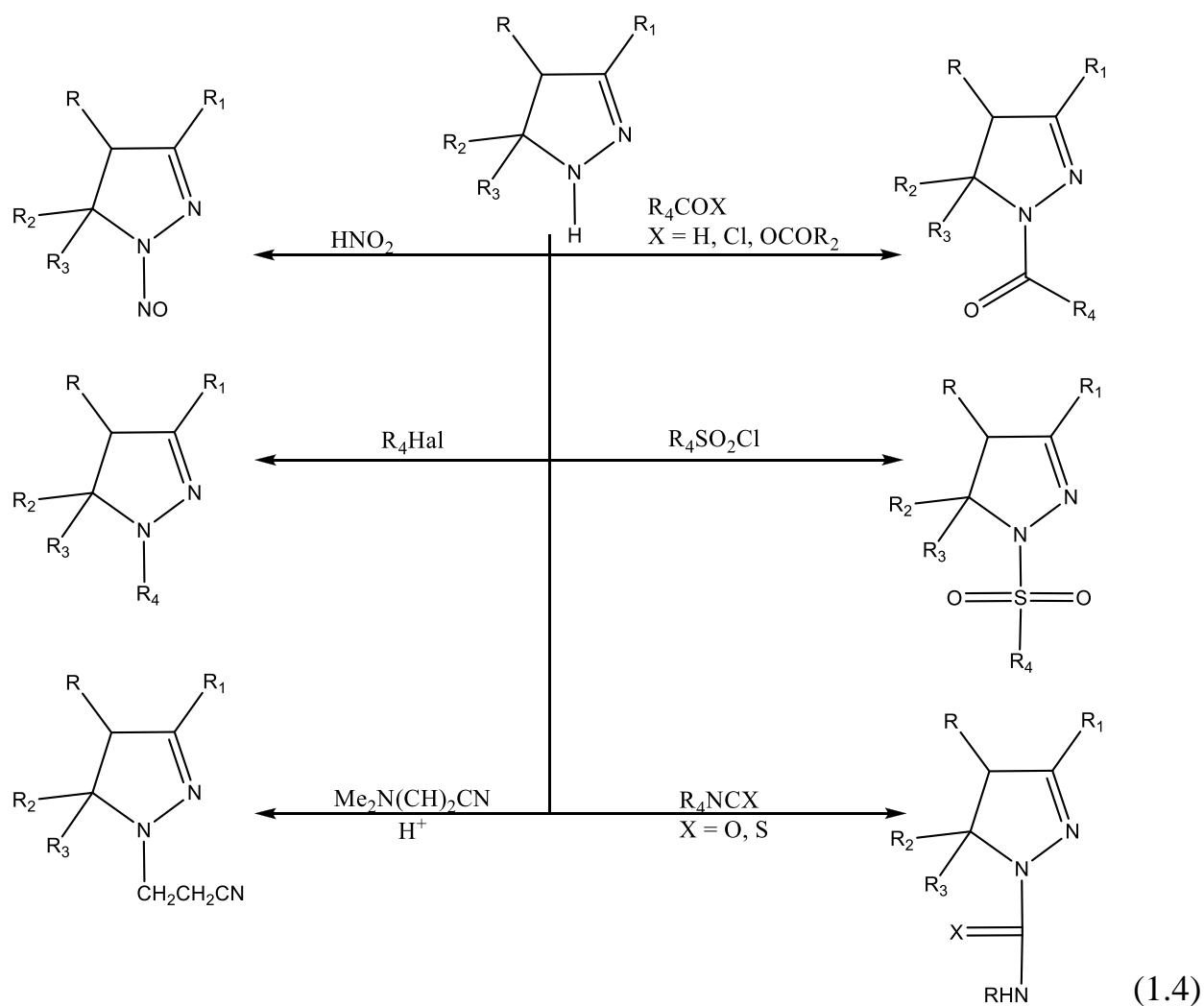
Цей процес уперше винайшов Кнорр, а далі його підтвердив Райфорд. Він супроводжується появою яскраво-синього, фіолетового або зеленого забарвлення і використовується для якісного аналізу піразолінів. Нині доведено, що ця реакція проходить через попереднє утворення катіон-радикальних частинок. Ці частинки відповідальні за характерне глибоке забарвлення піразолінів у кислому середовищі з добавкою окисників.



Незаміщені за першим положенням піразоліни вступають у багато реакцій, котрі характерні для вторинних амінів. Вони легко піддаються реакції нітрузування під дією нітриту натрію в оцтовій кислоті без охолодження, алкілюються галогеналканами, ацилюються кислотами чи їхніми похідними, ізотіоціанатами й ізоціанатами, ціанетилуються β -диметиламінопропіонітрилом, як це показано в схемі (1.4).

Відмітимо, що реакції ацилювання N-незаміщених піразолінів галогенангідрідами кислот досить часто супроводжуються деструкцією ядра піразоліну, що пов'язано з легкістю розриву зв'язку N_1-C_5 , котрий

знаходиться в β -положенні до азометинової групи, що показано на схемі (1.5).



Таким чином, можна зробити певні висновки щодо напрямків взаємодії піразолінів з речовинами-електрофілами [25]:

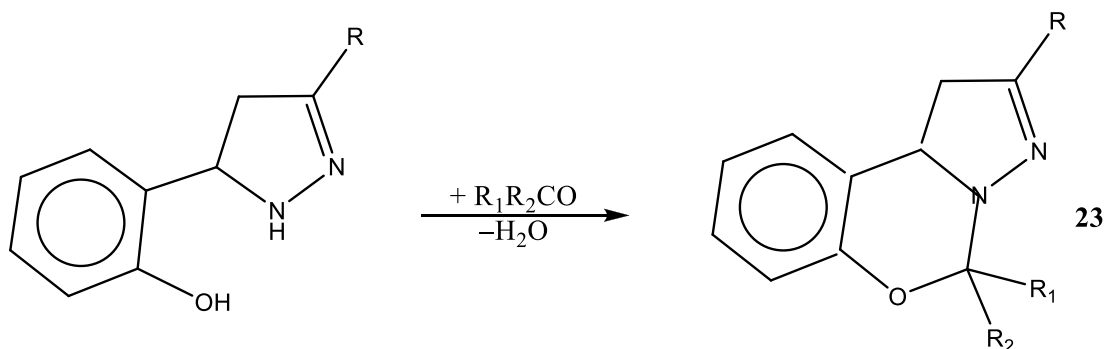
- у разі 3,5 -ди, а також 3,4,5-тризаміщених піразолінів атака електрофільної частинки проходить за положенням 1 гетероциклу, а саме, за NH-групою;

- у випадку 1,5-дизаміщених піразолінів електрофіл атакує положення 3 гетероциклу;

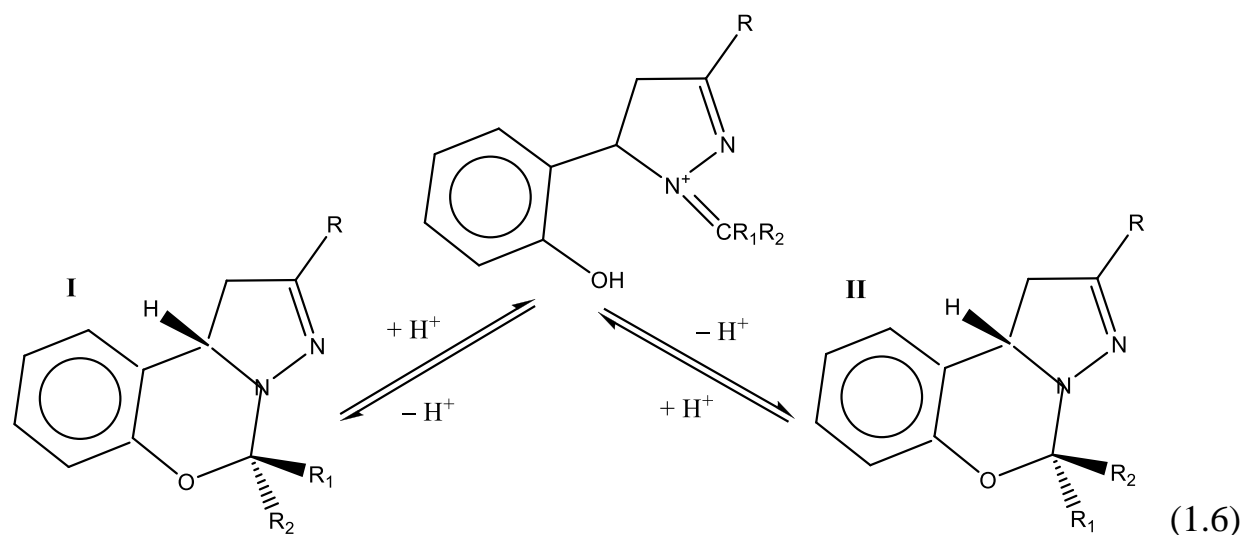
- за наявності 1-феніл-3- , а також 1-феніл-3,5-заміщених піразолінів атака електрофілу спрямована в пара-положення N-фенільного ядра;

- взаємодія похідних піразоліну з електрофільними частинками буває часто ускладненою перебігом процесів окисної деструкції та/або процесами, котрі пов'язані з розривом зв'язку N₁-C₅ піразолінового ядра.

Арилзаміщені піразоліни, які містять в орто-положеннях ароматичних ядер відповідні групи, можна використовувати у синтезі нових частково гідрованих гетероциклічних сполук. Так, реакція 5-(2-гідроксифеніл) піразолінів з карбонільними сполуками призводить до утворення піразолобензоксазинів 23.



Сполуки 23 виявляють типові властивості напіваміналів. Так, за присутності водних розчинів кислот вони піддаються гідролізу і переходять у вихідні орто-гідроксифенілпіразоліни та альдегіди або кетони. Під дією навіть незначних кількостей кислот, до прикладу хлороводневої у хлороформі, піразолобензоксазини легко утворюють рівноважну суміш діастереоізомерів I і II [26], зображену в рівнянні (1.6):



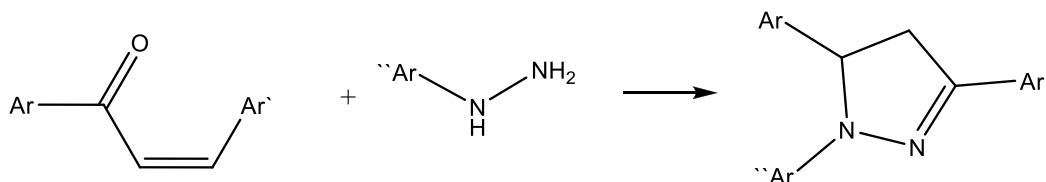
Діастереомеризація проходить так швидко, що спектри протонного магнітного резонансу індивідуальних речовин I і II сполук 23 у розчині дейтерованого хлороформу CDCl_3 можна одержати лише при повному очищенні розчинника від домішок DCl .

Найбільш цікавою з наукової точки зору фізико-хімічною властивістю арилзаміщених піразолінів є їхня здатність до люмінесценції, яка відсутня у відповідних ациклічних гідрозонів [27].

Піразоліни – це люмінофори високої ефективності з широкою ділянкою випромінювання. Флуоресцентні властивості визначають шляхи практичного застосування арилпіразолінів як флуоресцентних вибілювачів, активаторів і змішувачів спектрів в сцинтиляційній техніці, кольоровій фотографії, в електрохемілюмінесцентних і електрофотоактивних композитах. Похідні 2-піразоліну також виявляють різноманітну фізіологічну активність.

1.4 Синтез заміщених піразолінів

Найбільш розповсюджений метод синтезу піразолінів є циклоконденсація похідних халкону з ароматичними заміщеними гідразинів, а саме циклоконденсації $2\text{N} + 3\text{C}$. Механізм конденсації досліджений з допомогою вольтамперометрії [28]:



Каталізатори реакції часто кислоти, інколи – луги. У випадку цієї реакції її методика є не складною, реагенти – доступними, люмінесценція – інтенсивною, тому в дослідженні особливостей синтезу піразолінів є ціла низка цікавих прикладних моментів.

Механізм реакції циклоконденсації такий: спочатку карбонільна група кетону конденсується з аміногрупою гідразину. Карбонільні сполуки цього типу досить рідко вступають саме в 1,2-конденсацію. Цей факт пояснюється впливом альфа-ефекту іміногрупи гідразину на аміногрупу, який її активує. Тому в цій реакції кінетичний контроль переважає над орбітальним. 2N + 3C-циклоконденсація є регіоселективною через різницю двох електрофільних центрів вихідної речовини – халкону.

Якщо йонний механізм реакції замінити на радикальний із каталізатором – стабільним радикалом – 2,3-дифеніл-1-пікрилогідрозидом, утворюються похідні 2-піразоліну, які досить легко дегідрогенізуються з допомогою цього ж самого каталізатору з утворенням піразолів, які є ізомерами до синтезованих за йонним механізмом. Радикал, що був утворений з аміногрупи гідразину приєднується до бета-атома карбону халкону і далі циклізується і ароматизується.

Заміщені 2-піразоліни в попередні роки і в наш час викликають до себе науковий інтерес. Тому питання про про відпрацювання і удосконалення методик їхнього синтезу є досить актуальним. Можна, наприклад, активувати реакційну суміш розчинів фенілгідразину і халкону в оцтовій кислоті мікрохвильвим впливом, що майже на два порядки знижує тривалість синтезу. Твердофазний синтез також з мікрохвильвим впливом забезпечує вихід продукту реакції на рівні рідкофазного [29].

Також реакцію синтезу піразолінів з мікрохвильовим впливом проводять на підложці з оксиду алюмінію чи карбонату калію з тіосемикарбазидом. Тривалість реакції становить лічені хвилини, а вихід близько 80 %, що в два з половиною рази перевищує вихід зі звичайним нагріванням.

За сім – дев'ять хвилин перебігу реакції з виходом до восьмидесяти відсотків були синтезовані відповідні їм піразоліни. Для порівняння: при простому нагріванні реагентів в розчині вихід продуктів не перевищує 30 відсотків.

Найбільш цікавим з наукової точки зору є регіоселективний та стереоселективний синтез піразолінів. Якщо проводити синтез у гарячому піридині, утворюється транс-ізомер піразоліну, а в киплячому солянокислому розчині спирту – цис-, що показано на рисунку 1.2 [30].

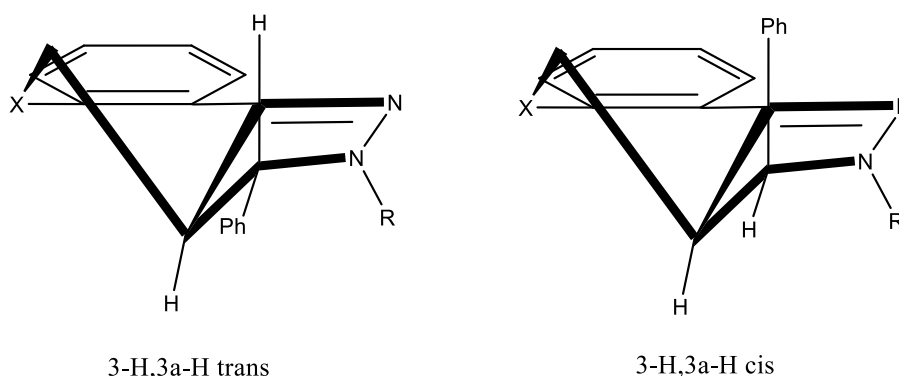


Рисунок 1.2 – Регіоселективний синтез заміщених піразолінів

Геометричні індекси молекул визначали з допомогою методів протонного магнітного резонансу і ядерного ефекту Оверхаузера.

Не дивлячись на те, що тріарил-2-піразоліни є одними з найбільш значимих люмінофорних речовин, вони мають ряд недоліків, таких як легка здатність до хімічного або фотохімічного окиснення, а саме, до ароматизації з перетворенням у заміщені піразоли та ще й яка супроводжується утворенням побічних продуктів реакції.

При створенні люмінофорних сумішей це є фактором, що погіршує їхню якість, оскільки побічні речовини негативно впливають на фотохімічні властивості люмінофорів. Тому це потрібно враховувати при синтезі піразолінів.

Синтез піразолінів за йонним механізмом також супроводжується окисненням піразолінів. Тому не кожен каталізатор підходить для синтезу, наприклад, йод: в реакції з його використанням утворюються піразоли з високим виходом [31].

Самі піразоли також викликають окремий науковий інтерес, оскільки мають різноманітну фізіологічну активність, високу доступність, їх використовують у якості барвників і харчових барвників.

До недавня вважалося, що заміщені піразоли не є ефективними люмінофорами, бо мають низький квантовий вихід. Однак були відкриті речовини цієї групи з виходом, хоча і не високим – приблизно 40–50 %, проте ділянка їхньої флуоресценції є ближній ультрафіолет, саме та, в якій існує дефіцит якісних люмінофорів.

На практиці найбільш поширеним методом синтезу заміщених піразолів є реакції похідних гідразину з бета-дикетонами, при цьому часто утворюються суміші ізомерічних речовин. Більшу стереоселективність мають реакції гідразинів з кетонами на основі ацетилену, бета-кетоестерами [32].

Більш селективною напрямленістю характеризуються реакції гідразину з етиновими кетонами, β -кетоестерами, чи з бета- R - α,β -ненасиченими кетонами якщо замісник R група, що легко йде.

Для нашого дослідження максимально важлива окисна трансформація заміщених піразолінів в піразоли, тому, що ця реакція регіоселективна, причому під дією окисників утворюються розчини кольорів від фуксин-червоного до синього кольору – реакція Кнорра.

Вченим Прагстом було доведено, що в реакції окиснення арилпохідних піразолінів спочатку утворюється катіон радикал I, подальше трансформування якого проходить за кількома шляхами, що схематично

зображено на рисунку 1.3. Напрями реакцій залежать від розподілу електронної густини, а також від положення замісників [33].

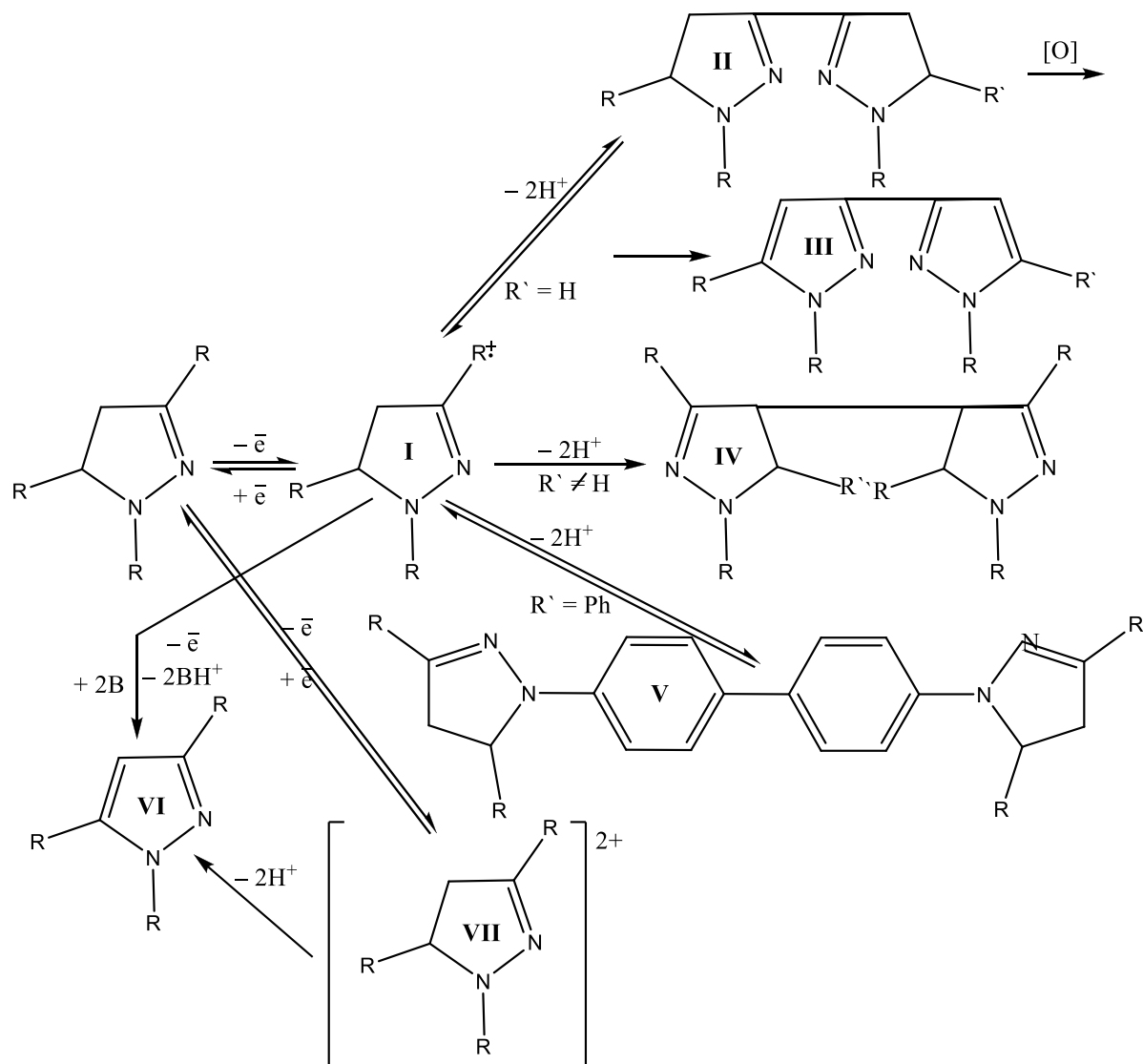


Рисунок 1.3 – Механізми окиснення піразолінів

Якщо замісник в положенні 3 гетероциклу відсутній, має місце димеризація з утворенням сполук II і III (див. рисунок 1.3). Для 1-феніл-3,5-діарил-2-піразоліну конкурують реакції утворення речовин IV, V та VI, серед яких переважає димеризація до сполуки V (див. рисунок 1.3). Синтез V здійснений суто хімічною реакцією.

В основному розчинникові швидкість синтезу піразолу VI зростає. Це головний процес, якщо пара-положення 1-фенілу зайняте. Але в присутності там нітрогрупи – сильного електронакцептора, катіон-радикал стає не стабільним, що призводить до утворення і піразолів VI, і димерів V. Однак: наявність в цьому ж положенні електрондонора призводить до стабілізації катіон-радикалів, і тому при повторному відщепленні електрона утворюється малостійкий бікатіон VII, здатний до окиснення в піразол VI, що показано на рисунку 1.3.

Причиною утворення 1-(4-нітрофеніл)-, а не нітрузо-похідних, як в N,N-диметиланілінів, є достатньо висока спорідненість цього типу піразолінів до утворення катіон-радикалу.

Звичайна дегідрогенізація чи хімічне окиснення тріарилпіразолінів в піразоли проходить з різноманітними окисниками. Проте, не існує універсальних методик, які б забезпечували незалежно від будови піразолів їх високий вихід. Вдалим прикладом є реакція дегідрогенізації в присутності сірки чи селену, хоча і вона ускладнена побічними процесами перегрупування [34].

Фотохімічні реакції окиснення мають проходити з полярними розчинниками і барвниками для фотосенсибілізації. При цьому досягаються високі виходи піразолів. Хоча, як вже неодноразово зазначалося нами, піразол завжди має забруднення побічними речовинами, природа яких безпосередньо залежить як від розташування замісника в ядрі гетероциклу, так і від розчинника. Із аналізу наукової інформації випливає, що на сьогоднішній час пошук найбільш ефективних загальних методик окиснення заміщених піразолінів є актуальним завданням.

Як вже зазначалося, наукові відомості про піразоліни та піразоли рядів імідазолу та бензімідазолу мають уривчастий і несистемний характер. Комплексна інформація про фізичні, хімічні та фізико-хімічні властивості піразолінів та піразолів бензімідазольного та імідазольного рядів в наукових джерелах відсутня.

Тому мета цієї роботи полягає у вивченні специфічного впливу гетероциклічних ядер імідазолу та бензімідазолу на синтез, будову, фізичні, хімічні та фізико-хімічні властивості похідних піразолінів та піразолів.

В процесі виконання роботи слід вирішити наступні задачі:

- провести огляд джерел науково-технічної інформації з теми дипломної роботи;
- підібрати і відпрацювати оптимальні методики синтезу піразолінів і методики перетворення їх на піразоли;
- провести квантово-хімічні розрахунки будови і спектрально-люмінесцентних характеристик синтезованих піразолінів і піразолів;
- підтвердити склад досліджуваних піразолінів і піразолів;
- дослідити спектральні характеристики піразолінів і піразолів;
- дослідити люмінесцентні властивості піразолінів і піразолів для виявлення найбільш ефективних люмінофорів цих груп.

2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Методи дослідження

Методи дослідження, використані в кваліфікаційній роботі теоретичні і експериментальні: аналіз джерел науково-технічної інформації, квантово-хімічний аналіз, органічний синтез, препаративні методи розділення, очищення та концентрування, елементний аналіз, люмінесцентний аналіз, спектроскопія протонного магнітного резонансу.

Квантово-хімічні розрахунки проводили з використанням програмного пакету NW Chem. Молекулярна геометрія речовин була оптимізована за методом функціоналу електронної густини DFT Density Functional Theory за розрахунковою схемою 3lyp/cc-pvdz [36].

Для встановлення наявності внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, були проведені розрахунки в рамках теорії атомів в молекулі АІМ Бейдера. Електронні спектри і характер перерозподілу електронної густини в молекулах речовин при переході їх у збуджений стан були модельовані у рамках наближення Excited State Structural Analysis ESSA, у яких проводиться розрахунок спеціальних квантово-хімічних показників.

2.1.1 Методи розділення, очищення, концентрування

Тонкошарова хроматографія/ТШХ є методом аналізу та розділення сумішей речовин, в основу якого покладена різна здатність розділюваних речовин сорбуватися тонким шаром сорбенту – т.з. нерухомою фазою, що відбувається при руху по ньому рухомої фази – розчинника.

Найчастіше як сорбент використовують алюміній оксид, силікагель, кизельгур, целюлозу, поліаміди, мінеральні органічні йоніти, йонообмінну синтетичну смолу.

Як рухому фазу використовують такі розчинники: з органічних – найчастіше кетони, феноли, спирти, а також їхні суміші.

Метод тонкошарової хроматографії дає змогу ідентифікувати та розділити речовини та їхні суміші кількістю близько 10^{-9} – 10^{-6} г, проводити аналіз з наважки порядку 10^{-6} г.

В процесі органічного синтезу контроль за перебігом реакції і чистотою добутих речовин проводився з використанням методів тонкошарової хроматографії і пластин Silufol UV 256.

Як елюент були використані суміші гексан – ацетон (один до одного), бензен – етилацетат (один до одного), гексан – трихлорометан (один до одного), а також трихлорометан.

В разі потреби у повному розділенні фаз використовують фільтрування. Зазвичай його здійснюють через лійки, у які вкладають складчасті фільтри таким чином, щоб готовий фільтр був на один сантиметр нижчим за краї лійки. Цей спосіб фільтрування застосовують для відділення грубодисперсної фази осадів або у разі використання фільтрату або маточного розчину.

Перекристалізація є одним з найбільш важливих методів, які служать для очищення твердих речовин в лабораторних і промислових умовах. Цей метод базується на різних значеннях розчинностей речовин в залежності від температури. Для того щоб перекристалізувати забруднену домішками речовину, її розчиняють при нагріванні в відповідному розчиннику та одержують насичений розчин з неї. Далі гарячий розчин відфільтровують, чим звільняють його від нерозчинних домішок, а далі фільтрат охолоджують.

В процесі охолодження насиченого розчину очищеної речовини розчинність її зменшується. При цьому певна частка розчиненої речовини випадає в осад, який містить значно менше домішок, ніж вихідна забруднена речовина. Метод кристалізації може бути застосований для очищення речовин, у яких розчинність суттєво збільшується із зростанням температури.

Щоб перекристалізувати речовини, в яких розчинність не суттєво залежить від температури, застосовують методи висолювання. Для цього до розчину такої сполуки додають певні хімічні речовини, котрі істотно понижують розчинність речовини, яка кристалізується.

Перегонкою називається процес розділення, що застосовується для багатокomпонентних сумішей рідин на окремі фракції, котрі відрізняються за складом. В результаті випаровування над поверхнею рідини устанавлюється певний тиск пари, а також рівновага між рідиною і паром. При підвищенні температури над рідиною пружність пари збільшується, а в точці, коли тиск пари зрівняється із зовнішнім тиском, рідина починає кипіти.

Процес перегонки базується на різниці у складі суміші рідини та пари, яка утворюється з неї. Цей процес відбувається шляхом часткового випаровування рідини й конденсацією пари.

Дистилят або відігнана фракція в процесі збагачується на більш леткий низькокиплячий компонент і виокремлюється після завершення конденсації. В той самий час менш леткий висококиплячий компонент залишається у невідігнаній рідині.

Перегонку в органічному синтезі широко застосовують з метою очищення й виділення органічних речовин.

Екстракція або витяжка – є переведенням речовини з одної фази (рідкої або твердої), у якій ця речовина розчинена чи суспендована, в другу рідку фазу. Процес екстракції проводять з допомогою вибраних розчинників, які називаються екстрагентами.

Витяжку речовин розчинником використовують для очищення й концентрування одної речовини або ж для очищення й розділення усіх компонентів в суміші [37].

2.1.2 Інструментальні методи дослідження

Елементний аналіз /CHNSO/ або елементний мікроаналіз, або елементний аналіз органічних речовин – це метод якісного та кількісного аналізу, який дає змогу визначати наявність та кількість карбону С, гідрогену Н, нітрогену N, сульфуру S та кисню О в зразку органічної речовини.

Це надійний та економічний метод оцінки ступеню чистоти й хімічного складу органічних сполук. Його можна застосовувати для аналізу зразків різних типів: твердих, рідких, летких і в'язких речовин. Маючи вміст органогенних елементів, також можна визначити структуру досліджуваного зразка. Хімічні показники органічних речовин можуть бути використані в подальших наукових дослідженнях.

Елементний аналіз є високонадійною аналітичною процедурою, котра знаходить широке застосування не лише в органічному синтезі, але й в різних галузях з метою вирішення широкого спектра завдань. Найбільш поширений метод в елементному аналізі CHNSO базується на спалюванні зразка.

Спалювання здійснюють у спеціальному пристрої – елементному аналізаторі. В процесі спалюванні зразок органічної речовини перетворюється на суміш газів, яка включає елементи С, Н, N, S. Далі до продуктів згоряння – вуглекислого газу, нітроген діоксиду, водяної пари, сірчастого газу тощо – застосовують методи газової хроматографії з метою визначення відсоткового співвідношення елементів в вихідному зразку органічної речовини.

Встановлення вмісту С, Н, N, S можна здійснювати одночасно. Аналіз на вміст кисню виконується часто на другому етапі з допомогою піролізу. Дослідження проводили на універсальному елементному аналізаторі Inductar EL cube.

Елементний аналіз на вміст азоту виконували за методом Дюма, який є волюмометричним методом визначення вмісту нітрогену в органічних

сполуках. Метод полягає в спалюванні органічної речовини, унаслідок чого виділяється вільний азот, а також суміш оксидів, що відповідають основним елементам-органогенам: діоксидів сульфуру та карбону, а також водяної пари.

Газову суміш потрібно пропустити крізь розчин лугу, в якому розчиняються усі складові суміші, крім азоту. Об'єм азоту вимірюють спеціальним приладом – волюметром або азотометром, і на підставі цього можна розрахувати вихідний вміст нітрогену у речовині.

Таким чином, точну наважку досліджуваної органічної речовини вносять до кварцевої трубки. В трубці речовина змішується з оксидом купруму CuO , який є змінним наповнювачем і прожарюється за $550 - 650\text{ }^\circ\text{C}$. В це саме місце для більш повного розкладання можна додавати каталізатори та невелику кількість кисню.

Після поглинання усіх газів залишається лише вільний азот, об'єм якого й вимірюється.

Незаперечною перевагою методу визначення Дюма посеред інших способів визначення нітрогену є його експресність – в сучасних автоматичних аналізаторах кількісне визначення проводять протягом кількох хвилин. Проте точність аналізу залежить від низки факторів: кількості утворених побічних продуктів, котрі виходять з камери спалювання, герметичності приладів, чистоти газу-носія [38].

ЯМР¹H – протонний магнітний резонанс – це фізичний метод дослідження речовин в органічній хімії. Він використовується для встановлення хімічної будови молекули. ЯМР¹H є підвидом методу ядерного магнітного резонансу на ядрі нукліда протію ¹H.

Методи ЯМР¹H ґрунтуються на дослідженні резонансного переходу між рівнями Зеємана ядерних спінових систем. Зеєманівські рівні – це не власні енергетичні рівні системи як, до прикладу, коливальні або електронні – вони утворюються лише в зовнішньому магнітному полі.

Метод ЯМР¹H застосовують при дослідженні речовин, котрі мають магнітні ядра із не нульовим спіном ¹H, тобто на протонах. Цей метод використовують для досліджень структури органічних речовин, тому що атоми гідрогену H є майже у всіх органічних молекулах, а нуклід ¹H протій є основним ізотопом елементу гідрогену.

Умова наявності ядерного магнітного резонансу: для здійснення переходу поміж зеєманівськими рівнями на досліджуваній зразок речовини, котрий розміщений у сталому магнітному полі, потрібно діяти змінним магнітним полем, котре за величиною енергії співмірне із різницею енергії зеєманівських рівнів. Причому напрямок осцилюючого магнітного поля має бути перпендикулярний до напрямку сталого магнітного поля. Для отримання змінного магнітного поля застосовують котушку високої частоти, у якій генерують електромагнітне випромінювання потрібних частот.

Отже суть ЯМР¹H така: якщо частота електромагнітного випромінювання співпадає із частотами прецесії ядра, тоді з'являється когерентна взаємодія ядра із змінним магнітним полем, яка призводить до обмінів енергією в разі неоднакових заселеностей спінових станів та до абсорбції / емісії енергій осцилюючого поля. При цьому важливо, що змінне магнітне поле має бути перпендикулярне до сталого. Так як змінне магнітне поле одержується генеруванням електромагнітного випромінювання діапазону радіочастот, то методи ЯМР¹H також називаються радіо-спектроскопією. На відміну від решти фізичних методів дослідження – обертальної, коливальної, електронної спектроскопії, в методах ЯМР¹H проходить взаємодія речовини із магнітними складовими електромагнітного випромінювання.

Способи реєстрації спектрів ЯМР¹H: в умовах ЯМР¹H можливі наступні головні способи для реєстрації спектрів: 1) при сталому значенні інтенсивності сталого магнітного поля виконують розгортку за частотою – з поступовою зміною частоти змінного магнітного поля; 2) при сталому

значенні частот змінного магнітного поля виконують розгортку за полем – з поступовою зміною напруженості сталого магнітного поля.

Спектр ЯМР¹H в цій роботі виміряний на приладі Varian VX-200 Mercury з частотою ~ 200 МГц із розчинником DMSO-D₆, і внутрішнім стандартом тетраметилсиланом.

У методі ЯМР¹H-спектроскопії у якості еталону використовують Si(CH₃)₄ тетраметилсилан (ТМС). Ця речовина має низку переваг: в її молекулі всі ядра протію ¹H хімічно еквівалентні, тобто однаково екрановані; електронна густина, яка оточує ядра протію ¹H у тетраметилсилані, є досить високою: ось чому сигнали протонів більшості інших речовин відповідають більш низьким частотам і зміщені у один бік від тетраметилсилану; вміст атомів H гідрогену в тетраметилсилані є досить значним. Тому для достовірної реєстрації сигналу тетраметилсилану його вміст в зразку може бути незначним приблизно 5 %. Крім цього, тетраметилсилан – це досить інертна сполука і за звичайних умов не реагує із більшістю органічних речовин [39].

Флуоресцентний аналіз базується на явищі люмінесценції – свіченні речовини, котре виникає в результаті поглинання нею енергії збудження. Люмінесценція є надмірним випроміненням порівняно із тепловим випроміненням тіл за певної температури. Короткочасна люмінесценція, що затухає після видалення джерела її збудження, називається флуоресценцією.

Тривалість флуоресценції перевищує період світлових коливань в межах від 10⁻¹⁰ секунди до кількох годин. Люмінесценція спостерігається в видимій, інфрачервоній та ультрафіолетовій ділянках спектра.

Вихід люмінесценції є кількісною характеристикою ефективності трансформації збуджуючого світла в світло люмінесценції і є відношенням енергії, випроміненої речовиною, до поглинутої енергії збудження, за рахунок якої і виникає люмінесценція. Вихід люмінесценції залежить від довжини хвилі збуджуючого світла, концентрації речовини, що люмінесціює, концентрації домішок, температури. Зменшення величини виходу

люмінесценції під впливом цих чинників називається гасінням люмінесценції. При концентрації, котра сягає граничної концентрації, настає т.з. концентраційне гасіння.

Спектри поглинання і флуоресценції підпорядковуються правилу Стокса – Ломмеля: спектр випромінення і його максимум в порівнянні зі спектром поглинання та його максимумом завжди зсунутий у бік довгих хвиль. За правилом Левшина, спектри поглинання і люмінесценції виявляються дзеркально симетричними відносно прямої, котра проходить перпендикулярно до осі довжин хвиль через точку перетину обох спектрів.

У найпростішому випадку якісний флуоресцентний аналіз проводять за кольором випромінення. Кількісний аналіз базується на залежності інтенсивності люмінесценції розчинів від концентрації речовини. На ділянці $10^{-7} - 10^{-4}$ моль/л ця залежність лінійна. На інтенсивність флуоресценції впливають природа речовини; температура – з підвищенням температури вихід та інтенсивність флуоресценції зменшуються – т. з. температурне гасіння люмінесценції; неоднозначно впливає присутність сторонніх речовин.

Прилади, за допомогою яких вимірюють інтенсивність флуоресценції – флуориметри. Флуориметр складається з джерела світла – ртутно-кварцевих ламп; світлофільтрів: первинних, котрі пропускають світло в ділянці спектра збуджуючого випромінення, у якій поглинає досліджуваний зразок, і вторинних – які пропускають світло в тій ділянці спектра, в якій випромінює досліджуваний зразок при флуоресценції; приймача випромінення – фотоелемента [38].

Спектри флуоресценції в роботі виконували в ацетонітрильних розчинах на спектрофлуориметрі Hitachi U-3210.

2.2 Матеріали та реактиви. Методики синтезу

Бензол C_6H_6 – органічна речовина, що застосовується як неполярний розчинник, а також як реагент і є рідиною з характерним запахом. Молекулярна маса бензолу 78 г/моль, густина 0,88 г/мл, плавиться при температурі 5,5 °С, кипить при температурі 80,1 °С, практично не розчинний в воді: при 15 °С лише 1,8 г/л, діелектрична проникність 2,3, в'язкість при 20 °С 0,652 Па·с, показник заломлення 1,5011, дипольний момент дорівнює нулю. Бензол є досить стабільною та хімічно інертною речовиною.

Гексан C_6H_{14} – представник гомологічного ряду насичених вуглеводнів, який є безбарвною рідиною з ледь відчутним запахом бензину, молекулярною масою 86 г/моль, густиною 655 г/л, показником заломлення 1,3750/ 20 °С, температурою кипіння 68 °С і плавлення –95 °С.

Натрій гідроксид NaOH – технічна назва їдкий натр являє собою безбарвну кристалічну гігроскопічну речовину, яка у відкритому вигляді розпливається, їдка речовина, хімічно чистий.

Етанол $C_2H_5OH/EtOH$ – одноатомний спирт, безбарвна легкозаймиста рідина, що має спиртовий запах, токсичний, має наркотичну дію, молярна маса 46 г/моль, густина 0,79 г/мл за 20 °С, температура плавлення 114,1 °С, температура кипіння 78,3 °С, змішується з водою в будь-яких кількостях.

Ізопропіловий (втор-пропіловий) спирт $CH_3CH(OH)CH_3$ – одноатомний спирт, безбарвна рідина, токсичний, має наркотичну дію. Має густину при 20 °С 0,78 г/мл, температуру плавлення 98,5 °С, температуру кипіння 82,4 °С, змішується з органічними розчинниками і водою.

Диметилсульфоксид DMSO / $(CH_3)_2SO$ – є безбарвним рідким висококиплячим високополярним апротонним розчинником. DMSO- d_6 – це дейтерований ДМСО, який широко застосовують в методах ядерно-магнітнорезонансної спектроскопії органічних молекул. DMSO- d_6 можна синтезувати шляхом заміни атомів 1H з DMSO на атоми 2D при нагріванні в

важкій воді з основним каталізатором. Повністю змішується з водою, і з низкою органічних розчинників. Температура плавлення 18,5 °С, температура кипіння 189 °С, дипольний момент 3,96.

Фенілгідразин $C_6H_8N_2$ – похідна гидразину, в якому один атом водню заміщений на фенільну групу, молярною масою 108,1417 г/моль, густиною 1,0986 г/см³, є рідиною жовтого кольору, розчинний у воді, етанолі, бензолі, діетиловому етері, хлороформі; є слабкою основою з pK_a 8,8. З водою утворює гідрат з температурою плавлення 24,1 °С. Розкладається при температурі понад 300 °С на бензол, анілін, азот, амоніак. Легко окиснюється на повітрі. Фенілгідразин добувають діазотуванням аніліну з наступним відновленням сульфідом натрію. Фенілгідразин – сильна отрута, що викликає руйнування еритроцитів та лейкоцитів крові, на шкірі викликає екзему.

Хлоридна кислота або також соляна кислота – є розчином газу хлорводню HCl в воді. Це типова кислота і належить до найбільш сильних кислот. Концентрована хлоридна кислота містить 37 відсотків HCl, її густина становить 1,19 г/см³. Хлоридна кислота має різкий запах, димить на повітрі внаслідок виділення газуватого гідрогенхлориду. Технічна кислота має жовтуватий колір через домішки головним чином солей феруму. Азеотропна суміш кислоти містить 20,2 % HCl і кипить при 109,7 °С.

Спирт ізоаміловий 3-метил-бутан-1-ол – одноатомний спирт із хімічною формулою $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$. В'язка прозора рідина, що має різкий неприємний запах. Молярна маса 88,148 г/моль, температура кипіння 132,1 °С, густина 0,814 г/см³ при 20 °С, добре розчинний в ацетоні, діетиловому етері, етанолі, в'язкість 3,692 мПа·с. Токсичність в 10 – 15 разів перевищує токсичність етилового.

Ацетонітрил $CH_3C\equiv N$ – це нітрил оцтової кислоти, молярна маса 41,05 г/моль, густина 0,786 г/см³, температура плавлення –45,7 °С, розчинність в воді повна при 20 °С. За кімнатної температури є безбарвною, летючою з слабким неприємним ефірним запахом рідина.

Етилацетат або етиловий естер оцтової кислоти – це речовина, що має хімічний склад $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ і за звичайних умов це безбарвна рідина з приємним фруктовим ароматом, добре розчинна в воді, необмежено змішується із етанолом. Молярна маса 88,106 г/моль, густина 0,9003 г/см³ при 20 °С, температура плавлення –83,8 °С, температура кипіння 77,11 °С, діелектрична проникність 6,081 при 20 °С, показник заломлення 1,3723 при 20 °С, в'язкість 0,423 мПа·с, дипольний момент 1,78, стандартна ентальпія утворення –479,3 кДж/моль (рід.), –443,6 кДж/моль (газ), абсолютна стандартна ентропія 257,7 Дж/(моль·К) (рід.), 362,8 Дж/(моль·К) (газ), теплоємність 170,7 Дж/(моль·К) (рід.), 113,6 Дж/(моль·К) (газ).

Хлороформ – є безбарвною низькокиплячою рідиною, що має специфічний солодкуватий запах, розчинний в органічних розчинниках, а в воді майже нерозчинний, кипить при 61,5 °С, азеотроп з етанолом 4 % і водою 3,5 % кипить при 55,5 °С; з водою 2,2 % – при 56,1 °С. Хлороформ використовують як розчинник.

Оксид марганцю (IV) або манган (IV) оксид MnO_2 являє собою кристалічний парамагнітний порошок темно-коричневого (чорного) кольору, нерозчинний у воді. Молярна маса 86,9368 г/моль, густина 5,026 г/см³, стандартна ентальпія утворення –520,9 кДж/моль, абсолютна стандартна ентропія 53,1 Дж/(моль·К), теплоємність, 54,1 Дж/(моль·К). Виявляє слабкі амфотерні властивості. Застосовується як окисник і каталізатор [35].

Методики синтезу речовин 1 – 3: для виконання синтезу ми брали відповідний 1-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-арил-2-пропен-1-он з розрахунком кількості 0,02 моль і розчиняли при нагрівні в етанолі, додавали арил гідрозин також у кількості 0,02 моль і кілька крапель хлоридної кислоти. Суміш кип'ятили до початку виділення осаду і залишали наніч.

Осад, що випав відфільтровували і кристалізували з етанолу.

Властивості синтезованих тріарилпіразолінів наведені в таблицях 3.1., 3.3, 3.6 – 3.8.

Методики синтезу речовин 4 – 6: для синтезу імідазольних похідних піразоліну розчиняли при нагріванні 5,6 ммоль відповідного халколу у 35 мл етанолу. До приготованого розчину додавали близько 0,6 г або таку саму кількість – 5,6 ммоль фенілгідразину і 5 – 6 крапель п'ятивідсоткового розчину лугу.

Суміш нагрівали при кипінні. Ступінь перетворення реагентів контролювали, користуючись методом тонкошарової хроматографії. Осад, що випав, відфільтровували і кристалізували з ізоамілового спирту.

Властивості синтезових тріарилпіразолінів наведені в таблицях 3.2, 3.3, 3.8.

Методики синтезу речовин 7 – 9: для одержання 1-Н-піразолів брали відповідні 4,5-дигідро-1Н-піразоли 1 – 3 у кількостях 0,01 моль і розчиняли їх в бензені, додавали 2 г активного діоксиду мангану і кип'ятили протягом двох – п'яти годин до повного перетворення вихідної речовини. Контроль за перетворенням здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Розчинник випаровували насухо, а кристалізацію продукту реакції викликали шляхом додавання невеликої кількості ізопропілового спирту. Кристали очищували кристалізацією з етанолу.

Властивості синтезових піразолів наведені в таблицях 3.4, 3.5 – 3.7, 3.9.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Похідні 2-піразоліну, а саме, його арилзаміщені є значною мірою привабливими у практичному й теоретичному сенсах. У першому розділі роботи було зазначено, що 3,4-дигідропіразоли є однією з максимально ефективних груп люмінофорних речовин із широкою ділянкою флуоресценції, високим квантовим виходом люмінесцентного випромінювання, низким рівнем токсичності [2].

Останніми десятиліттями вченими була звернута увага на фізіологічну активність 2-піразолінів.

Із одного боку 3,4-дигідропіразоли є недостатньо фотостійкими, але з іншого боку, вони є досить доступними, і є можливість введення широкого діапазону замісників у їхні молекули, вибору умов їх добування й використання, а саме, температури, реакції середовища, добавок сенсibilізаторів.

Головний фотохімічний процес, що відповідає за низьку фотостабільність 2-піразолінів, є їх окиснення у піразоли. Однак піразоли також привертають інтерес науковців як у якості фізіологічно активних речовин, так і у якості люмінофорів з випромінюванням у більш високочастотній в порівнянні з 2-піразолінами ділянці спектра.

Таким чином, 2-піразоліни, які є похідними халконів бензімідазольного та імідазольного рядів, є об'єктами дослідження в цій роботі.

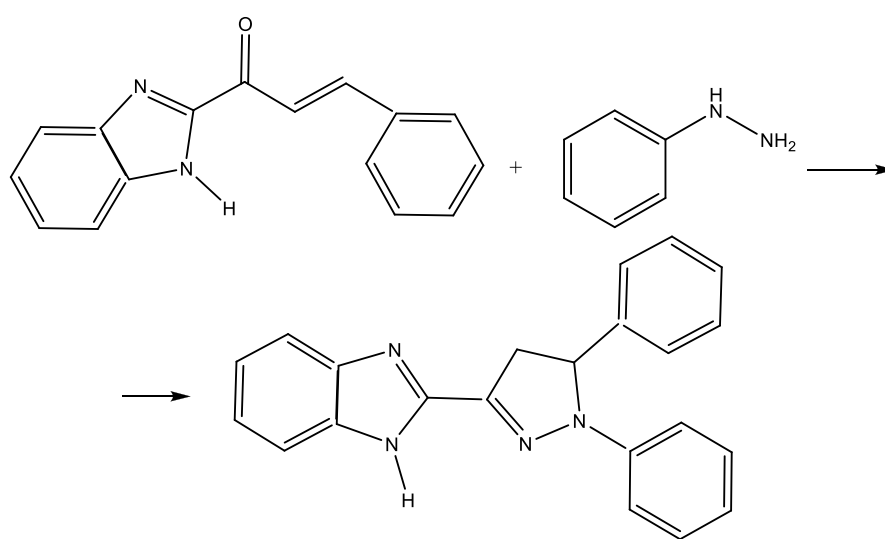
3.1 Синтез заміщених піразолінів

Синтез арилпохідних 2-піразоліну із відповідних арилгетерильних ненасичених кетонів і фенілгідрозину був проведений в умовах як кислотного, так і лужного каталізу.

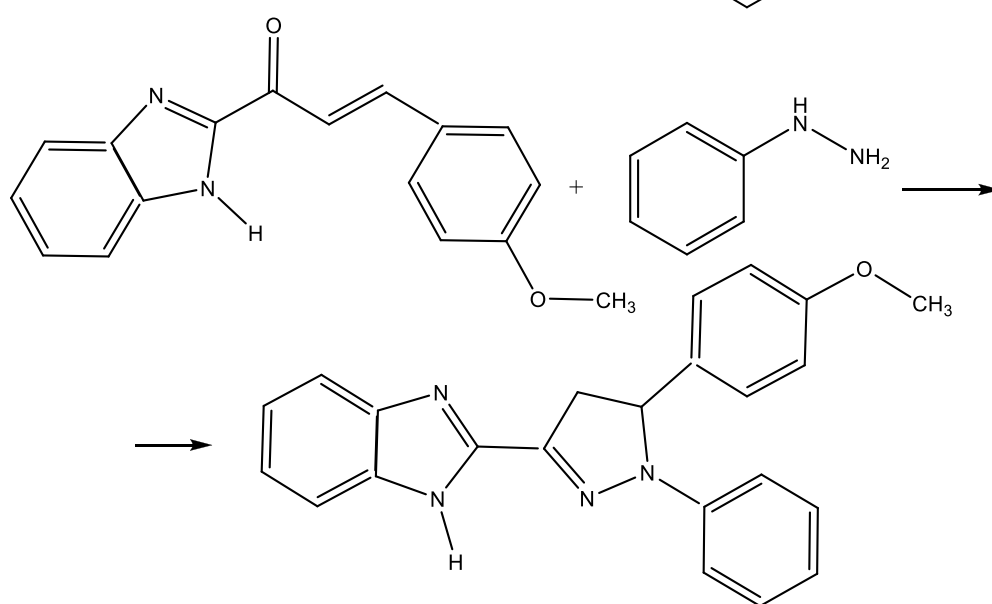
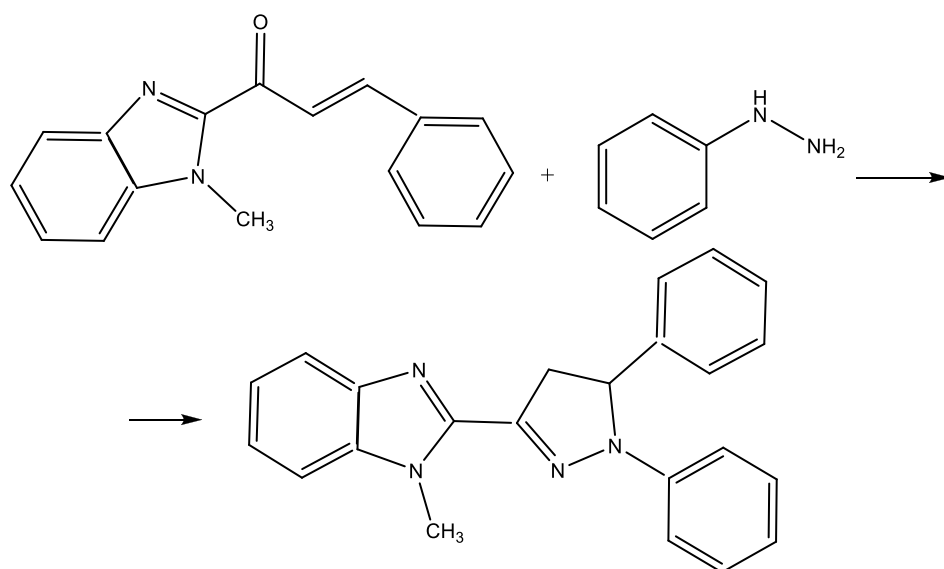
Було встановлено, що халкони бензімідазольного ряду за умов лужного каталізу, хоча й реагують із фенілгідразином, проте вихід цільових продуктів є вкрай низьким, а також ці продукти значною мірою забруднені домішками невідомого походження. Так само ця реакція перебігає і за присутності органічних основ у якості катализаторів: піперидину, тріетиламіну тощо. Проте в спиртовому середовищі з каталітичними добавками соляної кислоти реакція єнонів, за схемами (3.1), (3.2) (3.3), наведеними нижче, проходила задовільно, з виходами 45–75 %.

Ми брали відповідний 1-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-арил-2-пропен-1-он у кількості 0,02 моль і розчиняли при нагрівнні в етанолі, додавали арилгідразин також у кількості 0,02 моль і кілька крапель хлоридної кислоти. Суміш кип'ятили до початку виділення осаду і залишали наніч. Осад, що випав відфільтровували і кристалізували з етанолу.

Таким чином, в ході проведення синтезу 2-піразолінів бензімідазольного ряду були одержані сполуки: **1** – (3-(2-бензімідазоліл)-1,4-дифеніл)-2-піразолін; **2** – (3-(*N*-метил-2-бензімідазол-іл)-1,4-дифеніл)-2-піразолін; **3** – (3-(2-бензімідазоліл)-4-(4-метоксифеніл)-1-феніл)-2-піразолін; дані елементного аналізу яких наведені в таблиці 3.1.



(3.1)

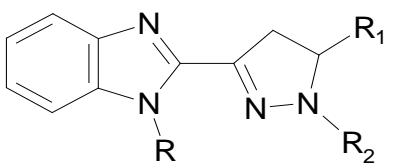


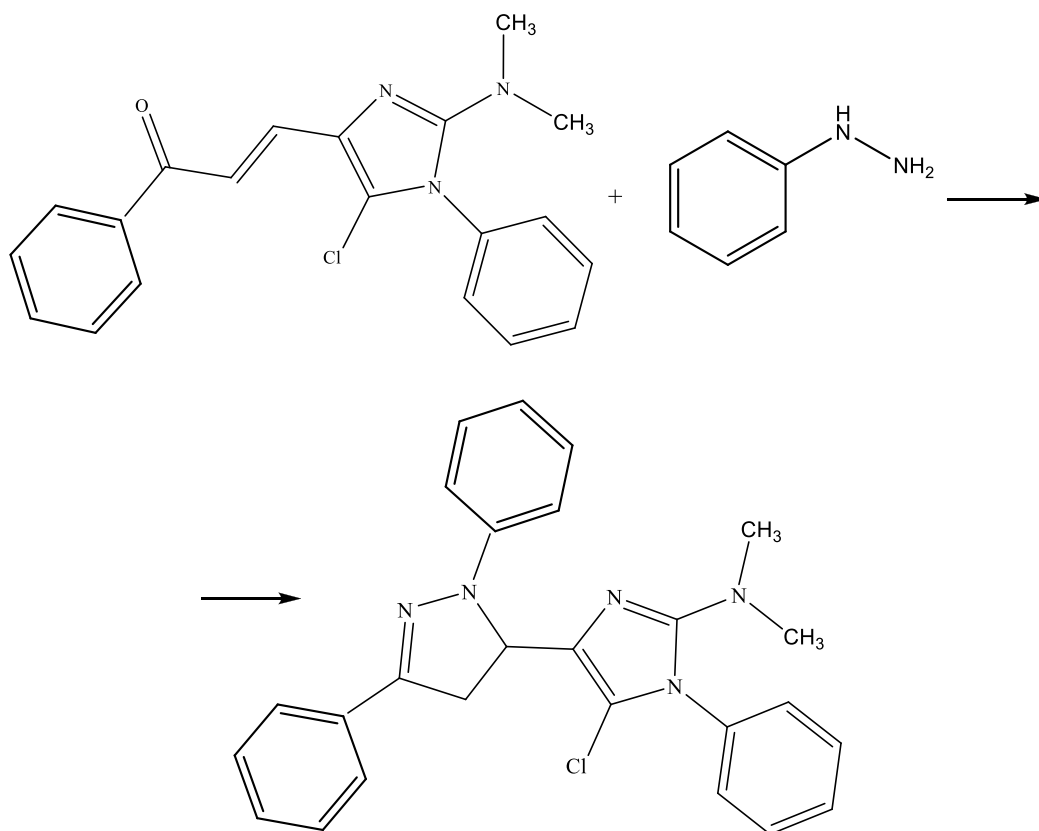
Також були синтезовані похідні 2-піразоліну на основі імідазольних аналогів халконів. У такому випадку імідазольний радикал потрапляє у положення 5 піразолінового гетероциклічного ядра, котре не являється супряженим із його головною π -системою. Це означає, що він суттєво не впливає на спектроскопію молекул 2-піразолінів. Синтез проводили в кислотному середовищі, що описано в другому розділі. Жодних побічних продуктів виявлено не було.

Для синтезу імідазольних похідних піразоліну розчиняли при нагріванні 5,6 ммоль відповідного кетону у 35 мл етанолу. До приготованого розчину додавали близько 0,6 г або також 5,6 ммоль фенілгідразину і 5 – 6 крапель п'ятивідсоткового розчину лугу.

Суміш нагрівали при кипінні. Ступінь перетворення реагентів контролювали, користуючись методом тонкошарової хроматографії. Осад, що випав, відфільтровували і кристалізували з ізоамілового спирту.

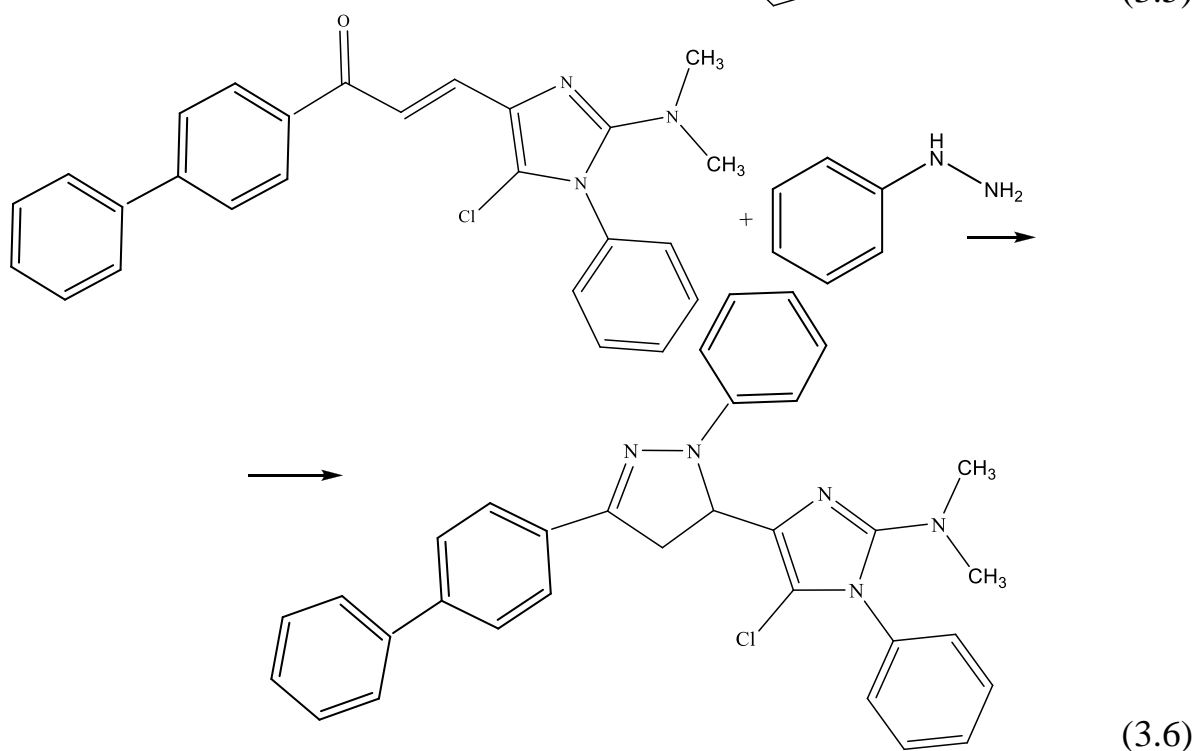
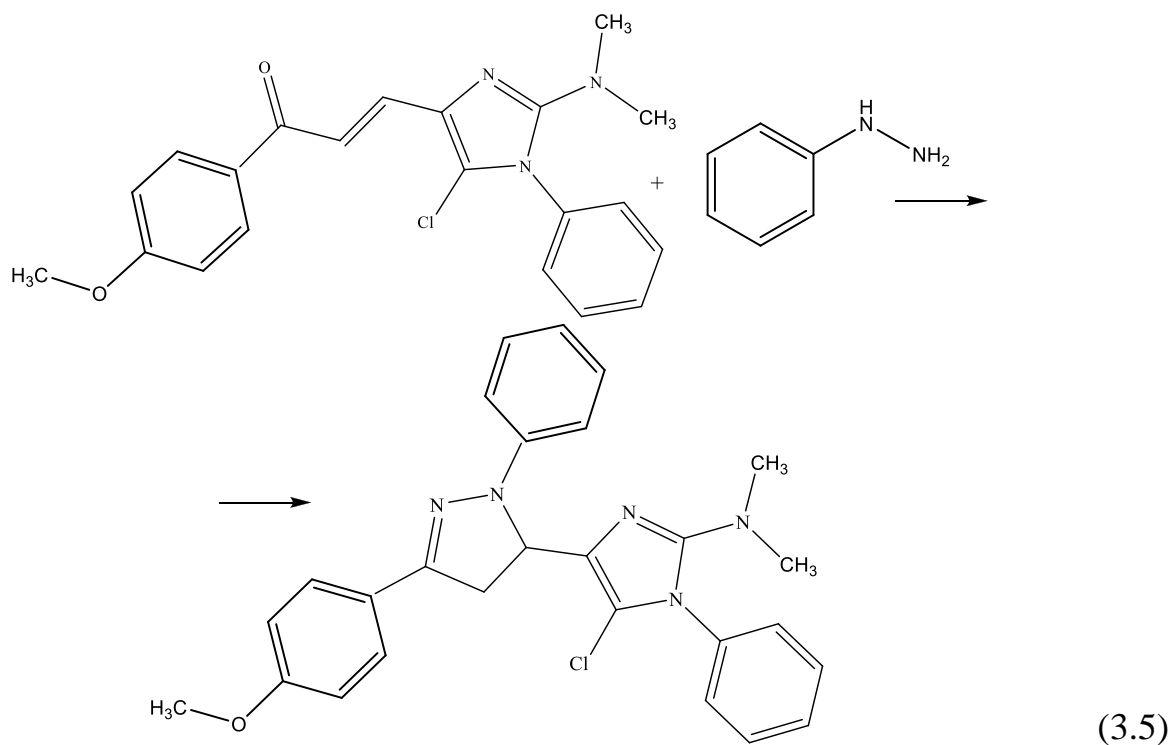
Таблиця 3.1 – Фізико-хімічні характеристики і дані елементного аналізу 2-піразолінів 1–3.

| Речовина | R | R ₁ | R ₂ | Темпе- ратура плав- лення, °С | Вихід, мас. % | Молеку- лярна формула | Практичний вміст N, % / Теоретичний вміст N, % / відносна похибка, % |
|----------|---|------------------------------------|----------------|--|------------------|--|---|
| |  | | | | | | |
| 1 | H | Ph | Ph | 250,0 | 55 | C ₂₂ H ₁₈ N ₄ | 16,59/16,56/0,18 |
| 2 | Me | Ph | Ph | 170,0 | 50 | C ₂₃ H ₂₀ N ₄ | 15,93/15,90/0,19 |
| 3 | H | 4-MeOC ₆ H ₄ | Ph | 265,0 | 55 | C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O | 15,20/15,21/0,07 |

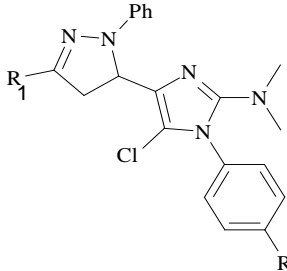


(3.4)

Реакції проходили за схемами (3.4), (3.5) (3.6), наведеними нижче. Таким чином, в ході проведення синтезу 2-піразолінів бензімідазольного ряду були одержані сполуки: **4** – [5-(2-N,N-диметиламін-4-феніл-5-хлор)-імідазоліл-1,5-дифеніл]-2-піразолін; **5** – [5-(2-N,N-диметил-амін-4-феніл-5-хлор)-імідазоліл-1-феніл-5-(4-метоксифеніл)]-2-піразолін; **6** – [5-(2-N,N-диметиламін-4-феніл-5-хлор)-імідазоліл-1-феніл-5-(4,4'-дифеніліл)]-2-піразолін; дані елементного аналізу яких наведені в таблиці 3.2.



Таблиця 3.2 – Фізико-хімічні характеристики і дані елементного аналізу 2-піразолінів 4–6.

| Речовина | R | R ₁ | Температура плавлення, °C | Вихід, мас. % | Молекулярна формула | Практичний вміст N, % / Теоретичний вміст N, % / відносна похибка, % |
|----------|---|--------------------------------------|---------------------------|---------------|--|--|
| |  | | | | | |
| 4 | H | Ph | 175,0 | 75 | C ₂₆ H ₂₄ ClN ₅ | 15,81/15,85/0,25 |
| 5 | H | 4-Me-O-C ₆ H ₄ | 179,0 | 73 | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₅ O | 14,87/14,84/0,20 |
| 6 | H | 4,4'-дифенілил | 180,0 | 47 | C ₃₂ H ₂₈ ClN ₅ | 13,55/13,52/0,22 |

Усі синтезовані гетероциклічні сполуки бензімідазольного 1 – 3 та імідазольного 4 – 6 рядів, що представлені у таблицях 3.1 і 3.2, мають в певній мірі здатність до люмінесценції, що навіть якісно підтверджує їх піразолінову будову.

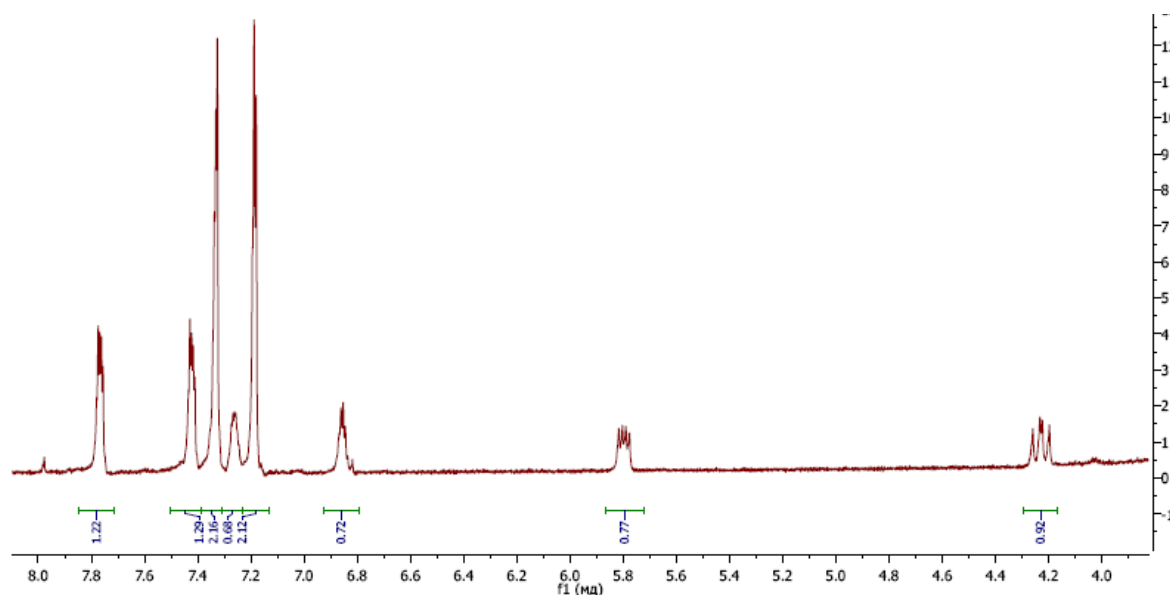
З огляду на традиційний підвищений науковий і практичний інтерес до флуоресцентної здатності 2-піразолінів, про яку наголошувалося в першому розділі цієї праці, вказані характеристики потрібно розглядати окремо.

Будова і склад усіх 2-піразолінів 1 – 6 були підтверджені в першу чергу даними елементного аналізу, що показано в таблицях 3.1 і 3.2, а також спектрами протонного магнітного резонансу ЯМР¹H, показники яких (хімічний зсув δ , мультиплетність, константа спін-спінової взаємодії J) розміщені в таблиці 3.3.

Максимально характеристичні сигнали у їхніх спектрах, що зображені на рисунках 3.1 і 3.2, є сигналами АВХ протонної системи самого циклу 2-піразоліну, а також сигнали протонівмісних замісників.

Таблиця 3.3 – Характеристики спектрів ЯМР ^1H 2-піразолінів 1–6

| 2-піразолін | Хімічний зсув, δ (м.ч.); мультиплетність; КССВ, J (Гц) |
|-------------|--|
| 1 | 3,43(1H, дд, J=11,0 J=6,4); 4,23(1H, дд, J=4,2, J=13,4); 5,80(1H, дд, J=6,4, J=6,4); 6,82-7,77(14H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 12,8 уш.с.N-H |
| 2 | 3,48(1H, дд, J=11,1, J=6,4); 3,90(3H, с, NCH_3); 4,25(1H, дд, J=4,2, J=13,4); 5,81(1H, дд, J=6,4, J=6,4); 6,93-7,88(14H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$) |
| 3 | 3,45(1H, дд, J=11,1, J=6,7); 3,75(1H, с, OCH_3); 4,30(1H, дд, J=4,2, J=13,6); 5,67(1H, дд, J=6,4, J=6,6); 6,93-7,88(13H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 12,89(1H, уш.с, NH) |
| 4 | 2,46(6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,39(1H, дд, J=7,6, J=9,1); 3,81(1H, дд, J=12,5, J=4,4); 5,27(1H, дд, J=8,1, J=4,6); 6,74-7,77(15H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$) |
| 5 | 2,47(6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,36(1H, дд., J=8,1, J=9,5); 3,78(1H, дд., J=12,5, J=4,4); 3,79(3H, с, OCH_3); 5,20(1H; дд, J=8,1, J=4,4); 6,71-7,70(14H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$) |
| 6 | 2,47(6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,44(1H, дд., J=7,6, J=9,8); 3,88(1H, дд., J=12,7, J=4,2); 5,32(1H; дд, J=8,1, J=4,9); 6,77-7,87(19H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$) |

Рисунок 3.1 – Спектр ЯМР ^1H 2-піразоліну 1 (ДМСО- d_6)

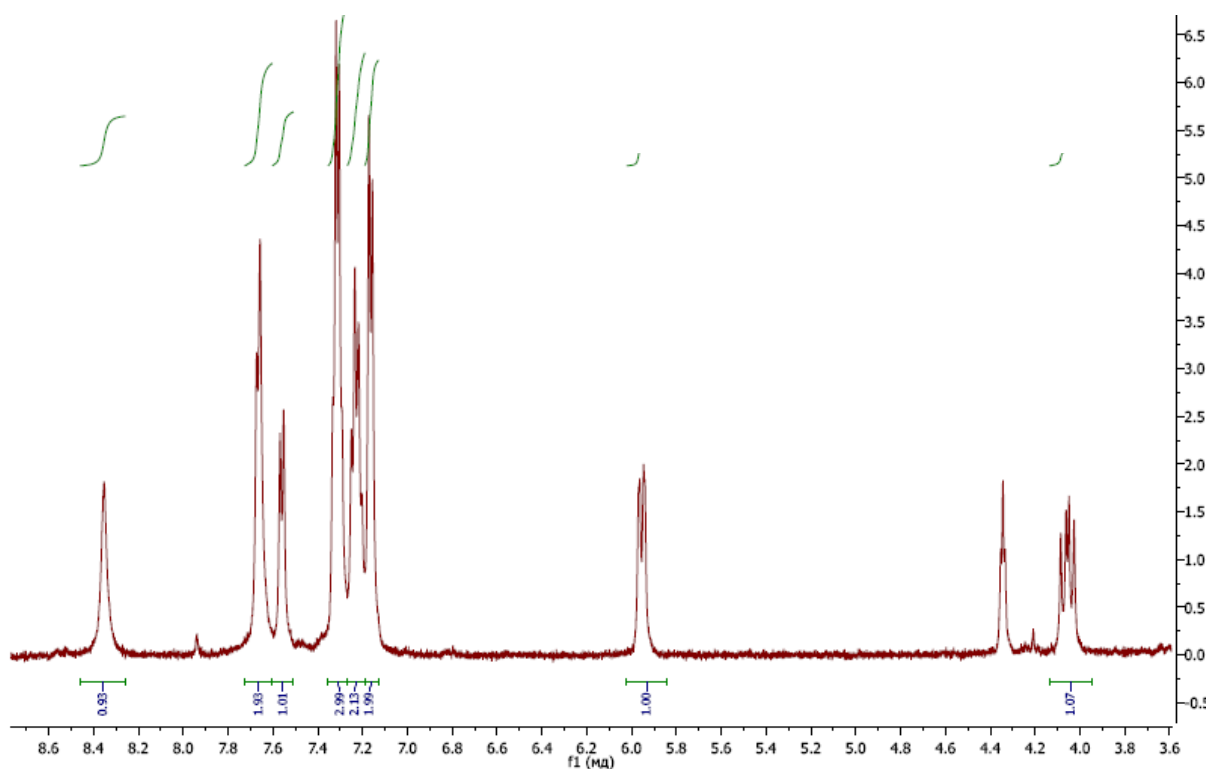


Рис. 3.2– Спектр ЯМР¹H 2-піразоліну 4 (ДМСО-d₆)

3.2 Окисна трансформація похідних піразоліну в піразоли

Науковий інтерес до піразолів як до класу органічних сполук викликаний різноманітною фізіологічною активністю їхніх навіть дуже простих похідних, а також застосуванням багатьох сполук цього гетероциклічного ряду як барвників, у тому числі харчових. Ще однією перевагою піразолів є їхня висока синтетична доступність.

Вадами піразолів є те, що вони є продуктами фотодеструкції піразолінів і зменшують спектрально-флуоресцентні показники останніх.

До того ж, традиційно вважалося, що похідні піразолу у якості люмінофорів малоперспективні через низький квантовий вихід. Однак у праці [40] представлені люмінофори ряду піразолу з квантовим виходом близько 40 – 55 %, із флуоресценцією в ближньому ультрафіолеті, тобто в частотній ділянці, де є нестача ефективних люмінофорних речовин.

Похідні піразолу практично синтезують найчастіше шляхом взаємодії гідразину чи його похідних із β -дикетонами. Через низьку диференційованість електрофільних властивостей карбонільних вуглецевих центрів у реакції спостерігається утворення суміші ізомерів.

Реакції гідразинів з ацетиленовими кетонами, β -кетоестерами, β -R- α,β -ненасиченими кетонами характеризуються більш однозначною напрямленістю, якщо R є групою, що легко відходить.

Найбільший науковий інтерес являє окисна трансформація досліджуваних 2-піразолінів у піразоли, оскільки, з одного боку, це головний процес утворення побічних продуктів у хімії і фотохімії 2-піразолінів, а, з іншого боку, в результаті реакції утворюються люмінесцентні сполуки з істотним квантовим виходом.

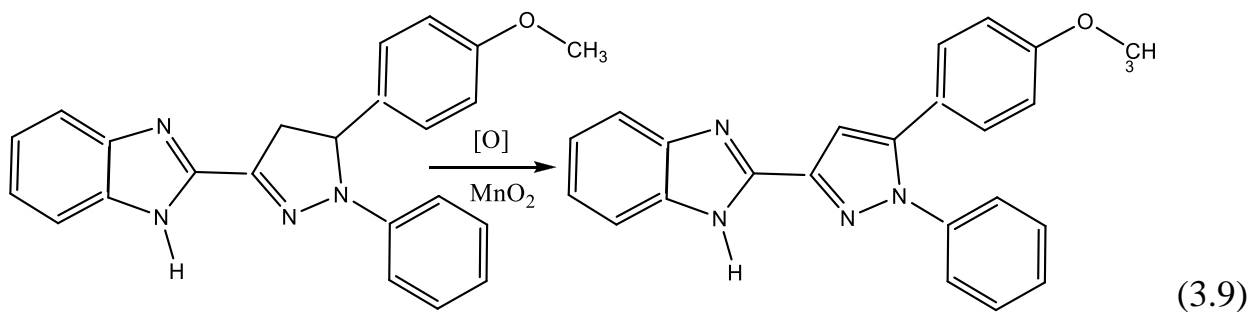
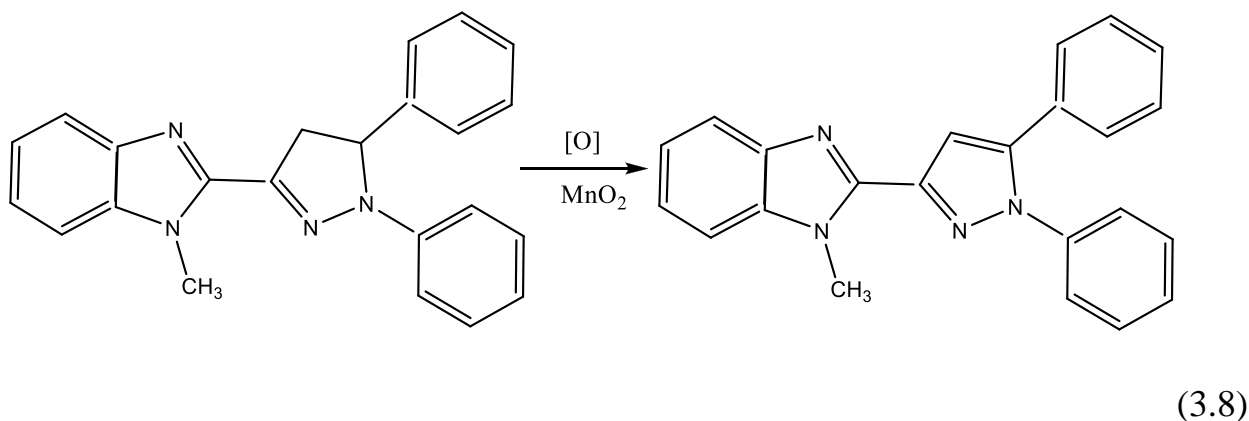
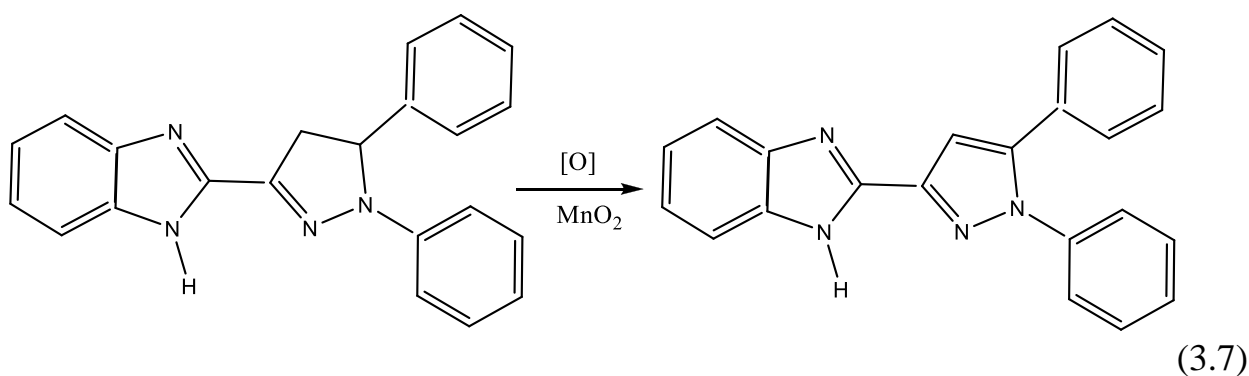
Пряме хімічне окиснення чи дегідрогенізація похідних 2-піразоліну у піразоли проаналізоване у першому розділі, що було нами і проведене: здійснене окиснення гетероциклічних похідних 2-піразоліну, а саме речовин 1–3, що описані в попередньому підрозділі.

Слід зазначити, що нами було використано у якості окисної системи манган діоксид у середовищі ароматичного органічного розчинника. Саме з допомогою цієї окисної системи досить високим виходом були одержані піразоли 7 – 9, синтез яких показаний на схемах 3.7, 3.8, 3.9, а результати синтезу підтверджені даними елементного аналізу і фізичними константами речовин, що показано в таблиці 3.4.

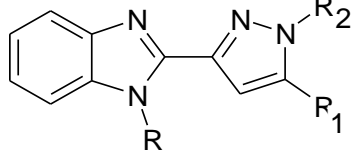
Для одержання 1-H-піразолів 7 – 9 брали відповідні 4,5-дигідро-1H-піразоли 1 – 3 у кількостях 0,01 моль і розчиняли їх в бензені, додавали 2 г активного діоксиду мангану і кип'ятили протягом 2 – 5 годин до повного перетворення вихідної речовини. Контроль за перетворенням здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Розчинник випаровували насуху, а кристалізацію продукту реакції викликали шляхом додавання невеликої кількості ізопропілового спирту. Кристали очищували кристалізацією з етанолу.

Склад і будова синтезованих речовин добре узгоджуються з даними елементного аналізу і протонного магнітного резонансу, що також показано в таблиці 3.5.

Як видно зі співставлення рисунків 3.2 і 3.3, при ароматизації п'ятичленного гетероциклу зникають сигнали протонної системи 2-піразолінового ядра, натомість з'являється синглет з δ 8,1 – 8,3 м. ч., який слід віднести до протона в положенні 5 піразольного циклу.



Таблиця 3.4 – Фізико-хімічні характеристики і дані елементного аналізу піразолів 7 – 9.

| Речовина | R | R ₁ | R ₂ | Температура плавлення, °C | Вихід, мас. % | Молекулярна формула | Практичний вміст N, % / Теоретичний вміст N, % / відносна похибка, % |
|----------|---|------------------------------------|----------------|---------------------------|---------------|--|--|
| |  | | | | | | |
| 7 | H | Ph | Ph | 119,0 | 50 | C ₂₂ H ₁₆ N ₄ | 16,67/16,65/0,12 |
| 8 | Me | Ph | Ph | 101,0 | 52 | C ₂₃ H ₁₈ N ₄ | 16,01/15,9/0,13 |
| 9 | H | 4-MeOC ₆ H ₄ | Ph | 105,0 | 56 | C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O | 15,31/15,29/0,13 |

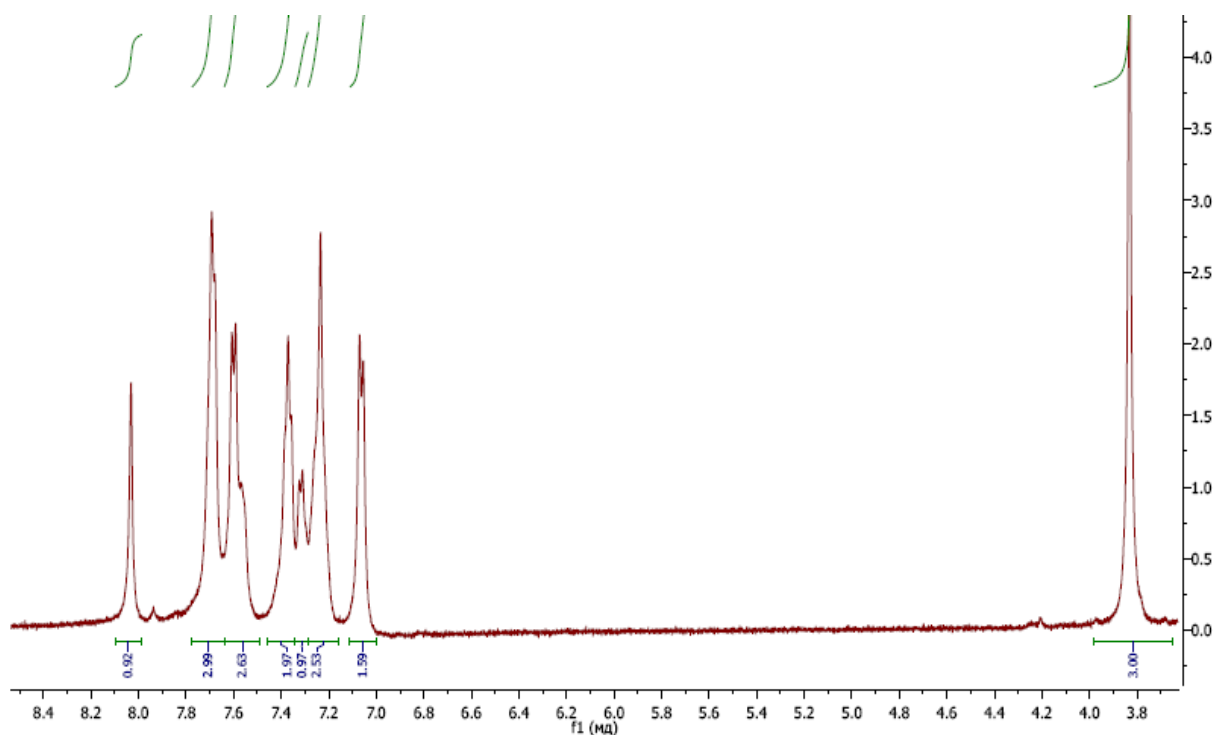


Рис. 3.3 – Спектр ЯМР¹H 2-піразолу 7 (ДМСО-d₆)

Таблиця 3.5 – Характеристики спектрів ЯМР ^1H піразолів 7 – 9

| Піразол | Хімічний зсув, δ (м.ч.); мультиплетність; КССВ, J (Гц) |
|---------|---|
| 7 | 7,14 – 7,69(14H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 12,93(1H, уш.с, NH) |
| 8 | 3,93(1H, с, NCH_3); 7,05 – 7,63(14H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 12,93(1H, уш.с, NH) |
| 9 | 3,71(3H, с, OCH_3); 7,14 – 7,71(13H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 12,98(1H, уш.с, NH) |

3.3. Квантово-хімічне моделювання спектральних характеристик та будови похідних піразоліну і піразолу

Молекулярна геометрія досліджуваних гетероциклічних була оптимізована на прикладах окремих сполук 1 і 7, котрі не містять замісників у бензенових кільцях за методом функціоналу електронної густини DFT за розрахунковою схемою 3lур/cc-pvdz [42].

В таблиці 3.6 показано, що молекули досліджуваних піразолів і піразолінів, як і очікувалося, виявилися значною мірою непланарними.

У похідної піразоліну 1 ядро бензену в положенні 5 циклу піразоліну виходить з його площини на кути приблизно 90° . Супряження між цим кільцем і π -системою піразолінового циклу відсутнє внаслідок його приєднання до гетероциклу через насичений вуглецевий атом.

Слід зазначити, що атом нітрогену піразолінового циклу значною мірою набуває форми піраміди. Це виявляється у відхиленні суми утворених ним валентних кутів від значення 360° , що відповідає гібридному валентному стану sp^2 .

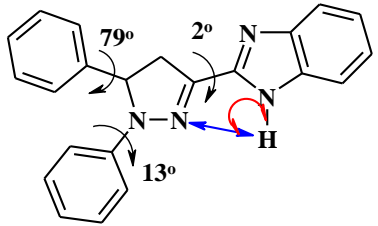
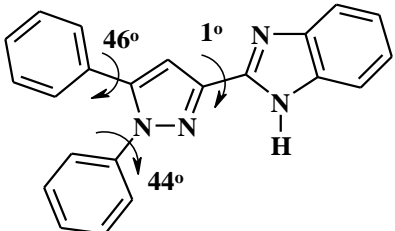
Також показником відхилення у форму піраміди є відхилення цього атома нітрогену в положенні 1 гетероциклу піразоліну від площини, яку можна провести через три його сусідні атоми, що становить $0,11 - 0,13 \text{ \AA}$.

Бензімідазольний фрагмент і гетероциклічний піразоліновий цикл лежать в одній площині. Кут між площинами цих двох фрагментів у базисах, що вказані вище, не перевищує один – два градуси.

З наукової точки зору цікаво було оцінити шляхом розрахунків можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку за участю достатньою мірою кислотного угруповання N–H бензімідазольного біциклу і основного атома нітрогену в положенні 2 піразолінового циклу.

Відстань між кислотним і основним центрами цих угруповань становить 2,6 – 2,7 Å, тобто цілком ймовірне утворення слабкого водневого зв'язку.

Таблиця 3.6 – Геометрія молекул похідних піразоліну й піразолу в основному стані

| Сполука | Будова молекули та кути між площинами циклів | Параметри атома N центрального гетероциклу | | Відстань NH–N | Кут NHN |
|---------|---|--|--|---------------|---------|
| | | Сума валентних кутів при атомі N 1 | Відхилення атома N 1 від площини через пов'язані з ним атоми | | |
| 1 |  | 358,3° | 0,11 Å | 2,67 Å | 91° |
| 7 |  | 359,9° | 0,03 Å | 2,59 Å | 93° |

Однак кути NHN цих сполук є у межах $91 - 93^\circ$, що у відповідності до критеріїв формування водневих зв'язків, дає змогу виключити можливість її утворення та існування. Для остаточної відповіді на питання відносно існування внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, були проведені розрахунки в рамках теорії атомів в молекулі, котрі показали відсутність критичної точки $3 - 1$ у просторі між цими атомами нітрогену та гідрогену.

Цей фактор остаточно підтвердив відсутність існування внутрішньомолекулярних водневих зв'язків. Разом з тим, відсутність лише електростатичної взаємодії між цими угрупованнями виключити не можна. Така взаємодія виступає одним з факторів, що сприяє просторовому розташуванню піразолінового й бензімідазольного гетероциклів досліджуваних молекул речовин в одній площині.

При утворенні гетероароматичного піразольного циклу повного відновлення кон'югації між усіма ароматичними і гетероароматичними фрагментами молекули **7** не відбувається. Це спричиняє той факт, що цикли, уведені в положення **1** і **5** піразольного кільця через стеричні труднощі не можуть бути розташовані у одній площині. У випадку речовини **7** обидва бензенові кільця утворюють з піразольним циклом кути $44 - 46^\circ$.

Таким чином, на підставі зроблених розрахунків можна зробити висновок, що хромофорну систему похідних піразоліну **1** будуть формувати центральний гетероцикл, бензольний фрагмент в положенні **1**, а також бензімідазольний біцикл в положенні **3**.

У тій самій ситуації хромофорна система піразолу **7** включає піразольний і бензімідазольний фрагменти.

Вплив решти бензенових ядер, що входять до складу молекул **1** і **7**, на характер і положення смуг поглинання буде значною мірою ослабленим.

Електронні спектри, а також характер перерозподілу електронної густини в молекулах досліджуваних речовин при переході їх у збуджений стан були модельовані у рамках наближення ESSA, у яких передбачений розрахунок спеціальних квантово-хімічних показників – чисел локалізації

електронного збудження L_i на окремих атомах, які можуть бути об'єднані у більш складні структурні фрагменти, а саме, окремі гетероцикли або карбоцикли, які входять до складу досліджуваної молекули, а також числа переносу заряду l_{ij} , котрі показують, яким саме чином проходить перерозподіл електронної густини між гетероциклами та карбоциклами при переході молекули речовини у збуджений стан.

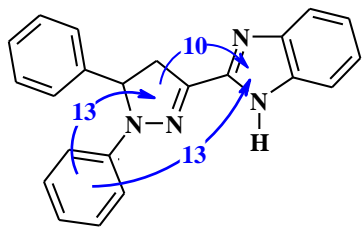
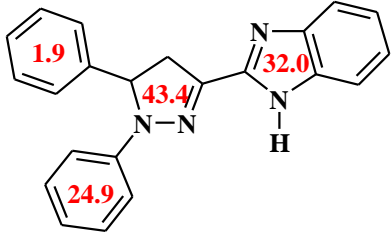
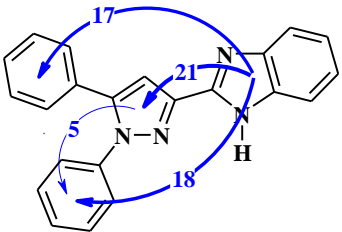
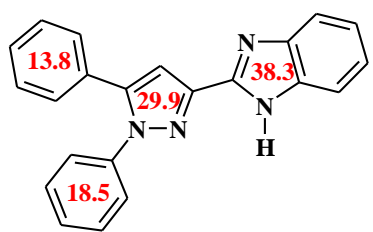
Число переносу заряду в квантово-хімічних розрахунках є найбільш інформативним показником у порівнянні з іншими, оскільки воно відображає не лише абсолютні значення електронної густини, але й напрямки перерозподілу електронної густини в процесі переходу молекули у збуджений стан.

Квантово-хімічні розрахунки досліджуваних молекул показані в таблиці 3.7, у якій f – це сила осцилятора електронного переходу, $\Delta\mu$ – векторна різниця дипольних моментів збудженого та основного станів молекули.

Як ми бачимо з одержаних даних квантово-хімічних розрахунків, при переході молекули 1 у збуджений стан бензімідазольний гетероцикл виявляє електроноакцепторні властивості по відношенню до піразолінового циклу. Однак при окисненні піразолінового циклу і переході його в піразольний цикл характер перерозподілу електронної густини кардинально змінюється на протилежний, коли вже бензімідазольний біцикл стає джерелом електронної густини для решти фрагментів усієї молекули.

Описаний перерозподіл електронної густини зумовлює суттєве збільшення полярності молекул 1 і 7 при їхньому переході у збуджений стан, це видно із значення дипольного момента у таблиці 3.7. Це в свою чергу дозволяє передбачає наявність значної сольватофлуорохромії в досліджуваних сполук.

Таблиця 3.7 – Спектральні характеристики і перерозподіл електронної густини при переході у нижній синглетний збуджений стан в молекулах похідних піразоліну та піразолу.

| Сполука | Параметри електронного переходу $S_0 - S_1$ | Перерозподіл електронної густини l_{ij} | Локалізація електронного збудження L_i |
|---------|---|--|--|
| 1 | $26\ 861\ \text{см}^{-1}$ 371 нм $f = 0,82$ $\Delta\mu = 10\ \text{D}$ |  |  |
| 7 | $31\ 910\ \text{см}^{-1}$ 315 нм $f = 0,31$ $\Delta\mu = 22\ \text{D}$ |  |  |

Характер перерозподілу електронної густини суттєво впливає також на розташування довгохвильового переходу у спектрах абсорбції. Так, окиснення ненасиченого циклу піразоліну в гетероароматичний піразол 1 \rightarrow 7 призводить до короткохвильового зміщення у спектрі абсорбції майже на $6000\ \text{см}^{-1}$.

Експериментальні результати дослідження спектральнофлуоресцентних характеристик піразолінів 1 – 6 представлені в таблиці 3.8.

Похідна бензімідазоліпіразоліну 1 флуоресцює в зеленому діапазоні видимого спектра із квантовим виходом близько 0,3. Величина Стоксового зсуву певною мірою збільшена відносно середніх значень для гетероароматичних органічних сполук і становить близько $6000\ \text{см}^{-1}$. Це вказує на певний релаксаційний процес у збудженому стані.

Таблиця 3.8 – Спектрально-флуоресцентні властивості піразолінів в ацетонітрилі

| Сполука | ν , cm^{-1} поглинання | ν , cm^{-1} флуоресценції | $\Delta\nu$, cm^{-1} | Квантовий вихід, ϕ , % |
|---------|--|---|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 27400 | 20800 | 6600 | 27 |
| 2 | 24100 | 18400 | 5700 | 24 |
| 2 | 24200 | 18400 | 5800 | 36 |
| 4 | 28100 | 22000 | 6100 | 54 |
| 5 | 28400 | 22700 | 5700 | 60 |
| 6 | 26700 | 20800 | 5900 | 38 |

Швидше за все, цим або подібним процесом може бути сплющення гетероциклу піразоліну, яке супроводжується зменшенням ступеня пірамідизації атома нітрогену в положенні 1. Крім цього не виключений значний сольватохромний внесок у величину Стоксового зсуву у такому сильно полярному розчиннику, як ацетонітрил.

Якщо замісник введений у бензенове кільце в положенні 5, яке не є кон'югованим з основним флуорофорним фрагментом молекули, закономірно не спричиняють суттєвого впливу на положення спектрів поглинання і флуоресценції.

Диметиламіногрупа у бензеновому кільці 5 певною мірою знижує квантовий вихід, що може бути пов'язаним із гасінням флуоресценції в результаті внутрішньомолекулярного переносу електрона неподіленої пари атома нітрогену на збуджений хромофорний фрагмент.

Полярний розчинник сприяє реалізації цього фотохімічного процесу.

Слід також відмітити практичне співпадіння усіх фотофізичних параметрів бензімідазольної похідної піразоліну і з її N-метильним аналогом 2. Це свідчить про експериментальне підтвердження висновку про

відсутність у досліджуваних речовин внутрішньомолекулярного водневого зв'язку типу $\text{NH}\cdots\text{N}$. Висновок зроблений на підставі результатів квантово-хімічних розрахунків.

З іншого боку, міжмолекулярний водневий зв'язок тут не виявляє себе через низькі концентрації люмінофорів у розчинах.

Піразольні похідні 7 – 9, які отримані шляхом окиснення відповідних піразолінів діоксидом мангану, мають флуоресценцію у видимій фіолетовій ділянці спектра, також для них характерний значний короткохвильовий зсув при поглинанні і випусканні.

Експериментальні результати дослідження спектральнофлуоресцентних характеристик синтезованих піразолів 7 – 9 представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Спектрально-флуоресцентні властивості піразолів

| Сполука | ν , cm^{-1} поглинання | ν , cm^{-1} флуоресценції | $\Delta\nu$, cm^{-1} | Квантовий вихід, ϕ , % |
|---------|--|---|--------------------------------|--------------------------------|
| 7 | 33100 | 25600 | 7500 | 91 |
| 8 | 32700 | 25500 | 7200 | 80 |
| 9 | 32500 | 25300 | 7200 | 78 |

Явище флуоресценції в цілому характерне для досліджуваного класу речовин. Аналогічний результат був одержаний нами при проведенні квантово-хімічних розрахунків.

Не можна не звернути увагу на дуже високі квантові виходи досліджуваних піразолів, що сягають 0,78 – 0,91.

Стоксові зсуви флуоресценції представників цих піразолів також помітно збільшені ад жо $7000 - 8000 \text{ cm}^{-1}$. Це може бути пов'язано як із сплюсненням їх початково непланарних молекул у збудженому стані, так і з

високими сольватними внесками, які були нами передбачені при проведенні квантово-механічного моделювання.

За результатами проведених досліджень можна зробити кілька загальних висновків, а саме: синтез піразолінів на основі енонів бензімідазольного ряду найкраще проводити у кислотному спиртово-водному середовищі.

Проте, якщо в цинамоїльній частині вихідної молекули α,β -ненасиченого кетону наявний електроноакцепторний замісник або у фрагменті з розвиненою π -системою, цей фактор чинить перешкоди для утворення цільового гетероциклу найбільш ймовірно через зниження ступеня електрофільності β -вуглецевого фрагмента карбонільного компонента ненасиченого кетону.

Для окиснення піразолінів у піразоли в ході роботи були розглянуті дві системи. Першою є пероксид нікелю. Причому його основним недоліком є необхідність використання свіжовиготовленого реагенту. Другою системою є діоксид марганцю в середовищі бензену, який ми використали практично.

При цьому було встановлено, що наявність N,N-диметиланілінового фрагменту в положенні 5 похідних 2-піразоліну чинить перешкоду процесу окиснення ненасиченого гетероциклу.

Квантово-хімічний аналіз будови і спектрально-люмінесцентних характеристик синтезованих піразолінів дав змогу виключити можливість виникнення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в їхніх молекулах, а також показав, що електронна густина в процесі збудження молекули перерозподіляється між центральним ядром і замісниками в 1 і 3 положеннях. При цьому бензімідазольний фрагмент виступає у ролі електроноакцептора.

Аналогічні розрахунки для молекул синтезованих піразолів дозволили оцінити ступінь акопланарності гетероциклічної системи, а також показали, що більш сильно виражені електроноакцепторні властивості піразольного

гетероциклу спричиняють те, що бензімідазольний радикал стає електронодонором.

Також були виявлені й охарактеризовані ефективні й перспективні люмінофорні речовини з серії бензімідазольних похідних піразолу із високими квантовими виходами 78 – 91 %.

ВИСНОВКИ

У ході виконання магістерської роботи був проведений огляд джерел науково-технічної інформації, підібрані і відпрацьовані оптимальні методики синтезу 2-піразолінів і піразолів, вивчений специфічний вплив гетероциклічних ядер бензімідазолу та імідазолу на синтез, будову, фізичні, хімічні та фізико-хімічні властивості похідних 2-піразолінів та піразолів:

1. Методами елементного та ЯМР¹H-аналізу підтвержені склад і будова досліджуваних піразолінів і піразолів.

2. Синтез піразолінів на основі халконів бензімідазольного ряду найкраще проводити у кислотному спиртово-водному середовищі. Якщо в цинамоїльній частині вихідного халкону є електронно-акцепторний замісник або у фрагменті з розвиненою π -системою, цей фактор чинить перешкоди для утворення цільового гетероциклу.

3. Для окиснення піразолінів у піразоли була використана система з діоксиду марганцю в середовищі бензену. Встановлено, що наявність N,N-диметиланілінового фрагменту в положенні 5 похідних 2-піразоліну чинить перешкоду процесу його окиснення.

4. Квантово-хімічний аналіз будови і спектрально-люмінесцентних характеристик синтезованих піразолінів дав змогу виключити можливість виникнення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в їхніх молекулах, а також показав, що електронна густина в процесі збудження молекули перерозподіляється між центральним ядром і замісниками в 1 і 3 положеннях. При цьому бензімідазольний фрагмент виступає у ролі електроноакцептора.

5. Аналогічні розрахунки для молекул синтезованих піразолів дозволили оцінити ступінь акомпланарності гетероциклічної системи, а також показали, що більш сильно виражені електроноакцепторні властивості піразольного гетероциклу спричиняють те, що бензімідазольний радикал стає електронодонором.

6. Також були виявлені й охарактеризовані ефективні й перспективні люмінофорні речовини з серії бензімідазольних похідних піразолу із високими квантовими виходами 78 – 91 %.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. / За заг. ред. проф. В. П. Черних. – 2-ге вид. випр. і доп. – Х.: Вид-во. НфаУ; Оригінал, 2008. – 752 с. іл.
2. Красовицкий Б. М. Органические люминофоры / Б. М. Красовицкий, Б. М. Болотин // С.-Пб. – Химия, – 2006. – С. 91 – 103.
3. S. Sharma Review on Synthesis of Bioactive Pyrazoline Derivatives / S. Sharma, Sandeep Kaur, Tania Bansal & Jyoti Gaba // Chemical Science Transactions. 2014. – Vol. 3 (3), p. 861 – 875.
4. Органічна хімія: навч. посіб. / М. Д. Обушак, Є. Є. Біла // Львів : ЛНУ ім. Івана Франка, – 2004. – 203 с.: рис. – Бібліогр.: с. 201.
5. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ. / Т. Джилкрист // М.: Мир, 2006. – 464 с.
6. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс // М.: Химия, – 2001. – 447 с.
7. McMurry J. Organic Chemistry / John McMurry // 6 ed. – Thomson Books, – 2004. – 1176 p.
8. Solomons N. W. Y. Organic Chemistry / N. W. Y. Solomons, C. B. Fryhle // 7 ed. – N. Y.: John Wiley & Sons, 2000. – 1258 p.
9. Morrison R. T. Organic Chemistry / R. T. Morrison, R. N. Boyd // 5 ed. – Allyn and Bacon, Inc. – 2007. – 1403 p.
10. Mustafa A., Freifel A. M. // J. Org. Chem. 2009. – Vol. 24. – p. 1470.
11. Tokes A. L., Szollosy A., Levai A. // Acta Chem. Hung. – 2003. – Vol. 112. – p. 335.
12. Dadiboyena Sureshababu. A Novel Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles through a Spiro-pyrazoline Intermediate via a Tandem 1,3-Dipolar Cycloaddition/Elimination / Sureshababu Dadiboyena, Edward J. Valente, & Ashton T. // Hamme Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50(3). – p. 291.

13. Dadiboyena Sureshbabu. Synthesis and Tautomerism of Spiro-Pyrazolines / Sureshbabu Dadiboyena, Edward J. Valente, & Ashton T. // *Hamme Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55(14). – p. 2208–2211.

14. Vandana Sharma. Synthesis and Biological Activity of Some 3, 5-Diarylisoxazoline Derivatives: Reaction of Substituted Chalcones with Hydroxylamine Hydrochloride / Vandana Sharma, K. V. Sharma // *I-Journal of Chemistry.* – 2010, Vol. 7 (1), p. 203 – 209.

15. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Уоллиса. Ч. 3 Азотсодержащие соединения / Под ред. И. О. Сазерленда. Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова, Л. В. Бакиновского. – М.: Химия, – 2002. – 278 с.

16. Svaristava M. M. Polarographic Studies of Kinetics of Electrode Reaction of Benzalacetophenone / M. M. Svaristava, Mukhtar Singh & S. N. Svaristava // *Indian Journal of Chemistry.* – 2004, Vol. 23 A, – pp. 591 – 592.

17. Schmid Y. H. Organic Chemistry / Y. H. Schmid // Mosby, – 2006. – 1208 h.

18. Десенко С. М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов – Харьков : Фолио, 2008. – 148 с.

19. Терней А. Современная органическая химия: в 2 ч. – М.: Мир. – 2011. – Т. 2. – 651 с.

20. Dhar D. N. The Chemistry of Chalcones and Related Compounds / D. N. Dhar // New York.: A Wiley Interscience Publication, 2001 – 285 p.

21. Митина В. Г. Проблемы физической органической химии (строение, спектрально-люменесцентные и фотохимические свойства ненасыщенных кетонов и 2-пиразолинов. – Харьков.: Изд-во при Харьк. ун-те, 1999. – 152 с.

22. Lévai A. Synthesis of 1-Substituted 3,5-Diaryl-2-pyrazolines by the Reaction of α,β -Unsaturated Ketones with Hydrazines / Albert Lévai & József Jekö // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2006, Vol. 43 (1). – pp. 111 – 115.

23. Martins D. Antioxidant potential of new pyrazoline derivatives to prevent oxidative damage / D. M, Martins, B. G. Torres, P. R. Spohr, P. Machado,

H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, T. Emanuelli // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2009, Vol. 104 (2). – pp. 107 – 112.

24. Pu Su Zhao. Comparative study on two 2-pyrazoline derivatives with experimental and theoretical methods / Pu Su Zhao Rong, Qing Li Xiao, Jun Sun // *Structural Chemistry.* – 2009, Vol. 20 (3). – pp. 443 – 451.

25. Ластухін Ю. О. Органічна хімія / Ю. О. Ластухін, С. А.Воронов: Підруч. для вищ. навач. закл. – Львів: Центр Європи, 2001. – 814 с.

26. Jonathan B. Grimm. A Divergent Approach to the Synthesis of 3-Substituted-2-pyrazolines: Suzuki Cross-Coupling of 3-Sulfonyloxy-2-pyrazolines / Jonathan B. Grimm, Kevin J. Wilson & David J. Witter // *J. Org. Chem.* – 2009, Vol. 74 (16). – pp. 6390 – 6393.

27. De los Santos J. M. A Convenient Synthesis of Substituted Pyrazolidines and Azaproline Derivatives through Highly Regio- and Diastereoselective Reduction of 2-Pyrazolines / J. M. de los Santos, Y. López, D. Aparicio & F. Palacios // *J. Org. Chem.* – 2008, Vol. 73 (2). pp. 550 – 557.

28. Bauer U. Parallel solution phase synthesis of N-substituted 2-pyrazoline libraries / U. Bauer, B. J. EgnerIngemar & N. M. Berghult // *Tetrahedron Letters.* – 2000. – Vol. 41 (15). – pp. 2713 – 2717.

29. Azarifar Davood. Microwave-Assisted Synthesis of Some 3,5-Arylated 2-Pyrazolines / Davood Azarifar & Hassan Ghasemnejad // *Molecules.* – 2003. – Vol. 8(8), pp. 642 – 648.

30. Бобровик Л. Д. Органічна хімія / Л. Д. Бобровик, В. М. Руденко, П. О. Лезенко: Підруч. для вищ. навач. закл. – К.: Ірпінь: ВТФ «Перун», 2002. – 544 с.

31. Joshi Geeta. Synthesis, characterization and fluorescence studies of 3,5-diaryl substituted 2-pyrazolines / Geeta Joshi, Pant Pramod Singh, Negi B. S. Rawat // *Spectrochimica.* – 2011. – Vol. 78 (3). – pp. 1075 – 1079.

32. Habraken C. L. Pyrasoles. The Resonance Interaction in 4-nitro- and 4-nitrosopyrasoles. Ionisation Constants, Ultraviolet and Visible Spectra / C. L.

Habraken, C. I. M. Beenakker, J. Brusec // *Heterocycl. Chem.* – 2012. Vol. 21 (2). – pp. 939 – 941.

33. Kaur H. From Early Spin-trapping Experiments to Acyl Nitroxide Chemistry: Synthesis of Spin Trapping with a Watersoluble Nitrosopyrasole Derivative / H. Kaur & M. J. Perkins // *Can. J. Chem.* – 2012. – Vol. 60. – pp. – 1587 – 1593.

34. Lagercrantz C. ESR Spectra of Nitroxide Radicals Formed from same 4-nitrosopyrasole Derivatives in the Trapping of $-\text{CH}_2\text{OH}$ and $-\text{CH}_3$ / C. Lagercrantz // *Acta Chem. Scand.* – 2019. – Vol. 43. – pp. 503 – 505.

35. Гороновский И.Т., Краткий справочник по химии / И. Т. Гороновский, Ю. П. Назаренко, Е. Ф. Некряч. К.: Наукова думка, 1987. – 830 с.

36. Bader R. F. W. A Quantum Theory of Molecular Structure and its applications / R. F. W. Bader // *Chem. Rev.* – 2001. – Vol. – 91. – pp. 893 – 928.

37. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; за ред В. П. Черних. – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 592 с. : іл.

38. Аналітична хімія. Якісний та кількісний аналіз : навч. конспект лекцій / В. В. Болотов, О. М. Свечнікова, М. Ю. Голік [та ін.] ; за ред. В. В. Болотова. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 424 с.

39. Новіков О. І. Фізичні методи дослідження речовини / О. І. Новіков, А. О. Дорошенко, С. Ю. Петрухін. – Х.: ФВП НТУ «ХПІ», 2013. – 336 с.

40. Ezhumalai D. Aggregation induced emission (AIE)-active N-arylated ferrocenyl pyrazole-based push-pull chromophores: Structural, photophysical, theoretical and effect of substitution on second-order non-linear optical properties / D. Ezhumalai, M. Kamini, T. Krishnan, P. Nallasamy // *Applied Organometallic Chemistry.* – 2015. – Vol. 35 (3). – pp. 6138 – 6141.

41. Lévai A. Synthesis of Pyrazolyl-2-pyrazolines by Treatment of 3-(3-Aryl-3-oxopropenyl)chromen-4-ones with Hydrazine and Their Oxidation to

Bis(pyrazoles) / A. Lévai, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, I. Alkorta, J. Elguero, J. Jekö // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2004. Vol. 22. – pp. 4672 – 4679.

42. Bader R.F.W. Bond Paths are not chemical bonds / R.F.W. Bader // *Journal of Physical Chemistry*. – 2009. – Vol. 113 (24). – pp. 10391 – 10396.